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
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 緒言 9
2.5.1.2 適応症、用法・用量（案） 9
2.5.1.3 背景 11
2.5.1.3.1 転移性非小細胞肺癌 11
2.5.1.3.2 転移性非小細胞肺癌における一次治療の進展 12
2.5.1.3.3 転移性非小細胞肺癌に対する現行の一次治療 12
2.5.1.3.4 アンメット・メディカル・ニーズ 13
2.5.1.4 科学的根拠 13
2.5.1.4.1 トレメリムマブの作用機序 13
2.5.1.4.2 デュルバルマブの作用機序 14
2.5.1.4.3 トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の根拠 14
2.5.1.4.4 POSEIDON 試験（評価試験）におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の根拠 14
2.5.1.5 臨床開発プログラム 15
2.5.1.5.1 本承認申請に含まれる臨床試験 15
2.5.1.5.2 本承認申請に用いるデータセット 19
2.5.1.5.2.1 有効性 19
2.5.1.5.2.2 安全性 19
2.5.1.5.2.3 臨床薬理 20
2.5.1.5.3 承認状況及び規制当局との主な相談内容 20
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 22
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 23
2.5.3.1 薬物動態 23
2.5.3.1.1 トレメリムマブ 23
2.5.3.1.2 デュルバルマブ 23
2.5.3.2 薬力学 24
2.5.3.3 免疫原性 24
2.5.3.3.1 トレメリムマブ 24
2.5.3.3.2 デュルバルマブ 24
2.5.3.4 曝露量-反応関係 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 POSEIDON 試験（評価資料）の試験デザイン 26
2.5.4.2 POSEIDON 試験（評価資料）の結果 31
2.5.4.2.1 患者集団の概要 31
2.5.4.2.2 多重検定手順の結果 32
2.5.4.2.3 主要な有効性の結果 34
2.5.4.2.4 生存ベネフィットの概要 35
2.5.4.2.5 副次的評価項目の臨床的ベネフィットの概要 38
2.5.4.2.5.1 無増悪生存期間（RECIST1.1 に基づく独立中央評価） 38
2.5.4.2.5.2 客観的奏効率及び奏効期間 41
2.5.4.2.5.3 患者報告アウトカム 41
2.5.4.3 参考資料とした試験の有効性結果の要約 41
2.5.4.3.1 MYSTIC 試験 42
2.5.4.3.2 NEPTUNE 試験 43
2.5.4.4 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用 43
2.5.4.4.1 T + D + SoC 併用療法における標準化学療法の作用 45
2.5.4.4.2 T + D + SoC 併用療法におけるデュルバルマブの作用 45
2.5.4.4.3 T + D + SoC 併用療法におけるトレメリムマブの作用 48
2.5.4.4.4 各有効成分の作用のまとめ 52
2.5.4.5 臨床的有効性に関する全般的な結論 53
2.5.5 安全性の概括評価 53
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 54
2.5.5.2 臨床的安全性データ：曝露状況 54
2.5.5.3 有害事象の評価 55
2.5.5.3.1 有害事象の概要 55
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 56
2.5.5.3.3 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 56
2.5.5.3.4 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象 56
2.5.5.3.5 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（imAE） 57
2.5.5.3.6 注入に伴う反応 60
2.5.5.3.7 抗薬物抗体に関連する有害事象 60
2.5.5.3.8 臨床検査値 60
2.5.5.3.9 バイタルサイン、心電図及び身体所見 61
2.5.5.3.10 各単剤の作用 61
2.5.5.3.11 POSEIDON 試験と T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool の全般的な安全性プロファイルの比較 63
2.5.5.3.12 特別な患者集団及び状況下における安全性 66
2.5.5.3.13 副作用 67
2.5.5.4 市販後安全性報告 68
2.5.5.5 安全性に関する全般的結論 68
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 69
2.5.6.1 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法による転移性非小細胞肺癌の一次治療の背景 69

2.5.6.2 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィット 72
2.5.6.3 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のリスク 75
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 77
2.5.6.5 付録 77
2.5.7 参考文献 78

表目次

表 1 トレメリムマブの生物学的製剤承認申請における適応症、用法・用量（案） ... 10
表 2 デュルバルマブに関する適応症、用法・用量（案） 11
表 3 本承認申請に含まれる臨床試験の概要 16
表 4 有効性データセット 19
表 5 安全性データセット 19
表 6 臨床薬理及び薬物動態データセット 20
表 7 米国食品医薬品局との主な相談内容 21
表 8 有効性結果の概要（最大解析対象集団） 35
表 9 POSEIDON 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の主な類似点及び相違点 41
表 10 POSEIDON 試験における各有効成分の作用 44
表 11 有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 55
表 12 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 imAE の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 59
表 13 有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 61
表 14 POSEIDON 試験及び安全性併合集団における有害事象の概要 64
表 15 転移性非小細胞肺癌の一次治療状況下における免疫療法の重要な臨床試験 71

図目次

図 1 POSEIDON 試験のデザイン 27
図 2 多重検定手順に基づいた試験結果 33
図 3 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 37
図 4 POSEIDON 試験における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 40

図 5 POSEIDON 試験における無増悪生存期間（上）及び全生存期間（下）の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群） 46

図 6 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群［上］）及び（PD-L1 TC<1%解析対象集団、全投与群［下］） 50

図 7 プログラムによる免疫介在性の有害事象の判定手順 58

図 8 T + D + SoC レジメンのベネフィットの概要 73

図 9 T + D + SoC レジメンのリスクの概要 76

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity：抗体依存性細胞傷害
APF12	alive and progression free at 12 months：（無作為割付け後）12 カ月時点の無増悪生存割合
ALB	serum albumin：血清中アルブミン値
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve：血清中濃度-時間曲線下面積
BRAT	benefit:risk assessment tool：ベネフィット・リスクの評価ツール
BICR	blinded independent central review：盲検下での独立中央評価
BLA	biologics license application：生物学的製剤承認申請
BOR	best objective response：最良総合効果
bTMB	blood tumor mutational burden：血中腫瘍遺伝子変異量
bTMB≥12	Blood tumor mutational burden ≥12 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 12 変異以上
bTMB≥16	Blood tumor mutational burden ≥16 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 16 変異以上
bTMB≥20	Blood tumor mutational burden ≥20 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 20 変異以上
CCTG	Canadian Cancer Trials Group
CD	cluster of differentiation：白血球分化抗原（群）
CI	confidence interval：信頼区間
CL	clearance：全身クリアランス
C_{min}	minimum serum concentration：最低血清中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event(s)：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
DCO	data cut-off：データカットオフ
DoR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
ES-SCLC	extensive-stage disease small cell lung cancer：進展型小細胞肺癌
FAS	full analysis set：最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HR	hazard ratio：ハザード比
ICI	immune checkpoint inhibitor：免疫チェックポイント阻害剤
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa：免疫グロブリン G1κ
IgG2	immunoglobulin G2：免疫グロブリン G2
imAE	immune-mediated adverse event：免疫介在性の有害事象

略語及び専門用語	用語の説明
ISE	Integrated summary of efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	intent-to-treat
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-1	programmed cell death-1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
PFS2	time from randomisation to second progression：無作為割付け後 2 回目の病勢進行までの期間
PS	performance status
Q2W	every 2 weeks：2 週間毎（の投与）
Q3W	every 3 weeks：3 週間毎（の投与）
Q4W	every 4 weeks：4 週間毎（の投与）
QoL	quality of life：生活の質
RECIST（1.1）	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours（, version 1.1）：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（、バージョン 1.1）
ROS1	ROS proto oncogene 1 receptor tyrosine kinase：ROS 癌原遺伝子 1 受容体チロシンキナーゼ
sBLA	supplemental Biologic License Application：生物製剤承認一部変更申請
SoC	standard of care：標準化学療法
TC	tumor cell：腫瘍細胞
V_1	central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積

取決め

治験依頼者

本概要では、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。

試験名及び試験番号

試験の D コードは最初の引用時並びに試験の叙述的記載及び試験一覧表で試験名とともに示し、最初の引用以降は試験名のみを示した（例：文書を通して D419MC00004 は POSEIDON と表記）。試験名がない場合は、試験の D コードは最初の引用時のみに示し、数字が重複しない限り、以降は最後の 2～4 桁の数字のみを示した（例：06 試験）。

原薬

臨床に関する概括評価及び臨床概要では、治験成分記号 MEDI4736 及び MEDI1123 の代わりに一般名であるデュルバルマブ及びトレメリムマブを用いる。ただし、治験実施計画書などの試験固有の文書では、治験成分記号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、臨床薬理試験の 2 項を指す場合には、「臨床薬理試験 2.7.2.2 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、「臨床的安全性　表 5 参照」のように記載する。治験総括報告書の内容を相互参照する際には、「POSEIDON 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（POSEIDON 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。他の出力文書を相互参照する際には、「Integrated Summary of Safety（ISS）の表 1 参照」のように記載する。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

アストラゼネカ社（「治験依頼者」）は、転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者の一次治療を適応として、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法（SoC）の併用療法に対する販売承認を得るために、米国で生物学的製剤承認申請（BLA）を提出している。

トレメリムマブは細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4（CTLA-4）を標的とするモノクローナル抗体である。本申請日時点で、トレメリムマブが承認された地域はない。

デュルバルマブは programmed cell death ligand-1（PD-L1、別名：B7-H1、CD274）を標的とするモノクローナル抗体である。デュルバルマブは、白金製剤を含む同時化学放射線療法後に進行が認められない切除不能な III 期 NSCLC の治療薬として承認されている（BLA-761069/S-002）。また、デュルバルマブは進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）の一次治療を適応として、標準化学療法との併用療法でも承認されている（BLA-761069/S-018）。そのため、申請者はトレメリムマブに対するこの最初の BLA と並行して、適応症（案）として転移性 NSCLC を対象としたデュルバルマブとトレメリムマブ及び標準化学療法の併用療法の有効性について、BLA-761069 に追加データとして提出している。

本概括評価の目的は、添付文書に記載された有効性、安全性、並びに臨床薬理及び薬物動態に関する見解を裏付け、対象患者集団へのトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用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

また、本概括評価は、申請者が世界各国の規制当局に提出した資料の裏付けにもなるものである。

2.5.1.2 適応症、用法・用量（案）

トレメリムマブの BLA における適応症、用法・用量（案）を表 1 に示す。

表 1　　トレメリムマブの生物学的製剤承認申請における適応症、用法・用量（案）

Proposed indication	Tremelimumab in combination with durvalumab and platinum based chemotherapy is indicated for the first line treatment of adult patients with metastatic NSCLC with no sensitizing EGFR mutations or ALK genomic tumor aberrations.
Proposed dosage	Patients with a body weight of 30 kg and more: *During chemotherapy:* 75 mg[1] in combination with durvalumab 1500 mg[2] and platinum-based chemotherapy[3] every 3 weeks (21 days) for 4 cycles *Post-platinum chemotherapy:* Durvalumab 1500 mg every 4 weeks and histology based pemetrexed maintenance[4] therapy every 4 weeks A fifth dose of tremelimumab 75 mg[5,6] should be given at Week 16 alongside durvalumab Dose 6 Patients with a body weight of less than 30 kg: *During chemotherapy:* 1 mg/kg[1] in combination with durvalumab 20 mg/kg[2] and platinum-based chemotherapy[3] every 3 weeks (21 days) for 4 cycles *Post-platinum chemotherapy:* Durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks and histology-based pemetrexed maintenance[4] therapy every 4 weeks A fifth dose of tremelimumab 1 mg/kg[5,6] should be given at Week 16 alongside durvalumab Dose 6
Duration of treatment	Until disease progression or unacceptable toxicity or until a maximum of 5 doses is reached, whichever occurs earlier

1. During chemotherapy, administer tremelimumab first; followed by durvalumab and then platinum-based chemotherapy on the day of dosing.
2. When tremelimumab is administered in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy, refer to the Prescribing Information for durvalumab for dosing information.
3. When tremelimumab is administered in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy, refer to the Prescribing Information for nab-paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed and carboplatin or cisplatin for dosing information.
4. Based on Investigator decision for non-squamous patients only.
5. In the case of dose delay(s), a fifth dose of tremelimumab can be given after Week 16.
6. If patients receive fewer than 4 cycles of platinum-based chemotherapy, the remaining cycles of tremelimumab (up to a total of 5) should be given during the post-platinum chemotherapy phase.

デュルバルマブに関する適応症、用法・用量（案）を表 2 に示す。

表 2　　デュルバルマブに関する適応症、用法・用量（案）

Proposed indication	Durvalumab in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic NSCLC with no sensitizing EGFR mutation or ALK genomic tumor aberrations.
Proposed dosage	Patients with a body weight of 30 kg and more: *During chemotherapy:* 1500 mg[1] in combination with tremelimumab 75 mg[2] and platinum based chemotherapy[3] every 3 weeks (21 days) for 4 cycles, *Post-platinum chemotherapy:* 1500 mg every 4 weeks and histology based pemetrexed[4] maintenance therapy every 4 weeks A fifth dose of tremelimumab[5,6] should be given at Week 16 alongside durvalumab Dose 6. Patients with a body weight of less than 30 kg: *During chemotherapy:* 20 mg/kg in combination with tremelimumab 1 mg/kg[2] and platinum-based chemotherapy[3] every 3 weeks (21 days) for 4 cycles, *Post-platinum chemotherapy:* 20 mg/kg every 4 weeks and histology based pemetrexed[4] maintenance therapy every 4 weeks A fifth dose of tremelimumab[5,6] should be given at Week 16 alongside durvalumab Dose 6.
Duration of treatment	Until disease progression or unacceptable toxicity

1. During chemotherapy, administer tremelimumab first; followed by durvalumab and then platinum-based chemotherapy on the day of dosing.
2. When durvalumab is administered in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy, refer to the Prescribing Information for tremelimumab dosing information.
3. When durvalumab is administered in combination with tremelimumab and platinum-based chemotherapy, refer to the Prescribing Information for abraxane, gemcitabine, pemetrexed, and carboplatin or cisplatin for dosing information.
4. Based on Investigator decision for non-squamous patients only.
5. In the case of dose delay(s), a fifth dose of tremelimumab can be given after Week 16.
6. If patients receive fewer than 4 cycles of platinum-based chemotherapy, the remaining cycles of tremelimumab (up to a total of 5) should be given during the post-platinum chemotherapy phase

本邦における効能・効果（案）及び用法・用量（案）については、本概括評価　補遺 2.5.1.2 項の表 1 を参照のこと。

2.5.1.3　背景

2.5.1.3.1　転移性非小細胞肺癌

肺癌は、世界で 2 番目に多く診断される癌であり、癌による死亡原因の首位を占めている（GLOBOCAN 2020）。米国における 2021 年の肺癌の新規診断数は 235,760 例で、全ての癌の 25%程度に上ると推定されているほか、肺癌関連死は推定 131,880 例と、癌関連死の約 4 例中 1 例と推定されている（American Cancer Society 2021）。欧州でも、2021 年の肺癌の新規診断数は

312,645 例で、全ての癌の 25%程度に上ると推定されているほか、肺癌関連死は推定 267,700 例と、癌関連死の約 5 例中 1 例と推定されている（Lung Cancer Europe 2021）。

NSCLC は、肺癌の新規診断例のうち約 85%を占めている。NSCLC はいくつかの組織型に分類されるが、最も一般的なものは非扁平上皮癌（例：腺癌、大細胞癌）と扁平上皮癌である（Aisner and Marshall 2012）。スクリーニングや早期発見、病期分類の進歩にもかかわらず、肺癌患者の大半が診断時点で転移期に進行しており、外科的切除の適応とならない（Herbst et al 2018）。さらに、早期 NSCLC で外科手術を受けた患者の場合、かなりの割合でその後、遠隔再発が起き、転移性 NSCLC が原因で死に至る（Pisters and Le Chevalier 2005）。

2.5.1.3.2 転移性非小細胞肺癌における一次治療の進展

転移性 NSCLC の一次治療は、医師の選択に基づく細胞傷害性化学療法の経験的使用から、個別化医療を代表する治療法へと進展しており、標的療法のベネフィットを予測する腫瘍の遺伝子変異や、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）のベネフィットの予測因子である PD-L1 発現状態に基づき、患者サブセットごとの治療が行われている（Herbst et al 2018、Peters et al 2019）。

1990 年代後半まで一次治療の基礎となっていたのは、組織学的サブタイプや腫瘍ドライバー変異を考慮することのない、白金製剤を含む多剤併用化学療法から成る単純なアルゴリズムであった（Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 1995）。10～15 年前には、血管新生阻害剤ベバシズマブの追加と、非扁平上皮 NSCLC に対するペメトレキセド化学療法の開発により、転帰に若干の改善がみられたが、持続的なベネフィットの可能性は依然として不確実であった（Peters et al 2019）。化学療法以外では、ドライバー変異を有する腫瘍サブセットに対する標的療法が複数開発され、上皮成長因子受容体（*EGFR*）阻害剤や、未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）阻害剤、及び ROS 癌原遺伝子 1 受容体チロシンキナーゼ（*ROS1*）阻害剤等が利用可能となっている。ドライバー変異は、全 NSCLC 患者の 3 分の 1 で発見されており（Aisner and Marshall 2012）、こうした患者サブセットでは、標的療法は一次治療の最適な選択肢として推奨されている（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021、ESMO Guidelines Committee 2019）。

ICI が T 細胞の抗腫瘍活性を効果的に活用し得ることを示す最初の原理証明は、治療歴のある進行性・転移性 NSCLC 患者を対象として実証された（Borghaei et al 2015、Brahmer et al 2015）。その後、これらの治療戦略は一次治療の選択肢へと急速に移行した（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2020、ESMO Guidelines Committee 2019）。

2.5.1.3.3 転移性非小細胞肺癌に対する現行の一次治療

転移性 NSCLC の一次治療は最近 5 年間で大幅に進歩しており、免疫療法ベースのレジメンによる転帰の改善が示されている（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2020、ESMO Guidelines Committee 2019）。臨床現場では通常、PD-L1 発現状態又は組織型に基づいて治療法を選択する。現在のところ、PD-L1 高発現の患者（すなわち PD-L1 が腫瘍細胞［TC］の 50%以上に発現）に対して推奨されている一次治療は、ペムブロリズマブ単独療法である（Reck et al [KEYNOTE-024] 2016、Mok et al [KEYNOTE-042] 2019、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021、ESMO Guidelines Committee 2019）。さらに、免疫療法を組織型に基づく化学療法と併用することにより、生存期間の延長も認められ、ペムブロリズマブ／化学療法の併用（Gandhi et al [KEYNOTE-189] 2018）とアテゾリズマブ／化学療法の併用（Socinski et al [Impower150] 2018）は、PD-L1 発現状態又は組織型にかかわらず、一次治療の選択肢として推奨されている。

この致命的な疾患の転帰を改善すべく、新たな治療戦略や治療の選択肢の評価が進むにつれて、免疫療法の展望は進化し続けている。中でも注目されるものが、ICI の 2 剤併用と、これにさらに既存の化学療法を上乗せする方法である。CTLA-4 阻害と Programmed cell death-1（PD-1）/PD-L1 阻害とは、作用機序がまったく異なりながら相補的でもあることを考慮すると、ICI の 2 剤併用療法は相乗的な抗腫瘍効果をもたらす可能性がある。さらに、ICI に化学療法を併用することにより、免疫療法の最初の 2～3 週間における疾患コントロールが得られ、長期的な臨床的ベネフィットの増強につながると考えられている。PD-1/CTLA-4 阻害剤の組合せであるニボルマブ／イピリムマブ併用投与は、PD-L1 発現率が 1%以上の進行性 NSCLC 患者に対する一次治療として使用された場合、生存期間の延長と持続的な奏効が認められた（Hellman et al [CheckMate-227] 2019）。最近では、ニボルマブ／イピリムマブ併用投与に化学療法を上乗せすると、PD-L1 の発現状態にかかわらず早期の疾患コントロールが得られ、化学療法単独と比較して有効性が向上することが示された（Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021）。

2.5.1.3.4 アンメット・メディカル・ニーズ

進行性 NSCLC の病態生理は複雑であり、免疫療法の分野は進化し続けている。初回診断後の 5 年生存率は、全肺癌患者の約 25%に留まっており、転移性 NSCLC の場合、細胞傷害性化学療法を受けている患者の相対 5 年生存率は、約 6%とさらに低い（ESMO Guidelines Committee 2019、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。

免疫療法を用いた治療は、ドライバー変異のない腫瘍を有する進行転移性 NSCLC 患者を対象とした標準的な一次治療である（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。こうした治療革新の進展にもかかわらず、現行の免疫療法に基づく治療は、長期生存期間の延長をごく一部の患者にもたらすに過ぎない（Peters et al 2019、Grant et al 2021）。ICI に対する奏効率はレジメン及び状況により異なる。有効な分子バイオマーカーが無く、PD-L1 発現率 50%以上の患者に対する一次治療状況下において、ICI は最高の奏効率を示す（単剤の免疫療法に対して約 40%の奏効率、免疫療法-化学療法の併用療法に対して約 60%の奏効率）。しかしながら、PD-L1 発現率 50%以上の転移性 NSCLC 患者は約 30%にすぎない。PD-L1 発現量は免疫バイオマーカーとして広く用いられるが、免疫療法に反応する PD-L1 低発現の患者もいれば、免疫療法に反応しない高発現患者もいる（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。

そのため、免疫療法の治療戦略の可能性を探り、幅広い患者集団に役立つ新たな治療の選択肢が必要とされている。

2.5.1.4 科学的根拠

2.5.1.4.1 トレメリムマブの作用機序

トレメリムマブは、CTLA-4 を標的とするヒト免疫グロブリン G2（IgG2）モノクローナル抗体である。CTLA-4 は免疫応答後の T 細胞の増殖及び活性化のために必須の制御シグナルであり、T 細胞の恒常性を維持する天然のブレーキ機構として作用する。CTLA-4 は、T 細胞活性化時に T 細胞によりアップレギュレートされると、抗原提示細胞上のリガンドである抗原提示細胞上の白血球分化抗原（CD）80 と CD86 に結合し、抑制性のシグナルを伝達するとともに CD28 介在性の T 細胞共刺激を阻止することにより、T 細胞活性化を制限する。トレメリムマブはこれらを阻害して、T 細胞活性化及び増殖の延長と増強をもたらす。

2.5.1.4.2 デュルバルマブの作用機序

PD-L1 の発現は炎症性シグナルにより誘導されることがあり、腫瘍微小環境において、TC と腫瘍関連免疫細胞のどちらにも発現し得る。PD-L1 は、PD-1 及び CD80（B7.1）との相互作用を介して T 細胞の機能及び活性化を阻害する。PD-L1 が受容体に結合することにより、細胞傷害性 T 細胞の活性、増殖及びサイトカイン産生は低下する。デュルバルマブはヒト免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体であり、PD-L1 に結合して、PD-L1 と PD-1 及び CD80（B7.1）との相互作用を阻害する。PD-L1/PD-1 及び PD-L1/CD80 の相互作用が阻害されると、抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘導することなく、免疫応答の阻害が解除される。

2.5.1.4.3 トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の根拠

CTLA-4 阻害剤であるトレメリムマブと、PD-L1 阻害剤であるデュルバルマブは、化学療法により誘発される抗腫瘍免疫応答の増強という点で、作用機序が異なり相補的に働くチェックポイント阻害剤である。トレメリムマブを介した CTLA-4 の阻害は免疫応答の初期に機能し、T 細胞活性化の閾値を低下させて、より多くの T 細胞の活性化を可能にし、T 細胞集団の多様性を向上させる（Robert et al 2014）。これにより、ネオ抗原を認識する T 細胞が活性化する確率が高まる。デュルバルマブによる PD-L1 阻害は、T 細胞が腫瘍内に浸潤するとすぐに、主に T 細胞機能のエフェクター相で機能すると予想されており、PD-L1 による T 細胞機能の局所的な抑制を阻害して、活性化した抗腫瘍 T 細胞が TC を標的にして殺傷する能力を増強させる。

2.5.1.4.4 POSEIDON 試験（評価試験）におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の根拠

化学療法に免疫療法を併用することの主目的は、早期に疾患をコントロールする化学療法と全生存期間（OS）を長期に維持する免疫療法を用いることによる補完的機序を介して腫瘍の増殖を阻害することである。進行性 NSCLC に対するトレメリムマブとデュルバルマブの併用療法により抗腫瘍活性を示すというエビデンスは、先行の進行性 NSCLC を対象としたトレメリムマブ＋デュルバルマブの第 I 相非盲検用量漸増用量拡大試験（D4190C00006 試験）で示された（表 3）。POSEIDON 試験の計画時に、D4190C00006 試験の先行データから、トレメリムマブ＋デュルバルマブの併用療法は抗腫瘍活性を促進することが示され、許容可能で管理可能な安全性及び忍容性プロファイルが示された[1]。

化学療法に免疫療法を併用することの根拠は、化学療法による 1）癌に対する免疫反応の増強（Liu et al 2010）、2）TC の PD-L1 発現の誘導（Peng et al 2015、Zhang et al 2016）、3）腫瘍量減少とそれによる ICI に対する反応促進（Melero et al 2015）を示す複数の非臨床及び臨床エビデンスに基づいている。POSEIDON 試験の計画時に、新たな臨床エビデンスから、化学療法と免疫療法との併用療法による抗腫瘍活性の促進及び管理可能な安全性及び忍容性が示された（Rizvi et al 2016）。現在、NSCLC の全病期及び全治療ラインに対して、複数の免疫療法-化学療法の併用療法が規制当局による承認を受けている（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2020、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。

提案された併用療法及び投与スケジュールを裏付ける安全性及び忍容性データは、固形癌患者を対象としてデュルバルマブ＋トレメリムマブを各種化学療法レジメンと併用したときの安全性

[1] 2015 年 6 月 1 日時点で、24 週以上の追跡調査を受けた 63 例の患者において、17%は客観的奏効を達成し、24 週時点での癌の抑制は 29%であった。PD-L1 TC≥25%の患者及び PD-L1 TC<25%の患者の双方における奏効により、臨床的活性のエビデンスが示された。その他の詳細は、POSEIDON 治験実施計画書及び Study 006 治験総括報告書を参照のこと。

及び忍容性を検討した 2 つの第 I/Ib 試験（申請者の社内試験［D419SC00001］及び Canadian Cancer Trials Group［CCTG］試験［NCT02537418］）に基づいている。概して、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法を併用することに関する上記 2 試験の全体的な安全性プロファイルは、トレメリムマブをデュルバルマブと併用したときの安全性及び忍容性データ、及び化学療法の既知の安全性プロファイルと一致していた。POSEIDON 試験（評価試験）におけるトレメリムマブ＋デュルバルマブの併用レジメンは、標準化学療法と併用で 3 週間毎（Q3W）に 4 回投与し、その後デュルバルマブ単剤療法を 4 週間毎（Q4W）で行い、病勢進行まで又は特定の中止基準を満たさない限り継続した。患者が併用療法に忍容性を示し、4 回の投与を全て完了できた場合、化学療法後に追加のトレメリムマブ＋デュルバルマブの併用療法を 1 回投与した。化学療法後にトレメリムマブの追加投与を行う根拠は、化学療法により T 細胞のトレメリムマブに対する応答性を制限している可能性及び化学療法後にトレメリムマブを投与することで、NSCLC の臨床経過に伴う急速な病勢進行のコントロールを助長し、導入時に期待された奏効を維持できる可能性に基づいている。トレメリムマブのレジメンは、毒性を最小限にすると同時に CTLA-4 阻害のベネフィットを得るため、短期治療（5 回投与まで）に制限されている。

2.5.1.5 臨床開発プログラム

2.5.1.5.1 本承認申請に含まれる臨床試験

本承認申請に含まれる臨床試験の概要を表 3 に示す。

表 3　　本承認申請に含まれる臨床試験の概要

Study name Status[a] DCO	Phase Design	Patient population	Key outcome measures	No. of patients randomized
Pivotal Phase III study				
POSEIDON Complete 24 Jul 2019[b] 12 Mar 2021[c]	Phase III Randomized, open-label, comparative, multicenter	Patients with metastatic NSCLC who have not received prior 1L treatment, and who do not have *EGFR* or *ALK* target mutations	OS, PFS, ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, and vital signs	T + D + SoC: 338 D + SoC: 338 SoC: 337
Supportive Phase I-II studies				
Study 1108* Complete [redacted] 20[redacted]	Phase I/IIb FTIH, open-label, dose-escalation, dose-expansion	Patients with advanced solid tumors, including NSCLC, that are refractory to standard therapy and for which no standard therapy exists	MTD or OBD Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, and vital signs	Escalation – D: 48 Expansion – D: 980
Japan 02* Complete 31 Mar 2018	Phase I Open-label, multicenter	Patients with advanced solid tumors, that are refractory to standard therapy and for which no standard therapy exists	MTD or OBD Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs	Escalation – D: 22 Expansion – D:116 Expansion – T + D: 124
Study 06 Complete 19 Nov 2019	Phase I open-label, dose-escalation, dose-expansion	Patients with advanced NSCLC	MTD, ORR (Dose expansion) Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs	Escalation – T + D: 102 Expansion – T + D: 355
Study 10* Complete [redacted] 20[redacted]	Phase I open-label, multicenter	Patients with advanced solid tumors	ORR (PD-L1 negative UC) Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs	Exploration and Expansion – T + D: 379
ATLANTIC* Complete 03 Jun 2016	Phase II Non-comparative, open-label, multicenter	Patients with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB – IV) who have received at least 2 prior systemic treatment regimens	ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	D: 444
CONDOR* Complete [redacted] 20[redacted]	Phase II Randomized, open-label, multicenter	Patients with recurrent or metastatic HNSCC not amenable to therapy with curative intent	ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	D: 67 T: 67 T + D: 133

表 3　　本承認申請に含まれる臨床試験の概要

Study name Status[a] DCO	Phase Design	Patient population	Key outcome measures	No. of patients randomized
DETERMINE Complete 24 Jan 2016	Phase IIb Randomized, double-blind	Patients with pleural or peritoneal malignant mesothelioma who had progressed following 1 or 2 prior treatments	OS Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	T: 382 Placebo: 189
D4884C00001 Complete 17 Feb 2018	Phase II Open-label, multicenter	Patients with advanced solid tumors	ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	T: 64
Study 22* Complete 06 Nov 2020	Phase I/II, randomized, open-label, multicenter, multipart	Patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC)	Primary: safety and tolerability	D: 107 T: 74 T + D: 205
Supportive Phase III studies				
ARCTIC* Complete 09 Feb 2018	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Patients with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB-IV) who received at least 2 prior systemic treatments and do not have *EGFR* or *ALK* target mutations	OS, PFS, ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs	Sub-study A D: 62; SoC: 64 Sub-study B D: 117; T: 60 T + D: 174 SoC: 118
PACIFIC Complete 22 Mar 2018	Phase III Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter	Patients with locally advanced, unresectable, Stage III NSCLC who have not progressed after definitive platinum-based concurrent chemoradiation	OS, PFS Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	D: 476 Placebo: 237
MYSTIC Complete 01 Jun 2017 04 Oct 2018	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Patients with Stage IV NSCLC who have not received prior chemotherapy or other systemic therapy and who do not have *EGFR* or *ALK* target mutations	OS and PFS in PD-L1 TC≥25% Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	D: 374 T + D: 372 SoC: 372
CASPIAN* Complete	Phase III Randomized, open-label, comparative, multicenter	Patients with ES-SCLC who have not received prior 1L treatment	OS, PFS, ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, and vital signs	T + D + EP: 268 D + EP: 268 EP: 269

表 3　　本承認申請に含まれる臨床試験の概要

Study name Status[a] DCO	Phase Design	Patient population	Key outcome measures	No. of patients randomized
11 Mar 2019 27 Jan 2020				
NEPTUNE Complete [redacted] 20[redacted]	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Patients with Stage IV NSCLC who have not received prior chemotherapy or other systemic therapy and who do not have *EGFR* or *ALK* target mutations	OS, PFS, ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, and vital signs	T + D: 410 SoC: 413
EAGLE* Complete 10 Sep 2018	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Patients with recurrent or metastatic HNSCC not amenable to therapy with curative intent	OS, PFS, ORR Safety: AEs, laboratory evaluations, physical examinations, vital signs, ECG	D: 240 T + D: 247 SoC: 249

[a] Status pertains to the status of the clinical study report (CSR). Follow-up data may be collected for individual studies.

[b] Final PFS

[c] Final OS

ALK Anaplastic lymphoma kinase; BICR Blinded Independent Central Review; D Durvalumab; FTIH First Time in Human; EGFR Epidermal growth factor receptor; ES-SCLC Extensive stage small cell lung cancer; EP Etoposide and platinum (cisplatin or carboplatin); HNSCC Head and neck squamous cell carcinoma; MTD Maximum tolerated dose; NSCLC Non-small cell lung cancer; OBD Optimal biological dose; ORR Objective response rate; OS Overall survival; PFS Progression-free survival; SoC Standard-of-care; T Tremelimumab; UC Urothelial carcinoma.

* Safety pooled analysis itself is a reference material, and individual studies only included in the safety pool are not considered as the supportive safety dataset (reference study).

2.5.1.5.2 本承認申請に用いるデータセット

2.5.1.5.2.1 有効性

本承認申請に用いる有効性データセットを表 4 に示す。

表 4 有効性データセット

Pivotal	Supportive
Evidence supporting the efficacy claims in the proposed indication is based on the final analysis of the **POSEIDON** study. **Pivotal efficacy dataset:** 338 patients randomized to the T + D + SoC arm compared with 337 patients randomized to the SoC alone arm.	Two studies from the Applicant's clinical program – MYSTIC and NEPTUNE – were conducted in a patient population that was relevant to POSEIDON. **Summary of efficacy:** 372 patients randomized to the T + D arm in the MYSTIC study (vs. 372 patients randomized to SoC), and 410 patients randomized to T + D arm in the NEPTUNE study (vs. 413 patients randomized to SoC).

1L First line; D Durvalumab; NSCLC Non-small cell lung cancer; SoC Standard-of-care chemotherapy; T Tremelimumab.

2.5.1.5.2.2 安全性

本承認申請に用いる安全性データセットを表 5 に示す。

表 5 安全性データセット

Pivotal	Supportive
Evidence supporting the safety claims in the proposed indication is based on the final analysis of the **POSEIDON** study. **Pivotal safety dataset:** 330 patients in the T + D + SoC arm who received at least 1 dose of the study treatment compared with 333 patients in the SoC arm who received at least 1 dose of the study treatment.	**Tremelimumab + Durvalumab + Chemotherapy Pool (T + D + SoC Pool):** The T + D + SoC safety data from the POSEIDON study will be pooled with the T + D + SoC safety data from the CASPIAN study (N=596 patients; 表 3). At the time of this application, these are the 2 completed studies in the Applicant's clinical program that evaluated immunotherapies in combination with chemotherapy. **Tremelimumab + Durvalumab Pan-Tumor Pool (T + D Pan-Tumor Pool):** The supportive T + D Pan-Tumor Pool comprises safety and tolerability data from 9 studies in the clinical program (N=2280 patients; 表 3). These studies evaluated the safety of tremelimumab + durvalumab across various tumor types and stages of disease and provide a robust reference of the overall tremelimumab + durvalumab safety and tolerability profile.

D Durvalumab; NSCLC Non-small cell lung cancer; SoC Standard-of-care chemotherapy; T Tremelimumab.

POSEIDON 試験の対象患者はトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法を受けた。最も多く報告された副作用は、化学療法に関連していた。トレメリムマブ＋デュルバルマブ＋標準化学療法の併合集団（T + D + SoC pool）、及びトレメリムマブ＋デュルバルマブの

pan-tumor 併合集団（T + D pan-tumor pool）それぞれにおいて、化学療法に関わる副作用とトレメリムマブ及びデュルバルマブに関する副作用に識別される。

2.5.1.5.2.3 臨床薬理

本承認申請に用いる臨床薬理及び薬物動態データセットを表 6 に示す。

表 6 臨床薬理及び薬物動態データセット

Pivotal	Supportive
Summary of observed **tremelimumab** and **durvalumab PK** concentrations in the POSEIDON study. **Population PK analyses:** • Tremelimumab: PK modelling using tremelimumab PK data from Study 002, Study 006, Study 010, DETERMINE, D4884C00001, and POSEIDON. • Durvalumab: Update existing durvalumab population PK model (PK data from Study 1108, ATLANTIC, PACIFIC, CASPIAN) via adding POSEIDON durvalumab PK data. • Evaluation of the impact of intrinsic/extrinsic factors (demographics, renal/hepatic impairment, ADA, monotherapy vs combination therapy, smoking, tumor type and other disease-related factors) on tremelimumab or durvalumab PK.	Exposure-response analyses: • **Exposure-efficacy analysis:** The relationship between tremelimumab (C_{max}, C_{trough}, and AUC at Cycle 1/Dose 1 and Cycle 5/Dose 5) and durvalumab PK exposure (C_{max}, C_{trough}, and AUC at Cycle 1 and steady state) and key efficacy endpoints (e.g., OS, PFS, ORR) will be evaluated within the exposure range of tremelimumab 75 mg Q3W and durvalumab 1500 mg Q3W in the POSEIDON study. • **Exposure-safety analysis:** The relationship between tremelimumab (C_{max}, C_{trough}, and AUC at Cycle 1/Dose 1 and Cycle 5/Dose 5) and durvalumab PK exposure (C_{max}, C_{trough}, and AUC at Cycle 1 and steady state) and key safety endpoints (eg, Grade 3+ AE, AESI, AE leading to discontinuation) will be evaluated within the exposure range of tremelimumab 75 mg Q3W and durvalumab 1500 mg Q3W in the POSEIDON study. Immunogenicity: • **Tremelimumab immunogenicity analysis:** An ISI for tremelimumab is submitted to support the BLA review of tremelimumab in combination with durvalumab and chemotherapy in the proposed patient population. Summary of ADA data against tremelimumab is briefly described in Module 2.7.2.4 section. • **Durvalumab immunogenicity analysis:** Summary of ADA data for durvalumab in the POSEIDON study as well as comparison with historical durvalumab ADA data is described in Module 2.7.2.4 section.

AUC Area under curve; ADA Anti-drug antibody; ISI Integrated Summary of Immunogenicity; ORR Objective response rate; OS Overall survival; PFS Progression-free survival; PK Pharmacokinetic.

2.5.1.5.3 承認状況及び規制当局との主な相談内容

主な地域の承認状況及び規制当局との主な相談内容の概要を本項に示す。

本申請の提出時点で、トレメリムマブが承認された地域はない。

デュルバルマブは、白金製剤を含む化学療法の実施中又は実施後に病勢進行が認められた局所進行又は転移性の尿路上皮癌患者に対する治療を適応として、2017 年 5 月 1 日に米国食品医薬品局（FDA）から迅速承認された（BLA 761069）。翌年、2018 年 2 月 16 日にデュルバルマブの追加適応として、白金製剤を含む同時化学放射線療法後に病勢進行が認められていない切除不能な

III 期 NSCLC 患者に対する治療が FDA から承認された（生物製剤承認一部変更申請［sBLA］761069/S 002）。2020 年 3 月 27 日にデュルバルマブの 2 回目の追加適応として、進展型小細胞肺癌患者の一次治療として標準化学療法とデュルバルマブを併用する治療が FDA から承認された（sBLA 761069/S 018）。尿路上皮癌の適応に対する製造販売承認は、FDA による迅速承認プログラムに基づいて行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の FDA との相談後に、アストラゼネカ社はこの適応を自主的に取り下げた。

製造販売承認申請案に関連する米国 FDA との主な相談内容を表 7 に示す。

表 7　　米国食品医薬品局との主な相談内容

相談の種類	日付	結果の要約
[redacted]に対する FDA からの情報要求への回答	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	• 相談者は、[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）との比較を[redacted]するようにとの FDA のコメントを了承した。 • 相談者は、[redacted]、[redacted]から、[redacted]するようにとの FDA のコメントを了承した。 • 相談者は[redacted]、[redacted]（[redacted]を明確にした。
[redacted] meeting [redacted]に関する書面での回答	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	• 全体として、FDA は、[redacted]、[redacted]について、[redacted]も含め、申請者の提案に合意した。 • FDA は[redacted]を要求した。 • FDA は、POSEIDON 試験で[redacted]（[redacted]）[redacted]し、[redacted]という申請者の計画に合意した。また、[redacted]は審査において重要な論点になると述べた。
助言及び情報の要求	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	• FDA は[redacted]が必要となることを確認した。
[redacted]（[redacted]）：書面での回答（デュルバルマブ）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	• FDA は、転移性 NSCLC の一次治療におけるデュルバルマブと白金製剤を含む化学療法の併用療法、及びデュルバルマブ、トレメリムマブと白金製剤化学療法の併用療法について、[redacted]という相談者の計画を了承した。
助言及び情報の要求	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	• FDA は[redacted]が必要となることを確認した。[redacted]は、申請者の提案した[redacted]（[redacted]）[redacted]が可能であり、[redacted]が可能である。 • FDA は、[redacted]であれば、[redacted]することを提案した。

表 7　　米国食品医薬品局との主な相談内容

相談の種類	日付	結果の要約
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	• 申請者は[redacted]について FDA と議論し、[redacted]で合意した。
合意した[redacted]の変更：書面での回答（トレメリムマブ）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	• FDA は、[redacted]という申請者の計画を了承した。 • FDA は、[redacted]という申請者の計画を了承した。
[redacted] meeting	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	• 申請者は[redacted]を共有し、[redacted]を当局と協議した。 • FDA は、[redacted]について申請者の見解を了承し、[redacted]審査において重要な論点になると述べた。 • FDA は提案された[redacted]に概ね合意した。

[redacted]; D Durvalumab; [redacted]; [redacted]; [redacted]; [redacted]; [redacted]; FDA Food and Drug Administration; [redacted]; [redacted]; [redacted]; [redacted]; T Tremelimumab.

欧州では、デュルバルマブは白金製剤を含む同時化学放射線療法後に病勢進行が認められていない TC の PD-L1 発現率が 1%以上（PD-L1 TC≥1%）の切除不能な局所進行 NSCLC の患者を適応として、2018 年 9 月 21 日に初めて承認された（手続番号：EMEA/H/C/004771/0000）。その後、2020 年 8 月 27 日に進展型小細胞肺癌患者の一次治療として標準化学療法とデュルバルマブの併用が追加承認された（手続番号：EMEA/H/C/004771/II/0014/G）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、アストラゼネカ社は[redacted]について Rapporteur、Co-Rapporteur 及び欧州医薬品庁（EMA）とで[redacted]会議（[redacted]相談）を行った。Rapporteur は、[redacted]であることとの見解を示した。また、Rapporteur からは、[redacted]ようにとの指示を得た。（1）[redacted]、（2）[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）について[redacted]、[redacted]（[redacted]）[redacted]（[redacted]）、（3）[redacted]、（4）[redacted]（[redacted]）。上記以外で、EMA からの[redacted]に特有の科学的助言はなかった。

2.5.1.6　　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

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、デュルバルマブの臨床開発プログラムが、医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）ガイドラインを遵守して実施されていることを保証する。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法は静脈内投与で使用することから、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たバリデーション済みの生体試料分析法は、真度、精度及びその他のバリデーション特性が許容基準を満たすことが確認された。

トレメリムマブ製剤は、トレメリムマブを 20 mg/mL の濃度で含有し（規定の充填量は 1 バイアルあたり [redacted] mg）、希釈して点滴静注用溶液として調製され、本申請の全ての試験（POSEIDON 試験及び全ての参考試験）で用いた。

デュルバルマブ製剤は以下のように調製された：

- POSEIDON 試験、D4190C00006 試験、MYSTIC 試験、NEPTUNE 試験では、1 バイアルあたりデュルバルマブ 500 mg を含有する製剤を用い、希釈して点滴静注用溶液に調製した（表 3）。
- D4190C00006 試験では、1 バイアルあたりデュルバルマブ 200 mg（凍結乾燥粉末）を含有する製剤として提供した（表 3）。

本申請で用いた生体試料分析法の詳細については、生物薬剤学試験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

本項では臨床薬理評価の重要な所見の概要を示す。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

2.5.3.1.1 トレメリムマブ

- トレメリムマブの薬物動態は、母集団薬物動態解析において、線形のクリアランス（CL）及びデュルバルマブと併用した被験者のみ時間依存性 CL を伴う 2-コンパートメントモデルにより適切に記述できた。
- 母集団薬物動態解析の結果、年齢、人種、腎機能、肝機能、及び喫煙歴について、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、これらの内因性及び外因性要因に基づくトレメリムマブの用量調整は不要である。
- トレメリムマブの全身クリアランス（CL）及び中央コンパートメントの分布容積（V_1）に関して、数種の共変量（CL に対して、体重、血清中アルブミン値［ALB］、性別、併用療法及び最初の適応症、V_1 に対して、体重及び性別）は統計学的に有意であった。しかし、上記の共変量がトレメリムマブの曝露量に及ぼす影響は 20%未満であり、臨床的な意味は認められなかった。

2.5.3.1.2 デュルバルマブ

- デュルバルマブの薬物動態は、母集団薬物動態解析において、時間依存性 CL を伴う 2-コンパートメントモデルにより適切に記述できた。

- ベースライン時の患者背景（体重、年齢、人種、腎機能、肝機能、及びその他の内因性／外因性要因）について、デュルバル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。
- 血清アルブミン、クレアチニンクリアランス、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）、乳酸脱水素酵素、性別、体重、及び併用療法は CL に対して、性別及び体重は V_1 に対して、統計学的に有意であった。しかし、POSEIDON 試験のデュルバルマブ投与を受けた患者において、上記の共変量がデュルバルマブの曝露量に及ぼす影響はわずかであった（20%未満）。

2.5.3.2 薬力学

- デュルバルマブ単剤投与時の遊離型可溶性 PD-L1 抑制作用は過去の申請時に提出済みである。デュルバルマブとトレメリムマブの併用投与時も、D4190C00006 試験の全 3 例において、遊離型可溶性 PD-L1 の抑制は同様に認められた。
- D4190C00006 試験では、トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W とデュルバルマブ 15 mg/kg 又は 20 mg/kg Q4W との併用により増殖性（Ki67 陽性）CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞が統計学的に有意に増加した。

2.5.3.3 免疫原性

2.5.3.3.1 トレメリムマブ

- POSEIDON 試験では、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W と標準化学療法の併用療法を受け、投与 16 週にトレメリムマブ 75 mg の追加投与を 1 回受けた後にデュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法を受けたトレメリムマブの抗薬物抗体（ADA）解析対象患者 278 例のうち、いずれかの時点でトレメリムマブの ADA が陽性を示した患者は 44 例であった（ADA 検出率 15.8%）。治療下での ADA 陽性例は、38 例であった（ADA 発現率 13.7%）。中和抗体陽性率は 11.2%（278 例中 31 例）であった。
- T + D + SoC pool において、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W と標準化学療法の併用療法を受けた後にデュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法を受けたトレメリムマブの ADA 解析対象患者 456 例のうち、治療下でトレメリムマブに対する ADA が陽性を示した患者は 43 例であった。したがって、トレメリムマブの ADA 発現率は 9.4%であった。トレメリムマブ ADA 陽性例のうち、トレメリムマブの中和抗体陽性患者は 33 例（全対象患者の 7.2%）であった。
- T + D pan-tumor pool において、トレメリムマブ ADA 解析対象患者 1337 例のうち、治療下でトレメリムマブの ADA 陽性患者は、143 例であった。したがって、トレメリムマブの ADA 発現率は 10.7%であった。トレメリムマブ ADA 陽性例のうち、トレメリムマブ中和抗体陽性は 119 例（全対象患者の 8.9%）であった。

2.5.3.3.2 デュルバルマブ

- POSEIDON 試験では、デュルバルマブ 1500 mg Q3W と標準化学療法の併用療法を受けたデュルバルマブの ADA 解析対象患者 285 例のうち、いずれかの時点でデュルバルマブの ADA が陽性を示した患者は 33 例であった（ADA 検出率 11.6%）。治療下での

ADA 陽性例は、19 例であった（ADA 発現率 6.7%）。中和抗体陽性率は 1.1%（285 例中 3 例）であった。

- POSEIDON 試験では、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W と標準化学療法の併用療法を受けた後にデュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法を受けたデュルバルマブの ADA 解析対象患者 286 例のうち、いずれかの時点でデュルバルマブの ADA が陽性を示した患者は 42 例であった（ADA 検出率 14.7%）。治療下での ADA 陽性例は、29 例であった（ADA 発現率 10.1%）。中和抗体陽性率は 1.0%（286 例中 3 例）であった。
- T + D + SoC pool において、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W と標準化学療法の併用療法を受けた後にデュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法を受けたデュルバルマブの ADA 解析対象患者 477 例のうち、治療下でデュルバルマブに対する ADA が陽性を示した患者は 29 例であった。したがって、デュルバルマブの ADA 発現率は 6.1%であった。デュルバルマブ ADA 陽性例のうち、デュルバルマブの中和抗体陽性患者は 4 例（全対象患者の 0.8%）であった。
- T + D pan-tumor pool において、デュルバルマブ ADA 解析対象患者 1,379 例のうち、治療下でデュルバルマブの ADA 陽性患者は 35 例であった。したがって、デュルバルマブの ADA 発現率は 2.5%であった。デュルバルマブ ADA 陽性例のうち、デュルバルマブの中和抗体陽性患者は 9 例（全対象患者の 0.7%）であった。

2.5.3.4 曝露量-反応関係

- POSEIDON 試験の T + D + SoC 群では、デュルバルマブの曝露量と OS 又は PFS（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン［RECIST］1.1 に基づく盲検下での独立中央評価［BICR］）との間に関係性は確認されなかった。POSEIDON 試験では、OS 及び PFS に影響する最も有意な曝露量は、サイクル 5 のトレメリムマブ投与後の最低血清中濃度（C_{min}）であったが、マッチングによる解析から、トレメリムマブの曝露量との間に認められた関係性は疾患関連共変量との交絡の影響を受けている可能性が示唆された。
- トレメリムマブの曝露量に加えて、以下の共変量も OS 及び PFS に影響を及ぼす：組織型（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）（OS 及び PFS）、好中球／リンパ球比（PFS）、TC の PD-L1 発現状態（PFS）及び腫瘍の遺伝子変異量（PFS）。
- ロジスティック回帰分析では、T + D + SoC 群において、デュルバルマブ及びトレメリムマブのいずれの曝露量も未確定 ORR（BICR による評価）に及ぼす影響は認められなかった。
- ロジスティック回帰分析では、T + D + SoC 群において、デュルバルマブ及びトレメリムマブのいずれの曝露量も安全性の評価指標に及ぼす影響は認められなかった（安全性の評価指標は、Grade 3 以上の治験薬と関連性のある有害事象、Grade 3 以上の注目すべき有害事象、デュルバルマブの投与中止に至った有害事象及びトレメリムマブの投与中止に至った有害事象として定義された）。

2.5.3.5 用量設定の根拠

- POSEIDON 試験の有効性、安全性、薬物動態、及び曝露量-反応関係性より、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC 患者の一次治療を対象とした適切な用

法は「トレメリムマブ 75 mg Q3W 静脈内投与とデュルバルマブ 1500 mg Q3W 静脈内投与及び標準化学療法（4 サイクル）を併用し、投与 16 週にトレメリムマブ 75 mg の追加投与を 1 回行った後、病勢進行又は許容できない毒性発現までデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単剤で静脈内投与」である。

- トレメリムマブ又はデュルバルマブの母集団薬物動態モデルによる共変量解析の結果、体重（30 kg 超）、内因性又は外因性要因に基づいた用量調整は不要であることが示された。

以上より、トレメリムマブ及びデュルバルマブの薬物動態の特徴は適切に記述された。本申請の臨床薬理パッケージは、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC 患者の一次治療として、トレメリムマブ 75 mg Q3W 静脈内投与とデュルバルマブ 1500 mg Q3W 静脈内投与及び白金製剤を含む化学療法（4 サイクル）の併用療法を行い、投与 16 週にトレメリムマブ 75 mg の追加投与（デュルバルマブの 6 回目投与と共に実施）を 1 回行った後、デュルバルマブ 1500 mg Q4W を単剤で静脈内投与するレジメン（案）を裏付けるものである（表 1）。

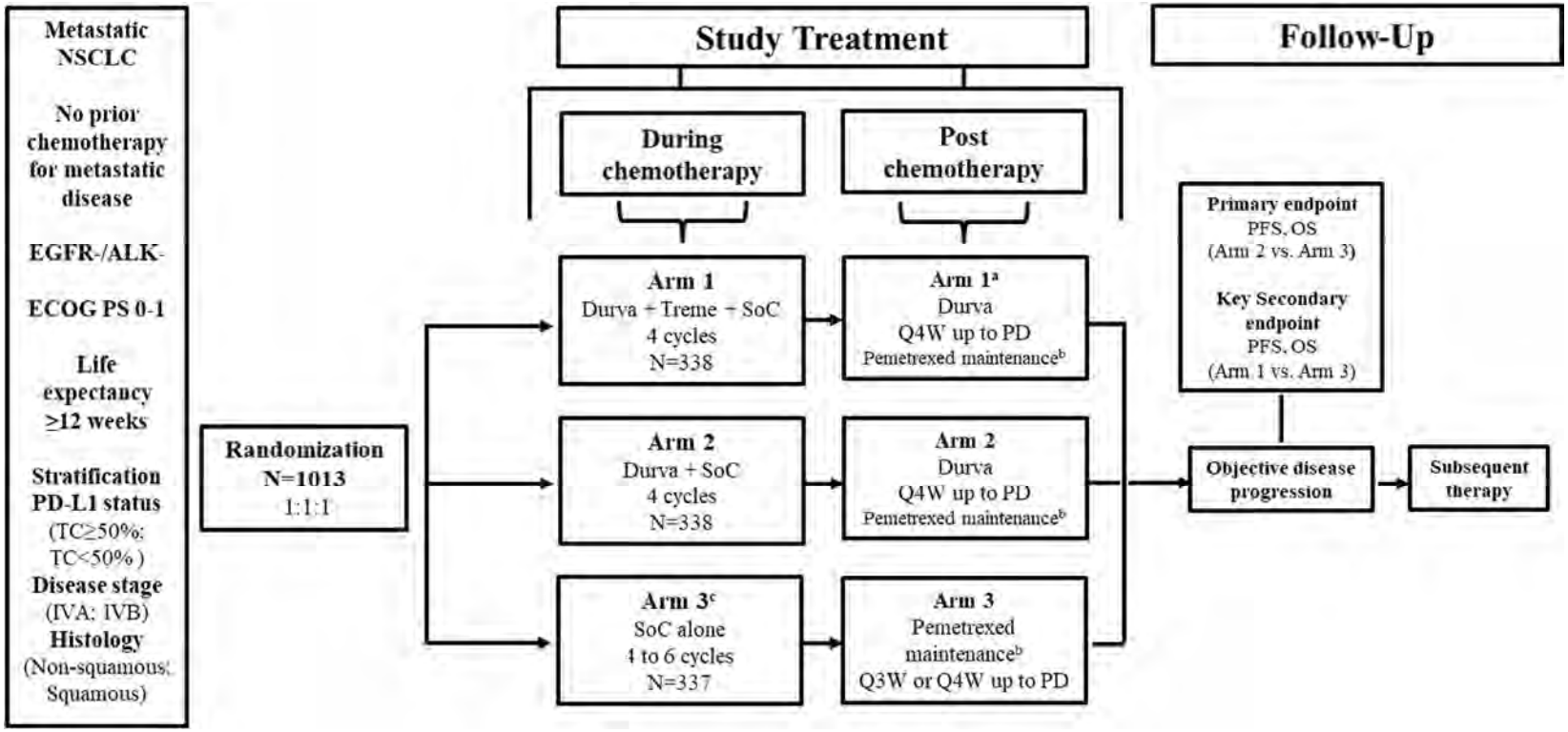
2.5.4 有効性の概括評価

本項では、NSCLC 患者におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の主な有効性の結果を示す。有効性の結果の詳細については、臨床的有効性 2.7.3 項を参照のこと。

2.5.4.1 POSEIDON 試験（評価資料）の試験デザイン

POSEIDON 試験の試験デザインを図 1 に示す。

図 1　　POSEIDON 試験のデザイン



[a] One additional cycle of durvalumab + tremelimumab combination therapy was given at Week 16 (ie, in the post-chemotherapy phase). Patients who completed 5 cycles of the durvalumab + tremelimumab combination, but subsequently had clinical progression or radiological progressive disease during the durvalumab monotherapy part of the combination regimen, could start retreatment with durvalumab + tremelimumab.

[b] Pemetrexed maintenance therapy from Week 12 to clinical progression or radiological progression for non-squamous NSCLC patients who initially received treatment with pemetrexed and carboplatin/cisplatin, unless contraindicated per the Investigator.

[c] SoC chemotherapy was given Q3W for 4 cycles; additional 2 cycles could be given (ie, total 6 cycles) as clinically indicated and per Investigator's discretion. SoC chemotherapies were histology-based and included a combination of abraxane and carboplatin (non-squamous and squamous), pemetrexed and carboplatin or cisplatin (non-squamous), and gemcitabine and cisplatin (squamous).

ALK Anaplastic lymphoma kinase; Durva Durvalumab; ECOG Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR Epidermal growth factor receptor; NSCLC Non-small-cell lung cancer; OS Overall survival; PD Progressive disease; PD-L1 Programmed cell death ligand-1; PFS progression-free survival; Q4W Every 4 weeks; Q3W Every 3 weeks; SoC Standard of care chemotherapy; TC Tumor cell; Treme Tremelimumab.

デザイン及び目的

POSEIDON 試験（NCT03164616; EudraCT Number 2017-000920-81）は、転移性 NSCLC 患者を対象とした無作為化、非盲検、多施設、国際共同、第 III 相比較試験であり[2]、転移性 NSCLC の一次療法としてデュルバルマブを標準化学療法と併用（D + SoC）したときの有効性及び安全性を標準化学療法単独（SoC）と比較することを目的としてデザインされた。また、重要な副次的目的は、同様の患者集団でトレメリムマブをデュルバルマブ及び標準化学療法と併用（T + D + SoC）したときの有効性及び安全性を SoC と比較することとした。

患者集団

組織学的又は細胞学的に IV 期の NSCLC であると診断され[3]、転移性疾患に対して全身化学療法の既往がない成人患者を対象とした。また、ベースライン時点の ECOG PS が 0 又は 1 であり、無作為割付け前に、VENTANA PD-L1（SP263）免疫組織化学検査法を用いて腫瘍 PD-L1 発現状態が確認されていることとした。既知の活性化 EGFR 変異又は ALK 転座を有する患者、未治療の脳転移を有する患者、活動性又は過去に確認された自己免疫疾患を有する患者、あるいは試験治療開始前 14 日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者は除外した。脳転移がある場合は無作為割付け前に治療されていることとし、（1）治療後 4 週間の時点で安定した状態であることが確認され、（2）神経学的にベースラインの状態に回復し、（3）無作為割付けの 5 日以上前までに関連するステロイド治療を完了した場合に無作為割付けを可とした。

層別、無作為割付け、投与、及び期間

無作為割付けの層別因子は、PD-L1 発現状態（PD-L1 TC≥50% vs PD-L1 TC<50%）、病期（IVA 期 vs IVB 期）、及び組織型（非扁平上皮 vs 扁平上皮）とし、患者を 1 : 1 : 1 の割合で以下の投与群に無作為に割り付けた。

- 投与群 1（T + D + SoC 群）：併用療法期に、トレメリムマブ 75 mg Q3W 静脈内投与 + デュルバルマブ 1500 mg Q3W 静脈内投与 + 標準化学療法 Q3W を 4 サイクル投与した。化学療法終了後（維持療法期）にデュルバルマブ 1500 mg Q4W を静脈内投与し、投与開始 16 週後にトレメリムマブ 75 mg（5 回目の投与）をデュルバルマブ（6 回目の投与）と共に投与した。
- 投与群 2（D + SoC 群）：併用療法期に、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 静脈内投与 + 標準化学療法 Q3W を 4 サイクル投与した。化学療法終了後（維持療法期）にデュルバルマブ 1500 mg Q4W を静脈内投与した。
- 投与群 3（SoC 群）：標準化学療法 Q3W のみを 4 サイクル投与した。治験担当医師により臨床的に必要と判断された場合、2 サイクル追加（無作為割付け後に最大 6 サイクル）できることとした。

病勢進行後の投与及び再投与は、T + D + SoC 群と D + SoC 群の患者では特定の条件下で可能としたが、SoC 群の患者では不可とした。

3 投与群の患者は組織型に基づき、以下のいずれかの標準化学療法を受けた。

- **非扁平上皮及び扁平上皮 NSCLC：**21 日間の各サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目にアブラキサン 100 mg/m^2、及び各サイクルの 1 日目にカルボプラチン（血清中濃度-時間曲線下面積［AUC］5 又は 6）を投与。

[2] 全世界の組入れは完了したが、別コホートである中国での組入れは継続中である。
[3] IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016 Version 8 に基づく

- **非扁平上皮 NSCLC：**21 日間の各サイクルの 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びカルボプラチン（AUC 5 又は 6）、又は 21 日間の各サイクルの 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を投与。
- **扁平上皮 NSCLC：**21 日間の各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000 mg/m^2 若しくは 1250 mg/m^2 及び 21 日間の各サイクルの 1 日目にシスプラチン 75 mg/m^2、又は 21 日間の各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000 mg/m^2 若しくは 1250 mg/m^2 及び 21 日間の各サイクルの 1 日目にカルボプラチン（AUC 5 又は 6）を投与。

3 投与群で化学療法中にペメトレキセドの投与を受けていた患者は、治験担当医師の判断又は各国の治療ガイドラインに基づいて、化学療法終了後にペメトレキセド維持療法を受けることができた。

評価方法

有効性の主要評価項目は、D + SoC 群と SoC 群の比較（投与群 2 vs 投与群 3）における OS 及び PFS（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）とした（図 1）。重要な副次的評価項目[4]は、T + D + SoC 群と SoC 群の比較（投与群 1 vs 投与群 3）における OS 及び PFS（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）とした（図 1）。

その他の有効性の副次的評価項目は、ORR（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）、PD-L1 発現状態別の OS、PFS、ORR、血中腫瘍遺伝子変異量（bTMB）、及び患者報告アウトカムとした。また、奏効期間（DoR）、最良総合効果（BOR）、特定の時点の無増悪生存割合、無作為割付け後 2 回目の病勢進行までの期間（PFS2）も副次的評価項目に含まれた。

3 投与群の安全性及び忍容性は、投与期間中及び最終投与後 90 日までに報告された有害事象（有害事象共通用語規準［CTCAE］バージョン 4.03）及び臨床検査値所見より評価した。

解析方法

本試験では、intent-to-treat（ITT）集団において、2 つの主要評価項目である D + SoC 群と SoC 群の比較における OS と PFS の評価でベネフィットを示すために必要な患者数を設定した。本試験の目的は、PFS 又は OS で統計学的に有意なベネフィットを示すことであった。

重要な副次的目的は、PFS 及び OS を指標として、SoC 群と比較したときの T + D + SoC 群の有効性の評価とした。2 つの主要評価項目及び重要な副次的評価項目に対する患者数及び検出力の算出については、統計解析計画書に示した。

D + SoC 群と SoC 群を合わせて目標とする PFS イベント（約 497 件）の約 80%（497 件中 397 件）が報告された時点で、PFS に対する中間解析を 1 回計画した。PFS の最終解析は、D + SoC 群と SoC 群を合わせて 511 件の PFS イベントが報告された時点（発現割合 75.7%）で実施した。

OS の中間解析は 3 回実施した。1 回目は PFS の中間解析の時点で実施し、D + SoC 群と SoC 群を合わせて目標とする OS イベント（約 532 件）の約 45%（532 件中 243 件）が報告された。2 回目は PFS の最終解析の時点で実施し、D + SoC 群と SoC 群を合わせて目標とする OS イベントの約 61%（532 件中 328 件）が報告された。3 回目は D + SoC 群と SoC 群を合わせて目標とする OS イベントの約 84%（532 件中 328 件）が報告された時点で実施した。OS の最終解析は D + SoC 群と SoC 群を合わせて 549 件の OS イベントが報告された時点（発現割合 81.3%）で実施した。

[4]主要評価項目に準じて、目標イベント数及び検出力などの統計学的設定を行い、多重調整戦略に含めた副次的評価項目を重要な副次的評価項目とした。

優越性を評価する中間解析実施による多重性を考慮して、O'Brien Fleming 型のアルファ消費関数による Lan DeMets 法を用いた（Lan and DeMets 1983）。投与群間の比較における有意水準は、解析時点の実際のイベント数に基づき決定した。

多重検定手順

仮説検定は、有意水準 α を最大限に再利用する多重検定手順により行った（Burman et al 2009）。この方法により、仮説検定を事前に規定した順序に従って行った。有意水準（test mass）の分配及び再利用法に従い、多重検定手順における優越性に関する上位の仮説が棄却された場合、1 つ下位の仮説を検定した。仮説が棄却されるたびに利用可能となった test mass は、まだ棄却されていない下位の仮説に再利用した。棄却されていない仮説に全ての test mass が割り当てられた時点で、検定手順を終了した。再利用を含むこの事前に規定した順序での検定手順を実施することにより、2 つの主要評価項目と、多重検定手順に含まれた重要な副次的評価項目について、第一種過誤率は 5%（両側）に厳密に制御された。

多重検定手順では、全体の第一種の過誤率 5%（両側）を、2 つの主要評価項目である PFS と OS とに分割し、主要評価項目 PFS の解析に有意水準 1%、主要評価項目 OS の解析に 4%を割り当てた（D + SoC 群 vs SoC 群）。

- 主要評価項目の PFS の解析が有意であった場合、有意水準 1%を重要な副次的評価項目の PFS の比較（T + D + SoC 群 vs SoC 群）に再利用することが可能であった。
- 主要評価項目の OS の解析が有意であった場合は、有意水準 4%を重要な副次的評価項目の OS の比較（T + D + SoC 群 vs SoC 群）に再利用することが可能であった。
- 重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群の PFS の比較が有意であった場合、有意水準 1%を重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較に再利用することが可能であった。
- 重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較結果が有意であった場合、有意水準 4%を重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群の PFS の比較に再利用することが可能であった。
- 重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群との PFS 及び OS の比較がいずれも有意であった場合、利用可能な有意水準を血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 20 変異以上（bTMB≥20）解析対象集団での T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較に再利用することが可能であった。当該比較が有意であった場合、利用可能な有意水準を血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 16 変異以上（bTMB≥16）解析対象集団での T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較に再利用することが可能であった。さらに当該比較が有意であった場合、利用可能な有意水準を血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 12 変異以上（bTMB≥12）解析対象集団での T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較に再利用することが可能であった。

POSEIDON 試験の試験デザイン（統計解析計画書を含む）の詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.4.2 POSEIDON 試験（評価資料）の結果

2.5.4.2.1 患者集団の概要

全般的に、患者集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は、概ね一次治療の対象となる未治療の転移性 NSCLC 患者を代表するものであった。

年齢の中央値は 64 歳（範囲：27～87 歳）であり、約 47%の患者が 65 歳以上であった。患者の多くは男性（76.0%）及び白人（55.9%）で、約 3 分の 1 はアジア人（34.6%）であった。本患者集団で予想されていたとおり、大半の患者は喫煙者又は元喫煙者（78%）であり、喫煙未経験者は 21.9%であった[5]。適格性基準に従い、組入れ時点で正常な活動性（ECOG PS 0：33.4%）又は制限された活動性（ECOG PS 1：66.5%）を示した[6]。組入れ時点の病期は IVA 期（50.0%）又は IVB 期（49.6%）であり[7]、ほとんどの患者（71.1%）は PD-L1 TC<50%であった。非扁平上皮型の NSCLC は 62.9%、扁平上皮型の NSCLC は 36.9%であった[8]。ベースライン時の脳／中枢神経系転移は患者の 10.5%で報告された。全体の重要な治験実施計画書からの逸脱の頻度は低く（<3%）、全般的な治験の実施や結果の解釈に影響を及ぼさないものと考えられた。

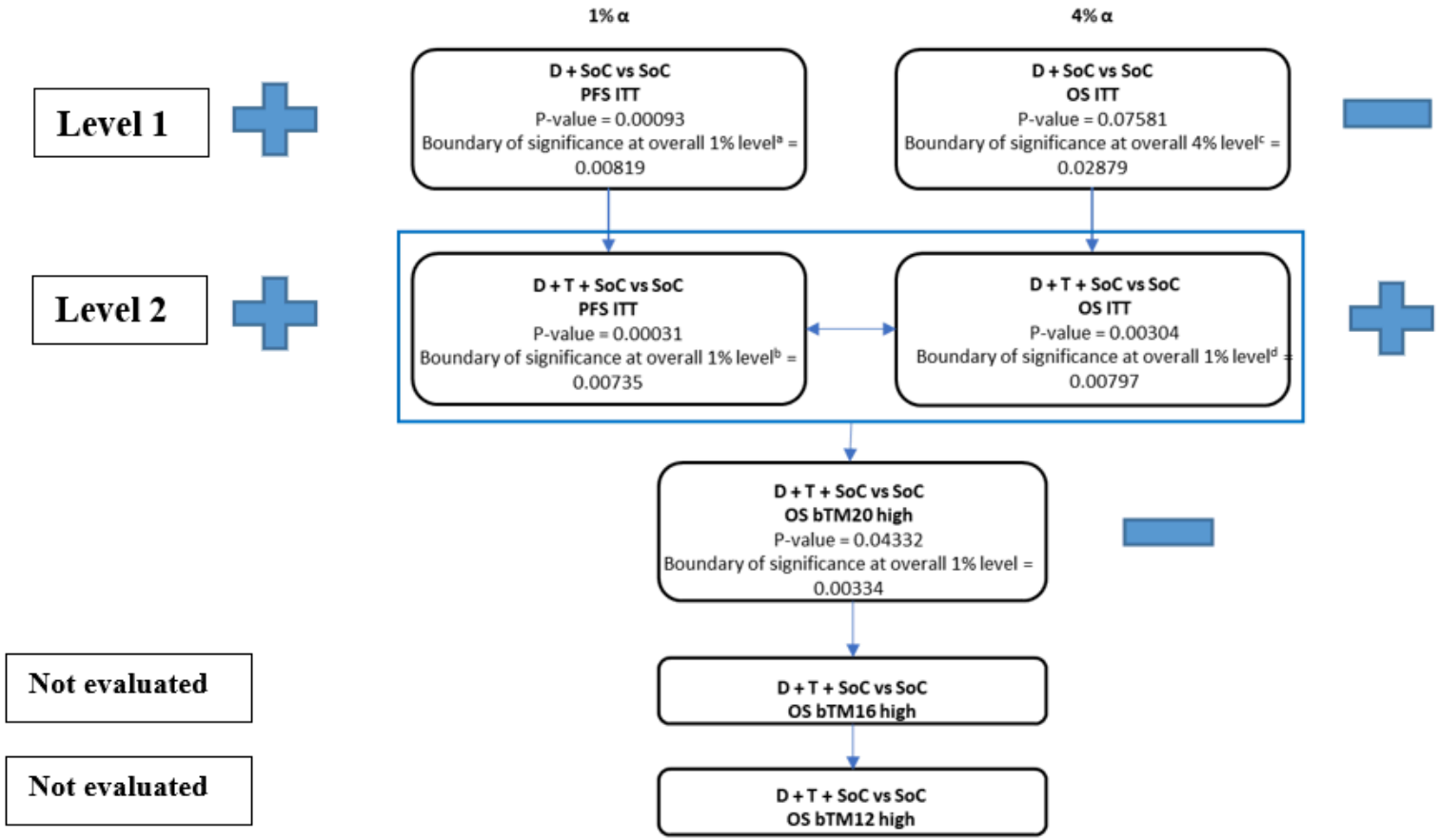
患者集団の詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書 10 項を参照のこと。

2.5.4.2.2 多重検定手順の結果

多重検定手順に基づいた試験結果を図 2 に示す。

[5] 1 例は喫煙有無が不明であった。
[6] 1 例はベースライン時の ECOG 状態が不明であった。
[7] IIIA 期 1 例、IIIB 期 2 例、病期不明 1 例が含まれていた。
[8] 2 例は組織型がその他又は不明であった。

図 2　　多重検定手順に基づいた試験結果



[a,b,c,d] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events observed.
bTMB20 Blood tumor mutational burden≥20 mut/Mb; bTMB16 Blood tumor mutational burden≥16 mut/Mb; bTMB12 Blood tumor mutational burden≥12 mut/Mb; D Durvalumab; ITT Intent-to-treat; OS Overall survival; PFS Progression-free survival; SoC Standard-of-care chemotherapy; T Tremelimumab.

- PFS の最終解析（データカットオフ［DCO］：2019 年 7 月 24 日）は、D + SoC 群と SoC 群を合わせて 511 例の PFS イベント（発現割合 75.7%）が報告された時点で実施した。PFS のハザード比（HR）は D + SoC 群が優れていることを示し、有意水準 0.819%で統計学的に有意であった（図 2 の Level 1）。したがって、多重検定手順により、有意水準 1%を T + D + SoC 群と SoC 群との PFS の比較（重要な副次的評価項目）に再利用した。PFS の HR は T + D + SoC 群が優れていることを示し、有意水準 0.735%で統計学的に有意であった（図 2 の Level 2）。
- OS の最終解析は（DCO：2021 年 3 月 12 日）は、D + SoC 群と SoC 群を合わせて 549 例の OS イベント（発現割合 81.3%）が報告された時点で実施した。OS の HR は D + SoC 群が数値的に優れていることを示したが、有意水準 2.879%で事前に規定した統計学的有意性の基準を満たさなかった（図 2 の Level 1）。
- 以上の結果より、多重検定手順に従って、T + D + SoC 群と SoC 群との PFS の比較に用いた有意水準 1%を T + D + SoC 群と SoC 群との OS の比較に再利用した。OS の HR は T + D + SoC 群が優れていることを示し、有意水準 0.797%で統計学的に有意であった（図 2 の Level 2）。
- 最後に、bTMB≥20 解析対象集団を対象に、多重検定手順の Level 2 の有意水準 1%を再利用して、T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較を行った。OS の HR は T + D + SoC 群で優れていることを示したが、事前に規定した統計学的有意性の基準（0.334%）を満たさなかった。したがって、bTMB≥16 解析対象集団及び bTMB≥12 解析対象集団について正式な有意性を評価する検定は実施しなかった（図 2）。

結論：

- POSEIDON 試験において、主要目的の一つが達成され、有効性が示された（図 2 の Level 1）。デュルバルマブと標準化学療法の併用により、標準化学療法単独と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた（HR：0.74、95%信頼区間［CI］：0.620～0.885、p=0.00093）。SoC 群と比較して D + SoC 群で OS の数値的な延長が認められたが、事前に規定した統計学的有意性の基準を満たさなかった（HR：0.86、95% CI：0.724～1.016、p=0.07581、有意水準 2.879%）
- 重要な副次的目的である T + D + SoC 群と SoC 群との PFS（HR：0.72、95% CI：0.600～0.860、p=0.00031）及び OS（HR：0.77、95% CI：0.650～0.916、p=0.00304）の比較で、いずれも統計学的に有意な差が認められた（図 2 の Level 2）。
- bTMB≥20 解析対象集団において、T + D + SoC 群と SoC 群との OS の比較は統計学的に有意ではなかった。したがって、多重検定手順の下位レベルで規定した bTMB≥16 解析対象集団及び bTMB≥12 解析対象集団を対象とした解析は実施しなかった（図 2 の bTMB）。

2.5.4.2.3 主要な有効性の結果

申請効能・効果を裏付ける主要な有効性の結果を表 8 に示す。

表 8　有効性結果の概要（最大解析対象集団）

Efficacy parameter	Tremelimumab + Durvalumab + SoC Chemotherapy (N=338)	SoC Chemotherapy (N=337)
Overall survival (OS)		
Events (%)	251 (74.3)	285 (84.6)
Median[a] (months); (95% CI)	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.77 (0.650, 0.916)	
Stratified log-rank p-value[c]	0.00304	
OS rate at 12 months (%); 95% CI[a]	54.8 (49.3, 60.0)	49.1 (43.6, 54.4)
OS rate at 18 months (%); 95% CI[a]	41.3 (36.0, 46.5)	34.1 (29.0, 39.2)
OS rate at 24 months (%); 95% CI[a]	32.9 (27.9, 37.9)	22.1 (17.8, 26.8)
OS rate at 36 months (%); 95% CI[a]	25.3 (20.8, 30.2)	13.3 (9.8, 17.4)
Progression-free survival (BICR; RECIST 1.1)		
Events (%)	238 (70.4)	258 (76.6)
Median[a] (months) (95% CI)[a]	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.72 (0.600, 0.860)	
Stratified log-rank p-value[d]	0.00031	
PFS rate at 12 months (%); 95% CI[a]	26.6 (21.7, 31.7)	13.1 (9.3, 17.6)
Objective response rate (BICR; RECIST 1.1)[e]		
Total number of patients (%)	155/335 (46.3)	111/332 (33.4)
Odds ratio (95% CI)	1.72 (1.260, 2.367)	
Nominal p-value	<0.001	
Duration of response (BICR; RECIST 1.1)[e]		
Median[a] (months)	7.4	4.2
Percentage remaining in response at 12 months[a]	42.5	16.4

The OS results are based on the DCO of 12 March 2021; and the PFS, ORR, and DoR results are based on the DCO of 24 July 2019.

[a] Calculated using the Kaplan Meier technique.

[b] Based on a stratified Cox proportional hazard model.

[c] Boundary of declaring statistical significance at final OS analysis at 1% α level: 0.00797.

[d] Boundary of declaring statistical significance at final PFS analysis at 1% α level: 0.00735.

[e] Based on the number of patients who had measurable disease at baseline. ORR analysis was conducted using logistic regression adjusting for stratification factors. Per RECIST 1.1, the responses are unconfirmed. An ad hoc analysis for confirmed responses was conducted and is reported in the document.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.1、表 14.2.2.1.1、表 14.2.3.1.1 及び表 14.2.4.1.1 から引用

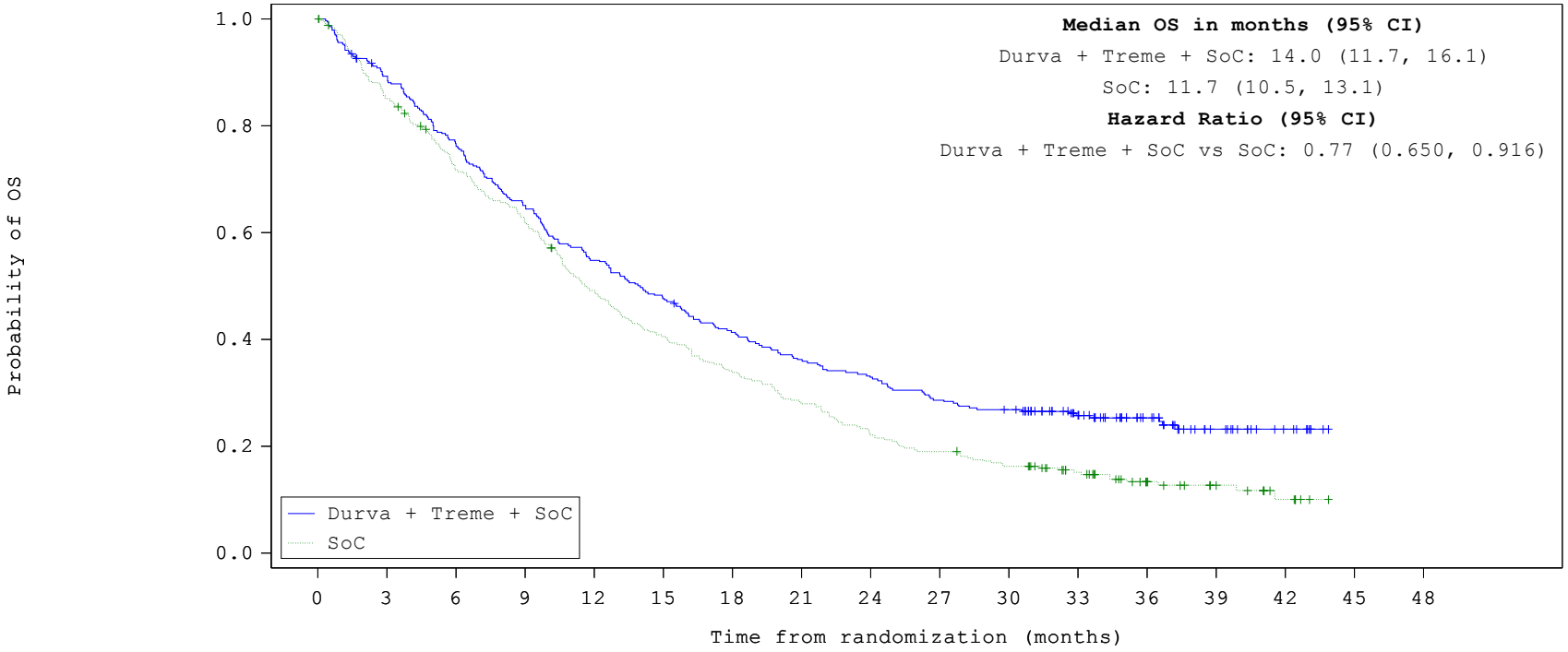
2.5.4.2.4　生存ベネフィットの概要

最終解析（DCO：2021 年 3 月 12 日）時点で、T + D + SoC 群と SoC 群を合わせて合計 675 例中 536 例（発現割合 79.4%）が死亡し、全ての打ち切り例における追跡調査期間の中央値は 34.9 カ月（範囲：0.0～44.5）であった。

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用により、標準化学療法単独と比較して統計学的に有意な OS の延長が認められた（HR：0.77、95% CI：0.650～0.916、p=0.00304、表 8）。SoC 群と比較して、T + D + SoC 群で死亡の全般的リスクが平均 23%低下した。OS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 14.0 カ月（95% CI：11.7～16.1）、SoC 群で 11.7 カ月（95% CI：10.5～13.1）であり、T + D + SoC 群で 2.3 カ月長かった。

CTLA-4 阻害及び PD-L1 阻害の既知のメカニズムと合致して、T + D + SoC 群と SoC 群の生存曲線の乖離が遅れて認められ、比例ハザード性の仮説が否定された（p=0.039）。したがって、OS の HR は、化学療法による初期の生存ベネフィットに続いてトレメリムマブ及びデュルバルマブによる長期のベネフィットを示す生存曲線全体から推定される平均的なベネフィットとして解釈すべきである（図 3）。乖離は投与期間を通して持続し、24 カ月及び 36 カ月時点の生存割合の推定値からも裏付けられた。24 カ月及び 36 カ月時点の生存割合は、SoC 群（24 カ月：22.1%、36 カ月：13.3%）と比較して T + D + SoC 群（24 カ月：32.9%、36 カ月：25.3%）で 10%超高く、長期における生存割合が 2 倍近いことが示された（表 8）。

図 3　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



Number of patients at risk																	Number of events/Number of randomized patients
Durva + Treme + SoC	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0	0	251/338
SoC	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0	0	285/337

DCO: 12 March 2021.
Durva Durvalumab; OS Overall survival; Treme Tremelimumab; SoC Standard-of-care chemotherapy.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.1.1 から引用

本試験では各サブグループの評価のための患者数を設定しておらず、サブグループ解析に対する多重性の調整は実施していない。そのため、各サブグループの患者数及びイベント数が少なく、点推定値の不確実性が大きいこと及び信頼区間の幅が広いことを考慮すると、サブグループ解析結果の解釈には注意が必要である。

事前に規定したサブグループ（人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性、bTMB、組織型、併用した化学療法）での OS の結果は、喫煙未経験者のサブグループを除き、主要解析の結果と一貫していた。ただし、喫煙未経験者のサブグループの患者数が少なく、信頼区間の幅が広く 1 を含んでいるため、結果の解釈には注意が必要である。PD-L1 発現が重要な確立された免疫バイオマーカーであることを考慮し（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）、事前に規定したサブグループには PD-L1 発現状態に基づくサブグループ（PD-L1 TC 50%、25%及び 1%）も含めた。PD-L1 発現状態に基づく全てのサブグループの OS の結果は、主要解析の結果と一貫していた。

患者を組織型、PD-L1 発現状態及び病期で層別し、事前に統計解析計画書で規定した投与との質的な交互作用についての正式な検定を行った。その結果、組織型（非扁平上皮 vs 扁平上皮）、PD-L1 発現状態（TC≥50% vs TC<50%）、及び病期（IVA 期 vs IVB 期）の層別因子について、有意な交互作用は認められなかった（p=0.500）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.6.1 参照）。

POSEIDON 試験がデザインされた時点で、組織型に基づき患者を組み入れた比較試験が数試験実施中であったが（KEYNOTE-189 [non-squamous]；KEYNOTE-407 [squamous]）、POSEIDON 試験では組織型に関係なく患者を組み入れた（CHECKMATE-227、CHECKMATE-9LA 試験と類似）。組織型別の OS の結果は、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌ともに HR が 1 未満であり、扁平上皮癌の患者（HR：0.88、95% CI：0.678～1.155）と比較して非扁平上皮癌（HR：0.70、95% CI：0.558～0.870）の患者でより良好であった。

治験薬中止後の抗癌剤治療を受けた患者の割合は、T + D + SoC 群で 40.8%、SoC 群で 60.2%であった。主な治験薬中止後の治療は全身療法であった（T + D + SoC 群 36.4%、SoC 群 57.6%）。特に、治験薬中止後に免疫療法を受けた患者の割合は T + D + SoC 群（6.5%）に比べて SoC 群（33.2%）で高かった。

OS の結果の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書　11.2 項を参照のこと。

2.5.4.2.5 副次的評価項目の臨床的ベネフィットの概要

2.5.4.2.5.1 無増悪生存期間（RECIST1.1 に基づく独立中央評価）

最終解析（DCO：2019 年 7 月 24 日）時点で、T + D + SoC 群及び SoC 群で合計 675 例中 496 例に PFS イベントが認められた（発現割合 73.5%）。全ての打ち切り例における追跡調査期間の中央値は 10.3 カ月（範囲：0.0～23.1）であった。

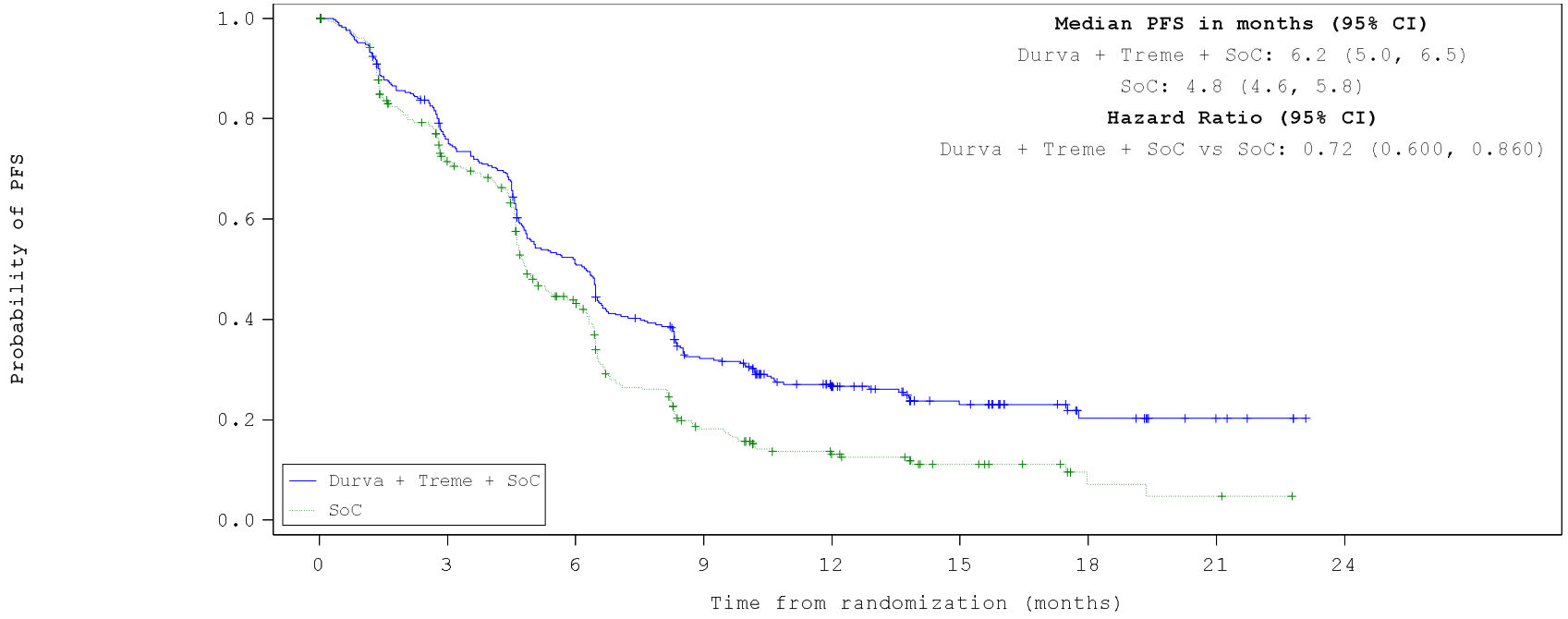
トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用により、標準化学療法単独と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた（HR：0.72、95% CI：0.600～0.860、p=0.00031、表 8）。SoC 群と比較して、T + D + SoC 群で病勢進行（PD）又は死亡の全般的リスクが平均 28%低下した。PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 6.2 カ月、SoC 群で 4.8 カ月であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線において、無作為割付け後約 2 カ月の時点から SoC 群と比較して T + D + SoC 群に優位な分岐が認められた（図 4）。乖離は投与期間を通して持続し、これは 12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）の推定値からも裏付けられた。APF12 は、T + D + SoC 群で

26.6%、SoC 群で 13.1%であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 10%超高く、長期における無増悪生存割合が 2 倍近いことが示された（表 8）。

全ての事前に規定したサブグループで、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で優れた PFS のベネフィットが示され、全てのサブグループの HR の点推定値は 1 未満であり、PFS の主解析の結果と一貫していた。

図 4　　POSEIDON 試験における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



Number of patients at risk										Number of events/Number of randomized patients
Durva + Treme + SoC	338	243	161	94	56	32	13	5	0	238/338
SoC	337	219	121	43	23	12	3	2	0	258/337

DCO: 24 July 2019.
Durva Durvalumab; PFS Progression-free survival; Treme Tremelimumab; SoC Standard-of-care chemotherapy.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.1.1 から引用

2.5.4.2.5.2 客観的奏効率及び奏効期間

ORR 及び DoR はベースライン時に測定可能病変を有する患者を対象とした。ORR 及び DoR の結果は 2019 年 7 月 24 日の DCO 時点のデータに基づいている（表 8）。

ORR（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価による未確定の奏効）は SoC 群（33.4%）と比較して T + D + SoC 群（46.3%）で 10%以上高く、オッズ比は 1.72（95% CI：1.260～2.367、p<0.001［名目上］）であった。事後解析では確定 ORR を特定した。確定 ORR は、1 回以上の来院で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められ、かつ完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の最初の判定から 4 週間以上経過後に画像検査で奏効が確定された患者の割合と定義した。確定 ORR は、SoC 群（24.4%）と比較して T + D + SoC 群（38.8%）で 14.4%高く、オッズ比は 2.00（95% CI：1.428～2.807、p<0.001［名目上］）であった。

DoR（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価による未確定の奏効）の中央値は、T + D + SoC 群で 7.4 カ月、SoC 群で 4.2 カ月であり、T + D + SoC 群で持続的な奏効が認められた。また、12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 42.5%、SoC 群で 16.4%であった。確定 ORR の患者を対象とした事後解析において、DoR の中央値は、T + D + SoC 群で 9.5 カ月、SoC 群で 5.1 カ月であり、同様に T + D + SoC 群で持続的な奏効が認められた。また、確定 ORR の患者において、12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 49.7%、SoC 群で 21.4%であった。

2.5.4.2.5.3 患者報告アウトカム

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用により、有意な OS の延長が認められ、健康関連 QoL の評価では悪化が遅くなることが示された。患者報告による全般的な健康状態／生活の質（QoL）、及び全ての機能尺度及び症状尺度については、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で悪化までの時間が長く、改善した患者の割合も高かった。

有効性の副次的評価項目の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書 11.2 項を参照のこと。

2.5.4.3 参考資料とした試験の有効性結果の要約

臨床プログラムからの MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の 2 試験は、POSEIDON 試験と関連する患者集団を対象に実施された。評価資料とした POSEIDON 試験と参考資料とした MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験との主な類似点及び相違点を表 9 に示す。

表 9　POSEIDON 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の主な類似点及び相違点

パラメータ	POSEIDON	MYSTIC	NEPTUNE
患者集団	一次治療の対象となる進行性又は転移性の NSCLC	一次治療の対象となる進行性又は転移性の NSCLC	一次治療の対象となる進行性又は転移性の NSCLC
主要解析対象集団	全ての患者	PD-L1 TC≥25%	bTMB≥20 mut/Mb
層別	• 組織型 • PD-L1 (TC≥50%; TC<50%) • 病期	• 組織型 • PD-L1 (TC≥25%; TC<25%)	• 組織型 • PD-L1 (TC≥25%; TC<25%) • 喫煙歴

表 9　　POSEIDON 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の主な類似点及び相違点

パラメータ	POSEIDON	MYSTIC	NEPTUNE
投与群	• T + D + SoC • D + SoC • SoC	• T + D • D • SoC	• T + D • SoC

NSCLC Non-small cell lung cancer; TC Tumor cell; PD-L1 Programmed cell death ligand-1; SoC Standard-of-care chemotherapy; T + D Tremelimumab in combination with durvalumab; bTMB Blood tumor mutational burden.

2.5.4.3.1　　MYSTIC 試験

MYSTIC 試験は、転移性 NSCLC 患者を対象とした無作為化、非盲検、第 III 相試験である（表 3）。転移性 NSCLC に対する一次治療として、デュルバルマブ単剤療法（D）又はトレメリムマブとデュルバルマブとの併用療法（T + D）と標準化学療法（SoC）の有効性及び安全性を比較することを目的としてデザインされた。3 つの有効性の主要目的は、OS を指標としてデュルバルマブの有効性を標準化学療法と比較すること、PD-L1 高発現（PD-L1 TC≥25%）の患者を対象に OS 及び PFS を指標としてトレメリムマブとデュルバルマブとの併用療法を標準化学療法とそれぞれ比較することであった。

SoC 群と比較して D 群で臨床的に意味のある OS の延長が認められたが（HR：0.76、97.54% CI：0.564～1.019、p=0.036、有意水準 1%）、3 つの主要評価項目で分割した有意水準（2.46%：本評価項目に対する有意性を示す境界）を用いた多重検定手順に基づく投与群間の比較では統計学的有意性の基準を満たさなかった。他の PD-1/PD-L1 単剤療法と標準化学療法との比較で認められたように、非比例ハザード性を示す Kaplan-Meier 曲線の交差が認められたが、HR が 0.76 であったことから、SoC 群と比較して D 群で延長傾向が認められた。この結果は、12 カ月以降の生存割合が SoC 群と比較して D 群で高かったことからも裏付けられた。OS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、D 群で 16.3 カ月（95% CI：12.2～20.8）、SoC 群で 12.9 カ月（95% CI：10.5～15.0）であった。18 カ月及び 24 カ月時点の生存割合の推定値は、SoC 群（18 カ月：33.6%、24 カ月：22.7%）と比較して D 群（18 カ月：47.8%、24 カ月：38.3%）で高く、標準化学療法より優れた長期のベネフィットの改善が示された。主要解析では統計学的有意性の基準をわずかに満たさなかったが、これは最初の治験薬投与終了後に免疫療法を受けた患者の割合が D 群（6.1%）と比較して SoC 群（39.5%）で高かったことが影響した可能性がある。

SoC 群と比較して T + D 群の OS（HR：0.85、98.77% CI：0.611～1.173、p=0.202）及び PFS（HR：1.05［99.5% CI：0.722～1.534］、p=0.705）のうち、OS が延長している傾向が認められたが、3 つの主要評価項目で分割した有意水準（1.23%：本評価項目に対する有意性を示す境界）を用いた多重検定手順に基づく投与群間の比較では統計学的有意性の基準を満たさなかった。非比例ハザード性を示す Kaplan-Meier 曲線の交差が認められたが、HR が 0.85 であったことから、SoC 群と比較して T + D 群で延長傾向が認められた。この結果は、12 カ月以降の生存割合が SoC 群と比較して T + D 群で高かったことからも裏付けられた。18 カ月及び 24 カ月時点の生存割合の推定値は、SoC 群（18 カ月：33.6%、24 カ月：22.7%）と比較して T + D 群（18 カ月：42.4%、24 カ月：35.4%）で高く、同様に APF12 は SoC 群（14.3%）と比較して T + D 群（25.8%）で高かったことから、SoC 群と比較して T + D 群で優れた長期のベネフィットの改善が示された。T + D 群と SoC 群とで治験薬中止後の免疫療法及び全身療法を受けた患者の割合に不均衡があったことから、OS の解析（T + D 群 11.1%、SoC 群：39.5%）で交絡が生じた可能性がある。

MYSTIC 試験の有効性の結果の詳細は、臨床的有効性 2.7.3 項及び MYSTIC 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.4.3.2 NEPTUNE 試験

NEPTUNE 試験は、転移性 NSCLC 患者を対象とした無作為化、非盲検、第 III 相試験である（表 3）。転移性 NSCLC に対する一次治療として、トレメリムマブとデュルバルマブとの併用療法と標準化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的としてデザインされた。有効性の主要目的は、一次治療におけるトレメリムマブとデュルバルマブとの併用療法（T + D）の OS のベネフィットを標準化学療法（SoC）と比較することであった。NEPTUNE 試験の実施中に、MYSTIC 試験の新たな結果を基に、組入れ終了後に主要評価項目は bTMB≥20 解析対象集団の OS の前向き評価に変更された。

bTMB≥20 解析対象集団（129 例）において、SoC 群と比較して T + D 群で臨床的に意味のある OS の延長が認められ、T + D 群で死亡リスクが 29%減少した。しかし、bTMB の評価が可能なサンプルが得られた割合は最大解析対象集団（FAS）の 62%のみであり、bTMB≥20 解析対象集団の T + D 群 69 例、SoC 群 60 例の検出力では、投与群間の比較において統計学的有意性の基準を満たさなかった（HR：0.71、95% CI：0.485～1.045、p=0.0808）。

NEPTUNE 試験の有効性の詳細は、臨床的有効性 2.7.3 項及び NEPTUNE 試験の治験総括報告書を参照のこと。

まとめ

MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験は無作為化、非盲検、第 III 相試験であり、転移性 NSCLC の一次治療として、トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法により標準化学療法と比較して OS が延長する傾向が認められた。T + D 群と SoC 群との比較では事前に規定した統計学的有意性の基準を満たさなかったが、SoC 群と比較して T + D 群で OS が延長する傾向が認められた。両試験の生存割合の Kaplan-Meier 推定値より、T + D 群の治療効果は長期間持続することが示された。

2.5.4.4 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用

併用投与レジメンでは、米国食品医薬品局のガイダンスにおいて、各有効成分の治療効果全体に対する作用を実証することが推奨されている。評価資料とした POSEIDON 試験の 3 投与群を用いた試験デザインにより、本承認申請を支持するそれぞれの有効成分、すなわちトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用を明確に評価することが可能である。本項ではこの作用について示す。

表 10　　POSEIDON 試験における各有効成分の作用

Efficacy measure	Treatment arm		
	T + D + SoC	D + SoC	SoC
Overall survival			
T + D + SoC vs SoC: HR, (95% CI); 2-sided p-value	0.77 (0.650, 0.916); 0.00304		
D + SoC vs SoC: HR, (95% CI); 2-sided p-value		0.86 (0.724, 1.016); 0.07581	
T + D + SoC vs D + SoC: HR, (95% CI); 2-sided p-value	0.92 (0.776, 1.100); 0.373		
Median OS (months) (95% CI)	14.0 (11.7, 16.1)	13.3 (11.4, 14.7)	11.7 (10.5, 13.1)
OS rate (%) at 24 months (95% CI)	32.9 (27.9, 37.9)	29.6 (24.8, 34.6)	22.1 (17.8, 26.8)
OS rate (%) at 36 months (95% CI)	25.3 (20.8, 30.2)	20.3 (16.1, 25.0)	13.3 (9.8, 17.4)
Progression-free survival			
T + D + SoC vs SoC: HR, (95% CI); 2-sided p-value	0.72 (0.600, 0.860); 0.00031		
D + SoC vs SoC: HR, (95% CI); 2-sided p-value		0.74 (0.620, 0.885); 0.00093	
T + D + SoC vs D + SoC: HR, (95% CI); 2-sided p-value	0.97 (0.815, 1.166); 0.796		
Median (months) (95% CI)	6.2 (5.0, 6.5)	5.5 (4.7, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
PFS rate (%) at 12 months (95% CI)	26.6 (21.7, 31.7)	24.4 (19.7, 29.5)	13.1 (9.3, 17.6)
Objective response rate			
T + D + SoC vs SoC: Odds ratio, (95% CI); 2-sided p-value	2.00 (1.428, 2.807); <0.001		
D + SoC vs SoC: Odds ratio, (95% CI); 2-sided p-value		2.26 (1.611, 3.185); <0.001	
D + T + SoC vs D + SoC: Odds ratio, (95% CI); 2-sided p-value	0.89 (0.646, 1.218); 0.461		
Duration of response (confirmed; from the onset of response [months])			
Median duration (25th, 75th percentiles)	9.5 (5.0, NR)	7.0 (3.9, NR)	5.1 (3.7, 7.5)
Percentage remaining in response			
At 12 months	49.7	38.9	21.4
At 18 months	40.7	29.6	NR

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.1、表 14.2.2.1.1、表 14.2.3.1.8 及び表 14.2.4.1.8 から引用

2.5.4.4.1 T + D + SoC 併用療法における標準化学療法の作用

申請用法・用量において化学療法を免疫療法と併用する根拠は、化学療法により早期の疾患コントロールのベネフィットがもたらされるためである。化学療法は TC を死滅させ ICI と併用したときに、転帰の改善を促進する免疫プライミングをさらに増強させるネオ抗原を放出させる。POSEIDON 試験は、国際的な治療ガイドラインに合わせて、組織型及び治験担当医師の意向に基づいて柔軟に化学療法を選択することが可能であった。T + D + SoC 群では、化学療法を最大 4 サイクル投与できることとした。SoC 群では、化学療法を最大 6 サイクル（すなわち治験担当医師が臨床的に必要と判断した場合 2 サイクル追加）投与できることとした。

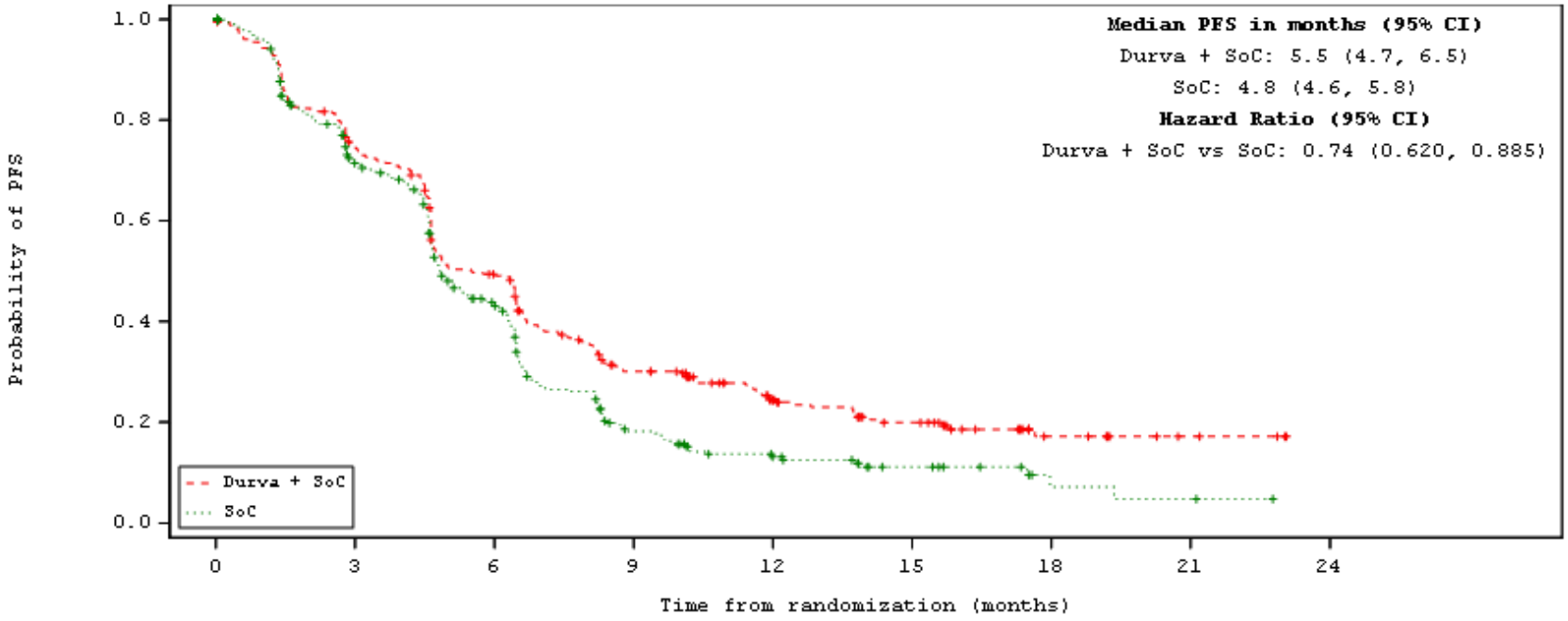
T + D + SoC 併用療法における化学療法の作用を POSEIDON 試験での SoC 群で認められた臨床的ベネフィットに基づき明らかにした。POSEIDON 試験の SoC 群における主な有効性評価項目の結果は、臨床文献での報告と一貫していた（Gandhi et al [KEYNOTE-189] 2018、Hellman et al [CheckMate-227] 2019、Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021）。SoC 群では、OS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は 11.7 カ月（95% CI：10.5～13.1）、PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は 4.8 カ月（95% CI：4.6～5.8）、確定 ORR は 24.4%、確定奏効の患者の DoR の中央値は 5.1 カ月、12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合は 21.4%であった（表 10）。参考資料とした MYSTIC 試験の SoC 群でも同様の結果であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書の 7 項参照）。

以上のとおり、免疫療法と化学療法の併用療法において、化学療法は早期における疾患コントロールをもたらした。化学療法の追加により、免疫療法単独試験で一般的にみられる初期の生存曲線の交差が本試験では認められず（Hellman et al [CheckMate-227] 2019）、これは同様の免疫療法と化学療法の併用療法の試験での報告（Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021）と一致するものであった。しかし、予想されていたとおり、化学療法単独の場合の長期の持続的奏効の達成は限られており、確定 ORR が得られた患者のうち 12 カ月時点で奏効が持続していた割合は SoC 群で 21.4%であり、T + D + SoC 群の 49.7%と比較して低かった（表 8）。

2.5.4.4.2 T + D + SoC 併用療法におけるデュルバルマブの作用

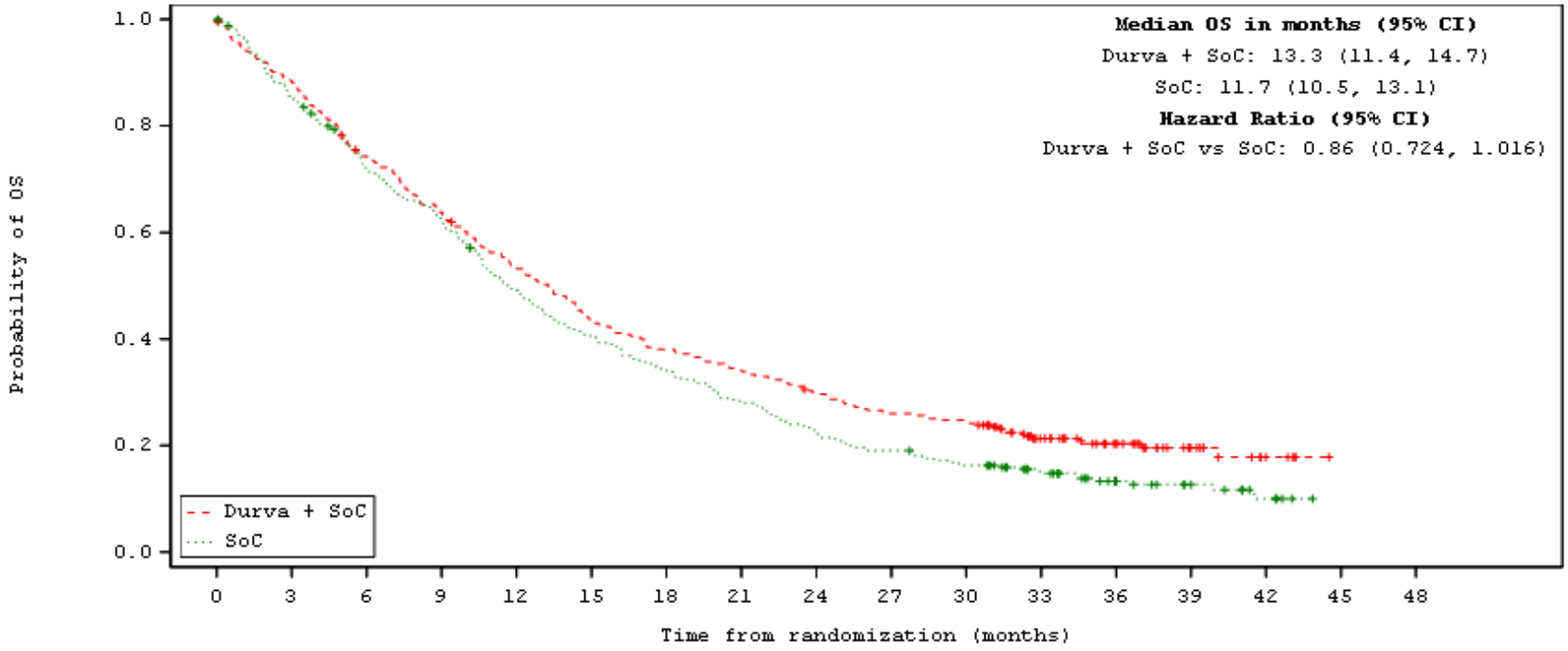
申請用法・用量においてデュルバルマブをトレメリムマブと併用する根拠は、PD-L1 及び CTLA-4 が介する免疫耐性経路を遮断する個別かつ相乗的なメカニズムのベネフィットがもたらされるためである（2.5.1.4.3 項参照）。T + D + SoC 併用療法に対するデュルバルマブの作用を POSEIDON 試験での D + SoC 群と SoC 群との比較で認められた臨床的ベネフィットに基づき明らかにした（表 10）。

図 5　　POSEIDON 試験における無増悪生存期間（上）及び全生存期間（下）の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群）



Number of patients at risk										Number of events/Number of randomized patients
Durva + SoC	338	246	158	88	53	35	11	4	0	253/338
SoC	337	219	121	43	23	12	3	2	0	258/337

図 5　　POSEIDON 試験における無増悪生存期間（上）及び全生存期間（下）の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群）



Durva Durvalumab; SoC Standard-of-care chemotherapy.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.1.2 及び図 14.2.2.1.1.2 から引用

PFS：標準化学療法にデュルバルマブを上乗せすることにより、標準化学療法単独と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められ（HR：0.74、95% CI：0.620～0.885、p=0.00093）、病勢進行（PD）及び死亡のリスクが D + SoC 群で 26%減少した。APF12 は SoC 群（13.1%）と比較して D + SoC 群（24.4%）で数値的に高く、SoC 群と比較して D + SoC 群で優れた PFS の延長が長期間持続した（表 10 及び図 5）。

ORR：確定 ORR は、SoC 群（24.4%）と比較して D + SoC 群（41.5%）で 15%超高かった。DoR の中央値は D + SoC 群で 7.0 カ月、SoC 群で 5.1 カ月であり、SoC 群と比較して D + SoC 群で持続的な奏効が認められた。また、確定奏効が認められた患者のうち 12 カ月時点で奏効が持続していた割合は、D + SoC 群で 38.9%、SoC 群 21.4%であり、D + SoC 群で高かった（表 10 及び図 5）。

OS：標準化学療法にデュルバルマブを上乗せすることにより、標準化学療法単独と比較して OS の数値的な延長が認められた（HR：0.86、95% CI：0.724～1.016、p=0.07581）。この投与群の比較では、事前に規定した統計学的有意性の基準を満たさなかったが、標準化学療法にデュルバルマブを上乗せすることにより、死亡のリスクが平均 14%減少した。OS の Kaplan-Meier 曲線では、D + SoC 群に優位な乖離が 11 カ月前後に認められ、SoC 群と比較して優位な状態が投与期間を通して持続した。SoC 群と比較して D + SoC 群における効果は長期にわたり持続し、24 カ月及び 36 カ月の生存割合は SoC 群（24 カ月：22.1%、36 カ月：13.3%）と比較して D + SoC 群（24 カ月：29.6%、36 カ月：20.3%）で数値的に高かった（表 10 及び図 5）。

PD-L1 発現が重要な確立された免疫バイオマーカーであることを考慮し（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）、事前に規定したサブグループには PD-L1 TC 50%、PD-L1 TC 25%及び PD-L1 TC 1%の PD-L1 発現状態に基づくサブグループも含めた。HR の観点から、PD-L1 高発現（PD-L1 TC≥50%）のサブグループで最も OS が延長し（HR：0.63、95% CI：0.453～0.879）、PD-L1 低発現（PD-L1 TC<25%、PD-L1 TC<1%）のサブグループでも数値的な OS の延長が認められた（PD-L1 TC<25% HR：0.90、95% CI：0.734～1.102、PD-L1 TC<1% HR：0.99、95% CI：0.756～1.296）。サブグループ解析に対する補足として、本解析において OS の HR の観点から不利益となる結果は認められなかったが、これらの解析対象集団で標準化学療法に対するデュルバルマブの作用が最も大きかったのは、PD-L1 高発現の患者であることが示された。

参考資料とした MYSTIC 試験の PD-L1 サブグループでも同様の結果が認められた。SoC 群と比較して D 群で OS が最も延長したのは PD-L1 TC ≥25%サブグループ（HR：0.76、97.54% CI：0.564～1.019、両側 p=0.036）であり、PD-L1 TC <1%サブグループでは OS の延長は認められなかった（HR：1.18、95% CI：0.856～1.618）（MYSTIC 試験の治験総括報告書　7.2.1.1 項参照）。

2.5.4.4.3　T + D + SoC 併用療法におけるトレメリムマブの作用

申請用法・用量においてデュルバルマブをトレメリムマブと併用する根拠は、PD-L1 及び CTLA-4 が介する免疫耐性経路を遮断する個別かつ相乗的なメカニズムのベネフィットがもたらされるためである（2.5.1.4.3 項参照）。T + D + SoC 併用療法に対するトレメリムマブの作用を以下の 3 つのパートに基づき明らかにした。

POSEIDON 試験でトレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法を標準化学療法単独と比較した際の生存ベネフィット（FAS 及び PD-L1 TC<1%解析対象集団）

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用により、検定に用いた有意水準が 1%であったにもかかわらず（中間解析に合わせて有意水準 1%［両側］を用いることにより厳密

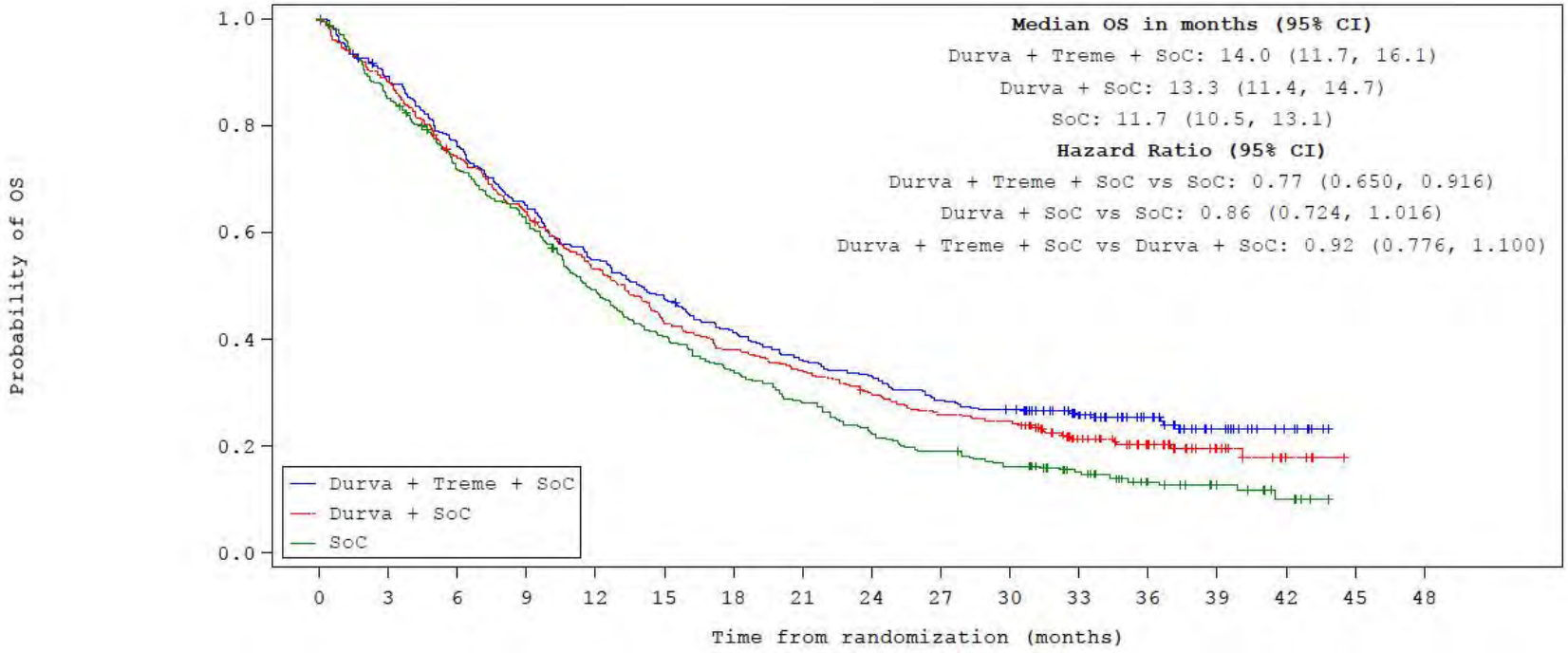
な制御を維持）、標準化学療法単独と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS 及び PFS の延長が認められた。SoC 群と比較して、T + D + SoC 群の死亡の全般的リスクは平均 23%低下した。CTLA-4 阻害及び PD-L1 阻害の既知のメカニズムと合致して、T + D + SoC 群と SoC 群の生存曲線の乖離が遅れて認められ、比例ハザード性の仮説が否定された（p=0.039）。したがって、OS の HR は、化学療法による初期の生存ベネフィットに続いてトレメリムマブ及びデュルバルマブによる長期のベネフィットを示す生存曲線全体から推定される平均的なベネフィットとして解釈すべきである（図 3）。24 カ月及び 36 カ月時点の生存割合は、SoC 群（24 カ月：22.1%、36 カ月：13.3%）と比較して T + D + SoC 群（24 カ月：32.9%、36 カ月：25.3%）で高く、T + D + SoC 群の生存ベネフィットは長期間持続した（表 10）。PD- L1 解析対象集団において、SoC 群と比較して T + D + SoC 群の OS が優れていた（HR<1）。更なる考察については 2.5.4.2.4 項及び 2.5.4.2.5 項参照のこと。

POSEIDON 試験でトレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法をデュルバルマブ + 標準化学療法と比較した際の臨床的ベネフィット（FAS 及び PD-L1 TC<1%解析対象集団）

事前に規定した多重検定手順には、有意水準を調整した T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較は含まれていなかった（2.5.4.1 項及び図 1）。したがって、これらの投与群の比較は記述統計に基づくものである。

デュルバルマブ + 標準化学療法へのトレメリムマブの上乗せにより、FAS において OS の延長が認められた（HR：0.92、95% CI：0.776～1.100）（表 10）。この延長は OS の Kaplan-Meier 曲線でも認められ、特に長期で顕著であり、24 カ月及び 36 カ月時点の生存割合は、D + SoC 群（24 カ月：29.6%、36 カ月：20.3%）と比較して T + D + SoC 群（24 カ月：32.9%、36 カ月：25.3%）で数値的に高かった（表 10 及び図 6）。Kaplan-Meier 曲線の乖離が遅れて認められるため、T + D + SoC 併用療法の全体的な臨床的ベネフィットは、OS の HR を基に、長期の生存割合及び持続的な奏効で認められる臨床的ベネフィットと併せることで適切に評価することができる。

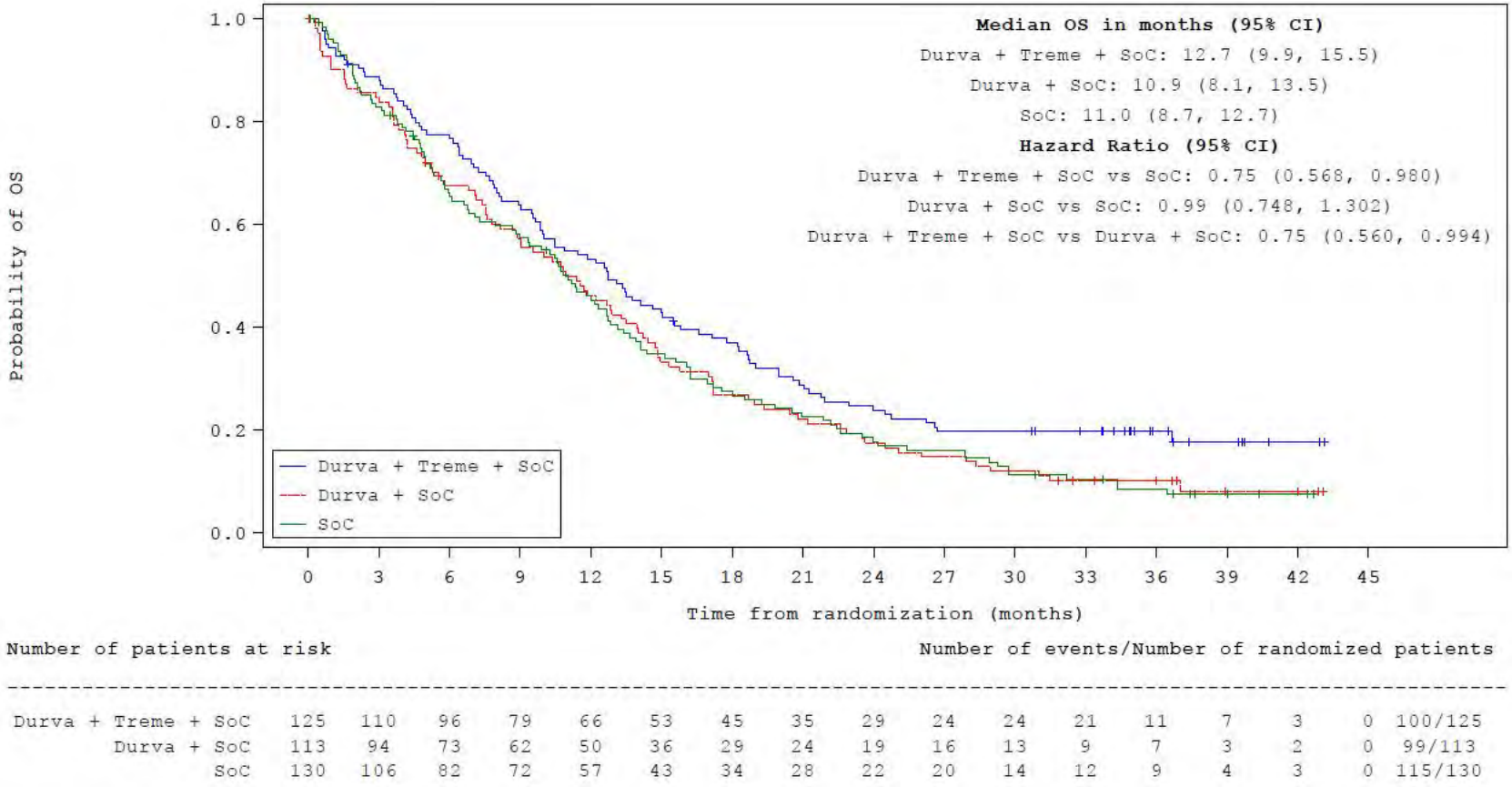
図 6　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群［上］）及び（PD-L1 TC<1%解析対象集団、全投与群［下］）



Number of patients at risk　　Number of events/Number of randomized patients

Durva + Treme + SoC	338	298	256	217	183	159	137	120	109	95	88	64	41	20	9	0	0	251/338
Durva + SoC	338	296	247	212	176	142	126	112	97	85	81	51	33	15	5	0	0	264/338
SoC	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0	0	285/337

図 6　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群［上］）及び（PD-L1 TC<1%解析対象集団、全投与群［下］）



Durva Durvalumab; Treme Tremelimumab; SoC Standard-of-care chemotherapy.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.1 及び図 14.2.2.1.3 から引用

DoR の中央値は T + D + SoC 群で 9.5 カ月、D + SoC 群で 7.0 カ月であり、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群でより持続的な奏効が示された。確定 ORR の患者のうち奏効が持続していた割合は、12 カ月時点では T + D + SoC 群で 49.7%、D + SoC 群で 38.9%、18 カ月時点では T + D + SoC 群で 40.7%、D + SoC 群で 29.6%であった（表 10）。

さらに、PD-L1 TC<50%、PD-L1 TC<25%及び PD-L1 TC<1%の患者集団において、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で OS の延長傾向が認められた（HR の範囲：0.75～0.92）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.2、表 14.2.2.1.3、表 14.2.2.1.4 参照）。OS の HR から判断した場合、デュルバルマブ + 標準化学療法へのトレメリムマブ併用の作用は PD-L1 TC<1%の患者で顕著であり（図 6）、D + SoC 群と T + D + SoC 群を比較したときの OS の HR は 0.75（95% CI：0.560～0.994）、36 カ月時点の生存割合は T + D + SoC 群で 19.8%、D + SoC 群で 10.2%であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.3 参照）。この結果は、デュルバルマブで十分な効果が得られなかった PD-L1 低発現の患者において、トレメリムマブとの併用により有効性が増強されたことを裏付けるものである。

MYSTIC 試験（参考資料）でトレメリムマブ + デュルバルマブをデュルバルマブと比較した際の臨床的ベネフィット（PD-L1 TC≥25%及び PD-L1 TC<1%解析対象集団）

デュルバルマブとトレメリムマブの併用（トレメリムマブ + デュルバルマブ）により、PD-L1 TC<1%の患者で OS の延長傾向が認められたが（HR：0.62、95% CI：0.442～0.876）、PD-L1 TC≥25%の患者では延長は認められなかった（HR：1.09、95% CI：0.836～1.421）（MYSTIC 試験の治験総括報告書　7.2.3.4 項参照）。これらの結果は、PD-L1 TC<1%の患者で D 群（9.5%）と比較して T + D 群（22.4%）で ORR が数値的に高かったことからも裏付けられた（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 11.2.6.1.6 参照）。

2.5.4.4.4　各有効成分の作用のまとめ

POSEIDON 試験は、トレメリムマブを早期に短期間投与することにより免疫応答がプライミングされ、デュルバルマブを併用すると長期にわたり持続するベネフィットが得られるとする仮説を評価するためにデザインされた。さらに、先行の化学療法の追加投与により、高い割合の患者で疾患の早期コントロールが可能となり、初期に生存曲線の交差が認められた免疫療法を併用した臨床試験（Hellman et al [CheckMate-227] 2019、MYSTIC 試験参照）で報告された早期の死亡を避けられる可能性がある。

POSEIDON 試験の結果は上記の仮説を裏付けるものであった。新規薬剤の候補となる CTLA-4 抗体のトレメリムマブをデュルバルマブ及び標準化学療法と短期間併用することにより、標準化学療法単独と比較して PFS は 28%、OS は 23%リスクが低下した。デュルバルマブ及び標準化学療法にトレメリムマブを上乗せするベネフィットは、OS の Kaplan-Meier 曲線の乖離からも示され、この乖離は長期間において特に顕著であった。デュルバルマブ + 標準化学療法及び標準化学療法単独と比較して、トレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法の生存割合は Kaplan-Meier 曲線全体で一貫して高く、この結果からも全般的な治療効果が頑健であることが示された。

POSEIDON 試験は 3 投与群を用いた試験デザインであったため、本承認申請を支持する評価資料となる当該試験のなかで、標準化学療法、デュルバルマブ及びトレメリムマブの作用を明確に評価することが可能であった。PD-L1 阻害及び CTLA-4 阻害の既知の作用機序と一致して、全ての PD-L1 発現状態の患者において D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で OS の延長が認められ、PD-L1 TC<1%の患者で数値的に最も顕著な延長が認められた。

POSEIDON 試験の結果は、標準化学療法へのデュルバルマブの追加のみでは十分な効果が得られなかった PD-L1 低発現の患者において、トレメリムマブとの併用により有効性が増強されたことを裏付け、PD-L1 阻害及び CTLA-4 阻害の既知の作用機序と一致するものである。PD-L1 低発現の腫瘍では T 細胞の浸潤が十分ではない傾向にある。トレメリムマブを介した CTLA-4 阻害は T 細胞免疫反応をプライミングし、腫瘍への浸潤を増強する。デュルバルマブによる PD-L1 の継続的な阻害によって、T 細胞の機能はさらに増強され抗腫瘍反応の持続を支持する。腫瘍細胞死及びネオ抗原の放出を引き起こす化学療法にトレメリムマブを追加することにより、免疫プライミングを増強しアウトカムが改善される可能性がある。POSEIDON 試験の結果は、MYSTIC 試験で PD-L1 高発現の患者でデュルバルマブの臨床的ベネフィットが大きかった結果からも裏付けられ、PD-L1 低発現の患者においても、デュルバルマブ単剤と比較して、トレメリムマブとデュルバルマブの併用で大きなベネフィットが示された。併用療法の有効性に対するトレメリムマブの効果は、これらの患者において最も顕著であった。

2.5.4.5 臨床的有効性に関する全般的な結論

- トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用により、標準化学療法単独と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS（HR：0.72、95% CI：0.600～0.860、p=0.00031）及び OS（HR：0.77、95% CI：0.650～0.916、p=0.00304）の延長が示された。新規薬剤の候補となる CTLA-4 抗体トレメリムマブをデュルバルマブ及び標準化学療法と短期間併用することにより、標準化学療法単独と比較して病勢進行又は死亡のリスクを 28%、死亡のリスクを 23%低減した。トレメリムマブ＋デュルバルマブ＋標準化学療法の生存ベネフィットは、生存割合が数値的に高いこと及び持続的な奏効からも裏付けられた。
- 喫煙未経験者のサブグループを除き、全ての事前に規定したサブグループにおける OS の HR の点推定値は 1 未満であり、標準化学療法単独と比較してトレメリムマブ＋デュルバルマブ＋標準化学療法における優れた生存ベネフィットがサブグループで一貫して認められた。なお、喫煙未経験者のサブグループの患者数が少なく、信頼区間の幅が広いため、結果の解釈には注意が必要である。生存ベネフィットは扁平上皮型の患者と比較して非扁平上皮型の患者で大きかった。
- 標準化学療法単独と比較してトレメリムマブ＋デュルバルマブ＋標準化学療法の生存ベネフィットは長期間持続した。生存割合は 24 カ月時点で T＋D＋SoC 群 32.9%、SoC 群 22.1%、36 カ月時点で T＋D＋SoC 群 25.3%、SoC 群 13.3%であった。
- トレメリムマブ＋デュルバルマブ＋標準化学療法の併用療法における各有効成分は、（1）化学療法による初期の疾患コントロール、（2）トレメリムマブ及びデュルバルマブの相補的作用による長期のベネフィットの 2 つの異なる有効性に対する作用をもたらした。

2.5.5 安全性の概括評価

本概括評価では、転移性 NSCLC 患者におけるトレメリムマブ、デュルバルマブと SoC の併用療法の主な安全性及び忍容性の結果についての考察を示す。安全性の結果の詳細については、臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

治験依頼者は、世界中の規制要件を満たすためにデザインした頑健かつ厳格な安全性の報告手順を定めた。トレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性調査は継続的に実施され、世界の医薬品安全性データベース、臨床試験データ及び公表文献を定期的に評価した。

申請効能・効果における安全性及び忍容性は、POSEIDON 試験（評価資料）の結果により裏付けられている。

- POSEIDON 試験では、無作為化、実薬対照デザインを用いた（2.5.4.1 項及び図 1）。免疫療法と化学療法の併用時の毒性であることを考慮すると、化学療法による実薬対照群は頑健な群間比較を可能とし、安全性の結果を解釈する上で重要な役割を果たした。
- POSEIDON 試験の安全性解析対象集団は、主な有害事象を評価する上で十分な患者数を有していた（2.5.1.5.2.2 項及び表 3 参照）。

安全性及び忍容性の評価は、有害事象、CTCAE（バージョン 4.03）Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、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、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象、注目すべき有害事象、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（imAE）の発現割合、並びに臨床検査（血液生化学検査、血液学検査及び尿検査）、バイタルサイン、心電図及び身体所見のデータに基づいて実施した。POSEIDON 試験における安全性及び忍容性評価の詳細については、統計解析計画書（POSEIDON 試験の総括報告書　付録 16.1.9）を参照のこと。

また、本承認申請においては、2 つの併合集団（T + D + SoC pool　596 例、T + D pan-tumor pool　2,280 例）で構成された安全性併合データも含まれている（表 5）。POSEIDON 試験の安全性データと安全性併合データを比較した評価については、臨床的安全性 2.7.4 項に示す。安全性併合データの図表及び一覧表は、ISS に示す。本項では、POSEIDON 試験の安全性併合データの全体的な要約を記述した（2.5.5.3.11 項）。

2.5.5.2 臨床的安全性データ：曝露状況

全体として、T + D + SoC 群及び SoC 群における治験薬の曝露状況は治験実施計画書に定められた内容と概ね合致しており、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の安全性及び忍容性を評価する上での要件を満たしていた。トレメリムマブ及びデュルバルマブを追加しても標準化学療法の継続に対する悪影響はなかった。

トレメリムマブ及びデュルバルマブによる免疫療法の曝露量について、それぞれの全体の曝露量別に要約する。化学療法の曝露量は、併用療法期（「化学療法期間中」、図 1）及び維持療法期（「化学療法終了後」、図 1）別に要約する。

T + D + SoC 群：トレメリムマブの曝露期間の中央値は 20.00 週（範囲：1.1～38.3 週）であった。投与回数の中央値は 5 サイクル（範囲：1～9 サイクル）であり、患者の 66.1%が計画されたトレメリムマブの 5 サイクルの投与を終了した。デュルバルマブの曝露期間の中央値は 29.79 週（範囲：1.1～189.6 週）であり、投与回数の中央値は 8 サイクル（範囲：1～49 サイクル）であった。試験デザインにより、患者は病勢進行までデュルバルマブを投与継続し、患者の 41.8%が 10 サイクル以上のデュルバルマブの投与を受けていた。

併用療法期における化学療法の曝露期間の中央値は、12.14 週（範囲：1.1～50.9 週）であった。患者の 78.5%が併用療法期に 4 サイクルの化学療法を受けた（図 1）。ペメトレキセド維持

療法を許可された患者による維持療法期では、化学療法の曝露期間の中央値は 32.00 週（範囲：2.9～177.3 週）であった。

SoC 群：併用療法期における化学療法の曝露期間の中央値は、12.29 週（範囲：0.7～24.3 週）であった。試験デザインにより、患者は最初の 4 サイクルの化学療法を受けた後、臨床的な必要性があれば、治験担当医師の判断により、さらに 2 サイクル（合計 6 サイクル）の化学療法を受けることができた。患者の 74.2%が 4 サイクル以上、27.3%が 5 サイクル以上、23.1%が 6 サイクルの化学療法を受けた。ペメトレキセド維持療法を許可された患者による維持療法期では、化学療法の曝露期間の中央値は 19.00 週（範囲：0.1～172.3 週）であった。

T + D + SoC 群と SoC 群のいずれも、患者は各国の治療ガイドラインに従って組織学型に基づき白金製剤を含む化学療法を受けた。使用した化学療法はアブラキサン併用化学療法（T + D + SoC 群 7.3%、SoC 群 5.1%、以下同順）、ゲムシタビン併用化学療法（32.5%、33.6%）及びペメトレキセド併用化学療法（60.2%、61.3%）で、T + D + SoC 群と SoC 群間で同様であった。治験実施計画書で定められたように、ペメトレキセドを含む化学療法を受けた患者は、維持療法期としてペメトレキセドを投与継続することが可能であった。T + D + SoC 群でペメトレキセドを投与された 198 例のうち、149 例（75.3%）が維持療法期にペメトレキセドを継続して投与された。SoC 群ではペメトレキセドを投与された 204 例のうち、131 例（64.2%）が維持療法期にペメトレキセドを継続して投与された。治験薬の曝露状況の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.1 項を参照のこと。

2.5.5.3 有害事象の評価

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用は、管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。全体として、安全性の所見はトレメリムマブとデュルバルマブの併用療法、デュルバルマブ及び化学療法における既知の安全性プロファイルと一致していた。化学療法にトレメリムマブ及びデュルバルマブを追加しても、化学療法の継続に対する悪影響はなかった。安全性に関する新たな懸念は特定されなかった。

本項では、T + D + SoC 群の全体の安全性及び忍容性を論述する。

2.5.5.3.1 有害事象の概要

大部分の患者で有害事象が認められた（表 11）。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群と SoC 群間で同程度であった。重篤な有害事象、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、及び投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値的に高かった。

治験担当医師による有害事象と治験薬との因果関係の評価の詳細に関しては、POSEIDON 試験の治験総括報告書を参照のこと。POSEIDON 試験は実薬対照を用いた非盲検試験であるため、因果関係の評価の客観性を考慮して、本概括評価では治験薬との因果関係を問わない有害事象の結果を示す。

表 11 有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Adverse event category	Number (%) of patients	
	T + D + SoC (N=330)	SoC (N=333)
Any AE	321 (97.3)	320 (96.1)
AEs of maximum CTCAE Grade 3 or 4	176 (53.3)	172 (51.7)

表 11　有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Adverse event category	Number (%) of patients	
	T + D + SoC (N=330)	SoC (N=333)
AEs with outcome of death	41 (12.4)	30 (9.0)
SAEs (including events with outcome of death)	146 (44.2)	117 (35.1)
AEs leading to discontinuation of any study treatment	73 (22.1)	51 (15.3)
AEs leading to dose delay/interruption	189 (57.3)	143 (42.9)
AEs leading to dose reduction of chemotherapy	38 (11.5)	54 (16.2)

AE Adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; D Durvalumab; SAE Serious adverse event; SoC Standard-of-care; T Tremelimumab.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.1 から引用

2.5.5.3.2　比較的よく見られる有害事象

T + D + SoC 群と SoC 群でよく見られた主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 20%以上）は血液系又は消化管系の事象であり、投与された化学療法を反映していた。主な有害事象は、貧血（T + D + SoC 群 49.7%、SoC 群 48.9%、以下同順）、悪心（41.5%、36.6%）、好中球減少症（30.0%、23.4%）、食欲減退（28.2%、24.6%）、疲労（24.5%、22.2%）、下痢（21.5%、15.3%）及び便秘（19.1%、23.7%）であった。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、好中球減少症（T + D + SoC 群 30.0%、SoC 群 23.4%、以下同順）、下痢（21.5%、15.3%）、発疹（19.4%、6.6%）、発熱（16.1%、6.9%）、関節痛（12.4%、6.3%）、甲状腺機能低下症（11.8%、1.2%）、そう痒症（10.9%、4.5%）及び甲状腺機能亢進症（5.8%、0.6%）であった。主な有害事象の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.2.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.3　CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群と SoC 群間で同程度であった（T + D + SoC 群 53.3%、SoC 群 51.7%、以下同順）（表 11）。5%以上の患者に認められた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は概ね血液系の事象であり、貧血（20.6%、22.5%）、好中球減少症（17.0%、12.3%）、好中球数減少（7.6%、7.5%）、肺炎（7.0%、3.0%）、血小板減少症（5.5%、5.1%）及び血小板数減少（2.7%、5.1%）であった。SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合が 3%以上高かった有害事象は、好中球減少症及び肺炎であった。重症度別の有害事象の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.2.2 項を参照のこと。

2.5.5.3.4　死亡に至った有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象

死亡に至った有害事象

因果関係を問わない死亡に至った有害事象は、T + D + SoC 群の 12.4%、SoC 群の 9.0%に発現した（表 11）。両投与群で最も多く認められた死亡に至った有害事象は肺炎であり、各投与群で 7 例（2.1%）ずつに認められた。器官別大分類別の死亡に至った有害事象について、概ね特定の傾向は認められなかった。死亡に至った有害事象の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.3.1 項を参照のこと。

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群で SoC 群よりも数値的に高かった（T + D + SoC 群 44.2%、SoC 群 35.1%、以下同順）（表 11）。SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（10.9%、4.8%）及び発熱（2.4%、0.3%）であった。重篤な有害事象の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.3.2 項を参照のこと。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、SoC 群（15.3%）と比較して T + D + SoC 群（22.1%）で高かった（表 11）。両投与群とも最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肺炎（T + D + SoC 群 2.4%、SoC 群 2.1%）であった。器官別大分類別の治験薬の投与中止に至った有害事象に特定の傾向はみられなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.3.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.5 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（imAE）

デュルバルマブ／トレメリムマブの臨床開発において以前行われていた imAE の判定手順では、試験ごとに報告する有害事象のデータセットを定義し、imAE を手作業で判定していた。POSEIDON 試験の実施中に imAE の判定手順が再定義された。imAE の判定手順は自動化され、手作業による判定は実施せず、プログラムで再現可能な方法へ変更された（図 7）。

プログラムによる新たな imAE の判定手順では、改訂された注目すべき有害事象の一覧及び新たに追加された注目すべき有害事象の可能性がある事象の一覧を用いて、自動的にプログラムによる判定を実施した。

注目すべき有害事象：

デュルバルマブ／トレメリムマブの臨床試験における注目すべき有害事象は、デュルバルマブ／トレメリムマブの作用機序に起因する炎症又は免疫介在性機序による可能性がある事象が認められ、頻繁な経過観察又はコルチコステロイド、免疫抑制剤、内分泌治療等の介入を必要とする有害事象と定義した。

注目すべき有害事象の可能性がある事象：

デュルバルマブ／トレメリムマブの臨床試験における注目すべき有害事象の可能性がある事象とは、デュルバルマブ／トレメリムマブの作用機序に起因する炎症又は免疫介在性機序による可能性があるものの、その他の病態生理学的機序による可能性の方がより高い有害事象と定義した。よって、当該事象は、本質的に炎症又は免疫介在性である可能性は高くなく、かつ通常又は多くの場合その他の原因で説明できる、あるいはそのいずれかに該当する。

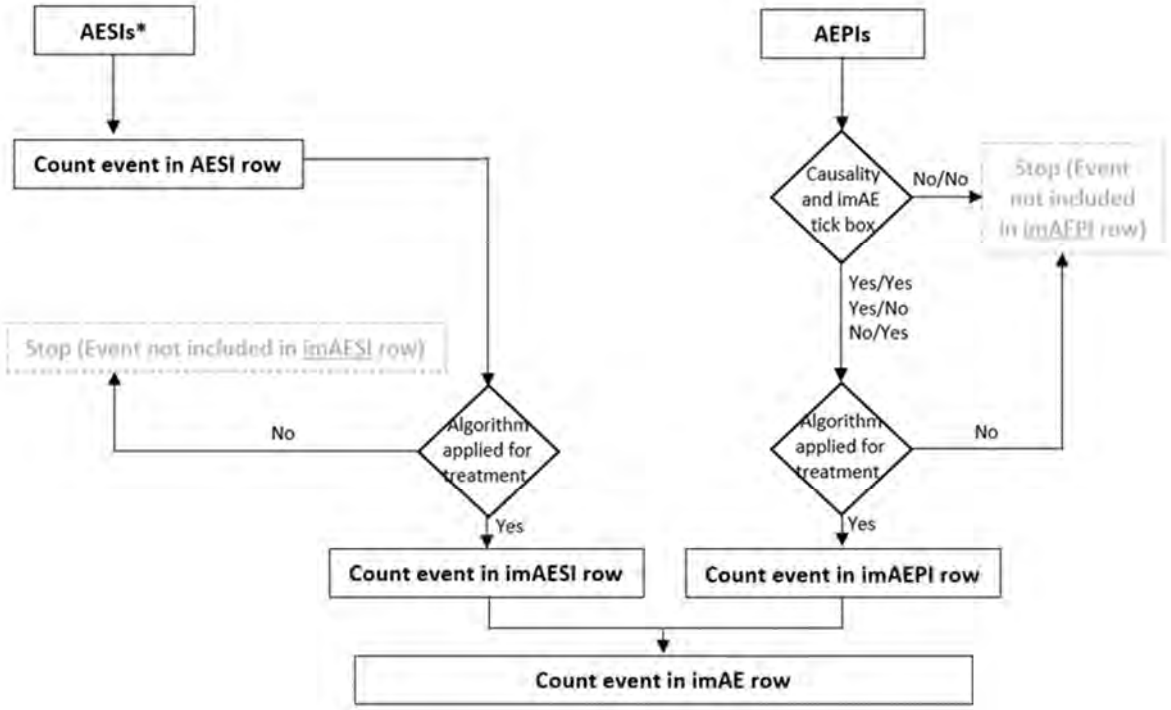
デュルバルマブ及び／又はトレメリムマブの注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象の可能性がある事象には、下痢／大腸炎、腸管穿孔、肺臓炎／間質性肺疾患、肝炎／トランスアミナーゼ上昇、内分泌障害（副腎機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、下垂体炎／下垂体機能低下症及び 1 型糖尿病）、腎炎／血中クレアチニン増加、発疹／皮膚炎、膵炎／血清リパーゼ及びアミラーゼ増加、心筋炎、筋炎／多発性筋炎及びニューロパチー／神経筋毒性（ギラン・バレー症候群、重症筋無力症等）が含まれる。また、免疫が介在する可能性があるその他の稀な炎症性反応として、心膜炎、サルコイドーシス、ぶどう膜炎並びに、眼、皮膚、血液系及びリウマチ性事象、注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応を含むその他の事象等があるが、これらに限定されない（事象名［基本語］の一覧については、POSEIDON 試験の治験総括報告書の表 14.3.2.8.1 を参照のこと）。

imAE の判定手順では、imAE に対する治療を全身コルチコステロイド、免疫抑制剤及び／又は内分泌治療等に分類した。内分泌治療には、標準的な補充療法に加えて、内分泌障害による症状に対する治療（甲状腺機能亢進症に対するβ遮断薬、カルシウム拮抗薬、チアマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸ナトリウム等）も含まれる。試験開始時に治験担当医師に対して imAE の判定、評価及び治療方法を指導した。

注目すべき有害事象の可能性がある事象に対する治療は、上記と同様であったが、プログラムによる判定アルゴリズムは、治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できない及び／又は imAE と判定した注目すべき有害事象の可能性がある事象に更なる治療が考慮される場合に対してのみ適用された。

詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9 の imAE の項を参照のこと。

図 7　　プログラムによる免疫介在性の有害事象の判定手順



AEPI Adverse event of possible interest; AESI Adverse event of special interest; eCRF Electronic case report form; imAE Immune mediated adverse event; imAEPI Immune mediated AEPI; imAESI Immune mediated AESI.

*Infusion related reaction and Hypersensitivity/Anaphylactic reactions were considered AESIs but were not eligible to be considered imAEs so were not included in the algorithm.

In POSEIDON, there was no imAE assessment/check box included in the AE module of the eCRF. Therefore, any AEPI that met the treatment algorithm (ie, YES), regardless of the Investigator causality assessment, was also flagged as an imAEPI, and contributed to both the count of imAEPIs and the count of imAEs in the output table.

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 imAE の概要を表 12 に示す。

注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合は、SoC 群（49.5%）より T + D + SoC 群（72.1%）で高かったが、大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の注目すべき事象は T + D + SoC 群 20.9%及び SoC 群 9.6%で認められた。治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合は、T + D + SoC 群 7.6%及び SoC 群 1.8%であった。死亡に至った注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合は低く、T + D + SoC 群 0.6%及び SoC 群 0.3%であった。

注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の包括的な考察については、POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.2.3 項を参照のこと。

表 12　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 imAE の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Adverse event category	Number (%) of patients			
	T + D + SoC (N=330)		SoC (N=333)	
	AESI/AEPI	imAE	AESI/AEPI	imAE
Any AE	238 (72.1)	111 (33.6)	165 (49.5)	17 (5.1)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	69 (20.9)	33 (10.0)	32 (9.6)	5 (1.5)
Any SAE (including events with outcome = death)	43 (13.0)	32 (9.7)	7 (2.1)	4 (1.2)
Any AE with outcome = death	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
Received systemic corticosteroids	87 (26.4)	87 (26.4)	13 (3.9)	13 (3.9)
Received high dose steroids	66 (20.0)	66 (20.0)	6 (1.8)	6 (1.8)
Received endocrine therapy	39 (11.8)	39 (11.8)	4 (1.2)	4 (1.2)
Received other immunosuppressants	5 (1.5)	5 (1.5)	0	0
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	25 (7.6)	19 (5.8)	6 (1.8)	2 (0.6)
Event outcome resolved	136 (41.2)	58 (17.6)	122 (36.6)	12 (3.6)
Event outcome not resolved	100 (30.3)	51 (15.5)	42 (12.6)	5 (1.5)

AE Adverse event; CTCAE Common Technical Criteria for Adverse Events; D Durvalumab; SAE Serious adverse event; T Tremelimumab; SoC Standard-of-care.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.14.1 から引用

imAE に該当する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要約を以下に記載する。

imAE に該当する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発現割合は、T + D + SoC 群 33.6%及び SoC 群 5.1%であった（表 12）。T + D + SoC 群で imAE の発現割合が高かったことは、トレメリムマブ及びデュルバルマブの免疫介在性の作用機序に合致するものであり、予測されたものであった。注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象と同様に、大部分の患者で認められた imAE は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE の発現割合は、T + D + SoC 群 10.0%及び SoC 群 1.5%であった。治験薬の投与中止に至った imAE の発現割合は、T + D + SoC 群 5.8%及び SoC 群 0.6%であった。死亡に至った imAE は、T + D + SoC 群の 2 例に認められ、SoC 群では認められなかった。

imAE の治療として全身コルチコステロイド／高用量のステロイド／内分泌治療を受けた患者は、T + D + SoC 群（最大 26.4%）で SoC 群（最大 3.9%）と比較して多かった。

imAE の発現割合は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 3%以上高かったが、これは主に内分泌系（甲状腺機能低下に関連する事象：T + D + SoC 群 8.2%、SoC 群 0.9%、以下同順）、皮膚炎／発疹（7.3%、2.1%）、下痢／大腸炎（5.2%、0.6%）、肝臓に関連する事象（3.6%、0.0%）及び肺臓炎（3.6%、0.6%）によるものであった。上記の有害事象はいずれも重症度が低く（CTCAE Grade 1 又は 2）、トレメリムマブ及びデュルバルマブの既知の安全性プロファイルと一致しており、治療ガイドラインに従ったステロイド及び内分泌療法による治療で管理可能であった。

上記の imAE の発現割合は低いものの、個々の患者では重篤になる、あるいは生命を脅かす可能性がある有害事象であり、注意深いモニタリング、早期発見、時宜を得たデュルバルマブ／トレメリムマブの休薬／投与中止及び全身コルチコステロイド又はホルモン補充療法等の適切な医学的介入が必要である。トレメリムマブ及びデュルバルマブの製品安全性参照情報には、警告及び使用上の注意の項に、重要な imAE をその特徴の正確な評価とともに記載し、モニタリング、用量調整及び推奨治療を規定する。

2.5.5.3.6 注入に伴う反応

注入に伴う反応（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 3.9%、SoC 群で 1.5%に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であったが、T + D + SoC 群の 1 例に CTCAE Grade 3 の注入に伴う反応が認められた。治験薬の投与中止に至った注入に伴う反応は、T + D + SoC 群及び SoC 群でそれぞれ 1 例に認められた。詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.2.3.12 項、並びに表 14.3.2.8.3、表 14.3.2.8.4 及び表 14.3.2.8.6 を参照のこと。

過敏症／アナフィラキシー反応（グループ化事象）の全体の発現割合は 1%未満であり、T + D + SoC 群及び SoC 群でそれぞれ 3 例に認められた。詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.2.3.12 項を参照のこと。

2.5.5.3.7 抗薬物抗体に関連する有害事象

T + D + SoC 群では、トレメリムマブの ADA が陽性であったのは 44 例、デュルバルマブの ADA が陽性であったのは 42 例、トレメリムマブとデュルバルマブの ADA がいずれも陽性であったのは 3 例であった。ADA を有する患者と有しない患者で、全体的な安全性及び忍容性プロファイルは類似していた。詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.6 項を参照のこと。

2.5.5.3.8 臨床検査値

血液学検査、血液生化学検査及び尿検査について、臨床検査結果を個別に評価した。それぞれのカテゴリーにおける結果を、以下の 3 通りで評価した。

- 平均値の推移
- 個々の患者における推移
- 臨床的に重要な個々の異常値

血液学検査

血液学検査値の推移について、T + D + SoC 群及び SoC 群のいずれも、全体として予測できないベースラインからの変化又は傾向は認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合に T + D + SoC 群で SoC 群と比較して 2%以上の差が認められた血液学検査パラメータ

は、好中球数（T + D + SoC 群 36.8%、SoC 群 31.6%、以下同順）及び白血球数（21.5%、18.3%）であった。

血液生化学検査

血液生化学検査値の推移について、T + D + SoC 群及び SoC 群のいずれも、全体として予測できないベースラインからの変化又は傾向は認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 2%以上差が認められた血液生化学検査パラメータは、リパーゼ（T + D + SoC 群 13.6%、SoC 群 5.2%、以下同順）、アミラーゼ（9.4%、5.8%）、高血糖（6.2%、3.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（5.2%、2.2%）、クレアチニン（4.0%、1.9%）、アルカリホスファターゼ（ALP）（3.4%、1.2%）、マグネシウム低値（4.1%、0%）及びカリウム低値（6.5%、2.8%）であった。

尿検査

いずれの投与群でも尿検査値の臨床的に意味のある変化は認められなかった。

臨床検査の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.4 項を参照のこと。

2.5.5.3.9 バイタルサイン、心電図及び身体所見

バイタルサイン測定値、心電図、身体所見及びその他の安全性に関する所見に T + D + SoC 群と SoC 群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.5 項を参照のこと。

2.5.5.3.10 各単剤の作用

FDA ガイダンスでは、併用療法レジメンでは治療全体への各単剤の作用を特定することを推奨している。本申請を支持する主要な POSEIDON 試験（評価資料）の 3 投与群の投与デザインは申請レジメンにおける各単剤（化学療法、デュルバルマブ及びトレメリムマブ）の作用を明確に評価することを可能とするものである。

表 13 有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Adverse event category	Number (%) of patients		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Any AE	321 (97.3)	321 (96.1)	320 (96.1)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	176 (53.3)	183 (54.8)	172 (51.7)
Any AE with outcome = death	41 (12.4)	34 (10.2)	30 (9.0)
Any SAE (including events with outcome = death)	146 (44.2)	134 (40.1)	117 (35.1)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	73 (22.1)	68 (20.4)	51 (15.3)

AE Adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; D Durvalumab; SAE Serious adverse event; SoC Standard-of-care; T Tremelimumab.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.1 から引用

T + D + SoC の安全性及び忍容性に対する化学療法の作用

T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイル全体への化学療法の作用は、POSEIDON 試験の SoC 群でみられた安全性及び忍容性プロファイルに基づき特定された。

SoC 群で報告された有害事象は、個々の化学療法における既知の安全性プロファイルと一致しており、標準的な治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。

T + D + SoC の安全性及び忍容性に対するデュルバルマブの作用

T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイル全体へのデュルバルマブの作用は、POSEIDON 試験の D + SoC 群と SoC 群を比較した時の安全性及び忍容性プロファイルに基づき特定された。

全体として、デュルバルマブと標準化学療法の併用は、管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。D + SoC 群で報告された有害事象は、デュルバルマブ及び化学療法における既知の安全性及び忍容性プロファイルと一致していた。予想された通り、主な有害事象は化学療法を反映して血液系又は消化管系の事象であった。既知の作用機序と一致して、注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合（D + SoC 群 59.6%、SoC 群 49.5%、以下同順）及び imAE の発現割合（19.2%、5.1%）は SoC 群と比較して D + SoC 群で高かった。D + SoC 群での imAE の発現割合の高さは、主に CTCAE Grade 1 又は 2 の下痢／大腸炎、皮膚炎／発疹、内分泌障害、及び肝臓に関連する事象によるものであった。これらの所見はデュルバルマブの既知の安全性プロファイルと一致しており、ステロイド及び内分泌治療を用いた治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。

T + D + SoC の安全性及び忍容性に対するトレメリムマブの作用

T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイル全体へのトレメリムマブの作用は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と D + SoC 群を比較した時の安全性及び忍容性プロファイルに基づき特定された。

T + D + SoC 群と D + SoC 群で認められた主な有害事象は血液系の事象であり、それらは併用した化学療法の安全性プロファイルと一致していた。D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合が 5%以上高かった有害事象の基本語は、悪心（T + D + SoC 群 41.5%、D + SoC 群 36.2%、以下同順）、好中球減少症（30.0%、23.7%）、食欲減退（28.2%、21.6%）、発疹（19.4%、14.1%）、血小板減少症（18.2%、12.9%）、無力症（17.0%、9.9%）、発熱（16.1%、9.3%）、及び甲状腺機能低下症（11.8%、6.3%）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群と D + SoC 群で同程度であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値的に高かった。治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象の種類に特定の傾向はみられなかった。

予想された通り、imAE の発現割合は D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値的に高かった（T + D + SoC 群 33.6%、D + SoC 群 19.2%、以下同順）。全体的な imAE の発現割合は T + D + SoC 群が高かったものの、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE、死亡に至った imAE、及び治験薬の投与中止に至った imAE の発現割合は、両投与群で概ね同程度であった。imAE に対して介入が必要となった患者の割合は、全身コルチコステロイド（26.4%、13.5%）、高用量ステロイド（20.0%、10.2%）、内分泌治療（11.8%、7.8%）、及び免疫抑制剤（1.5%、0.6%）であり、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった。これは imAE の発現割合が D + SoC 群よりも T + D + SoC 群で高かったものの、治験担当医師が既存の治療指針に従い、それらをうまく管理できていたことを示唆している。

詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書の 12.2.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.11 POSEIDON 試験と T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool の全般的な安全性プロファイルの比較

T + D + SoC の全般的な安全性及び忍容性評価には、2 つの併合集団（T + D + SoC pool　596 例、T + D pan-tumor pool　2,280 例）で構成された安全性併合データも含まれている（表 5）。安全性データを併合することで、様々な癌種、病期又は治療ラインの患者を含む大規模な患者集団における、頻度の低い有害事象や、トレメリムマブ及びデュルバルマブと化学療法併用時又は非併用時の安全性プロファイルの特定が可能となる。POSEIDON 試験では、患者はトレメリムマブ + デュルバルマブと化学療法の併用療法を受けた。主な有害事象は化学療法に関連した典型的なものであった（2.5.5.3.2 項参照）。T + D + SoC pool と T + D pan-tumor pool で異なっていた有害事象は、化学療法に関連した事象及び免疫療法（トレメリムマブとデュルバルマブ）に関連した事象であった。

POSEIDON 試験（T + D + SoC 群）と併合集団の安全性プロファイルの比較の要約については、臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと。本項では、POSEIDON 試験の安全性併合データの概要を示す（表 14）。

表 14　　POSEIDON 試験及び安全性併合集団における有害事象の概要

Adverse event category	Number (%) of patients			
	POSEIDON		Supportive Safety Pools	
	T + D + SoC (N=330)	SoC (N=333)	T + D + Chemo Pool (N=596)	T + D Pan-tumor Pool (N=2280)
Any AE	321 (97.3)	320 (96.1)	585 (98.2)	2160 (94.7)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	176 (53.3)	172 (51.7)	345 (57.9)	1127 (49.4)
Any AE with outcome of death	41 (12.4)	30 (9.0)	68 (11.4)	153 (6.7)
Any SAE (including events with outcome of death)	146 (44.2)	117 (35.1)	267 (44.8)	1020 (44.7)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	73 (22.1)	51 (15.3)	130 (21.8)	367 (16.1)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab or tremelimumab	57 (17.3)	0	108 (18.1)	367 (16.1)
Any AE leading to dose modification of any study treatment	206 (62.4)	179 (53.8)	338 (56.7)	622 (27.3)
Any AE leading to dose modification of durvalumab or tremelimumab	174 (52.7)	0	285 (47.8)	622 (27.3)

AE Adverse event; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D Durvalumab; SoC Standard-of-care; T Tremelimumab.
第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.2.1 から引用

患者集団

POSEIDON 試験では、一次治療が可能な転移性 NSCLC 患者で構成される均質患者集団を無作為化し、試験治療としてトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法を実施した。

一方、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool は、不均一な患者集団で構成された。T + D + SoC pool では、一次治療が可能な転移性 NSCLC 患者に加え、トレメリムマブ／デュルバルマブ／化学療法（エトポシド／白金製剤）を投与された ES SCLC 患者が含まれた（表 5）。T + D pan-tumor pool には、前治療歴を有する又は有しない様々な癌種の患者が含まれ、各試験でトレメリムマブ＋デュルバルマブ（化学療法併用なし）の投与を受けた（表 5）。したがって、POSEIDON 試験と T + D pan-tumor pool の安全性プロファイルの差は、一部、2 つの安全性データセットの患者集団の違いに起因している可能性がある。

曝露状況

POSEIDON 試験及び安全性併合解析での曝露期間は、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用の全般的な安全性及び忍容性を評価するための要件を満たしていた。

T + D + SoC pool のトレメリムマブ及びデュルバルマブの投与期間の中央値はそれぞれ 20.0 週及び 26.9 週で、POSEIDON 試験（20.0 週及び 29.8 週）と同程度であった。これは、主に T + D + SoC pool に含まれる 2 試験（POSEIDON 試験及び CASPIAN 試験）の試験デザイン及び投与期間が類似していることに起因していた。

T + D pan-tumor pool のトレメリムマブ及びデュルバルマブの投与期間の中央値（15.6 週及び 16.0 週）と比較して、POSEIDON 試験の投与期間の中央値（20.0 週及び 29.8 週）は長かった。これは、T + D pan-tumor pool に含まれる第 I/II 相試験では、様々な癌種における二次治療又は三次治療の試験と同じく投与期間が短いことに起因している可能性がある。

POSEIDON 試験と T + D + SoC pool の比較

有害事象の概要は、POSEIDON 試験と T + D + SoC pool で概ね同様であった。治験薬の用量変更に至った有害事象（POSEIDON 試験 62.4%、T + D + SoC pool 56.7%、以下同順）及びトレメリムマブ又はデュルバルマブの用量変更に至った有害事象の発現割合（52.7%、47.8%）には数値的な差が認められ、POSEIDON 試験で高かった。POSEIDON 試験と T + D + SoC pool において認められた主な有害事象は血液系の事象であり、併用された化学療法が反映されていた。POSEIDON 試験と T + D + SoC pool のいずれでも、死亡の大部分は原疾患に関連するものであった。死亡に至った有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験で 12.4%、T + D + SoC pool で 11.4%と同程度であり、死亡に至った事象に特定の傾向は認められなかった。imAE の発現割合は、POSEIDON 試験で 33.6%、T + D + SoC pool で 34.9%であった。POSEIDON 試験と T + D + SoC pool で認められた imAE は、トレメリムマブ＋デュルバルマブ併用時の既知の安全性プロファイルと一致しており、標準的な治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。

POSEIDON 試験と T + D pan-tumor pool の比較

有害事象の概要は、POSEIDON 試験と T + D pan-tumor pool で概ね同様であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験（12.4%）で T + D pan-tumor pool（6.7%）と比較して数値的に高かったが、死亡に至った有害事象に特定の傾向は認められず、器官別大分類別の有害事象にも特定の傾向は認められなかった。

予測された通り、POSEIDON 試験及び T + D pan-tumor pool に認められた主な有害事象には差が認められた。この差はおそらく POSEIDON 試験で投与された化学療法の毒性プロファイルに

よるものであった。POSEIDON 試験と T + D pan-tumor pool で発現割合に差が認められた有害事象は主に血液系及び消化管系の事象であり、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で投与された化学療法を反映しているものであった。一方、免疫療法で認められる甲状腺機能低下症等の有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験と T + D pan-tumor pool で同程度であった。下痢、発疹及びトランスアミナーゼ増加等の化学療法及び免疫療法の両方で認められる有害事象の発現割合は概ね同程度であったことから、化学療法が免疫療法製剤に典型的な安全性プロファイルを悪化させることはないと示唆された。imAE の発現割合は、POSEIDON 試験で 33.6%、T + D pan-tumor pool で 29.2%であり、これはトレメリムマブ + デュルバルマブ併用時の既知のプロファイルと同様であり、標準的な治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。

POSEIDON 試験と T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool の安全性及び忍容性プロファイルの比較の詳細については、臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと。

2.5.5.3.12 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因及び外因性要因：

性別、人種及び地域について、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用における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。

POSEIDON 試験では、以下の所見がみられた。

- CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、及び死亡に至った有害事象の発現割合は、ECOG PS が 0 の患者と比較して ECOG PS が 1 以上の患者で高く、これは機能的状態が低い患者で有害事象が発現しやすい傾向と一致していた。
- POSEIDON 試験及び安全性併合解析では、全 Grade の有害事象の発現割合が他の年齢層と比較して 75 歳以上の患者で高かった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合は、75 歳以上の患者で高く、これらは一般的にこの年齢層でより多く発現すると思われる一部の基本語に起因していた。
- POSEIDON 試験の T + D + SoC 群及び SoC 群全体で、喫煙歴を有する患者は喫煙未経験者と比較して死亡に至った有害事象の発現割合が高かった。死亡に至った有害事象の発現割合は、T + D + SoC pool（12.0%）及び T + D pan-tumor pool（7.5%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（13.2%）で数値的に高かった。全 Grade の有害事象及び CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、喫煙者及び喫煙未経験者で概ね同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値的に高かった（喫煙者で T + D + SoC 群 44.7%、SoC 群 38.4%、喫煙未経験者で T + D + SoC 群 42.1%、SoC 群 24.4%）。

薬物相互作用

デュルバルマブ及びトレメリムマブは免疫グロブリンであるため、正式な薬物相互作用試験は実施していない。

妊娠

POSEIDON 試験では、DCO 時点で妊娠は報告されなかった。

妊婦に対するトレメリムマブ及びデュルバルマブの使用についてはデータが存在せず、妊娠中のトレメリムマブ及びデュルバルマブの使用や、妊娠する可能性がある女性が投与期間中及び最終投与日から最低 3 カ月の間に効果的な避妊を行わずにトレメリムマブ及びデュルバルマブを使用することは推奨されない。

作用機序に基づくと、トレメリムマブ及びデュルバルマブは妊娠の維持に影響を及ぼす可能性が考えられ、妊婦に投与した場合、胎児に害をもたらす可能性がある。

トレメリムマブやデュルバルマブのような抗体薬は血液精巣関門を通過しないと考えられるが、男性患者は同意取得時からトレメリムマブ又はデュルバルマブの最終投与 90 日後まで避妊を行うこと及び精子提供を行わないことを必須とした。

授乳

トレメリムマブ及びデュルバルマブのヒト乳汁中への移行の有無、母乳で育てられた乳児における吸収及び影響、又は乳汁産生に対する影響は不明である。IgG1 はヒト乳汁中に分泌される。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 カ月間、授乳期の女性は母乳を与えることは推奨されない。

受胎能・生殖能

トレメリムマブ及びデュルバルマブがヒト及び動物の受胎能に及ぼす影響についてのデータはない。性成熟したカニクイザルを用いたデュルバルマブの最長 3 カ月の反復投与毒性試験、及びトレメリムマブの 6 カ月試験で、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

過量投与

トレメリムマブ及びデュルバルマブは企図的過量投与を増加させる可能性のある作用又は特性を有していない。トレメリムマブ又はデュルバルマブを過量投与した場合の特別な治療法はなく、また過量投与時の症状も特定されていない。

薬物乱用

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、トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法が薬物乱用を引き起こす可能性は低い。

離脱症状及び反跳現象

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

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

特別な患者集団及び状況下における安全性及び忍容性の詳細については、臨床的安全性 2.7.4.5 項を参照のこと。

2.5.5.3.13 副作用

デュルバルマブ及びトレメリムマブに関連する副作用は、あらゆる情報源（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の安全性報告）から得た新たな安全性データに基づく継続的なシグナル評価、及び患者集団を対象とした主要な実薬／プラセボ対照無作為化試験における比較解析結果により特定されている。POSEIDON 試験のデータ解析前におけるデュルバルマブの特定されたリスクは、イミフィンジの添付文書に記載されている。デュルバルマブの特定されたリスクは、トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法における特定されたリスクでもあると考えられる。トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用

療法で追加となる特定されたリスクは、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。

最近、自発報告、臨床試験データ、臨床試験における対照群との比較データ、及び同様の作用機序を持つ他の薬剤からのデータなど、現在入手可能な全ての情報から得た世界的安全性データに基づき、膵炎及び脳炎がデュルバルマブの副作用として特定された。POSEIDON 試験では、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合が高かった有害事象を特定するため、比較解析を実施した。ベイズ推定を用いて、95%の事後確率で相対リスク比が 1 を超える有害事象を特定した。比較解析には、重症度別の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、及びベースラインから悪化し個々の症例報告書から因果関係が強く示唆される臨床検査値異常を含めた。データ解析及び評価に基づき、トレメリムマブ及び SoC（アブラキサン + カルボプラチン、ゲムシタビン + シスプラチン、ゲムシタビン + カルボプラチン、ペメトレキセド + カルボプラチン、ペメトレキセド + シスプラチン）との併用時に特有のデュルバルマブの副作用は特定されなかった。

POSEIDON 試験で、主な有害事象について、特性、発現割合、重症度、発現時期、デュルバルマブやトレメリムマブ又は標準化学療法との時間的関連性、転帰、並びにアブラキサン、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、又はペメトレキセドの最新の添付文書における既知の作用機序及び副作用の記載を検討した結果、以下の事象はそれらの安全性プロファイルと一致しており、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の安全性プロファイルに含まれると考えられた：好中球減少症、白血球減少症、貧血、血小板減少症、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、悪心、便秘、嘔吐、脱毛症、疲労、食欲減退、口内炎、及び末梢性ニューロパチー。このうち、末梢性ニューロパチー以外は全て CASPIAN 試験でエトポシド及び白金製剤の化学療法と併用したデュルバルマブの副作用と考えられた。

これらの事象はトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の安全性プロファイルとして米国の製品安全性参照情報の「好ましくない作用」の項に記載されているが、これらの副作用の特性は T + D + SoC 群と SoC 群で類似しているか SoC 群で高く、POSEIDON 試験で使用された各 SoC 製剤の添付文書と一致していた。また、これらの副作用は各添付文書に記載された管理ガイドラインにより管理可能であった。したがって、これらの副作用は米国の製品安全性参照情報の「警告及び使用上の注意」の項に追加する新たな安全性に関する重要な懸念とは考えられなかった。

トレメリムマブ、デュルバルマブ、又は SoC の各製剤単剤における既知の副作用は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現しなかった場合でも、併用療法の実施時に発現する可能性があると考えられる。トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用における安全性に関する新たな懸念は特定されなかった。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。

2.5.5.4 市販後安全性報告

本申請時点で、トレメリムマブはいずれの国においても承認されていない。

デュルバルマブの市販後から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの世界的な累計曝露量は、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。

2.5.5.5 安全性に関する全般的結論

- トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用は、管理可能な安全性／忍容性プロファイルを有することが示された。

- 全体としてトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用は、既知のトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用時、デュルバルマブ投与時、及び標準化学療法実施時の安全性プロファイルと一致しており、トレメリムマブ及びデュルバルマブを追加しても化学療法の継続は損なわれなかった。
- 免疫介在性の有害事象は、標準治療ガイドラインに則った処置で管理可能であった。
- 安全性に関する新たな懸念は特定されなかった。

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が、この意思決定プロセスを進めるために、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、体系化、要約及び重み付けを行っている。BRAT の方法及び結果に関しては、本概括評価の添付資料 1 を参照のこと。

2.5.6.1 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法による転移性非小細胞肺癌の一次治療の背景

NSCLC は悪性度の高い生命を脅かす不均一な疾患である。過去 20 年間に、分子医学の進歩により NSCLC の病態生理学の理解が進んでいる。そのため、最先端の転移性 NSCLC 治療は根本から変化している。バイオマーカーを標的とした治療は、腫瘍形成ドライバー変異を含む腫瘍を有する患者において、長期で有意な臨床ベネフィットをもたらす。しかしながら、ドライバー変異が検出されるのは全 NSCLC 患者の 3 分の 1 以下である。そのため、NSCLC 患者の多くはバイオマーカーを標的とした治療を選択することができず、免疫療法を用いた治療が最先端の治療の主軸である。特に PD-1 又は PD-L1 を標的とする ICI は、進行性又は転移性 NSCLC において持続的な有効性が示されている。ICI は、再発又は難治性を対象とした使用が最初に承認された後、速やかに最先端の治療へと進展し、今や確立した標準療法となっている（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。

進行性／転移性 NSCLC の一次治療で承認された現行の免疫療法は、大きく分けて、免疫療法のみのレジメンと免疫療法と化学療法との併用レジメンに分類される（表 15）。免疫療法を用いた治療は全て、プラチナダブレット（白金製剤を含む 2 剤併用療法）の化学療法よりも優れた効果を示し、規制当局からの承認が得られているため、一般的に推奨されるが、有効性の直接的な前向き比較データは現時点で不足している（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。TC の PD-L1 発現は依然として、進行期 NSCLC 患者における抗 PD-1/PD-L1 抗体の奏効性を予測する最も強力な臨床的指標である。TC の PD-L1 高発現の患者（PD-L1 TC≥50%）の一次治療として、ペムブロリズマブ又はアテゾリズマブの単剤投与が推奨される。また、複数の免疫療法-化学療法レジメンも、この集団（PD-L1 TC≥50%）に対する有効性が証明されている。一方で、この併用レジメンはペムブロリズマブ又はアテゾリズマブの単剤投与よりも多くのベネフィットをもたらすかどうかはまだ分かっていない。TC の PD-L1 が低発現の患者（PD-L1 TC 1%-49%）における一次治療の選択肢は、各種免疫療法化学療法、ペムブロリズマブの単剤療法、ニボルマブ+イピリムマブの併用などがある。

この治療状況下で治療法に大きな進歩があるにもかかわらず、現行の治療法に従った治療を受けた患者の多くは、依然として十分なベネフィットが得られないという厳しい現実がある。免疫チェックポイント阻害剤に対する奏効率はレジメン及び状況により変わる。有効な分子バイオマーカーの無い PD-L1 発現率 50%以上の患者に対する一次治療状況下では、免疫チェックポイン

ト阻害剤は最も高い奏効率が認められる（単剤の免疫療法に対して約 40%の奏効率、免疫療法-化学療法の併用療法に対して約 60%の奏効率）。しかしながら、PD-L1 発現率が 50%以上の転移性 NSCLC 患者は約 30%にすぎない。PD-L1 発現量は免疫バイオマーカーとして広く用いられるが、免疫療法に奏効を示す PD-L1 低発現の患者もいれば、免疫療法に奏効を示さない高発現患者も存在する（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。

NSCLC は複雑な病態生理を有しており、一次治療の難易度が高いことから、併用免疫療法の治療戦略につながった。生物学的に異なる性質で相乗的にはたらく免疫療法を併用することにより、抗腫瘍免疫反応が亢進し、同一薬剤の単剤で達成する奏効率と比べて多くの患者で持続的な奏効を示す目標を達成する可能性がある（Hellman et al [CheckMate-227] 2019）。さらに、最新の免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の併用レジメンでは、より多くの患者で迅速な疾患コントロールを可能にし、臨床試験で併用免疫療法に認められた早期の死亡（生存曲線が初期に交差し明らかとなった）を予防する可能性がある（Hellman et al [CheckMate-227] 2019、Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021）。本製品の開発根拠を含むレジメン（案）の治療背景に関する詳細な相談内容は、2.5.1.3 項を参照のこと。

表 15　　転移性非小細胞肺癌の一次治療状況下における免疫療法の重要な臨床試験

Phase III study	Population	Treatment groups	Overall survival
KEYNOTE-024[a]	Metastatic NSCLC with PD-L1 TPS≥50% (no EGFR or ALK mutations)	Pembrolizumab vs. platinum-based chemotherapy	HR: 0.60 (0.41, 0.89) p=0.005
KEYNOTE-042[a]	Locally advanced (Stage III) or metastatic NSCLC with PD-L1 TPS≥1% (no EGFR or ALK mutations)	Pembrolizumab vs. platinum-based chemotherapy	HR: 0.81 (0.71, 0.93) p=0.0036
KEYNOTE-189[a]	Metastatic nonsquamous NSCLC (no EGFR or ALK mutations)	Pembrolizumab + pemetrexed + platinum-based chemotherapy vs. Pemetrexed + platinum-based chemotherapy	HR: 0.49 (0.38, 0.64) p<0.0001
KEYNOTE-407[a]	Metastatic squamous NSCLC (no EGFR or ALK mutations)	Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel vs. Carboplatin + paclitaxel/nab-paclitaxel	HR: 0.64 (0.49, 0.85) p=0.0017
CHECKMATE-227[b]	Stage IV or recurrent NSCLC with PD-L1≥1% (no EGFR or ALK mutations)	Nivolumab + ipilimumab vs. Platinum-doublet chemotherapy	HR: 0.79 (0.67, 0.94) p=0.0066
CHECKMATE-9LA[b]	Stage IV or recurrent NSCLC (no EGFR or ALK mutations)	Nivolumab + ipilimumab + platinum-doublet chemotherapy vs. Platinum-double chemotherapy	HR: 0.69 (0.55, 0.87) p=0.0006
IMpower 150[c]	Metastatic NSCLC (no EGFR or ALK mutations)	Atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin vs. Bevacizumab + paclitaxel + carboplatin	HR: 0.78 (0.64, 0.96) p=0.016
IMpower 110[c]	Stage IV NSCLC with PD-L1 TC≥50% (no EGFR or ALK mutations)	Atezolizumab vs. Platinum-based chemotherapy	HR: 0.59 (0.40, 0.89) p=0.0106
EMPOWER-Lung 1[d]	Advanced NSCLC with PD-L1 TC≥50% (no EGFR or ALK mutations)	Cemiplimab-rwlc vs. Chemotherapy	HR: 0.68 (0.53, 0.87) p=0.0022

[a] KEYTRUDA® (pembrolizumab) Package Insert 2021.

[b] OPDIVO® (nivolumab) Package Insert 2021.

[c] TECENTRIQ® (atezolizumab) Package Insert 2021.

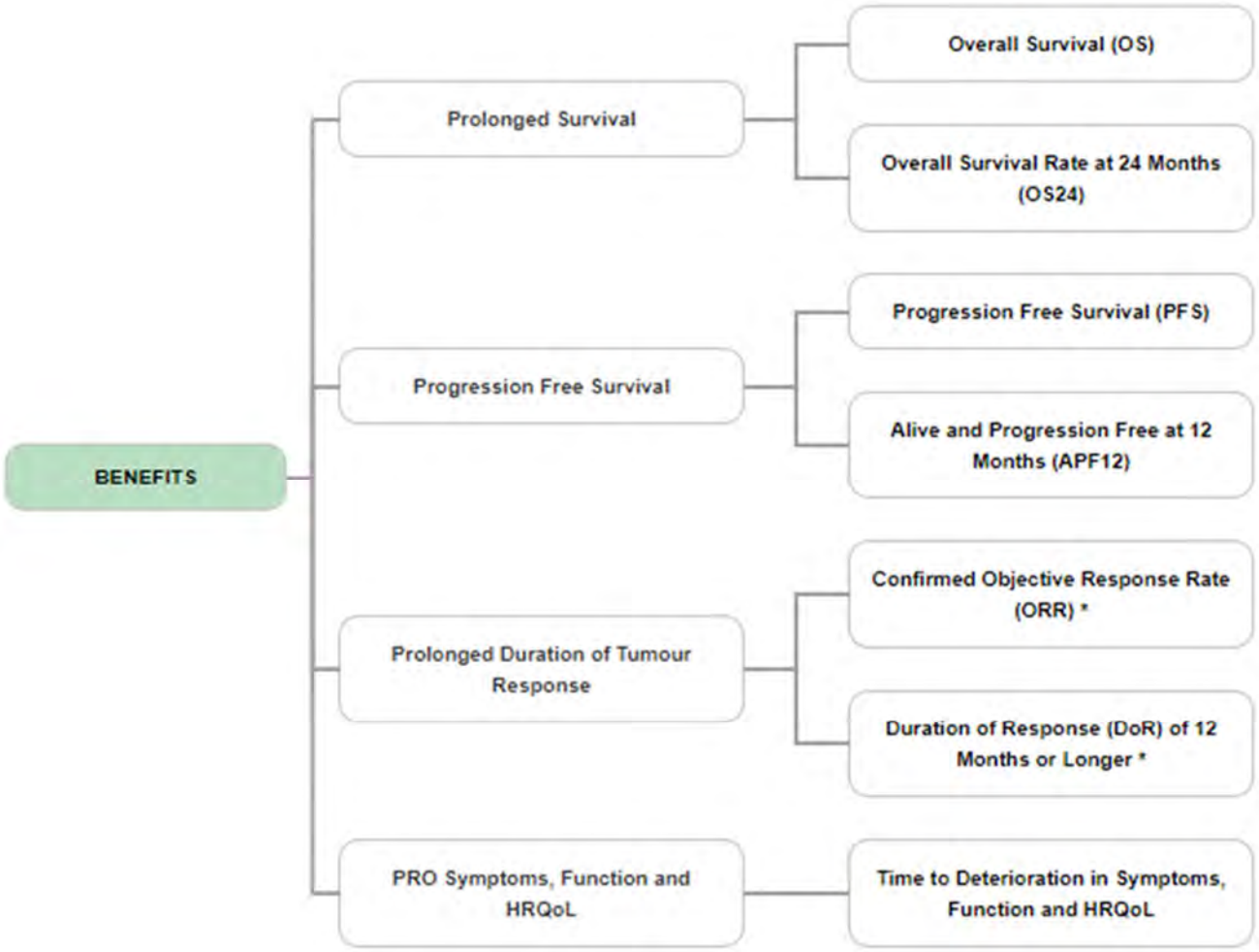
[d] LIBTAYO® (cemiplimab-rwlc) Package Insert 2021.

2.5.6.2 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィット

POSEIDON 試験は、トレメリムマブを早期に短期間投与することにより免疫応答がプライミングされ、デュルバルマブを併用すると長期にわたり持続するベネフィットが得られるとする仮説を評価するためにデザインされた。最新の化学療法による治療によって、迅速な疾患コントロールを可能にし、転移性 NSCLC の一次治療として免疫療法のみの治療で多く認められた早期の死亡を減少させると考えられた。POSEIDON 試験の結果はこの仮説を裏付けた。転移性 NSCLC 患者の一次治療として、新規治療薬となり得る CTLA-4 抗体のトレメリムマブの短期間投与をデュルバルマブと標準化学療法と併用することにより、化学療法単独群に対し、病勢進行又は死亡のリスクを 28%、全死亡のリスクを 23%低減した。

登録された患者集団は、臨床現場でみられる一次治療に適格な患者を概ね代表するものであった。人口統計学的特性とベースラインの疾患プロファイルは、T + D + SoC 群と SoC 群で概してバランスがとれていた。POSEIDON 試験では、組織型に基づいた SoC 化学療法を 4 サイクル投与するという強固な対照群を設定した。国際的な治療ガイドラインに合わせて、対照群の患者では、治験担当医師が臨床的に必要と判断した場合には、さらに 2 サイクル（合計 6 サイクル）の化学療法を受けることができた。SoC 群の患者の 74.2%は白金製剤を含む化学療法を 4 サイクル以上受け、27.3%は 5 サイクル以上、23.1%は 6 サイクル受けた。

図 8　　T + D + SoC レジメンのベネフィットの概要



*Based on a post hoc analysis.
Data source: Benefits: Risks Assessment Tool, Appendix 1.

SoC 群と比較して T + D + SoC 群では死亡の全般的リスクは平均で 23%低下し、生存期間は 2.3 カ月延長（中央値）していた（OS HR：0.77、95%CI：0.650～0.916、p=0.00304）。T + D + SoC 群では、SoC 群に比べ生存期間の延長が長期にわたり認められ、24 カ月時点（T + D + SoC 群 32.9%、SoC 群 22.1%、以下同順）及び 36 カ月時点（25.3%、13.3%）の生存割合は、いずれも T + D + SoC 群で高値であった。T + D + SoC 群は SoC 群に比べ生存期間延長という点で優位であることは、事前に規定したサブグループ（非喫煙者を除く）に一貫して認められ、OS の点推定 HR はいずれも 1 未満であった。なお、サブグループデータの解釈には概して注意が必要である。非喫煙者のサブグループは患者数が少ないため、喫煙状況に関する結論を出すことは困難であることに留意すべきである。組織構造のサブグループ解析により、非扁平上皮癌と扁平上皮癌の患者の OS HR は双方共に 1 未満であることが示されたが、注目される点として、扁平上皮癌の患者に比べて非扁平上皮癌の患者でより顕著な OS 延長が認められた。さらに、進行又は死亡の全般的リスクは、SoC 群に比べ平均 28%低下した（PFS HR：0.72、95%CI：0.600～0.860、p=0.00031）ほか、確定 ORR は 14.4%増加した。T + D + SoC 群の患者では、SoC 群に比べ持続的な奏効がみられた。確定 ORR が得られた患者の場合、12 カ月時点で奏効が維持されていた割合は T + D + SoC 群で 49.7%であったのに対し、SoC 群で 21.4%であった。

POSEIDON 試験で認められた Kaplan-Meier 曲線の乖離の遅れは、化学療法＋抗 PD-L1 抗体療法に上乗せしたときに CTLA-4 阻害がメカニズムからみて果たすと考えられる役割に合致していた。CTLA-4 阻害及び PD-L1 阻害は、いずれも効果的な抗腫瘍 T 細胞応答を促す。この応答は、一度引き起こされると、治療を継続していなくても持続する可能性があり、化学療法による腫瘍細胞殺傷による短期的な腫瘍増殖抑制を補い、長期的な生存ベネフィットをもたらす。PD-L1 阻害は、主として既存の抗腫瘍 T 細胞応答を増強する役割を果たし、生存曲線の最終部分で示されたように長期の生存ベネフィットにつながる。CTLA-4 阻害は、主として新たな抗腫瘍 T 細胞応答を促し、PD-L1 阻害によりその効果は一層強化されうる。したがって、PD-L1 阻害に CTLA-4 阻害を追加することにより、抗腫瘍 T 細胞応答が活性化される患者の割合が増大し、その結果として長期的効果が得られる患者の割合が増え、生存曲線の最終部分においてもより高い割合を維持することが可能となる。

上記の効果により、臨床的には生存曲線の乖離が遅くなり、統計学的には補足的な対数-対数プロットで SoC 群に対する T + D + SoC 群の生存曲線の非比例ハザード性が確認された（p=0.039）。このように乖離が遅れることから、T + D + SoC 療法による臨床的に意味のある実際のベネフィットは、腫瘍学で従来から参照される測定値、例えば投与群間の OS 中央値の差及び OS の HR の大きさに基づくと過小評価される可能性がある。したがって、全体的な臨床的ベネフィットは、OS の HR 及び中央値に、長期的な生存割合及び持続的な奏効で認められる臨床的ベネフィットと併せて評価すべきである。

米国 FDA のガイダンスでは、併用療法のレジメンに全体の治療効果に対する各薬剤の作用を証明することを推奨している。POSEIDON 試験の 3 投与群の投与デザインによって、個々の薬剤（トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法）の全体の治療効果に対する作用について明確な評価が可能となる。

- 化学療法のバックボーンにより、早期の疾患コントロールが認められた。
- 標準化学療法にデュルバルマブを上乗せすることにより（D + SoC）、SoC 群を上回る OS の数値的な延長傾向が示され（HR：0.86、95% CI：0.724～1.016、p=0.07581）、統計学的に有意な PFS の延長が認められた（HR：0.74、95% CI：0.620～0.885、p=0.00093）。

- D + SoC にトレメリムマブを上乗せすることにより、D + SoC 群を上回る OS の漸増的な延長が認められた（HR：0.92、95% CI：0.776～1.100）。この延長は OS の Kaplan Meier 曲線全体にわたって認められ、曲線の乖離は長期投与時に最も顕著であった。生存割合は 24 カ月時点（T + D + SoC 群：32.9%、D + SoC 群：29.6%、以下同順）及び 36 カ月時点（25.3%、20.3%）で T + D + SoC 群が高かった。Kaplan Meier 曲線の乖離が遅かったことから、T + D + SoC 群の全体的な臨床的ベネフィットは、長期生存期間のランドマークにおいて認められた臨床的ベネフィット及び奏効の持続と OS の HR とを合わせて評価することが最も適切である。
- PD-L1 阻害及び CTLA-4 阻害の既知の作用機序と一致して、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群の OS の延長が認められた。OS の延長は、TC の PD-L1 発現率が PD-L1 TC<50%、PD-L1 T<25%、及び PD-L1 TC<1%で一貫して認められ、PD-L1 TC<1%の患者で数値的に最も顕著な延長が認められた。

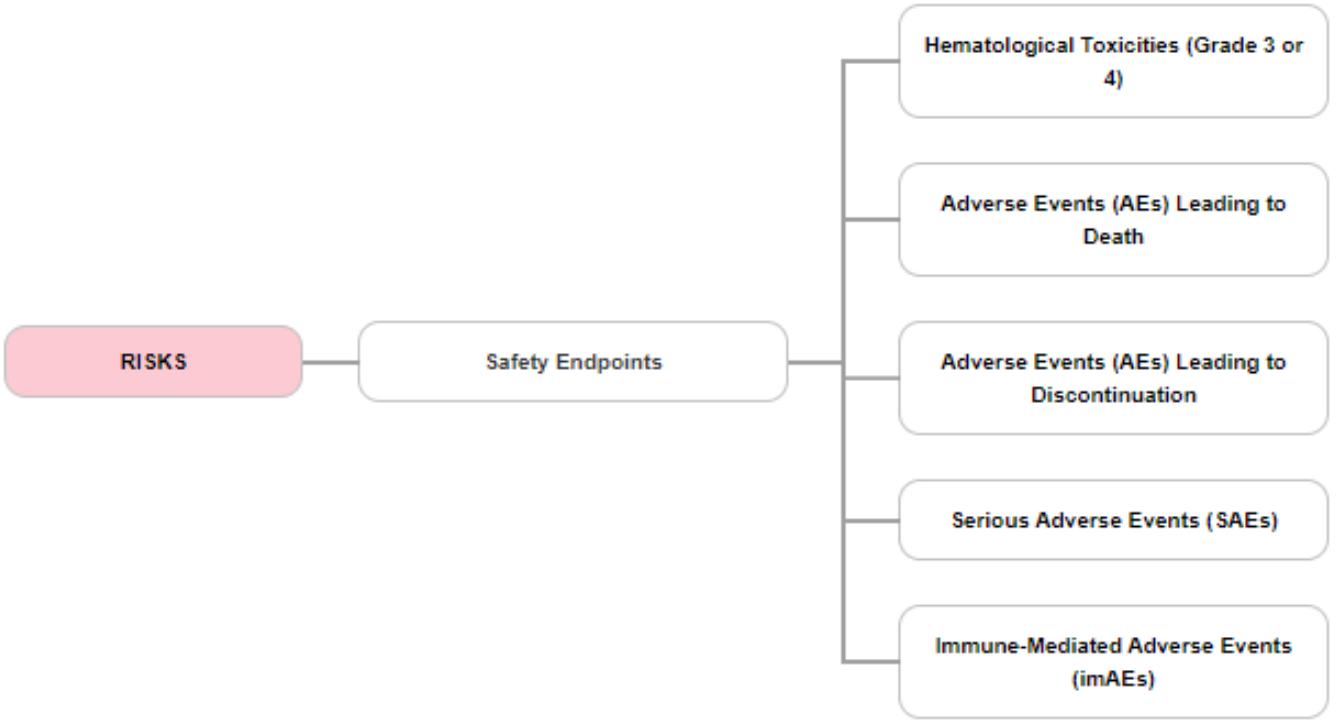
POSEIDON 試験の結果は、標準化学療法へのデュルバルマブの追加のみでは十分な効果が得られなかった PD-L1 低発現の患者において、トレメリムマブとの併用により有効性が増強されたことを裏付け、PD-L1 阻害及び CTLA-4 阻害の既知の作用機序と一致するものである。PD-L1 低発現の腫瘍では T 細胞の浸潤が十分ではない傾向にある。トレメリムマブを介した CTLA-4 阻害は T 細胞免疫反応をプライミングし、腫瘍への浸潤を増強する。デュルバルマブによる PD-L1 の継続的な阻害によって、T 細胞の機能はさらに増強され抗腫瘍反応の持続を支持する。腫瘍細胞死及びネオ抗原の放出を引き起こす化学療法にトレメリムマブを追加することにより、免疫プライミングを増強しアウトカムが改善される可能性がある。POSEIDON 試験の結果は、MYSTIC 試験でも PD-L1 高発現の患者でデュルバルマブの臨床的ベネフィットが大きく、PD-L1 低発現の患者においては、デュルバルマブ単剤と比較して、トレメリムマブとデュルバルマブの併用でより大きなベネフィットが示された結果からも裏付けられる。併用療法の有効性に対するトレメリムマブの効果は、これらの患者において最も顕著であった。

全体として、POSEIDON 試験の OS、PFS、及び全ての参考試験の有効性の結果から、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法は転移性 NSCLC の一次治療として明確な臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。

2.5.6.3 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のリスク

全体として、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法に関連する有害事象は、トレメリムマブ＋デュルバルマブの併用による既知の安全性及び忍容性プロファイル、及び白金製剤を含む化学療法で多くみられる有害事象と一致していた。最も多く報告された有害事象（CTCAE Grade 3 又は 4 の重症又は重篤な有害事象）は、化学療法に起因する血液関連及び胃腸関連であった。有害事象には、貧血、悪心、好中球減少症、食欲減退、疲労、下痢がみられ、標準的な治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。トレメリムマブ及びデュルバルマブの作用機序に一致して、報告された imAE の発現割合は T + D + SoC 群で高かった。上記事象の多くは、内分泌障害、皮膚炎／発疹、下痢／大腸炎、肝臓に関連する事象、肺臓炎により引き起こされた。imAE の大部分は、重症度の低い CTCAE Grade 1 又は 2 の軽症又は中等症の有害事象であり、ステロイドや内分泌療法による治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。

図 9　　T + D + SoC レジメンのリスクの概要



Data source: Benefits: Risks Assessment Tool, Appendix 1.

重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった。しかしながら、器官別大分類及び基本語別の死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象について、特定の傾向は認められなかった。

POSEIDON 試験（評価試験）における安全性データ及び参考試験の安全性データセットを慎重に評価した結果、対象患者集団におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブと関連のある imAEs として、以下の事象が特定された：

- 免疫介在性の肺臓炎、肝臓に関連する事象、胃腸障害（下痢／大腸炎及び腸管穿孔）、内分泌障害（甲状腺機能低下に関連する事象、甲状腺機能亢進に関連する事象、甲状腺炎、副腎機能不全、下垂体炎、1 型糖尿病）、腎臓に関連する事象、皮膚炎／発疹、心筋炎、筋炎／多発性筋炎、膵臓に関連する事象、及びその他の稀な種々の事象（重症筋無力症、ギラン・バレー症候群）。

上記の免疫介在性の有害事象の発現率は低いものの、個々の患者では重篤になる、あるいは生命を脅かす可能性がある有害事象であり、注意深いモニタリング、早期発見、適切なタイミングでのデュルバルマブの休薬／投与中止及び全身コルチコステロイド又はホルモン補充療法等の適切な医学的介入が必要である。トレメリムマブ及びデュルバルマブの製品安全性参照情報には、使用上の注意の項に、重要な免疫介在性の有害事象をその正確な特徴とともに記載し、モニタリング、用量調整及び推奨治療を規定する。

以上より、対象患者集団におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の安全性及び忍容性プロファイルは許容可能と考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

治療が進歩し、利用可能な治療選択肢があるにもかかわらず、転移性 NSCLC 患者の予後は依然として不良である。POSEIDON 試験のデータから、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法による良好なベネフィット・リスクプロファイルが、転移性 NSCLC における新たな治療の選択肢の可能性として明確に示された。

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法は、化学療法単独群に対して、統計学的に有意で臨床的に意味のある OS の延長が示された。OS のベネフィットは長期にわたり維持された。治療レジメンの各薬剤は互いに補完的に作用し、化学療法により早期の疾患がコントロールされ、トレメリムマブ及びデュルバルマブにより OS のベネフィットが持続した。

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法は管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。報告された有害事象は、トレメリムマブ + デュルバルマブの併用療法、デュルバルマブの単独療法、及び化学療法で既に知られている安全性プロファイルと一致していた。作用機序に一致して、報告された免疫介在性の有害事象の発現率は高いが、標準的な治療ガイドラインにより管理可能であった。安全性に関連する新たなシグナルは同定されなかった。

以上、本資料に概括した有効性、安全性、臨床薬理、及び薬物動態データのとおり、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法は、生命を脅かす疾患である NSCLC の患者に対して、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、重要な治療選択肢になり得るため、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法における医薬品製造販売承認申請を行うことは妥当と考えられる。

2.5.6.5 付録

BRAT に関しては、本概括評価の添付資料 1 を参照のこと。

2.5.7 参考文献

Aisner and Marshall 2012

Aisner DL and Marshall CB. Molecular pathology of non-small cell lung cancer: a practical guide. Am J Clin Pathol. 2012;138 (3):332-46.

American Cancer Society 2021

American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021.

Borghaei et al 2015

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

Brahmer et al 2015

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

Burman et al 2009

Burman CF, Sonesson C, Guilbaud O. A recycling framework for the construction of Bonferroni-based multiple tests. Stat Med. 2009;28(5):739-61.

ESMO Guidelines Committee 2019

Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 May;30(5):863-70.

Gandhi et al [KEYNOTE-189] 2018

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92.

GLOBOCAN 2020

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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.

Grant et al 2021

Grant MJ, Herbst RS, Goldberg SB. Selecting the optimal immunotherapy regimen in driver-negative metastatic NSCLC. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(10):625-44.

Hellman et al [CheckMate-227] 2019

Hellman MD, Paz-Ares L, Caro RB, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2019;381(21):2020-31.

Herbst et al 2018

Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature. 2018;553(7689):446-54.

Lan and DeMets 1983

Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika. 1983;70(3):659-63.

Liu et al 2010

Liu WM, Fowler DW, Smith P, et al. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses. Br J Cancer. 2010;102(1):115-23.

Lung Cancer Europe 2021

Lung Cancer. Lung Cancer Europe website. Updated May 8, 2021. Accessed July 1, 2021. https://www.lungcancereurope.eu/lung-cancer/

Melero et al 2015

Melero I, Berman DM, Aznar MA, et al. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. Nat Rev Cancer. 2015;15(8):457-72.

Mok et al [KEYNOTE-042] 2019

Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10183):1819-30.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 5.2018

Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. Non-Small Cell Lung cancer, Version 5.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(7):807-21.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2020

Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. Non-Small Cell Lung cancer, Version 1.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(12):1464-72.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021

Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(2):254-66.

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 1995

NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ. 1995;311(7010):899-909.

Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021

Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (Checkmate 9la): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211.

Peng et al 2015

Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy Induces Programmed Cell Death-Ligand 1 Overexpression via the Nuclear Factor-κB to Foster an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer. Cancer Res. 2015; 75(23):5034-45.

Pisters and Le Chevalier 2005

Pisters KM, LeChevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2005;23(14):3270-8.

Peters et al 2019

Peters S, Reck M, Smit EF, et al. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2019;30(6):884-96.

Reck et al [KEYNOTE-024] 2016

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al, KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.

Rizvi et al 2016

Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016;34(25):2969-79.

Robert et al 2014

Robert L, Tsoi J, Wang X, et al. CTLA4 blockade broadens the peripheral T cell receptor repertoire. Clin Cancer Res. 2014;20(9):2424-32.

Socinski et al [Impower150] 2018

Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-301.

Zhang et al 2016

Zhang P, Ma Y, Lv C, et al. Upregulation of programmed cell death ligand 1 promotes resistance response in non-small-cell lung cancer patients treated with neo-adjuvant chemotherapy. Cancer Sci. 2016;107(11):1563-71.

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 5
本概括評価補遺での取決め 6
本概括評価補遺の位置づけ 6
本概括評価補遺で取扱う臨床試験 6
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 緒言 7
2.5.1.2 適応症、用法・用量（案） 7
2.5.1.3 背景 10
2.5.1.3.1 転移性非小細胞肺癌 10
2.5.1.3.2 転移性非小細胞肺癌における一次治療の進展 10
2.5.1.3.3 転移性非小細胞肺癌に対する現行の一次治療 10
2.5.1.3.4 アンメット・メディカル・ニーズ 11
2.5.1.4 科学的根拠 11
2.5.1.4.1 トレメリムマブの作用機序 11
2.5.1.4.2 デュルバルマブの作用機序 11
2.5.1.4.3 トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の根拠 11
2.5.1.4.4 POSEIDON 試験（評価試験）におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の根拠 11
2.5.1.5 臨床開発プログラム 11
2.5.1.5.1 本承認申請に含まれる臨床試験 11
2.5.1.5.2 本承認申請に用いるデータセット 13
2.5.1.5.3 承認状況及び規制当局との主な相談内容 13
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 13
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4 有効性の概括評価 13
2.5.4.1 POSEIDON 試験（評価資料）の試験デザイン 14
2.5.4.2 POSEIDON 試験（評価資料）の結果 14
2.5.4.2.1 患者集団の概要 14
2.5.4.2.2 多重検定手順の結果 14
2.5.4.2.3 主要な有効性の結果 14
2.5.4.2.4 生存ベネフィットの概要 16
2.5.4.2.5 その他の臨床的ベネフィットの概要 18
2.5.4.2.5.1 無増悪生存期間（RECIST1.1 に基づく独立中央評価） 18
2.5.4.2.5.2 客観的奏効率及び奏効期間 20
2.5.4.2.5.3 患者報告アウトカム 20

2.5.4.3 参考資料とした試験の有効性結果の要約 20
2.5.4.3.1 MYSTIC 試験 20
2.5.4.3.2 NEPTUNE 試験 20
2.5.4.4 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用 20
2.5.4.4.1 T + D + SoC 併用療法における標準化学療法の作用 20
2.5.4.4.2 T + D + SoC 併用療法におけるデュルバルマブの作用 20
2.5.4.4.3 T + D + SoC 併用療法におけるトレメリムマブの作用 20
2.5.4.4.4 各有効成分の作用のまとめ 20
2.5.4.5 臨床的有効性に関する全般的な結論 21
2.5.5 安全性の概括評価 21
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 21
2.5.5.2 臨床的安全性データ：曝露状況 21
2.5.5.3 有害事象の評価 24
2.5.5.3.1 有害事象の概要 24
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 26
2.5.5.3.3 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 26
2.5.5.3.4 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象 27
2.5.5.3.4.1 死亡に至った有害事象 27
2.5.5.3.4.2 重篤な有害事象 27
2.5.5.3.4.3 治験薬の投与中止に至った有害事象 27
2.5.5.3.5 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（imAE） 27
2.5.5.3.6 注入に伴う反応 35
2.5.5.3.7 抗薬物抗体に関連する有害事象 35
2.5.5.3.8 臨床検査値 35
2.5.5.3.8.1 血液学検査 35
2.5.5.3.8.2 血液生化学検査 35
2.5.5.3.8.3 尿検査 36
2.5.5.3.9 バイタルサイン、心電図及び身体所見 36
2.5.5.3.9.1 バイタルサイン 36
2.5.5.3.9.2 心電図 36
2.5.5.3.10 各単剤の作用 36
2.5.5.3.11 POSEIDON 試験と T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool の全般的な安全性プロファイルの比較 37
2.5.5.3.12 特別な患者集団及び状況下における安全性 37
2.5.5.3.13 副作用 37
2.5.5.4 市販後安全性報告 37
2.5.5.5 安全性に関する全般的結論 37
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 37
2.5.6.1 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法による転移性非小細胞肺癌の一次治療の背景 38
2.5.6.2 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィット 38

2.5.6.3 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のリスク 38
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 38
2.5.6.5 付録 39
2.5.7 参考文献 39

表目次

表 1 本邦の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請におけるデュルバルマブの効能・効果及び用法・用量（案） 7
表 2 本邦の医薬品製造販売承認申請におけるトレメリムマブの効能・効果及び用法・用量（案） 9
表 3 本承認申請に含まれる臨床試験の概要 12
表 4 POSEIDON 試験の日本人集団における有効性結果の概要（FAS） 14
表 5 デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露状況（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 23
表 6 有害事象の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 25
表 7 免疫介在性の有害事象の概要：T + D + SoC 群及び D + SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 29
表 8 免疫介在性の有害事象の概要：SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 31

図目次

図 1 POSEIDON 試験の日本人集団における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 17
図 2 POSEIDON 試験の日本人集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS） 19

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
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
CI	confidence interval：信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event(s)：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
DCO	data cut-off：データカットオフ
DoR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
FAS	full analysis set：最大解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HR	hazard ratio：ハザード比
imAE	immune-mediated adverse event：免疫介在性の有害事象
NSCLC	non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
NR	not reached：到達せず
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD-1	programmed cell death-1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PS	performance status
QoL	Quality of Life：生活の質
RECIST（1.1）	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours（, version 1.1）：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（、バージョン 1.1）
SoC	standard of care：標準化学療法
T	tremelimumab：トレメリムマブ
TPS	tumor proportion score

本概括評価補遺での取決め

本概括評価補遺においても、本概括評価本体の「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

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。本概括評価補遺は、2.5.1.2 項の表 1 及び表 2 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するデュルバルマブの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及び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本概括評価本体を補足するものである。

本概括評価補遺で取扱う臨床試験

国内第 I 相試験（D4880C00010 試験）において、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及び安全性が確認されたことを踏まえ、D419MC00004 試験（POSEIDON 試験）に本邦からも参加した。本概要補遺で主に提示するのは、評価資料である D419MC00004 試験（POSEIDON 試験）の日本人集団における臨床に関する概括評価の要約である。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。また、本概要補遺には日本人を対象として実施した第 I 相試験（D4880C00010 試験）についても記載した。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

本概括評価本体の 2.5.1.1 項に下記を追加する。

これまで本邦において、デュルバルマブの最初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地域はない。

日本人患者を含む無作為化、非盲検、国際共同、第 III 相試験（POSEIDON 試験）を実施し、化学療法歴のない進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象として、デュルバルマブと白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与並びにデュルバルマブ＋トレメリムマブと、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与の有効性及び安全性を、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を単独投与した場合と比較した。有効性及び安全性に関し、全体集団の結果に加えて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。

2.5.1.2 適応症、用法・用量（案）

本概括評価本体の 2.5.1.2 項に下記を追加する。

本邦の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請において、デュルバルマブの効能・効果及び用法・用量（案）を表 1 に示す。

表 1　本邦の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請におけるデュルバルマブの効能・効果及び用法・用量（案）

変更前	変更後
4.効能又は効果 ○切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 ○進展型小細胞肺癌	4.効能又は効果 ○切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○進展型小細胞肺癌

表 1　本邦の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請におけるデュルバルマブの効能・効果及び用法・用量（案）

変更前	変更後
5.効能又は効果に関連する注意 〈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〉 5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。 〈進展型小細胞肺癌〉 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	5.効能又は効果に関連する注意 〈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〉 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 5.3 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 〈進展型小細胞肺癌〉 5.4 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「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に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
6.用法及び用量 〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。 〈進展型小細胞肺癌〉 白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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。	6.用法及び用量 〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉 通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。 〈進展型小細胞肺癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 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 以下の場合は 1 回 20mg/kg（体重）とする。

表 1　　本邦の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請におけるデュルバルマブの効能・効果及び用法・用量（案）

変更前	変更後
7.用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。（下表省略） 〈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〉 7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。	7.用法及び用量に関連する注意 〈効能共通〉 7.1 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。（下表省略） 〈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〉 7.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 7.3 併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、本剤の【臨床成績】の項の内容を熟知し、組織型等を考慮した上で投与すること。 〈進展型小細胞肺癌〉 7.4 併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用する他の抗悪性腫瘍剤は、本剤の【臨床成績】の項の内容を熟知し投与すること。

また、トレメリムマブの効能・効果及び用法・用量（案）を表 2 に示す。

表 2　　本邦の医薬品製造販売承認申請におけるトレメリムマブの効能・効果及び用法・用量（案）

4.効能又は効果 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
5.効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 5.2 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
6.用法及び用量 デュルバルマブ（遺伝子組換え）及びがん化学療法との併用として、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）1 回 75mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。投与開始 16 週後に、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の 6 回目の投与との併用において、トレメリムマブ（遺伝子組換え）75mg の 5 回目の投与を 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 1 mg/kg（体重）とする。

表 2　本邦の医薬品製造販売承認申請におけるトレメリムマブの効能・効果及び用法・用量（案）

7.用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤並びにデュルバルマブ（遺伝子組換え）の休薬等を考慮すること。（下表省略） 7.2 併用薬剤の添付文書も熟読して投与すること。併用するがん化学療法剤は、本剤の【臨床成績】の項の内容を熟知し、組織型等を考慮した上で投与すること。 7.3 投与開始 16 週後に 5 回目の投与が行えなかった場合には、16 週後以降に投与可能とする。また、がん化学療法の投与が 4 回未満の場合は、がん化学療法併用後においてもデュルバルマブとの併用で本剤を 5 回まで投与可能とする。

2.5.1.3　背景

2.5.1.3.1　転移性非小細胞肺癌

本概括評価本体の 2.5.1.3.1 項に下記を追加する。

本邦において、2021 年の肺がん罹患数及び死亡数はそれぞれ、127,400 例及び 75,000 例と予測されている（NCC 2021）。

全国がんセンター協議会加盟施設で 2011～2013 年に診断された肺癌の 5 年相対生存率は、NSCLC に分類される腺癌患者では全体で 58.3%、扁平上皮癌患者では全体で 38.9%であったが、特に癌転移を示す IV 期の腺癌患者では 10.8%、扁平上皮癌患者では 2.7%と極めて低かった（公益財団法人 がん研究振興財団 がんの統計 2021［がんの統計 2021］）。本邦においても、転移性 NSCLC は極めて治療が困難であり、予後不良な疾患の一つである。

2.5.1.3.2　転移性非小細胞肺癌における一次治療の進展

本概括評価本体の 2.5.1.3.2 項に下記を追加する。

本邦において、IV 期の NSCLC で用いられる薬物療法では長らく細胞傷害性抗癌薬が主に処方されてきた（JLCS 2021）。細胞傷害性抗癌薬と緩和治療を比較したメタアナリシスによって、細胞傷害性抗癌薬が有意に生存を延長させることが示されている（Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2010）。これは 1 年生存率にして 9%の改善、もしくは約 1.5 カ月の全生存期間（OS）中央値の延長に相当する。第三世代細胞傷害性抗癌薬を用いた検討では、第三世代細胞傷害性抗癌薬単剤療法でも緩和治療に比して 1 年生存率で約 7%の改善が示されている（Baggstrom et al 2007）。また、第三世代細胞傷害性抗癌薬に白金製剤を追加することの意義を評価した第III相試験では、白金製剤と第三世代細胞傷害性抗癌薬の併用が OS・無増悪生存期間（PFS）延長を示すと同時に生活の質（QoL）は同等であったと報告されている（Sederholm et al 2005）。2000 年代以降になって分子標的治療薬・免疫チェックポイント阻害薬といった新規治療が登場し、これらは細胞傷害性抗癌薬との比較によってその有効性を示している（JLCS 2021）。

2.5.1.3.3　転移性非小細胞肺癌に対する現行の一次治療

本概括評価本体の 2.5.1.3.3 項に下記を追加する。

2015 年以降、本邦で使用可能となった免疫チェックポイント阻害薬は、細胞傷害性抗癌薬や分子標的治療薬と異なる作用機序を有する新規薬で、腫瘍免疫における負の調節因子である programmed cell death-1（PD-1）などの免疫チェックポイント分子を標的とした抗体薬である。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 で、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合遺伝子を有さない、programmed cell death ligand 1（PD-L1）tumor proportion score（TPS）が 50%以上の NSCLC 患者を対象とした PD-1 阻害薬（ペムブロリズマブ）と白金製剤併用療法を比較する第 III 相試験（KEYNOTE-024 試験）では、ペムブロリズマブ群において客観的奏効率（ORR）、PFS 及び OS の有意な改善が示され、毒性も忍容可能であった（Reck et al 2019、JLCS 2021）。さらに、進行 NSCLC 患者を対象として細胞傷害性抗癌薬（白金製剤併用療法）に PD-1/PD-L1 阻害薬や細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）阻害薬を併用した治療を評価した複数の第III相試験が報告されており、PD-1/PD-L1 阻害薬や CTLA-4 阻害薬の上乗せによる高い有効性が示されている（Gandhi et al [KEYNOTE-189] 2018、Paz-Ares et al 2018、Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021、JLCS 2021）。

2.5.1.3.4 アンメット・メディカル・ニーズ

本概括評価本体の 2.5.1.3.4 項への追加事項はない。

2.5.1.4 科学的根拠

2.5.1.4.1 トレメリムマブの作用機序

本概括評価本体の 2.5.1.4.1 項への追加事項はない。

2.5.1.4.2 デュルバルマブの作用機序

本概括評価本体の 2.5.1.4.2 項への追加事項はない。

2.5.1.4.3 トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の根拠

本概括評価本体の 2.5.1.4.3 項への追加事項はない。

2.5.1.4.4 POSEIDON 試験（評価試験）におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の根拠

本概括評価本体の 2.5.1.4.4 項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 本承認申請に含まれる臨床試験

本概括評価本体の 2.5.1.5.1 項の表 3 に以下を追加する。

表 3　　本承認申請に含まれる臨床試験の概要

Study name Status DCO	Phase Design	Patient population	Key outcome measures	No. of patients randomized
Supportive Phase I-II studies				
D4880C00010 Complete [redacted] 2017	Phase I open-label, multicenter multipart	Patients with advanced solid tumors and malignant mesothelioma	Primary: safety and tolerability	Escalation – T: 8 Combination – T + D: 16 Malignant mesothelioma – T: 41

2.5.1.5.2 本承認申請に用いるデータセット

本概括評価本体の 2.5.1.5.2 項に下記を追加する。

POSEIDON 試験は NSCLC 患者における有効性及び安全性を評価する主要試験（評価資料）であり、70 例の日本人患者（トレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法［以下、T + D + SoC］群 21 例、デュルバルマブ + 標準化学療法［以下、D + SoC］群 21 例及び標準化学療法の単独療法［以下、SoC］群 28 例）が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれている。

日本人を対象として実施した第 I 相試験（D4880C00010 試験）については、65 例が安全性解析対象集団に含まれている。その内訳は、パート A　用量漸増期が合計 8 例、パート B　併用投与期が合計 16 例、パート C　悪性中皮腫患者対象期が合計 41 例であった。

2.5.1.5.3 承認状況及び規制当局との主な相談内容

本概括評価本体の 2.5.1.5.3 項に下記を追加する。

[redacted]相談（[redacted]）トレメリムマブ／デュルバルマブ（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）を実施した。相談事項 1 として「[redacted]について」及び相談事項 2 として「[redacted]について」であった。医薬品医療機器総合機構（PMDA）から、相談事項 1 では「[redacted]（[redacted]）[redacted]、[redacted]は可能と考える。」及び相談事項 2 では「[redacted]に際して、相談者の提示する[redacted]は受入れ可能と考える。」との意見を得た。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本概括評価本体の 2.5.1.6 項に下記を追加する。

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。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本概括評価本体の 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

本概括評価本体の 2.5.3 項への追加事項はない。

2.5.4 有効性の概括評価

本概括評価本体の 2.5.4 項に下記を追加する。

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、評価資料である D419MC00004 試験（POSEIDON 試験）の日本人集団の有効性データについて考察する。ただ

し、イベント数及び患者数が少なく、信頼区間（CI）の幅が広いため、日本人集団の結果の解釈には注意が必要である。

2.5.4.1 POSEIDON 試験（評価資料）の試験デザイン

本概括評価本体の 2.5.4.1 項への追加事項はない。

2.5.4.2 POSEIDON 試験（評価資料）の結果

2.5.4.2.1 患者集団の概要

本概括評価本体の 2.5.4.2.1 項に下記を追加する。

日本人集団全体（合計 70 例）の年齢の中央値は 69 歳（範囲：43～79 歳）であり、患者の多くは男性（80.0%）であった。現喫煙者は 8.6%、元喫煙者は 75.7%、喫煙未経験者は 14.3%であった。組入れ時点でデータの得られていない 1 例を除く全ての患者は正常な活動性（ECOG PS 0：41.4%）又は制限された活動性（ECOG PS 1：57.1%）を示し、組入れ時の病期は IVA 期（55.7%）又は IVB 期（42.9%）であった。約 64%の患者は PD-L1 が腫瘍細胞の 50%未満［PD-L1 TC<50%］であった。非扁平上皮型の NSCLC は 64.3%、扁平上皮型の NSCLC は 34.3%であった。ベースライン時の脳・中枢神経系転移は、患者の 5.7%で報告された。

日本人集団内では、D + SoC 群は SoC 群と比較して PS 0 の患者の割合が高く（D + SoC 群 61.9% vs SoC 群 35.7%［以下同順］）、組織型が扁平上皮癌の患者の割合が高く（52.4% vs 21.4%）、病期が IVA 期の患者の割合が高かった（76.2% vs 57.1%）。T + D + SoC 群では、D + SoC 群及び SoC 群と比較して PS 1 の患者の割合が高く（T + D + SoC 群 71.4% vs D + SoC 群 38.1% vs SoC 群 60.7%［以下同順］）、病期は IVB 期の患者の割合が高く（66.7% vs 23.8% vs 39.3%）、肝転移ありの患者の割合が高かった（28.6% vs 4.8% vs 0%）。日本人集団におけるベースラインの患者背景の偏りはいずれも限られた例数による影響が考えられた。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は全体集団と比較して数値的な差異が一部の項目でみられたものの（ECOG PS 0：日本人集団 41.4% > 全体集団 33.4%、脳・中枢神経系転移あり：日本人集団 5.7% < 全体集団 10.5%、肝転移あり：日本人集団 10.0% < 全体集団 20.8%）、概ね全体集団と一貫していた。

2.5.4.2.2 多重検定手順の結果

本概括評価本体の 2.5.4.2.2 項への追加事項はない。

2.5.4.2.3 主要な有効性の結果

本概括評価本体の 2.5.4.2.3 項に下記を追加する。

申請効能・効果を支持する日本人集団における主要な有効性の結果を表 4 に示す。

表 4 POSEIDON 試験の日本人集団における有効性結果の概要（FAS）

Efficacy parameter	T + D + SoC (N = 21)	D + SoC (N = 21)	SoC (N = 28)
Overall survival (OS)[a]			
Events (%)	14 (66.7)	13 (61.9)	22 (78.6)
Median (months); (95% CI)[b]	19.3 (8.0, NR)	23.6 (14.4, NR)	21.2 (9.9, 25.2)

表 4 POSEIDON 試験の日本人集団における有効性結果の概要（FAS）

Efficacy parameter	T + D + SoC (N = 21)	D + SoC (N = 21)	SoC (N = 28)
HR[c], T + D + SoC vs SoC; (95% CI)	0.86 (0.431, 1.670)		
HR[c], D + SoC vs SoC; (95% CI)	0.63 (0.310, 1.244)		
HR[c], T + D + SoC vs D + SoC; (95% CI)	1.37 (0.639, 2.951)		
OS rate at 12 months (%); (95% CI)[b]	57.1 (33.8, 74.9)	81.0 (56.9, 92.4)	67.9 (47.3, 81.8)
OS rate at 18 months (%); (95% CI)[b]	52.4 (29.7, 70.9)	61.9 (38.1, 78.8)	53.6 (33.8, 69.8)
OS rate at 24 months (%); (95% CI)[b]	38.1 (18.3, 57.8)	47.6 (25.7, 66.7)	42.9 (24.6, 60.0)
OS rate at 36 months (%); (95% CI)[b]	33.3 (14.9, 53.1)	37.5 (17.7, 57.4)	20.1 (7.6, 36.8)
Progression-free survival (BICR; RECIST 1.1)			
Events (%)[d]	12 (57.1)	15 (71.4)	20 (71.4)
Median (months); (95% CI)[b]	8.2 (3.6, NR)	11.6 (5.7, 13.8)	6.2 (3.1, 6.5)
HR[e], T + D + SoC vs SoC; (95% CI)	0.52 (0.243, 1.081)		
HR[e], D + SoC vs SoC; (95% CI)	0.45 (0.220, 0.889)		
HR[e], T + D + SoC vs D + SoC; (95% CI)	1.09 (0.500, 2.347)		
PFS rate at 12 months (%); (95% CI)[b]	40.0 (19.3, 60.0)	42.9 (21.9, 62.3)	17.5 (4.7, 37.0)
Objective response rate (BICR; RECIST 1.1)[f]			
Number of patients with response/total number of patients (%) [g]	12/21 (57.1)	13/20 (65.0)	12/27 (44.4)
Odds ratio[h], T + D + SoC vs SoC; (95% CI)	1.67 (0.531, 5.389)		
Odds ratio[h], D + SoC vs SoC; (95% CI)	2.32 (0.719, 7.961)		
Odds ratio[i], T + D + SoC vs D + SoC; (95% CI)	0.72 (0.198, 2.529)		
Duration of response (BICR; RECIST 1.1)[j]			
Median (months)[b]	NR	9.2	4.9
Percentage remaining in response at 12 months[b]	58.3	34.6	28.1

The OS results are based on the DCO of 12 March 2021; and the PFS, ORR, and DoR results are based on the DCO of 24 July 2019.

[a] Patients not known to have died at the time of analysis will be censored based on the last recorded date on which the patient was known to be alive.

[b] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

[c] The hazard ratio and CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties, and the CI calculated using a profile likelihood approach.
A hazard ratio < 1 favors T + D + SoC or D + SoC to be associated with a longer overall survival than SoC alone.
A hazard ratio < 1 favors T + D + SoC to be associated with a longer overall survival than D + SoC.

[d] 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 at Day 1 if there are no evaluable visits or no baseline data and patient did not die within two visits of baseline.

[e] The hazard ratio and CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties, and the CI calculated using a profile likelihood approach.
A hazard ratio < 1 favors T + D + SoC or D + SoC to be associated with a longer progression-free survival than SoC alone.
A hazard ratio < 1 favors T + D + SoC to be associated with a longer progression-free survival than D + SoC.

[f] The analysis was performed using logistic regression model with treatment as the only covariate and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[g] Patients with measurable disease at baseline, and responses include unconfirmed responses.

[h] An odds ratio > 1 favors T + D + SoC or D + SoC compared to SoC alone.

[i] An odds ratio > 1 favors T + D + SoC compared to D + SoC.

[j] Duration of response is the time from the first documentation of complete response or partial response until the date of progression, death in absence of progression, or the last evaluable RECIST assessment for patients who progress or die after two or more missed visits.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; DCO, data cut-off; DoR, duration of response; HR, hazard ratio; N, number of patients in treatment arm; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.2.1.1.1、表 14.2.2.1.1、表 14.2.3.1.1 及び表 14.2.4.1.1 から引用

2.5.4.2.4 生存ベネフィットの概要

本概括評価本体の 2.5.4.2.4 項に下記を追加する。

日本人集団では、データカットオフ（DCO）時点（2021 年 3 月 12 日）で死亡した患者は T + D + SoC 群で 21 例中 14 例（66.7%）、D + SoC 群で 21 例中 13 例（61.9%）、SoC 群で 28 例中 22 例（78.6%）であり（表 4）、生存状況の追跡調査を継続中の患者は、T + D + SoC 群で 7 例（33.3%）、D + SoC 群で 7 例（33.3%）、SoC 群で 4 例（14.3%）であった（臨床的有効性補遺の表 5 参照）。打ち切り例における追跡調査期間の中央値は、T + D + SoC 群で 33.02 カ月、D + SoC 群で 35.29 カ月、SoC 群で 33.61 カ月であり（POSEIDON Japanese Output の表 14.2.2.2.1 参照）、全体集団（T + D + SoC 群 35.09 カ月、D + SoC 群 35.14 カ月、SoC 群 34.18 カ月、臨床的有効性本体の 2.7.3.3.2.2 項参照）と同様であった。

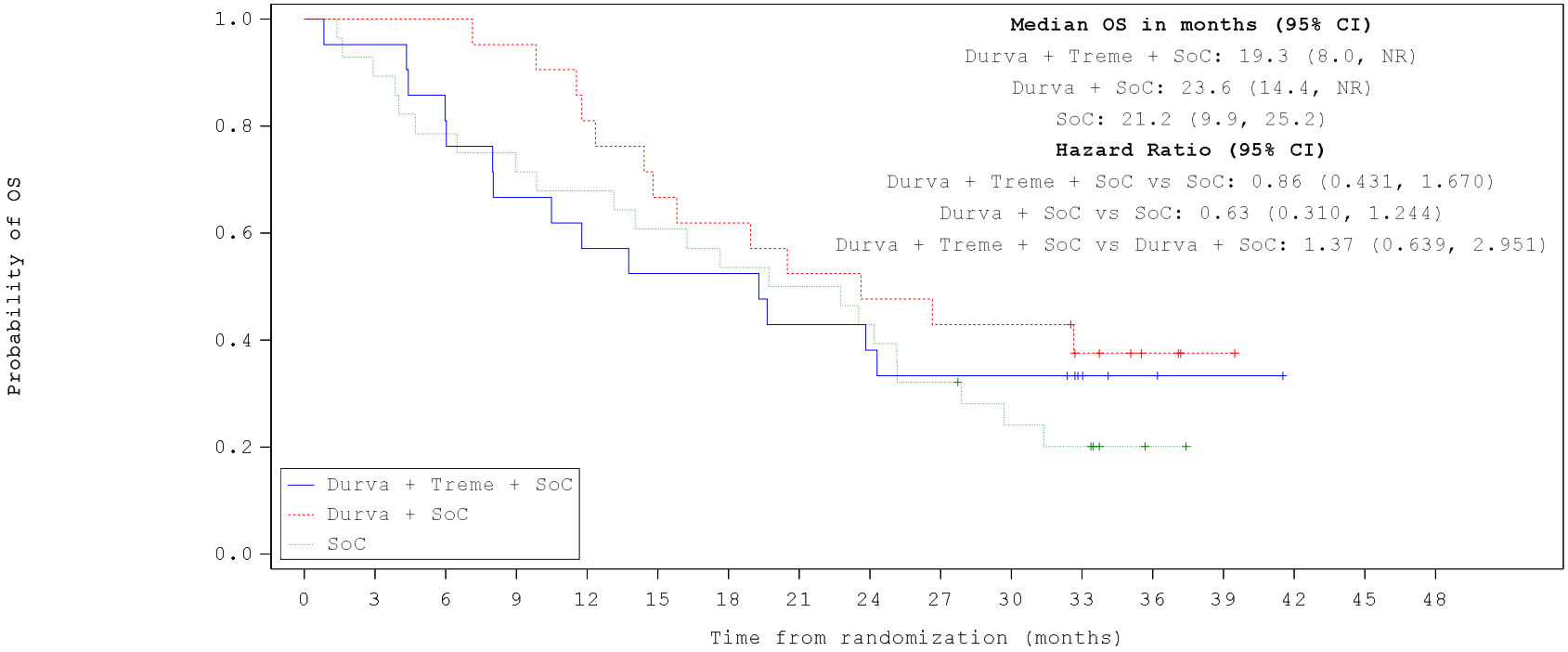
日本人集団の SoC 群との比較における OS のハザード比（HR）は、T + D + SoC 群で 0.86（95% CI：0.431～1.670）、D + SoC 群で 0.63（95%信頼区間［CI］：0.310～1.244）であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群及び D + SoC 群で OS の延長傾向が示唆された（表 4 及び図 1）。

日本人集団の T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較における OS の HR は 1.37（95%CI：0.639～2.951）であった（表 4 及び図 1）。

日本人集団の OS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 19.3 カ月（95% CI：8.0～到達せず［NR］）、D + SoC 群で 23.6 カ月（95% CI：14.4～NR）、SoC 群で 21.2 カ月（95% CI：9.9～25.2）であった（表 4 及び図 1）。

以上のとおり、日本人集団において、SoC 群と比較して T + D + SoC 群及び D + SoC 群で OS の延長傾向が示唆された。ただし、OS イベント数及び患者数が少なく、信頼区間の幅が広いため、日本人集団の結果の解釈には注意が必要である。

図 1　　POSEIDON 試験の日本人集団における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



Number of patients at risk　　Number of events/Number of randomized patients

Durva + Treme + SoC	21	20	17	14	12	11	11	9	8	7	7	4	2	1	0	0	0	14/21
Durva + SoC	21	21	21	20	17	14	13	11	10	9	9	6	3	1	0	0	0	13/21
SoC	28	25	22	20	19	17	15	14	12	9	6	5	1	0	0	0	0	22/28

+ indicates a censored observation.
Data cut-off: 12MAR2021.
CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; OS, overall survival; SoC, standard of care chemotherapy; T/Treme, tremelimumab; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output の図 14.2.2.1.1 から引用

2.5.4.2.5 その他の臨床的ベネフィットの概要

2.5.4.2.5.1 無増悪生存期間（RECIST1.1 に基づく独立中央評価）

本概括評価本体の 2.5.4.2.5.1 項に下記を追加する。

日本人集団では、DCO 時点（2019 年 7 月 24 日）で T + D + SoC 群で 21 例中 12 例（57.1%）、D + SoC 群で 21 例中 15 例（71.4%）、SoC 群で 28 例中 20 例（71.4%）に PFS イベント（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、バージョン 1.1［RECIST 1.1］に基づく独立中央評価）が認められた（表 4）。打ち切り例における追跡調査期間の中央値は、T + D + SoC 群で 12.0 カ月、D + SoC 群で 14.9 カ月、SoC 群で 5.6 カ月であり（POSEIDON Japanese Output の表 14.2.1.1.1 参照）、全体集団（T + D + SoC 群 12.0 カ月、D + SoC 群 12.0 カ月、SoC 群 5.6 カ月、臨床的有効性本体の 2.7.3.3.2.3 項参照）と同様であった。

日本人集団の SoC 群との比較における PFS の HR は、T + D + SoC 群で 0.52（95%CI：0.243～1.081）、D + SoC 群で 0.45（95%CI：0.220～0.889）、であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群及び D + SoC 群で PFS の延長傾向が示唆された（表 4 及び図 2）。

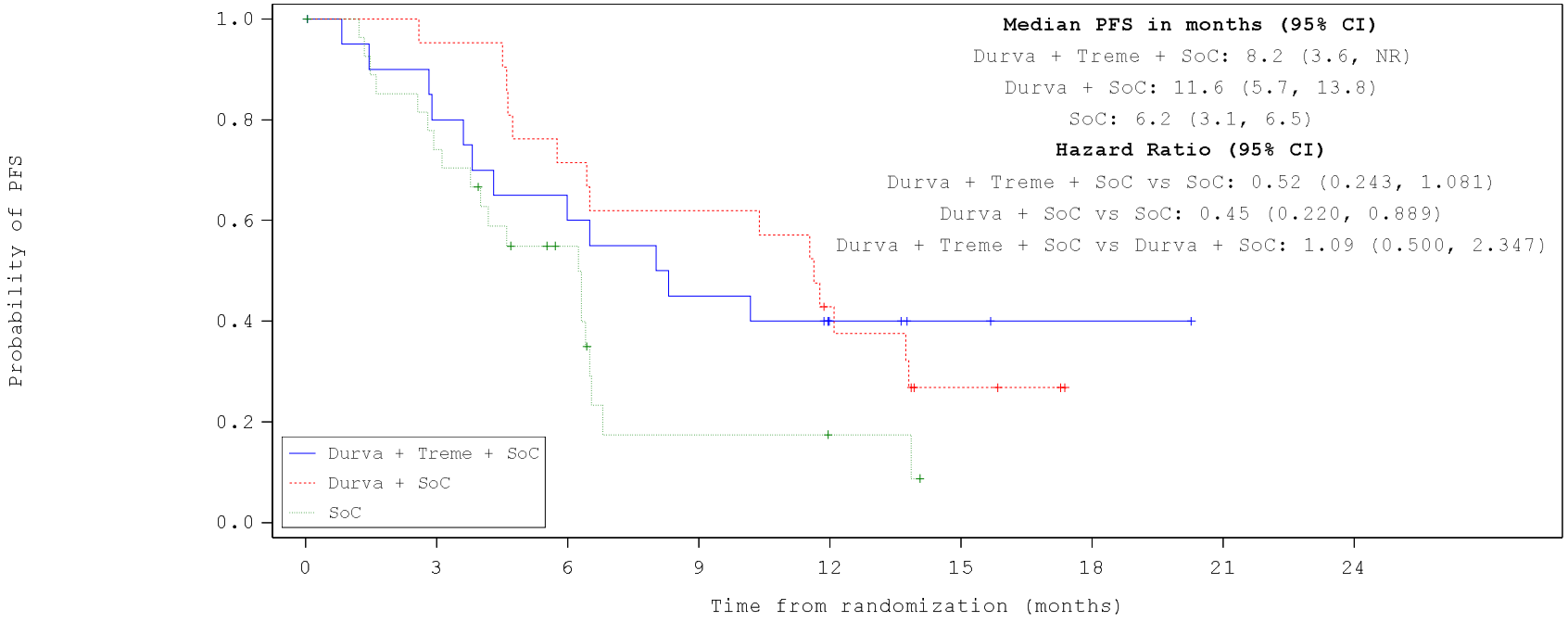
日本人集団の T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較における HR は 1.09（95%CI：0.500～2.347）であった（表 4 及び図 2）。

日本人集団の PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 8.2 カ月（95% CI：3.6～NR）、D + SoC 群で 11.6 カ月（95% CI：5.7～13.8）、SoC 群で 6.2 カ月（95% CI：3.1～6.5）であった（表 4 及び図 2）。

日本人集団の主治医判定による PFS の結果は、独立中央判定の結果と概ね一致していた。主治医判定では、SoC 群との比較における PFS の HR は、T + D + SoC 群で 0.53（95% CI：0.269～1.000）、D + SoC 群で 0.26（95% CI：0.128～0.518）、であった（POSEIDON Japanese Output の表 14.2.1.1.8 参照）。T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較における HR は 1.70（95% CI：0.808～3.585）であった。

以上のとおり、日本人集団において、SoC 群と比較して T + D + SoC 群及び D + SoC 群で PFS の延長傾向が示唆された。ただし、PFS イベント数及び患者数が少なく、信頼区間の幅が広いため、日本人集団の結果の解釈には注意が必要である。

図 2　　POSEIDON 試験の日本人集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS）



Number of patients at risk　　Number of events/Number of randomized patients

Durva + Treme + SoC	21	16	12	9	4	2	1	0	0	12/21
Durva + SoC	21	20	15	13	8	3	0	0	0	15/21
SoC	28	20	11	3	2	0	0	0	0	20/28

+ indicates a censored observation.
RECIST 1.1 based on BICR assessment.
Data cut-off: 24JUL2019
BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; PFS, progression free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T/Treme, tremelimumab; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output の図 14.2.1.1.1 から引用

2.5.4.2.5.2 客観的奏効率及び奏効期間

本概括評価本体の 2.5.4.2.5.2 項に下記を追加する。

治験実施計画書で事前に規定した解析（独立中央評価による未確定の奏効）では、日本人集団の ORR は、SoC 群（44.4%）と比較して T + D + SoC 群（57.1%）及び D + SoC 群（65.0%）で高く、SoC 群との比較におけるオッズ比は、T + D + SoC 群で 1.67（95% CI：0.531～5.389）、D + SoC 群で 2.32（95% CI：0.719～7.961）であった（表 4）。日本人集団の ORR は、いずれの投与群も全体集団（T + D + SoC 群 46.3%、D + SoC 群 48.5%、SoC 群 33.4%、臨床的有効性本体の 2.7.3.3.2.4 項参照）と比較して高かった。

DCO（2019 年 7 月 24 日）時点の独立中央評価による未確定の奏効を対象とした解析では、日本人集団の奏効期間（DoR）の中央値は SoC 群（4.9 カ月）と比較して T + D + SoC 群（NR）及び D + SoC 群（9.2 カ月）で長かった（表 4）。これは全体集団における結果（T + D + SoC 群 7.4 カ月、D + SoC 群 6.0 カ月、SoC 群 4.2 カ月、臨床的有効性本体の 2.7.3.3.2.5 項参照）と同様であった。

2.5.4.2.5.3 患者報告アウトカム

日本人集団での解析を計画しなかったため、本概括評価本体の 2.5.4.2.5.3 項への追加事項はない。

2.5.4.3 参考資料とした試験の有効性結果の要約

2.5.4.3.1 MYSTIC 試験

本概括評価本体の 2.5.4.3.1 項への追加事項はない。

2.5.4.3.2 NEPTUNE 試験

本概括評価本体の 2.5.4.3.2 項への追加事項はない。

2.5.4.4 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用

2.5.4.4.1 T + D + SoC 併用療法における標準化学療法の作用

本概括評価本体の 2.5.4.4.1 項への追加事項はない。

2.5.4.4.2 T + D + SoC 併用療法におけるデュルバルマブの作用

本概括評価本体の 2.5.4.4.2 項への追加事項はない。

2.5.4.4.3 T + D + SoC 併用療法におけるトレメリムマブの作用

本概括評価本体の 2.5.4.4.3 項への追加事項はない。

2.5.4.4.4 各有効成分の作用のまとめ

本概括評価本体の 2.5.4.4.4 項への追加事項はない。

2.5.4.5 臨床的有効性に関する全般的な結論

日本人集団では、イベント数及び患者数が少なく、信頼区間の幅が広いため、日本人集団の結果の解釈には注意が必要である。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、概ね全体集団と一貫していた。

日本人集団では、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用（HR：0.86、95% CI：0.431～1.670）により、標準化学療法単独と比較して OS の延長傾向が示唆された。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については、全体集団の有効性結果と概ね類似しており、全体集団で示されたトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用によるベネフィットが日本人集団でも認められると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、提案する効能・効果における安全性を支持するため、POSEIDON 試験の日本人集団の安全性データについて考察する。日本人集団の患者数が限られているため（T + D + SoC 群 20 例、D + SoC 群 21 例及び SoC 群 27 例）、得られた結果を慎重に解釈する必要がある。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

本概括評価本体の 2.5.5.1 項に下記を追加する。

本承認申請の臨床データパッケージでは、国内第 I 相試験である D4880C00010 の安全性評価の結果も含まれている（表 3 参照）。D4880C00010 試験における安全性及び忍容性評価の詳細については、臨床的安全性補遺 2.7.4.2.1.11 項を参照のこと。

2.5.5.2 臨床的安全性データ：曝露状況

本概括評価本体の 2.5.5.2 項に下記を追加する。

T + D + SoC 群でのトレメリムマブの曝露期間の中央値は、全体集団の 20.00 週（範囲：1.1～38.3 週）に対して日本人集団では 20.00 週（範囲：3.0～30.4 週）であった。また、投与回数の中央値は、全体集団の 5.0 回（範囲：1～9 回）に対して日本人集団では 4.5 回（範囲：1～5 回）であった（表 5 及び臨床的安全性本体の表 4 参照）。

T + D + SoC 群でのデュルバルマブの曝露期間の中央値は、全体集団の 29.79 週（範囲：1.1～189.6 週）に対して日本人集団では 25.50 週（範囲：3.0～157.3 週）であった。また、投与回数の中央値は、全体集団の 8.0 回（範囲：1～49 回）に対して日本人集団では 7.0 回（範囲：1～38 回）であった（表 5 及び臨床的安全性本体の 2.7.4.1.2 項参照）。

T + D + SoC 群での標準化学療法の曝露期間の中央値は、全体集団の 15.00 週（範囲：1.1～189.6 週）に対して日本人集団では 13.14 週（範囲：3.0～143.6 週）であった。また、SoC 群での標準化学療法の曝露期間の中央値は、全体集団の 18.00 週（範囲：0.7～184.4 週）に対して日本人集団では 12.43 週（範囲：3.0～146.6 週）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.2.1 及び POSEIDON Japanese Output　表 14.3.1.1.2.1 参照）。

日本人集団の併用療法期において、4 サイクル以上の標準化学療法を受けていた患者は T + D + SoC 群で合計 16 例（80.0%）、D + SoC 群では合計 20 例（95.2%）であった。SoC 群で

は、試験デザインにより、最初の 4 サイクルの化学療法を受けた後、臨床的な必要性があれば治験担当医師の判断により更に 2 サイクル（合計 6 サイクル）の化学療法を受けることができた。日本人集団の SoC 群において、合計 17 例（63.0%）が 4 サイクル以上、3 例（11.1%）が 5 サイクル以上、3 例（11.1%）が 6 サイクル以上の標準化学療法を受けた。4 サイクル以上の標準化学療法を受けていた患者の割合は、全体集団と日本人集団とで概ね同程度であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.3 及び POSEIDON Japanese Output　表 14.3.1.1.3 参照）。

全体集団及び日本人集団のいずれにおいてもペメトレキセドの 2 剤併用療法を受けた患者の割合が最も高かった。また、全体集団と同様に日本人集団においても、併用療法期にペメトレキセドの 2 剤併用療法を受けていた患者の多くが維持療法期にペメトレキセド投与を継続していた。アブラキサンとカルボプラチンの併用療法を受けた患者の割合は全体集団より日本人集団で高く、ゲムシタビンの 2 剤併用療法を受けた患者の割合は全体集団より日本人集団で低かった。また、日本人集団において、アブラキサン及びカルボプラチン併用療法を受けた患者の割合は SoC 群に比べて T + D + SoC 群で高く、ペメトレキセドとの併用療法を受けた患者の割合は SoC 群に比べて T + D + SoC 群で低かった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.2.4 及び POSEIDON Japanese Output　表 14.3.1.1.2.4 参照）。

表 5 デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露状況（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Exposure characteristic		T + D + SoC			D + SoC
		Durvalumab (N = 20)	Tremelimumab (N = 20)	Total (N = 20)	Durvalumab (N = 21)
Number of infusions	n	20	20	20	21
	Mean	13.8	4.0	13.8	15.3
	SD	14.21	1.34	14.21	11.76
	Median	7.0	4.5	7.0	10.0
	Min	1	1	1	5
	Max	38	5	38	41
Total treatment duration (weeks) [a]	n	20	20	20	21
	Mean	54.33	17.25	54.33	61.64
	SD	57.634	7.813	57.634	49.087
	Median	25.50	20.00	25.50	37.57
	Min	3.0	3.0	3.0	18.0
	Max	157.3	30.4	157.3	161.1
	Total treatment years	20.8	6.6	20.8	24.8

Durva = Durvalumab, Treme = Tremelimumab, SoC = Standard of care chemotherapy.

DCO Data cut-off. Max Maximum. Min Minimum. N Number of patients in treatment group. SD Standard deviation.

[a] Total treatment duration = Minimum of (last infusion/dose date of the last cycle + 20 days (if last infusion/dose date was during combination)/last infusion/dose date of the last cycle + 27 days (if last infusion/dose date was in maintenance or Treme retreatment), date of death, date of DCO) – first infusion/dose date of first cycle + 1.

Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment group.

Includes immunotherapy exposure taken in combination, maintenance and Treme retreatment, where applicable.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.1.1.1.1 から引用

2.5.5.3 有害事象の評価

本概括評価本体の 2.5.5.3 項に下記を追加する。

本項では、POSEIDON 試験の日本人集団における有害事象を示す。

2.5.5.3.1 有害事象の概要

本概括評価本体の 2.5.5.3.1 項に下記を追加する。

POSEIDON 試験の日本人集団では、全ての患者に有害事象又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。死亡に至った有害事象は SoC 群の 3 例で認められたが、T + D + SoC 群及び D + SoC 群では認められなかった。有害事象の各カテゴリーにおいて数値的な偏りが投与群間でみられたが、これらの差は日本人集団の患者数が少ないことが理由と考えられ、結果の解釈には注意を要する。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められたカテゴリーは、有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 又は 4 の有害事象（T + D + SoC 群 70.0%、SoC 群 59.3%［以下同順］）、治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（70.0%、55.6%）、重篤な有害事象（55.0%、37.0%）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（50.0%、22.2%）、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（55.0%、44.4%）、注入に伴う反応に関連する有害事象（15.0%、3.7%）、並びに死亡に至った有害事象（0%、11.1%）であった（表 6）。

SoC 群と比較して D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められたカテゴリーは、重篤な有害事象（D + SoC 群 52.4%、SoC 群 37.0%［以下同順］）、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（66.7%、44.4%）、死亡に至った有害事象（0%、11.1%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（9.5%、25.9%）、並びに治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象（9.5%、22.2%）であった（表 6）。

D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められたカテゴリーは、治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（T + D + SoC 群 70.0%、D + SoC 群 57.1%［以下同順］）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（50.0%、28.6%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（25.0%、9.5%）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象（20.0%、9.5%）、標準化学療法の減量に至った有害事象（25.0%、9.5%）、並びに治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（55.0%、66.7%）であった（表 6）。

表 6 有害事象の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Any AE	20 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)
Any AE causally related to treatment [b]	20 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)
Any AE of maximum CTCAE grade 3 or 4 [c]	14 (70.0)	14 (66.7)	16 (59.3)
Any AE of maximum CTCAE grade 3 or 4, causally related to treatment [b, c]	14 (70.0)	12 (57.1)	15 (55.6)
Any AE with outcome = death	0	0	3 (11.1)
Any AE with outcome = death, causally related to treatment [b]	0	0	2 (7.4)
Any SAE (including events with outcome = death)	11 (55.0)	11 (52.4)	10 (37.0)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to treatment [b]	10 (50.0)	6 (28.6)	6 (22.2)
Any AE leading to discontinuation of study treatment [d]	5 (25.0)	2 (9.5)	7 (25.9)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally related to treatment [b, d]	4 (20.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
Any AE leading to dose delay/interruption [e]	11 (55.0)	14 (66.7)	12 (44.4)
Any AE leading to dose reduction of chemotherapy [f]	5 (25.0)	2 (9.5)	5 (18.5)
Any infusion reaction AE [g]	3 (15.0)	2 (9.5)	1 (3.7)

Durva = Durvalumab, Treme = Tremelimumab, SoC = Standard of care chemotherapy. AE Adverse event. CTCAE Common terminology criteria for adverse events. eCRF Electronic case report form. N Number of patients in treatment group. SAE Serious adverse event.

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

[b] Causally related to any treatment, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

[c] Each patient has only been represented with the maximum reported CTCAE grade at either the start of AE or after increasing in severity for each system organ class / preferred term.

[d] AEs on the AE eCRF page with Action taken = "Drug permanently discontinued" for at least one treatment.

[e] AEs on the AE eCRF page with Action taken = "Drug interrupted" for at least one treatment.

[f] AEs on the AE eCRF page with Action taken = "Dose reduced" for at least one chemotherapy.

[g] As assessed by the investigator.

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

CTCAE version 4.03. MedDRA version 23.1.

Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment group.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.1 から引用

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.3.2 項に下記を追加する。

POSEIDON 試験の日本人集団で比較的よく見られた有害事象（各投与群の発現割合が 30%以上）は、T + D + SoC 群では悪心（55.0%）、便秘及び食欲減退（各 45.0%）、下痢及び発熱（各 35.0%）並びに貧血、好中球数減少、発疹及び脱毛症（各 30.0%）であり、D + SoC 群では便秘（61.9%）、悪心及び食欲減退（各 52.4%）、倦怠感（42.9%）並びに口内炎（38.1%）、SoC 群では便秘（70.4%）、悪心（55.6%）、食欲減退（44.4%）並びに貧血（40.7%）であった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.3 参照）。予想されていた通りこれらの有害事象は血液系及び消化管系に関連する事象であり、投与した化学療法の安全性プロファイルを反映していた。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 15%以上の差が認められた有害事象は、発疹（T + D + SoC 群 30.0%、SoC 群 7.4%［以下同順］）、脱毛症（30.0%、7.4%）、発熱（35.0%、3.7%）、背部痛（15.0%、0%）、下垂体機能低下症（15.0%、0%）、インフルエンザ（15.0%、0%）並びに便秘（45.0%、70.4%）であった。

SoC 群と比較して D + SoC 群で発現割合に 15%以上の差が認められた有害事象は、倦怠感（D + SoC 群 42.9%、SoC 群 11.1%［以下同順］）、口内炎（38.1%、18.5%）、発疹（28.6%、7.4%）、脱毛症（23.8%、7.4%）、甲状腺機能低下症（19.0%、3.7%）、上咽頭炎（19.0%、3.7%）並びにしゃっくり（9.5%、25.9%）であった。

D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 15%以上の差が認められた有害事象は、下痢（T + D + SoC 群 35.0%、D + SoC 群 19.0%［以下同順］）、発熱（35.0%、14.3%）、インフルエンザ（15.0%、0%）、便秘（45.0%、61.9%）、倦怠感（25.0%、42.9%）並びに口内炎（15.0%、38.1%）であった。

2.5.5.3.3 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.3.3 項に下記を追加する。

POSEIDON 試験の日本人集団において、大多数の患者（T + D + SoC 群 70.0%、D + SoC 群 66.7%、SoC 群 59.3%）に CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.4.1 参照）。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球数減少（T + D + SoC 群 20.0%、SoC 群 7.4%［以下同順］）、発熱性好中球減少症（15.0%、3.7%）、副腎機能不全（10.0%、0%）、肺臓炎（10.0%、0%）、失神寸前の状態（10.0%、0%）、食欲減退（0%、14.8%）並びに好中球減少症（0%、11.1%）であった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.5.3 参照）。

SoC 群と比較して D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血（D + SoC 群 14.3%、SoC 群 25.9%［以下同順］）、食欲減退（0%、14.8%）、並びに好中球減少症（0%、11.1%）であった。

D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、貧血（T + D + SoC 群 25.0%、D + SoC 群 14.3%［以下同順］）、白血球数減少（20.0%、9.5%）、発熱性好中球減少症（15.0%、4.8%）、肺臓炎（10.0%、0%）、並びに失神寸前の状態（10.0%、0%）であった。

日本人集団において、主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）の種類及び発現割合は、トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法、デュルバルマブ、並びに標準化学療法で使用された製剤の既知の安全性プロファイルと同様であった。

2.5.5.3.4 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象

本概括評価本体の 2.5.5.3.4 項に下記を追加する。

2.5.5.3.4.1 死亡に至った有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象が SoC 群の 3 例（11.1%）に認められたが、T + D + SoC 群及び D + SoC 群では認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.3.1.2 参照）。T + D + SoC 群で報告された 1 例の死亡は、最初の後治療を開始した後に発現した有害事象により死亡したため、集計には含められなかった。

2.5.5.3.4.2 重篤な有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は T + D + SoC 群の 11 例（55.0%）、D + SoC 群の 11 例（52.4%）及び SoC 群の 10 例（37.0%）に認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.4.1.1 参照）。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた重篤な有害事象は、副腎機能不全、下垂体機能低下症、及び肺臓炎（それぞれ T + D + SoC 群 10.0%、SoC 群 0%）であった。

SoC 群と比較して D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（D + SoC 群 0%、SoC 群 11.1%）であった。

D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（T + D + SoC 群 15.0%、D + SoC 群 0%）及び肺臓炎（T + D + SoC 群 10.0%、D + SoC 群 0%）であった。

2.5.5.3.4.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は T + D + SoC 群の 5 例（25.0%）、D + SoC 群の 2 例（9.5%）及び SoC 群の 7 例（25.9%）に認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.5.1.1 参照）。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（T + D + SoC 群 10.0%、SoC 群 0%）であった。

D + SoC 群と SoC 群との間及び T + D + SoC 群と D + SoC 群との間で発現割合に 10%以上の差が認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.5 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（imAE）

本概括評価本体の 2.5.5.3.5 項に下記を追加する。

POSEIDON 試験の日本人集団で認められ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 imAE の概要を表 7 及び表 8 に示す。

注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合は、T + D + SoC 群 95.0%及び SoC 群 66.7%であり、両投与群の間で 10%以上の差が認められたが、大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は T + D + SoC 群 8 例（40.0%）及び SoC 群 4 例（14.8%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象は、T + D + SoC 群 16 例（80.0%）及び SoC 群 15 例（55.6%）で認められた。治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象は、T + D + SoC 群 4 例（20.0%）及び SoC 群 1 例（3.7%）で認められた。

注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合は、D + SoC 群 76.2%及び SoC 群 66.7%であり、両投与群の間で同程度であったが、大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は D + SoC 群 2 例（9.5%）及び SoC 群 4 例（14.8%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象は、D + SoC 群 12 例（57.1%）及び SoC 群 15 例（55.6%）で認められた。治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象は、D + SoC 群 1 例（4.8%）及び SoC 群 1 例（3.7%）で認められた。

注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合は、T + D + SoC 群 95.0%及び D + SoC 群 76.2%であり、両投与群の間で 10%以上の差が認められたが、大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は T + D + SoC 群 8 例（40.0%）及び D + SoC 群 2 例（9.5%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象は、T + D + SoC 群 16 例（80.0%）及び D + SoC 群 12 例（57.1%）で認められた。治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象は、T + D + SoC 群 4 例（20.0%）及び D + SoC 群 1 例（4.8%）で認められた。

いずれの投与群においても、死亡に至った注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象は認められなかった。

表 7 免疫介在性の有害事象の概要：T + D + SoC 群及び D + SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

AE Category	Number (%) of subjects [a]							
	Durva + Treme + SoC (N=20)				Durva + SoC (N=21)			
	AESI or AEPI	AESI	AEPI	imAE	AESI or AEPI	AESI	AEPI	imAE
Any AE	19 (95.0)	18 (90.0)	6 (30.0)	14 (70.0)	16 (76.2)	14 (66.7)	7 (33.3)	7 (33.3)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4 [b]	8 (40.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	7 (35.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	2 (9.5)
Any AE of CTCAE Max Grade 3 or 4 [b]	8 (40.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	7 (35.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	2 (9.5)
Any SAE (including events with outcome = death) [e]	8 (40.0)	8 (40.0)	0 (0.0)	8 (40.0)	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.8)	3 (14.3)
Any AE with outcome = death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE, possibly related to treatment [c]	16 (80.0)	15 (75.0)	4 (20.0)	13 (65.0)	12 (57.1)	10 (47.6)	6 (28.6)	7 (33.3)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment [c, d]	8 (40.0)	8 (40.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	2 (9.5)
Any AE of CTCAE Max Grade 3 or 4, possibly related to treatment [c, d]	8 (40.0)	8 (40.0)	0 (0.0)	7 (35.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	2 (9.5)
Any SAE, possibly related to treatment [c, e]	8 (40.0)	8 (40.0)	0 (0.0)	8 (40.0)	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.8)	3 (14.3)
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Received systemic corticosteroids	13 (65.0)	13 (65.0)	0 (0.0)	13 (65.0)	4 (19.0)	4 (19.0)	1 (4.8)	4 (19.0)
Received high dose steroids	6 (30.0)	6 (30.0)	0 (0.0)	6 (30.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	2 (9.5)
Received endocrine therapy	4 (20.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	3 (14.3)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (14.3)
Received other immunosuppressants	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 7 免疫介在性の有害事象の概要：T + D + SoC 群及び D + SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

AE Category	Number (%) of subjects [a]							
	Durva + Treme + SoC (N=20)				Durva + SoC (N=21)			
	AESI or AEPI	AESI	AEPI	imAE	AESI or AEPI	AESI	AEPI	imAE
Any AE leading to discontinuation of study treatment	4 (20.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Event outcome resolved	6 (30.0)	7 (35.0)	2 (10.0)	4 (20.0)	7 (33.3)	6 (28.6)	4 (19.0)	1 (4.8)
Event outcome not resolved	13 (65.0)	11 (55.0)	4 (20.0)	10 (50.0)	9 (42.9)	8 (38.1)	3 (14.3)	6 (28.6)

Durva = Durvalumab, Treme=Tremelimumab, SoC=Standard of care chemotherapy.

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

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

[d] Maximum CTCAE grade per patient is considered.

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

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 afterdate 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).

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

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

Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.

SAE = Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest.

AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAE = Immune Mediated Adverse Event.

Percentages are calculated from number of patients in the treatment group (N).

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.1 から引用

表 8 免疫介在性の有害事象の概要：SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

AE Category	Number (%) of subjects [a]			
	SoC (N=27)			
	AESI or AEPI	AESI	AEPI	imAE
Any AE	18 (66.7)	11 (40.7)	11 (40.7)	2 (7.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4 [b]	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.7)
Any AE of CTCAE Max Grade 3 or 4 [b]	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.7)
Any SAE (including events with outcome = death) [e]	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)
Any AE with outcome = death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE, possibly related to treatment [c]	15 (55.6)	10 (37.0)	9 (33.3)	2 (7.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment [c, d]	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.7)
Any AE of CTCAE Max Grade 3 or 4, possibly related to treatment [c, d]	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.7)
Any SAE, possibly related to treatment [c, e]	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment [c]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Received systemic corticosteroids	2 (7.4)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)
Received high dose steroids	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)
Received endocrine therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Received other immunosuppressants	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)
Event outcome resolved	13 (48.1)	8 (29.6)	8 (29.6)	1 (3.7)
Event outcome not resolved	5 (18.5)	3 (11.1)	3 (11.1)	1 (3.7)

Durva = Durvalumab, Treme = Tremelimumab, SoC = Standard of care chemotherapy.

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

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

[d] Maximum CTCAE grade per patient is considered.

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

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 afterdate 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).

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

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

Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.

SAE = Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest.

AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAE = Immune Mediated Adverse Event.

Percentages are calculated from number of patients in the treatment group (N).

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.1 から引用

POSEIDON 試験の日本人集団における imAE と判定された注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象（以下、imAE）の要約を以下に記載する。

imAE は T + D + SoC 群及び SoC 群でそれぞれ 14 例（70.0%）及び 2 例（7.4%）に認められた。大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE は、T + D + SoC 群 7 例（35.0%）及び SoC 群 1 例（3.7%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない imAE は、T + D + SoC 群 13 例（65.0%）及び SoC 群 2 例（7.4%）で認められた。治験薬の投与中止に至った imAE は、T + D + SoC 群 4 例（20.0%）及び SoC 群 1 例（3.7%）で認められた。

imAE は D + SoC 群及び SoC 群でそれぞれ 7 例（33.3%）及び 2 例（7.4%）に認められた。大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE は、D + SoC 群 2 例（9.5%）及び SoC 群 1 例（3.7%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない imAE は、D + SoC 群 7 例（33.3%）及び SoC 群 2 例（7.4%）で認められた。治験薬の投与中止に至った imAE は、D + SoC 群では認められず、SoC 群では 1 例（3.7%）に認められた。

imAE は T + D + SoC 群及び D + SoC 群でそれぞれ 14 例（70.0%）及び 7 例（33.3%）に認められた。大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE は、T + D + SoC 群 7 例（35.0%）及び D + SoC 群 2 例（9.5%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない imAE は、T + D + SoC 群 13 例（65.0%）及び D + SoC 群 7 例（33.3%）で認められた。治験薬の投与中止に至った imAE は T + D + SoC 群で 4 例（20.0%）に認められ、D + SoC 群では認められなかった。

日本人集団では、いずれの投与群においても死亡に至った imAE は認められなかった。

<u>肺臓炎</u>

POSEIDON 試験の日本人集団では、T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、SoC 群 1 例（3.7%）に imAE と判定された肺臓炎（グループ化事象）（以下、免疫介在性の肺臓炎）が認められ、D + SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の肺臓炎が T + D + SoC 群（2 例［10.0%］）及び SoC 群（1 例［3.7%］）で報告され、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判定された。重篤な免疫介在性の肺臓炎は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、SoC 群 1 例（3.7%）に認められ、また、治験薬の投与中止に至った免疫介在性の肺臓炎は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、SoC 群 1 例（3.7%）に認められた。いずれの投与群においても死亡に至った免疫介在性の肺臓炎は認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.2 参照）。

<u>肝臓に関連する事象</u>

POSEIDON 試験の日本人集団では、imAE と判定された肝臓に関連する事象（グループ化事象）（以下、免疫介在性の肝臓関連事象）が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%、DCO 時点の転帰は未回復）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 及び重篤な免疫介在性の肝臓関連事象は、それぞれ T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められた。T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）が免疫介在性の肝臓関連事象により治験薬の投与を中止した。いずれの投与群においても死亡に至った免疫介在性の肝臓関連事象は認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.3 参照）。

<u>下痢／大腸炎</u>

POSEIDON 試験の日本人集団では、T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 2 例（9.5%）に免疫介在性と判定された下痢／大腸炎（グループ化事象）（以下、免疫介在性の下痢／大腸炎）が認められ、SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の下痢／大腸炎は T + D + SoC 群 1 例（5.0%）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。

重篤な免疫介在性の下痢／大腸炎が T + D + SoC 群 1 例（5.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）に認められた。また、治験薬の投与中止に至った免疫介在性の下痢／大腸炎が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。いずれの投与群においても死亡に至った免疫介在性の下痢／大腸炎は認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.4 参照）。

副腎機能不全

POSEIDON 試験の日本人集団では、imAE と判定された副腎機能不全（グループ化事象）（以下、免疫介在性の副腎機能不全）は、T + D + SoC 群の 2 例（10.0%）及び D + SoC 群の 3 例（14.3%）に認められ、SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の副腎機能不全は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群の 1 例（4.8%）で認められた。治験薬の投与中止又は死亡に至った免疫介在性の副腎機能不全はいずれの投与群にも認められなかった。免疫介在性の副腎機能不全が認められた全例が DCO 時点で転帰が未回復であった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.6 参照）。

下垂体炎

POSEIDON 試験の日本人集団では、T + D + SoC 群 4 例（20.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）に免疫介在性と判定された下垂体炎（グループ化事象）（以下、免疫介在性の下垂体炎）が認められ、SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の下垂体炎が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）及び D + SoC 群の 1 例（4.8%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判定された。重篤な免疫介在性の下垂体炎は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）に認められた。治験薬の投与中止又は死亡に至った免疫介在性の下垂体炎はいずれの投与群においても認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.9 参照）。

甲状腺機能低下に関連する事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象（グループ化事象）（以下、免疫介在性の甲状腺機能低下関連事象）が T + D + SoC 群の 2 例（10.0%）及び D + SoC 群の 3 例（14.3%）に認められたが、SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4、或いは治験薬の投与中止又は死亡に至った免疫介在性の甲状腺機能低下関連事象は、いずれの投与群においても認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.10 参照）。

皮膚炎／発疹

POSEIDON 試験の日本人集団では、T + D + SoC 群 3 例（15.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）、SoC 群 1 例（3.7%）に免疫介在性と判定された皮膚炎／発疹（グループ化事象）（以下、免疫介在性の皮膚炎／発疹）が認められた。重篤、CTCAE Grade 3 又は 4、或いは投与中止又は死亡に至った免疫介在性の皮膚炎／発疹は、いずれの投与群においても認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.13 参照）。

筋炎

POSEIDON 試験の日本人集団では、imAE と判定された筋炎（グループ化事象）（以下、免疫介在性の筋炎）が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%、DCO 時点の転帰は未回復）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 及び重篤な免疫介在性の筋炎は、それぞれ T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められた。治験薬の投与中止又は死亡に至った免疫介在性の筋炎はいずれの投与群においても認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.18 参照）。

その他の稀な事象／種々の事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、imAE と判定されたその他の稀な事象／種々の事象（グループ化事象）が D + SoC 群の 1 例（4.8%）に認められ、T + D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.22、表 14.3.2.14.23、及び表 14.3.2.14.24 参照）。D + SoC 群の 1 例に認められ imAE と判定されたその他の稀な事象／種々の事象（グループ化事象）の基本語は関節炎であった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.20 参照）。

2.5.5.3.6 注入に伴う反応

本概括評価本体の 2.5.5.3.6 項に下記を追加する。

POSEIDON 試験の日本人集団では、注目すべき有害事象である注入に伴う反応（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 3 例（15.0%）、D + SoC 群で 2 例（9.5%）、SoC 群で 1 例（3.7%）に認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.8.13 参照）。

POSEIDON 試験の日本人集団では、注目すべき有害事象である過敏症／アナフィラキシー反応（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 2 例（10.0%）、D + SoC 群で 1 例（4.8%）、SoC 群で 1 例（3.7%）に認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.8.3 参照）。

2.5.5.3.7 抗薬物抗体に関連する有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、T + D + SoC 群でトレメリムマブの ADA 評価が可能であった 17 例のうち、3 例（17.6%）がいずれかの評価時点でトレメリムマブの ADA 検査が陽性であった。T + D + SoC 群でデュルバルマブの ADA 評価が可能であった 17 例のうち、5 例（29.4%）がいずれかの評価時点でデュルバルマブの ADA 検査が陽性であった。POSEIDON 試験の日本人集団における抗薬物抗体の詳細については、POSEIDON Japanese Output 表 14.2.12.2.1 及び表 14.2.12.2.2 を参照のこと。

2.5.5.3.8 臨床検査値

本概括評価本体の 2.5.5.3.8 項に下記を追加する。

2.5.5.3.8.1 血液学検査

臨床的に重要な個々の血液学検査値の変化

POSEIDON 試験の日本人集団において、投与後に CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かった血液学検査パラメータは、リンパ球数、好中球数及び白血球数であった。また、投与後に CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かったパラメータは、白血球数及び好中球数であった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.7.1.4.1 参照）。

2.5.5.3.8.2 血液生化学検査

臨床的に重要な個々の血液生化学検査値の変化

POSEIDON 試験の日本人集団において、投与後に CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かった血液生化学検査パラメータは、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アミラーゼ及び低カリウムであった。投与後に CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かったパラメータは低カリウムであった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.7.1.4.2 参照）。

投与期間中の肝機能検査値異常

POSEIDON 試験の日本人集団では、ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が増加した患者の割合は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かった。日本人集団の ALT について、2 例が基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつ 5 倍以下へ変動し、2 例が ULN の 5 倍超かつ 8 倍以下へ変動、さらに 1 例が 8 倍超かつ 10 倍以下へ変動した。AST については、3 例が ULN の 5 倍超かつ 8 倍以下に変動した（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.7.1.7.1 参照）。

Potential Hy's Law の生化学的基準（AST 値又は ALT 値が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビン値が ULN の 2 倍以上増加）に該当する患者は、日本人集団の D + SoC 群の 2 例、及び SoC 群の 1 例に認められた。Potential Hy's Law の基準を満たす患者の叙述を POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.4.2.5 項に記載した。

臨床的に重要な個々の甲状腺機能検査値の変化

POSEIDON 試験の日本人集団では、ベースラインで ULN 以下であった甲状腺刺激ホルモン（TSH）が投与期間中に ULN 超へ増加した患者の割合は、T + D + SoC 群（10.5%）と SoC 群（15.4%）とで同程度であり、D + SoC 群（38.1%）では他の 2 群と比較して高かった。また、基準値下限（LLN）以上であった TSH が投与期間中に LLN 未満へ減少した患者の割合は、D + SoC 群（9.5%）及び SoC 群（3.8%）と比較して T + D + SoC 群（42.1%）で 15%以上高かった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.7.1.3.3 参照）。

2.5.5.3.8.3　尿検査

POSEIDON 試験の日本人集団の尿検査パラメータにおいて、T + D + SoC 群と SoC 群とで臨床的に意味のある違いは認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.7.1.6 参照）。グルコースが陰性から 3+以上へ変化した患者は、T + D + SoC 群で 1 例及び D + SoC 群で 3 例に認められたが SoC 群では認められなかった。器官別大分類の「腎および尿路障害」に属する有害事象が認められた患者は少数で、T + D + SoC 群の 1 例（5.0%、CTCAE Grade 3 の慢性腎臓病）及び D + SoC 群の 1 例（4.8%、CTCAE Grade 2 の蛋白尿）であり、SoC 群では認められなかった。

2.5.5.3.9　バイタルサイン、心電図及び身体所見

本概括評価本体の 2.5.5.3.9 項に下記を追加する。

2.5.5.3.9.1　バイタルサイン

POSEIDON 試験の日本人集団では、バイタルサイン及び身体所見について、臨床的に意味のある変化は認められず、投与群間で明らかな違いは認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.8.1 参照）。

2.5.5.3.9.2　心電図

心電図データに臨床的に意味のある所見は認められなかったため、日本人集団のデータに対して特別な評価は実施しなかった。

2.5.5.3.10　各単剤の作用

本概括評価本体の 2.5.5.3.10 項への追加事項はない。

2.5.5.3.11 POSEIDON 試験と T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool の全般的な安全性プロファイルの比較

本概括評価本体の 2.5.5.3.11 項に下記を追加する。

T + D + SoC の全般的な安全性及び忍容性評価を行うための 2 つの併合集団（T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool）には、POSEIDON 試験に組み入れられた日本人患者が含まれているが、日本人集団のみの解析は行っていない。

2.5.5.3.12 特別な患者集団及び状況下における安全性

本概括評価本体の 2.5.5.3.12 項への追加事項はない。

2.5.5.3.13 副作用

本概括評価本体の 2.5.5.3.13 項への追加事項はない。

2.5.5.4 市販後安全性報告

本概括評価本体の 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」の適応症で承認され、その後、2020 年 8 月 21 日に「進展型小細胞肺癌」の適応症が承認されている。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

本概括評価本体の 2.5.5.5 項に以下を追加する。

- 国内第 I 相試験（D4880C00010 試験）において、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及び安全性が確認された。
- POSEIDON 試験の日本人集団の評価から、転移性 NSCLC の日本人患者に対するトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法による併用投与は管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを有していることが示された。日本人集団の T + D + SoC 群で死亡に至った有害事象は報告されなかった。日本人集団と全体集団で発現割合に違いがある有害事象が認められたが、日本人集団の患者数が少ないことの影響が考えられた。日本人集団に安全性上の新たな懸念は示されず、日本人集団における安全性の結果は全体集団と概して一貫していた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本概括評価本体の 2.5.6 項の各項に下記を追加する。

日本人におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィット・リスクプロファイルは、POSEIDON 試験の日本人集団の有効性及び安全性データを評価し、さらに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 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法による転移性非小細胞肺癌の一次治療の背景

本概括評価本体の 2.5.1.3.2 項での記載の通り、NSCLC の定義、診断、治療については、諸外国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諸外国と同様であることから、日本で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 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィット

POSEIDON 試験のトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法における日本人集団での有効性結果についての要約は以下の通りである。

日本人集団では、DCO 時点（2021 年 3 月 12 日）で死亡した患者は T + D + SoC 群で 21 例中 14 例（66.7%）、SoC 群で 28 例中 22 例（78.6%）であった。T + D + SoC 群と SoC 群との比較における OS の HR は 0.86（95%CI：0.431～1.670）であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で OS の延長傾向が示唆された（表 4 及び図 1）。

日本人集団の患者数が少ないことから HR の信頼区間は広いものの、日本人集団の OS の HR の点推定値は全体集団の結果と類似していた。POSEIDON 試験の日本人集団の主な有効性データが全体集団のデータと概ね類似していることから、日本人患者においてもトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法は良好なベネフィットを示すと考えられた。

以上より、POSEIDON 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の結果との比較結果から、日本人 NSCLC 患者におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィットが示され、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 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のリスク

POSEIDON 試験のトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法における日本人集団での安全性結果についての要約は以下の通りである。

POSEIDON 試験の日本人集団の評価から、転移性 NSCLC の日本人患者に対するトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法による併用投与は管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを有していることが示された。すべての日本人患者に治験薬の投与に関連する有害事象が認められたが、有害事象の多くは CTCAE Grade が 1 又は 2 であった。死亡に至った有害事象は SoC 群の 3 例で認められたが、T +D + SoC 群及び D + SoC 群で死亡に至った有害事象は認められなかった。日本人集団と全体集団で発現割合に違いがある有害事象が認められたが、日本人集団の患者数が少ないことの影響が考えられた。日本人集団に安全性上の新たな懸念は示されず、日本人集団における安全性の結果は全体集団と概して一貫し、日本人集団の安全性プロファイルは全体集団の安全性プロファイルと概ね類似していると考えられた。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本邦において、治療が進歩し、利用可能な治療選択肢があるにもかかわらず、転移性 NSCLC 患者の予後は依然として不良である。POSEIDON 試験において転移性 NSCLC 日本人患者から得られた有効性及び安全性の成績は、概ね全体集団の成績と類似しており、トレメリムマブ、デュ

ルバルマブ及び標準化学療法の併用療法は、日本人の転移性 NSCLC 患者においても一次治療として良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示唆された。

以上より、本邦においてもトレメリムマブ及びデュルバルマブは転移性 NSCLC 患者に対する重要な治療選択肢となり得ると考え、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法における医薬品製造販売承認申請を行うことは妥当と考える。

2.5.6.5 付録

本概括評価補遺では該当せず。

2.5.7 参考文献

Baggstrom et al 2007

Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, et al. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. J Thorac Oncol. 2007;2(9):845-53.

Gandhi et al [KEYNOTE-189] 2018

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92.

JLCS 2021

The Japan Lung Cancer Society. Guideline for Diagnosis and Treatment of the Lung Cancer 2021. https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3

NCC 2021

Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Projected Cancer Statistics, 2021.
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group 2010

NSCLC Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 May 12;(5):CD007309.

Paz-Ares et al 2018

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040-51.

Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021

Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211.

Reck et al 2019

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. J Clin Oncol. 2019;37(7):537-46.

Sederholm et al 2005

Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2005; 23(33):8380-8.

がんの統計 2021

https://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2013.html

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 8

図目次

図 1 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法におけるベネフィット・リスクの Value Tree（POSEIDON 試験） 5
図 2 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — 有効性データ：POSEIDON 試験のデータの Forest Plot（トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法） 9
図 3 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — 安全性データ：POSEIDON 試験のデータの Forest Plot（トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法） 10
図 4 構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — Patient Reported Outcomes（症状、機能及び健康関連 QoL）：POSEIDON 試験のデータの Forest Plot（トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法） 11

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。

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法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

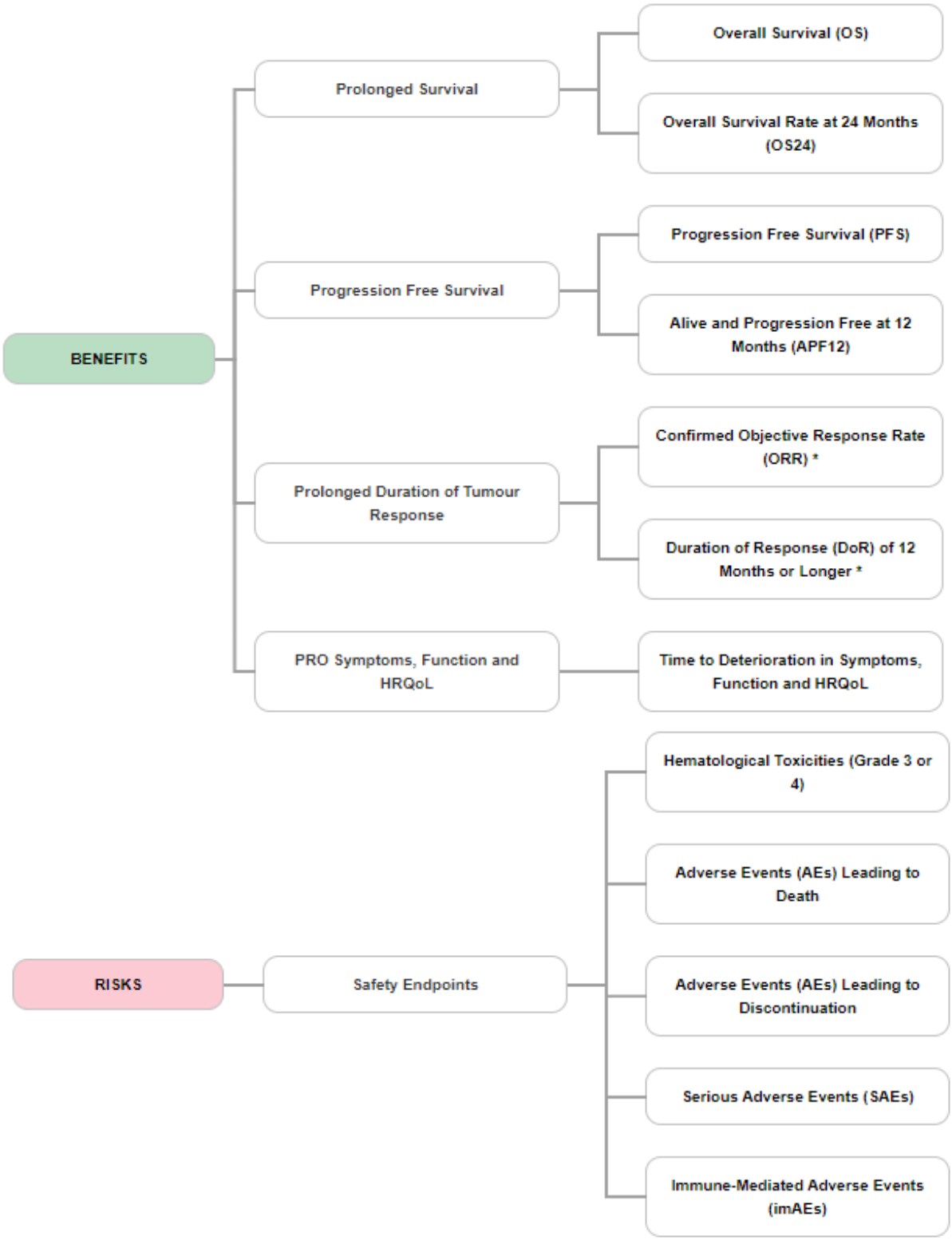
トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィット・リスク評価に関するエビデンスの要約に用いた構造化されたフレームワークの手法及び実施結果を、本添付資料に記載する。イベント、効果、リスク又は潜在的リスクのいずれに関する情報が本フレームワークに含められているとしても、本剤の使用との因果関係が確立していることを示唆しているものではないことに留意すること。

1　VALUE TREE 及び順位付け

図 1 のベネフィット・リスクの value tree に示す通り、本評価では、POSEIDON 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。

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

図 1　　トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法におけるベネフィット・リスクの Value Tree（POSEIDON 試験）



* 確定 ORR が得られた患者を対象（事後解析）。

提示するデータ：全生存期間（OS）（ハザード比及び中央値）、24 カ月時点の生存割合（OS24）（%）、無増悪生存割合（PFS）（ハザード比及び中央値）、無作為割付け後 12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）（%）、客観的奏効率（ORR）、12 カ月以降時点で奏効が持続していた患者の割合（確定 ORR が得られた患者を対象）（%）、patient reported outcomes（PRO）の症状、機能及び健康関連 QoL（症状、機能及び健康関連 QoL の悪化までの期間）、確定 ORR 及び 12 カ月以降時点で奏効が持続していた患者の割合は事後解析。PFS、APF12、ORR 及び 12 カ月以降時点で奏効が持続していた患者の割合は全て RECIST 1.1 に基づく独立中央評価による。
安全性データは、Grade 3 及び 4 の血液毒性（発熱性好中球減少症、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症及び貧血）、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、重篤な有害事象及び免疫介在性の有害事象の発現割合とした。

重み付け／順位付け

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

本順位付けにおいて特に考慮した要因は、（1）治療効果又は有害事象の発現の程度、（2）臨床的意義 - 対象集団の医療上のニーズへの対応、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生活の質［QoL］に及ぼす影響）、（3）ベネフィット又はリスクの持続期間（一過性又は持続的）、（4）臨床開発プログラムに含まれる試験間でのエビデンスの再現性、（5）ベネフィット及びリスクのエビデンスを裏付ける試験のデザインが頑健であり、ベネフィット又はリスクを正確かつ精密に評価できること、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：

- 全生存期間（OS）はトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の BRAT における有効性の主要評価項目である（優先順位 1）。OS は POSEIDON 試験におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法のベネフィットを明確にする重要な項目である。
- 24 カ月時点の生存割合（OS24）は、長期のベネフィットにおけるエビデンスを示し、OS ベネフィットを支持する主要な指標である（優先順位 2）。
- 無増悪生存割合（PFS）（独立中央評価）は、BRAT におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の有効性の主要評価項目である（優先順位 3）。PFS は POSEIDON 試験におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィットを明確にする重要な項目である。（優先順位 3）
- 12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）（独立中央評価）は副次的評価項目であり、申請効能・効果におけるトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法のベネフィットを支持するものである（優先順位 4）。
- 客観的奏効率（ORR）（独立中央評価）は、奏効率に関する評価により、臨床的ベネフィットのさらなる支持を可能とするものである。示されたデータは確定 ORR である（優先順位 5）。

- 奏効期間（DoR）（独立中央評価）は臨床的ベネフィットのさらなる支持を可能とするものである。示されたデータは 12 カ月以降時点で奏効が持続していた患者の割合（確定 ORR が得られた患者を対象）である（優先順位 6）。
- patient reported outcomes （PRO）（症状、機能及び健康関連 QoL）の悪化までの期間（優先順位 7）。

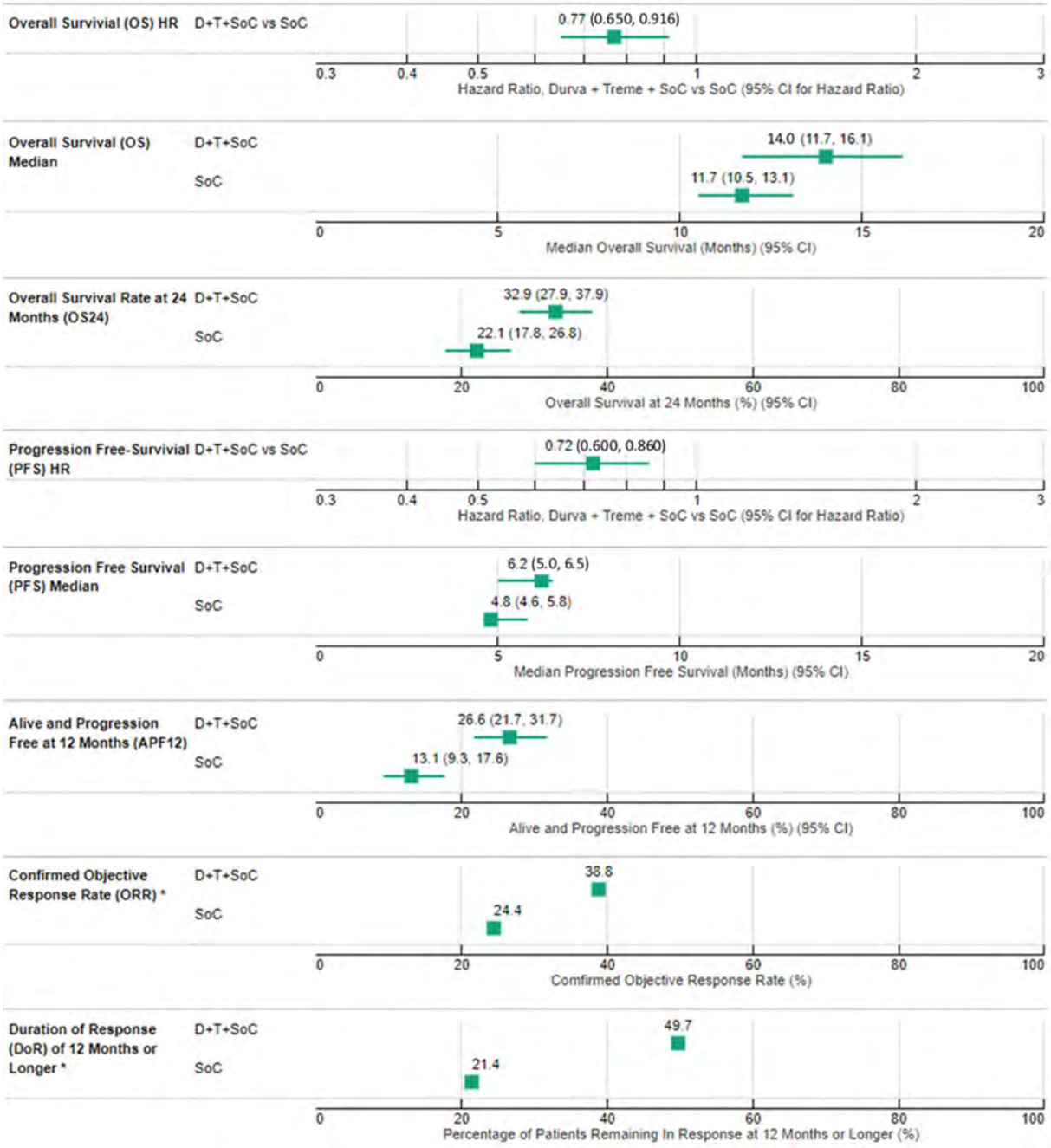
安全性：

- Grade 3 及び 4 の血液毒性（発熱性好中球減少症、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症及び貧血）、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、重篤な有害事象及び免疫介在性の有害事象は、BRAT において考慮するトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の安全性に関する主要な要素の一部とする。

2　構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価の結果

臨床に関する概括評価（本文）に記載したデータに基づき、転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者における一次治療としてのトレメリムマブ、デュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法の併用療法の主なベネフィット及びリスクを、白金製剤を含む化学療法との対比により図 2、図 3 及び図 4 に示す。

図 2　構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — 有効性データ：POSEIDON 試験のデータの Forest Plot（トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法）



* 確定 ORR が得られた患者を対象（事後解析）。

図 3　構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 — 安全性データ：POSEIDON 試験のデータの Forest Plot（トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法）

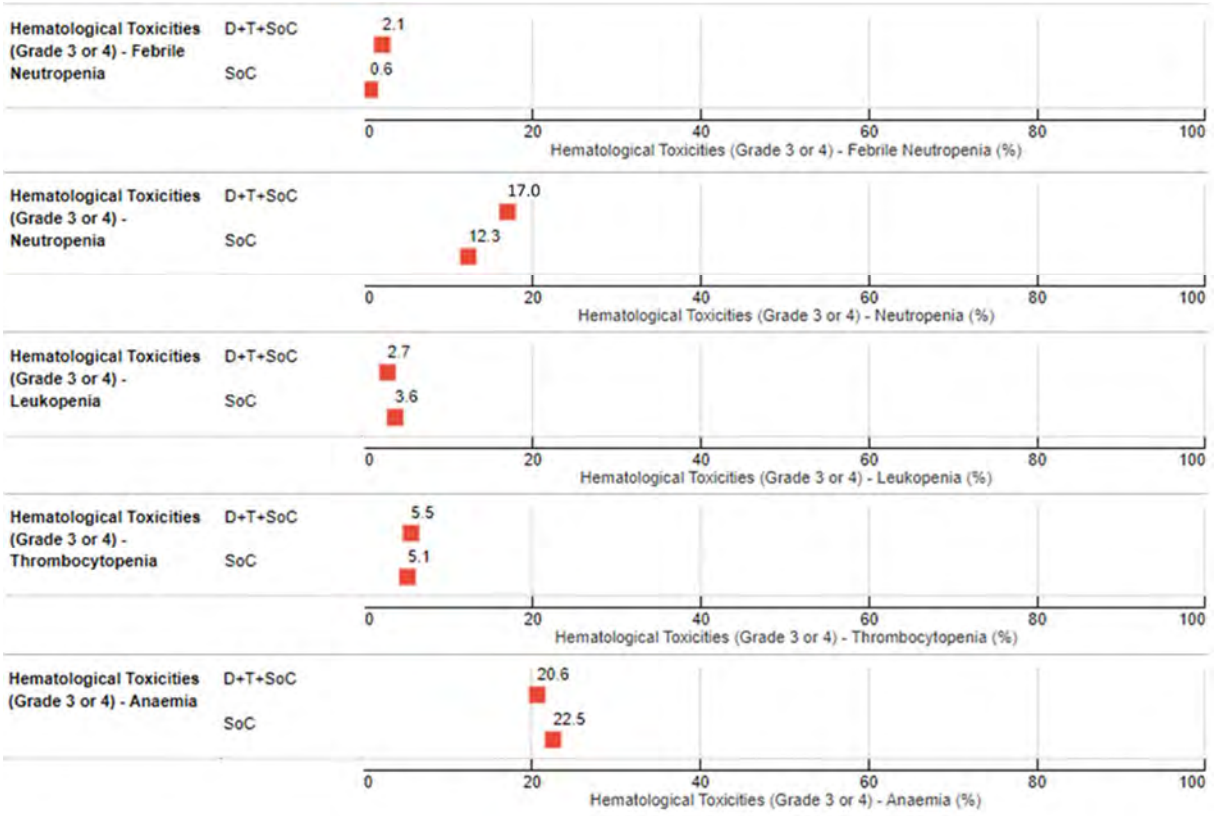


図 4　　構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 ― Patient Reported Outcomes（症状、機能及び健康関連 QoL）：POSEIDON 試験のデータの Forest Plot（トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法）

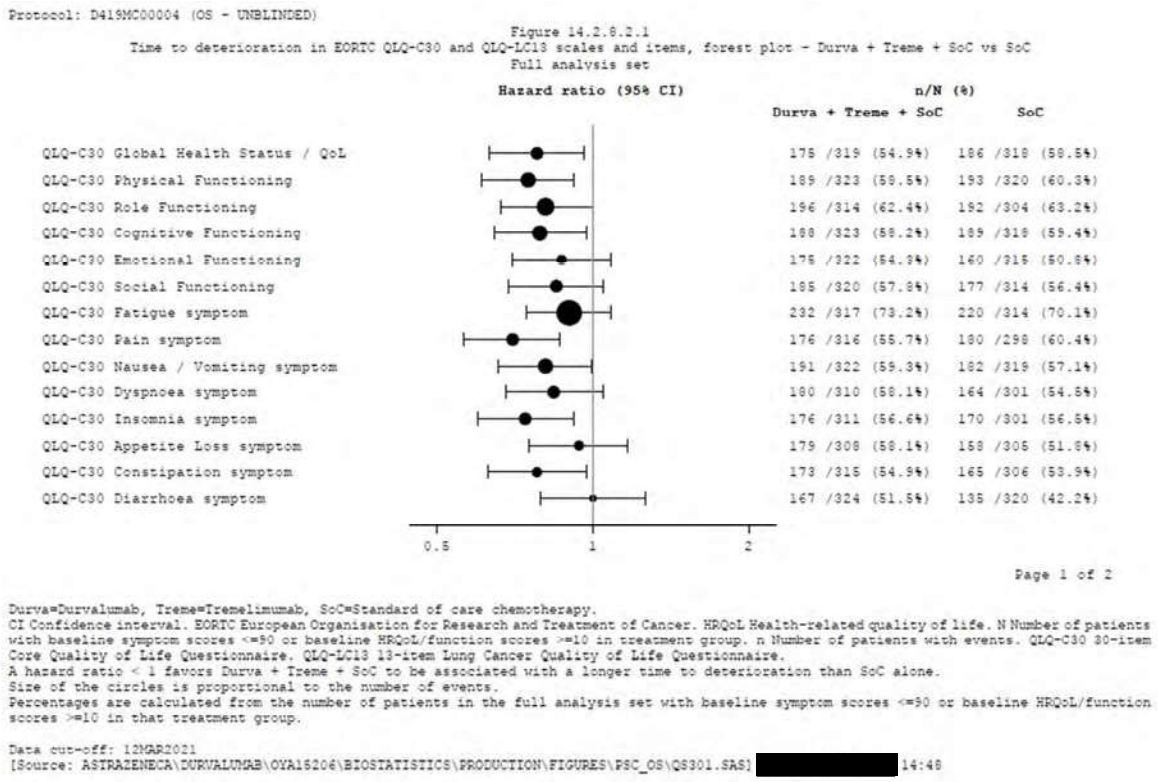
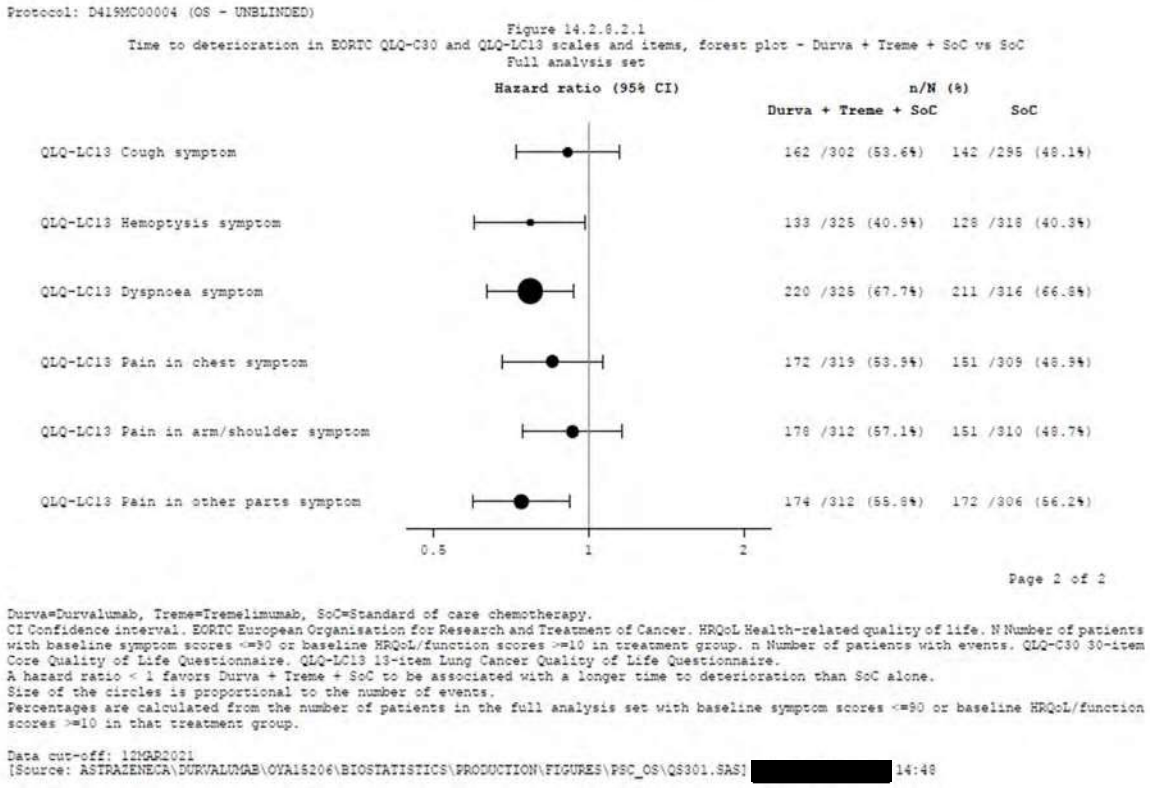


図 4　　構造化されたフレームワークによるベネフィット・リスク評価 ― Patient Reported Outcomes（症状、機能及び健康関連 QoL）：POSEIDON 試験のデータの Forest Plot（トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法）



Durva=Durvalumab, Treme=Tremelimumab, SoC=Standard of care chemotherapy.
CI Confidence interval. EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer. HRQoL Health-related quality of life. N Number of patients with baseline symptom scores <=90 or baseline HRQoL/function scores >=10 in treatment group. n Number of patients with events. QLQ-C30 30-item Core Quality of Life Questionnaire. QLQ-LC13 13-item Lung Cancer Quality of Life Questionnaire.
A hazard ratio < 1 favors Durva + Treme + SoC to be associated with a longer time to deterioration than SoC alone.
Size of the circles is proportional to the number of events.
Percentages are calculated from the number of patients in the full analysis set with baseline symptom scores <=90 or baseline HRQoL/function scores >=10 in that treatment group.

Data cut-off: 12MAR2021
[Source: ASTRAZENECA\DURVALUMAB\OYA16206\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\FIGURES\PSC_OS\QS301.SAS] [redacted] 14:48