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]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 4
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 緒言 5
2.7.1.1.2 製剤の開発 5
2.7.1.1.2.1 トレメリムマブ 5
2.7.1.1.2.2 デュルバルマブ 6
2.7.1.1.3 生物薬剤学試験 7
2.7.1.1.4 分析法 8
2.7.1.1.4.1 分析法 8
2.7.1.1.4.1.1 トレメリムマブの原薬及び製剤の分析法 8
2.7.1.1.4.1.2 デュルバルマブの原薬及び製剤の分析法 8
2.7.1.1.4.2 生体試料分析法 8
2.7.1.1.4.2.1 トレメリムマブの分析法 8
2.7.1.1.4.2.2 デュルバルマブの分析法 12
2.7.1.1.4.2.3 バイオマーカー用の生体試料分析法 18
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.1.2.1 臨床試験一覧 20
2.7.1.2.2 個々の試験の説明 20
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.1.4 付録 21
2.7.1.4.1 生物薬剤学的試験の要約表 21
2.7.1.4.2 臨床試験で使用した製剤ロット 21
2.7.1.4.3 臨床試験で使用した生体試料分析法 23
2.7.1.4.3.1 各臨床試験で使用した血清中トレメリムマブ濃度測定法 24
2.7.1.4.3.2 各臨床試験で使用した血清中デュルバルマブ濃度測定法 36

表目次

表 1 臨床試験で使用したデュルバルマブ製剤の概要 7
表 2 血清中トレメリムマブ濃度測定法のクロスバリデーション結果 9
表 3 トレメリムマブに対する ADA の分析法のバリデーション結果 10
表 4 トレメリムマブに対する nAb の分析法のバリデーション結果 11
表 5 血清中デュルバルマブ濃度測定法のバリデーション結果 13
表 6 デュルバルマブに対する ADA の分析法のバリデーション結果 15

表 7 デュルバルマブに対する nAb 分析法のバリデーション結果 17
表 8 T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞、並びに増殖性 T 細胞の定量法 19
表 9 T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞、並びに増殖性 T 細胞の定量法のクロスバリデーション結果 20
表 10 臨床試験で使用したデュルバルマブ及びトレメリムマブの製剤ロット番号 22
表 11 各臨床試験で血清中トレメリムマブ濃度の測定に用いた分析法 23
表 12 各臨床試験でトレメリムマブに対する ADA の測定に用いた分析法 23
表 13 各臨床試験でトレメリムマブに対する nAb の測定に用いた分析法 23
表 14 各臨床試験で血清中デュルバルマブ濃度の測定に用いた分析法 23
表 15 各臨床試験でデュルバルマブに対する ADA の測定に用いた分析法 24
表 16 各臨床試験でデュルバルマブに対する nAb の測定に用いた分析法 24
表 17 各臨床試験で sPD-L1 の測定に用いた分析法 24
表 18 各臨床試験で T 細胞、B 細胞及び NK 細胞並びに増殖性 T 細胞の測定に用いた分析法 24
表 19 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法を確立して以降のライフサイクルに関する情報 26
表 20 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果 28
表 21 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）の改変及びクロスバリデーションの結果（AR4785 報告書補遺 3） 32
表 22 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（CT-051173 法、AstraZeneca 社 Gaithersburg）のバリデーション結果（CTVR-0150 報告書） 33
表 23 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（CT-051173 法、AstraZeneca 社 Gaithersburg）の改変及びクロスバリデーションの結果（CTVR-0150 報告書） 35
表 24 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法のライフサイクルに関する情報 38
表 25 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（IC-P-1284 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果 40
表 26 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（IC-P-1284 法、[redacted] 社）の改変及びクロスバリデーションの結果（AR4646 報告書補遺 2） 44
表 27 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（M08.MEDI4736.huse.1 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果 45
表 28 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（GCL-399 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果 47

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
CD	Cluster of differentiation：白血球分化抗原（群）
CFR	Code of Federal Regulations：連邦規則集
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
CV	Coefficient of variation：変動係数
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
IV	Intravenous：静脈内
LOD	Limit of detection：検出限界濃度
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
NSCLC	Non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
QC	Quality control：品質管理
SCLC	Small cell lung cancer：小細胞肺癌
SN	Signal/negative control ratio：陰性対照に対するシグナルの比
SoC	Standard of care chemotherapy：標準化学療法
SOP	standard operating procedure：標準操作手順書
TM	triple mutation：デュルバルマブの Fc 領域に導入されている 3 箇所のアミノ酸変異
w/v	weight/volume

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

デュルバルマブは、本邦では切除不能な局所進行 NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法として 2018 年 7 月 2 日に、進展型 SCLC に対して EP 併用療法（白金製剤及びエトポシド）との併用で 2020 年 8 月 21 日に承認を取得している。海外では、2017 年 5 月 1 日に FDA から迅速承認が得られており、白金製剤を含む化学療法中又は後に病勢進行が認められる、若しくは、白金製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法の 12 カ月以内に病勢進行が認められる局所進行又は転移性尿路上皮癌を適応として承認を取得している。本迅速承認は 2021 年 2 月 21 日に申請者により自主的に撤回された。FDA からは、さらに、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行が認められていない切除不能なステージ III の NSCLC を適応として 2018 年 2 月 16 日に承認を取得している。承認された力価及び剤形は、120 mg/2.4 mL（50 mg/mL）及び 500 mg/10 mL（50 mg/mL）の水性注射剤である。また、EU では、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行が認められていない切除不能な局所進行 NSCLC を有する PD-L1 発現細胞が 1%以上の成人患者に対する治療薬として 2018 年 9 月 21 日に承認を取得している。さらに、2020 年 3 月 30 日に FDA から、2020 年 9 月 1 日に EU から、進展型 SCLC の適応について SoC（EP 併用療法）との併用で一次治療として承認されている。

トレメリムマブはがん免疫療法候補として開発が進められているが、現時点ではどの国においても、いかなる臨床適応でも認可されていない。

本臨床概要では、トレメリムマブ及びデュルバルマブの IV 投与製剤並びに切除不能な肝細胞癌患者の治療薬としてのトレメリムマブの単回プライミング用量と併用するデュルバルマブの承認申請を支持する臨床試験で用いた生体試料分析法について要約する。トレメリムマブ及びデュルバルマブともに投与経路は IV のみであるため、生物薬剤学試験は実施しなかった。

トレメリムマブとデュルバルマブを IV 投与したときの PK については、HIMALAYA 試験、D4880C00010 試験、D4190C00022 試験及び D4190C00006 試験にて評価した。また、PPK 解析では臨床データパッケージに含まれない試験のデータも使用した。

HIMALAYA 試験、D4880C00010 試験及び D4190C00022 試験は本申請の評価資料であり、D4190C00006 試験は参考資料である。全ての試験は 18 歳以上の男女の進行固形癌患者を対象に実施した。

臨床薬理試験の一覧を本概要の表 10、及び臨床薬理試験 2.7.2 項の付録に記載する。これらの試験から得られた PK データについては臨床薬理試験 2.7.2 項を参照のこと。

2.7.1.1.2 製剤の開発

2.7.1.1.2.1 トレメリムマブ

トレメリムマブの投与を含む本申請資料に記載したすべての臨床試験で、トレメリムマブを [redacted] mg 含有する溶液を充填したバイアルを提供し、定速注入を行った。投与にあたっては、注射用水で希釈して希釈前の製剤を調製した。希釈前の製剤は、20 mg/mL トレメリムマブ、20 mmol/L L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、222 mmol/L トレハロース水和物、0.27 mmol/L エデト酸ナトリウム水和物及び 0.02%（w/v）ポリソルベート 80 を含有する pH 5.5 の液である。バイアルの表示容量は 20 mL であった。臨床試験用製剤は 2～8°C（36～46°F）で凍結を避けて保存した。

上記製剤の他に、トレメリムマブの含量が異なる 2 製剤（25 mg 製剤及び 300 mg 製剤）を新たに開発した（トレメリムマブを 20 mg/mL 含有し、バイアルの表示容量はそれぞれ 1.25 mL 及び 15 mL である）。希釈前の製剤の組成は [redacted] mg 製剤と同一であり、バイアル及び栓の素材も同一である。各製剤の同等性／同質性は確認されている（第 3 部 3.2.P.2.3.3.2 項参照）。市販予定製剤として、25 mg 製剤及び 300 mg 製剤を開発した（[redacted] mg 製剤は市販予定製剤ではない）。300 mg 製剤及び [redacted] mg 製剤のバイアルのサイズは同一（20R）であるのに対し、25 mg 製剤のバイアルのサイズ（2R）はこれらより小さい。いずれの製剤も一回使い切りのバイアルである。

トレメリムマブの投与には、0.9%（w/v）生理食塩液又は 5%（w/v）ブドウ糖注射液の点滴バッグ及び IV 投与セットを用いた。この点滴バッグに添加するトレメリムマブの量は、必要とする投与量に従って算出した。点滴バッグに希釈前の製剤を添加した後、孔径 0.2 又は 0.22 µm のインラインフィルターを用いて点滴バッグ中の全量を約 60 分かけて IV 投与した。トレメリムマブ及び 0.9%（w/v）生理食塩液又は 5%（w/v）ブドウ糖注射液とポリ塩化ビニル又はポリオレフィン点滴バッグとの不適合性は認められていない。

トレメリムマブは保存剤を含有せず、未使用分は全て廃棄した。トレメリムマブの調製及び点滴バッグの調製は無菌操作により行った。室温で保存した場合、トレメリムマブの製剤バイアル刺入から投与開始までの時間を 4 時間以内とし、2～8°C（36～46°F）で保存した場合は 24 時間以内とした。この保存時間を超えた希釈液は使用せず、新しいバイアルを用いて希釈液を調製した。冷蔵保存した点滴バッグ中の希釈液は、投与前約 2 時間かけて室温に戻した。

微生物チャレンジ試験の結果に基づき、市販製剤における希釈液の保管時間は延長されている。

本申請に含めた全ての臨床試験において、トレメリムマブの投与には水溶液を用いた。

製剤開発の詳細は第 3 部 3.2.P.2.2 項を参照のこと。また、製造工程の開発の経緯の詳細は第 3 部 3.2.P.2.3 項を参照のこと。

本製剤の全ての製造工程について同等性／同質性が確認されている（第 3 部 3.2.P.2.3.3 項参照）。

2.7.1.1.2.2 デュルバルマブ

HIMALAYA 試験、D4190C00022 試験及び D4190C00006 試験では、1 バイアルあたり 500 mg のデュルバルマブを含有する溶液を充填した製剤を用いた（なお市販製剤では 120 mg 製剤も存在する）。投与にあたっては、注射用水で希釈して希釈前の製剤を調製した。希釈前の製剤は、50 mg/mL デュルバルマブ、26 mmol/L L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、275 mmol/L トレハロース水和物及び 0.02%（w/v）ポリソルベート 80 を含有する pH 6.0 の液である。表示容量は 2.4 mL（120 mg 製剤）又は 10 mL（500 mg 製剤）であった。臨床試験用製剤及び市販製剤は凍結を避けて 2～8°C（36～46°F）で保存した。

D4880C00010 試験及び D4190C00006 試験では、デュルバルマブを凍結乾燥粉末として 200 mg 含有する SCHOTT 10R 無色透明のバイアルを提供した。注射用水 4.0 mL で再溶解して希釈前の製剤を調製した。この希釈前の製剤は、50 mg/mL デュルバルマブ、26 mmol/L L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、275 mM トレハロース水和物及び 0.02%（w/v）ポリソルベート 80 を含有する pH 6.0 の液である。早期臨床試験で使用した凍結乾燥製剤から調製した希釈前の製剤と市販製剤から調製した希釈前の製剤とでデュルバルマブの含量及び製剤処方は同一である。

デュルバルマブの希釈前の製剤は、市販の 0.9%（w/v）生理食塩液又は 5%（w/v）ブドウ糖注射液により更に希釈して 1 回分の希釈液を調製した。デュルバルマブ希釈液を室温で保存した場

合、デュルバルマブバイアル刺入から投与開始までの時間を 4 時間以内とし、2～8°C（36～46°F）で保存した場合は 24 時間以内とした。この保存時間を超えた希釈液は使用せず、新しいバイアルを用いて希釈液を調製した。本剤は保存剤を含有せず、未使用分は全て廃棄した。

微生物チャレンジ試験の結果に基づき、市販製剤における希釈液の保管時間は延長されている。現在承認されている市販製剤における希釈液の保管時間については添付文書を参照のこと。

本申請に含めた全ての臨床試験において、デュルバルマブの投与には水溶液を用いた。

デュルバルマブの投与には、0.9%（w/v）生理食塩液又は 5%（w/v）ブドウ糖注射液の点滴バッグ及び IV 投与セットを用いた。この点滴バッグに添加するデュルバルマブの量は、必要とする投与量に従って算出した。点滴バッグに投与量を添加した後、孔径 0.2 又は 0.22 μm のインラインフィルターを用いて点滴バッグ中の全量を約 60 分かけて IV 投与した。デュルバルマブ及び 0.9%（w/v）生理食塩液又は 5%（w/v）ブドウ糖注射液とポリ塩化ビニル又はポリオレフィン点滴バッグとの不適合性は認められていない。

臨床試験で使用したデュルバルマブ製剤及び市販製剤（米国）の概要を表 1 に示す。HIMALAYA 試験での併用療法は、トレメリムマブを最初に定速投与し、トレメリムマブ定速注入終了後ただちにデュルバルマブ定速注入を開始した。

表 1　　臨床試験で使用したデュルバルマブ製剤の概要

Process	Process 1 clinical	Process 2 clinical and commercial
Dosage form	Lyophilized (200 mg/vial)	Liquid (120 and 500 mg/vial)
Formulation	50 mg/mL durvalumab in 26 mM histidine/histidine hydrochloride, 275 mM trehalose dihydrate, 0.02% (w/v) polysorbate 80, pH 6.0	
Vial	SCHOTT 10R colorless	
Stopper	Stelmi 20 mm lyophilization	West 20 mm 4432/50 Teflon-coated
Nominal volume	4.0 mL upon reconstitution	2.4 and 10.0 mL
Study	D4880C00010 D4190C00006	HIMALAYA D4190C00022 D4190C00006

製剤開発の詳細並びに製造工程の開発の経緯の詳細は既提出である。

本製剤の全ての製造工程について同等性／同質性が確認されている（既提出）。

2.7.1.1.3　　生物薬剤学試験

デュルバルマブ及びトレメリムマブともに投与経路は IV のみであるため、生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.7.1.1.4 分析法

2.7.1.1.4.1 分析法

2.7.1.1.4.1.1 トレメリムマブの原薬及び製剤の分析法

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

2.7.1.1.4.1.2 デュルバルマブの原薬及び製剤の分析法

原薬及び製剤の分析法の詳細は既提出である。

2.7.1.1.4.2 生体試料分析法

薬物濃度、ADA 及び nAb を定量するための生体試料中濃度分析法を確立し、バリデーションを実施した。バリデーション報告書を第 5 部 5.3.1.4 項に示す。

2.7.1.1.4.2.1 トレメリムマブの分析法

2.7.1.1.4.2.1.1 ヒト血清中トレメリムマブ濃度測定法

トレメリムマブの血清中濃度は、[redacted] 社（以下 [redacted] 社、[redacted], [redacted], USA）にて、生体試料中濃度分析法 IC-P-1354（分析法バリデーションは試験 AR4785、第 5 部 5.3.1.4 項参照）を用いて測定した。本申請で提出する臨床試験で得られた血清試料については、本法を用いてトレメリムマブ濃度を測定した（表 11 参照）。

[redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）が分析施設を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に閉鎖したのちは、HIMALAYA 試験の残りの試料を AstraZeneca 社（Gaithersburg, MD, US）にて生体試料中濃度分析法 CT-051173（分析法バリデーションは試験 CTVR-0150、第 5 部 5.3.1.4 項参照）を用いて測定した。

この分析法では、間接 ELISA を使用してヒト血清中のトレメリムマブ濃度を測定した。検量線用標準試料、QC 試料及び被験試料をマイクロタイタープレートに固定化した遺伝子組み換え CTLA-4（ヒト CD152 マウス Ig）とインキュベートした。インキュベーション後、プレートを洗浄し、ヒト IgG2 に対するビオチン化マウス mAb をトレメリムマブに結合させた。次に、ストレプトアビジン標識西洋ワサビペルオキシダーゼを添加し、テトラメチルベンジジン基質で発色させた。発色は酸を添加することにより中止させた。発色の強度は吸光度 450 nm、補正波長 650 nm で測定した。検量線用標準試料は、5%ヒト血清を含有する緩衝液にトレメリムマブを添加して最終濃度を 3.9～500 ng/mL となるように段階希釈法により用時調製した。QC 試料は、高濃度（200.0 ng/mL）、中濃度（50.0 ng/mL）及び低濃度（15.0 ng/mL）を 100%血清及び原液緩衝液を用いて調製したものを冷凍保存し、分析使用時に融解させた。QC 試料及び被験試料は最終血清濃度が 5%となるように希釈した。

[redacted] 社の分析法における 100%血清中の検出感度は 0.156 µg/mL であり、定量上限は 5 µg/mL であった（表 2）。

AstraZeneca 社の分析法における 100%血清中の検出感度は 0.156 µg/mL であり、定量上限は 2.62 µg/mL であった（表 2）。

表 2　　血清中トレメリムマブ濃度測定法のクロスバリデーション結果

Method	Report number	LLOQ ng/mL	Range ng/mL	Inter-assay %RE range	Inter-assay %CV range	Intra-assay %RE range	Intra-assay %CV range
IC-P-1354 ([redacted])	AR4785	156	156 to 5000	-8.7 to -2.3	5.0 to 19.4	-18.6 to 17.8	2.5 to 19.8
IC-P-1354 ([redacted])	AR4785 Addendum 3 [a]	156	156 to 5000	-10.3 to 7.3	3.5 to 7.0	-6.2 to 17.4	2.9 to 12.2
CT-051173 (Gaithersburg)	CTVR-0150 [b]	156.25	156.25 to 2621.44	8.6 to 12.3	3.2 to 6.7	13.0 to 18.	1.5 to 10.8

[a] Cross-validation of method IC-P-1354 following relocation.

[b] Cross-validation was successful.

CV, coefficient of variation; LLOQ, lower limit of quantification.

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、[redacted] 社は分析施設を移転したため、ヒト血清中トレメリムマブ濃度測定法についてクロスバリデーションを実施した（表 2）。クロスバリデーションデータから、新しい分析施設における定量法の真度及び精度は、許容基準を満たすことが確認された。

[redacted] 社の分析法では、血清中にデュルバルマブが 10 倍多く存在しても、トレメリムマブの定量に影響はみられなかった。主バリデーション試験において血清試料中でトレメリムマブは、凍結融解を 5 回繰り返しても安定であり、室温で 24 時間、−20°C で 121 日及び−70°C で 733 日間は安定であることが確認された。長期安定性についてバリデーション報告書に要約する（第 5 部 5.3.1.4 項の試験 AR4785 補遺 2 参照）。

AstraZeneca 社の分析法では、血清中デュルバルマブ濃度が 600 µg/mL であってもトレメリムマブの定量に影響はみられなかった。AstraZeneca 社の分析では、凍結融解及び室温安定性について [redacted] 社の分析法を適用した。さらに、−70°C で 1190 日間は安定であることも確認された。

DETERMINE 試験（本申請の臨床データパッケージには含まれない）において Incurred sample reanalysis を実施し、評価した試験試料の 89%における定量値が初回試料の定量値の±30%以内であり、血清中トレメリムマブの分析法の良好な再現性が示された。

分析法の詳細及び分析性能は 2.7.1.4.3.1 項参照のこと。

2.7.1.1.4.2.1.2 トレメリムマブに対する ADA の分析法

ブリッジング ECL 免疫測定法を用いたトレメリムマブに対する ADA の分析法は、[redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）でバリデーションが実施された。当該 ADA 分析法（ICDIM 153）のバリデーション結果は、分析法バリデーション報告書を参照のこと（第 5 部 5.3.1.4 項の試験 EWZ2［正常ヒト集団］、第 5 部 5.3.1.4 項の試験 EWZ5［中皮腫を含む癌の適応］及び第 5 部 5.3.1.4 項の試験 EWZ7［追加の検証的な段階的バリデーション］参照）。本申請で提出する臨床試験で得られた血清試料については、本法を用いてトレメリムマブに対する ADA を測定した（表 12 参照）。

トレメリムマブに対する ADA の分析法の概要及びバリデーションで評価した分析性能を表 3 に示す。詳細は第 5 部 5.3.5.3 項の ISI の 4.2.1 項を参照のこと。

表 3　トレメリムマブに対する ADA の分析法のバリデーション結果

Assay parameter tested	Method ICDIM 153 Validation
Screening Assay cut point [a] Cancer patients (including mesothelioma)	 1.24
Screening Assay false positive rate (%)	5
Assay LOD (ng/mL)	6.61
Assay detectable range (ng/mL)	6.61-100000
Assay drug tolerance	Assay can detect 125 ng/mL positive control antibody in the presence of 100 µg/mL of tremelimumab
Inter-assay precision (%CV)	≤ 23.6
Confirmatory assay cut point (% inhibition) [b] Mesothelioma Other cancer (NSCLC, lung cancer, and solid tumor)	 23.8 20.1
Confirmatory assay false positive rate (%)	0.1

表 3 トレメリムマブに対する ADA の分析法のバリデーション結果

Assay parameter tested	Method ICDIM 153 Validation
Validation report numbers	EWZ2 EWZ5 EWZ7
Screening cut point statistical report numbers	CTL-MEDI1123-JZ-001 CTL-MEDI1123-JZ-003
Confirmatory cut point statistical report numbers	CTL-MEDI1123-JZ-002 CTL-MEDI1123-JZ-004

[a] Cut point was established in each validation study by statistical analysis of SN ratios of RLU responses of the individual samples without drug normalized relative to the pooled serum matrix blank RLU signal.

[b] Confirmatory cut point was established for each disease state matrix by statistical analysis of the percent inhibition levels of the responses of individual samples tested, both with and without drug. The confirmatory cut point of 20.1% was used for cancer patient samples. A 0.1% false positive rate was used for mesothelioma and other cancer indications.

ADA, anti-drug antibody; CV, coefficient of variation; LOD, limit of detection; NSCLC, non-small cell lung cancer; RLU, relative light unit; SN, signal/negative control ratio.

2.7.1.1.4.2.1.3 トレメリムマブに対する nAb の分析法

トレメリムマブに対する ADA 陽性が確認された試料は、[redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）にてバリデートを実施した ECL リガンド結合法を用いて nAb を分析した。この ICDIM 189 生体試料分析法は、中皮腫及びその他の癌患者由来のヒト血清中のトレメリムマブに対する nAb 分析法としてバリデートされた（第 5 部 5.3.1.4 項の試験 RCQK2 参照）。本申請で提出する臨床試験で得られた血清試料については、全て本法を用いてトレメリムマブに対する nAb を測定した（表 13 参照）。

トレメリムマブに対する nAb 分析法の概要及びバリデーションで評価した分析性能を表 4 に示す。詳細は第 5 部 5.3.5.3 項の ISI の 4.2.2 項を参照のこと。

表 4 トレメリムマブに対する nAb の分析法のバリデーション結果

Details/Parameter	Method ICDIM 189 Validation
Method	ICDIM 189
Validation Report No.	RCQK2
Assay cut point [a]	Mesothelioma 0.84 Other cancers [b] 0.81
Assay false-positive rate (%)	1
Assay LOD (ng/mL)	750

表 4 トレメリムマブに対する nAb の分析法のバリデーション結果

Details/Parameter	Method ICDIM 189 Validation
Assay drug tolerance	Antibody level of 1250 ng/mL was detectable in the presence of 0.250 µg/mL of tremelimumab; antibody level of 2500 ng/mL was detectable in the presence of 0.500 to 1.25 µg/mL of tremelimumab; antibody level of 5000 ng/mL was detectable in the presence of 2.5 µg/mL of tremelimumab. Therefore, the addition of 0.500 µg/mL or greater of tremelimumab to positive samples resulted in increase in signal and a false indication of a negative response
Inter-assay precision (%CV) range	21.1 to 26.0
Intra-assay precision (%CV) range	1.9 to 9.1
Cut point statistical report number	CTL-MEDI1123-JZ-005

[a] Cut point was established by statistical analysis of SN ratios of RLU responses of the individual samples without drug normalized relative to the pooled serum matrix blank RLU signal.

[b] Includes NSCLC, lung cancer, and other solid tumor cancers.

CV, coefficient of variation; LOD, limit of detection; NSCLC, non-small cell lung cancer; RLU, relative light units; SN, signal/negative control ratio.

2.7.1.1.4.2.2 デュルバルマブの分析法

2.7.1.1.4.2.2.1 ヒト血清中デュルバルマブ濃度測定法

ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定するのに用いた分析法を本項に要約する。分析法のバリデーション及び臨床試験における分析は、[redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）、[redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）及び [redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）において実施した。本申請に関係する各臨床試験で用いた分析法及び分析を実施した施設を表 14 に示す。

この分析法では、ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定するために ECL 法を利用した。標準品、対照、及び被験試料を、[redacted] ストレプトアビジンコーティング済みの標準的な 96 ウェルプレートに固相化したビオチン標識デュルバルマブ抗イディオタイプ抗体（クローン AB0470011）とともにインキュベートした。インキュベーション後、プレートを洗浄して非結合型物質を除去し、ルテニウムで標識した抗 TM 抗体（クローン A8）を用いて、プレートに捕捉されたデュルバルマブを検出した。[redacted] 社製の [redacted] を用いて ECL シグナルを測定した。検量線の範囲内で QC 試料及び血清試料中のデュルバルマブ濃度を求めた。本分析法の定量範囲は 100% マトリックス中濃度 50～3200 ng/mL［分析法番号 IC-P-1284（[redacted] 社））］又は 50～1600 ng/mL［分析法番号 GCL-399（[redacted] 社）及び分析法番号 M08.MEDI4736.huse.1（[redacted] 社）］であった。ヒト血清試験試料は 20 倍以上に希釈して分析した。[redacted] の分析法バリデーションでは、QuickPlex SQ 120 を用いて ECL シグナルの測定値も評価した。

分析法バリデーション及び臨床試験を支持する試料の分析は、SOP に従い、21 CFR Part 58 の関連条項を遵守して実施した。所定の濃度に調製した QC 試料を検量線と併せて分析することにより、分析法内及び分析法間における本分析法の真度及び精度を評価した。真度は理論値に対する定量値の相対誤差で示し、精度は QC 試料の平均濃度の%CV として示す（表 5）。

表 5　　血清中デュルバルマブ濃度測定法のバリデーション結果

Method	Report number	LLOQ ng/mL	Range ng/mL	Inter-assay %RE range	Inter-assay %CV range	Intra-assay %RE range	Intra-assay %CV range
IC-P-1284 ([redacted])	AR4646	50.00	50.00 to 3200.00	0.5 to 12.1	2.0 to 3.2	-3.6 to 17.9	0.0 to 9.4
IC-P-1284 ([redacted])	AR4646 addendum 2[a]	50.00	50.00 to 3200.00	-0.5 to 9.3	3.7 to 9.0	-4.7 to 21.3	0.9 to 11.5
GCL-399	SC-14/128-005 [b]	50.00	50.00 to 1600.00	-14.8 to -0.3	11.6 to 15.8	-32.6 to 19.0	0.9 to 7.4
M08.MEDI4736. huse.1 ([redacted])	183708	50.00	50.00 to 1600.00	-17.1 to 0.0	9.23 to 12.8	-19.8 to -7.00	3.41 to 9.85

[a] Cross-validation of method 4646 following relocation.

[b] The standard curve for 1 intra-assay run was truncated due to a high %RE for the 50.00 ng/mL standard; therefore, no results for the lowest quality control sample are included in the summary statistics from this analysis run.

CV, coefficient of variation; LLOQ, lower limit of quantification; %RE, percent relative error.

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、[redacted] 社は新分析施設に移転した。移転に伴い、ヒト血清中デュルバルマブ濃度分析法についてクロスバリデーションを実施した（表 5）。クロスバリデーションデータから、新しい分析施設における真度及び精度は許容可能であることが確認された。

主バリデーション試験においてデュルバルマブの安定性を評価した。ヒト血清試料中におけるデュルバルマブの安定性が確認され、室温で最長 24 時間、−20°C±5°C で最長 735 日間、−70°C±10°C で最長 732 日間安定であり、凍結融解に対する安定性も凍結融解サイクル最大 5 回まで確認された。

1108 試験（本申請の臨床データパッケージには含まれない）において Incurred sample reanalysis を実施し、Incurred sample reanalysis 評価で得られた結果から、評価した試験試料の 67%を超える試料の定量値が初回試料における濃度定量値の±30%以内であり、デュルバルマブの分析法の良好な再現性が示された。

トレメリムマブのヒト血清中デュルバルマブ定量に対する影響を [redacted] 社で検討したところ、妨害は認められなかった。

分析法の詳細及び分析性能は 2.7.1.4.3.2 項参照のこと。

2.7.1.1.4.2.2.2 デュルバルマブに対する ADA の分析法

ヒト血清中でデュルバルマブに対する ADA を検出するための分析法を本項に要約する。分析法のバリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、AstraZeneca 社（CA, USA）、[redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）、及び [redacted] 社（[redacted], [redacted], USA）の分析施設において実施した。本申請に含めた各臨床試験において用いられている分析法及び分析実施施設を表 15 に示す。

デュルバルマブに対する ADA の分析では段階的アプローチを使用し、スクリーニング、確認分析、力価測定及び nAb 定量を実施した。ADA のスクリーニングアッセイには均質化されたブリッジング ECL 免疫測定法を用いた。陽性対照（ヤギ抗デュルバルマブポリクローナル抗体）、陰性対照及び被験試料をビオチン標識デュルバルマブ及びルテニウム標識デュルバルマブとインキュベートし、免疫複合体を形成する。形成された ADA 免疫複合体を、ストレプトアビジンでコーティングした [redacted] 製の標準 96 ウェルプレートで捕捉し、[redacted] 製 [redacted] を用いて ECL シグナルを測定した。シグナル強度が設定したカットポイント以上であれば、試料中に ADA が存在するとした。

ヒト血清試料は分析前に 20 倍に希釈して使用した。ビオチン標識デュルバルマブ及びルテニウム標識デュルバルマブと混合した最終的な試料の希釈倍率は 60 倍であった。

スクリーニングで ADA 陽性と判定された試料は、確認分析で更に評価した。試料は、デュルバルマブ非存在下で、又は 400 µg/mL デュルバルマブを添加して室温で約 1 時間プレインキュベートした。その後の分析手順はスクリーニングアッセイと同様である。

スクリーニングにおけるカットポイントは、癌患者 60 例の血清試料における陰性対照に対する SN に基づいて設定した。SN がスクリーニングにおけるカットポイント以上の場合に、その試料をスクリーニング陽性と判定した。

確認分析におけるカットポイントは、癌患者 60 例の血清試料に過剰量のデュルバルマブを添加したときのシグナル阻害率に基づいて設定した。確認分析では、阻害率がカットポイント以上の場合に、その試料を ADA 陽性と判定した。

各試料のシグナル阻害率の算出式：

$$\%\ Inhibition = \left(1 - \frac{\text{ECL of sample with Duvalumab}}{\text{ECL of sample without Durvalumab}}\right) \text{ x } 100$$

分析法バリデーション及び臨床試験を支持する試料の分析は、SOP に従い、21 CFR Part 58 の関連条項を遵守して実施した。バリデーション試験で得られた分析法の性能特性の要約を表 6 に示す。

表 6　　デュルバルマブに対する ADA の分析法のバリデーション結果

Assay parameter tested	Cross-validation at AstraZeneca		Validation at [redacted]	Validation at [redacted]
	Hayward	Mountain View		
Screening assay cut point [a,b]	1.14	1.24	1.59	1.22
Screening assay false-positive rate (%)	1	1	5	5
Assay LOD (ng/mL) [b]	21.40	27.16	8.22	4.08
Assay detectable range (ng/mL)	21.40 to 100000	NA	8.22 to 100000	4.08 to 100000
Assay drug tolerance	Assay can detect ≥ 82.3 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab	NA	Assay can detect ≥ 82.3 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab	Assay can detect ≥ 9.14 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab
Inter-assay precision (%CV)	17 to 21	6 to 7	15.6 to 27.0 [c]	22.7 [e]
Intra-assay precision (%CV)	2 to 5	NR	1.94 to 3.80	2.9 to 22.0 [f]
Confirmatory assay cut point (% inhibition) [d]	22.11	23.14	29.40	34.79
Confirmatory assay false-positive rate (%)	0.1	0.1	0.1	0.1
Method number	V-IM-0077	V-IM-0077 Addendum 1	ICDIM 166	IC-P-1526
Validation report number	V-IM-0077	V-IM-0077 Addendum 1	RAVC2 RAVC4	AR5377
Screening cut point statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-002	CTL-MEDI4736-JZ-004	CTL-MEDI4736-JZ-009	CTL-MEDI4736-JZ-006
Confirmatory cut point statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-003	CTL-MEDI4736-JZ-005	CTL-MEDI4736-JZ-010	CTL-MEDI4736-JZ-007
Clinical studies	D4880C00010 D4190C00006	D4190C00006	HIMALAYA	D4190C00022

a　Cut point was established in each validation study by statistical analysis of individual durvalumab-naïve samples from patients with cancer.

b The 2 screening cut points determined at AstraZeneca Hayward (1.14) and AstraZeneca Mountain View (1.24) were deemed equivalent. The final data sets with outliers excluded were combined to generate an LOD (27.16 ng/mL) and a common cut point (1.24).

c The overall precision of the raw response for each positive control level (high positive control, low positive control, and re-adjusted low positive control was ≤ 23.0% and met the target criterion of ≤ 25.0%. The overall precision of the raw response for negative control was 27.0%, which was greater than the target criterion of ≤ 25.0%. High negative control response was observed in two runs. The runs were performed on the same day and met the final acceptance criteria of cut point factor (1.59 signal to background ratio) < low positive control signal to noise. All other runs demonstrated comparable negative control response; therefore, overall precision of the raw response for negative control was found to be acceptable.

d Confirmatory cut point was established in each validation study by statistical analysis of individual durvalumab-naïve samples from patients with cancer.

e Inter-Assay %CV determined from raw signal values of the low positive control (40.0 ng/mL). Signals are derived from 22 total runs, with 8 RLU values determined per run. Individual run mean RLU values ranged from 214.8 to 454.8, with a mean of 302.8 and a SD of 68.8. All SN values met acceptance criteria of 1.77 to 7.99. Intra-assay %CV (within run %CV) ranged from 2.9 to 10.6 for this positive control.

f %CV Value was derived from a high CV in a single run out of 22 runs performed. All other runs and levels have a %CV ≤ 12.6%.

Note: At the time these studies were conducted, the Sponsor laboratories were known as MedImmune instead of AstraZeneca.

ADA, anti-drug antibody; CV, coefficient of variation; LOD, limit of detection; NA, not applicable; NR, not reported; RLU, relative light units; SD, standard deviation; SN, signal/negative control ratio.

分析法内及び分析法間における本分析法の精度は、陰性対照試料、及びヤギ抗デュルバルマブ抗体を所定の濃度で添加した陽性対照試料を分析して評価した。精度は、陽性対照の平均 SN 比の%CV として示す。

AstraZeneca 社の分析施設（Hayward, CA, USA）では、スクリーニングアッセイにおける LOD 及びカットポイントはそれぞれ 21.40 ng/mL 及び 1.14 であった。確認分析のカットポイントは 22.11%と規定され、本分析法の drug tolerance が示された。また、100 µg/mL のデュルバルマブ共存下で 82.3 ng/mL 以上の陽性対照抗体が検出可能であった。

分析施設の Hayward から Mountain View への移転に伴い、分析施設間におけるデュルバルマブに対する ADA の分析の一貫性を確認するために分析施設間のクロスバリデーションを実施した。クロスバリデーションデータから、様々な分析施設からの分析では分析能は施設間で同程度であることが確認された。両スクリーニングカットポイントは同等であると判断され、最終的なデータセットは統合して共通の LOD 及びカットポイントが設定された。スクリーニングアッセイの LOD 及びカットポイントはそれぞれ 27.16 ng/mL 及び 1.24 であった。また、臨床試験試料分析に使用される確認分析のカットポイントは Mountain View では 23.14%阻害であった。この値は統合した値に比べて保守的であった。

[redacted] 社の分析施設では、スクリーニングアッセイの LOD 及びカットポイントはそれぞれ 8.22 ng/mL 及び 1.59 であった。確認分析のカットポイントは 29.4%阻害と規定され、本分析法は良好な drug tolerance を示した。また、100 µg/mL のデュルバルマブ共存下で 82.3 ng/mL 以上の陽性対照抗体が検出可能であった。また、試料中のトレメリムマブの存在による妨害は認められないことが明らかにされた。

[redacted] 社の分析施設では、スクリーニングアッセイの LOD 及びカットポイントはそれぞれ 4.08 ng/mL 及び 1.22 であった。確認分析のカットポイントは 34.79%阻害と規定され、本分析法は良好な drug tolerance を示した。また、100 µg/mL のデュルバルマブ共存下で 9.14 ng/mL 以上の

陽性対照抗体が検出可能であった。また、試料中のトレメリムマブの存在による妨害は認められないことが明らかにされた。

確認分析において ADA 陽性と確認された試料について、スクリーニングアッセイと同じ方法で抗体価を測定した。陽性試料の抗体価は、平均 SN 反応がスクリーニングアッセイのカットポイント以上となる最も高い希釈倍率の逆数として報告した。

2.7.1.1.4.2.2.3 デュルバルマブの nAb の分析法

ヒト血清中でデュルバルマブに対する nAb を検出するための分析法を本項に要約する。分析法のバリデーション及び臨床試験で得られた試料の分析は、AstraZeneca 社（CA, USA）において実施した。本申請に含めた各臨床試験において用いられている分析法及び分析実施施設を表 16 に示す。

デュルバルマブに対する ADA が陽性であることが確認された試料について、nAb の存在の有無について更に検討した。本 nAb の分析法は [redacted] 製のプラットフォームを用いるリガンド結合サンドイッチ免疫測定法であり、プレートに固定した抗 PD-L1 抗体（クローン 2.7A4）を捕捉試薬として、及びマウス抗ヒト PD-L1 抗体を用いて sPD-L1 を測定し、SULFO-TAG で標識したヤギ抗マウス抗体を検出試薬として使用する。分析試料を sPD-L1 及びデュルバルマブとインキュベートすると、sPD-L1 と 2.7A4 との結合に対してデュルバルマブが競合し、sPD-L1 に関連するシグナルが抑制される。試料中に nAb が存在すれば、nAb がデュルバルマブと結合することにより、sPD-L1 の 2.7A4 への結合に対するデュルバルマブが介する阻害作用を中和する。その結果、sPD-L1 は 2.7A4 に結合することが可能になり、シグナルが発生する。シグナルが、設定されたカットポイント以上であれば、試料中に nAb が存在することとした。

分析に供するために nAb 試料を分析用緩衝液で 5 倍に希釈した。デュルバルマブ及び sPD-L1 と混合した最終的な試料の希釈倍率は 10 倍であった。

分析法バリデーション及び臨床試験を支持する試料の分析は、SOP に従い、21 CFR Part 58 の関連条項を遵守して実施した。バリデーション試験で得られた分析法の性能特性の要約を表 7 に示す。

表 7 デュルバルマブに対する nAb 分析法のバリデーション結果

Assay parameter tested	AstraZeneca Mountain View	AstraZeneca South San Francisco
Assay cut point [a]	1.42	1.22
Assay false-positive rate (%)	1	1
Assay LOD (ng/mL)	289	198.9
Assay drug tolerance	Assay can detect ≥ 711 ng/mL of positive control in the presence of 500 ng/mL of durvalumab in 100% serum.	Not evaluated
Inter-assay precision (%CV)	23.0 to 26.0	4.86 to 10.8
Intra-assay precision (%CV)	0.4 to 16.0 [b]	3.0 [c]
Validation report number	V-IM-0085	V-IM-0085 Addendum 1
Statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-011	CPD-MEDI4736-JZ-001
Clinical studies	D4880C00010 D4190C00022 D4190C00006	HIMALAYA D4190C00022

[a] Cut point is expressed as signal: background ratio.
[b] Intra-assay precision was determined using mean values from all validation runs.
[c] Intra-assay precision was determined in a separate dedicated run at the low positive control.
Note: At the time these studies were conducted, the AstraZeneca laboratories were known as MedImmune instead of AstraZeneca.
CV, coefficient of variation; nAb, neutralizing antibody; LOD, limit of detection.

分析法内及び分析法間における本分析法の精度は、アッセイ対照を分析して評価した。デュルバルマブ投与歴のないヒト由来のプールヒト血清をアッセイ陰性対照として使用し、AB0470009（デュルバルマブに対する抗イディオタイプ mAb）を陰性対照に添加した試料をアッセイ陽性対照とした。カットポイント（nAb 陽性試料と nAb 陰性試料との閾値）及び LOD は、一連の癌患者及び健康被験者由来血清試料の統計解析に基づいて設定した（表 7）。カットポイントは偽陽性率が 1%となる値を設定し、LOD は偽陽性率が 1%かつ偽陰性率が 1%となる値を設定した。

AstraZeneca の分析施設（Mountain View, CA, USA）では、スクリーニングアッセイにおける LOD 及びカットポイントはそれぞれ 289 ng/mL 及び 1.42 であった。drug tolerance の判定評価において、本分析法は純血清中で 500 ng/mL のデュルバルマブ共存下で 711 ng/mL 以上の陽性対照で nAb が検出可能であった。また、陰性として全て陽性対照を添加しない試料と陽性として全て陽性対照を添加した試料を識別することにより検討したところ、検討した試料の 100%において nAb 検出の選択性が示された。

分析施設を Mountain View から South San Francisco へ移転するのに伴い、分析施設間のクロスバリデーションを実施し、両分析施設における分析法は同等でないことが示された。その結果、South San Francisco の分析施設では施設特有のカットポイントとして 1.22 が使用された。これに応じて、LOD は 198.9 ng/mL と算出された。Drug tolerance の判定評価は実施しなかった。

2.7.1.1.4.2.3 バイオマーカー用の生体試料分析法

2.7.1.1.4.2.3.1 sPD-L1

sPD-L1 の分析法の詳細については、過去の製造販売承認申請において報告済みである。

本承認申請に関与する各試験で使用した分析法及び分析実施施設を表 17 に示す。

2.7.1.1.4.2.3.2 T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞、並びに増殖性 T 細胞

本項では、ヒト全血中の T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞、並びに増殖性 T 細胞の定量に用いた生体試料分析法をまとめた。臨床試験に関する分析法バリデーション及び生体試料分析は[redacted]（旧称[redacted]）が実施した。これらの分析法は当初、[redacted]（[redacted]）（[redacted], [redacted], USA）にてバリデートされた後、臨床検査機関（[redacted]［[redacted], [redacted], USA］、[redacted]［[redacted], UK］、及び[redacted]［Singapore］）に移管された。これら 4 施設のクロスバリデーションデータによると、分析法の性能は施設間で同様であった（相互相関報告書である第 5 部 5.3.1.4 項の A089、並びに技術移転報告書である第 5 部 5.3.1.4 項の ADL T129.1、第 5 部 5.3.1.4 項の ADL T129.2、及び第 5 部 5.3.1.4 項の ADL T129.4 Addendum 1 を参照）。

バリデーションの結果を表 8、クロスバリデーションの結果を表 9 に要約する。

一部の臨床試験では T 細胞、B 細胞及び NK 細胞を測定しておらず、本申請における主要な臨床試験である HIMALAYA 試験においても測定は行わなかった。本申請に含める臨床試験のう

ち、T 細胞、B 細胞及び NK 細胞の測定を実施した試験については、測定法及び測定施設を表 18 に示す。

これらの分析法ではフローサイトメトリーを用いて、ヒト全血試料中の T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞、又は増殖性（Ki67 陽性）T 細胞の割合及び絶対数（cells/1 mm^3）を計数する。試料は、T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞のアッセイ用には [redacted] Inc.（[redacted], [redacted], USA）の [redacted]®採血管に、増殖性 T 細胞アッセイ用には [redacted]（[redacted], [redacted], USA）の [redacted] 採血管に採取した。T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞アッセイでは、全血試料を [redacted]™計数管内で、推奨容量の [redacted]™6 色染色試薬（CD3 FITC、CD16 PE、CD56 PE、CD45 PerCP-Cy5.5、CD4 PE-Cy7、CD19 APC、及び CD8 APC-Cy7；[redacted]［[redacted], [redacted], USA］）とともにインキュベートした後、赤血球を溶解し、[redacted] の [redacted]™フローサイトメーターで解析した。細胞絶対数の算出には [redacted] の [redacted]™ソフトウェアを用いた。増殖性 T 細胞アッセイでは、全血試料を CD3 BV421、CD45 V500、CD4 PerCP-Cy5.5、及び CD8 APC（[redacted]［[redacted], [redacted], USA］）とともにインキュベートした後、[redacted]™溶血剤と [redacted]™細胞膜透過処理液 2（いずれも [redacted]）を用いて赤血球の溶解と、細胞の固定化及び透過化を行った。その後、細胞に Ki67 PE を添加してインキュベート及び洗浄後、染色された細胞を [redacted] の [redacted]™フローサイトメーターで、[redacted] の [redacted]™ソフトウェアを用いて解析した。細胞の一定量を過剰量の非標識 Ki67 抗体とともにインキュベートし、本アッセイの特異性及びゲーティング対照として使用した。Ki67 発現 CD4 陽性又は CD8 陽性細胞の絶対数は、T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞アッセイで得た CD4 陽性又は CD8 陽性 T 細胞の絶対数に各細胞集団の割合を乗じて算出した。

各アッセイについて目的に合わせたバリデーションを実施し、アッセイ間の精度及び安定性を評価した。精度は、各アッセイについて QC 試料（[redacted]®、又は健康被験者由来の凍結保存末梢血単核球）を独立した 5 回以上の測定により分析し、評価した。精度は各集団の平均値の%CV として表した。全血採血時点からの安定性を各集団について評価した。安定性とは、Day 0 の試料からの平均変化率が 20%CV 以下であった最終測定時点（日）と定義した。

表 8　　T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞、並びに増殖性 T 細胞の定量法

Method	Report Number	Population	Precision [a] (%CV)	Stability (days post-collection)
T, B, and NK cell [redacted]	ADLV-V089 ([redacted] 6-color)	CD4+ T cells CD8+ T cells CD19+ B cells CD16+/56+ NK cells	2.0 [b] 7.0 [b] 4.8 [b] 7.0 [b]	14 [c] 14 [c] 14 [c] 14[c]
Proliferating T cell [redacted]	V129: Proliferating T Cell (Ki67) Assay in Whole Blood	CD4+ Ki67+ CD8+ Ki67+	16.7 15.0	3 2

[a] Precision calculations performed using population percentage values.

[b] Precision calculated from 10 measurements over 5 analytical runs for each of 4 facilities ([redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]).

[c] Clinical samples only assessed to Day 7 post-collection.

[redacted], [redacted]; [redacted], [redacted]; ; CD, cluster of differentiation; CV, coefficient of variation; NK, natural killer; [redacted], [redacted].

表 9 T 細胞、B 細胞、及び NK 細胞、並びに増殖性 T 細胞の定量法のクロスバリデーション結果

Method/Transfer	Report no.	Population	Bias [a] (%) / Precision [b] (%CV)
T, B, and NK cell [redacted] vs [redacted]	A089 cross-correlation report – 6-color TBNK subsets	CD4+ T cells CD8+ T cells CD19+ B cells CD16+/56+ NK cells	Bias: 1.01 0.76 -0.56 0.15
T, B, and NK cell [redacted] vs [redacted]	A089 cross-correlation report – 6-color TBNK subsets	CD4+ T cells CD8+ T cells CD19+ B cells CD16+/56+ NK cells	Bias: 0.49 4.56 -0.34 1.88
Proliferating T cell Transfer to [redacted]	Technology Transfer Report ADL T129.1	CD4+ Ki67+ CD8+ Ki67+	Bias: -3.7 15.6
Proliferating T cell Transfer to [redacted]	Technology Transfer Report ADL T129.2	CD4+ Ki67+ CD8+ Ki67+	Precision: 9.0 6.0
Proliferating T cell Transfer to [redacted]	Transfer Report Addendum 1 ADL T129.4	CD4+ Ki67+ CD8+ Ki67+	Precision: 11.4 12.1

[a] Bias calculations listed for population percentages.

[b] Cross-site precision is a comparison of the %CV between the assays performed at the originator laboratory (historical from initial validation) and the clinical laboratory. The acceptance criterion was defined as “no more than 2-fold greater %CV at (the clinical laboratory) compared to (the validation laboratory) for each analyte up to a maximum of 20%CV”.

Note: The assays were initially validated at [redacted] or at [redacted] assay development laboratories and subsequently transferred to clinical testing laboratories ([redacted] [redacted], [redacted], USA; [redacted]; [redacted] [redacted], UK; [redacted]; and [redacted] [Singapore; [redacted]]) for the analysis of samples.

CD, cluster of differentiation; CV, coefficient of variation; NK, natural killer; [redacted], [redacted]; [redacted], [redacted]; [redacted], [redacted], TBNK, T, B and NK.

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 臨床試験一覧

臨床試験用製剤のロット番号を記載した臨床試験一覧を表 10 に示す。

2.7.1.2.2 個々の試験の説明

トレメリムマブとデュルバルマブは IV 投与のみのため、異なる製剤を用いた生物薬剤学的試験は実施しなかった。PK の評価を行うため、本申請に含まれる 4 試験において試料を採取した。臨床薬理試験の結果については、臨床薬理試験 2.7.2 項に要約した。治験総括報告書の概要は臨床概要に掲載した（個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照）。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

異なる製剤を用いた生物薬剤学的試験は実施しなかったため、異なる試験間の比較は実施しない。

2.7.1.4 付録

2.7.1.4.1 生物薬剤学的試験の要約表

デュルバルマブ及びトレメリムマブに関する生物薬剤学的試験は実施しなかった。PK の評価を行った臨床試験の要約表を臨床薬理試験 2.7.2 項の付録に示す。

2.7.1.4.2 臨床試験で使用した製剤ロット

デュルバルマブ及びトレメリムマブの臨床試験で使用したデュルバルマブ及びトレメリムマブの製剤ロット番号を表 10 に示す。

表 10　　臨床試験で使用したデュルバルマブ及びトレメリムマブの製剤ロット番号

Durvalumab lot numbers	Tremelimumab lot numbers	Study	Study title	CSR location in Module 5
[redacted]	[redacted]	HIMALAYA	Phase III randomized, open-label, multicenter trial of durvalumab as a single agent and durvalumab plus MEDI1123 versus sorafenib in the treatment of patients with unresectable uHCC and no prior systemic therapy	5.3.5.1.
[redacted]	[redacted]	D4880C00010	A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumor Activity when given as a monotherapy of Tremelimumab or Tremelimumab in combination with MEDI4736 in Japanese Patients with Advanced Solid Malignancies, and when given as a monotherapy of tremelimumab in Second- or Third-line Treatment of Japanese Subjects with Unresectable Pleural or Peritoneal Malignant Mesothelioma	5.3.5.2.
[redacted]	[redacted]	D4190C00022	A study of safety, tolerability, and clinical activity of durvalumab and tremelimumab administered as monotherapy, or durvalumab in combination with tremelimumab or bevacizumab in subjects with advanced hepatocellular carcinoma	5.3.5.2.
[redacted]	[redacted]	D4190C00006	A Phase 1b open-label study to evaluate the safety and tolerability of durvalumab (MEDI4736) in combination with tremelimumab in subjects with advanced NSCLC	5.3.5.2.

CSR, clinical study report; MEDI1123, tremelimumab; MEDI4736, durvalumab; NSCLC, non-small cell lung cancer; uHCC, unresectable hepatocellular carcinoma.

2.7.1.4.3 臨床試験で使用した生体試料分析法

各臨床試験で使用したトレメリムマブ並びにトレメリムマブに対する ADA 及び nAb の分析法をそれぞれ表 11、表 12 及び表 13 に示す。

同様に、各臨床試験で使用したデュルバルマブ並びにデュルバルマブに対する ADA 及び nAb の分析法をそれぞれ表 14、表 15 及び表 16 に示す。

また、臨床試験で使用したバイオマーカーの分析法を表 17 及び表 18 に示す。

表 11 各臨床試験で血清中トレメリムマブ濃度の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
HIMALAYA	[redacted] AstraZeneca, Gaithersburg	IC-P-1354 CT-051173
D4880C00010	[redacted]	IC-P-1354
D4190C00022	[redacted]	IC-P-1354
D4190C00006	[redacted]	IC-P-1354

表 12 各臨床試験でトレメリムマブに対する ADA の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
HIMALAYA	[redacted]	ICDIM 153
D4880C00010	[redacted]	ICDIM 153
D4190C00022	[redacted]	ICDIM 153
D4190C00006	[redacted]	ICDIM 153

ADA, anti-drug antibody;

表 13 各臨床試験でトレメリムマブに対する nAb の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
HIMALAYA	[redacted]	ICDIM 189
D4880C00010	[redacted]	ICDIM 189
D4190C00022	[redacted]	ICDIM 189
D4190C00006	[redacted]	ICDIM 189

表 14 各臨床試験で血清中デュルバルマブ濃度の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
HIMALAYA	[redacted]	M08.MEDI4736.huse.1
D4880C00010	[redacted]	IC-P-1284
D4190C00022	[redacted]	GCL-399
D4190C00006	[redacted]	IC-P-1284

表 15 各臨床試験でデュルバルマブに対する ADA の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
HIMALAYA	[redacted]	ICDIM 166
D4880C00010	AstraZeneca, Hayward	V-IM-0077
D4190C00022	[redacted]	IC-P-1526
D4190C00006	AstraZeneca, Hayward, AstraZeneca, Mountain View	V-IM-0077, V-IM-0077 Addendum 1

ADA, anti-drug antibody;

表 16 各臨床試験でデュルバルマブに対する nAb の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
HIMALAYA	AstraZeneca, South San Francisco	V-IM-0085 Addendum 1
D4880C00010	AstraZeneca, Mountain View	V-IM-0085
D4190C00022	AstraZeneca, Mountain View, AstraZeneca, South San Francisco	V-IM-0085, V-IM-0085 Addendum 1
D4190C00006	AstraZeneca, Mountain View	V-IM-0085

表 17 各臨床試験で sPD-L1 の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
HIMALAYA	NA	NA
D4880C00010	NA	NA
D4190C00022	NA	NA
D4190C00006	[redacted]	IC-P-1499

NA, not applicable; sPD-L1, soluble programmed cell death ligand-1.

表 18 各臨床試験で T 細胞、B 細胞及び NK 細胞並びに増殖性 T 細胞の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
HIMALAYA	NA	NA
D4880C00010	NA	NA
D4190C00022	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]	ADLV-V089 and V129
D4190C00006	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]	ADLV-V089 and V129

NA, not applicable; [redacted], [redacted]; [redacted], [redacted]; [redacted], [redacted].

2.7.1.4.3.1 各臨床試験で使用した血清中トレメリムマブ濃度測定法

ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法［[redacted] 社］及び CT-051173 法［AstraZeneca 社］）のライフサイクルに関する情報を表 19 に示す。IC-P-1354 法（[redacted] 社）

のバリデーションの結果を表 20 に、[redacted] 社の移転及び分析法の技術移管に際し、分析の真度及び精度を追加で評価した結果を表 21 に示す。CT-051173 法（AstraZeneca 社）のバリデーションの結果を表 22 に、[redacted] 社から AstraZeneca 社への分析法の技術移管に際し、評価した結果を表 23 に示す。

表 19　　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法を確立して以降のライフサイクルに関する情報

	Method Validation #1	Method Validation #2
Analyte	Tremelimumab	Tremelimumab
Validation type	Full	Full
eCTD reference number	Not applicable	Not applicable
Method ID	IC-P-1354	CT-051173
Duration of time method is in-use	[redacted] 20[redacted]-[redacted] 20[redacted]	[redacted] 20[redacted]-Current
Bioanalytical site	[redacted], [redacted], [redacted], US	AstraZeneca, Gaithersburg, MD, US
Matrix	Human serum	Human serum
Platform	ELISA	ELISA
Format	Indirect ELISA using recombinant CTLA 4 (human CD152 muIg) immobilized on a microtiter plate. Tremelimumab is detected using biotinylated mouse monoclonal antibody to human IgG2, followed by HRP streptavidin conjugate, and is visualized with TMB	Indirect ELISA using recombinant CTLA 4 (human CD152 muIg) immobilized on a microtiter plate. Tremelimumab is detected using biotinylated mouse monoclonal antibody to human IgG2, followed by HRP streptavidin conjugate, and is visualized with TMB
Stock reference, lot number, expiration date	Tremelimumab Lot [redacted] exp: [redacted]20[redacted]	Tremelimumab Lot [redacted] exp: [redacted]20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	156 ng/mL to 5000 ng/mL in 100% human serum	156.25 ng/mL to 2621.44 ng/mL in 100% human serum
Matrix study population	Normal serum, serum from patients with solid tumors	Normal serum, serum from patients with solid tumors
Link to reports and applicable amendments	Validation: Report AR4785. Selectivity in human serum from patients with solid tumors: Report AR4785 Amendment 4. Long-term stability: Report AR4785 Addendum 2. Transfer Report: Report AR4785 Addendum 3.	Validation: Report CTVR-0150.

表 19　　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法を確立して以降のライフサイクルに関する情報

	Method Validation #1	Method Validation #2
Synopsis of amendment history	Amendments 1-3: Corrections. Amendment 4: Selectivity in serum from patients with solid tumors. Addendum 1: Comparison of human serum and human plasma. Addendum 2: Long-term stability. Addendum 3: Transfer report.	Not applicable

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; HRP, horseradish peroxidase; ID, identification; Ig, immunoglobulin; LLOQ, lower limit of quantitation; muIg, murine immunoglobulin; TMB, tetramethylbenzidine; ULOQ, upper limit of quantitation.

表 20　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MEDI-1123 Concentrations in Human Serum (Report AR4785). Selectivity in human serum from patients with solid tumors from: Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MEDI-1123 Concentrations in Human Serum Amendment 4 (Report VR4785 Amendment 4). Long-term stability data from: Long Term Stability of MEDI-1123 Quality Control Samples in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Report AR4785 Addendum 2).		
Method description	This method utilizes an indirect ELISA format to measure the concentrations of tremelimumab in human serum. Standards, controls, and test samples are incubated with recombinant CTLA-4 (human CD152 muIg) that has been immobilized on a microtiter plate. After incubation, unbound material is washed away and tremelimumab is detected using biotinylated mouse monoclonal antibody to human IgG2, followed by HRP-streptavidin conjugate, and tremelimumab is visualized with peroxidase substrate TMB. The color development was stopped, and the intensity of the color was measured at 450 nm with wavelength correction set to 650 nm.		
Materials used for calibration curve and concentration	Tremelimumab in human serum at final concentrations (in 5% human serum) of 3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125.0, 250.0, 500.0 ng/mL		
Validated assay range	156 ng/mL to 5000 ng/mL in 100% human serum		
Material used for QCs and concentration	Tremelimumab in 100% human serum at concentrations of 156.0 (LLOQ-QC), 300.0 (LQC), 1000.0 (MQC), 4000.0 (HQC), and 5000.0 (ULOQ-QC) ng/mL		
Minimum required dilutions	1:20		
Source and lot of reagents	Tremelimumab Lot: [redacted] CD152-mulg (Coat) Lot: [redacted] Biotinylated Mouse Monoclonal Antibody IgG2 Lot: [redacted] Streptavidin-HRP Conjugate Lot: [redacted] Pooled Human Serum Lot: [redacted] Selectivity in human serum from patients with solid tumors from Report VR4785 Amendment 4: Tremelimumab Lot: [redacted] CD152-mulg (Coat) Lot: [redacted] Biotinylated Mouse Monoclonal Ab IgG2 Lot: [redacted] Streptavidin-HRP Conjugate Lot: [redacted] Pooled Human Serum Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	Data were fit using a linear adjusted variance weighted five-parameter logistic function.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	6	Table 10-2 of Report AR4785
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ [a]	-2.4 to 0.5%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.9%	

表 20　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs:156.0 (LLOQ-QC), 300.0 (LQC), 1000.0 (MQC), 4000.0 (HQC), and 5000.0 (ULOQ-QC) ng/mL	−8.7 to −2.3%	Table 10-5 of Report AR4785
	Inter-batch %CV QCs:156.0 (LLOQ-QC), 300.0 (LQC), 1000.0 (MQC), 4000.0 (HQC), and 5000.0 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 19.4%	
	Total Error (TE) QCs:156.0 (LLOQ-QC), 300.0 (LQC), 1000.0 (MQC), 4000.0 (HQC), and 5000.0 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 21.7%	
Selectivity and matrix effect	Normal serum Ten individual human serum samples of mixed gender were analyzed in an assay together with 3 replicate spikes of the pool matrix. The individual samples and the pool spikes were tested both unspiked and spiked with 0.20 µg/mL (10 ng/mL in 5% human serum) tremelimumab. 100% of the unspiked serum samples and the unspiked matrix returned values below the LLOQ and 100% of the spiked serum samples measured between -13.8% and 13.8% of the mean value of the spiked pool matrix.		Section 5.1 and Table 10-9 of Report AR4785
	Human serum from patients with solid tumors Selectivity in disease state matrix was evaluated using 18 serum samples from human individuals with solid tumors: Three different lots of breast, lung, bladder, ovarian, head/neck, and gastric cancer sera were used. The individual serum samples were tested both unspiked and spiked with tremelimumab at a concentration (200 ng/mL) between LLOQ and the LQC levels. For controls, pooled normal human serum was tested both unspiked (3 duplicate determinations) and spiked (3 separate aliquots each tested in duplicate), using the same spike solution used for the samples. Specificity (unspiked samples) and selectivity (spiked samples) of tremelimumab measurement in samples from patients with solid tumors met the acceptance criteria in 100% of the lots tested.		Table 6 of Report AR4785 Amendment 4
Interference and specificity	Specificity of tremelimumab measurement was tested in the presence of several co-drugs (including durvalumab) in prepared QCs. The assay was found to be specific to the measurement of tremelimumab.		Table 10-11 of Report AR4785
Hemolysis effect	Not applicable		Not applicable
Lipemic effect	Not applicable		Not applicable
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity tested and passed at 10 µg/mL (dilution factor = 200), 100 µg/mL (dilution factor = 2000), and 1000 µg/mL (dilution factor = 2000)		Table 10-7 of Report AR4785
Bench-top/process stability	24 hours in human serum at room temperature		Table 10-10 of Report AR4785
Freeze-Thaw stability	5 cycles in human serum at -70°C		
Long-term storage	Tremelimumab is stable in human serum for 733 days at -70°C ± 10°C		Table 2 of Report AR4785 Addendum 2

表 20 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

	Tremelimumab is stable in human serum for 121 days at -20°C ± 5°C	Table 3 of Report AR4785 Addendum 2
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carry over	Not applicable	Not applicable
[a] Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ calculated from Table 10-2 of Report AR4785, using the equation: (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%.		
Method performance in HIMALAYA		
Assay passing rate	78 out of 95 (82%)	Table 5 Report 119-C1113-17-0070
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.8 to 2.1% (from LLOQ to ULOQ) Cumulative precision: ≤ 11.7%CV (from LLOQ to ULOQ)	Table 3 of Report 119-C1113-17-0070
QC performance	Cumulative bias range: -9.2 to -1.0% Cumulative precision: ≤ 17.5%CV TE: ≤ 26.7% [a]	Table 4 of Report 119-C1113-17-0070
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for this study	Not Applicable
Study sample analysis/ stability	All standards, QCs, and study samples were analyzed within the established stability of 733 days at -70°C ± 10°C.	Table 1 of Report 119-C1113-17-0070
[a] Total error (TE) calculated from Table 4 of Report 119-C1113-17-0070, using the equation of %TE= %CV + |%RE|.		
Method performance in D4880C00010		
Assay passing rate	22 out of 23 (96%)	Table 5 and Table 6 of Report 5651
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -3.6 to 1.1% (from LLOQ to ULOQ) [a] Cumulative precision: ≤ 5.3%CV (from LLOQ to ULOQ)	Table 3 of Report 5651
QC performance	• Cumulative bias range: -6.7 to -0.7% [b] • Cumulative precision: ≤ 9.7%CV TE: ≤ 16.4% [c]	Table 5 of Report 5651
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for this study	Not Applicable
Study sample analysis/ stability	All standards, QCs, and study samples (except for 1 sample) were analyzed within the established stability of 733 days at -70°C ± 10°C. The 1 sample that exceeded the long-term stability was reported as Non-Reportable Result.	Table 1 of Report 5651

表 20　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

[a] Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ calculated from Table 3 of Report 5651, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%. [b] Cumulative accuracy (%bias) in QCs calculated from Table 5 of Report 5651, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%. [c] Total error (TE) calculated from Table 5 of Report 5651, using the equation of %TE= %CV + |%RE|.		
Method performance in study D4190C00022		
Assay passing rate	53 out of 64 (83%)	Table 5 and Table 6 of Report 6283
Standard curve performance	Cumulative bias range: -0.1 to 0.3% (from LLOQ to ULOQ) [a] Cumulative precision: ≤ 8.7%CV (from LLOQ to ULOQ)	Table 3 of Report 6283
QC performance	Cumulative bias range: -7.0 to -3.0% [b, d] Cumulative precision: ≤ 14.4%CV [d] TE: ≤ 21.4% [c, d]	Table 5 of Report 6283
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for this study	Not Applicable
Study sample analysis/ stability	All standards, QCs, and study samples were analyzed within the established stability of 733 days at -70°C ± 10°C	Table 1 of Report 6283
[a] Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ calculated from Table 3 of Report 6283, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%. [b] Cumulative accuracy (%bias) in QCs calculated from Table 5 of Report 6283, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%. [c] Total error (TE) calculated from Table 5 of Report 6283, using the equation of %TE= %CV + |%RE|. [d] LQC %CV and %BIAS calculated excluding the outlier values of 172.2 and 162.5 ng/mL from run 6283_036 in Table 5 of Report 6283.		
Method performance in D4190C00006		
Assay passing rate	95 out of 103 (92%)	Table 5 and Table 6 of Report 5277
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.4 to 0.6% (from LLOQ to ULOQ) [a] Cumulative precision: ≤ 6.1%CV (from LLOQ to ULOQ)	Table 3 of Report 5277
QC performance	Cumulative bias range: -7.0 to -2.7% [b] Cumulative precision: ≤ 6.1%CV TE: ≤ 14.9% [c]	Table 5 of Report 5277
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for this study	Not Applicable
Study sample analysis/ stability	All standards, QCs, and study samples (except for 4 samples) were analyzed within the established stability of 733 days at -70°C ± 10°C. The 4 samples that exceeded the long-term stability were reported as Non-Reportable Result.	Table 1 of Report 5277

表 20　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

[a]	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ calculated from Table 3 of Report 5277, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%.
[b]	Cumulative accuracy (%bias) in QCs calculated from Table 5 of Report 5277, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%
[c]	Total error (TE) calculated from Table 5 of Report 5277, using the equation of %TE= %CV + |%RE|.

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; CV, coefficient of variation; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HQC, high QC; HRP, horseradish peroxidase; ID, identification; Ig, immunoglobulin; LLOQ, lower limit of quantitation; LQC, low QC; MEDI-1123, tremelimumab; MQC, mid-QC; muIg, murine immunoglobulin; RE, relative error; QC, quality control; TE, total error; TMB, tetramethylbenzidine; ULOQ, upper limit of quantitation.

表 21　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）の改変及びクロスバリデーションの結果（AR4785 報告書補遺 3）

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Method Transfer: Building Transfer of the Quantitative Determination of MEDI-1123 in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Report AR4785 Addendum 3).		
Changes in Method	[redacted] moved from [redacted]. [redacted], [redacted], [redacted] to [redacted], [redacted], [redacted] in [redacted] 20[redacted]. There were no changes to the method; additional precision and accuracy testing was performed to validate IC-P-1354, "Quantitative Determination of MEDI-1123 in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)," at the new location as described below.		
New validated assay range if any	No change.		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-3.5 to 1.3%	Table 1 of Report AR4785 Addendum 3 a
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.4%	
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-10.3 to 7.3%	Table 2 of Report AR4785 Addendum 3
	Inter-batch %CV	≤ 7.0%	
	Percent total error (TE)	≤ 15.1%	

表 21 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）の改変及びクロスバリデーションの結果（AR4785 報告書補遺 3）

Cross-validation	[redacted] moved from [redacted] to [redacted] in [redacted] 20[redacted]. Additional precision and accuracy testing was performed to validate IC-P-1354, "Quantitative Determination of MEDI-1123 in Human Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)," at the new location. A total of 4 runs across 2 days, 2 analysts, and 2 instruments were performed. Each run consisted of 2 sets of qualified QCs at the LLOQ, Low QC, Mid QC, High QC, and ULOQ. One run consisted of a total of 6 sets of QCs for intra-assay evaluation.	Not applicable	Addendum Notes Report AR4785 Addendum 3
List other parameters	Not applicable	Not applicable	Not applicable

[a] Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ calculated from Table 10-2 of Report AR4785, using the equation:(Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%.

CV, coefficient of variation; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ, lower limit of quantitation; MEDI-1123, tremelimumab; QC, quality control; TE, total error; ULOQ, upper limit of quantitation.

表 22 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（CT-051173 法、AstraZeneca 社 Gaithersburg）のバリデーション結果（CTVR-0150 報告書）

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MEDI1123 Concentrations in Human Serum (Report CTVR-0150).
Method description	In this assay, MEDI1123 is captured by the recombinant CTLA-4 (human CD152 murine IgG2a fusion) antibody coated on a microtiter plate. A mouse monoclonal antibody against human IgG2 that carries a biotin label is used for detection of MEDI1123 bound to the plate. Bound biotin molecules are detected by addition of streptavidin-horseradish peroxidase (SA-HRP) conjugate. Tetramethylbenzidine (TMB) enzyme substrate is added to generate a colorimetric reaction that is measured at a wavelength of 450 nm with wavelength correction set to 650 nm. The MEDI1123 concentration in a sample is determined by interpolation from a standard curve using a five-parameter curve fit with 1/Y weighting relating the color intensity to the concentration of MEDI1123.
Materials used for calibration curve and concentration	Tremelimumab in human serum at final concentrations (in 5% human serum) of 3.05, 4.88, 7.81, 12.50, 20.00, 32.00, 51.20, 81.92, 131.07, 209.72, and 335.54 ng/mL
Validated assay range	156.25 ng/mL to 2621.44 ng/mL in 100% human serum
Material used for QCs and concentration	Tremelimumab in 100% human serum at concentrations of 156.25 (LLOQ-QC), 300.00 (LQC), 500.00 (MQC), 2000.00 (HQC), and 2621.44 (ULOQ-QC) ng/mL
Minimum required dilutions	1:20

表 22　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（CT-051173 法、AstraZeneca 社 Gaithersburg）のバリデーション結果（CTVR-0150 報告書）

Source and lot of reagents	Tremelimumab Lot: [redacted] CD152-mulg (Coat) Lot: [redacted] Biotinylated Mouse Monoclonal Antibody IgG2 Lot: [redacted] Streptavidin-HRP Conjugate Lot: [redacted] Pooled Human Serum Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	Data were fit using a linear adjusted variance weighted five-parameter logistic function.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Table 11-4 of Report CTVR-0150
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-0.9 to 1.4%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 3.1%	
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs:156.25 (LLOQ-QC), 300.00 (LQC), 500.00 (MQC), 2000.00 (HQC), and 2621.44 (ULOQ-QC) ng/mL	-8.6 to 12.3%	Table 11-7 of Report CTVR-0150
	Inter-batch %CV QCs:156.25 (LLOQ-QC), 300.00 (LQC), 500.00 (MQC), 2000.00 (HQC), and 2621.44 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 6.7%	
	Total Error (TE) QCs:156.25 (LLOQ-QC), 300.00 (LQC), 500.00 (MQC), 2000.00 (HQC), and 2621.44 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 16.6%	
Selectivity and matrix effect	Selectivity in Serum from Patients with Various Types of Cancer Selectivity in disease state matrix was evaluated using 24 serum samples from patients diagnosed with various types of cancer. The individual samples were analyzed in an assay together with three replicate spikes of a normal human serum matrix pool. The individual samples and the three pool samples were tested both unspiked and spiked with 250 ng/mL MEDI1123. Each sample was tested in duplicate. The method was considered to be selective for measuring MEDI1123 in human serum from patients with solid tumors if 100% of the unspiked samples measured below the expected LLOQ (156.25 ng/mL) of the assay and if at least 80% of the spiked samples measured within 25% of the mean value of the 3 spiked samples of pooled normal human serum. One hundred percent (100%) of the unspiked serum samples and the unspiked normal human serum pool samples returned values below the LLOQ. All of the spiked serum samples measured between -6.9% and 16.8% of the mean value of the spiked pooled normal human serum samples. The results demonstrate that the method is selective for measuring MEDI1123 in human serum from patients with solid tumors.		Section 6.6 and Table 11-11 of Report CTVR-0150

表 22 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（CT-051173 法、AstraZeneca 社 Gaithersburg）のバリデーション結果（CTVR-0150 報告書）

Interference and specificity	Specificity of tremelimumab measurement was tested in the presence of durvalumab and LY3022855 in prepared QCs. The assay was found to be specific to the measurement of tremelimumab.	Table 11-12 and 11-13 of Report CTVR-0150
Hemolysis effect	Not applicable	Not applicable
Lipemic effect	Not applicable	Not applicable
Dilution linearity and hook effect	Dilution linearity tested and passed at 750 µg/mL (dilution factor = 1000), 75.0 µg/mL (dilution factor = 100), and 7.50µg/mL (dilution factor = 10)	Table 11-9 of Report CTVR-0150
Bench-top/process stability	24 hours in human serum at room temperature	Table 10-10 of Report AR4785
Freeze-Thaw stability	5 cycles in human serum at -70°C	
Long-term storage	Tremelimumab is stable in human serum for 1190 days at -70°C ± 10°C	Appendix 3 of Report CTBR-0248
	Tremelimumab is stable in human serum for 121 days at -20°C ± 5°C	Appendix 3 of Report CTBR-0248
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carry over	Not applicable	Not applicable
Method performance in HIMALAYA		
Assay passing rate	6 out of 6 (100%)	Section 9 of Report CTBR-0248
Standard curve performance	Cumulative bias range: -0.7 to 0.8% (from LLOQ to ULOQ) Cumulative precision: ≤ 2.1%CV (from LLOQ to ULOQ)	Table 2 of Report CTBR-0248
QC performance	Cumulative bias range: -11.5 to 0.0% Cumulative precision: ≤ 9.7%CV TE: ≤ 20.7% [a]	Table 3 of Report CTBR-0248
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for this study	Not Applicable
Study sample analysis/ stability	All standards, QCs, and study samples were analyzed within the established stability of 1190 days at -70°C ± 10°C.	Table 4 of Report CTBR-0248

[a] Total error (TE) calculated from Table 3 of Report CTBR-0248, using the equation of %TE= %CV + |%RE|.

CV, coefficient of variation; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ, lower limit of quantitation; MEDI1123, tremelimumab; QC, quality control; TE, total error; ULOQ, upper limit of quantitation.

表 23 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（CT-051173 法、AstraZeneca 社 Gaithersburg）の改変及びクロスバリデーションの結果（CTVR-0150 報告書）

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Validation of the Quantitative ELISA Assay for Measurement of MED11123 Concentrations in Human Serum (Report CTVR-0150).

表 23 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（CT-051173 法、AstraZeneca 社 Gaithersburg）の改変及びクロスバリデーションの結果（CTVR-0150 報告書）

Changes in Method	There were no changes to the method.		
New validated assay range if any	No Change: 156.25 ng/mL to 2621.44 ng/mL in 100% human serum		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Not applicable	Not applicable
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	Not applicable	
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	Not applicable	Not applicable
	Inter-batch %CV	Not applicable	
	Percent total error (TE)	Not applicable	
Cross-validation	Evaluation of inter-laboratory accuracy was performed using samples prepared and measured by [redacted] and analyzed as unknowns by MedImmune. [redacted] provided MedImmune with 30 serum samples containing MEDI1123 at various concentrations. These samples were shipped on dry ice and were stored at -80 °C f 10°C until thawed prior to analysis for MEDI1123 using MedImmune using the SOP CT 051173. Results generated by MedImmune were compared to the values measured by [redacted]. At least 66.7°/a of MedImmune and [redacted] measured sample values were expected to agree within 30% relative difference. Out of 30 samples, 26 were evaluable for this comparison. Four samples prepared at [redacted] could not tested without an additional dilution due to the narrower dynamic range of the MedImmune assay (156.25 ng/mL to 2621.44 ng/mL at MedImmune vs. 156.25 ng/mL to ng/mL 5000.00 ng/mL at [redacted]). Results shown in Table 11-17 demonstrate 100% agreement between the evaluable results generated by [redacted] and MedImmune.	Not applicable	Section 6.13 of Report CTVR-0150
List other parameters	Not applicable	Not applicable	Not applicable

CV, coefficient of variation; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ, lower limit of quantitation; MEDI1123, tremelimumab; QC, quality control; SOP, standard operating procedure; TE, total error; ULOQ, upper limit of quantitation.

2.7.1.4.3.2 各臨床試験で使用した血清中デュルバルマブ濃度測定法

ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法 IC-P-1284（[redacted] 社）、GCL-399（[redacted] 社）及び M08.MEDI4736.huse.1（[redacted] 社）のライフサイクルに関する情報を表 24 に示す。

IC-P-1284 法（[redacted] 社）のバリデーションの結果を表 25 に示す。[redacted] 社の移転及び分析法の技術移管に際し、分析の真度及び精度を追加で評価した結果を表 26 に示す。

M08.MEDI4736.huse.1 法（[redacted] 社）のバリデーションの結果を表 27 に示す。

GCL-399 法（[redacted] 社）のバリデーションの結果を表 28 に示す。

表 24　　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法のライフサイクルに関する情報

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3
Analyte	Durvalumab	Durvalumab	Durvalumab
Validation type	Full	Full	Full
eCTD reference number	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Method ID	IC-P-1284	M08.MEDI4736.huse.1	GCL-399
Duration of time method is in-use	[redacted] 20[redacted]-present	[redacted] 20[redacted]-present	[redacted] 20[redacted]-present
Bioanalytical site	[redacted], US	[redacted], Inc. [redacted], US	[redacted] Inc. [redacted] US
Matrix	Human serum	Human serum	Human serum
Platform	ECL	ECL	ECL
Format	ECL immunoassay using [redacted] technology	ECL immunoassay using [redacted] technology	ECL immunoassay using [redacted] technology
Stock reference, lot number, expiration date	Not specified	Durvalumab Lot [redacted] exp: [redacted]20[redacted]	Durvalumab Lot [redacted] exp: [redacted]20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	50.0 ng/mL to 3200 ng/mL in 100% human serum	50.0 ng/mL to 1600 ng/mL in 100% human serum	50.0 ng/mL to 1600 ng/mL in 100% human serum
Matrix study population	Normal serum, disease state serum	Normal serum, disease state serum	Disease state serum
Link to reports and applicable amendments	See Module 5.3.1.4 See Validation: Report AR4646 See Tremelimumab interference: Report AR4646 Addendum 1 See cross-validation: Report AR4646 Addendum 2, See Long-term stability: Report AR4646 Addendum 5	See Module 5.3.1.4 See Validation: Report 183708 See Long-term stability: Report 183708 Addendum 2 See Additional precision and accuracy Report 183708 Addendum 3	See Module 5.3.1.4 See Validation: Report SC-14/128-005 See Tremelimumab interference: Report SC-14/128-005 Addendum 1 See Long-term stability: Report SC-14/128-005 Addendum 5

表 24　　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法のライフサイクルに関する情報

	Method validation #1	Method validation #2	Method validation #3
Synopsis of amendment history	Addendum 1: Tremelimumab interference Addendum 2: Cross-validation following relocation Addendum 3: Drug interference Addendum 4: Incurred sample reanalysis Addendum 4, Amendment 1: Corrections Addendum 5: Long-term stability Addendum 6: Drug interference Addendum 7: Testing of blinded non-study samples Addendum 8: Software comparison Addendum 9: Selectivity in pediatric serum	Addendum 1: Assessment of blinded PK samples Addendum 2: Long-term stability Addendum 3: Additional precision and accuracy	Addendum 1: Tremelimumab interference Addendum 2: Interference testing Addendum 3: Interference testing Addendum 4: Testing of blinded samples for the purpose of cross-validation Addendum 5: Long-term stability

ECL, electrochemiluminescence; ID, identification; LLOQ, lower limit of quantitation; [redacted], [redacted]; PK, pharmacokinetic(s); ULOQ, upper limit of quantitation.

表 25　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（IC-P-1284 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Validation Report for the Quantitative Determination of MEDI4736 in Human Serum Using an Electrochemiluminescent (ECL) Assay (Report AR4646). Tremelimumab interference data from: AR4646 Addendum 1: Tremelimumab Drug Interference Study in the Quantitative Determination of MEDI4736 in Human Serum Using an Electrochemiluminescent (ECL) Assay (Report AR4646 Addendum 1). Long-term stability data from: AR4646 Addendum 5: Long-Term Stability (LTS) Studies for the Quantitative Determination of MEDI4736 in Human Serum Using an Electrochemiluminescent (ECL) Assay (Report AR4646 Addendum 5).		
Method description	The method utilizes an ECL assay format to measure the concentration of durvalumab in human serum. Standards, controls, and test samples are incubated with durvalumab anti-Idiotype Antibody (clone AB0470011) Biotin which has been immobilized on an [redacted] Streptavidin Coated Standard MA2400 96-Well Plate. After incubation, unbound material is washed away and durvalumab is detected with anti-TM (clone A8) Sulfotag, visualized with [redacted] Read Buffer T (IX), and read on the [redacted] 2400.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Durvalumab in human serum at final concentrations (incorporating dilutions) of 1.25, 2.50, 5.00, 10.0, 20.0, 40.0, 80.0, 160, and 320 ng/mL.		
Validated assay range	50.0 to 3200 ng/mL in undiluted human serum		
Materials used for QCs and concentration	Durvalumab in human serum at 2.50, 5.00, 20.0, 100, and 160 ng/mL		
Minimum required dilutions	1:20		
Source and lot of reagents	Not specified		
Regression model and weighting	5-parameter logistic curve with adjusted variance weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Table 1 of Report AR4646
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.8 to 2.4%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤10.4%	
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs: 2.50 (LLOQ-QC), 5.00 (LQC), 20.0 (MQC), 100 (HQC), and 160 (ULOQ-QC) ng/mL	0.5 to 12.1%	Table 2 of Report AR4646
	Inter-batch %CV QCs: 2.50 (LLOQ-QC), 5.00 (LQC), 20.0 (MQC), 100 (HQC), and 160 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 3.2%	

表 25 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（IC-P-1284 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

	Total Error (TE) QCs: 2.50 (LLOQ-QC), 5.00 (LQC), 20.0 (MQC), 100 (HQC), and 160 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 15.3%	
Selectivity and matrix effect	9/10 normal human serum samples had concentrations below the LLOQ, 12/12 human serum samples from cancer patients had concentrations below the LLOQ. Following spiking of normal human serum and serum from cancer patients:		Table 3 and Table 4 of Report AR4646
	Acceptable recovery (100 ± 25% for the Low QC) was obtained in 90% (9/10) of the normal human serum individuals evaluated for the low spike. Acceptable recovery (1 00 ± 20% recovery for High QC) was obtained in 100% (10/10) of the normal human serum individuals evaluated for the high spike. Acceptable recovery (100 ± 25% for the Low QC) was obtained in 100% (12/12) of the cancer individual human serum samples evaluated for the low spike. Acceptable recovery (100 ± 20% for the High QC) was obtained in 100% (12/12) of the cancer individual human serum samples evaluated for the high spike.		Table 6 and Table 7 of Report AR4646
Interference and specificity	Interference with tremelimumab tested. There was no evidence of interference in the presence of up to 20 µg/mL tremelimumab in 5% human serum (equivalent to 400 µg/mL in undiluted matrix)		Table 3 of Report AR4646 Addendum 1
Hemolysis effect	Not applicable		Not applicable
Lipemic effect	Not applicable		Not applicable
Dilution linearity and hook effect	To assess the dilutional linearity of durvalumab in human serum, the durvalumab stock standard was spiked into normal human serum pool at a concentration of 160,000 ng/mL followed by the minimum required dilution in assay buffer to 8,000 ng/mL. The 8,000 ng/mL linearity sample was then serially diluted in matrix diluent (5% human serum in assay buffer) down to 0.63 ng/mL in duplicate. Final concentrations to be plated were 8,000 ng/mL, 1000 ng/mL, 120.00 ng/mL, 60.00 ng/mL, 30.00 ng/mL, 10.00 ng/mL, 2.50 ng/mL, and 0.63 ng/mL. A linear response was observed for the dilutions with expected nominal concentrations within the range of quantitation. No hook effect was observed as both 8000 and 1000 ng/mL samples recovered above the limit of quantitation.		Figure 1 of Report AR4646
Bench-top/process stability	24 hours in human serum at room temperature		Table 5 of Report AR4646
Freeze-thaw stability	5 cycles at -70°C ± 10°C		
Long-term storage	Durvalumab in human serum is stable for up to 732 days when stored at -70°C ± 10°C and for 735 days when stored at -20°C ± 5°C.		Table 3 and Table 4 of Report AR4646 Addendum 5
Parallelism	Not assessed		Not applicable
Carryover	Not assessed		Not applicable
Method performance in D4880C00010			

表 25　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（IC-P-1284 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Assay passing rate	10 out of 11 (91%)	Table 4 and Table 5 of Report 6318
Standard curve performance	Cumulative bias range: -7.4 to 9.5% (from LLOQ to ULOQ) [a] Cumulative precision: ≤ 3.8%CV (from LLOQ to ULOQ)	Table 3 of Report 6318
QC performance	Cumulative bias range: -8.8 to 0.4% [b] Cumulative precision: ≤ 11.8%CV TE: ≤ 20.6% [c]	Table 4 of Report 6318
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for this study	Not Applicable
Study sample analysis/ stability	All standards, QCs, and study samples were analyzed within the established stability of 885 days at 70°C ± 10°C.	Table 1 of Report 6318
[a] Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ calculated from Table 3 of Report 6318, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%. [b] Cumulative accuracy (%bias) in QCs calculated from Table 4 of Report 6318, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%. [c] Total error (TE) calculated from Table 4 of Report 6318, using the equation of %TE= %CV + |%RE|.		
Method performance in D4190C00006		
Assay passing rate	98 out of 117 (84%)	Table 6-8 of Report 5276
Standard curve performance	Cumulative bias range: -4.6 to 6.3% (from LLOQ to ULOQ) [a] – runs regressed using ALIS LIMS Cumulative precision: ≤ 6.0%CV (from LLOQ to ULOQ) – runs regressed using ALIS LIMS Cumulative bias range: -2.7 to 2.5% (from LLOQ to ULOQ) [a] – runs regressed using WATSON LIMS Cumulative precision: ≤ 11.2%CV (from LLOQ to ULOQ) – runs regressed using WATSON LIMS	Table 3 and Table 4 of Report 5276
QC performance	Cumulative bias range: -3.6 to -0.4% [b] – runs regressed using ALIS LIMS Cumulative precision: ≤ 9.9%CV – runs regressed using ALIS LIMS TE: ≤ 13.5% [c] – runs regressed using ALIS LIMS Cumulative bias range: -13.2 to -6.7% – runs regressed using WATSON LIMS Cumulative precision: ≤ 2.3%CV – runs regressed using WATSON LIMS TE: ≤ 13.6% [c] – runs regressed using WATSON LIMS	Table 6 and Table 7 of Report 5276
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed for this study	Not Applicable
Study sample analysis/ stability	All standards, QCs, and study samples (except for 13 samples) were analyzed within the established stability of 885 days at 70°C ± 10°C. The 13 samples that exceeded the long-term stability were reported as Non-Reportable Result.	Table 1 of Report 5276

表 25 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（IC-P-1284 法、[redacted]社）のバリデーションの結果

[a]	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ calculated from Table 3 and Table 4 of Report 5276, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%.
[b]	Cumulative accuracy (%bias) in QCs calculated from Table 6 and Table 7 of Report 5276, using the equation of (Observed Concentration – Nominal Concentration)/Nominal Concentration* 100%.
[c]	Total error (TE) calculated from Table 6 and Table 7 of Report 5276, using the equation of %TE= %CV + |%RE|.

CV, coefficient of variation; ECL, electrochemiluminescence; LLOQ, lower limit of quantitation; LTS, long-term stability; [redacted], [redacted]; QC, quality control; %RE, percent relative error; ULOQ, upper limit of quantitation

表 26　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（IC-P-1284 法、[redacted] 社）の改変及びクロスバリデーションの結果（AR4646 報告書補遺 2）

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Addendum 2 to the Method Validation Report for the Quantitative Determination of MEDI4736 in Human Serum Using an Electrochemiluminescent (ECL) Assay (Report AR4646 Addendum 2)		
Changes in Method	On [redacted] 20[redacted] relocated from [redacted] to [redacted]. There were no changes to the method; following relocation, the ECL assay format used for the quantitative determination of durvalumab in human serum was re-qualified by completing 4 assay runs at the new location as described below.		
New validated assay range if any	No change: 50.0 to 3200 ng/mL in 100% human serum		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-1.6 to 8.3%	Table 1 of Report AR4646 Addendum 2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.9%	
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-0.5 to 9.3%	Table 2 of Report AR4646 Addendum 2
	Inter-batch %CV	≤ 11.5%	
	Percent total error (TE)	≤ 18.3%	
Cross-validation	On [redacted] 20[redacted] relocated from [redacted] to [redacted]. All instruments at the new location were fully validated prior to use. Following relocation, the ECL assay format used for the quantitative determination of durvalumab in human serum was re-qualified by completing 4 assay runs. The runs were required to pass overall acceptance criteria before re-initiating sample analysis. This requalification is documented in Addendum 2 to the AR4646 validation report.	Not applicable	Background Section of Report AR4646 Addendum 2
List other parameters	Not applicable	Not applicable	Not applicable

CV, coefficient of variation; ECL, electrochemiluminescent; LLOQ, lower limit of quantitation; QC, quality control; %RE, percent relative error; ULOQ, upper limit of quantitation.

表 27　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（M08.MEDI4736.huse.1 法、[redacted] [redacted] 社）のバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Original validation: Validation Report for the Determination of MEDI4736 in Human Serum by Quantitative ECLA (Report 183708). Long-term stability from: Addendum II to the Report Entitled "Validation Report for the Determination of MEDI4736 in Human Serum by Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA), [redacted] Job Number: 183708" (Report 183708 Addendum 2). Additional precision and accuracy tables from: Addendum III to the Report Entitled "Validation Report for the Determination of MEDI4736 in Human Serum by Quantitative Electrochemiluminescent Assay (ECLA), [redacted] Job Number: 183708" (Report 183708 Addendum 3).		
Method description	This ECL immunoassay method utilized [redacted] technology designed to quantify durvalumab in human serum. Streptavidin Gold Multi Array 96-well [redacted] Plates were blocked with Block/Diluent Buffer for at approximately 1 hour at ambient temperature with non-vigorous shaking. After washing the plates, the working capture solution was added and incubated for 30 minutes ± 5 minutes with non-vigorous shaking at ambient temperature. Plates were washed and standards, controls, and samples were added to the wells. Plates were incubated for 1 hour ± 10 minutes with non-vigorous shaking at ambient temperature. After a washing step, the working SulfoTag conjugate solution was added for 1 hour ± 10 minutes with non-vigorous shaking at ambient temperature. The plate was washed and a TPA-containing read buffer was added to the plate. The plate was read immediately. In the presence of TPA, ruthenium produces a chemiluminescent signal that is triggered when voltage is applied. Durvalumab concentrations were determined on a standard curve obtained by plotting RLUs versus concentration using a 4-parameter logistic curve-fitting program with $1/y^2$ weighting. The calibration curve range of this method was 50.0 ng/mL – 1600 ng/mL in 100% human serum. Calibrators outside the validated range of the assay at 25.0 ng/mL and 2200 ng/mL in 100% human serum were included to serve as anchor points to facilitate curve-fitting.		
Materials used for calibration curve and concentration	Durvalumab in 100% human serum at 25.0, 50.0, 75.0, 100, 150, 200, 300, 400, 600, 800, 1300, 1600, and 2200 ng/mL		
Validated assay range	50.0 ng/mL to 1600 ng/mL in 100% human serum		
Material used for QCs and concentration	Durvalumab in 100% human serum at concentrations of 50.0 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 1200 (HQC), and 1600 (ULOQ-QC) ng/mL		
Minimum required dilutions	1:20		
Source and lot of reagents	Durvalumab (from MedImmune) Lot: [redacted] AB 0470011-Biotin (labeled at [redacted]) Lot: [redacted] Anti-TM, clone A8-STAG (labeled at [redacted]) Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	Durvalumab concentrations are determined on a standard curve obtained by plotting RLUs versus concentration using a 4-parameter logistic curve-fitting program with $1/Y^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	11	Table 2 of Report 183708

表 27 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（M08.MEDI4736.huse.1 法、[redacted] [redacted] 社）のバリデーションの結果

during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.80 to 4.67%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.69%	
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs: 50.0 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 1200 (HQC), and 1600 (ULOQ-QC) ng/mL Quick Plex [redacted]	-4.50 to 17.8% -17.1 to 0.00%	Table 1 and Table 2 of Report 183708 Addendum 3
	Inter-batch %CV QCs: 50.0 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 1200 (HQC), and 1600 (ULOQ-QC) ng/mL Quick Plex [redacted]	≤ 10.6% ≤ 12.8%	
	Total Error (TE) QCs: 50.0 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 1200 (HQC), and 1600 (ULOQ-QC) ng/mL Quick Plex [redacted]	≤ 29.4% ≤ 27.4	Table 4 and Table 5 Report 183708 Addendum 3
Selectivity and matrix effect	To assess possible matrix effects, 20 individual lots of blank diseased state (cancer) human serum were spiked with durvalumab (prepared in 100% human serum and diluted to the minimum dilution) at a concentration of 80.0 ng/mL (in 100% human serum). Matrix effects samples were analyzed in replicates of one (2 wells) on Plates 14-16. A blank of each individual lot was also analyzed in replicates of one. All 20 individual lots met the following criteria: the observed mean concentration of the QC sample must have been within ± 25.0% of the nominal value with precision ≤ 25.0%. Matrix effects were acceptable as at least 80% of the lots tested met the above criteria. The blank lots met the following acceptance criteria: the observed mean concentration of the blank matrix must have been < LLOQ in at least 80% of the lots tested.		Table 8 of Report 183708
Interference and specificity	Not assessed		Not applicable
Hemolysis effect	Not applicable		Not applicable
Lipemic effect	Not applicable		Not applicable
Dilution linearity and hook effect	The maximum validated dilution integrity is 1:10,000 (overall dilution of 1:200,000) as the QC samples met the following criteria: the observed concentrations of at least two thirds of the within-range QC samples should not have deviated by more than ± 20.0% of the nominal value with precision ≤ 20.0%.		Table 10 of Report 183708

表 27 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（M08.MEDI4736.huse.1 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Bench-top/process stability	24 hours in human serum at ambient temperature 72 hours in human serum at 2°C to 8°C Processed sample stability: Durvalumab is stable in 1:20 diluted human serum for at least 27.5 hours at 2°C to 8°C	Table 11 and Table 12 of Report 183708 Table 16 of Report 183708
Freeze-Thaw stability	6 cycles in 100% human serum at -80°C/ambient temperature	Table 13 of Report 183708
Long-term storage	Durvalumab is stable in human serum for 721 days at -80°C and at -20°C	Table 5 of Report 183708 Addendum 2
Parallelism	Not assessed	Not applicable
Carry over	Not assessed	Not applicable
Method performance in HIMALAYA		
Assay passing rate	94%, including incurred sample reanalysis	Table 1 of Report 186532
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.93 to 6.03% Cumulative precision: ≤ 3.87%CV	Table 6 of Report 186532
QC performance	Cumulative bias range: 2.49 to 11.47% Cumulative precision: ≤ 8.21%CV TE: ≤ 19.68% [a]	Table 7 of Report 186532
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 6.57% (215) of study samples and 96.7 % of samples met the pre-specified criteria.	Table 12 of Report 186532
Study sample analysis/ stability	All standards, QCs, and remaining study samples were analyzed within the established stability of 885 days at 70°C ± 10°C.	Bioanalytical Summary of Report 186532

[a] Total error (TE) calculated from Table 7 of Report 186532, using the equation of %TE= %CV + |%RE|.

CV, coefficient of variation; ECL, electrochemiluminescence; HQC, high QC; LLOQ, lower limit of quantitation; LQC, low QC; MQC, mid-QC; [redacted], [redacted] QC, quality control; %RE, percent relative error; RLU, relative light unit; TPA, tripropylamine; ULOQ, upper limit of quantitation.

表 28 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（GCL-399 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name, and amendments	Original validation: GCL-399: An ECL Method for Quantitative Determination of MEDI4736 in Human Serum (Report SC-14/128-005). Tremelimumab interference data from: Addendum 1 to GCL-399: An ECL Method for Quantitative Determination of MEDI4736 in Human Serum (Report SC-14/128-005 Addendum 1). Long-term stability data from: Addendum 5 to GCL-399: An ECL Method for Quantitative Determination of MEDI4736 in Human Serum (Report SC-14/128-005 Addendum 5).

表 28　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（GCL-399 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Method description	QCs were prepared by spiking MEDI4736 into human serum. QC and validation study samples were diluted 1:20 in assay buffer (MRD). Standards, QCs, and validation study samples were added to a plate coated with a biotinylated anti idiotypic. After capture of durvalumab to the immobilized antibody, unbound materials were removed by a wash step. Ruthenium labeled anti-TM was added for detection of captured durvalumab. Tripropylamine read buffer was added to the plate. Ruthenium emits light at 620 nm when electrically stimulated and co-reacts with the tripropylamine buffer to enhance the electrochemiluminescent signals (ECL units). The results were directly proportional to the amount of durvalumab bound by the capture reagent. The ECL versus concentration relationship was regressed according to a 5-parameter logistic (Marquardt) regression model with a weighting factor of $1/Y^2$.		
Materials used for calibration curve and concentration	Durvalumab in 100% human serum at 25, 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1600, 2000, 3200 ng/mL (1.25 to 160 ng/mL post-MRD)		
Validated assay range	50 ng/mL to 1600 ng/mL in 100% human serum (2.5 ng/mL to 80 ng/mL post MRD)		
Material used for QCs and concentration	Durvalumab in 100% human serum at concentrations of 50 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 1200 (HQC), and 1600 (ULOQ-QC) ng/mL		
Minimum required dilutions	1:20		
Source and lot of reagents	Durvalumab (MedImmune) Lot: [redacted] Biotinylated anti-durvalumab capture antibody ([redacted]) Lot: [redacted] Ruthenylated anti-TM detection antibody ([redacted]) Lot: [redacted] Human Serum ([redacted]) Lot: [redacted]		
Regression model and weighting	The ECL versus concentration relationship was regressed according to a 5-parameter logistic (Marquardt) regression model with a weighting factor of $1/Y^2$.		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Table 2 of Report SC-14/128-005
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-7.5 to 6.2%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.6%	
QCs performance during accuracy and precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs: 50 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 1200 (HQC), and 1600 (ULOQ-QC) ng/mL	-14.8 to -0.3%	Table 3 to Table 7 of Report SC-14/128-005
	Inter-batch %CV QCs: 50 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 1200 (HQC), and 1600 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 15.8%	
	Total Error (TE) [a] QCs: 50 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 1200 (HQC), and 1600 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 28.8%	

表 28 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（GCL-399 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Selectivity and matrix effect	Passed: 85% (17 of 20) cancer sera lots tested met the acceptance criteria (which were: spiked controls should have been within acceptance criteria set post accuracy and precision, unspiked samples should have had concentrations < LLOQ, at least 80% of the lots tested must have met criteria)	Table 10 of Report SC-14/128-005
Interference and specificity	Interference with tremelimumab tested. There was no evidence of interference in the presence of up to 300 µg/mL tremelimumab. The % Difference from Spike Control ranged from -6.3% to 3.2%.	Table 4 of Report SC-14/128-005 Addendum 5
Hemolysis effect	Not applicable	Not applicable
Lipemic effect	Not applicable	Not applicable
Dilution linearity and hook effect	Samples can be diluted 1:200,000 inclusive of the 1:20 MRD	Table 9 of Report SC-14/128-005
Bench-top/process stability	24 hours in human serum at 20°C to 25°C 72 hours at 2°C to 8°C	Table 11 of Report SC-14/128-005
Freeze-Thaw stability	6 cycles in human serum at -60°C to -85°C and at -10°C to -35°C (samples were frozen for at least 12 hours and allowed to thaw in each cycle)	Table 12 of Report SC-14/128-005
Long-term storage	Durvalumab in human serum is stable for up to 885 days when stored at -60°C to -85°C and for 298 days when stored at -10°C to -35°C.	Table 4 of Report SC-14/128-005 Addendum 5
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carry over	Not applicable	Not applicable
Method performance in study D4190C00022		
Assay passing rate	75 out of 97 (77%)	Table 1 of Report SC-15/128-034
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.0 to 4.3% Cumulative precision: ≤ 10.5%CV	Table 2 of Report SC-15/128-034
QC performance	Cumulative bias range: -5.4 to -3.5% Cumulative precision: ≤ 13.6%CV Total error: ≤ 19.0% [a]	Table 4 of Report SC-15/128-034
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was not performed in this study.	Not Applicable
Study sample analysis/ stability	Nine samples not extracted within establish LT stability (885 days) and were reported as “NR” (Not Reportable, with a comment). Two samples not extracted within establish FT stability (6 cycles) and were reported as “NR” (Not Reportable, with a comment).	Section 3 of Report SC-15/128-034
[a] Total error calculated from Table 4 of Report SC-14/128-005, using the equation of %TE= %CV + |%RE|.		

CV, coefficient of variation; ECL, electrochemiluminescence; HQC, h gh QC; LLOQ, lower limit of quantitation; LQC, low QC; MQC, mid-QC; [redacted], [redacted]; QC, quality control; %RE, percent relative error; RLU, relative light unit; TPA, tripropylamine; ULOQ upper limit of quantitation.

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]

2.7.2　臨床薬理試験
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 7
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.1.1 緒言 9
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 臨床試験の概要表 11
2.7.2.2.2 試験の記述的要約 14
2.7.2.2.2.1 評価資料 14
2.7.2.2.2.1.1 HIMALAYA 試験 14
2.7.2.2.2.1.2 D4880C00010 試験 23
2.7.2.2.2.1.3 D4190C00022 試験 26
2.7.2.2.2.2 参考資料 33
2.7.2.2.2.2.1 D4190C00006 試験 33
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.2.3.1 患者におけるトレメリムマブの PK 39
2.7.2.3.1.1 トレメリムマブの PK の試験を通した比較 39
2.7.2.3.1.2 トレメリムマブの PPK 40
2.7.2.3.1.2.1 トレメリムマブの PPK モデル 41
2.7.2.3.1.3 内因性要因及び外因性要因がトレメリムマブの PK に及ぼす影響 44
2.7.2.3.1.3.1 特定された共変量がトレメリムマブの PK に及ぼす影響 44
2.7.2.3.1.3.2 臨床的に注目すべきその他の共変量の影響 45
2.7.2.3.2 患者におけるデュルバルマブの PK 47
2.7.2.3.2.1 デュルバルマブ試験を通しての PK 47
2.7.2.3.2.2 デュルバルマブの PPK 49
2.7.2.3.2.2.1 デュルバルマブの PPK モデル 49
2.7.2.3.2.3 内因性及び外因性要因がデュルバルマブの PK に及ぼす影響 52
2.7.2.3.2.3.1 特定された共変量がデュルバルマブの PK に及ぼす影響 52
2.7.2.3.2.3.2 臨床的に注目すべきその他の共変量の影響 53
2.7.2.3.3 薬力学 55
2.7.2.3.3.1 sPD-L1 55
2.7.2.3.3.2 増殖性 T 細胞 55
2.7.2.3.4 曝露-反応解析 55
2.7.2.3.4.1 曝露-有効性解析 56
2.7.2.3.4.1.1 OS 56
2.7.2.3.4.1.2 PFS 64
2.7.2.3.4.2 曝露-安全性解析 67
2.7.2.3.4.2.1 因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象 69
2.7.2.3.4.2.2 因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象 71

2.7.2.3.4.2.3 デュルバルマブの投与中止に至った有害事象 ... 73
2.7.2.3.4.3 有効性及び安全性評価項目に及ぼす体重の影響 ... 75
2.7.2.3.4.4 濃度-QTc 関係 ... 75
2.7.2.3.4.5 曝露-反応解析の結論 ... 77
2.7.2.3.5 薬物相互作用 ... 77
2.7.2.3.6 用量設定の根拠 ... 77
2.7.2.4 特別な試験 ... 79
2.7.2.4.1 トレメリムマブの免疫原性 ... 79
2.7.2.4.1.1 トレメリムマブの免疫原性のリスク評価 ... 80
2.7.2.4.1.2 トレメリムマブ製剤ロットのトレーサビリティ ... 80
2.7.2.4.1.3 トレメリムマブの免疫原性の検討方法 ... 80
2.7.2.4.1.4 トレメリムマブの免疫原性の結果 ... 80
2.7.2.4.1.4.1 個々の試験におけるトレメリムマブの免疫原性の結果 ... 80
2.7.2.4.1.4.2 全試験を通してのトレメリムマブの免疫原性の評価 ... 84
2.7.2.4.2 デュルバルマブの免疫原性 ... 85
2.7.2.4.2.1 デュルバルマブの免疫原性のリスク評価 ... 85
2.7.2.4.2.1.1 デュルバルマブの免疫原性の患者に関連するリスク因子 ... 85
2.7.2.4.2.1.2 デュルバルマブの免疫原性の製剤に関連するリスク因子 ... 86
2.7.2.4.2.2 デュルバルマブの製剤ロットのトレーサビリティ ... 86
2.7.2.4.2.3 デュルバルマブの免疫原性の検討方法 ... 87
2.7.2.4.2.3.1 臨床試験における ADA 測定方針の概要 ... 87
2.7.2.4.2.3.2 臨床試験におけるデュルバルマブの ADA 及び nAb に関する生体試料分析法 ... 88
2.7.2.4.2.3.3 デュルバルマブの免疫原性評価用試料の採取計画 ... 89
2.7.2.4.2.4 デュルバルマブの免疫原性の結果 ... 89
2.7.2.4.2.4.1 個々の試験におけるデュルバルマブの免疫原性の結果 ... 89
2.7.2.4.2.4.2 全試験を通してのデュルバルマブの免疫原性の評価 ... 93
2.7.2.4.2.5 デュルバルマブの免疫原性が PK、薬力学、安全性及び有効性に及ぼす影響 ... 96
2.7.2.4.2.5.1 デュルバルマブの免疫原性が PK に及ぼす影響 ... 96
2.7.2.4.2.5.2 デュルバルマブの免疫原性が薬力学に及ぼす影響 ... 96
2.7.2.4.2.5.3 デュルバルマブの免疫原性が安全性に及ぼす影響 ... 96
2.7.2.4.2.5.4 デュルバルマブの免疫原性が有効性に及ぼす影響 ... 96
2.7.2.4.2.6 デュルバルマブの免疫原性の考察及び結論 ... 98
2.7.2.4.2.6.1 デュルバルマブの免疫原性の結論 ... 98
2.7.2.4.2.6.2 市販後のデュルバルマブの免疫原性の監視計画 ... 98
2.7.2.4.2.6.3 デュルバルマブの免疫原性アッセイのライフサイクルマネジメント ... 98
2.7.2.5 付録 ... 98

表目次

表 1 臨床試験一覧 ... 12
表 2 HIMALAYA 試験の PK 解析対象集団における各評価時点の血清中トレメリムマブ濃度（μg/mL）の要約 ... 15

表 3 HIMALAYA 試験の PK 解析対象集団における各評価時点の血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の要約 17
表 4 HIMALAYA 試験の安全性解析対象集団におけるトレメリムマブの ADA の要約 19
表 5 HIMALAYA 試験の安全性解析対象集団におけるデュルバルマブの ADA の要約 21
表 6 D4190C00022 試験の進行 uHCC 患者にトレメリムマブを点滴静注したときのトレメリムマブの PK パラメータの要約（パート 2 及び 3 の PK 解析対象集団） 26
表 7 D4190C00022 試験の進行 uHCC 患者にデュルバルマブを Q4W で点滴静注したときのデュルバルマブの PK パラメータの要約（パート 2 及び 3 の PK 解析対象集団） 28
表 8 デュルバルマブとトレメリムマブを併用投与したときのトレメリムマブの用量補正した PK パラメータ（D4190C00006 試験） 34
表 9 デュルバルマブとトレメリムマブを併用投与したときのデュルバルマブの用量補正した PK パラメータ（D4190C00006 試験） 35
表 10 単剤療法及びデュルバルマブとの併用療法時における血清中トレメリムマブ濃度の要約（PK 解析対象集団） 39
表 11 体重四分位別のトレメリムマブの曝露量（HIMALAYA 試験の T300+D 群） 45
表 12 単剤療法及びトレメリムマブとの併用療法時における血清中デュルバルマブ濃度の要約（PK 解析対象集団） 48
表 13 体重四分位別のデュルバルマブの曝露量（HIMALAYA 試験の T300+D 群） 53
表 14 OS の Cox 比例ハザードモデルの最終モデルにおけるパラメータの要約 62
表 15 PFS の Cox 比例ハザードモデルにおけるパラメータの要約 67
表 16 様々な曝露量指標が因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約 70
表 17 様々な曝露量指標が因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約 72
表 18 様々な曝露量指標がデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約 74
表 19 ベースライン時の体重の四分位数により層別化した有害事象の発現確率 75
表 20 ΔQTcF に対するトレメリムマブ又はデュルバルマブの血清中濃度の影響を評価した線形混合効果モデルのパラメータ推定値 76
表 21 トレメリムマブ又はデュルバルマブの実測の C_{max} における予測 ΔQTcF 76
表 22 個々の試験の投与経路、用法及び用量、ADA 評価用試料採取時点及びトレメリムマブの免疫原性の結果の概要 81
表 23 トレメリムマブに対する ADA の要約 84
表 24 臨床試験で使用したデュルバルマブの製剤ロット番号 87
表 25 デュルバルマブの ADA を分析した検査機関 89

表 26 デュルバルマブの nAb を分析した検査機関 89
表 27 個々の試験の投与経路、用法及び用量、ADA 評価用試料採取時点及びデュルバルマブの免疫原性の結果の概要 90
表 28 HIMALAYA 試験、HCC 併合コホート及び pan-tumor 併合コホートにおけるデュルバルマブに対する ADA の要約 94
表 29 個々の試験のトレメリムマブの主要な PK パラメータ 100
表 30 個々の試験のトレメリムマブの AUC（幾何平均値） 103
表 31 個々の試験のデュルバルマブの主要な PK パラメータ 104
表 32 個々の試験のデュルバルマブの AUC（幾何平均値） 107
表 33 デュルバルマブに対する ADA 陽性率及び抗体価の時点毎の要約 109
表 34 トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルのパラメータ推定値 111
表 35 デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルのパラメータ推定値 111

図目次

図 1 D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 における療法群別の CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数（cells/mm^3）の経時的変化 31
図 2 D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 における療法群別の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数（cells/mm^3）の経時的変化 32
図 3 最良総合効果で分類した D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の患者における 15 日目の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数（cells/mm^3） 33
図 4 デュルバルマブとトレメリムマブを併用で静脈内投与したときのトレメリムマブの用量別の初回投与後のトレメリムマブの平均（SD）血清中濃度推移（D4190C00006 試験） 35
図 5 デュルバルマブとトレメリムマブを併用で静脈内投与したときのデュルバルマブの用量別の初回投与後のデュルバルマブの平均（SD）血清中濃度推移（D4190C00006 試験） 36
図 6 トレメリムマブの用量ごとの用量漸増期に組み入れられた患者におけるベースライン補正した CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数（中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル） 38
図 7 血清中トレメリムマブ濃度の最終モデルにおける診断プロット（実測値 vs 予測値） 42
図 8 トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおける診断プロット（残差 vs 予測値［左］及び残差 vs 投与後経過時間［右］） 43
図 9 トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおける pcVPC（HIMALAYA 試験） 43
図 10 トレメリムマブの CL に共変量が与える影響 44

図 11 トレメリムマブの V_1 に共変量が与える影響 45
図 12 ADA 発現分類別のトレメリムマブの AUC（HIMALAYA 試験の T300+D 群） .. 47
図 13 デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルにおける診断プロット（上段：実測値 vs 予測値、下段：残差 vs 予測値［左］及び残差 vs 投与後経過時間［右］） 50
図 14 デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルにおける pcVPC（HIMALAYA 試験） 51
図 15 デュルバルマブの CL_{ss} に共変量が与える影響 52
図 16 デュルバルマブの V_1 に共変量が与える影響 53
図 17 ADA 発現分類別のデュルバルマブの AUC（HIMALAYA 試験の T300+D 群） .. 54
図 18 初回投与後のトレメリムマブの曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線 57
図 19 初回投与後のデュルバルマブの曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線 59
図 20 定常状態のデュルバルマブの曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線 61
図 21 有意な共変量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線（左：AST、右：NLR） 63
図 22 OS の Cox 比例ハザードモデルの最終モデルにおけるフォレストプロット 63
図 23 初回投与後のトレメリムマブの曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線 64
図 24 定常状態のデュルバルマブの曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線 66
図 25 特定の有害事象の有無で層別化した初回投与後のトレメリムマブの AUC の分布 68
図 26 特定の有害事象の有無で層別化した初回投与後のデュルバルマブの AUC の分布 69
図 27 因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現確率とトレメリムマブ及びデュルバルマブの初回投与後の AUC の関係 70
図 28 因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現確率とトレメリムマブ及びデュルバルマブの初回投与後の AUC の関係 72
図 29 デュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現確率とデュルバルマブの初回投与後の AUC の関係 74
図 30 免疫測定法による結果判定のフローチャート 88
図 31 デュルバルマブに対する ADA 発現で層別した OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験 T300+D 群） 97
図 32 デュルバルマブに対する ADA 発現で層別した PFS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験 T300+D 群） 97

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Anti-drug antibody：抗薬物抗体
ALB	Serum albumin：血清中アルブミン
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-28}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to day 28：投与後 0 時間から 28 日までの AUC
AUC_{0-inf}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity：投与後 0 時間から無限時間までの AUC
AUC_{0-t}	Area under the serum concentration-time curve from time 0 to t hours：投与後 0 時間から t 時間までの AUC
AUC_{dose1}	Area under the serum concentration-time curve following the first dose：初回投与後の AUC
AUC_{ss}	Area under the serum concentration-time curve at steady state：定常状態における AUC
BLQ	Below the limit of quantitation：定量下限未満
CD	Cluster of differentiation ：白血球分化抗原（群）
CL	Clearance：全身クリアランス
CL_{ss}	Clearance at steady state：定常状態における全身クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
$C_{max,dose1}$	Maximum serum concentration following the first dose：初回投与後の C_{max}
$C_{max,ss}$	Maximum serum concentration at steady state：定常状態における C_{max}
C_{min}	Minimum serum concentration：最低血清中濃度
$C_{min,dose1}$	Minimum serum concentration following the first dose：初回投与後の C_{min}
$C_{min,ss}$	Minimum serum concentration at steady state：定常状態における C_{min}
CR	Complete response：完全奏効
CrCL	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
C_{trough}	Trough serum concentration：血清中トラフ濃度
CV	Coefficient of variation：変動係数
CWRES	Conditional weighted residuals
D	Durvalumab：デュルバルマブ
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HBV	Hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCC	Hepatocellular carcinoma：肝細胞癌
HCV	Hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
irRC	Immune-related response criteria：免疫療法の治療効果判定基準

略語及び専門用語	用語の説明
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	Intravenous(ly)：持続静脈内（投与）
LDH	Lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
mAb	Monoclonal antibody：モノクローナル抗体
nAb	Neutralizing antibody：中和抗体
NLR	Neutrophil-to-lymphocyte ratio：好中球／リンパ球比
NONMEM	Nonlinear mixed effects modeling：非線形混合効果モデル
NSCLC	Non-small cell lung cancer：非小細胞肺癌
OS	Overall survival：全生存期間
pcVPC	Prediction-corrected visual predictive check：母集団予測値で補正した VPC
PD	Progression of disease：病勢進行
PD-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPK	Population pharmacokinetic(s)：母集団薬物動態
PR	Partial response：部分奏効
Q	Intercompartmental clearance：コンパートメント間のクリアランス
Q2W	Every 2 weeks：2 週間ごと
Q4W	Every 4 weeks：4 週間ごと
Q12W	Every 12 weeks：12 週間ごと
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数について補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula：心拍数について Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula：心拍数について Fridericia 式で補正した QT 間隔
ΔQTcF	Change from baseline value of QTcF：QTcF の変化量
SCLC	Small cell lung cancer：小細胞肺癌
SD	Standard deviation：安定
SoC	Standard of care chemotherapy：標準化学療法
sPD-L1	Soluble programmed cell death ligand-1：可溶性 PD-L1
T	Tremelimumab：トレメリムマブ
T_{max}	Time to maximum serum concentration, Log maximum magnitude change in CL：最高血清中濃度到達時間、時間依存性 CL 最大変化量の対数値
UC	Urothelial carcinoma：尿路上皮癌
uHCC	Unresectable hepatocellular carcinoma：切除不能な肝細胞癌
V_1	Central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積
V_2	Peripheral volume of distribution：末梢コンパートメントの分布容積
VPC	Visual predictive check：視覚的事後予測性能評価

2.7.2.1 背景及び概観

アストラゼネカは、uHCC 患者の治療薬として、デュルバルマブ（IMFINZI™、MEDI4736）の単剤療法及びトレメリムマブ（MEDI1123）の単回プライミング投与との併用療法を開発中である。

2.7.2.1.1 緒言

本概要には、uHCC 患者の治療薬として、デュルバルマブとトレメリムマブ 300 mg 単回プライミング投与との併用療法による適応取得を目的とした承認申請を支持する臨床薬理データを要約する。

デュルバルマブの PK 及び薬力学の特性は十分に明らかにされており、最新の添付文書に要約されている。本申請資料では、トレメリムマブ及びデュルバルマブの PPK 解析及び曝露-反応解析のみならず、最新の PK、薬力学、及び免疫原性データを示し、本申請を支持することを目的とする。

臨床薬理データとして、評価資料 3 試験（D419CC00002 試験［以降、HIMALAYA 試験］、D4880C00010 試験及び D4190C00022 試験）及び参考資料 1 試験（D4190C00006 試験）の結果を示す。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

本項に記載する試験に参加した患者を対象に、トレメリムマブ及びデュルバルマブの PK を評価した。なお、これらの試験の中には本申請の臨床データパッケージに含まれない試験が含まれていることに注意されたい。

ISS に含まれる PK／ADA データ、及び PPK 解析に用いたデータは、以下に示す試験のデータを用いた。大部分の試験からはトレメリムマブとデュルバルマブ両方のデータが得られたが、一部の試験ではトレメリムマブ又はデュルバルマブのみのデータが得られた。

- HIMALAYA 試験（第 III 相試験）
- D4190C00022 試験（第 I/II 相試験）
- PACIFIC 試験（第 III 相試験）：デュルバルマブのデータのみ
- DETERMINE 試験（第 IIb 相試験）：トレメリムマブのデータのみ
- ATLANTIC 試験（第 II 相試験）：デュルバルマブのデータのみ
- D4884C00001 試験（第 II 相試験）
- CD-ON-MEDI4736-1108 試験（第 I/II 相試験）：デュルバルマブのデータのみ
- D4190C00006 試験（第 Ib 相試験）
- D4190C00002 試験（第 I 相試験）
- D4190C00010 試験（第 I 相試験）

ISS にのみ含まれる PK／ADA のデータとして、以下に示す試験のデータを用いた。

- MYSTIC 試験（第 III 相試験）
- ARCTIC 試験（第 III 相試験）

- EAGLE 試験（第 III 相試験）
- NEPTUNE 試験（第 III 相試験）
- DANUBE 試験（第 III 相試験）
- KESTREL 試験（第 III 相試験）
- D4190C00021 試験（第 II 相試験）
- HAWK 試験（第 II 相試験）：デュルバルマブのデータのみ
- CONDOR 試験（第 II 相試験）
- D4190C00011 試験（第 I 相試験）

PPK 解析に用いたデータにのみ含まれるデータとして、以下に示す試験のデータを用いた。

- POSEIDON 試験（第 III 相試験）
- CASPIAN 試験（第 III 相試験）

HIMALAYA 試験、D4880C00010 試験及び D4190C00022 試験は本申請の評価資料であり、D4190C00006 試験は本申請の参考資料である。全ての試験は 18 歳以上の男女の進行固形癌患者を対象に実施した。

HIMALAYA 試験、D4880C00010 試験、D4190C00022 及び D4190C00006 試験から得られた PK、薬力学（利用可能であれば）、及び免疫原性データを 2.7.2.2 項に要約する。

本概要には、以下の詳細な要約を記載する。

- トレメリムマブ又はデュルバルマブ単剤療法、あるいはトレメリムマブとデュルバルマブ併用療法時の PK、薬力学（利用可能であれば）及び免疫原性の特性を評価するために用いた臨床試験（2.7.2.2 項）
- トレメリムマブ（2.7.2.3.1.1 項）及びデュルバルマブ（2.7.2.3.2.1 項）に関する PK 解析結果の全試験を通しての比較
- トレメリムマブの PK に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の評価を含む、トレメリムマブ単剤療法時及びデュルバルマブとの併用療法時のトレメリムマブの PPK 解析モデルの説明（2.7.2.3.1.2 項）
- デュルバルマブの PK に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の評価を含む、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験のデータを追加したデュルバルマブの最新の PPK 解析モデル（2.7.2.3.2.2 項）
- HIMALAYA 試験におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブの曝露量が有効性及び安全性に及ぼす影響の評価（2.7.2.3.4 項）
- トレメリムマブ及びデュルバルマブの免疫原性データ（それぞれ 2.7.2.4.1 項及び 2.7.2.4.2 項）

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床試験の概要表

本概要に含まれる臨床試験を表 1 に要約する。各臨床試験の治験総括報告書の要約は、個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照すること。

表 1　　臨床試験一覧

Study	DCO	Objectives of study	Study design and type of control	Route of administration and dosage regimen	
Pivotal studies					
HIMALAYA Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA)	27 Aug 2021	Efficacy and safety of durvalumab and tremelimumab in combination versus durvalumab alone and sorafenib as SoC	randomized open-label	Durvalumab 1500 mg Q4W	
				Durvalumab 1500 mg Q4W Tremelimumab 300 mg single dose	
				Durvalumab 1500 mg Q4W Tremelimumab 75 mg 4 doses	
				Sorafenib (SoC) 400 mg BID	
D4880C00010 A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumor Activity when given as a monotherapy of Tremelimumab or Tremelimumab in combination with MEDI4736 in Japanese Patients with Advanced Solid Malignancies, and when given as a monotherapy of tremelimumab in Second- or Third-line Treatment of Japanese Subjects with Unresectable Pleural or Peritoneal Malignant Mesothelioma	[redacted] 2017	Safety, tolerability, PK	Open-label	Dose escalation phase: Tremelimumab 3 mg/kg Q4W or Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W	
				Combination phase: (1) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W for 3 doses, and Durvalumab 15 mg/kg Q4W for 13 doses (2) Tremelimumab 1 mg/kg Q4W + Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses followed by Durvalumab 10 mg/kg Q2W for up to 22 doses (3) Tremelimumab 75 mg Q4W for 4 doses, and Durvalumab 1500 mg Q4W for 13 doses	
				Malignant Mesothelioma phase: Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W	
D4190C00022 A study of safety, tolerability, and clinical activity of durvalumab and	06 Nov 2020	Safety, tolerability,	Open-label, multiple-arm, randomized	*Part 1*	Tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + Durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

表 1　　臨床試験一覧

Study	DCO	Objectives of study	Study design and type of control	Route of administration and dosage regimen	
tremelimumab administered as monotherapy, or durvalumab in combination with tremelimumab or bevacizumab in subjects with advanced uHCC		efficacy, PK, and immunogenicity		*Part 2A & China Cohort*	Durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W Tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + Durvalumab IV 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
				Part 2B	Tremelimumab IV 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab IV 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
Supporting study					
D4190C00006 Phase Ib open-label study to evaluate the safety and tolerability of durvalumab (MEDI4736) in combination with tremelimumab in subjects with advanced NSCLC	[redacted] 20[redacted] [a] 19 Nov 2019	Safety, tolerability, and efficacy of durvalumab in combination with tremelimumab	Open-label	*Dose-escalation phase - combination*	
				Durvalumab IV 3-20 mg/kg Q4W or 10 mg/kg Q2W + Tremelimumab IV 1-10 mg/kg Q4W for 6 doses, then Q12W for 3 doses	
				Dose-expansion phase - combination:	
				Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses then IV 20 mg/kg Q4W for 9 doses + Tremelimumab 1 mg/kg Q4W for 4 doses	

[a] For Study 06, an NCA was done for an interim dataset (DCO [redacted] 20[redacted]). As the final dataset (DCO 19 November 2019) only had 343 additional samples (all in the dose-expansion phase) compared to the interim, it was determined that an additional NCA for the final dataset was not required. This was supported by the sparse sampling in the dose-expansion phase patients (~2 samples per patient per treatment), which would contribute little to no value to a NCA, which typically relies on intense sampling in order to accurately estimate key PK parameters such as half-life and AUC. Therefore, only the results of the interim NCA are presented.

AUC, area under the serum concentration-time curve; DCO, data cutoff; IV, intravenous; NCA, non-compartmental analysis; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; SoC, standard of care

2.7.2.2.2 試験の記述的要約

2.7.2.2.2.1 評価資料

2.7.2.2.2.1.1 HIMALAYA 試験

試験デザイン、患者集団及び投与

本試験は、進行 uHCC 患者に対する一次治療としてのデュルバルマブ及びトレメリムマブの無作為化非盲検多施設共同第 III 相試験である。

患者を以下の 4 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けた（1:1:1:1）。

- トレメリムマブ 300 mg × 1 回投与 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W（T300+D）
- トレメリムマブ 75 mg Q4W × 4 回投与 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W（T75+D）
- デュルバルマブ 1500 mg Q4W（D）
- ソラフェニブ 400 mg BID（SoC）

患者を大血管浸潤の有無、肝疾患の病因（HBV が確認された患者 vs HCV が確認された患者 vs その他の患者）、及び ECOG PS（0 vs 1）により層別化した。

D4190C00022 試験の結果に基づくベネフィット・リスク評価後、T75+D 投与群の組み入れを中止し（中止時点でこの群に 155 例を無作為割付け済）、予定症例数を 1200 例から 1310 例に増やした（詳細については第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書を参照）。その後、目標患者総数は 1155 例（各群 385 例）として、残りの 3 つの投与群（T300+D、D、SoC）に 1:1:1 の比率で患者を無作為割付けた。

試験対象集団には、組織病理検査に基づき uHCC であることが確認された、肝機能が保持され（Child-Pugh 分類が A）、Barcelona Clinic Liver Cancer の病期分類が B（局所療法の適応とならない）又は C、ECOG PS スコアが 0 又は 1 であり、余命が 12 週超で、uHCC に対する全身療法歴のない、成人患者（18 歳以上）を含めた。

合計 1324 例は以下の投与群に無作為に割付けられた。

- T300+D 393 例
- T75+D 153 例
- D 389 例
- SoC 389 例

PD の確認、許容できない毒性、又は中止基準に該当するまで、無作為に割り付けられた投与レジメンで投与した。

PK

PK の要約表及び図は、第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.6、表 14.3.9.7、表 14.3.9.8、表 14.3.9.9、図 14.3.9.1、図 14.3.9.2、表 16.2.9.7、表 16.2.9.8 を参照。

トレメリムマブの PK

トレメリムマブの PK データは 528 例（T300+D 群 386 例、T75+D 群 142 例）で得られた。治験薬の投与を受けなかった又は投与後の血清中トレメリムマブ濃度データがなかった 18 例は、

トレメリムマブ PK 解析対象集団から除外した（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.1.3 を参照）。本試験では sparse サンプリングを行ったため、NCA 解析は実施しなかった。

T300+D 群における血清中トレメリムマブ濃度の幾何平均（例数、幾何 CV%）は、サイクル 2 の 1 日目（トラフ濃度）が 10.7 µg/mL（221、84.7%）、デュルバルマブの最終投与から 3 ヵ月後が 0.5 µg/mL（55、140.4%）であった（表 2）。トレメリムマブの血清中濃度は、300 mg 単回投与後に予測される曝露量の範囲内であった。

T75+D 群における血清中トレメリムマブ濃度の幾何平均（例数、幾何 CV%）は、サイクル 2 の 1 日目（トラフ濃度）が 3.2 µg/mL（132、67.8%）、サイクル 4 の 1 日目（トラフ濃度）が 4.3 µg/mL（86、85.4%）、デュルバルマブの最終投与から 3 ヵ月後が 4.3 µg/mL（86、85.4%）であった（表 2）。トレメリムマブの血清中濃度は、75 mg Q4W で予測される曝露量の範囲内であった。全体として、サイクル 2 の 1 日目のトレメリムマブの血清中トラフ濃度は、T300+D 群で T75+D 群よりも 3.3 倍高かった。さらに、トレメリムマブが再投与された患者でも、トレメリムマブの曝露量は同様であった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.9 を参照）。

表 2　HIMALAYA 試験の PK 解析対象集団における各評価時点の血清中トレメリムマブ濃度（µg/mL）の要約

Analysis timepoint/parameter	Number of patients	
	T300+D (N= 388)	T75+D (N = 142)
Cycle 1 pre-infusion		
N	380	140
Mean (SD)	NQ (NC)	NQ (NC)
Median (min, max)	NQ (NQ, 135.7)	NQ (NQ, 3.8)
CV%	NC	NC
Geometric mean [a]	NC	NC
Geometric CV% [a]	NC	NC
Number of BLQ	360	129
Cycle 1 post-infusion		
N	379	0
Mean (SD)	92.70 (34.30)	
Median (min, max)	90.80 (0.2,217.1)	
CV%	37.0	
Geometric mean [a]	78.0	
Geometric CV% [a]	117.2	
Number of BLQ	5	0
Cycle 2 pre-infusion		
N	221	132
Mean (SD)	13.00 (8.40)	3.70 (2.50)
Median (min, max)	12.90 (0.2, 97.2)	3.40 (0.2, 19.0)
CV%	64.3	66.5
Geometric mean [a]	10.7	3.2
Geometric CV% [a]	84.7	67.8
Number of BLQ	1	1
Cycle 4 pre-infusion		

表 2　HIMALAYA 試験の PK 解析対象集団における各評価時点の血清中トレメリムマブ濃度（μg/mL）の要約

Analysis timepoint/parameter	Number of patients	
	T300+D (N= 388)	T75+D (N = 142)
N	0	86
Mean (SD)		5.30 (3.30)
Median (min, max)		4.60 (0.3, 21.0)
CV%		62.3
Geometric mean [a]		4.3
Geometric CV% [a]		85.4
Number of BLQ	0	0
Cycle 4 post-infusion		
N	113	
Mean (SD)	4.2 (16.5)	
Median (min, max)	1.30 (0.2, 117.2)	
CV%	396.3	
Geometric mean [a]	1.3	
Geometric CV% [a]	156.5	
Number of BLQ	8	0
3-month follow-up (Follow-up)		
N	55	30
Mean (SD)	0.80 (0.90)	0.60 (0.50)
Median (min, max)	0.50 (0.2,4.4)	0.40 (0.2,1.8)
CV%	106.2	86.8
Geometric mean [a]	0.5	0.4
Geometric CV% [a]	140.4	106.1
Number of BLQ	18	9

[a] Calculated using log transformed data.

At a time point where less than or equal to 50% of the concentration values were NQ, all NQ values were set to LLOQ, and all descriptive statistics were calculated accordingly. At a time point where more than 50% (but not all) of the values were NQ, the gmean and gCV% was set to NC. The maximum value was reported from the individual data, and the minimum, mean, and median were set to NQ. If all concentrations are NQ at a time point, no descriptive statistics were calculated for that time point. The gmean, minimum, mean, median and maximum are reported as NQ and the gCV% as NC.

BLQ, below lower limit of quantification (< 0.156 μg/mL); CV, coefficient of variation; LLOQ = Lower Limit of Quantification; max, maximum; min, minimum; N/A, not available; NC=Not calculated; NQ=Not Quantifiable; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

Source: Table 39 in HIMALAYA CSR, M5.3.5.1

デュルバルマブの PK

デュルバルマブの PK データは 847 例（T300+D 群 348 例、T75+D 群 142 例、D 群 357 例）で得られた。治験薬の投与を受けなかった又は投与後の血清中デュルバルマブ濃度データがなかった 88 例は、デュルバルマブ PK 解析対象集団から除外した（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14 を参照）。事前に規定した以下の時点で PK 評価検体を採取した。

- サイクル 1 の 1 日目、サイクル 2 の 1 日目、及びサイクル 4 の 1 日目の投与前
- サイクル 4 の 1 日目の投与後
- デュルバルマブの最終投与から 3 ヵ月後

本試験では sparse サンプリングを行ったため、NCA 解析は実施しなかった。

D 群のサイクル 4 におけるデュルバルマブのトラフ濃度及びピーク濃度の幾何平均（例数、幾何 CV%）は、それぞれ 113.9 µg/mL（252、116.2%）及び 556.9 µg/mL（255、32.7%）であった。デュルバルマブの最終投与から 3 ヵ月後のトラフ濃度の幾何平均（例数、幾何 CV%）は 6.8 µg/mL（116、885.4%）であった。

T300+D 群のサイクル 4 におけるデュルバルマブのトラフ濃度及びピーク濃度の幾何平均（例数、幾何 CV%）は、それぞれ 77.5 µg/mL（253、280.1%）及び 539.3 µg/mL（248、38.6%）であった。デュルバルマブの最終投与から 3 ヵ月後のトラフ濃度の幾何平均（例数、幾何 CV%）は 4.7 µg/mL（96、947.0%）であった。デュルバルマブの血清中濃度は、1500 mg Q4W で予測される曝露量の範囲内であった。

T75+D 群のサイクル 4 におけるデュルバルマブのトラフ濃度及びピーク濃度の幾何平均（例数、幾何 CV%）は、それぞれ 92.1 µg/mL（99、137.5%）及び 528.4 µg/mL（98、36.8%）µg/mL であった。デュルバルマブの最終投与から 3 ヵ月後のトラフ濃度の幾何平均（例数、幾何 CV%）は 8.0 µg/mL（43、601.4%）であった。デュルバルマブの血清中濃度は、1500 mg Q4W で予測される曝露量の範囲内であった。

全体として、デュルバルマブの PK プロファイルは D 群、T300+D 群及び T75+D 群の間で類似しており、予測された通り、トレメリムマブを併用投与してもデュルバルマブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された（表 3）。さらに、トレメリムマブが再投与された患者でも、デュルバルマブの曝露量は同様であった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.8 を参照）。

表 3　HIMALAYA 試験の PK 解析対象集団における各評価時点の血清中デュルバルマブ濃度（µg/mL）の要約

Analysis timepoint/parameter	Number of patients		
	D (N= 357)	T300+D (N= 388)	T75+D (N = 142)
Cycle 1 pre-infusion			
N	349	381	139
Mean (SD)	NQ (NC)	NQ (NC)	NQ (NC)
Median (min, max)	NQ (NQ, 1.9)	NQ (NQ, 656.1)	NQ (NQ, 64.5)
CV%	NC	NC	NC
Geometric mean [a]	NC	NC	NC
Geometric CV% [a]	NC	NC	NC
Number of BLQ	347	373	137
Cycle 2 pre-infusion			
N	340	314	133
Mean (SD)	86.40 (42.60)	73.10 (45.10)	75.40 (38.30)
Median (min, max)	84.30 (0.1, 535.2)	71.20 (0.1, 550.4)	73.60 (3.6, 306.1)
CV%	49.3	61.7	50.8

表 3　HIMALAYA 試験の PK 解析対象集団における各評価時点の血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の要約

Analysis timepoint/parameter	Number of patients		
	D (N= 357)	T300+D (N= 388)	T75+D (N = 142)
Geometric mean [a]	74.7	59.9	65.1
Geometric CV% [a]	86.7	101.6	68.4
Number of BLQ	2	2	0
Cycle 4 pre-infusion			
N	252	253	99
Mean (SD)	144.80 (84.30)	118.70 (87.90)	121.00 (86.90)
Median (min, max)	136.90 (0.1, 549.0)	108.00 (0.1, 819.8)	106.90 (0.1, 629.6)
CV%	58.3	74.1	71.8
Geometric mean [a]	113.9	77.5	92.1
Geometric CV% [a]	116.2	280.1	137.5
Number of BLQ	1	6	1
Cycle 4 post-infusion			
N	255	248	98
Mean (SD)	582.40 (164.80)	567.70 (150.90)	556.20 (157.80)
Median (min, max)	578.40 (110.4, 1240.7)	576.90 (43.9, 965.5)	554.80 (102.1, 1058.7)
CV%	28.3	26.6	28.4
Geometric mean [a]	556.9	539.3	528.4
Geometric CV% [a]	32.7	38.6	36.8
Number of BLQ	0	0	0
3-month follow-up			
N	116	96	43
Mean (SD)	20.70 (25.70)	15.10 (19.40)	18.30 (16.60)
Median (min, max)	12.20 (0.1, 162.3)	10.20 (0.1, 110.2)	13.40 (0.1, 61.9)
CV%	124.1	129.0	91.1
Geometric mean [a]	6.8	4.7	8.0
Geometric CV% [a]	885.4	947.0	601.4
Number of BLQ	12	11	4

[a] Calculated using log transformed data.

At a time point where less than or equal to 50% of the concentration values were NQ, all NQ values were set to LLOQ, and all descriptive statistics were calculated accordingly. At a time point where more than 50% (but not all) of the values were NQ, the gmean and gCV% was set to NC. The maximum value was reported from the individual data, and the minimum, mean, and median were set to NQ. If all concentrations were NQ at a time point, no descriptive statistics were calculated for that time point. The gmean, minimum, mean, median and maximum are reported as NQ and the gCV% as NC.

BLQ, below lower limit of quantification (< 0.05 μg/mL); CV, coefficient of variation; D, durvalumab 1500 mg Q4W; LLOQ = Lower Limit of Quantification; max, maximum; min, minimum; N/A, not available; NC=Not calculated; NQ=Not Quantifiable; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

Source: Table 38 in HIMALAYA CSR, M5.3.5.1.

免疫原性

免疫原性の要約表及び図は、第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.1～14.3.9.7 及び表 16.2.9.1～16.2.9.6 を参照。

D 群、T300+D 群、及び T75+D 群に無作為に割付けた患者について、事前に規定したサイクル 1 及びサイクル 4 の投与前に ADA 検体を採取した。

トレメリムマブの ADA

トレメリムマブの免疫原性データは、データカットオフ時点で、トレメリムマブの ADA が評価可能（ベースラインが欠測ではなく、ベースライン後にトレメリムマブの ADA が 1 点以上で評価されている）であった計 284 例の患者から得た。各群の評価可能な例数及び割合は T300+D 群 182 例（46.9%）、T75+D 群 102 例（67.1%）であった（表 4）。ADA 検出率（ADA が評価可能であり、いずれかの時点で ADA の結果が陽性であった患者の割合）は T300+D 群で 15.9%、T75+D 群で 29.4%、ADA 発現率（ADA が評価可能であり、治験薬投与下で ADA 陽性であった患者の割合）は T300+D 群で 11.0%、T75+D 群で 22.5%であった。トレメリムマブに対して ADA 陽性であった患者の大多数は、治験薬投与下で ADA 陽性を示した。

T300+D 群の ADA 陽性患者 29 例のうち 23 例は、ADA 陽性が 16 週間以上持続したからではなく、評価可能な最終時点の検体が ADA 陽性であったことに基づき持続的な ADA 陽性に分類された。一過性の ADA 陽性患者は認められず、残りの 6 例はベースライン時のみ ADA 陽性であった。T300+D 群の 8 例（4.4%）がトレメリムマブに対する nAb 陽性を示した。

T75+D 群の ADA 陽性患者 30 例のうち 20 例が持続的な ADA 陽性に分類された。この分類は 2 例を除いて ADA 陽性が 16 週間以上持続したからではなく、評価可能な最終時点の検体が ADA 陽性であったことに基づく。5 例が一過性の ADA 陽性を示し、残りの 5 例はベースライン時のみ ADA 陽性であった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 16.2.9.2 を参照）。T75+D 群の 16 例（15.7%）がトレメリムマブに対する nAb 陽性を示した。

ADA 検出率及び ADA 発現率は T300+D 群よりも T75+D 群でより高かった。これは、2 つの投与群におけるトレメリムマブの投与回数の差に関連している可能性がある。

全投与群を通して、治験薬投与下の ADA 陽性患者におけるトレメリムマブに対する ADA の最大抗体価の中央値は低く、検出限界である 1 に近かった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.2 を参照）。本試験の 6 例は、治験薬投与下でデュルバルマブ及びトレメリムマブのいずれに対しても ADA 陽性を示し、2 例は T300+D 群、4 例は T75+D 群であった。これらの患者の大多数は、ADA 抗体価が低いか 1 時点のみで ADA 陽性を示した（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 16.2.9.4 及び表 16.2.9.5 を参照）。

全体的な免疫原性のプロファイル、すなわち ADA 陽性患者の大多数は治験薬投与下で ADA 陽性に分類されて nAb が陽性であったことは過去の結果と一貫している。表 4 に、トレメリムマブの ADA の要約を示す。

表 4　　HIMALAYA 試験の安全性解析対象集団におけるトレメリムマブの ADA の要約

Parameter	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)
Tremelimumab ADA evaluable patients	182 (46.9%)	102 (67.1%)
ADA positive at any visit (ADA prevalence) [a]	29 (15.9%)	30 (29.4%)
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence) [b]	20 (11.0%)	23 (22.5%)

表 4　　HIMALAYA 試験の安全性解析対象集団におけるトレメリムマブの ADA の要約

Parameter	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)
Treatment-boosted ADA [c]	0	1 (1.0%)
Treatment-induced ADA (positive post-baseline only)	20 (11.0%)	22 (21.6%)
ADA positive at baseline only	6 (3.3%)	5 (4.9%)
ADA positive post-baseline and positive at baseline	3 (1.6%)	3 (2.9%)
Persistently positive [d]	23 (12.6%)	20 (19.6%)
Transiently positive [e]	0	5 (4.9%)
nAb positive at any time	8 (4.4%)	16 (15.7%)

[a] ADA prevalence is defined as the proportion of patients with a positive ADA result at any time, baseline or post-baseline in the ADA-evaluable population.

[b] ADA incidence is the proportion of treatment-emergent patients (sum of treatment-induced ADA and treatment-boosted ADA) in the ADA-evaluable population.

[c] Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4-fold during the study period.

[d] Persistently positive is having at least 2 post-baseline ADA positive measurements with at least 16 weeks (112 days) between the first and last positive measurements, or an ADA positive result at the last available assessment.

[e] Transiently positive is ADA positive as baseline and having at least 1 post-baseline ADA positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive.

The denominator for calculation of percentage for all categories is the number of ADA evaluable patients in the treatment group. The denominator for ADA evaluable patients category is N.

If a subject has more than one titer result, the maximum titer result is used whether it is baseline or post-baseline.

ADA, anti-drug antibody; nAb, neutralizing antibodies; Q4W, every 4 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

Source: Table 41 in HIMALAYA CSR, M5.3.5.1.

デュルバルマブの ADA

デュルバルマブの免疫原性データは、データカットオフ時点で、デュルバルマブの ADA が評価可能（ベースラインが欠測ではなく、ベースライン後にデュルバルマブの ADA が 1 点以上で評価されている）であった計 684 例の患者から得た。各群の評価可能な例数及び割合は D 群 282 例（72.7%）、T300+D 群 294 例（75.8%）、T75+D 群 108 例（71.1%）であった（表 5）。ADA 検出率は D 群で 7.1%、T300+D 群で 8.2%、T75+D 群で 7.4%であった。ADA 発現率は全群で低く、D 群で 2.8%、T300+D 群で 3.1%、T75+D 群で 4.6%であった。

本試験の ADA 陽性患者の大多数は、ベースライン時のみ陽性であった（D 群、T300+D 群及び T75+D 群でそれぞれ 12、13 及び 3 例）。21 例が持続的な ADA 陽性（D 群、T300+D 群及び T75+D 群でそれぞれ 8 例、9 例及び 4 例）を示したが、この分類は ADA 陽性が 16 週間以上持続したからではなく、評価可能な最終時点の検体が ADA 陽性であったことに基づく（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 16.2.9.1 を参照）。デュルバルマブに対する nAb が陽性であった患者の割合は、D 群及び T300+D 群の約 1%であった。

全投与群を通して、治験薬投与下の ADA 陽性患者におけるデュルバルマブに対する ADA の最大抗体価の中央値は低く、検出限界である 1 に近かった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.1 を参照）。

全体的な免疫原性のプロファイル、すなわち治験薬投与下の ADA 陽性患者の割合が低く、1 時点のみが ADA 陽性でありかつその ADA 抗体価が低く、nAb 陽性患者がほとんどいなかったことは、過去の結果と一貫している。

表 5　　HIMALAYA 試験の安全性解析対象集団におけるデュルバルマブの ADA の要約

Parameter	**D (N = 388)**	**T300+D (N = 388)**	**T75+D (N = 152)**
Durvalumab ADA evaluable patients	282 (72.7%)	294 (75.8%)	108 (71.1%)
ADA positive at any visit (ADA prevalence) [a]	20 (7.1%)	24 (8.2%)	8 (7.4%)
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence) [b]	8 (2.8%)	9 (3.1%)	5 (4.6%)
Treatment-boosted ADA [c]	1 (0.4%)	0	0
Treatment-induced ADA (positive post-baseline only)	7 (2.5%)	9 (3.1%)	5 (4.6%)
ADA positive at baseline only	12 (4.3%)	13 (4.4%)	3 (2.8%)
ADA positive post-baseline and positive at baseline	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0
Persistently positive [d]	8 (2.8%)	9 (3.1%)	4 (3.7%)
Transiently positive [e]	0	2 (0.7%)	1 (0.9%)
nAb positive at any time	2 (0.7%)	5 (1.7%)	0

[a] ADA prevalence is defined as the proportion of patients with a positive ADA result at any time, baseline or post-baseline in the ADA-evaluable.

[b] ADA incidence is the proportion of treatment-emergent patients (sum of treatment-induced ADA and treatment-boosted ADA) in the ADA-evaluable population.

[c] Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4-fold during the study period.

[d] Persistently positive is having at least 2 post-baseline ADA positive measurements with at least 16 weeks (112 days) between the first and last positive measurements, or an ADA positive result at the last available assessment. The category may include patients meeting these criteria who were ADA positive at baseline.

[e] Transiently positive is ADA positive as baseline and having at least 1 post-baseline ADA positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive.

The denominator for calculation of percentage for all categories is the number of ADA evaluable patients in the treatment group. The denominator for ADA evaluable patients category is N.

If a subject has more than one titer result, the maximum titer result is used whether it is baseline or post-baseline.

ADA, anti-drug antibody; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; nAb, neutralizing antibodies; Q4W, every 4 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

Source: Table 40 in HIMALAYA CSR, M5.3.5.1.

PK に対する ADA の影響

治験薬投与下でトレメリムマブに対する ADA が認められた患者の血清中トレメリムマブ濃度の平均値は、ADA 陰性患者と同程度であった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.7 を参照）。また、治験薬投与下でトレメリムマブの ADA が認められた患者

におけるトレメリムマブの血清中濃度は、ADA 陰性患者におけるトレメリムマブの血清中濃度のばらつきの範囲内であった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、図 14.3.9.2 を参照）。したがって、ADA 陽性患者が少なく、ADA 陽性群と ADA 陰性群の患者数に大きな不均衡があることから正式な統計的な比較は実施できないものの、治験薬投与下でのデュルバルマブに対する ADA の発現は、血清中デュルバルマブ濃度に明らかな影響を及ぼさないと考えられる。

治験薬投与下でデュルバルマブに対する ADA が認められた患者の血清中デュルバルマブ濃度の平均値は、ADA 陰性患者と同程度であった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.6 を参照）。例えば、D 群（デュルバルマブ単独投与群）の 12 週（サイクル 4）の投与後血清中デュルバルマブ濃度の中央値（最小値、最大値）は、治験薬投与下でデュルバルマブの ADA が認められた患者では 566.60（499.8, 746.5）μg/mL、デュルバルマブの ADA 陰性患者では 581.60（110.4, 1240.7）μg/mL であった。更に、治験薬投与下でデュルバルマブの ADA が認められた患者におけるデュルバルマブの血清中濃度は、ADA 陰性患者におけるデュルバルマブの血清中濃度のばらつきの範囲内であった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、図 14.3.9.1 を参照）。したがって、治験薬投与下でのデュルバルマブに対する ADA の発現は、血清中デュルバルマブ濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。ADA 陽性患者が少なく、ADA 陽性群と ADA 陰性群の患者数に大きな不均衡があることから正式な統計的な比較は実施できず、デュルバルマブの ADA が血清中デュルバルマブ濃度に及ぼす影響について確定的な結論を下すことはできない。しかしながら、ADA 陽性患者がほとんどいなかったことから、影響があったとしてもその程度は小さいものと考えられる。

治験薬投与下でトレメリムマブとデュルバルマブに対する ADA が両方認められた患者では、血清中トレメリムマブ濃度の平均値が低かった（第 5 部 5.3.5.1 項の HIMALAYA 試験の治験総括報告書、表 14.3.9.7 及び図 14.3.9.2 参照）。しかし、この条件下の患者数は非常に少なく（T300+D 群の 2 例及び T75+D 群の 4 例）、ADA が血清中トレメリムマブ濃度に及ぼす影響について確定的な結論を下すことはできない。しかしながら、ADA 陽性患者がほとんどいなかったことから、影響があったとしてもその程度は小さいものと考えられる。

PK 及び免疫原性に関する結論

トレメリムマブ及びデュルバルマブの血清中濃度は、各投与レジメンから予測される曝露量の範囲内であった。全体として、デュルバルマブの PK プロファイルは D 群、T300+D 群及び T75+D 群の間で類似しており、トレメリムマブを併用投与してもデュルバルマブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された

トレメリムマブの ADA 検出率、nAb 検出率及び ADA 発現率は T300+D 群よりも T75+D 群でより高かった。これは、2 つの投与群におけるトレメリムマブの投与回数の差に関連している可能性がある。全体的な免疫原性のプロファイル、すなわち ADA 陽性患者の大多数は治験薬投与下で ADA 陽性に分類されるが ADA 抗体価が低いことは、既知であるトレメリムマブの免疫原性と一致している。

デュルバルマブの ADA 検出率及び ADA 発現率は低く、数値的に治療群間で類似していたことからトレメリムマブの併用がデュルバルマブの免疫原性に明らかな影響を及ぼさないと考えられる。全体的な免疫原性のプロファイル、すなわち治験薬投与下の ADA 陽性患者の割合が低く、1 時点のみが ADA 陽性でありかつその ADA 抗体価が低く、nAb 陽性患者がほとんどいなかったことは、過去の結果と一貫している。

デュルバルマブ、トレメリムマブ共に、治験薬投与下での ADA の発現は、それぞれの薬剤の血清中濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.2.1.2 D4880C00010 試験

目的

本試験の主要目的は以下の通りであった。

Part A（用量漸増期）：

- 日本人進行固形癌患者におけるトレメリムマブの安全性及び忍容性を評価し、後の臨床試験で用いる用量を決定すること。

Part B（併用投与期）：

- 日本人進行固形癌患者におけるデュルバルマブ＋トレメリムマブ併用の安全性及び忍容性を評価し、後の臨床試験で用いる用量を決定すること。

Part C（悪性中皮腫患者対象期）：

- 日本人の切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者におけるトレメリムマブの安全性及び忍容性を評価すること。

本試験の副次的及び探索的目的には以下が含まれる。

Part A（用量漸増期）：

- 日本人進行固形癌患者におけるトレメリムマブの PK、免疫原性及び抗腫瘍効果を評価すること。
- 組織又は血液バイオマーカーとトレメリムマブの有効性との関係を探索すること。

Part B（併用投与期）：

- 日本人進行固形癌患者におけるデュルバルマブ併用時のトレメリムマブの PK 及び免疫原性を評価すること。
- 日本人進行固形癌患者におけるトレメリムマブ併用時のデュルバルマブの PK 及び免疫原性を評価すること。
- 日本人進行固形癌患者におけるトレメリムマブとデュルバルマブ併用投与時の抗腫瘍効果を検討すること。
- 組織又は血液バイオマーカーとデュルバルマブ併用時のトレメリムマブの有効性との関係を探索すること。

Part C（悪性中皮腫患者対象期）：

- 日本人の切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者におけるトレメリムマブの PK、免疫原性及び有効性を評価すること。
- 組織又は血液バイオマーカーとトレメリムマブ投与時の治療効果と転帰、臨床効果、有害事象及び安全性評価項目との関係を探索すること（適切と見なされた場合）。
- irRC に従って日本人の胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者におけるトレメリムマブの抗腫瘍効果を検討すること。

試験デザイン

D4880C00010 試験は、日本人進行固形癌患者を対象としたトレメリムマブ及びトレメリムマブ＋デュルバルマブ併用並びに切除不能な日本人胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者を対象とした二次治療又は三次治療におけるトレメリムマブの安全性、忍容性、PK 及び予備的抗腫瘍効果を検討する非盲検多施設共同第 I 相試験であった。

本試験は 3 パートからなり、Part A は用量漸増期、Part B は併用投与期、Part C は悪性中皮腫患者対象期とした。

Part A（用量漸増期）では、トレメリムマブ 3 又は 10 mg/kg を投与し評価した。トレメリムマブは最初の 6 回は Q4W で IV 投与し（25 週間）、その後は Q12W で中止まで投与した。最終投与後に患者は 30 日ごとの追跡調査を受ける 90 日間の安全性追跡調査期へ移行した。試験治療の中止後、全ての患者を 12 週（±14 日）ごとに生存調査のため追跡調査した。各用量レベルに 3 例以上の評価可能症例が集積した後に安全性評価委員会が当該コホートの全ての安全性データをレビュー及び評価し、次コホートへの患者組入れ可否を決定した。投与の中断及び減量も考慮された。

日本人進行固形癌患者を対象とした Part B（併用投与期）は、Part A（用量漸増期）の評価期間完了後に実施した。トレメリムマブ及びデュルバルマブの用量は進行中であった第 I 相試験（D4190C00006 試験）のデータをもとに選択した。

Part B（併用投与期）Schedule A には以下の 3 コホートが含まれた。

- コホート 1：トレメリムマブ 10 mg/kg を Q4W で 6 回投与後、Q12W で 3 回投与した。7 回目投与は 6 回目投与の 4 週後、8 回目投与は 7 回目投与の 12 週後である。さらに、デュルバルマブ 15 mg/kg を Q4W で 13 回投与した。
- コホート 2：トレメリムマブ 1 mg/kg 及びデュルバルマブ 20 mg/kg を Q4W で 4 回投与後、デュルバルマブ 10 mg/kg を単独で Q2W で最大 22 回まで投与した。
- コホート 3：トレメリムマブ 75 mg を Q4W で 4 回投与及びデュルバルマブ 1500 mg を Q4W で 13 回投与した。

Part B（併用投与期）Schedule A の全コホートにおいて、CR、PR 及び SD を達成した全患者が 90 日間の安全性追跡調査期へ移行した。適格性基準を満たし原疾患に対して他の治療を受けていない患者のために、PD 判定後は一回のみ同レジメンでの再投与を可能とした。最終投与後に患者は 30 日ごとの追跡調査を受ける 90 日間の安全性追跡調査期へ移行した。試験治療の中止後、全ての患者を 12 週（±14 日）ごとに生存調査のため追跡調査した。

コホート 4 の用量及びスケジュールは進行中であった第 I 相試験（D4190C00006 試験）のデータ及び安全性評価委員会での合意に基づき決定することとされたが、実施されなかった。Part B（併用投与期）の Schedule B も計画されていたが実施されなかった。

一次治療のペメトレキセド（又は葉酸代謝拮抗薬）及び白金製剤ベースのレジメンを含む 1〜2 回の全身化学療法歴のある日本人胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者を対象とした Part C（悪性中皮腫患者対象期）は、Part A（用量漸増期）の評価期間完了後に実施した。トレメリムマブ 10 mg/kg を Q4W で 6 回投与後、Q12W で投与した。最終投与後に患者は 30 日ごとの追跡調査を受ける 90 日間の安全性追跡調査期へ移行した。試験治療の中止後、全ての患者を 12 週（±14 日）ごとに生存調査のため追跡調査した。

PK の結果及び結論

トレメリムマブの PK

Part A（用量漸増期）：

トレメリムマブ単回投与後の血清中濃度は IV 投与終了時に最大に達した。トレメリムマブ反復投与による累積係数は小さかった。単回投与後と反復投与後の T_{max} は同程度であった。

Part B（併用投与期）：

トレメリムマブ単回投与後及び反復投与後の血清中濃度は IV 投与終了時に最大に達した。トレメリムマブ反復投与による累積係数は小さかった。単回投与後と反復投与後の T_{max} は同程度であった。トレメリムマブ単回投与後及び反復投与後のいずれにおいても、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{min} 及び C_{max} は線形性を示した。Part B コホート 1（トレメリムマブ 10 mg/kg＋デュルバルマブ 15 mg/kg）及び Part A（トレメリムマブ 10 mg/kg）の $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値（CV%）はそれぞれ 2010 day·μg/mL（24.5%）及び 1850 day·μg/mL（57.2%）であり、明確な薬物相互作用は認められなかった。

Part C（悪性中皮腫患者対象期）：

トレメリムマブ単回投与後の血清中濃度は IV 投与終了時に最大に達し、次の投与前まで定量下限以上の値が維持されていたが、反復投与後には明確な累積は認められなかった。

デュルバルマブの PK

Part B（併用投与期）：

デュルバルマブ単回投与後及び反復投与後の血清中濃度は IV 投与終了時に最大に達した。デュルバルマブ反復投与による累積係数は小さかった。単回投与後と反復投与後の T_{max} は同程度であった。デュルバルマブ単回投与後及び反復投与後のいずれにおいても、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{min} 及び C_{max} は線形性を示した。

免疫原性の結果及び結論

トレメリムマブの免疫原性

Part A（用量漸増期）：

トレメリムマブ 3 mg/kg 群の 1 例（25.0%）がベースライン後に ADA 及び nAb の持続的な陽性（ベースライン後の評価で ADA 陽性の期間が 16 週間以上持続又はベースライン後の最終評価時点で陽性と定義）を示した。トレメリムマブの免疫原性は低いと考えられた。

Part B（併用投与期）：

コホート 3 の 1 例（16.7%）がベースライン後にトレメリムマブに対する ADA 及び nAb の持続的な陽性を示したが、トレメリムマブの曝露量は ADA の影響を受けなかった。トレメリムマブの免疫原性は低いと考えられた。

Part C（悪性中皮腫患者対象期）：

4 例（10.0%）がベースライン後にトレメリムマブに対する ADA 及び nAb の陽性を示した。このうち 1 例（2.5%）はベースライン後に持続的な陽性を示し、他 3 例（7.5%）はベースライン後に一過性の陽性（ベースライン後の評価で 1 回以上 ADA が陽性であり、持続的な陽性の条件を満たさないと定義）を示した。トレメリムマブの免疫原性は低いと考えられた。

デュルバルマブの免疫原性

Part B（併用投与期）：

コホート 1 の 1 例（25.0%）がベースライン後にデュルバルマブに対する ADA 及び nAb の一過性の陽性を示したが、デュルバルマブの曝露量は ADA の影響を受けなかった。

2.7.2.2.2.1.3 D4190C00022 試験

本試験は、進行 uHCC 患者を対象とした、デュルバルマブ及びトレメリムマブの単剤療法、若しくはデュルバルマブとトレメリムマブ又はベバシズマブの併用療法の安全性、忍容性、及び臨床効果を検討する、第 I/II 相、無作為化、非盲検、多施設共同、複数パート、国際共同試験であった。試験の目的及びデザインの詳細については、第 5 部 5.3.5.2 項の D4190C00022 試験の治験総括報告書を参照。

PK の結果及び結論

トレメリムマブの PK

本試験のパート 2 及び 3 の PK 解析対象集団は 319 例（D 群 99 例、T300+D 群 74 例、T 群 66 例、T75+D 群 80 例）であった。最終データカットオフ時点で、評価可能な PK 解析対象集団から 216 例 603 点のデータが得られ、それらはトレメリムマブを 60 分かけて点滴静注したのちに得られたデータであった（トレメリムマブの用量別に、1 mg/kg：36 例 81 点、10 mg/kg：33 例 94 点、75 mg：43 例 134 点、300 mg：72 例 187 点、750 mg：32 例 107 点）。

表 6 にトレメリムマブのデータを要約する。体重換算用量 1 mg/kg と固定用量 75 mg の曝露量は類似していた。さらに、体重換算用量 10 mg/kg と固定用量 750 mg の曝露量も類似していた。75 mg コホートと比較して、300 mg コホートの C_{max} は 3.3 倍（算術平均）又は 3.7 倍（幾何平均）であった。曝露量は、体重換算用量 1 mg/kg から 10 mg/kg 及び固定用量 75 mg から 750 mg への増加に伴い、概ね用量比例的に増加した。

表 6 に示す通り、十分なデータが評価に利用可能であったいずれのコホートでも、C_{max} 又は C_{trough} に基づく累積係数の幾何平均値が 0.949～1.17 であったことから、反復投与後にトレメリムマブの累積は認められなかった。

表 6　D4190C00022 試験の進行 uHCC 患者にトレメリムマブを点滴静注したときのトレメリムマブの PK パラメータの要約（パート 2 及び 3 の PK 解析対象集団）

Dose	Summary	C_{max} (μg/mL)			C_{trough} (μg/mL)		
		Week 1	Week 13	Week 25	Week 5	Week 13	Week 25
1 mg/kg Q4W	N	34	12	—	—	14	—
	AM	23.06	23.87	—	—	5.478	—
	SD	6.175	4.964	—	—	2.964	—
	ACV (%)	26.8	20.8	—	—	54.1	—
	Median	22.95	21.95	—	—	5.720	—
	Minimum	10.30	17.40	—	—	0.7780	—
	Maximum	36.80	35.40	—	—	12.16	—
	GM	22.22	23.43	—	—	4.545	—
	GCV (%)	29.1	19.8	—	—	82.1	—

表 6　D4190C00022 試験の進行 uHCC 患者にトレメリムマブを点滴静注したときのトレメリムマブの PK パラメータの要約（パート 2 及び 3 の PK 解析対象集団）

Dose	Summary	C_{max} (μg/mL)			C_{trough} (μg/mL)		
		Week 1	Week 13	Week 25	Week 5	Week 13	Week 25
	95% CI	(20.12, 24.54)	(20.69, 26.54)	—	—	(3.003, 6.879)	—
10 mg/kg Q4W	N	31	6	5	—	14	7
	AM	221.0	255.2	203.2	—	48.61	39.56
	SD	62.82	121.6	20.24	—	22.68	7.832
	ACV (%)	28.4	47.6	10.0	—	46.7	19.8
	Median	209.1	275.0	211.7	—	41.85	42.82
	Minimum	150.2	31.80	173.3	—	15.80	24.64
	Maximum	502.0	388.0	225.2	—	93.00	47.22
	GM	214.7	203.7	202.4	—	43.90	38.78
	GCV (%)	23.3	116.5	10.3	—	50.5	22.9
	95% CI	(197.3, 233.6)	(77.08, 538.3)	(178.2, 229.9)	—	(33.34, 57.82)	(31.47, 47.78)
75 mg Q4W	N	40	11	—	32	11	—
	AM	30.91	29.54	—	4.862	5.867	—
	SD	21.96	9.870	—	2.402	3.606	—
	ACV (%)	71.0	33.4	—	49.4	61.5	—
	Med	25.65	30.00	—	4.260	7.100	—
	Min	14.10	14.10	—	0.3820	0.5740	—
	Max	129.5	42.70	—	10.52	10.42	—
	GM	26.99	27.80	—	4.178	4.113	—
	GCV (%)	49.6	39.9	—	71.1	146.0	—
	95% CI	(23.23, 31.36)	(21.47, 35.99)	—	(3.317, 5.262)	(2.006, 8.430)	—
300 mg	N	68	—	—	48	—	—
	AM	103.4	—	—	13.08	—	—
	SD	34.31	—	—	5.437	—	—
	ACV (%)	33.2	—	—	41.6	—	—
	Median	95.75	—	—	13.23	—	—
	Minimum	57.70	—	—	2.740	—	—
	Maximum	239.0	—	—	26.32	—	—
	GM	99.06	—	—	11.67	—	—
	GCV (%)	28.6	—	—	57.3	—	—
	95% CI	(92.55, 106.0)	—	—	(9.997, 13.62)	—	—
750 mg Q4W	N	29	11	—	23	16	5
	AM	241.8	260.0	—	32.43	37.79	35.96
	SD	101.9	130.1	—	18.81	23.84	5.806
	ACV (%)	42.1	50.0	—	58.0	63.1	16.1
	Median	219.7	232.0	—	26.12	34.52	33.14
	Minimum	130.3	52.00	—	4.092	4.718	30.73
	Maximum	471.0	487.5	—	83.20	98.90	44.90

表 6　D4190C00022 試験の進行 uHCC 患者にトレメリムマブを点滴静注したときのトレメリムマブの PK パラメータの要約（パート 2 及び 3 の PK 解析対象集団）

Dose	Summary	C_{max} (μg/mL)			C_{trough} (μg/mL)		
		Week 1	Week 13	Week 25	Week 5	Week 13	Week 25
	GM	224.8	225.2	—	26.69	31.25	35.61
	GCV (%)	39.0	68.2	—	81.6	78.1	15.6
	95% CI	(194.8, 259.4)	(148.7, 341.2)	—	(19.59, 36.35)	(21.63, 45.13)	(29.38, 43.16)

ACV, arithmetic coefficient of variation is calculated in the original scale with the equation: 100 × (SD/AM); AM, arithmetic mean; CI, confidence interval of the geometric mean; C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, predose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; GCV, geometric coefficient of variation is calculated in the natural log scale; with the equation: 100 × sqrt(exp(σ^2) – 1), where σ^2 is the observed variance on the natural log scale; GM, geometric mean; uHCC, unresectable hepatocellular carcinoma; N, number of patients; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
Source: Table 46, D4190C00022 CSR, M5.3.5.2

デュルバルマブの PK

本試験のパート 2 及び 3 の PK 解析対象集団は 319 例（D 群 99 例、T300+D 群 74 例、T 群 66 例、T75+D 群 80 例）であった。最終データカットオフ時点で、評価可能な PK 解析対象集団から 248 例 771 点のデータが得られ、それらはデュルバルマブを 60 分かけて点滴静注したのちに得られたデータであった（デュルバルマブの用量別に、20 mg/kg：71 例 177 点、1500 mg：177 例 594 点）。事前に規定された治験実施計画書にあるスケジュールに従い、sparse サンプリングを実施した。

用量 20 mg/kg では、反復投与によって C_{max} 及び C_{trough} は増加しなかった（表 7）。一方、用量 1500 mg では、定常状態（13 週目）の C_{max} 及び C_{trough} と初回投与時の比によって評価したところデュルバルマブの累積が認められ、C_{max} 及び C_{trough} に基づく累積係数の平均値はそれぞれ 1.42 及び 1.54 であった。

全体として、デュルバルマブの PK パラメータは、デュルバルマブ単剤療法を受けた患者とデュルバルマブとトレメリムマブ併用療法を受けた患者との間で同様であった。

表 7　D4190C00022 試験の進行 uHCC 患者にデュルバルマブを Q4W で点滴静注したときのデュルバルマブの PK パラメータの要約（パート 2 及び 3 の PK 解析対象集団）

Dose	Summary	C_{max} (μg/mL)			C_{trough} (μg/mL)		
		Week 1	Week 13	Week 25	Week 5	Week 13	Week 25
20 mg/kg Q4W	N	64		8		31	19
	AM	386.6		373.9		99.38	109.1
	SD	188.1		108.9		45.93	85.88
	ACV (%)	48.6		29.1		46.2	78.7
	Median	341.3		396.3		90.95	93.39
	Minimum	170.8		214.7		14.73	39.93
	Maximum	1280		505.0		223.8	402.2
	GM	357.2		358.5		87.26	90.69

表 7　D4190C00022 試験の進行 uHCC 患者にデュルバルマブを Q4W で点滴静注したときのデュルバルマブの PK パラメータの要約（パート 2 及び 3 の PK 解析対象集団）

Dose	Summary	C_{max} (μg/mL)			C_{trough} (μg/mL)		
		Week 1	Week 13	Week 25	Week 5	Week 13	Week 25
	GCV (%)	38.6		32.8		62.2	62.1
	95% CI	(325.5, 392.0)		(274.4, 468.3)		(70.76, 107.6)	(68.86, 119.4)
1500 mg Q4W	N	165	62	—	128	65	50
	AM	421.3	587.7	—	68.02	109.9	144.6
	SD	176.1	193.5	—	27.66	53.81	95.32
	ACV (%)	41.8	32.9	—	40.7	49.0	65.9
	Median	388.1	536.1	—	64.79	106.2	139.6
	Minimum	84.99	259.1	—	8.022	16.57	29.06
	Maximum	1570	1309	—	180.7	278.2	697.6
	GM	393.8	560.2	—	62.37	96.03	125.0
	GCV (%)	37.5	31.6	—	46.6	60.4	58.9
	95% CI	(372.4, 416.4)	(517.9, 605.8)	—	(57.71, 67.40)	(83.64, 110.3)	(107.1, 146.0)

ACV, arithmetic coefficient of variation is calculated in the original scale with the equation: 100 × (SD/AM); AM, arithmetic mean; CI, confidence interval of the geometric mean; C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, predose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; GCV, geometric coefficient of variation is calculated in the natural log scale; with the equation: $100 \times \sqrt{\exp(\sigma^2) - 1}$, where σ^2 is the observed variance on the natural log scale; GM, geometric mean; uHCC, unresectable hepatocellular carcinoma; N, number of patients; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
Source: Table 44, D4190C00022 CSR, M5.3.5.2

免疫原性の結果及び結論

トレメリムマブの免疫原性

本試験のパート 1 では、トレメリムマブに対する ADA 陽性の患者はおらず、ADA の検出率及び発現率はいずれも 0%であった。

本試験のパート 2 及び 3 では、最終データカットオフ時点で、トレメリムマブの免疫原性データは ADA が評価可能であった患者の 56.9%で得られた。

トレメリムマブの ADA 検出率は T300+D 群で 12.7%、T 群で 15.6%、T75+D 群で 7.3%であり、ADA が陽性であった患者の大多数は治験薬投与下で ADA が陽性であった。トレメリムマブに対する ADA 発現率は、T300+D 群（7.3%）及び T75+D 群（7.3%）と比較して、T 群（15.6%）で数値的に高いことが認められたが、全群で ADA 陽性患者は少数であったため（各群で 5 例以下）、確定的な結論を導くことはできない。

本試験のトレメリムマブの治験薬投与下で ADA が陽性であった患者 12 例はいずれも、持続的 ADA 陽性に分類されたが、これらのうち 11 例は、ADA 陽性が 16 週間以上持続したからではなく、評価可能な最終時点の検体が ADA 陽性であったことに基づく。治験薬投与下で ADA が認め

られた患者における ADA の最大抗体価の中央値は、T300+D 群では 16、T 群では 512、T75+D 群では 512 であった。

T300+D 群の 1 例は、治験薬投与下でデュルバルマブ及びトレメリムマブのいずれに対しても ADA 陽性を示した。デュルバルマブに対しては一過性の ADA 陽性であり、Week 12 での抗体価は 16 を超えていたが、Week 24 では陰性であった。この患者の Week 12 における nAb は陰性であった。この患者は、Week 12 のみトレメリムマブに対する ADA が陽性であり、抗体価は 16 であり、nAb は陽性であった。

全体として、パート 1～3 全群で ADA 評価が可能であった患者 136 例のうち、8.8%は治験薬投与下でトレメリムマブに対する ADA が陽性と分類された。トレメリムマブの ADA 検出率及び ADA 発現率はいずれも単剤療法（それぞれ 15.6%及び 15.6%）の方が併用療法（それぞれ 9.6%及び 6.7%）より数値的に高かった。しかしながら、いずれの療法群でも ADA 陽性患者は少数であったため（各群 7 例以下）、確定的な結論を導くことはできない。

デュルバルマブの免疫原性

本試験のパート 1 では、デュルバルマブの免疫原性データは ADA が評価可能であった患者の 22.5%で得られた。パート 1 では、1 例（11.1%）がデュルバルマブに対する ADA が陽性であった。デュルバルマブの ADA 検出率は 11.1%であった。この ADA 陽性患者はベースライン時のみ陽性であり、治験薬投与下での ADA 陽性に分類されなかった。ADA 発現率は 0%であった。

本試験のパート 2 及び 3 では、最終データカットオフ時点で、デュルバルマブの免疫原性データは ADA が評価可能であった患者の 61.9%で得られた。D 群ではデュルバルマブに対する ADA が陽性であった患者はおらず、T300+D 群では 3.3%、T75+D 群では 2.3%で ADA が陽性であった。デュルバルマブの ADA 検出率は D 群で 0%、T300+D 群で 3.3%、T75+D 群で 2.3%であった。T300+D 群及び T75+D 群の各 1 例は、治験薬投与下での ADA 陽性に分類された。ADA 発現率は D 群で 0%、T300+D 群で 1.7%、T75+D 群で 2.3%であった。

本試験のパート 4 では、デュルバルマブの免疫原性データは ADA が評価可能であった患者の 95.7%で得られた。パート 4 では、3 例（6.7%）がデュルバルマブに対する ADA が陽性であった。デュルバルマブの ADA 検出率は 6.7%であった。治験薬投与下での ADA 陽性に分類された患者はいなかった。したがって、ADA 発現率は 0%であった。2 例（4.4%）がベースライン時のみ nAb が陽性であった。

全体として、パート 1～4 全群で ADA 評価が可能であった患者 213 例のうち、2 例（0.9%）は治験薬投与下でトレメリムマブに対する ADA が陽性と分類された。デュルバルマブの単剤療法、及びトレメリムマブ又はベバシズマブとの併用療法群において、デュルバルマブの ADA 検出率及び ADA 発現率はいずれも 0%又は非常に低値であった。

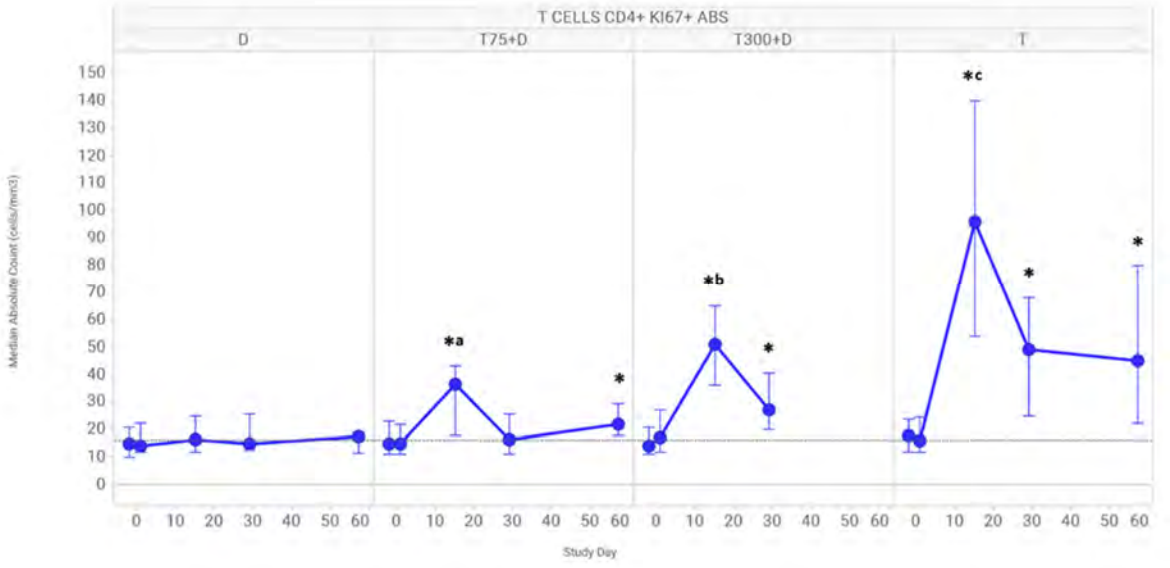
薬力学の結果及び結論

バリデーション済みのフローサイトメトリーを用いて、試験中に患者から得た循環血中リンパ球（T 細胞、B 細胞及び NK 細胞）及び増殖性（Ki67 陽性）T 細胞のサブセットを定量した。ベースライン時における CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞（図 1）及び CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞（図 2）の細胞数の中央値は、4 群（D 群、T75+D 群、T300+D 群及び T 群）で同様であった。

T75+D 群及び T300+D 群の患者では、CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数の中央値は 15 日目に最大値となり、ベースライン時の中央値よりも統計学的に有意に高かった（$P<0.01$、Wilcoxon の符号順位検定）。さらに、CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の増加数について Wilcoxon 法で対比較を行った結果、トレメリムマブの用量に関連した統計学的に有意な増加（全てのペアで $P<0.01$）が

示され、T 群が最も高い値（96 cells/mm^3）を示し、次いで T300+D 群（51 cells/mm^3）及び T75+D 群（36 cells/mm^3）の順であった。

図 1　　D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 における療法群別の CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数（cells/mm^3）の経時的変化



[a] Day 15 value statistically elevated ($p < 0.01$, by Wilcoxon Pairwise comparison) above that of patients receiving D.

[b] Day 15 value statistically elevated ($p < 0.01$) above that of patients receiving D or T75+D.

[c] Day 15 value statistically elevated ($p < 0.01$) above that of patients receiving D, T300+D, or T75+D.

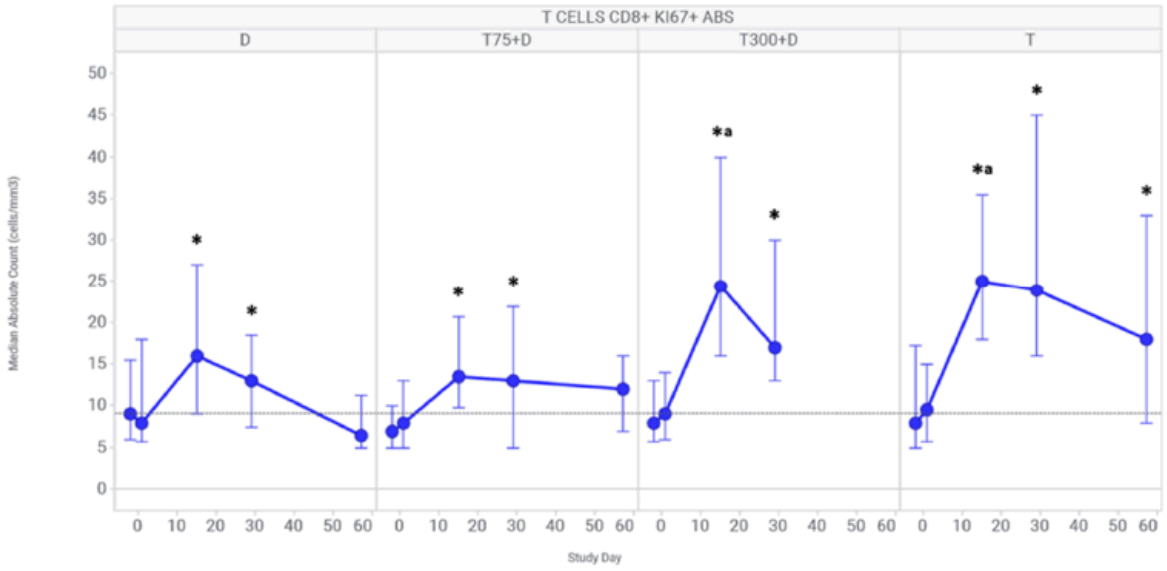
Note: Black dashed lines denote median baseline value on Day 1 from all enrolled patients; * denotes statistically significant elevations above median baseline value ($p < 0.01$ by Wilcoxon Signed-Rank test).

CSR, clinical study report; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W durvalumab; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

Source: Figure 29, D4190C00022 CSR, M5.3.5.2.

CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞と同様に CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞においても、15 日目の細胞数の中央値はベースライン時の中央値から統計学的に有意な増加を示した（P<0.01、Wilcoxon の符号順位検定）。CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数の中央値のピークは T300+D 群と T 群では同等であり、これらの群は D 群又は T75+D 群よりも統計学的に有意に高かった（P<0.01、Wilcoxon の対比較）。これらの所見から、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞への薬力学的作用は T300+D 群で最大であり、これ以上のトレメリムマブの投与量では増加しないことを示唆している。

図 2　　D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 における療法群別の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数（cells/mm^3）の経時的変化



[a] Values statistically elevated ($p < 0.01$, by Wilcoxon Pairwise comparison) above that of patients receiving D or T75+D.

Note: Black dashed lines denote median baseline value on Day 1 from all enrolled patients; * denotes statistically significant elevations above median baseline value ($p < 0.01$ by Wilcoxon Signed-Rank test).

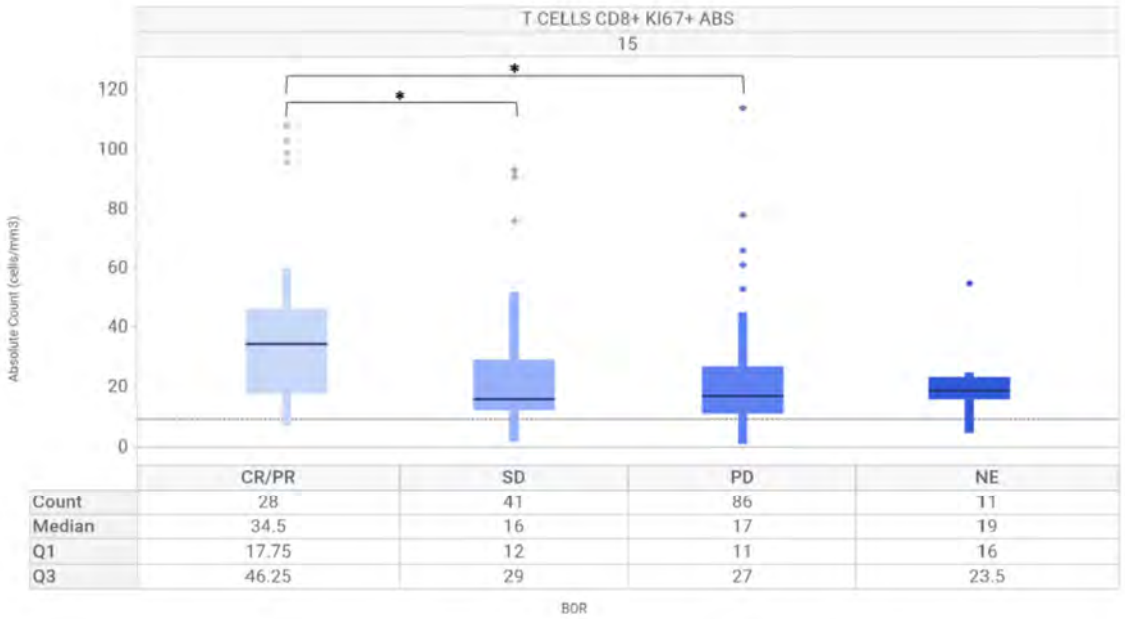
CSR, clinical study report; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W durvalumab; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

Source: Figure 30, D4190C00022 CSR, M5.3.5.2.

トレメリムマブ又はデュルバルマブの単剤療法又は併用療法において観察された薬力学的作用に基づき、増殖性 T 細胞の細胞数のピークと臨床効果との関係を評価した。すべての治療群の患者を最良総合効果で分類して 15 日目の増殖性 T 細胞数をプロットした（図 3）。CR 例又は PR 例では、SD 例又は PD 例と比べて CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数の中央値が統計学的により高い値を示した（P<0.01、Wilcoxon の対比較）。なお、CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞については臨床効果との関連性はみられなかった。

以上、T300+D 群及び T 群では CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数の経時的変化におけるピーク値が最も高い値を示したが（図 2）、それは CR 例又は PR 例のような臨床効果の高い症例が多かったため（図 3）と考えられる。

図 3　　最良総合効果で分類した D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の患者における 15 日目の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数（cells/mm^3）



*ABS: absolute counts: CR/PR: complete/partial responder, SD: stable disease; PD: progressive disease; NE: non-evaluable; Q1: first quartile; Q3: third quartile; Black dashed lines denote median baseline value on day 1 from all enrolled patients; *median of CR/PR group statistically elevated compared to SD and PD groups (p<0.01 by pairwise comparison using Wilcoxon method)*

2.7.2.2.2.2　参考資料

2.7.2.2.2.2.1　D4190C00006 試験

本試験は、進行 NSCLC 成人患者を対象とした、トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の安全性、忍容性、PK、免疫原性、及び抗腫瘍効果を評価する、多施設共同、非盲検、用量漸増、規模拡大試験であった。試験の目的及びデザインの詳細については、第 5 部 5.3.5.2 項の D4190C00006 試験の治験総括報告書を参照。

PK の結果及び結論

中間データセットを用いてノンコンパートメント解析を実施した（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。中間データセットから最終データセット（データカットオフ：2019 年 11 月 19 日）で追加されたデータは規模拡大期の 343 点のみであったため、最終データセットを用いた追加のノンコンパートメント解析は実施しなかった。規模拡大期の患者ではスパースサンプリング（各群 1 患者あたり約 2 点）を実施しており、消失半減期及び AUC などの主要な PK パラメータを正確に推定するために頻回採血する必要があるノンコンパートメント解析に対してスパースサンプリングはほとんど又は全く寄与しない。したがって、中間データセットを用いたノンコンパートメント解析の結果のみを示す。

トレメリムマブの PK

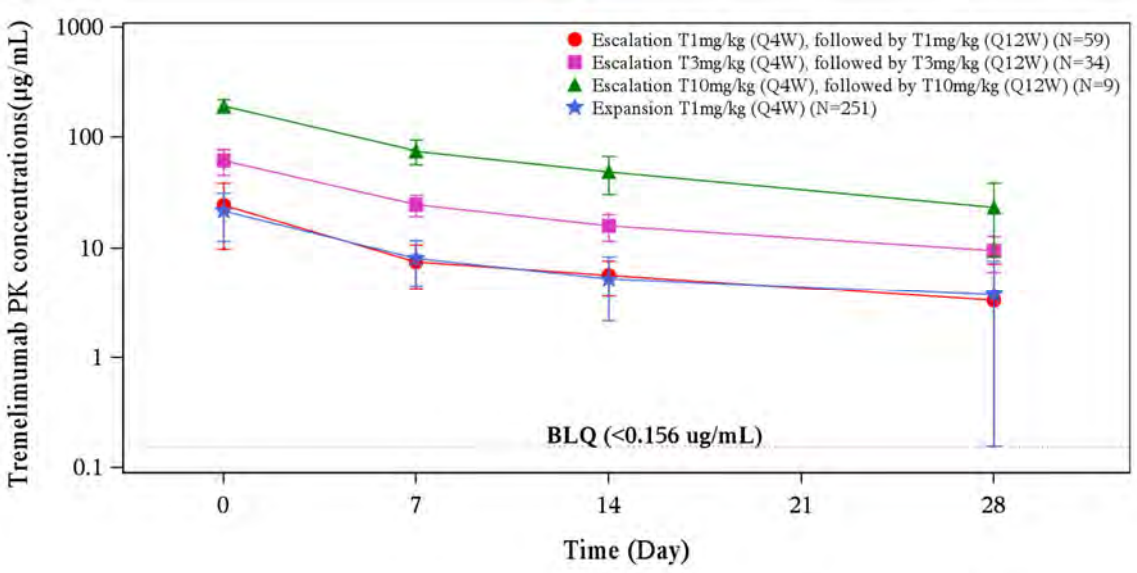
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点で、用量漸増期及び規模拡大期の計 353 例の患者においてトレメリムマブの PK データが得られた。デュルバルマブとの併用下でトレメリムマブ 1～10 mg/kg Q4W を投与したとき、トレメリムマブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28}$）は概ね用量比例的な増加を示した（表 8）。反復投与後の曝露量は、初回投与後の PK パラメータから推定される累積と一貫していた。トレメリムマブの血清中濃度推移を図 4 に示す。

表 8　デュルバルマブとトレメリムマブを併用投与したときのトレメリムマブの用量補正した PK パラメータ（D4190C00006 試験）

Dose level	Tremelimumab geometric mean (n, geometric %CV)	
	C_{max}_D (μg/mL/mg)	$AUC_{0\text{-}28}$_D (μg·day/mL/mg)
T1 Q4W Escalation (N = 59)	0.319 (55, 37.8)	2.82 (36, 39.3)
T3 Q4W Escalation (N = 34)	0.258 (32, 60.7)	2.83 (17, 21.1)
T10 Q4W Escalation (N = 9)	0.261 (9, 26.1)	2.45 (9, 32.2)
T1 Q4W Expansion (N = 251)	0.288 (200, 41.3)	3.41 (14, 45.9)

Note: All data are depicted as geometric mean (n, geometric %CV), and rounded to 3 significant digits.
$AUC_{0\text{-}28}$_D, dose-normalized area under the serum concentration-time curve from time 0 to day 28;
C_{max}_D, dose-normalized maximum serum concentration after the first dose; CV, coefficient of variation;
PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; T1, tremelimumab 1 mg/kg; T3, tremelimumab 3 mg/kg;
T10, tremelimumab 10 mg/kg;
Source: Table 53, D4190C00006 CSR, M5.3.5.2

図 4　　デュルバルマブとトレメリムマブを併用で静脈内投与したときのトレメリムマブの用量別の初回投与後のトレメリムマブの平均（SD）血清中濃度推移（D4190C00006 試験）



BLQ, below the limit of quantification; IV, intravenous; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; SD, standard deviation.
Source: Figure 14.2_8.1.2.2, Appendix 16.1.13, D4190C00006 CSR, M5.3.5.2.

デュルバルマブの PK

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、用量漸増期及び規模拡大期の計 347 例の患者について、デュルバルマブの PK データが利用可能であった。トレメリムマブ Q4W との併用下でデュルバルマブ 3～20 mg/kg Q4W 又は Q2W を投与したとき、デュルバルマブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28}$）は概ね用量比例的な増加を示した（表 9）。反復投与後の曝露量は、初回投与後の PK パラメータから推定される累積と一貫していた。デュルバルマブの血清中濃度推移を図 5 に示す。

表 9　　デュルバルマブとトレメリムマブを併用投与したときのデュルバルマブの用量補正した PK パラメータ（D4190C00006 試験）

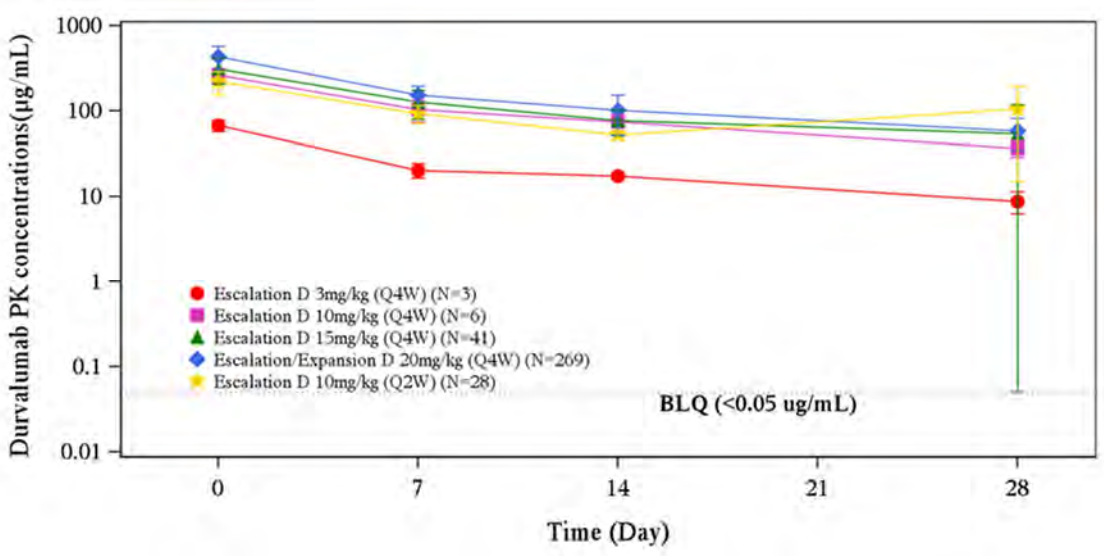
Dose level	Durvalumab geometric mean (n, geometric %CV)	
	C_{max}_D (μg/mL/mg)	$AUC_{0\text{-}28}$_D (μg·day/mL/mg)
D3 Q4W Escalation (N = 3)	0.277 (2, 14.8)	2.64 (2, 7.0)
D10 Q4W Escalation (N = 6)	0.330 (3, 40.1)	3.47 (3, 39.6)
D15 Q4W Escalation (N = 41)	0.268 (35, 33.7)	2.75 (28, 26.4)

表 9　　デュルバルマブとトレメリムマブを併用投与したときのデュルバルマブの用量補正した PK パラメータ（D4190C00006 試験）

Dose level	Durvalumab geometric mean (n, geometric %CV)	
	C_{max}_D (μg/mL/mg)	AUC_{0-28}_D (μg·day/mL/mg)
D20 Q4W Escalation and Expansion (N = 269)	0.292 (231, 51.8)	2.89 (24, 31.2)
D10 Q2W Escalation (N = 28)	0.319 (27, 24.7)	NC

Note: All data are depicted as geometric mean (n, geometric %CV), and rounded to 3 significant digits.
AUC_{0-28}_D, dose-normalized area under the serum concentration-time curve from time 0 to day 28; C_{max}_D, dose-normalized maximum serum concentration after the first dose; CV, coefficient of variation; D3, durvalumab 3 mg/kg; D10, durvalumab 10 mg/kg; D15, durvalumab 15 mg/kg; D20, durvalumab 20 mg/kg; NC, not calculated; PK, pharmacokinetic; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks.
Source: Table 52, D4190C00006 CSR, M5.3.5.2.

図 5　　デュルバルマブとトレメリムマブを併用で静脈内投与したときのデュルバルマブの用量別の初回投与後のデュルバルマブの平均（SD）血清中濃度推移（D4190C00006 試験）



BLQ, below the limit of quantification; IV, intravenous; PK, pharmacokinetic; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation.
Source: Figure 50, D4190C00006 CSR, M5.3.5.2.

免疫原性の結果及び結論

トレメリムマブの免疫原性

2019 年 11 月 19 日のデータカットオフ時点で、ベースライン及び 1 点以上のベースライン後の ADA の結果を有する計 295 例の患者（ADA 解析対象集団）について、免疫原性データが利用可能であった。

トレメリムマブに対する ADA 検出率又は ADA 発現率とトレメリムマブ用量との間に明確な関係は認められなかった。しかしながら、1 mg/kg Q4W 以外の用量群における ADA 陽性患者数は少なく、そのため最終的な結論を導くことはできないことに注意が必要である。

トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W を投与された患者では、ADA 検出率は 8.1%（211 例中 17 例）であった。この ADA 陽性患者 17 例のうち、3 例がベースラインでのみ ADA 陽性であり、14 例がベースライン後に ADA 陽性を発現した。したがって、ADA 発現率は 6.6%（211 例中 14 例）であった。計 4.7%（211 例中 10 例）の患者が nAb 陽性であった。

デュルバルマブの免疫原性

2019 年 11 月 19 日のデータカットオフ時点で、ベースライン及び 1 点以上のベースライン後の ADA の結果を有する計 312 例の患者（ADA 解析対象集団）について、免疫原性データが利用可能であった。

デュルバルマブに対する ADA 検出率又は ADA 発現率とデュルバルマブ用量との間に明確な関係は認められなかった。しかしながら、20 mg/kg Q4W 以外の用量群における ADA 陽性患者数は少なく、そのため最終的な結論を導くことはできないことに注意が必要である。

デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W を投与された患者では、ADA 検出率は 7.3%（247 例中 18 例）であった。この ADA 陽性患者 18 例のうち、13 例がベースラインでのみ ADA 陽性であり、5 例がベースライン後に ADA 陽性を発現した。したがって、ADA 発現率は 2.0%（247 例中 5 例）であった。ADA 陽性患者 1 例（0.4%）が nAb 陽性であった。

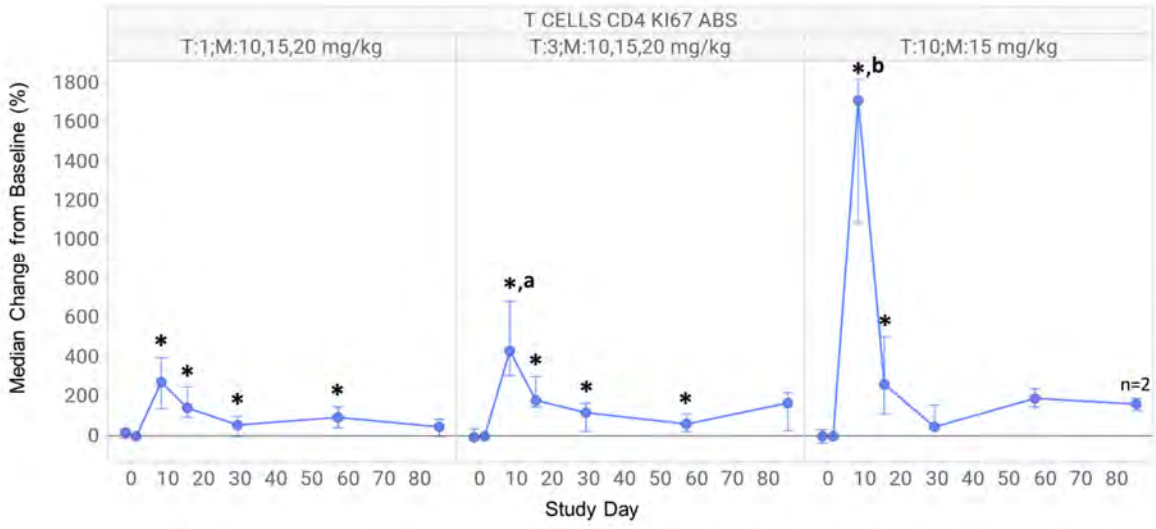
薬力学の結果及び結論

血清中 sPD-L1 を測定することで、標的への作用を評価した。全群にデュルバルマブとトレメリムマブを併用投与後、デュルバルマブ 10 又は 15 mg/kg を投与した 3 例を除く全例で sPD-L1（PD-L1 標的のサロゲート）が完全に抑制された。デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W を投与された全例で sPD-L1 が持続的に完全に抑制されたが、これはデュルバルマブ単剤投与時の結果と一致しており、標的である PD-L1 の抑制プロファイルはトレメリムマブの併用による影響を受けないことが示唆された。

バリデーション済みのフローサイトメトリーを用いて、試験中に患者から得た循環血中リンパ球（T 細胞、B 細胞及び NK 細胞）及び増殖性（Ki67 陽性）T 細胞のサブセットを定量した。ベースライン後の試料において、測定したリンパ球の中では CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞が最も大きく増加した。増加の程度とトレメリムマブの用量との間の関連性を評価するため、デュルバルマブ 10、15 又は 20 mg/kg Q4W を投与された患者をトレメリムマブの用量（1、3 又は 10 mg/kg Q4W）ごとに、ベースラインで補正した CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数を経時的にプロットした。全ての群において、Day 8 及び Day 15 における CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の増加数の中央値は、生物学的変動とアッセイ変動の指標である変動範囲の中央値よりも統計学的に有意に高かった（P<0.01、Wilcoxon の符号順位検定、図 6）。各群の Day 8 における CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の増加数について Wilcoxon 法で対比較を行った結果、トレメリムマブの用量に関連した統計学的に有意な増加（全てのペアで P<0.01）が示された（図 6）。これらの結果から、デュルバルマ

ブとトレメリムマブの併用によって増殖性 CD4 陽性 T 細胞がトレメリムマブの用量に従って増加しており、薬力学的作用として免疫を活性化することを裏付けている。

図 6　　トレメリムマブの用量ごとの用量漸増期に組み入れられた患者におけるベースライン補正した CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数（中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル）



* Value significantly elevated ($p<0.01$ by Wilcoxon signed-rank test) above median of range of variability value.

[a] Value significantly elevated above Day 8 value from subjects receiving 1 mg/kg tremelimumab by pairwise comparison using Wilcoxon method ($p<0.01$).

[b] Value significantly elevated above Day 8 values from subjects receiving 1 or 3 mg/kg tremelimumab by pairwise comparison using Wilcoxon method ($p<0.01$).

ABS, absolute count values; CD, cluster of differentiation; M, MEDI4736 or durvalumab; T, tremelimumab.

Source: Figure 49, D4190C00006 CSR, M5.3.5.2.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、HIMALAYA 試験及びデータが利用可能な参考資料から得られたトレメリムマブ及びデュルバルマブの PK 及び薬力学データの比較と解析の結果について記載する。個々の試験の結果は 2.7.2.2.2 項を参照。PPK 解析、トレメリムマブ及びデュルバルマブの PK に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響並びに HIMALAYA 試験の曝露-有効性解析及び曝露-安全性解析についても記載する。

2.7.2.3.1 患者におけるトレメリムマブの PK

2.7.2.3.1.1 トレメリムマブの PK の試験を通した比較

トレメリムマブ単剤療法及びデュルバルマブとの併用療法時の PK は、HIMALAYA 試験及び各種の固形癌患者を対象とした 3 試験（D4880C00010 試験、D4190C00022 試験、D4190C00006 試験）において評価されており、これらをそれぞれ 2.7.2.2.2 項に要約する。これらの試験のうち、sparse サンプリングによって評価された PK の要約を表 29 に、頻回採血によって評価された AUC の要約を表 30 に示す。全体として、トレメリムマブのピーク及びトラフ濃度は、同一又は同等の用法用量の試験間で同程度であった。

表 10 に、HCC 併合コホート及び pan-tumor 併合コホートにおけるトレメリムマブ単剤療法時及びデュルバルマブ併用療法時の血清中トレメリムマブ濃度を採血時点別に示した。なお、これらの結果には本申請の臨床データパッケージに含まれない試験が用いられていることに注意されたい。これらの結果から、これらの固形癌患者ではトレメリムマブの曝露量は用量依存的であり、反復投与による累積はないことが示唆される。

表 10 単剤療法及びデュルバルマブとの併用療法時における血清中トレメリムマブ濃度の要約（PK 解析対象集団）

Visit, timepoint	HCC tumor pool	Pan-tumor pool			
	T300+D (N = 462)	75 mg Q4W (N = 926)	1 mg/kg Q4W (N = 2268)	750 mg Q4W (N = 97)	10 mg/kg Q2W (N = 499)
	Geometric Mean (geometric CV%) (n) of Serum Tremelimumab Concentrations (μg/mL)				
Week 0, pre-infusion	NC (NC) (453)	NC (NC) (517)	NC (NC) (1846)	NC (NC) (29)	NC (NC) (433)
Week 0, post-infusion	85.1 (NC) (1)	21.7 (78.52%) (723)	18.4 (101.25%) (2011)	156.8 (65.72%) (46)	168.4 (125.79%) (475)
Week 2, pre-infusion	27.4 (31.1%) (5)	NS	NS	NS	NS
Week 2, post-infusion	99.1 (15.38%) (6)	NS	NS	NS	NS
Week 4, pre-infusion	10.6 (87.45%) (272)	3.2 (73.85%) (795)	2.8 (69.77%) (303)	26.3 (85.70%) (73)	25.5 (72.86%) (308)

表 10　単剤療法及びデュルバルマブとの併用療法時における血清中トレメリムマブ濃度の要約（PK 解析対象集団）

Visit, timepoint	HCC tumor pool	Pan-tumor pool			
	T300+D (N = 462)	75 mg Q4W (N = 926)	1 mg/kg Q4W (N = 2268)	750 mg Q4W (N = 97)	10 mg/kg Q2W (N = 499)
	Geometric Mean (geometric CV%) (n) of Serum Tremelimumab Concentrations (μg/mL)				
Week 4, post-infusion	79.2 (116.79%) (443)	27.6 (50.06%) (139)	20.1 (50.78%) (178)	220.1 (38.81%) (26)	NS
Week 12, pre-infusion	1.6 (171.05%) (30)	4.4 (99.60%) (515)	4.1 (95.35%) (897)	37.3 (95.77%) (30)	29.3 (104.98%) (164)
Week 12, post-infusion	1.9 (268.07%) (17)	24.4 (78.75%) (496)	21.2 (75.35%) (689)	208.5 (65.42%) (20)	216.2 (48.84%) (142)
Week 24 pre-infusion	1.2 (1024.43%) (6)	0.5 (250.29%) (10)	1.2 (146.51%) (169)	38.0 (55.87%) (10)	28.9 (106.85%) (73)
Week 24 post-infusion	123.6 (29.80%) (3)	5.1 (9379.48%) (3)	1.1 (358.14%) (31)	74.5 (858.86%) (5)	212.1 (50.60%) (62)
3 months follow-up	NC (NC) (20)	0.4 (103.34%) (139)	NC (NC) (256)	3.0 (14.09%) (2)	1.6 (110.25%) (79)

CV, coefficient of variation; HCC, hepatocellular carcinoma; n, sample size; N, number of patients; NC, not calculated; NS, no samples; PK, pharmacokinetic; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; T300 + D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
Source: Table 2.7.4.13.1.2, ISS Report, M5.3.5.3

2.7.2.3.1.2　トレメリムマブの PPK

トレメリムマブの PK 及びそのばらつきを評価し、薬物の体内動態における個体間変動を説明し得る要因を特定することを目的として、PPK 解析を実施した。この解析では、様々な癌腫の進行固形癌患者から得られた PK データを併合したデータセットを用いたシミュレーションを実施した。

トレメリムマブの PPK では、HIMALAYA 試験、D4190C00022 試験（いずれも uHCC 患者を対象とした試験）、D4884C00001 試験、D4190C00010 試験、D4190C00002 試験（これら 3 試験はいずれも様々な癌腫の進行固形癌患者を対象とした試験）、POSEIDON 試験、D4190C00006 試験（いずれも NSCLC 患者を対象とした試験）、DETERMINE 試験（切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者を対象とした試験）のデータに基づき、PK の特性を評価した。デュルバルマブ併用時のトレメリムマブの PK が過去の試験結果と一致するかを評価するため、既存のデータセットに HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の PK データを併合したデータを用いて、既存のトレメリムマブの PPK モデルを再評価した。

2.7.2.3.1.2.1 トレメリムマブの PPK モデル

PPK 解析には 2406 例の症例のデータセットを用いた。このうち 1605 例は既存のデータセットにあり、801 例（D4190C00022 試験の 262 例＋HIMALAYA 試験の 539 例）は新たに追加された試験から得られた。280 点（3.8%）は BLQ であったため、本解析データセットから除外した。このうち 102 点は D4190C00022 試験又は HIMALAYA 試験から得られた。また、D4190C00022 試験及び HIMALAYA 試験における PK 解析用検体の採取時間が誤っていた 54 点（0.7%）も解析から除外した（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 4 参照）。最終的に、解析には、トレメリムマブ投与を受けた 2406 例からの 7039 点の PK データを用いた。

既存の PPK モデル（Durvalumab-MS-2021）は、トレメリムマブの濃度を適切に記述しており、この解析ではこのモデルを基本モデルとした。解析の詳細は、PPK 及び曝露-反応解析報告書に詳述する（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、4 項を参照）。

既存の PPK モデル（Durvalumab-MS-2021）では、トレメリムマブの実測値が以下の特性を有するモデルにより適切に記述されている。

- 線形消失及び時間依存性消失の両方を含む 2 コンパートメントモデル（トレメリムマブ単剤療法の場合は線形消失のみ）。
- CL、V_1 及び時間依存性クリアランスの最大変化率について、個体間変動を考慮する。Omega block を設定し、CL、V_1、及び V_2 間の相関も考慮する。
- 残差モデルは比例誤差モデルと加法誤差モデルを組み合わせる。
- 体重、ALB、性別、併用療法及び主な適応は CL に対して統計学的に有意な共変量である。
- 体重及び性別は V_1 に対して統計学的に有意な共変量である。

共変量とモデルパラメータの関係を以下の式に示す。

$$CL_{cat.cov} = 1_{male} \cdot (1 - 0.0985_{female}) \cdot 1_{other\ \ indications} \cdot \left(1 - 0.146_{BTC/EC}\right) \cdot 1_{no\ \ chemotherapy} \cdot \left(1 - 0.124_{SoC\ \ chemotherapy}\right)$$

$$CL_{cont.cov} = \left(\frac{ALB_i}{38.3}\right)^{-0.780} \cdot \left(\frac{WT_i}{70.2}\right)^{0.384}$$

$$CL_{T,i} = 0.295 \cdot CL_{cat.cov}.CL_{cont.cov} \cdot exp\left(\frac{T_{max} \cdot \exp(\eta_{Tmaxi}) \cdot t}{TC_{50} + t}\right) \cdot \exp(\eta_{CLi})$$

$$CL_{,i} = 0.295 \cdot CL_{cat.cov}.CL_{cont.cov} \cdot \exp(\eta_{CLi})$$

ここで、$CL_{cat.cov}$ 及び $CL_{cont.cov}$ は CL に対する分類共変量及び連続共変量の影響を表す。$CL_{T,i}$ はデュルバルマブとトレメリムマブ併用例における時間依存性の CL 低下を考慮する個々例の CL を、$CL_{,i}$ はトレメリムマブ単剤療法例における時間依存性を考慮しない個々例の CL を表す。

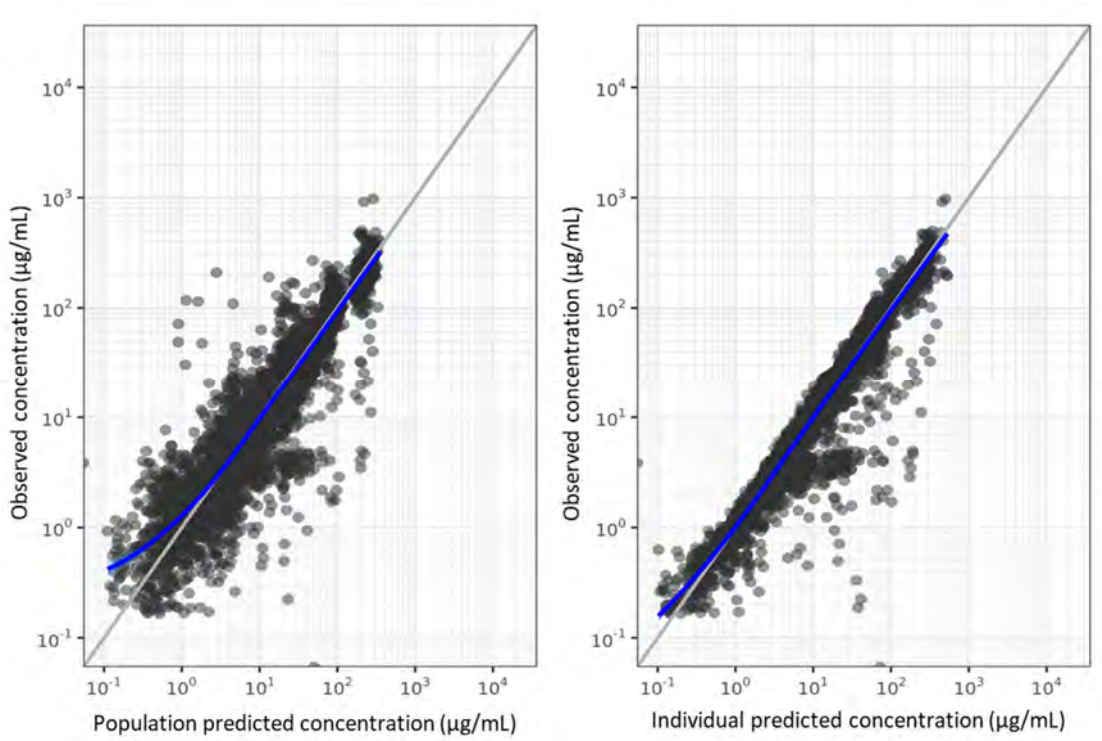
$$V1_i = 3.69 \cdot \left(\frac{WT_i}{70.2}\right)^{0.467} \cdot 1_{male} \cdot \left(1 - 0.116_{female}\right) \cdot \exp(\eta_{V1i})$$

更新された最終モデルのパラメータは適切に推定されており、CL、V_1 及び V_2 の母集団平均値はそれぞれ 0.295 L/day、3.59 L 及び 2.69 L であった。これらの値は、過去に報告された値（それぞれ 0.309 L/day、3.72 L 及び 2.61 L）に近かった（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、表 16 参照）。1000 データセットによるノンパラメトリックなブートストラップ法を実施

して得られたパラメータ推定値の分布は、NONMEM 推定値との間で良好な一致を示した（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、表 16 参照）。

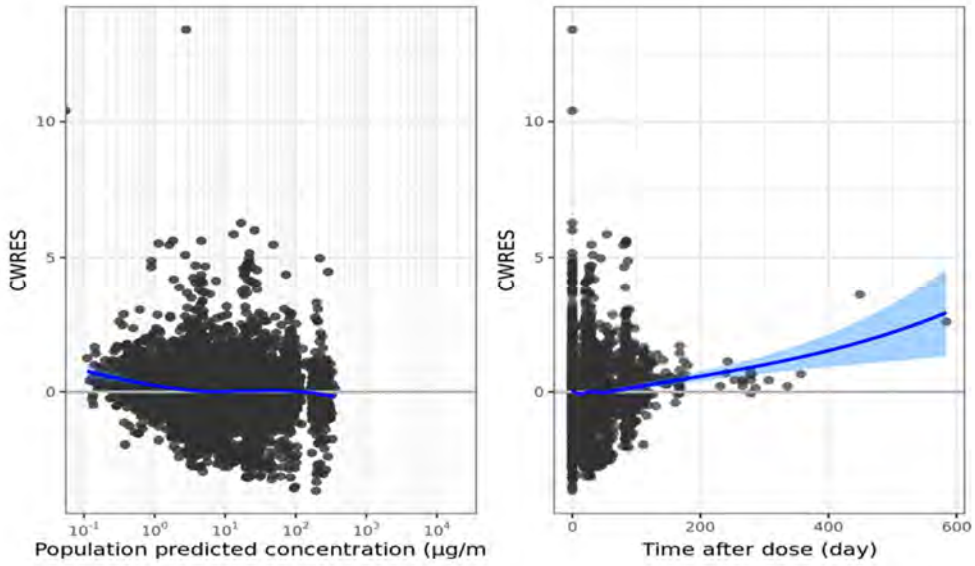
最終モデルにおける診断プロットを図 7 及び図 8 に示す。CWRES はほぼ正規分布を示した。HIMALAYA 試験のデータに対する最終モデルの pcVPC を図 9 に示す。全ての試験の VPC、及び個々の試験を層別した VPC については、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 6 を参照。

図 7　　血清中トレメリムマブ濃度の最終モデルにおける診断プロット（実測値 vs 予測値）



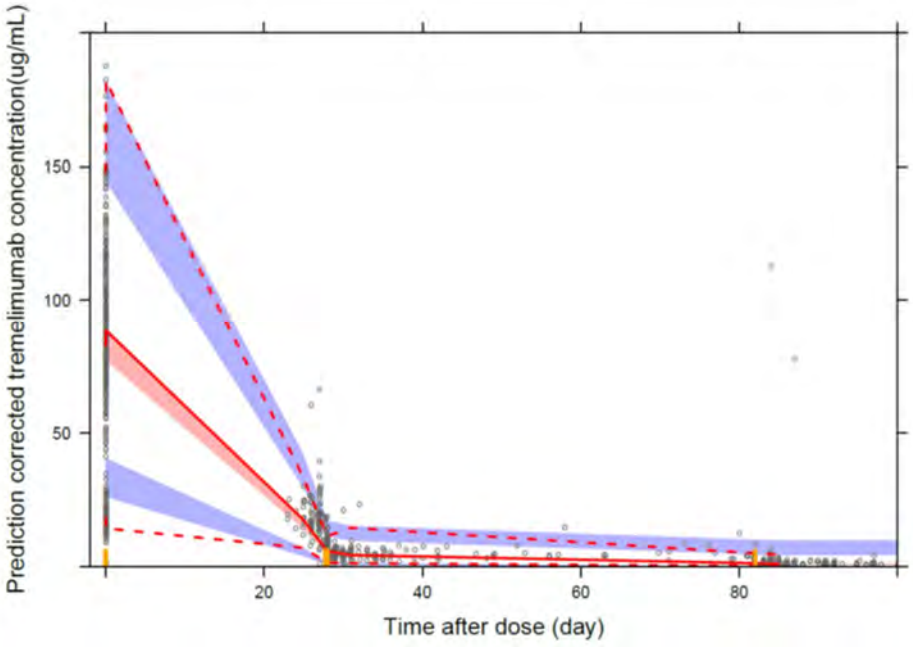
Note: the blue line is a trend line through the data points, the blue area is the 95% confidence interval around it.
Source: Figure 8, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5

図 8　　トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおける診断プロット（残差 vs 予測値［左］及び残差 vs 投与後経過時間［右］）



CWRES, conditional weighted residuals.
Note: the blue line is a trend line through the data points, the blue area is the 95% confidence interval around it.
Source: Figure 8, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5

図 9　　トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおける pcVPC（HIMALAYA 試験）



Note: The solid and dashed lines represent the median, 5th, and 95th percentiles of the observations; the shaded red and blue areas represent the 95% CI of the median, 5th, and 95th percentiles predicted by the model.

CI, confidence interval; pcVPC, prediction-corrected visual predictive check; PPK, population pharamacokinetic(s).
Source: Figure 9, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルは頑健であり、良好な予測性を示した。

2.7.2.3.1.3 内因性要因及び外因性要因がトレメリムマブの PK に及ぼす影響

2.7.2.3.1.3.1 特定された共変量がトレメリムマブの PK に及ぼす影響

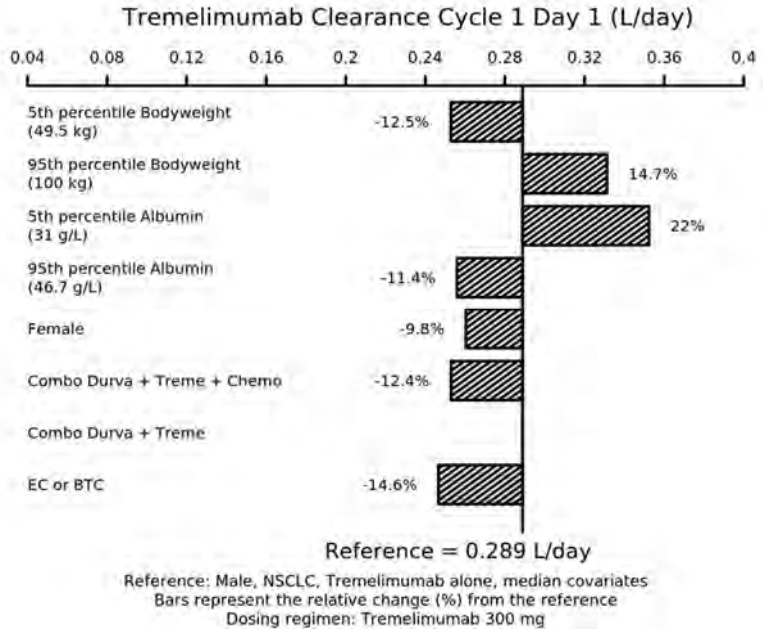
CL 及び V_1 に対して特定された共変量の単変量評価に基づく影響を、図 10 及び図 11 に示す。対象とした以外の共変量は典型値な患者の推定値として、各共変量の効果を別々に算出した。連続共変量は HIMALAYA 試験の患者集団における 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルの値を評価した。分類共変量の影響は各水準で評価した。

ALB 及び体重の影響が最も大きく、ALB 値の 5 パーセンタイルでは最大で 22%、体重の 95 パーセンタイルでは最大で 14.7% CL が増加した。また、V_1 への体重への影響は、体重の 95 パーセンタイルでは最大で 18.1%の増加を示した。

血清中 ALB の低下による CL の変化が 22%であったことを除けば、評価した他の全ての共変量の CL 又は V_1 の変化は 20%未満であると考えられる。全体として、これらの共変量はいずれも CL 及び V_1 に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられる。

トレメリムマブの PK プロファイルは他のヒト mAb と一致しており、CL は低く、全身循環外への分布は限定的であった。

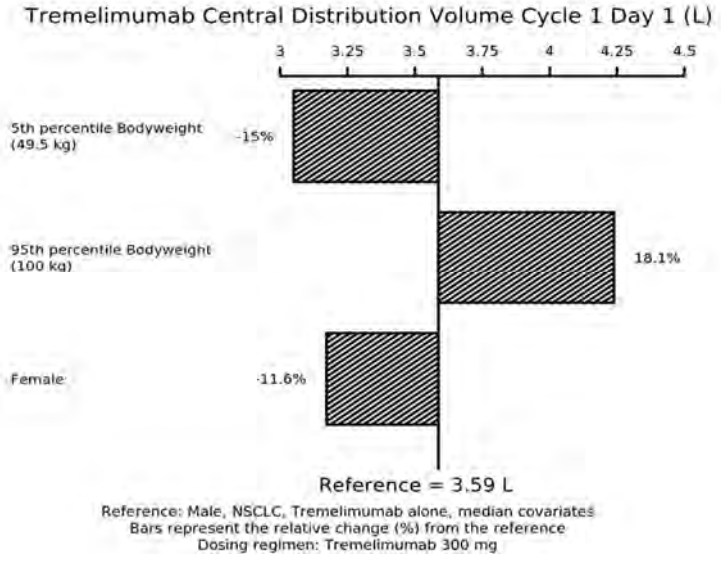
図 10 トレメリムマブの CL に共変量が与える影響



Chemo, chemotherapy; BTC, biliary tract carcinoma; Durva, durvalumab; EC, esophagus carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; Treme, tremelimumab.

Note: Covariate effects were expressed as a percentage change from the typical value of the reference patient. For continuous covariates, bars represent the range of individual clearance values between the 5th and 95th percentiles, respectively, of the median observed covariate values.
Source: Figure 10, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 11　　トレメリムマブの V_1 に共変量が与える影響



Note: Covariate effects were expressed as a percentage change from the typical value of the reference patient. For continuous covariates, bars represent the range of individual central volumes of distribution between the 5th and 95th percentiles, respectively of median observed covariate values.
NSCLC, non-small cell lung cancer.
Source: Figure 11, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

2.7.2.3.1.3.2　臨床的に注目すべきその他の共変量の影響

HIMALAYA 試験の T300+D 群で、その他の共変量がトレメリムマブの PK に及ぼす影響について評価した。体重四分位別の AUC_{dose1}、$C_{min,dose1}$、及び $C_{max,dose1}$ の分布を表 11 に示す。すべての四分位における中央値の患者群全体の中央値からの差は 15%未満であった。これは、この患者群におけるトレメリムマブの曝露量に対する体重の影響が限定的であることを示している。

表 11　　体重四分位別のトレメリムマブの曝露量（HIMALAYA 試験の T300+D 群）

	Q1	Q2	Q3	Q4
N	97	100	95	95
Body weight (kg)				
Geometric mean (%CV)	52.5 (9.81)	65.4 (4.80)	75.0 (3.97)	91.9 (11.8)
Median [min-max]	53.7 [40.5-59.4]	66.0 [59.6-70.0]	74.9 [70.1-80.0]	89.0 [80.3-140]
AUC_{dose1}				
Geometric mean (%CV)	835 (21.7)	785 (23.6)	767 (19.9)	715 (25.6)

表 11　　体重四分位別のトレメリムマブの曝露量（HIMALAYA 試験の T300+D 群）

	Q1	Q2	Q3	Q4
Median [min-max]	825 [391-2320]	784 [373-1560]	766 [501-1490]	705 [419-2190]
%change	7.73	1.37	-1.04	-7.67
$C_{max,dose1}$				
Geometric mean (%CV)	99.7 (15.2)	89.1 (16.6)	84.0 (15.3)	76.8 (18.5)
Median [min-max]	100 [64.0-174]	89.1 [52.8-134]	81.7 [61.8-141]	76.8 [45.8-137]
%change	14.5	2.34	-3.59	-11.8
$C_{min,dose1}$				
Geometric mean (%CV)	13.1 (34.3)	12.4 (36.7)	12.2 (26.4)	11.1 (38.0)
Median [min-max]	13.3 [3.70-74.8]	12.4 [4.21-48.5]	12.4 [6.50-24.3]	11.1 [4.88-71.9]
%change	7.89	1.54	-0.0657	-8.88
AUC_{0-inf}				
Geometric mean (%CV)	1140 (23.1)	1070 (26.3)	1050 (21.4)	955 (26.7)
Median [min-max]	1160 [460-2130]	1080 [500-1810]	1060 [643-1960]	957 [527-2000]
%change	8.28	1.71	-0.299	-9.16

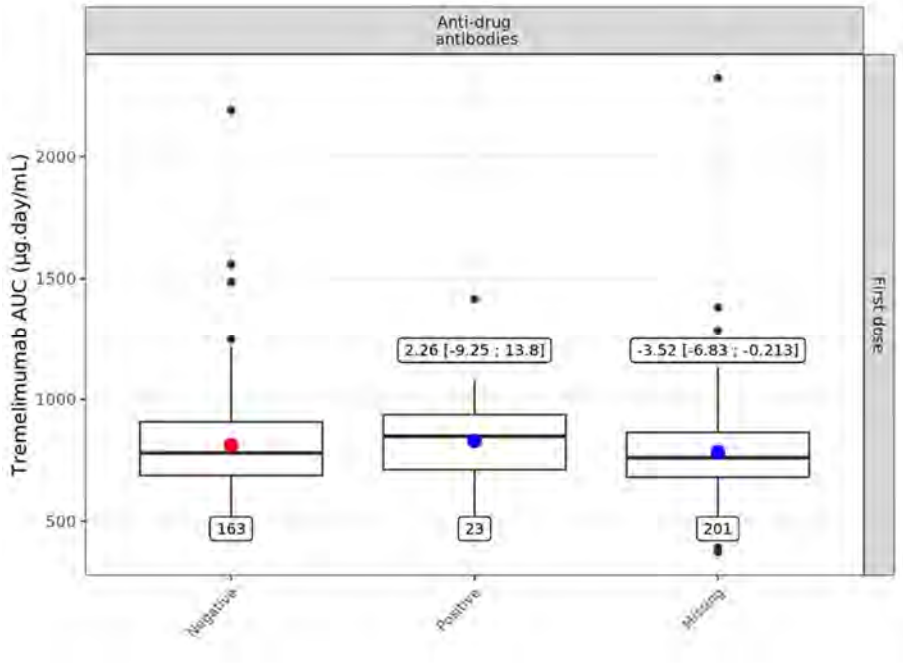
Note: %change is computed with the geometric mean of the entire population as a reference

AUC_{0-inf}, area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{dose1}, area under the serum concentration-time curve following the first dose; $C_{max,dose1}$, maximum serum concentration following the first dose; $C_{min,dose1}$, minimum serum concentration following the first dose; CV, geometric mean coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; Q, quartile; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W

Source: Table 17 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 12 に、この患者群におけるトレメリムマブの曝露量に対する ADA の状態の影響を示す。トレメリムマブの曝露量は ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で同様であることを示している。

図 12　　ADA 発現分類別のトレメリムマブの AUC（HIMALAYA 試験の T300+D 群）



Note: Red and blue dots indicate the mean exposure in the most prevalent category and in other categories, respectively. Numbers [brackets] above the boxes show the percent change in AUC (with 95% CI) in other categories relative to the most prevalent category, while numbers below show the number of patients in each category.

ADA, anti-drug antibody; AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

Source: Figure 12, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

年齢の分類（65 歳未満、65～75 歳、75 歳超）、腎機能及び肝機能（正常、軽度及び中等度）、人種、地域、及び ECOG performance status を含むその他の共変量の影響については第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 6 を参照。全体として、評価したいずれの共変量も、患者のトレメリムマブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

以上、PPK 解析は、これらの内因性要因及び外因性要因に基づくトレメリムマブの用量調節は不要であるという結論を支持している。

2.7.2.3.2　患者におけるデュルバルマブの PK

2.7.2.3.2.1　デュルバルマブ試験を通しての PK

デュルバルマブ単剤療法及びトレメリムマブとの併用療法の PK は、HIMALAYA 試験及び各種の固形癌患者を対象とした 3 試験（D4880C00010 試験、D4190C00022 試験、D4190C00006 試験）において評価されており、これらをそれぞれ 2.7.2.2.2 項に要約する。これらの試験のうち、sparse サンプリングによって評価された PK の要約を表 31 に、頻回採血によって評価された AUC の要約を表 32 に示す。

全体として、デュルバルマブのピーク及びトラフ濃度は、同一又は同等の投与レジメンの試験間で同程度であった。表 12 に、HCC 併合コホート及び pan-tumor 併合コホートにおけるデュル

バルマブ単剤療法時及びトレメリムマブ併用療法時の血清中デュルバルマブ濃度を採血時点別に示した。なお、これらの結果には本申請の臨床データパッケージに含まれない試験が用いられていることに注意されたい。これらの結果から、これらの固形癌患者ではデュルバルマブの曝露量は用量依存的であり、反復投与によるデュルバルマブの顕著な累積はないことが示唆される。

表 12　単剤療法及びトレメリムマブとの併用療法時における血清中デュルバルマブ濃度の要約（PK 解析対象集団）

Visit timepoint	HCC tumor pool		Pan-tumor pool		
	1500 mg Q4W (N = 1055)	20 mg/kg Q4W (N = 113)	1500 mg Q4W (N = 2337)	1500 mg Q4W (N = 2692)	1500 mg Q4W (N = 2520)
	Geometric Mean (geometric CV%) (n) of Serum Durvalumab Concentrations (μg/mL)				
Week 0 pre-infusion	NC	NC	NC	NC	NC
Week 0 post-infusion	344.4 (27.21%) (5)	89.9 (21830.23%) (18)	312.7 (474.60%) (1244)	259.5 (672.36%) (2395)	168.4 (210.68%) (2266)
Week 2 pre-infusion	NS	NS	NS	84.3 (134.73%) (12)	57.6 (58.21%) (674)
Week 2 post-infusion	NS	NS	NS	490.8 (15.23%) (12)	273.6 (52.68%) (674)
Week 4 pre-infusion	45.7 (456.29%) (962)	NC (1)	53.2 (228.85%) (2067)	53.6 (97.96%) (311)	83.0 (70.06%) (1074)
Week 4 post-infusion	362.4 (104.88%) (133)	340.3 (146.84%) (82)	417.5 (78.07%) (322)	362.9 (89.36%) (199)	194.5 (38.50%) (61)
Week 12 pre-infusion	100.0 (132.22%) (682)	67.2 (165.74%) (56)	100.6 (126.16%) (1404)	90.4 (122.95%) (1035)	129.2 (121.50%) (241)
Week 12 post-infusion	541.0 (36.53%) (657)	245.0 (NC) (1)	516.1 (60.41%) (1349)	448.2 (79.40%) (757)	273.6 (47.5%) (131)
Week 24 pre-infusion	93.6 (202.47%) (49)	81.8 (83.47%) (28)	127.7 (121.56%) (489)	126.9 (102.77%) (674)	165.8 (78.75%) (398)
Week 24 post-infusion	255.2 (316.93%) (6)	321.3 (73.38%) (22)	529.0 (58.44%) (262)	444.5 (104.17%) (359)	367.2 (42.32%) (287)
3 months follow-up	3.7 (1224.26%) (104)	NS	4.9 (980.31%) (346)	6.1 (1258.01%) (432)	14.5 (409.47%) (625)

CV, coefficient of variation; HCC, hepatocellular carcinoma; n, sample size; N, number of patients; NC, not calculated; NS, no samples; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks.

Source: Table 2.7.4.13.1.1, ISS Report, M5.3.5.3.

2.7.2.3.2.2 デュルバルマブの PPK

デュルバルマブの PK 及びそのばらつきを評価し、薬物の体内動態における個体間変動を説明し得る要因を特定することを目的として、PPK 解析を実施した。この解析では、様々な癌腫の進行固形癌患者から得られた PK データを併合したデータセットを用いたシミュレーションを実施した。

デュルバルマブの PPK では、HIMALAYA 試験、D4190C00022 試験（いずれも uHCC における試験）、ATLANTIC 試験、PACIFIC 試験、POSEIDON 試験（NSCLC 患者を対象とした 3 試験）、CD-ON-MEDI4736-1108 試験（様々な癌腫の進行固形癌患者を対象とした試験）、CASPIAN 試験（進展型 SCLC 患者を対象とした試験）のデータに基づき、PK の特性を評価した。

2.7.2.3.2.2.1 デュルバルマブの PPK モデル

PPK 解析には 4043 例の症例のデータセットを用いた。このうち 2827 例は既存のデータセットにあり、1223 例（D4190C00022 試験の 295 例＋HIMALAYA 試験の 928 例）は新たに追加された試験から得られた。既存のデータセット 2827 例のうちで生理学的にあり得ない ALB、CrCL 又は sPD-L1 値を示す 7 例は除外した。また 216 点（1.45%）は BLQ であったため、本解析データセットから除外した。このうち 83 点は D4190C00022 試験又は HIMALAYA 試験から得られた。また、D4190C00022 試験及び HIMALAYA 試験における PK 解析用検体の採取時間が誤っていた 49 点（1.5%）も解析から除外した（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 3 参照）。最終的に、デュルバルマブ投与を受けた 4043 例からの 14760 点の PK データを解析に用いた。

既存の PPK モデル（Durvalumab-MS-2021）は、デュルバルマブの濃度を適切に記述しており、この解析ではこのモデルを基本モデルとした。解析の詳細は、PPK 及び曝露-反応解析報告書に詳述する（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、4 項を参照）。

既存の PPK モデル（Durvalumab-MS-2021）では、デュルバルマブの実測値が以下の特性を有するモデルにより適切に記述されている。

- 時間依存性消失を含む 2 コンパートメントモデル。
- CL、V_1 及び時間依存性クリアランスの最大変化率について、個体間変動を考慮する。
- 残差モデルは比例誤差モデルと加法誤差モデルを組み合わせる。
- ALB、CL_{cr}、ECOG performance status、LDH、性別、体重及び併用療法は CL に対して統計学的に有意な共変量である。
- 体重及び性別は V_1 に対して統計学的に有意な共変量である。

共変量とモデルパラメータの関係を以下の式に示す。

$$CL_{cat.cov} = 1_{comb=0} \cdot (1 - 0.0459_{comb=1}) \cdot (1 - 0.0417_{comb=2}) \cdot 1_{ECOGbin=0} \cdot (1 - 0.516_{ECOGbin=1}) \cdot 1_{male} \cdot (1 - 0.149_{female}) \cdot 1_{tumtyp=0} \cdot (1 - 0.0393_{tumtyp=1}) \cdot (1 + 0.0622_{tumtyp=2}) \cdot (1 + 0.0472_{tumtyp=3})$$

$$CL_{cont.cov} = \left(\frac{alb_i}{39}\right)^{-0.659} \cdot \left(\frac{CrCL_i}{85.66}\right)^{0.121} \cdot \left(\frac{LDH_i}{247}\right)^{0.0442} \cdot \left(\frac{WT_i}{69.4}\right)^{0.376}$$

$$CL_{T,i} = 0.277 \cdot CL_{cat.cov} . CL_{cont.cov} \cdot exp\left(\frac{T_{max} \cdot t}{TC_{50} + t}\right) \cdot \exp(\eta_i)$$

ここで、$CL_{cat.cov}$ 及び $CL_{cont.cov}$ は CL に対する分類共変量及び連続共変量の影響を表す。$CL_{T,i}$ は時間依存性の CL 低下を考慮する個々例の CL を表す。

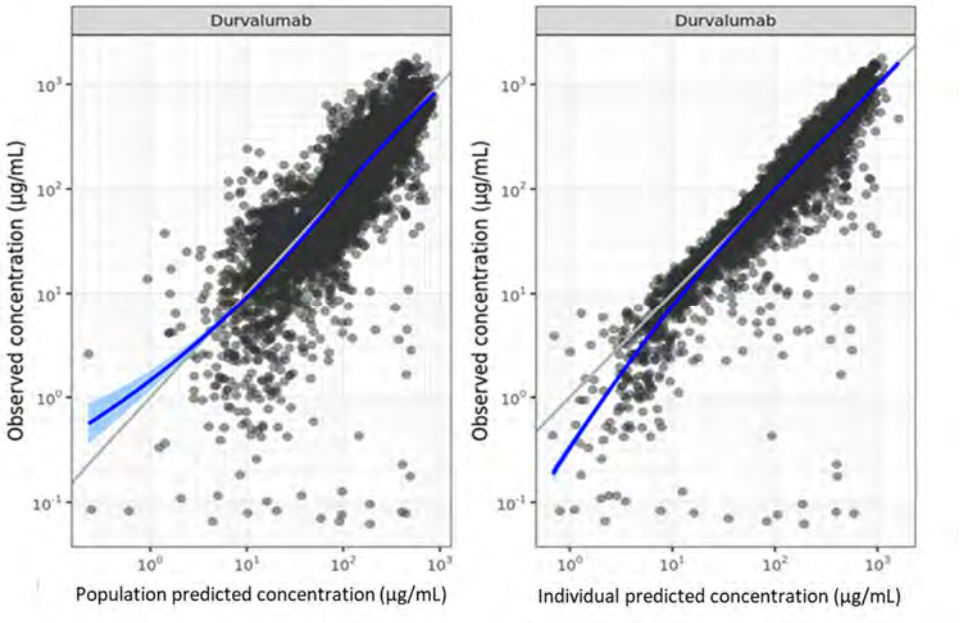
$$V_{c,i} = 3.45 \cdot \left(\frac{WT_i}{69.4}\right)^{0.499} \cdot 1_{male} \cdot \left(1 - 0.140_{female}\right)$$

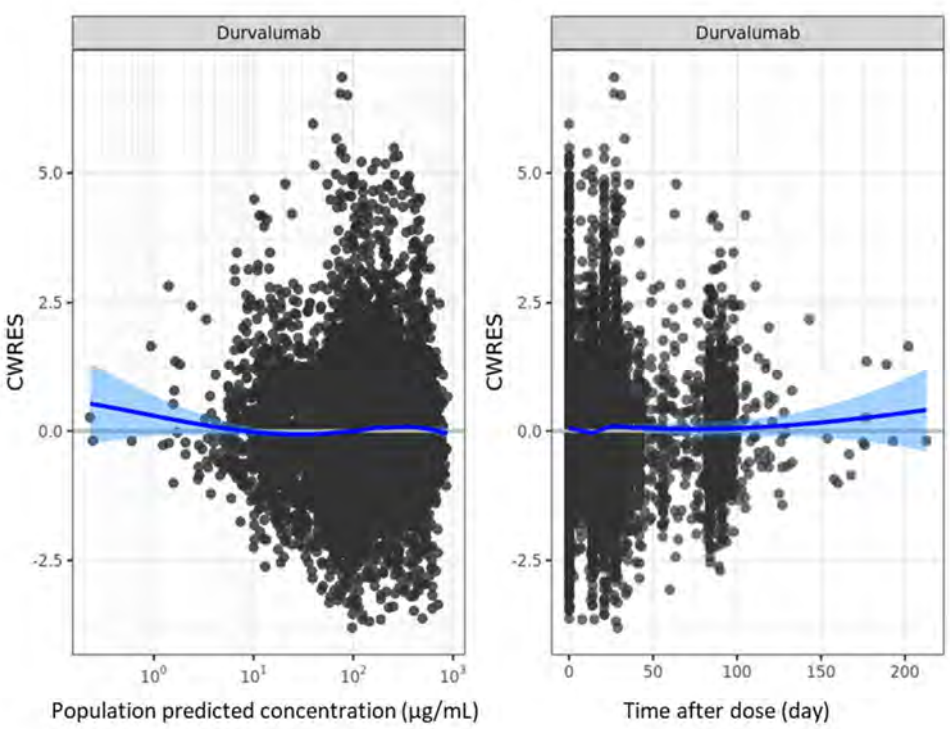
alb_i, albumin concentration at baseline; $CrCL_i$, creatinine clearance at baseline; LDH_i, lactate dehydrogenase at baseline, WT_i, Bodyweight at baseline

更新された最終モデルのパラメータは適切に推定されており、CL、V_1 及び V_2 の母集団平均値はそれぞれ 0.277 L/day、3.45 L 及び 2.13 L であった。これらの値は、過去に報告された値（それぞれ 0.297 L/day、3.40 L 及び 2.07 L）に近かった（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、表 9 参照）。1000 データセットによるノンパラメトリックなブートストラップ法を実施して得られたパラメータ推定値の分布は、NONMEM 推定値との間で良好な一致を示した（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、表 9 参照）。

最終モデルにおける診断プロット（図 13）は、デュルバルマブの実測値とモデルからの予測値が良好な一致を示した。HIMALAYA 試験のデータに対する最終モデルの pcVPC を図 14 に示す。全ての試験の VPC、及び個々の試験を層別した VPC については、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 3 を参照。

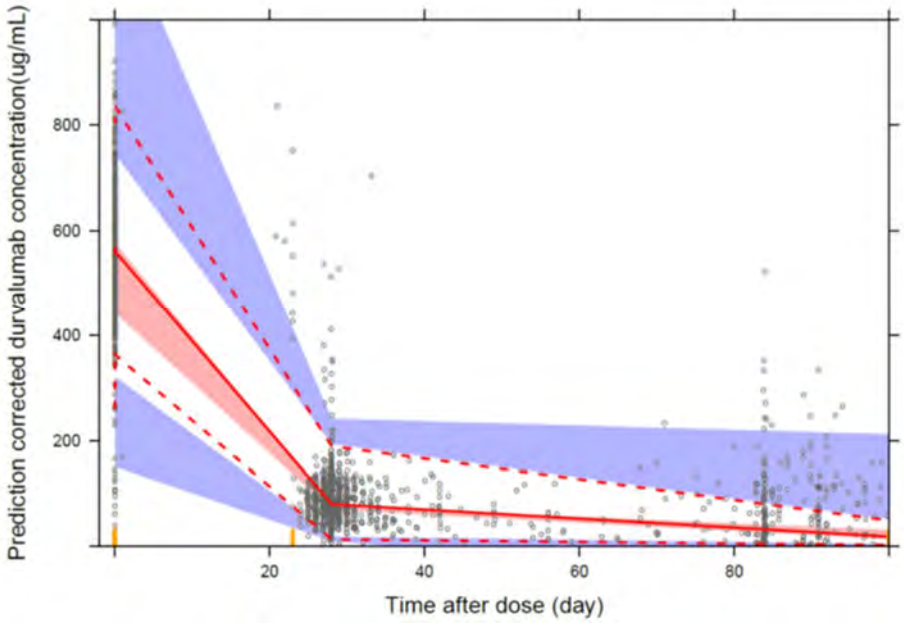
図 13　　デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルにおける診断プロット（上段：実測値 vs 予測値、下段：残差 vs 予測値［左］及び残差 vs 投与後経過時間［右］）





Note: The blue line is a trend line through the data points, the blue area is the 95% CI around it.
CI, confidence interval; CWRES, conditional weighted residuals.
Source: Figure 2, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 14　　デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルにおける pcVPC（HIMALAYA 試験）



Note: The solid and dashed lines represent the median, 5th, and 95th percentiles of the observations; the shaded red and blue areas represent the 95% CI of the median 5th, and 95th percentiles, respectively, as predicted by the model.

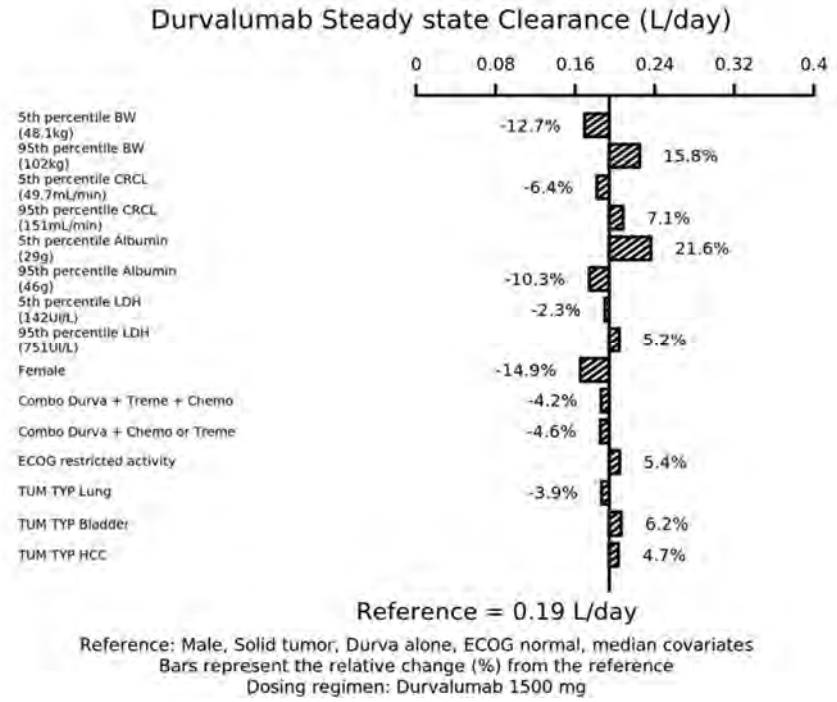
CI, confidence interval; pcVPC, prediction-corrected visual predictive check; PPK, population pharamacokinetic(s).
Source: Figure 3, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

2.7.2.3.2.3 内因性及び外因性要因がデュルバルマブの PK に及ぼす影響

2.7.2.3.2.3.1 特定された共変量がデュルバルマブの PK に及ぼす影響

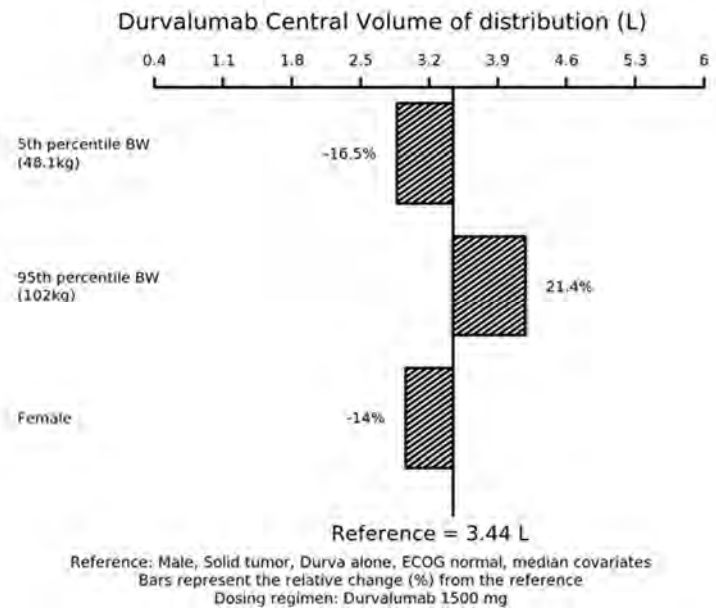
CL 及び V_1 に対して特定された共変量の単変量評価に基づく影響を、図 15 及び図 16 に示す。全体として、共変量はいずれも CL_{ss} 及び V_1 に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。ALB 及び性別の影響が最も大きく、ALB 値の 5 パーセンタイルでは最大で 21.6%の CL_{ss} が増加、女性では最大で 14.9% CL_{ss} が減少した。また、V_1 への体重への影響は、体重の 95 パーセンタイルでは最大で 21.4%の増加を示した。

図 15 デュルバルマブの CL_{ss} に共変量が与える影響



Note: The dashed area represents the percentage change of model parameter for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).
BW, body weight; Chemo, chemotherapy; CRCL, creatinine clearance; Durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HCC, hepatocellular carcinoma; LDH, lactate dehydrogenase; Treme, tremelimumab; TUM TYP, tumour type.
Source: Figure 4, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 16　　デュルバルマブの V_1 に共変量が与える影響



Note: The dashed area represents the percentage change of model parameter for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).

BW, body weight; Durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Source: Figure 12, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

2.7.2.3.2.3.2　臨床的に注目すべきその他の共変量の影響

HIMALAYA 試験の T300+D 群で、臨床的に注目すべきその他の共変量がデュルバルマブの PK に及ぼす影響について評価した。

体重四分位別の AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の分布を表 13 に示す。すべての四分位における中央値の患者群全体の中央値からの差は 20%未満であった。これは、この患者群におけるデュルバルマブの曝露量に対する体重の影響が限定的であることを示している。

表 13　　体重四分位別のデュルバルマブの曝露量（HIMALAYA 試験の T300+D 群）

	Q1	Q2	Q3	Q4
N	97	100	96	95
Body weight (kg)				
Geometric mean (%CV)	52.5 (9.81)	65.4 (4.80)	74.9 (3.96)	91.9 (11.8)
Median [min-max]	53.7 [40.5-59.4]	66.0 [59.6-70.0]	74.9 [70.1-80.0]	89.0 [80.3-140]
AUC_{ss}				
Geometric mean (%CV)	8470 (35.1)	7730 (30.5)	7000 (27.2)	6180 (31.8)
Median [min-max]	8390 [3330-35600]	7630 [3050-29700]	6960 [2690-15600]	6330 [1930-20900]
%change	15.9	5.78	-4.13	-15.4
$C_{max,ss}$				

表 13　体重四分位別のデュルバルマブの曝露量（HIMALAYA 試験の T300+D 群）

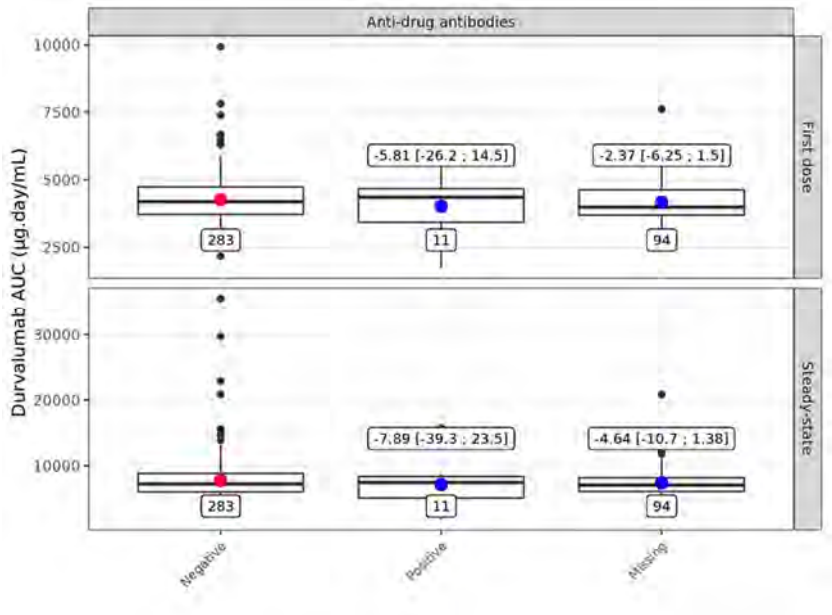
	Q1	Q2	Q3	Q4
Geometric mean (%CV)	697 (22.1)	617 (19.2)	561 (15.8)	500 (19.0)
Median [min-max]	681 [454-2060]	599 [376-1550]	556 [347-968]	506 [283-1170]
%change	18.1	4.54	-4.95	-15.2
$C_{min,ss}$				
Geometric mean (%CV)	167 (53.8)	152 (45.7)	134 (43.3)	114 (52.2)
Median [min-max]	172 [33.0-1050]	152 [31.8-884]	136 [25.2-402]	121 [13.2-583]
%change	18.8	8.19	-4.46	-19.2

AUC_{ss}, area under the serum concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$, maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, minimum serum concentration at steady state; CV, geometric mean coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; Q, quartile; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

Source: Table 10 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 17 から、デュルバルマブの曝露量（AUC）は ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で同様であることが示されている。

図 17　ADA 発現分類別のデュルバルマブの AUC（HIMALAYA 試験の T300+D 群）



Note: Red and blue dots indicate the mean exposure in the most prevalent category and in other categories, respectively. Numbers [brackets] above the boxes show the percent change in AUC (with 95% CI) in other categories relative to the most prevalent category, while numbers below show the number of patients in each category.

ADA, anti-drug antibody; AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

Source: Figure 6 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

年齢の分類（65 歳未満、65～75 歳、75 歳超）、腎機能及び肝機能（正常、軽度及び中等度）、人種、地域、及び ECOG performance status の影響を評価したところ、これらの共変量は、患者のデュルバルマブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 3 を参照）。

PPK 解析は、これらの内因性要因及び外因性要因に基づくデュルバルマブの用量調節は不要であるという結論を支持するものである。

2.7.2.3.3 薬力学

2.7.2.3.3.1 sPD-L1

デュルバルマブ単剤投与時の遊離型 sPD-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 3 例を除く全例において、遊離型 sPD-L1 の抑制は同様に認められた。

2.7.2.3.3.2 増殖性 T 細胞

D4190C00006 試験において、循環血中リンパ球（T 細胞、B 細胞及び NK 細胞）及び増殖性（Ki67 陽性）T 細胞を定量した。

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 又は 20 mg/kg Q4W の併用により増殖性 CD4 陽性又は CD8 陽性 T 細胞の有意な増加が認められ、トレメリムマブ及びデュルバルマブで提唱されている作用機序に合致した薬力学作用を示した。増殖性 T 細胞はトレメリムマブの用量に比例して増加した。

D4190C00022 試験では、T75+D 群、T300+D 群及び T 群の患者で、トレメリムマブの用量の増加に伴い CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の統計学的に有意で一貫した増加が認められた。また、全ての投与群で CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の増加が認められ、15 日目に最大値を示した。なお、T300+D 群と T 群におけるこれらリンパ球の増加の程度が同様であったことは、リンパ球に対する薬力学的作用が飽和している可能性を示唆している。さらに、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数は、CR 例又は PR 例では最も高く、SD 例又は PD 例を上回っていた。Wilcoxon 法の対比較により、CR 例又は PR 例では、SD 例又は PD 例と比べて CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数の中央値が統計学的により高い値を示した（$P<0.01$）。

この知見は、T300+D 群及び T 群では CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数のピークが最も高い値を示していることは、最良総合効果の CR 又は PR と相関していることを示唆している。

2.7.2.3.4 曝露-反応解析

本項では、トレメリムマブ及びデュルバルマブの予測曝露量と有効性及び安全性の関係、並びに体重が有効性及び安全性の評価項目に及ぼす影響について考察する。曝露-反応解析には、投与された薬剤に基づき、HIMALAYA 試験における以下の 4 治療群のデータを用いた。

- トレメリムマブ 300 mg × 1 回投与 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W（T300+D）
- トレメリムマブ 75 mg Q4W × 4 回投与 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W（T75+D）
- デュルバルマブ 1500 mg Q4W（D）
- ソラフェニブ 400 mg BID（SoC）

患者特性は 4 群間で概ね同様であった（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、表 18 及び表 19 参照）。

2.7.2.3.4.1 曝露-有効性解析

有効性（OS 及び PFS）を指標とした曝露-反応解析では、T300+D 群のみを用いたが、一部の解析では、SoC 群を対照群として用いた。トレメリムマブの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及びデュルバルマブの AUC_{ss} に対する連続共変量及び分類共変量の分布については、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 7 を参照。個別に事後的に推定された PK パラメータを用いて予測したトレメリムマブ及びデュルバルマブの経時的な PK プロファイルを、T300+D 群の曝露量の指標として使用した。T300+D 群の 388 例のうち、1 例ではトレメリムマブの曝露量が予測できなかったため、トレメリムマブ及びデュルバルマブの曝露-反応解析にはそれぞれ 387 例及び 388 例を含めた。

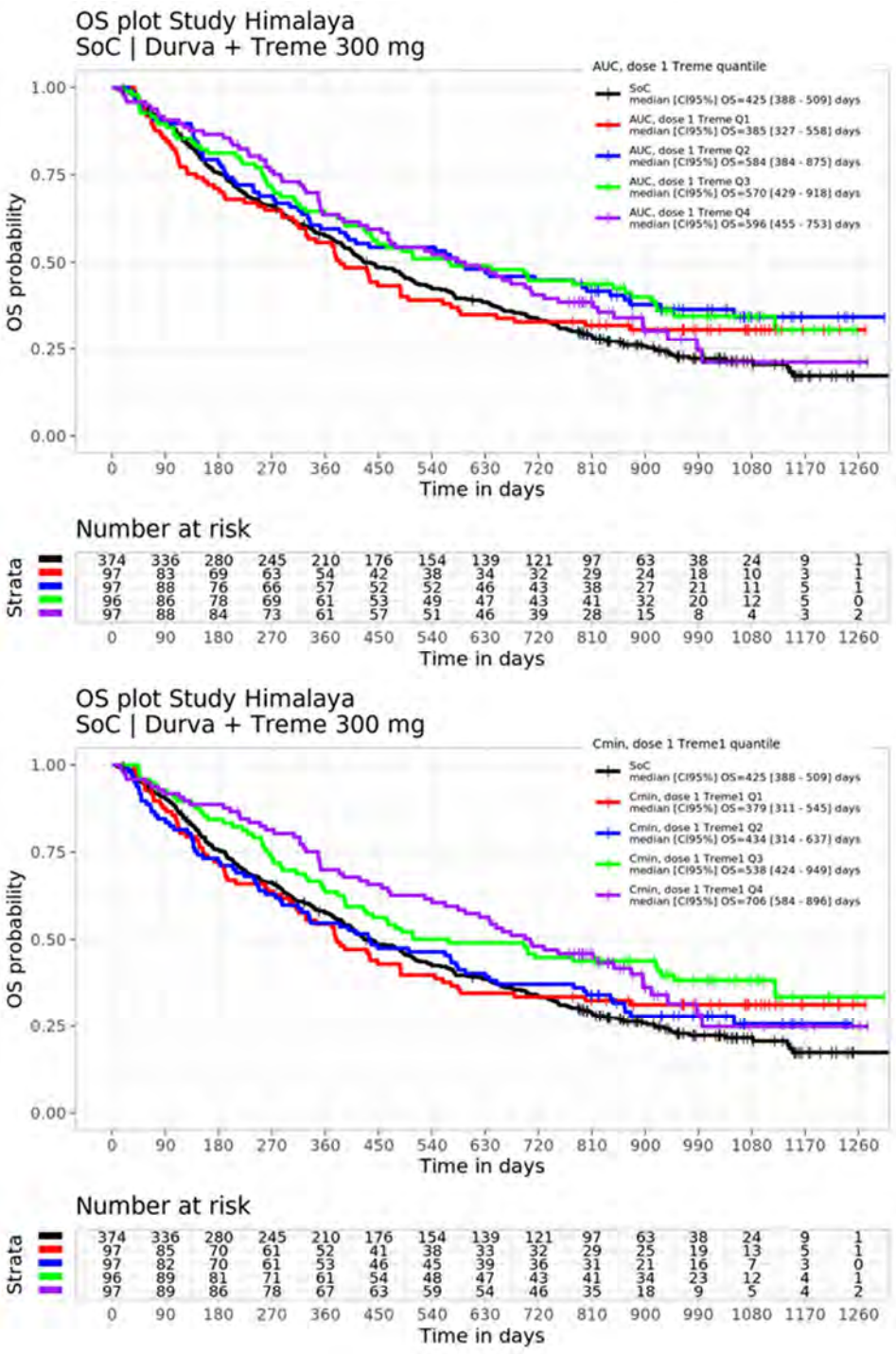
解析に用いたデータの要約及び共変量の統計量については、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、5.3.1 項を参照。

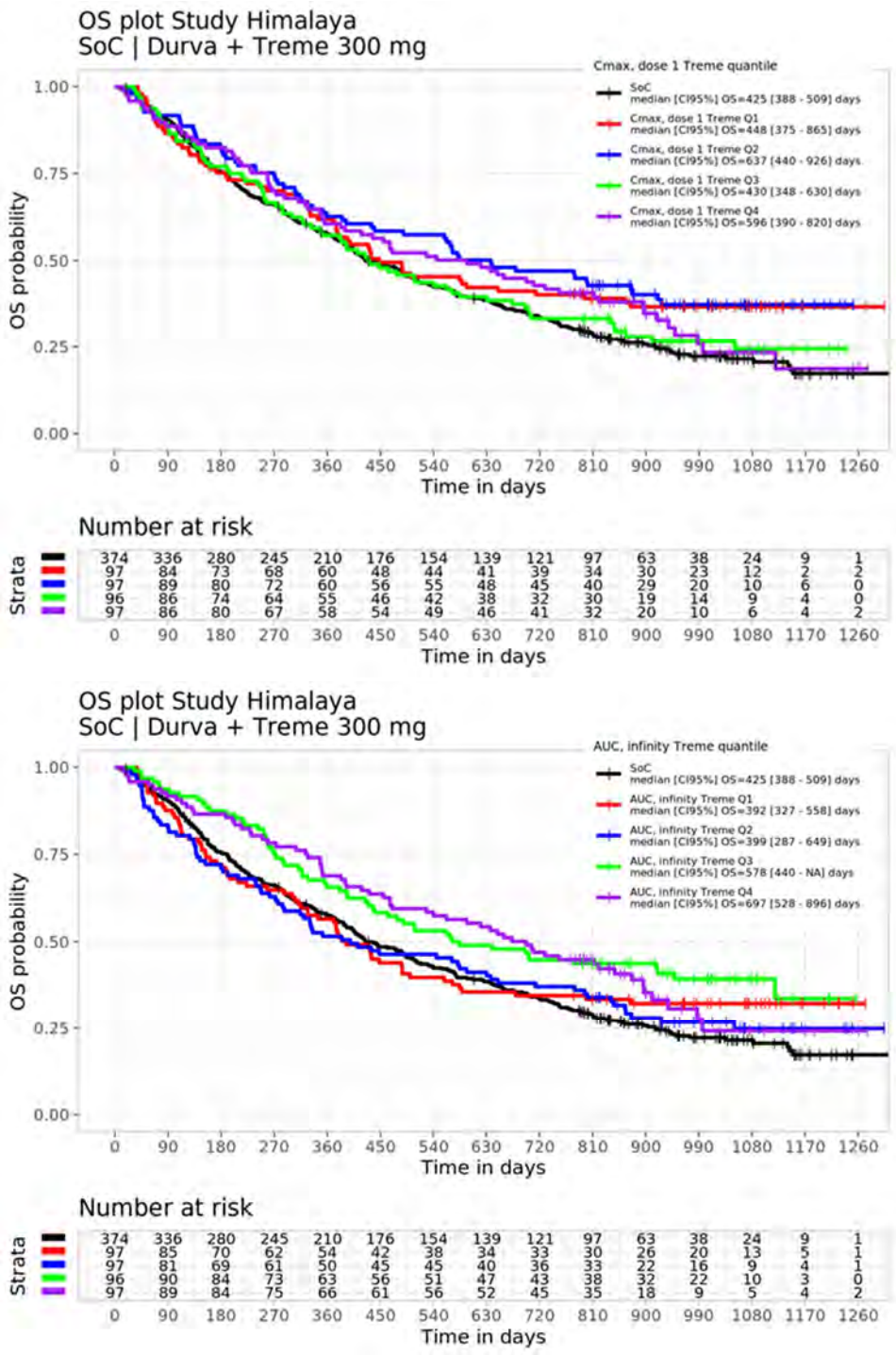
2.7.2.3.4.1.1 OS

ここには T300+D 群のデータを示す。T300+D 群のデータは予測曝露量によって層別化し、SoC 群のデータと重ね合わせた。トレメリムマブでは 4 つの曝露量指標（AUC_{dose1}、$C_{min,dose1}$、$C_{max,dose1}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）、デュルバルマブでは 6 つの曝露量指標（AUC_{dose1}、$C_{min,dose1}$、$C_{max,dose1}$、AUC_{ss}、$C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$）を用いた。各四分位における曝露量指標の統計量については、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 7 を参照。

トレメリムマブの曝露量で層別した Kaplan-Meier 曲線を図 18 に、デュルバルマブの曝露量で層別した Kaplan-Meier 曲線を図 19 及び図 20 にそれぞれ示す。各プロットの下にリスクのある患者数を示す。全ての四分位数の Kaplan-Meier 曲線が互いに重複していることから、有効性とトレメリムマブ又はデュルバルマブの曝露量との間に明確な関係はないことが示唆される。共変量、体重及び ADA 分類別に関する追加の探索的解析では、OS と体重又は ADA 分類別との間に明確な関連性はないことが示された（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 7 を参照）。しかしながら、トレメリムマブ又はデュルバルマブ治療群の ADA 陽性患者は少数であるため、ADA 分類別に関する解析結果は慎重に検討しなければならない（トレメリムマブ治療群に関しては第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書、6.2.2.2 項、デュルバルマブ治療群に関しては 2.7.2.4.2.5.4 項参照）。

図 18　　初回投与後のトレメリムマブの曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線



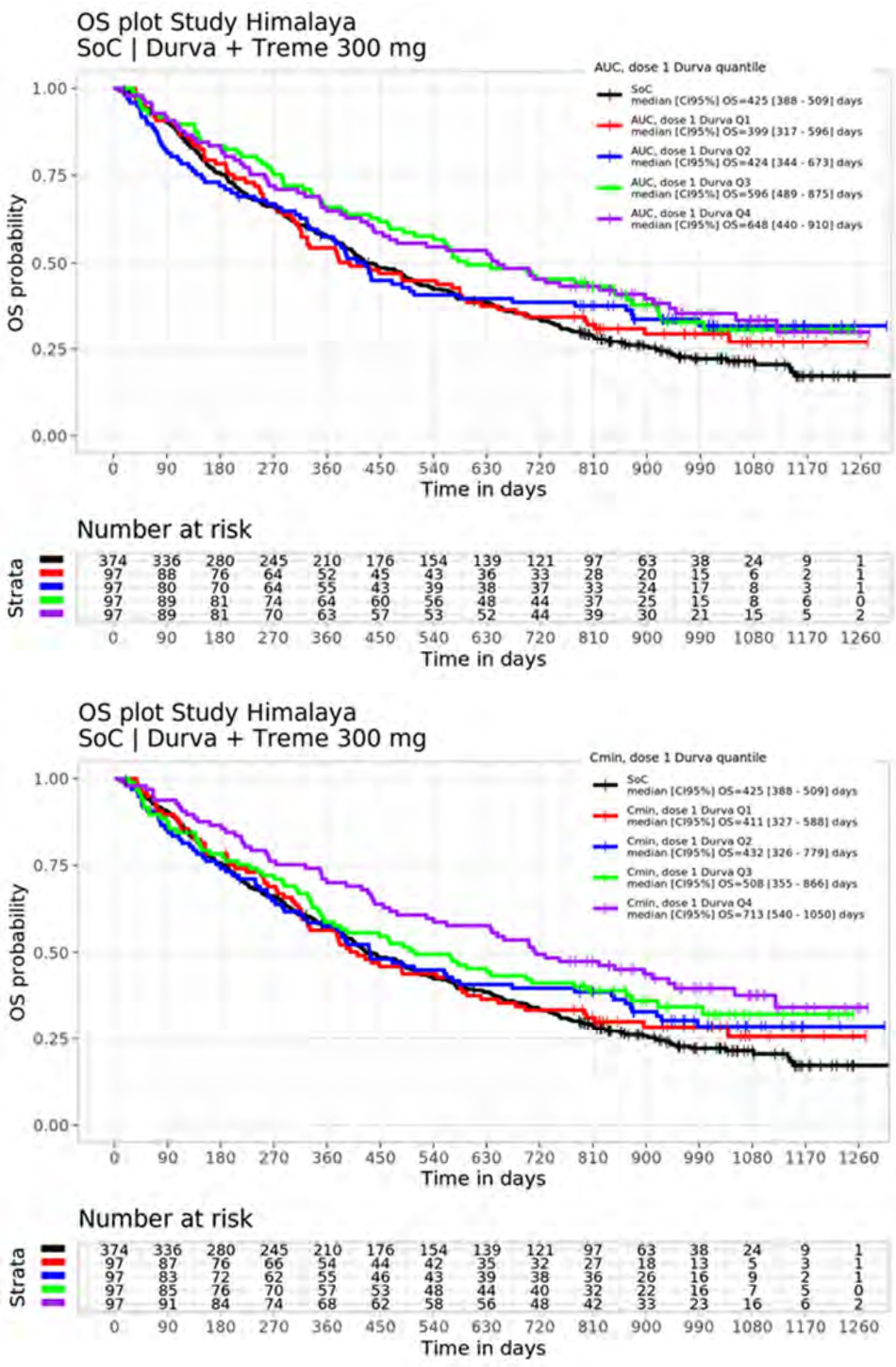


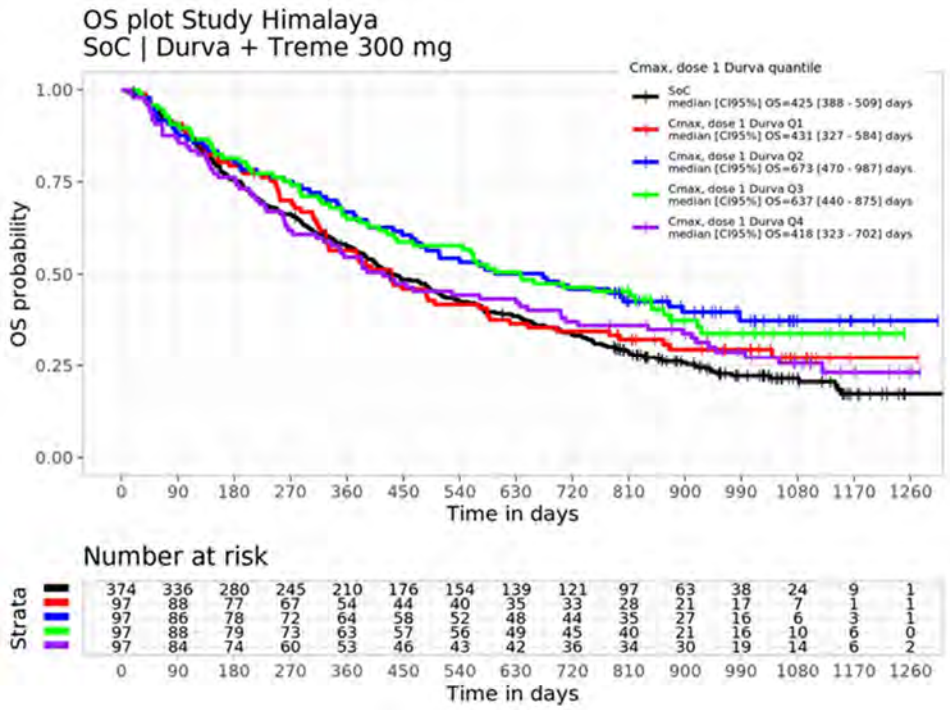
Note: Vertical ticks represent the right censoring.

AUC_{dose1}, area under the serum concentration-time curve following the first dose; $AUC_{infinity}$, area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{max,dose1}$, maximum serum concentration following the first dose, $C_{min,dose1}$, minimum serum concentration following the first dose; Durva, durvalumab; OS, overall survival; Q, quartile; SoC, standard of care; Treme, tremelimumab.

Source: Figure 15 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 19　　初回投与後のデュルバルマブの曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線



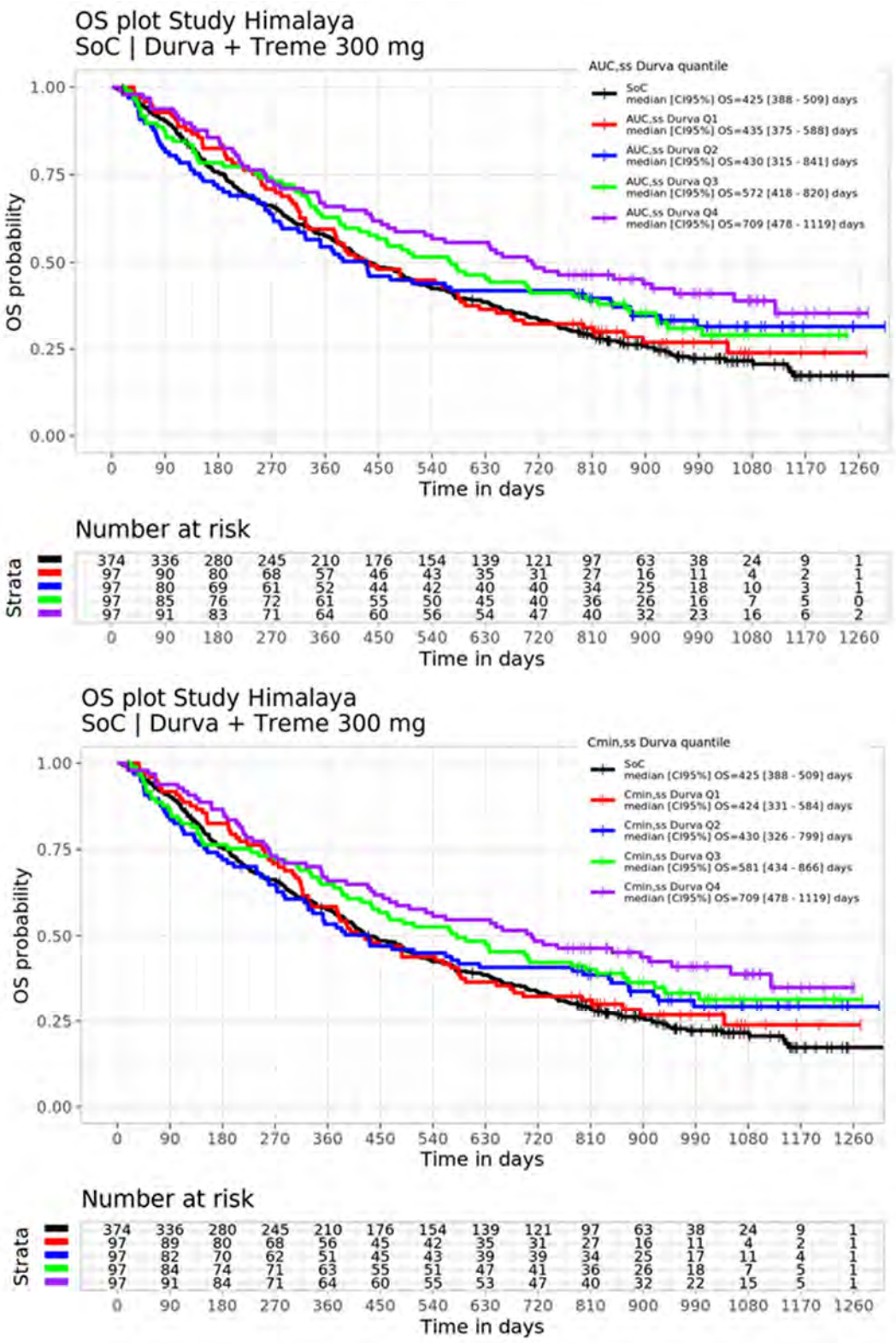


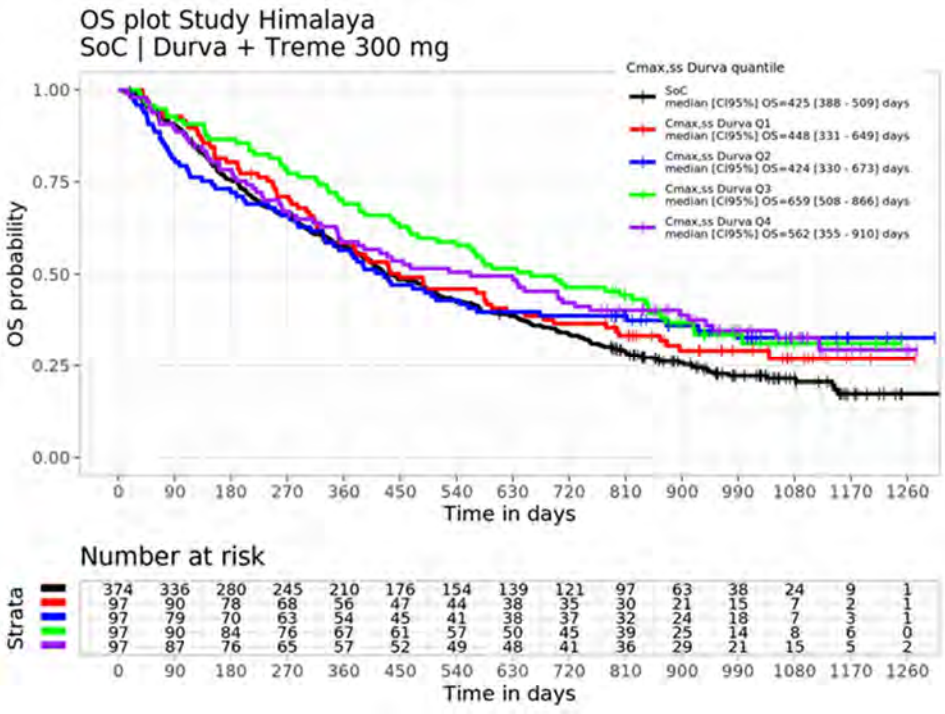
Note: Vertical ticks represent the right censoring.

AUC_{dose1}, area under the serum concentration-time curve following the first dose; $C_{max,dose1}$, maximum serum concentration following the first dose, $C_{min,dose1}$, minimum serum concentration following the first dose; Durva, durvalumab; OS, overall survival; Q, quartile; SoC, standard of care; Treme, tremelimumab.

Source: Figure 13 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 20　　定常状態のデュルバルマブの曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線





Note: Vertical ticks represent the right censoring.
AUC_{ss}, area under the serum concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$, maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, minimum serum concentration at steady state; Durva, durvalumab; OS, overall survival; Q, quartile; SoC, standard of care; Treme, tremelimumab.
Source: Figure 14 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

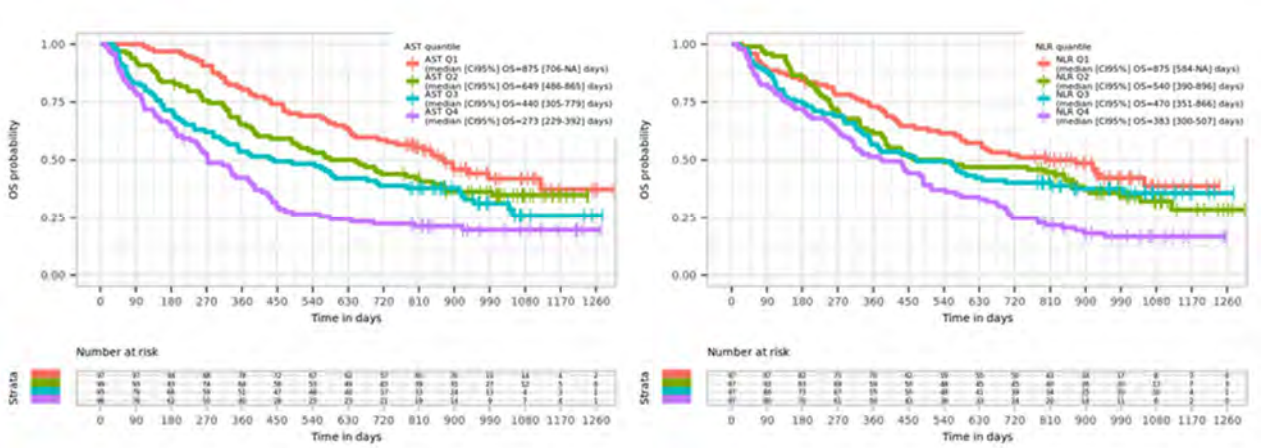
OS に関する曝露-反応関係の Cox 比例ハザードモデルを HIMALAYA 試験のトレメリムマブ及びデュルバルマブ投与患者に基づいて構築した。人口統計学的特性、ベースライン値及び曝露量を共変量として、変数増加法（P<0.01）及び変数減少法（P<0.001）を用いた尤度比検定を行った。さらに、特定された共変量のハザード比の係数を Wald 検定で評価した。トレメリムマブの $C_{max,dose1}$ は尤度比検定では有意な共変量であったが、Wald 検定でハザード比の係数は有意ではなかった（P=0.199）ため、Cox 比例ハザードモデルの共変量から除外した（詳細については、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、5.3.2.2 項を参照）。最終モデルにはトレメリムマブの有意な共変量として AST 及び NLR が含まれた。T300+D 群において OS が短いときに AST 又は NLR が高値であったことから、これらの共変量は OS の予後因子であることが示唆された。OS の Cox 比例ハザードモデルの最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 14 に示す。最終モデルに含まれた 2 つの有意な共変量で層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線を図 21 に示す。OS の Cox 比例ハザードモデルの最終モデルにおけるフォレストプロットを図 22 に示す。

表 14　　OS の Cox 比例ハザードモデルの最終モデルにおけるパラメータの要約

Predictor	β	Standard error	exp(β)	95%CI β	Wald p value
logAST	0.6484543	0.1050983	1.912582	[0.442 ; 0.854]	<0.001
logNLR	0.4158771	0.1020370	1.515700	[0.216 ; 0.616]	<0.001

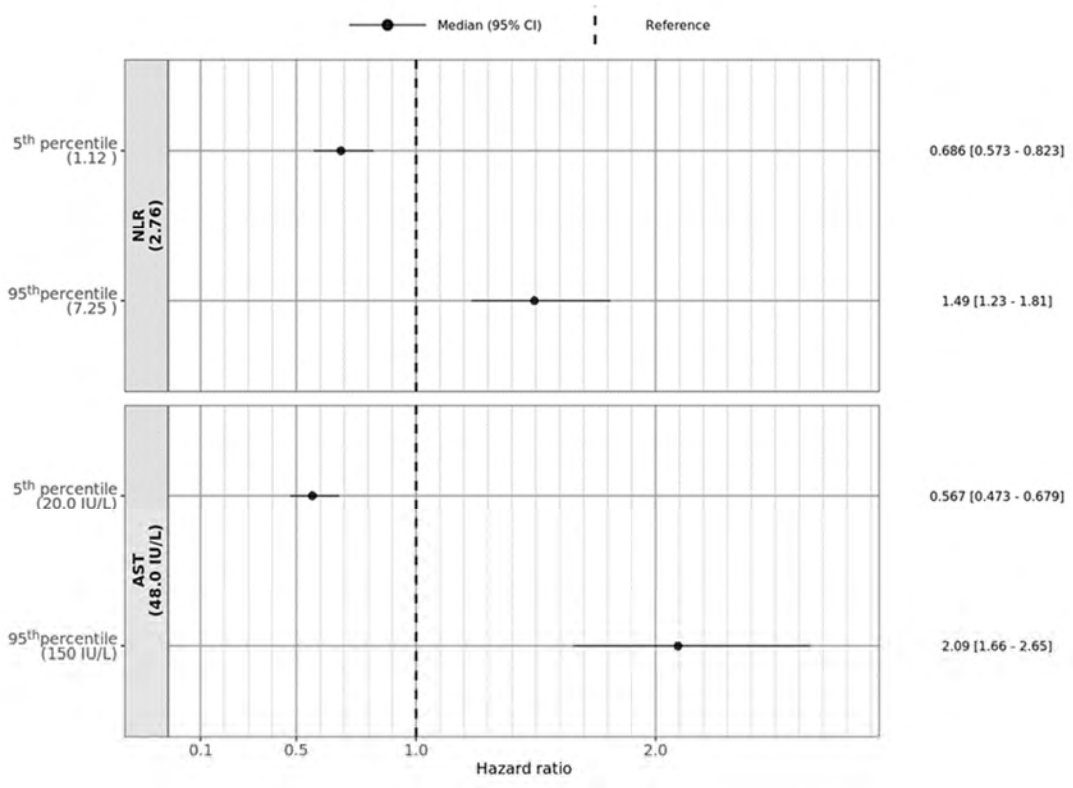
β, coefficient of the CPH model; CI, confidence interval; CPH, Cox proportional hazard; exp(β), hazard ratio; OS, overall survival.
Source: Table 21 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 21　　有意な共変量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線（左：AST、右：NLR）



Note: Vertical ticks represent the right censoring.
AST, aspartate aminotransferase; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; OS, overall survival; Q, quartile.
Source: Figure 16 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 22　　OS の Cox 比例ハザードモデルの最終モデルにおけるフォレストプロット



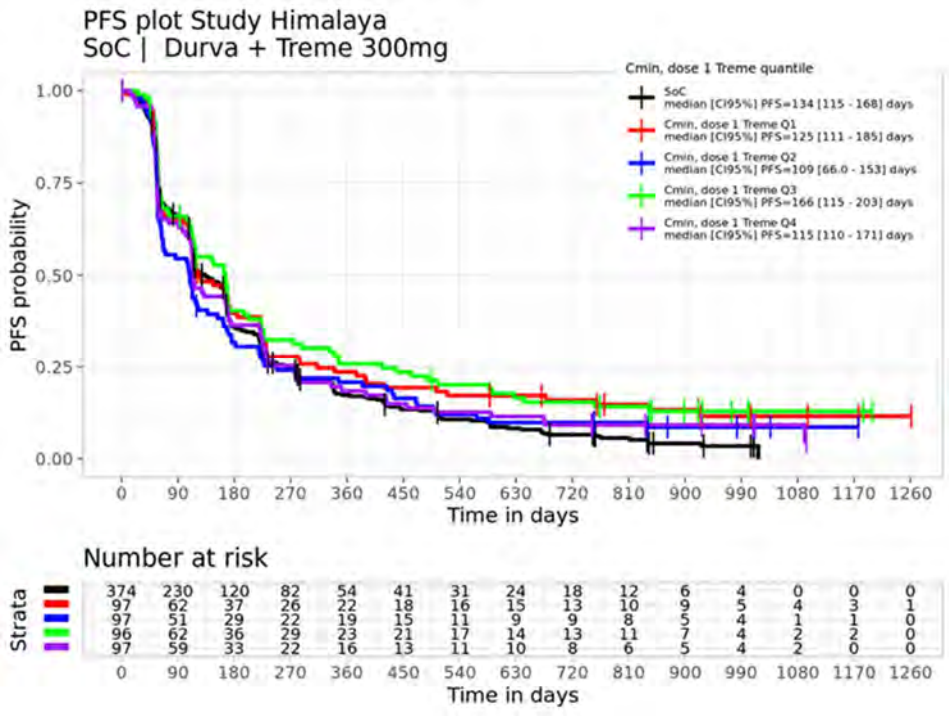
Note: Numbers at the right of the graph are the predicted HR and associated 95% CI.
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival.
Source: Figure 17 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

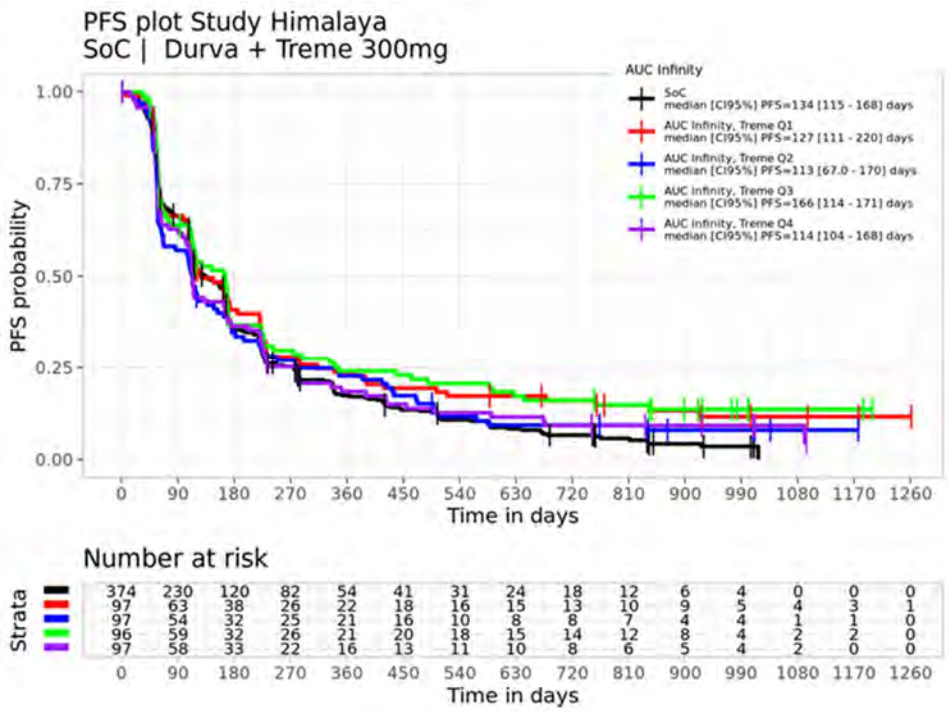
2.7.2.3.4.1.2　PFS

デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法を受けた患者の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 23 及び図 24 に示す。デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法を受けた患者のデータは予測曝露量によって層別化し、SoC 群のデータと重ね合わせた。トレメリムマブの曝露量（$C_{min,dose1}$、AUC_{0-inf}）で層別した Kaplan-Meier 曲線を図 23 に、デュルバルマブの曝露量（AUC_{ss}、$C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$）で層別した Kaplan-Meier 曲線を図 24 にそれぞれ示す。各プロットの下にリスクのある患者数を示す。

全ての四分位数の Kaplan-Meier 曲線が互いに重複していることから、有効性とトレメリムマブ又はデュルバルマブの曝露量との間に明確な関係はないことが示唆される。共変量、体重及び ADA 分類別に関する追加の探索的解析では、PFS と体重又は ADA 分類別との間に明確な関連性はないことが示された（第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 7 を参照）。しかしながら、トレメリムマブ又はデュルバルマブ治療群の ADA 陽性患者は少数であるため、ADA 分類別に関する解析結果は慎重に検討しなければならない。

図 23　初回投与後のトレメリムマブの曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線



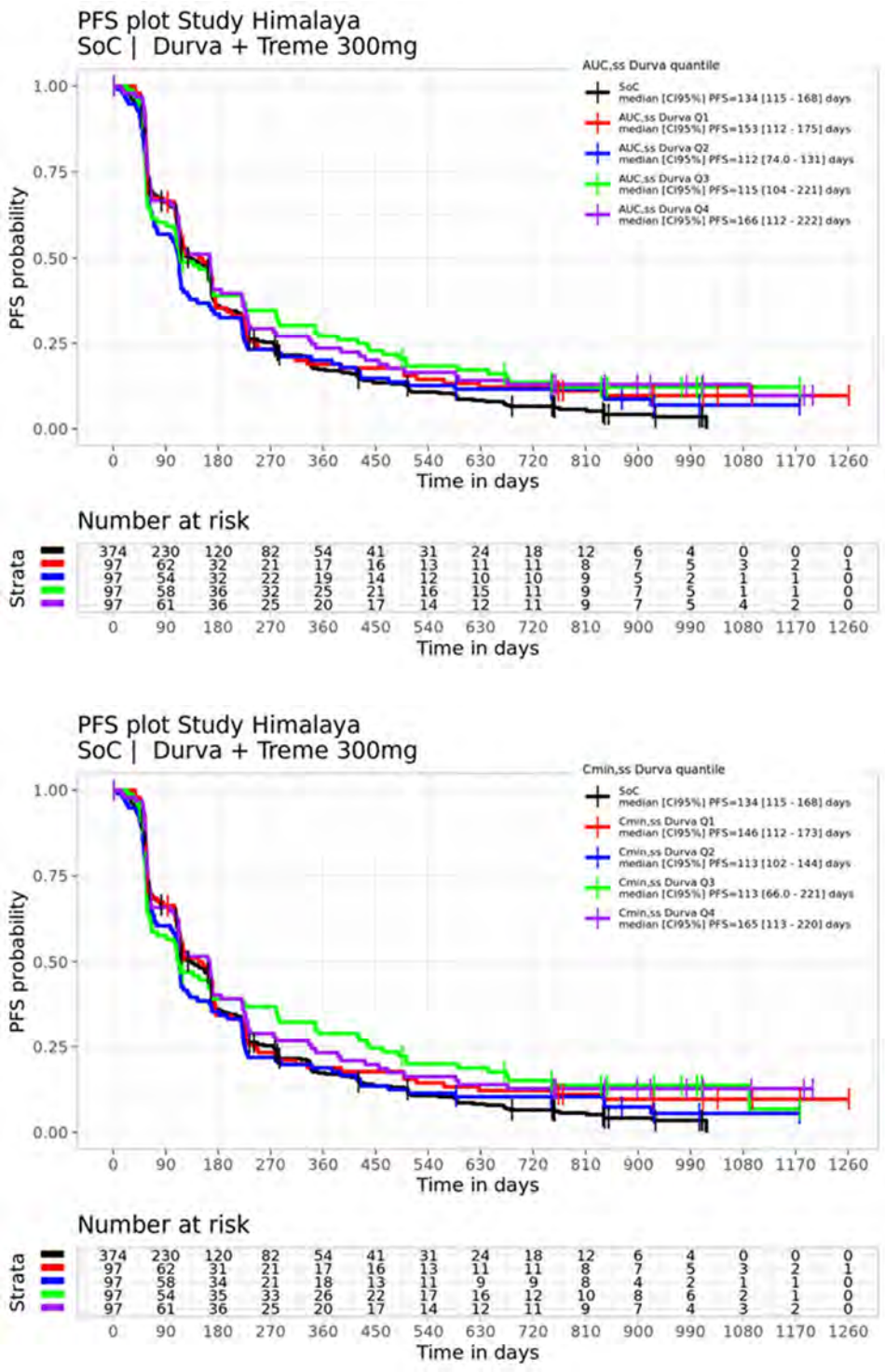


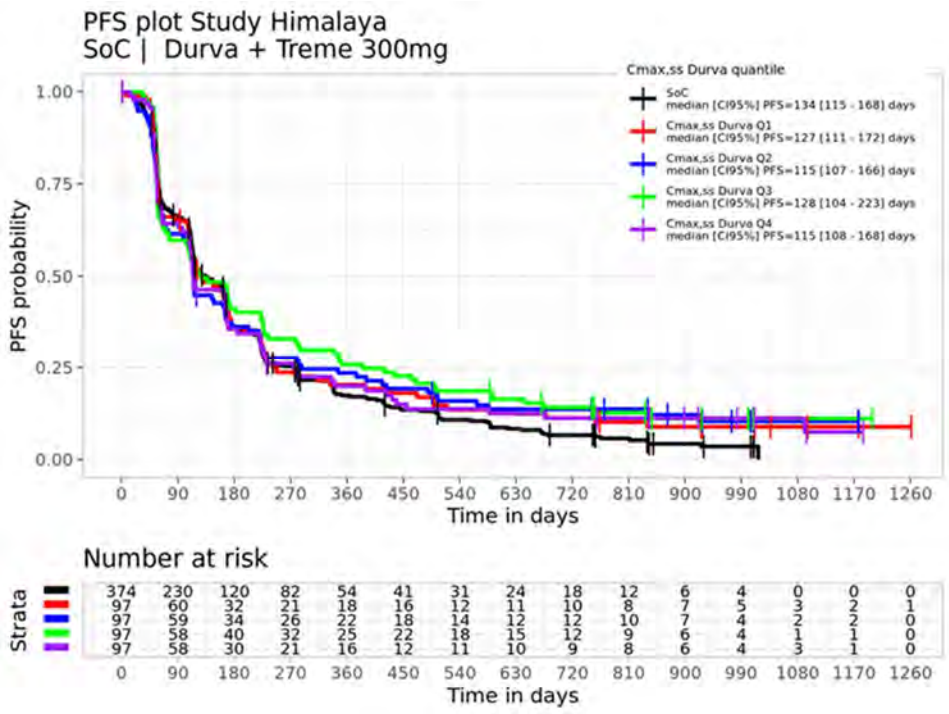
Note: Vertical ticks represent the right censoring.

$AUC_{infinity}$, area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity; $C_{min,dose1}$, minimum serum concentration following the first dose; Durva, durvalumab; PFS, progression-free survival; Q, quartile; SoC, standard of care; Treme, tremelimumab.

Source: Figure 20, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 24　　定常状態のデュルバルマブの曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線





Note: Vertical ticks represent the right censoring.
AUC_{ss}, area under the serum concentration-time curve at steady state; $C_{max,ss}$, maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$, minimum serum concentration at steady state; Durva, durvalumab; PFS, progression-free survival; Q, quartile; SoC, standard of care; Treme, tremelimumab.
Source: Figure 19, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

PFS に関する曝露-反応関係の Cox 比例ハザードモデルを HIMALAYA 試験のトレメリムマブ及びデュルバルマブ投与患者に基づいて構築した。人口統計学的特性、ベースライン値及び曝露量を共変量として、変数増加法（P<0.01）及び変数減少法（P<0.001）を用いた尤度比検定を行った。詳細については、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、5.3.3.2 項を参照。トレメリムマブの $C_{min,dose1}$ は尤度比検定では有意な共変量であったが、予め規定した有意水準をわずかに満たすのみであった。一方で、ハザード比の係数は Wald 検定では有意ではなかった（P=0.707）。ハザード比の係数の標準誤差は大きく、その 95%信頼区間は 0 を含んでいる（表 15）ことから、モデルから除外した。よって、PFS と関連する共変量は特定されなかった。

表 15　　PFS の Cox 比例ハザードモデルにおけるパラメータの要約

Predictor	β	Standard error	exp(β)	95% CI β	p value
PCMINC1T	0.003328161	0.008858062	1.003334	[-0.0140 ; 0.0207]	0.707

β, coefficient of the final CPH model; CI, confidence interval; CPH, Cox proportional hazard; exp(β), hazard ratio.
Source: Table 22 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

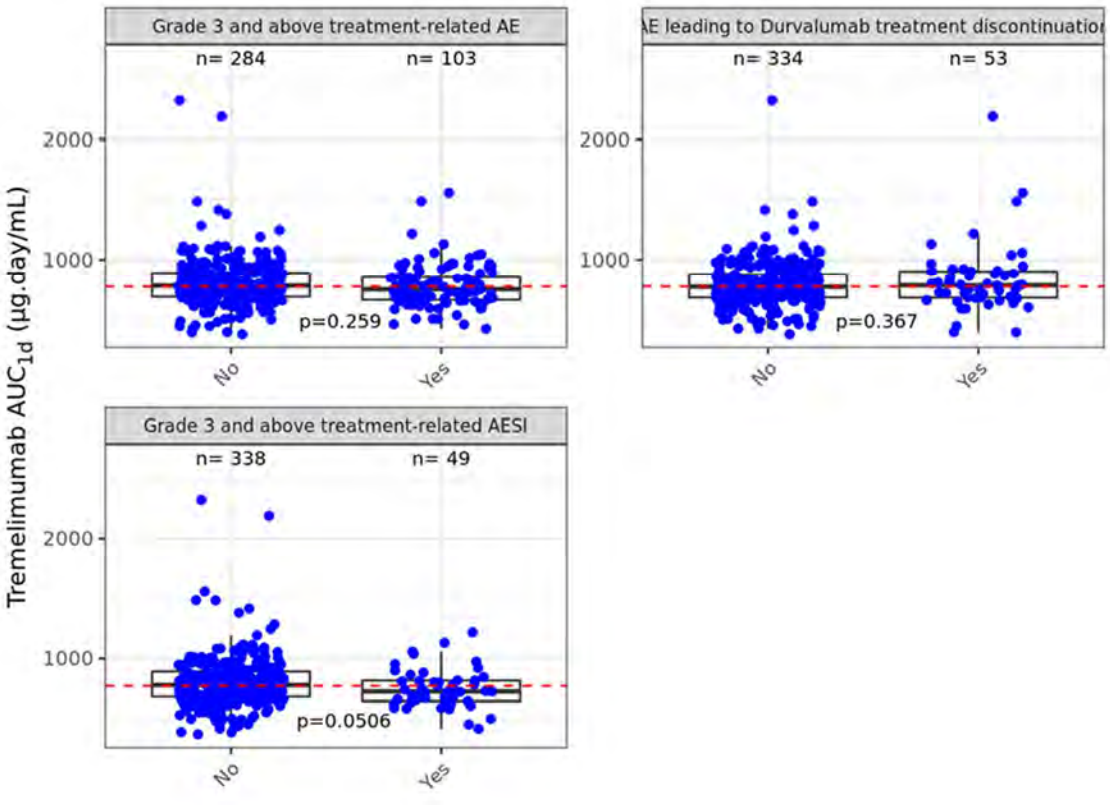
2.7.2.3.4.2　曝露-安全性解析

事前に規定した以下の解析を実施した。

- T300+D 群の曝露量と安全性評価項目である因果関係を否定できない Grade 3 以上の有害事象、因果関係を否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象、及びデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の関係を有害事象の有無で層別化し、箱ひげ図を用いて評価した。有害事象の発現確率をトレメリムマブ及びデュルバルマブの曝露量の四分位ごとに層別化してプロットした。
- ロジスティック回帰モデルを用いて曝露-反応関係の特性を評価した。事前に規定した全ての曝露量指標について全ての安全性の変数を評価した。様々な曝露量指標が追加された基本モデルに対して、単変量解析で P<0.001 である全ての共変量を含めることとした。

特定の有害事象の有無で層別化したトレメリムマブ及びデュルバルマブの初回投与後の AUC の分布をそれぞれ図 25 及び図 26 に示す。箱ひげ図からは、曝露量と有害事象との間に明確な関係は示唆されなかった。特定の有害事象の有無で層別化したトレメリムマブ及びデュルバルマブの初回投与後の AUC 以外の曝露量の分布については、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 8 を参照。

図 25　　特定の有害事象の有無で層別化した初回投与後のトレメリムマブの AUC の分布

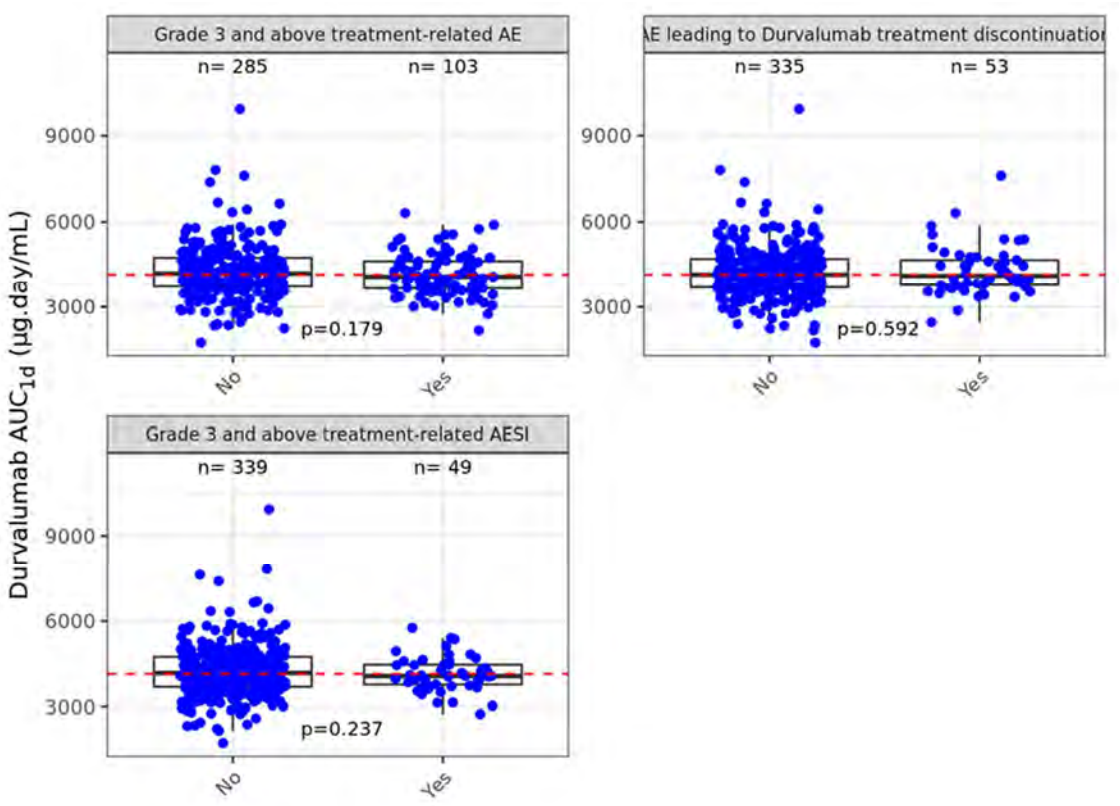


Note: the blue dots represent the values observed in patient, the dark line is the median, the lower and upper part of the box are 25% and 75% percentile of the distribution and the lower and upper whiskers are the median–1.5 IQR and median+1.5 IQR

AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{1d}, area under the serum concentration-time curve following the first dose; IQR, interquartile range.

Source: Figure 22 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

図 26　　特定の有害事象の有無で層別化した初回投与後のデュルバルマブの AUC の分布



Note: the blue dots represent the values observed in patient, the dark line is the median, the lower and upper part of the box are 25% and 75% percentile of the distribution and the lower and upper whiskers are the median–1.5 IQR and median+1.5 IQR

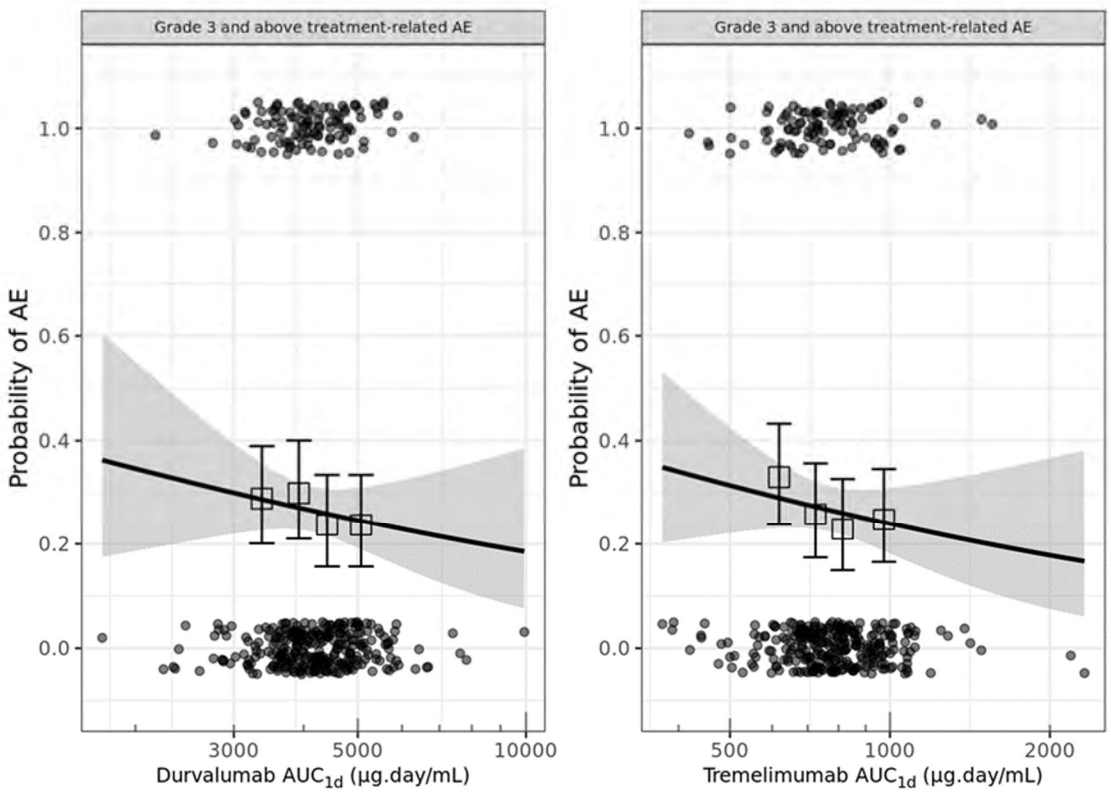
AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{1d}, area under the serum concentration-time curve following the first dose; IQR, interquartile range.

Source: Figure 21 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

2.7.2.3.4.2.1　因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象

トレメリムマブ及びデュルバルマブの $AUC_{dose\ 1}$ の四分位数で算出した因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現確率を図 27 に示す。その他の曝露量指標とのプロットについては、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 8 を参照。曝露量が因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現確率に及ぼす影響を評価したロジスティック回帰の結果を表 16 に示す。曝露量の影響に関連する p 値は事前に規定した有意水準 α=0.001 と比較して大きいことから、曝露量が有害事象の発現の関係は統計学的に有意ではないことが示された。統計学的に有意ではなかったものの、因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現確率に対するトレメリムマブ又はデュルバルマブの曝露量の係数が負であり（表 16）、曝露量の上昇に伴い有害事象の確率が直観に反して低下することが示唆されることは注目に値する。この見かけの傾向は、濃度範囲の下限及び上限の患者数が少なかったためと考えられる。ただし、これらの影響は小さく、統計学的に有意ではない。

図 27　因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現確率とトレメリムマブ及びデュルバルマブの初回投与後の AUC の関係



Note: The black solid circles are the observed AE, and the open squares with error bars are the observed probability of response at each exposure quartile. The black lines are the logistic regression between two variables, and the gray area represents the associated confidence interval.

AE, adverse event; AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{1d}, area under the serum concentration-time curve following the first dose.

Source: Figure 23 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

表 16　様々な曝露量指標が因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約

Exposure metric	Estimate (% relative standard error)	95% Confidence interval	P-value (based on LRT)	Log-likelihood	AIC	Number of subjects
Durvalumab C_{max} after Dose1	-0.00184 (84.1)	(-0.00498, 0.00109)	0.224	-223.8	451.6	388
Durvalumab C_{min} after Dose1	-0.0059 (81.3)	(-0.0157, 0.00314)	0.207	-223.7	451.5	388
Durvalumab AUC after Dose1	-0.000165 (83.6)	(-0.000444, 9.82e-05)	0.223	-223.8	451.6	388
Durvalumab C_{max} steady-state	-0.00113 (74)	(-0.00289, 0.000396)	0.154	-223.5	451	388

表 16　様々な曝露量指標が因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約

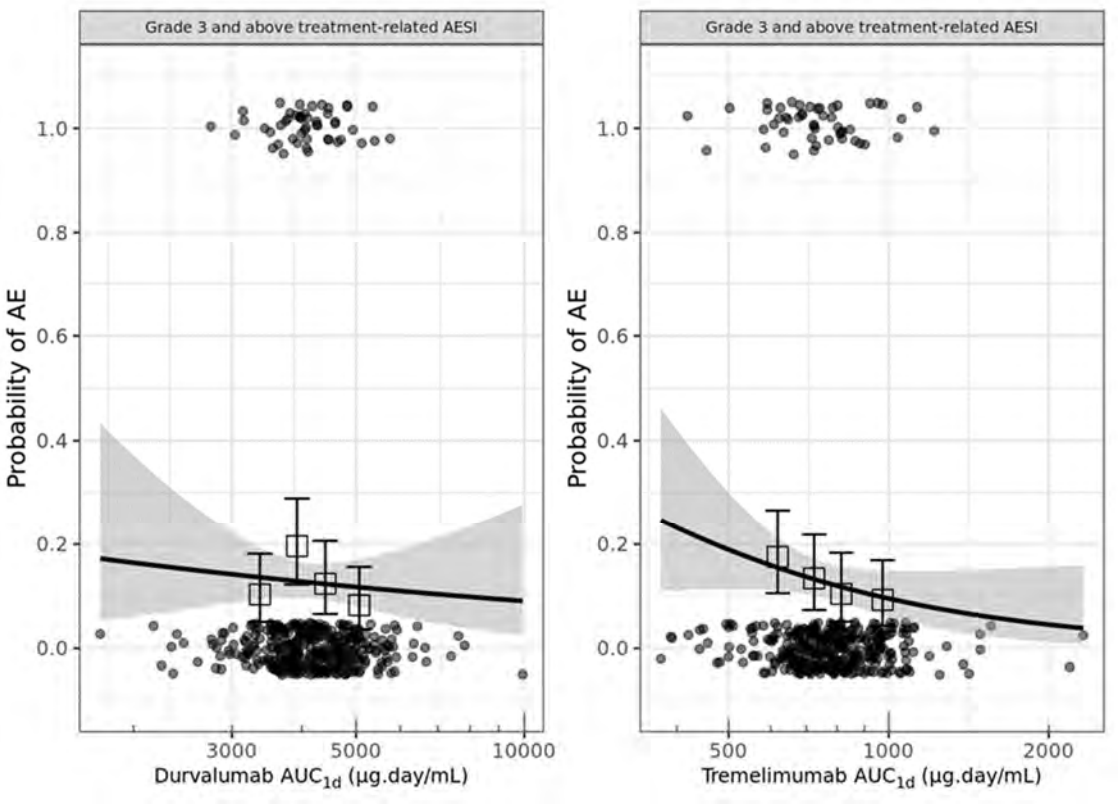
Exposure metric	Estimate (% relative standard error)	95% Confidence interval	P-value (based on LRT)	Log-likelihood	AIC	Number of subjects
Durvalumab C_{min} steady-state	-0.00201 (76.2)	(-0.00531, 0.000686)	0.155	-223.5	451	388
Durvalumab AUC steady-state	-5.79e-05 (77.6)	(-0.000153, 2.27e-05)	0.17	-223.6	451.2	388
Tremelimumab C_{max} after Dose1	-0.0111 (63.9)	(-0.0253, 0.0025)	0.111	-223	449.9	387
Tremelimumab C_{min} after Dose1	-0.00976 (219)	(-0.0584, 0.0281)	0.637	-224.1	452.2	387
Tremelimumab AUC after Dose1	-0.000658 (94.1)	(-0.00194, 0.000495)	0.274	-223.6	451.3	387
Tremelimumab AUC to infinity after Dose1	-0.000322 (137)	(-0.0012, 0.000534)	0.464	-224	451.9	387

AE, adverse event; AIC, Akaike's information criteria; AUC, area under the serum concentration-time curve; C_{max}, maximum serum concentration; C_{min}, minimum serum concentration; LRT, likelihood ratio test.
Source: Table 23 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

2.7.2.3.4.2.2　因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象

トレメリムマブ及びデュルバルマブの $AUC_{dose\ 1}$ の四分位数で算出した因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現確率を図 28 に示す。その他の曝露量指標とのプロットについては、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 8 を参照。曝露量が因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現確率に及ぼす影響を評価したロジスティック回帰の結果を表 17 に示す。曝露量の影響に関連する p 値は事前に規定した有意水準 α=0.001 と比較して大きいことから、曝露量が有害事象の発現の関係は統計学的に有意ではないことが示された。統計学的に有意ではなかったものの、因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現確率に対するトレメリムマブ又はデュルバルマブの曝露量の係数が負であり（表 17）、曝露量の上昇に伴い有害事象の発現確率が直観に反して低下することが示唆されることは注目に値する。この見かけの傾向は、濃度範囲の下限及び上限の患者数が少なかったためと考えられる。ただし、これらの影響は小さく、統計学的に有意ではない。

図 28　因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現確率とトレメリムマブ及びデュルバルマブの初回投与後の AUC の関係



Note: The black solid circles are the observed AE, and the open squares with error bars are the observed probability of response at each exposure quartile. The black lines are the logistic regression between two variables, and the gray area represents the associated confidence interval.

AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{1d}, area under the serum concentration-time curve following the first dose.

Source: Table 24 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

表 17　様々な曝露量指標が因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約

Exposure metric	Estimate (% Relative standard error)	95% Confidence interval	P-value (based on LRT)	Loglikelihood	AIC	Number of subjects
Durvalumab C_{max} after Dose1	-0.00195 (108)	(-0.00626, 0.00194)	0.341	-146.7	297.4	388
Durvalumab C_{min} after Dose1	-0.0058 (112)	(-0.0192, 0.00613)	0.358	-146.7	297.5	388
Durvalumab AUC after Dose1	-0.000165 (113)	(-0.000543, 0.000183)	0.365	-146.7	297.5	388
Durvalumab C_{max} steady-state	-0.00107 (106)	(-0.00351, 0.000921)	0.32	-146.7	297.3	388

表 17　様々な曝露量指標が因果関係が否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約

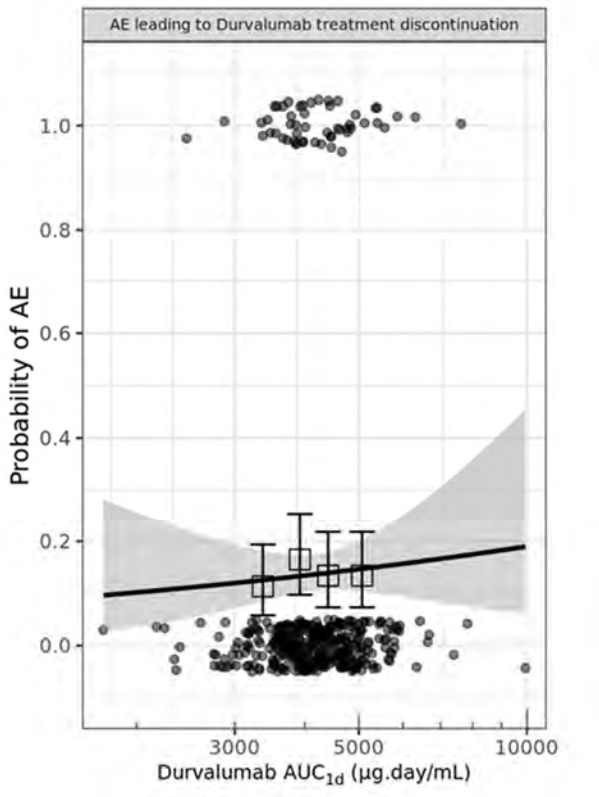
Exposure metric	Estimate (% Relative standard error)	95% Confidence interval	P-value (based on LRT)	Loglikelihood	AIC	Number of subjects
Durvalumab C_{min} steady-state	-0.0017 (121)	(-0.00627, 0.00171)	0.374	-146.8	297.5	388
Durvalumab AUC steady-state	-4.92e-05 (123)	(-0.000181, 5.34e-05)	0.386	-146.8	297.6	388
Tremelimumab C_{max} after Dose1	-0.0167 (58.8)	(-0.0366, 0.0019)	0.079	-145.5	295	387
Tremelimumab C_{min} after Dose1	-0.0628 (68.4)	(-0.151, 0.00962)	0.101	-145.7	295.4	387
Tremelimumab AUC after Dose1	-0.00157 (59.6)	(-0.00348, 0.000145)	0.075	-145.4	294.9	387
Tremelimumab AUC to infinity after Dose1	-0.000948 (64.8)	(-0.00219, 0.000227)	0.115	-145.8	295.6	387

AE, adverse event; AIC, Akaike's information criteria; AUC, area under the serum concentration-time curve; C_{max}, maximum serum concentration; C_{min}, minimum serum concentration; LRT, likelihood ratio test.
Source: Table 23 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

2.7.2.3.4.2.3　デュルバルマブの投与中止に至った有害事象

デュルバルマブの $AUC_{dose\ 1}$ の四分位数で算出したデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現確率を図 29 に示す。その他の曝露量指標とのプロットについては、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 8 を参照。曝露量がデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現確率に及ぼす影響を評価したロジスティック回帰の結果を表 18 に示す。曝露量の影響に関連する p 値は事前に規定した有意水準 α=0.001 と比較して大きいことから、曝露量が有害事象の発現の関係は統計学的に有意ではないことが示された。

図 29　デュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現確率とデュルバルマブの初回投与後の AUC の関係



Note: The black solid circles are the observed AE, and the open squares with error bars are the observed probability of response at each exposure quartile. The black lines are the logistic regression between two variables, and the gray area represents the associated confidence interval.

AE, adverse event; AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{1d}, area under the serum concentration-time curve following the first dose.

Source: Figure 25 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

表 18　様々な曝露量指標がデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約

Exposure metric	Estimate (% Relative standard error)	95% Confidence interval	P-value (based on LRT)	Loglikelihood	AIC	Number of subjects
Durvalumab C_{max} after Dose1	0.00141 (125)	(-0.00222, 0.00476)	0.433	-154.4	312.8	388
Durvalumab C_{min} after Dose1	0.00217 (255)	(-0.00934, 0.0125)	0.698	-154.6	313.3	388
Durvalumab AUC after Dose1	8.75e-05 (187)	(-0.000246, 0.000398)	0.596	-154.6	313.1	388
Durvalumab C_{max} steady-state	0.000446 (191)	(-0.00141, 0.00202)	0.61	-154.6	313.2	388

表 18　様々な曝露量指標がデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現確率に及ぼす影響の要約

Exposure metric	Estimate (% Relative standard error)	95% Confidence interval	P-value (based on LRT)	Loglikelihood	AIC	Number of subjects
Durvalumab C_{min} steady-state	0.000325 (460)	(-0.00308, 0.00298)	0.83	-154.7	313.4	388
Durvalumab AUC steady-state	1.45e-05 (314)	(-8.64e-05, 9.62e-05)	0.755	-154.7	313.3	388

AE, adverse event; AIC, Akaike's information criteria; AUC, area under the serum concentration-time curve; C_{max}, maximum serum concentration; C_{min}, minimum serum concentration; LRT, likelihood ratio test.
Source: Table 25 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

2.7.2.3.4.3　有効性及び安全性評価項目に及ぼす体重の影響

体重の四分位数により層別化した有害事象の発現確率を表 19 に示す。四分位数の有害事象の割合は同程度であるか、四分位数を通して割合の単調な増加又は減少があるため、体重増加と有害事象の発現確率の間に明らかな傾向はないと考えられる。

表 19　ベースライン時の体重の四分位数により層別化した有害事象の発現確率

AEs	Q1 (N=96) [40.5-59.3 kg]	Q2 (N=84) [59.4-68.7 kg]	Q3 (N=105) [68.9-79.3 kg]	Q4 (N=103) [79.6-140 kg]
AE leading to Durvalumab treatment discontinuation	14.58% (14/82)	13.1% (11/73)	10.48% (11/94)	16.5% (17/86)
Grade 3 and above treatment-related AE	25% (24/72)	22.62% (19/65)	26.67% (28/77)	31.07% (32/71)
Grade 3 and above treatment-related AESI	10.42% (10/86)	8.33% (7/77)	14.29% (15/90)	16.5% (17/86)

AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; Q, quartile.
Source: Table 26 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

因果関係を否定できない Grade 3 以上の有害事象、因果関係を否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象、及びデュルバルマブの投与中止に至った有害事象と連続共変量及び分類共変量の関係についての図示による探索的評価のすべての結果は、第 5 部 5.3.3.5 項の PPK 及び曝露-反応解析報告書、付録 8 を参照。これらの共変量と 3 種類の有害事象の発現確率の間に明確な関係は認められなかった。なお、患者数の少ない分類もあることから、これらの結果は注意して解釈する必要がある。

2.7.2.3.4.4　濃度-QTc 関係

D4190C00006 試験におけるトレメリムマブをデュルバルマブと併用して 1 回以上投与された 379 例の患者のデータを用いて（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、心電図パラメータの解析を行った。QTcF 及び QTcB を含む心電図パラメータについて心電図の間隔の変化量及び外れ値の分類別集計を行い、さらに QTcF の変化量に及ぼすデュルバルマブ及びトレメリムマブの濃度の影響を評価した。

モデル解析の結果、トレメリムマブ又はデュルバルマブの血清中濃度と ΔQTcF との間には有意な線形関係は認められなかった。ΔQTcF に対する血清中トレメリムマブ濃度の係数は -0.012 ms per μg/mL（P=0.531）、切片は 0.581 ms（P=0.629、90%信頼区間：-1.41～2.57）であった（表 20）。ΔQTcF に対する血清中デュルバルマブ濃度の係数は 0.0048 ms per μg/mL（P=0.112）、切片は 0.082 ms（P=0.950、90%信頼区間：-2.24～2.24）であった（表 20）。

表 20　ΔQTcF に対するトレメリムマブ又はデュルバルマブの血清中濃度の影響を評価した線形混合効果モデルのパラメータ推定値

Parameter (unit)	Estimate	SE	p-value (90% CI)	Gradient
Tremelimumab				
Intercept (ms)	0.5806	1.1952	0.6288 (-1.4137, 2.5749)	-1.01×10^{-6}
Slope (ms per μg/mL)	-0.01225	0.01945	0.5312 (-0.04470, 0.02021)	-0.00007
Inter-individual variability on intercept	7.5385	0.8414	< 0.0001 (6.1345, 8.9425)	-2.99×10^{-6}
Model error	9.2338	0.4544	< 0.0001 (8.4755, 9.9921)	4.764×10^{-6}
Durvalumab				
Intercept (ms)	0.08205	1.2916	0.9495 (-2.0726, 2.2367)	0.000012
Slope (ms per μg/mL)	0.004841	0.003007	0.1123 (-0.00018, 0.009858)	0.003814
Inter-individual variability on intercept	7.8721	0.8472	< 0.0001 (6.4588, 9.2855)	0.000021
Model error	9.4501	0.4275	< 0.0001 (8.7369, 10.1633)	-8.91×10^{-6}

ΔQTcF, change from baseline value of QTcF; CI, confidence interval; CSR, clinical study report; QTcF, QT interval corrected for heart rate using Fridericia's heart rate correction formula; SE, standard error.
Source: Table 31 and Table 32, Appendix 16.1.13, D4190C00006 CSR, M5.3.5.2.

トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれについても、実測の C_{max} における予測ΔQTcF の平均値は 5 ms 未満、90%信頼区間の上限は 10 ms 未満であった（表 21）。これらの予測値は ICH ガイドラインにおいて示されている基準値を下回っていた（ICH E14）。

表 21　トレメリムマブ又はデュルバルマブの実測の C_{max} における予測 ΔQTcF

	Observed C_{max} (μg/mL)	Cohort	Dosing regimen	Predicted mean ΔQTcF (ms)	90% CI of predicted mean ΔQTcF (ms)
Tremelimumab	233	4	10 mg/kg durvalumab, 15 mg/kg tremelimumab	-2.27	(-9.49, 4.96)
Durvalumab	866.6	10	20 mg/kg durvalumab, 1 mg/kg tremelimumab	4.28	(0.36, 8.20)

ΔQTcF, change from baseline value of QTcF; CI, confidence interval; C_{max}, maximum serum concentration; CSR, clinical study report; QTcF, QT interval corrected for heart rate using Fridericia's heart rate correction formula.
Source: Table 33, Appendix 16.1.13, D4190C00006 CSR, M5.3.5.2.

線形混合効果モデルを用いた濃度－QTc 解析において、トレメリムマブ又はデュルバルマブの血清中濃度と ΔQTcF には統計的に有意な関係は示されなかった。トレメリムマブ又はデュルバルマブの実測の C_{max} における予測ΔQTcF の平均値及び 90%信頼区間の上限は臨床的な懸念を生じる閾値を下回っていた。

濃度－QTc 解析の詳細は D4190C00006 試験の治験総括報告書 Appendix 16.1.13 に含まれる ECG 報告書に示す。

2.7.2.3.4.5 曝露-反応解析の結論

HIMALAYA 試験における OS 及び PFS の曝露-反応関係を、トレメリムマブ及びデュルバルマブの曝露量の四分位数で層別した Kaplan-Meier 曲線で評価した。トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれについても、曝露-反応関係の兆候を示す曝露量指標はなかった。

T300+D 群（n = 388）のデータのみを用いて、OS 及び PFS について Cox 比例ハザードモデルを構築した。人口統計学的特性、ベースライン値及び曝露量を共変量として、変数増加法及び変数減少法を用いた尤度比検定を行った。OS 及び PFS についての Cox 比例ハザードモデルではトレメリムマブの C_{max} 又は $C_{min,dose1}$ が有意な共変量に特定されたが、Wald 検定でハザード比の係数は有意ではなく、C_{max} 又は $C_{min,dose1}$ のハザード比の係数の標準誤差は大きかった。したがって、トレメリムマブの曝露量は OS 及び PFS の有意な共変量とは考えられなかったため、最終モデルから除外した。T300+D 群では、検討した共変量候補のうち AST 及び NLR が OS の有意な共変量として特定され（$p<0.001$）、OS が短いときに AST 又は NLR が高値であった。PFS について、有意な共変量（$p<0.001$）と特定された要因はなかった。

HIMALAYA 試験の T300+D 群において、デュルバルマブ又はトレメリムマブの曝露量と臨床的安全性評価項目の関係を検討した。最初に、有害事象の有無で層別化した患者の曝露量指標を図示して探索的に評価したところ、デュルバルマブ又はトレメリムマブの曝露量と有害事象との間に関係は認められなかった。この所見はロジスティック回帰分析の結果により確認され、デュルバルマブ又はトレメリムマブの曝露量は、Grade 3 以上の有害事象、因果関係を否定できない Grade 3 以上の注目すべき有害事象、及びデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現確率に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、HIMALAYA 試験で選択された安全性評価項目に基づくと、臨床的に意味のある曝露-安全性関係は認められなかった。

2.7.2.3.5 薬物相互作用

デュルバルマブ又はトレメリムマブについて正式な薬物相互作用試験は実施していない。デュルバルマブ及びトレメリムマブの主たる消失経路は、細網内皮系を介するタンパク異化、あるいは、標的結合を介する消失であり、肝臓及び腎臓を介する代謝排泄はデュルバルマブ及びトレメリムマブの主要な消失経路ではないことから、デュルバルマブ及びトレメリムマブを他の薬物と併用したとしても、PK の相互作用が発現する可能性は低いと考えられる。また、デュルバルマブ又はトレメリムマブが主要な薬物代謝系であるシトクロム P450 を誘導又は阻害する可能性も低い。

2.7.2.3.6 用量設定の根拠

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W の単独療法は、UC（本邦では未承認）及び III 期 NSCLC を適応として世界の多くの地域で承認されている。既承認の用法及び用量である 10 mg/kg Q2W は、臨床及び非臨床データに基づいた用量設定根拠と一貫しており、これら 2 疾患の集団における有効性及び安全性について適切な臨床的ベネフィット・リスクプロファイルを示す。

患者の利便性、処方の簡便性及び投薬過誤のリスク減少などの理由から、最適なデュルバルマブの用法及び用量として、より低頻度な Q4W 投与及び固定用量 1500 mg を提案し、承認されてきた。PPK 解析によりデュルバルマブ 1500 mg Q4W の固定用量（標準体重［75 kg］における 20 mg/kg Q4W に相当）を 10 mg/kg Q2W と比較した結果、定常状態におけるデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の中央値は異なるものの、AUC は両者で同様であると推定されているため、デュルバルマブ 1500 mg Q4W の有効性及び安全性プロファイルは 10 mg/kg Q2W と同様であると考えられる。

また、デュルバルマブ 1500 mg Q4W の定常状態における曝露量（AUC、C_{max} 及び C_{trough}）は、CD-ON-MEDI4736-1108 試験及び主に日本人を対象とする D4190C00002 試験（いずれも既提出）において sPD-L1 の完全な抑制を示した用量である 20 mg/kg Q4W（2.7.2.3.3.1 項）と同様であるため、1500 mg Q4W 投与においても sPD-L1 は完全に抑制されると考えられる。したがって、様々な癌種を対象とした複数の第 III 相試験（実施中の試験を含む）で検討すべきデュルバルマブの用法及び用量として、固定用量である 1500 mg Q4W が選択された。

HIMALAYA 試験におけるデュルバルマブの用量設定は、D4190C00022 試験の用量設定結果（デュルバルマブ 1500 mg とトレメリムマブの併用療法を Q4W で 4 サイクル行った後、デュルバルマブ 1500 mg Q4W 単剤療法を行う）に合致するものであった。

臨床では固定用量による処方がより好まれることから、PPK 解析によりトレメリムマブ 75 mg Q4W の固定用量（標準体重［75 kg］における 1 mg/kg Q4W に相当）を 1 mg/kg Q4W と比較した。このトレメリムマブの PPK モデルは、D4190C00010 試験、D4190C00002 試験、D4190C00006 試験、D4884C00001 試験、DETERMINE 試験及び POSEIDON 試験のデータを用いて構築されたものである（既提出の試験又は本申請の臨床データパッケージに含まれない試験を含む）。本 PPK モデルでは、体重はトレメリムマブの曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。シミュレーションでは、体重換算用量と固定用量のいずれも定常状態の曝露量の中央値は同程度であり、固定用量の個体間変動は体重換算用量に比べてやや低かった。

D4190C00006 試験において、トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法により、CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の著しい増加が示されている（2.7.2.2.2.2.1 項）。これらの増加はトレメリムマブの用量に比例しており、トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W とデュルバルマブ 15 又は 20 mg/kg Q4W の併用療法は、増殖性 T 細胞の細胞量を有意に増加させるのに十分であった。

さらに、HCV 陽性 uHCC 患者を対象としたトレメリムマブ単剤療法（15 mg/kg を 90 日毎の投与）が検討された外部の非対照第 II 相試験では、有望な抗腫瘍活性及び管理可能な安全性プロファイルが示された。この外部試験及び D4190C00006 試験のデータから、高用量のトレメリムマブの単回投与は、uHCC においてトレメリムマブ 1 mg/kg よりも強力な薬力学的作用をもたらす一方で、トレメリムマブの反復投与で認められる毒性を回避する可能性があるという仮説が示された。

この仮説に基づき、トレメリムマブ 1 mg/kg の 4 回投与を 4 mg/kg の単回プライミング投与に統合し、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W の初回投与と併用することにより、uHCC におけるより高用量のトレメリムマブを評価することが提案された。PK シミュレーションから、トレメリムマブ 4 mg/kg 単回投与の C_{max} は、トレメリムマブ 1 mg/kg の 4 回投与のいずれかの C_{max} と比べて約 3～4 倍になると予測された。体重はトレメリムマブの曝露量にわずかな影響しか及ぼさないという予測に基づけば、固定用量のトレメリムマブ 300 mg はトレメリムマブ 4 mg/kg に相当すると考えられた。D4190C00022 試験では、T300+D 群及び T 群において CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数ピークが最も高い値を示し、細胞数と最良総合効果の CR 又は PR との相関も認められた。

HIMALAYA 試験の結果、デュルバルマブ 1500 mg Q4W 及びトレメリムマブ 300 mg プライミング投与、その後のデュルバルマブ 1500 mg Q4W 単剤療法が uHCC 患者に対する適切な用量であることが確認された。その根拠を以下に示す。

- この用法及び用量において、臨床的に意義のある有効性プロファイル及び管理可能な安全性プロファイルが認められた。
- 本用法及び用量における曝露量と有効性又は安全性の間に臨床的に意味のある相関は認められなかった。
- PPK モデルによる共変量解析の結果、体重又はその他の内因性及び外因性要因による用量調整は不要であることが示された。
- 体重と有効性又は安全性の間に明らかな相関は認められず、固定用量は適切であることが示された。

以上より、HIMALAYA 試験で認められた臨床的に意味のある有効性プロファイル及び管理可能な安全性プロファイル、並びに PK 及び曝露-反応関係から、uHCC 患者における用法及び用量の適切性が支持された。

2.7.2.4 特別な試験

デュルバルマブやトレメリムマブのような mAb を含め、ほとんどの治療用蛋白質はある程度の望まれない免疫応答を誘導する可能性がある（EMA 2017、FDA Guidance 2014）。このような免疫応答は、臨床的に重要な結果には至らない ADA の一過性の発現から、有効性の消失や重篤で生命を脅かす副作用の発現まで多岐にわたる。生物学的製剤に対する免疫応答は一般的には ADA の評価によってモニタリングされる。デュルバルマブ及びトレメリムマブの ADA を次の三段階の手法、すなわち、スクリーニング（検出）、特異性確定及び抗体価測定（半定量）により評価した。デュルバルマブに対する ADA 陽性検体はリガンド結合サンドイッチ免疫測定法でさらに詳細に分析し、デュルバルマブと sPD-L1 の相互作用に対する ADA の干渉（中和）能を *in vitro* で検討した。トレメリムマブに対する ADA 陽性検体はリガンド結合免疫測定法でさらに詳細に分析し、トレメリムマブと CTLA-4 との相互作用に対する ADA の中和能を *in vitro* で検討した。

本項に示す ISI では、潜在的なリスク因子、デュルバルマブ及びトレメリムマブの潜在的な免疫原性の評価方法、臨床開発プログラムを通して認められたデュルバルマブ及びトレメリムマブに対する ADA プロファイル、臨床試験で用いた製剤ロット、並びに PK、薬力学、有効性及び安全性に及ぼす ADA の潜在的影響の評価について記載する。なお、ISI には本申請の臨床データパッケージに含まれない試験のデータも使用されていることに注意されたい。また、トレメリムマブの ISI は第 5 部に添付されており 2.7.2.4.1 項ではその要約を示すが、デュルバルマブの免疫原性については 2.7.2.4.2 項に示す。

2.7.2.4.1 トレメリムマブの免疫原性

トレメリムマブの免疫原性の完全な要約は第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書、4.2 項を参照のこと。

HIMALAYA 試験及びその他の臨床試験の各治療群におけるトレメリムマブの免疫原性は同様であった。ADA 陽性を示した患者の大多数はトレメリムマブ投与後に ADA 陽性を示し、持続的な ADA 陽性を示した。ADA 陽性の患者における最大抗体価の中央値は低く、トレメリムマブ投与後に ADA 陽性を示した、あるいは持続的な ADA 陽性を示した患者における抗体価の範囲はす

べての治療群において 8.0 から 16.0 であった（第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書、表 7 を参照）。HCC 併合コホート及び pan-tumor 併合コホートにおける来院毎の ADA 陽性率及び抗体価の要約は第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書、表 10 を参照。

トレメリムマブ投与後に ADA 陽性を示した患者における ADA の影響は小さかった。PPK 解析において、トレメリムマブの ADA は有意な共変量として同定されなかったため、トレメリムマブの ADA の存在はトレメリムマブの PK に影響を及ぼさないと考えられた。トレメリムマブの ADA の存在が HIMALAYA 試験における有効性又は安全性に影響を及ぼす可能性を示す明確な証拠はなかった。これらの結果はトレメリムマブの免疫原性リスクが低いことを裏付けている。

2.7.2.4.1.1 トレメリムマブの免疫原性のリスク評価

トレメリムマブの免疫原性についてのリスク評価は第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書、3 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.2 トレメリムマブ製剤ロットのトレーサビリティ

トレメリムマブ製剤ロットのトレメリムマブ免疫原性のトレーサビリティについては、第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書、3.3 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.3 トレメリムマブの免疫原性の検討方法

トレメリムマブに対する ADA 評価方法の全体像及び生体試料分析法の要約については、第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書、4 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.4 トレメリムマブの免疫原性の結果

結果の簡潔な要約を本項に示す。全試験を通じたトレメリムマブの免疫原性の比較、トレメリムマブの免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響の評価、並びにトレメリムマブの免疫原性に関する詳細な考察については第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書、6.2 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.4.1 個々の試験におけるトレメリムマブの免疫原性の結果

試験デザイン、対象集団、及び免疫原性の結果について個々の試験結果の要約は 2.7.2.2.2 項に示した。トレメリムマブの免疫原性の結果を表 22 に要約する。

表 22　　個々の試験の投与経路、用法及び用量、ADA 評価用試料採取時点及びトレメリムマブの免疫原性の結果の概要

Study	Route of administration and dosage regimen	Tremelimumab ADA sampling timepoints[a]	Tremelimumab ADA results[b]
Pivotal study			
HIMALAYA DCO: 27 Aug 2021	Tremelimumab 75 mg 4 doses + Durvalumab 1500 mg Q4W Tremelimumab 300 mg single dose + Durvalumab 1500 mg Q4W	Pre-dose (1 hour window) samples collected in the Cycle 1 and 4	ADA prevalence was 15.9% (29/182) in the T300 +D arm and 29.4% (30/102) in the T75 + D arm. ADA incidence was 11.0% (20/182) in the T300 +D arm and 22.5% (23/102) in the T75 +D arm. A total of 4.4% (8/182) patients in the T300 + D arm and 15.7% (16/102) patients in the T75+D arm tested positive for the presence of nAb.
D4880C00010 DCO: [redacted] 2017	Dose escalation phase Tremelimumab 3 mg/kg Q4W or Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W Combination phase (1) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W for 3 doses, and Durvalumab 15 mg/kg Q4W for 13 doses (2) Tremelimumab 1 mg/kg Q4W + Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses followed by Durvalumab 10 mg/kg Q2W for up to 22 doses (3) Tremelimumab 75 mg Q4W for 4 doses, and Durvalumab 1500 mg Q4W for 13 doses Malignant Mesothelioma phase Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W	Dose escalation phase Day 1 Dose 1, 2, 3 Every 12 weeks from Dose 4 onward Combination phase (1) Day 1 Cycle 1, 2, 3, Every 12 weeks from Cycle 4 onward, EOT, 60 and 90 days FU (2) (3) Day 1 Cycle 1, 2, 3, 4, 5, 7 for T and D; Day 1 Cycle 10 for T; Day 1 Cycle 13 for T; EOT, 60 and 90 days FU for D and T Malignant Mesothelioma phase Week 1, 5, 13, first and second pre-dose in Q12W Treatment Period, EOT, 90 days FU	Dose escalation phase ADA prevalence, incidence and nAb positive were 25.0% (1/4) in 3 mg/kg group and 0.0% (0/4) in 10 mg/kg group Combination phase (1) (2) ADA prevalence, incidence and nAb positive were 0.0% (0/4 and 0/6 respectrively) (3) ADA prevalence, incidence and nAb positive were 16.7% (1/6) Malignant Mesothelioma phase ADA prevalence, incidence and nAb positive were 10.0% (4/40)

表 22　　個々の試験の投与経路、用法及び用量、ADA 評価用試料採取時点及びトレメリムマブの免疫原性の結果の概要

Study	Route of administration and dosage regimen	Tremelimumab ADA sampling timepoints[a]	Tremelimumab ADA results[b]
D4190C00022 DCO: 06 Nov 2020	Part 1: T75+D: Tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Part 2A and China Cohort: T: Tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W T75+D: Tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Part 2B: T300+D: Tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Part 3: T: Tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W T75+D: Tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + urvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W T300+D: Tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W	Parts 1 to 3: W0, W4, W12, W24, EOT, Day 90 post-last dose Part 4: W0, W3, W12, W24, Day 90 post-last dose	Part 1: ADA incidence and prevalence were 0% Parts 2 and 3: ADA prevalence for tremelimumab was 12.7% (7/55) in the T300+D arm, 15.6% (5/32) in the T arm, and 7.3% (3/41) in the T75+D arm. ADA incidence for tremelimumab was 7.3% (4/55) in the T300+D arm, 15.6% (5/32) in the T arm, and 7.3% (3/41) in the T75+D arm. A total of 9.1% (5/55) patients in the T300+D arm and 15.6% (5/32) patients in the T arm tested positive for the presence of nAb. Overall ADA incidence for tremelimumab in the study was 8.8% (12/136)
Supportive studies			

表 22　　個々の試験の投与経路、用法及び用量、ADA 評価用試料採取時点及びトレメリムマブの免疫原性の結果の概要

Study	Route of administration and dosage regimen	Tremelimumab ADA sampling timepoints[a]	Tremelimumab ADA results[b]
D4190C00006 DCO: 19 Nov 2019 (immunogenicity) DCO: [redacted] 20[redacted] (Interim dataset analysis, PK) [c]	Dose-escalation phase Durvalumab 3-20 mg/kg Q4W or 10 mg/kg Q2W + Tremelimumab 1-10 mg/kg Q4W for 6 doses, then Q12W for 3 doses Dose-expansion phase Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses then 20 mg/kg Q4W for 9 doses + Tremelimumab 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Dose-escalation phase Predose: W0, W4, W12, W20, W24, W36, W48 EOT +3- and 6-month FU Dose-expansion phase Predose: W0, W12, W24 EOT +3- and 6-month FU	For subjects who received tremelimumab at 1 mg/kg Q4W, ADA prevalence was 8.1% (17/211). The ADA incidence was 6.6% (14/211). A total of 4.7% (10/211) patients tested positive for the presence of nAb.

[a] In D4190C00006 and D4190C00022, the first dose was designated at W1 and in all other studies was designated at W0. One has been subtracted from each of the week numbers for D4190C00006 and D4190C00022 in this table for consistency with other studies.

[b] Denominator for calculating % was the number of ADA-evaluable patients (those with a valid baseline and at least one post-baseline ADA result) for all studies.

[c] For D4190C00006, an NCA was done for an interim dataset (DCO [redacted] 20[redacted]). As the final dataset (DCO 19 November 2019) only had 343 additional samples (all in the dose-expansion phase) compared to the interim, it was determined that an additional NCA for the final dataset was not required. This was supported by the sparse sampling in the dose-expansion phase patients (~2 samples per patient per treatment), which would contribute little to no value to a NCA, which typically relies on intense sampling in order to accurately estimate key PK parameters such as half-life and AUC. Therefore, only the results of the interim NCA are presented.

ADA, anti-drug antibody; AUC, area under the serum concentration-time curve; D, durvalumab; DCO, data cutoff; EOT, end-of-treatment; FU, follow-up; nAb, neutralizing antibody; NCA, non-compartmental analysis; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; T, tremelimumab; W, week.

2.7.2.4.1.4.2 全試験を通してのトレメリムマブの免疫原性の評価

トレメリムマブの免疫原性データの要約を表 23 に示す。本項では ISI の結果を示す。ISI には本申請の臨床データパッケージに含まれない試験のデータも使用されていることに注意されたい。全試験を通じたトレメリムマブの免疫原性の比較、トレメリムマブの免疫原性が PK、有効性及び安全性に及ぼす影響の分析、並びにトレメリムマブの免疫原性に関する詳細な考察については、第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISI 報告書を参照のこと。

トレメリムマブの ADA の存在はトレメリムマブの PK に影響を及ぼさないと考えられた。トレメリムマブの ADA の存在が有効性又は安全性に影響を及ぼす可能性を示す明確な証拠はなかった。これらの結果はトレメリムマブの免疫原性リスクが低いことを裏付けている。

表 23 トレメリムマブに対する ADA の要約

ADA category	HIMALAYA		HCC T300+D pool HIMALAYA +Study22	Pan-tumor pools	
	T300+D (N = 388) n (%)	T75+D (N = 152) n (%)	T300+D pool (N = 462) n (%)	T75+D pool (N = 3319) n (%)	T750 pool (N = 643) n (%)
ADA-evaluable patients	182 (46.9)	102 (67.1)	237 (51.3)	2075 (62.5)	138 (21.5)
ADA positive at any visit (ADA prevalence) [a]	29 (15.9)	30 (29.4)	36 (15.2)	309 (14.9)	17 (12.3)
Titer [b]	4.0	8.0	6.0	8.0	8.0
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence) [c]	20 (11.0)	23 (22.5)	24 (10.1)	252 (12.1)	11 (8.0)
Titer [b]	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
ADA positive postbaseline and positive at baseline	3 (1.6)	3 (2.9)	4 (1.7)	19 (0.9)	1 (0.7)
Titer [b]	4.0	32.0	6.0	16.0	512.0
ADA positive postbaseline only, or treatment-induced ADA	20 (11.0)	22 (21.6)	24 (10.1)	248 (12.0)	10 (7.2)
Titer [b]	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
ADA positive at baseline only	6 (3.3)	5 (4.9)	8 (3.4)	42 (2.0)	6 (4.3)
Titer [b]	3.0	4.0	4.0	4.0	6.0
Treatment-boosted ADA [d]	0	1 (1.0)	0	4 (0.2)	1 (0.7)
Titer [b]	-	64.0	-	12.0	512.0
Persistently positive ADA [e]	23 (12.6)	20 (19.6)	28 (11.8)	200 (9.6)	11 (8.0)
Titer [b]	8.0	16.0	8.0	8.0	8.0
Transiently positive ADA [f]	0	5 (4.9)	0	67 (3.2)	0
Titer [b]	-	2.0	-	4.0	-
nAb positive at any visit	8 (4.4)	16 (15.7)	8 (3.4)	208 (10.0)	7 (5.1)

表 23　　トレメリムマブに対する ADA の要約

ADA category	HIMALAYA		HCC T300+D pool HIMALAYA +Study22	Pan-tumor pools	
	T300+D (N = 388) n (%)	T75+D (N = 152) n (%)	T300+D pool (N = 462) n (%)	T75+D pool (N = 3319) n (%)	T750 pool (N = 643) n (%)
Titer [b]	-	-	6.0	8.0	8.0

[a] ADA prevalence is the proportion of ADA-evaluable patients who were ADA positive at any time.

[b] Median of maximum titer

[c] ADA incidence is the proportion of ADA-evaluable patients who were treatment-emergent ADA positive.

[d] Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4-fold during the study period.

[e] Persistently positive is defined as having at least 2 post-baseline ADA positive measurements with at least 16 weeks (112 days) between the first and last positive measurements, or an ADA positive result at the last available assessment. The category may include patients meeting these criteria who were ADA positive at baseline.

[f] Transiently positive is defined as having at least one post-baseline ADA positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive. The category may include patients meeting these criteria who were ADA positive at baseline.

N is the number of patients in the safety analysis set in the treatment group. The denominator for calculation of percentage for all categories is the number of ADA-evaluable patients (defined as the patients in the safety analysis set who had a non-missing baseline ADA and at least one non-missing post-baseline result) in the treatment group. The denominator for ADA-evaluable patients category is N.

If a patient had more than one titer result, the maximum titer result was used whether it was baseline or post-baseline. Median is calculated based on the maximum titers.

ADA, anti-drug antibody; HCC, hepatocellular carcinoma; nAb, neutralizing antibody; T75+D, durvalumab 1500mg + tremelimumab 75 mg x 4 doses (or equivalent); T300+D, durvalumab 1500 mg + tremelimumab 300 mg x 1 dose; T750, tremelimumab 750 mg (or equivalent).

Source: HIMALAYA CSR, Table 14.3.9.2, M5.3.5.1; Table 2.7.4.11.1.2 in ISI Report, M5.3.5.3.

2.7.2.4.2　デュルバルマブの免疫原性

2.7.2.4.2.1　デュルバルマブの免疫原性のリスク評価

2.7.2.4.2.1.1　デュルバルマブの免疫原性の患者に関連するリスク因子

生物学的製剤の免疫原性に関与することが知られている患者特有の要因（製剤特性、患者の免疫状態及び免疫能力、アレルギー感作・既往、投与経路、内因性蛋白質に対する免疫寛容の状態等の評価に基づいて、免疫原性のリスクを評価した。その結果、デュルバルマブの免疫原性リスクは低いと結論された。個々の要因に関する考察を以下に示す。

デュルバルマブは患者の体内で ADA が誘導される可能性を低減するようにデザインされた完全ヒト型 mAb である。デュルバルマブは mAb であることから類似の内在性カウンターパートは存在しない。したがって、デュルバルマブに対して生成される ADA 又は nAb が内在性の分子と交差反応するリスクは極めて低い。

デュルバルマブは固形癌及び血液癌の患者に対する抗悪性腫瘍剤であり、適応患者集団において免疫系の活性化は認められない。

治療用蛋白質製剤又は類似した構造の蛋白質への曝露歴がある場合には、それらに対する抗体がベースライン時に存在している可能性がある。このことは、類似の製剤と交差反応しうる製剤の投与歴があり、その製剤に対する抗体を保有している可能性がある患者が製剤を切り替える場合に特に懸念となる。しかしながらデュルバルマブは内在性の分子とアミノ酸配列又は構造の相同性がないため、本リスクを生じないと考えられる。

デュルバルマブは IV 投与される。IV 投与は皮下、皮内又は吸入投与と比較して、免疫応答を誘発する可能性が最も低いと一般的に考えられている。

2.7.2.4.2.1.2 デュルバルマブの免疫原性の製剤に関連するリスク因子

生物学的製剤は当該製剤の性質及び製造方法が誘因となって免疫原性を示す可能性がある。免疫原性の原因としては、当該製剤の固有の性質（例：アミノ酸配列）、製剤に関連する不純物（例：凝集物）、製造工程に関連する不純物（例：宿主細胞蛋白質）などが考えられる。本項では、デュルバルマブの品質特性による免疫原性への潜在的影響について検討した内容を要約する。

デュルバルマブは PD-L1 と T 細胞上の PD-1 及び免疫細胞上の CD80（B7.1）との相互作用を阻害する完全ヒト IgG1κ mAb である。チャイニーズハムスター卵巣細胞でデュルバルマブを産生させるプラスミドを作製した。申請者は進行固形腫瘍患者に対する免疫療法としてデュルバルマブの開発を進めている。

リスク評価により、製造時、品質検査時及び出荷時におけるデュルバルマブの品質を確保するための管理戦略を設定した。リスク評価にあたっては、様々な品質特性（製剤及び製造工程に関連する不純物）による免疫原性への潜在的影響を考慮した。品質特性に関するリスク評価の詳細は既提出である。

重要品質特性を特定するための重要度評価：生物活性、PK、薬力学、免疫原性及び安全性に及ぼす品質特性の潜在的影響を評価することにより、品質特性による重大性のスコアを算出した。免疫原性を含む品質特性の重大性を集約した一覧表は既提出である。

製品の管理戦略：この項では、デュルバルマブ製品の管理戦略を示す。欠陥モード影響解析による系統的なリスク評価を行い、患者に対する残留リスクが本管理戦略によって十分に最小化されることを示した。最終的な残留リスクスコア（リスク優先度）は既提出である。リスク優先度は商用生産に向けた管理戦略の全ての要素を考慮したものであり、これらの要素には、製造工程管理と品質検査管理の両方並びに製造工程管理の頑健性を示すことを意図したプロセスバリデーション及び製品特性評価試験などが含まれる。デュルバルマブの商用生産に向けた管理戦略のリスク評価を行った結果、免疫原性を含むあらゆる品質特性に関連する患者へのリスクは管理戦略並びに製造工程及び製品の規格の下では最小限度であることが示された。

溶出物及び浸出物の安全性リスクについても、リスク評価法を用いて検討した。その結果、いずれもリスクは最小であると判断された。これらの評価に関する記述についても既提出である。

2.7.2.4.2.2 デュルバルマブの製剤ロットのトレーサビリティ

本項には本申請の臨床データパッケージに含まれる試験のみ記載する。ISI に含まれる既提出の試験については過去の申請資料を参照されたい。

臨床試験用の製剤ロットのトレーサビリティと対応する試験は既提出である。非臨床毒性試験及び申請者が実施した臨床試験で使用した原材料並びに市販製剤に用いる原材料に関する詳細な系図を示している。また、各々のロットを使用した毒性試験及び臨床試験の試験番号及び正式な標題も示している。本申請に含まれる臨床試験で使用した製剤ロットの一覧を表 24 に示す。

製造工程の開発については、過去の申請において、製造工程のステップ並びに Process 1 から Process 2 への工程の変更を含めた概要を示している。HIMALAYA 試験、D4190C00022 試験及び D4190C00006 試験については、デュルバルマブ製剤を Process 2 の製造工程にて、1 バイアル中にデュルバルマブ 500 mg を含む希釈して使用する点滴静注用製剤として提供した。本剤の組成は 50 mg/mL デュルバルマブ、26 mM ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、275 mM トレハロース二水和物、及び 0.02% w/v ポリソルベート 80 からなり、pH は 6.0 である。

D4880C00010 試験及び D4190C00006 試験については、デュルバルマブ製剤を、Process 1 の製造工程にて、1 バイアル中にデュルバルマブ 200 mg を含む凍結乾燥粉末製剤として提供した。注射用水 4.0 mL で溶解した場合、組成は 50 mg/mL デュルバルマブ、26 mM ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、275 mM トレハロース二水和物、及び 0.02% w/v ポリソルベート 80 からなり、pH は 6.0 である。凍結乾燥粉末注射剤を溶解して調製した注射液（Process 1）と点滴静注用の注射液（Process 2）は同一の濃度及び組成となる。

上記 2 種類の工程（Process 1 と Process 2）の同等性を実証したデータは既提出である。同等性の試験結果から、Process 1 ロット及び Process 2 ロットは同等であることが示された。ルーチンの検査及び特性評価試験の結果の双方で、商用生産用の原材料の品質は臨床試験に使用した原材料と同様であることが示された。

表 24　　臨床試験で使用したデュルバルマブの製剤ロット番号

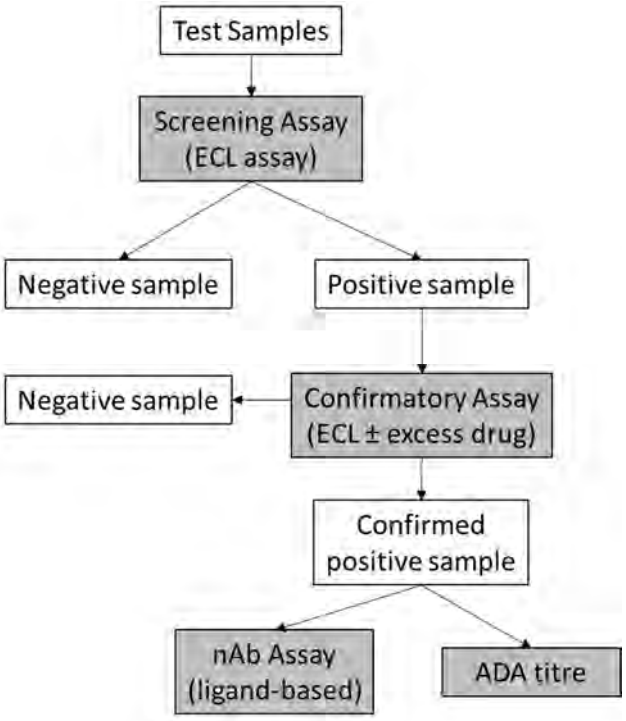
Study number	Durvalumab lot number
D419CC00002 (HIMALAYA)	[redacted]
D4880C00010	[redacted]
D4190C00022 (Study 22)	[redacted]
D4190C00006 (Study 06)	[redacted]

2.7.2.4.2.3　デュルバルマブの免疫原性の検討方法

2.7.2.4.2.3.1　臨床試験における ADA 測定方針の概要

臨床試験におけるデュルバルマブに対する ADA の評価では、抗体の検出（スクリーニング）、特異性評価（確定）及び特性評価（抗体価測定）からなるバリデーション済みの三段階の検査手法を用いた。一部の試験では、ADA 陽性と確定した検体は続いて nAb アッセイにより中和活性を *in vitro* で測定した（図 30）。生体試料分析法並びに PK、ADA 及び nAb 用の試料採取計画をそれぞれ 2.7.2.4.2.3.2 項及び 2.7.2.4.2.3.3 項に記載する。

図 30　　免疫測定法による結果判定のフローチャート



ADA, anti-drug antibody; ECL, electrochemiluminescence; nAb, neutralizing antibody.

2.7.2.4.2.3.2　臨床試験におけるデュルバルマブの ADA 及び nAb に関する生体試料分析法

本項には本申請の臨床データパッケージに含まれる試験のみ記載する。ISI に含まれる既提出の試験については過去の申請資料を参照されたい。

表 27 の全ての試験において、各時点で採取した患者の血清試料を用いてデュルバルマブに対する ADA を測定した。免疫原性は段階的な分析方法で評価した。検体をスクリーニングアッセイ及び特異性確認アッセイで分析し、陽性と判定された検体は続いて抗体価及び nAb 活性を評価した。抗体価は抗体価測定アッセイにおいてスクリーニングアッセイのカットポイントを上回った最大希釈倍率の逆数とした。いずれの分析についても、カットポイントは当該試験の対象疾患を有する未治療の患者血清を用いて設定した。全てのバリデーション済みの分析法の主要なパラメータを以下に要約する。全ての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。

デュルバルマブに対する ADA の有無を調べるスクリーニングアッセイには、バリデーション済みのブリッジング ECL 免疫測定法を用いた。ADA 反応は過剰量の薬物添加による ECL シグナルの阻害により確認した（表 25）。ADA 陽性と判定された検体は抗体価を測定し、さらにバリデーション済みの ECL を用いた競合的リガンド結合測定法で nAb 活性を測定した（表 26）。

デュルバルマブの nAb は、デュルバルマブ存在下でプレートに固定した抗 PD-L1 抗体との結合が阻害されて遊離した PD-L1 を測定する間接的な方法で測定した。ここで nAb が存在すれば結合阻害が抑制され、ECL シグナルが増加する。カットポイント以上のシグナルが認められた場合に nAb 陽性とした（表 26）。

免疫原性を測定するための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。

表 25　デュルバルマブの ADA を分析した検査機関

Testing Facility	Cross-validation at AstraZeneca		[redacted]	[redacted]
	Hayward	Mountain View		
Clinical study	D4880C00010 D4190C00006	D4190C00006	HIMALAYA	D4190C00022
Validation report number	V-IM-0077	V-IM-0077 Addendum 1	RAVC2	AR5377
Screening cut point statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-002	CTL-MEDI4736-JZ-004	CTL-MEDI4736-JZ-009	CTL-MEDI4736-JZ-006
Confirmatory cut point statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-003	CTL-MEDI4736-JZ-005	CTL-MEDI4736-JZ-010	CTL-MEDI4736-JZ-007

Note: At the time these studies were conducted, the Sponsor laboratories were known as MedImmune instead of AstraZeneca.

表 26　デュルバルマブの nAb を分析した検査機関

Testing Facility	AstraZeneca, Mountain View	AstraZeneca, South San Francisco
Clinical study	D4880C00010 D4190C00022 D4190C00006	HIMALAYA D4190C00022
Validation report number	V-IM-0085	V-IM-0085 Addendum 1
Statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-011	CPD-MEDI4736-JZ-001

Note: At the time these studies were conducted, the laboratories were known as MedImmune instead of AstraZeneca.

2.7.2.4.2.3.3　デュルバルマブの免疫原性評価用試料の採取計画

デュルバルマブの血清中濃度測定用及び ADA 評価用の血液試料は、個々の治験実施計画書に規定されたスケジュールに従って採取した（表 27）。

2.7.2.4.2.4　デュルバルマブの免疫原性の結果

2.7.2.4.2.4.1　個々の試験におけるデュルバルマブの免疫原性の結果

試験デザイン、対象集団、及び免疫原性の結果について個々の試験結果の要約は 2.7.2.2.2 項に示した。デュルバルマブの免疫原性の結果を表 27 に要約する。

試験を通して、デュルバルマブの ADA 検出率は 0%～18.2%、デュルバルマブの ADA 発現率は 0%～10.1%であった。デュルバルマブの nAb 陽性率はいずれの試験でも低かった。

表 27　　個々の試験の投与経路、用法及び用量、ADA 評価用試料採取時点及びデュルバルマブの免疫原性の結果の概要

Study	Route of administration and dosage regimen	Durvalumab ADA sampling timepoints [a]	Durvalumab ADA results [b]
Pivotal study			
HIMALAYA DCO: 27 Aug 2021	D 1500 mg Q4W D 1500 mg Q4W + T 75 mg D 1500 mg Q4W + T 300 mg single dose	Pre-dose (1 hour window) samples collected in the Cycle 1 and 4	Data from 684 durvalumab ADA-evaluable patients: 282 patients (72.7%) from D arm, 294 (75.8%) from T300+D arm, 108 (71.1%) from T75+D arm. ADA prevalence: 7.1% in D arm, 8.2% in T300+D arm, 7.4% in T75+D arm. ADA incidence: 2.8% in D arm, 3.1% in T300+D arm, 4.6% in T75+D arm. ADA incidence and prevalence similar across treatment arms, so presence of tremelimumab did not affect immunogenicity of durvalumab. Majority of ADA-positive patients had positive results at baseline only (12, 13 and 3 in the D arm, T300+D arm and T75+D arm). 21 patients classified as persistently ADA positive (8, 9 and 4 in the D arm, T300+D arm and T75+D arm) based on last available assessment being ADA positive and not based on duration of ADA response being ≥ 16 weeks. About 1% of patients in D and T300+D arms tested positive for nAb to durvalumab.
D4880C00010 DCO: [redacted] 2017	<u>Dose escalation phase</u> Tremelimumab 3 mg/kg Q4W or Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W <u>Combination phase</u> (1) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W for 3 doses, and Durvalumab 15 mg/kg Q4W for 13 doses (2) Tremelimumab 1 mg/kg Q4W + Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses followed by Durvalumab 10 mg/kg Q2W for up to 22 doses (3)	<u>Combination phase</u> (1) Day 1 Cycle 1, 2, 3, Every 12 weeks from Cycle 4 onward, EOT, 60 and 90 days FU (2) (3) Day 1 Cycle 1, 2, 3, 4, 5, 7 for T and D; Day 1 Cycle 10	<u>Combination phase</u> (1) ADA prevalence, incidence and nAb positive were 25.0% (1/4) (2) (3) ADA prevalence, incidence and nAb positive were 0.0% (0/6)

表 27　　個々の試験の投与経路、用法及び用量、ADA 評価用試料採取時点及びデュルバルマブの免疫原性の結果の概要

Study	Route of administration and dosage regimen	Durvalumab ADA sampling timepoints [a]	Durvalumab ADA results [b]
	Tremelimumab 75 mg Q4W for 4 doses, and Durvalumab 1500 mg Q4W for 13 doses Malignant Mesothelioma phase Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W	for T; Day 1 Cycle 13 for T; EOT, 60 and 90 days FU for D and T	
D4190C00022 DCO: 06 Nov 2020	Part 1: T75+D: T 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Part 2A and China Cohort: D: D monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W T: T monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W T75+D: T 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Part 2B: T300+D: T 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Part 3: D: D monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W T: T monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W T75+D: T 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W T300+D: T 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + D 1500 mg (20 mg/kg) Q4W Part 4: D1120+B15: D 1120 mg (15 mg/kg) + bevacizumab 15 mg/kg Q3W	Parts 1 to 3: W0, W4, W12, W24, EOT, Day 90 post-last dose Part 4: W0, W3, W12, W24, Day 90 post-last- dose	Part 1: ADA prevalence for durvalumab was 11.1% (1/9) and ADA incidence was 0% Parts 2 and 3 ADA prevalence for durvalumab was 0% in the D arm, 3.3% (2/60) in the T300+D arm, and 2.3% (1/43) in the T75+D arm. One patient in each of the T300+D and T75+D arms was classified as treatment-emergent ADA positive. ADA incidence was 0% in the D arm, 1.7% (1/60) in the T300+D arm, and 2.3% (1/43) in the T75+D arm. No patients tested positive for nAb to durvalumab in the study. Part 4 ADA prevalence for durvalumab was 6.7% (3/45) in the D1120+B15 arm ADA incidence was 0% (0/45) 4.4% (2/45) patients tested positive for the presence of nAb. Overall ADA incidence for durvalumab in the study was 0.9% (2/213)
Supportive studies			

表 27　　個々の試験の投与経路、用法及び用量、ADA 評価用試料採取時点及びデュルバルマブの免疫原性の結果の概要

Study	Route of administration and dosage regimen	Durvalumab ADA sampling timepoints [a]	Durvalumab ADA results [b]
D4190C00006 DCO: 19 Nov 2019 (immunogenicity) DCO: [redacted] 20[redacted] (Interim dataset analysis, PK) [c]	Dose-escalation D 3-20 mg/kg Q4W or 10 mg/kg Q2W + T 1-10 mg/kg Q4W for 6 doses, then Q12W for 3 doses Dose-expansion D 20 mg/kg Q4W for 4 doses then 20 mg/kg Q4W for 9 doses + T 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Dose-escalation Predose: W0, W4, W12, W20, W24, W36, W48 EOT + 3- and 6-month FU Dose-expansion Predose: W0, W12, W24 EOT + 3- and 6-month FU	The number of ADA-positive patients in dose groups other than 20 mg/kg Q4W was small and it is not possible to draw definitive conclusions For patients who received durvalumab at 20 mg/kg Q4W, the ADA prevalence was 7.3% (18/247 patients). The ADA incidence was 2.0% (5/247 patients). One ADA-positive patient (0.4%) tested positive for the presence of nAb.

[a] In D4190C00006 and D4190C00022, the first dose was designated at W1 and in all other studies was designated at W0. One has been subtracted from each of the week numbers for D4190C00006 and D4190C00022 in this table for consistency with other studies.

[b] For D4190C00006, an NCA was done for an interim dataset (DCO [redacted] 20[redacted]). As the final dataset (DCO 19 November 2019) only had 343 additional samples (all in the dose-expansion phase) compared to the interim, it was determined that an additional NCA for the final dataset was not required. This was supported by the sparse sampling in the dose-expansion phase patients (~2 samples per patient per treatment), which would contribute little to no value to a NCA, which typically relies on intense sampling in order to accurately estimate key PK parameters such as half-life and AUC. Therefore, only the results of the interim NCA are presented.

[c] Pharmacokinetic and immunogenicity data were only available by the earlier DCO date.

ADA, anti-drug antibody; AUC, area under the serum concentration-time curve; D, durvalumab; DCO, data cutoff; EOT, end-of-treatment; FU, follow-up; nAb, neutralizing antibody; NCA, non-compartmental analysis; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; T, tremelimumab; W, week.

2.7.2.4.2.4.2　全試験を通してのデュルバルマブの免疫原性の評価

試験デザイン、対象集団、及び免疫原性の結果について個々の試験結果の要約は 2.7.2.2.2 項に示した。デュルバルマブの免疫原性の結果を表 28 に要約する。なお、これらの結果には本申請の臨床データパッケージに含まれない試験が用いられていることに注意されたい。

HCC 併合コホートでは、T300+D 群及び D 群でデュルバルマブ投与後に ADA 陽性を示した患者はそれぞれ 2.8%（10/354）及び 2.4%（8/338）であり、例数、発現率ともに同様であった。T300+D 群及び D 群でのデュルバルマブの nAb の検出率は 1.4%（5/354）及び 0.6%（2/338）であった。pan-tumor 併合コホートでは、D 群及び T75+D 群でデュルバルマブ投与後に ADA 陽性を示した患者はそれぞれ 2.7%（84/3069）及び 3.4%（74/2152）であった。D 群及び T75+D 群でのデュルバルマブの nAb の検出率は 0.5%（16/3069）及び 0.6%（12/2152）であった。よって ADA 発現率及び nAb 検出率は、HIMALAYA 試験及び併合コホート間で同様に低いことが示された。

HCC 併合コホート及び pan-tumor 併合コホートでは、デュルバルマブ投与後に ADA 陽性を示した患者の最大抗体価の中央値は低く 2.0～6.0 であり、検出限界である 1 に近かった。HIMALAYA 試験でも同様の結果が得られた（抗体価の範囲は 2.0～4.0）。

表 28　　HIMALAYA 試験、HCC 併合コホート及び pan-tumor 併合コホートにおけるデュルバルマブに対する ADA の要約

ADA category	HIMALAYA			HCC pool HIMALAYA + Study 22		Pan-tumor pool	
	D (N = 388) n (%)	T300+D (N = 388) n (%)	T75+D (N = 152) n (%)	T300+D (N = 462) n (%)	D (N = 492) n (%)	D (N = 4045) n (%)	T75+D (N = 3319) n (%)
ADA-evaluable patients	282 (72.7%)	294 (75.8%)	108 (71.1%)	354 (76.6%)	338 (68.7%)	3069 (75.9%)	2152 (64.8%)
ADA positive at any visit (ADA prevalence)[a]	20 (7.1%)	24 (8.2%)	8 (7.4%)	26 (7.3%)	20 (5.9%)	191 (6.2%)	146 (6.8%)
Median of maximum titer	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	2.0
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence)[b]	8 (2.8%)	9 (3.1%)	5 (4.6%)	10 (2.8%)	8 (2.4%)	84 (2.7%)	74 (3.4%)
Median of maximum titer	2.0	4.0	2.0	6.0	2.0	4.0	4.0
ADA-positive postbaseline and positive at baseline	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	17 (0.6%)	7 (0.3%)
Median of maximum titer	8.0	9.0	-	9.0	8.0	8.0	5.0
ADA-positive postbaseline only, or treatment-induced ADA	7 (2.5%)	9 (3.1%)	5 (4.6%)	10 (2.8%)	7 (2.1%)	82 (2.7%)	74 (3.4%)
Median of maximum titer	2.0	4.0	2.0	6.0	2.0	4.0	4.0
ADA positive at baseline only	12 (4.3%)	13 (4.4%)	3 (2.8%)	14 (4.0%)	12 (3.6%)	92 (3.0%)	65 (3.0%)
Median of maximum titer	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	4.0	2.0
Treatment-boosted ADA[c]	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.1%)	0
Median of maximum titer	8.0	-	-	-	8.0	12.0	-
Persistently positive ADA[d]	8 (2.8%)	9 (3.1%)	4 (3.7%)	9 (2.5%)	8 (2.4%)	67 (2.2%)	59 (2.7%)
Median of maximum titer	2.0	8.0	2.0	8.0	2.0	4.0	4.0
Transiently positive ADA[e]	0	2 (0.7%)	1 (0.9%)	3 (0.8%)	0	32 (1.0%)	22 (1.0%)
Median of maximum titer	-	1.0	1.0	1.0	-	4.0	4.0
nAb positive at any visit	2 (0.7%)	5 (1.7%)	0	5 (1.4%)	2 (0.6%)	16 (0.5%)	12 (0.6%)
Median of maximum titer	-	-	-	4.0	36.0	16.0	8.0

[a] ADA prevalence is the proportion of ADA-evaluable patients who were ADA positive at any time.

[b] ADA incidence is the proportion of ADA-evaluable patients who were treatment-emergent ADA-positive.

[c] Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4-fold during the study period.

[d] Persistently positive is defined as having at least 2 post-baseline ADA-positive measurements with at least 16 weeks (112 days) between the first and last positive measurements, or an ADA-positive result at the last available assessment. The category may have included patients meeting these criteria who were ADA positive at baseline.

[e] Transiently positive is defined as having at least one post-baseline ADA-positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive. The category included patients meeting these criteria who were ADA positive at baseline.

N is the number of patients in the safety analysis set in the treatment group. The denominator for calculation of percentage for all categories is the number of ADA-evaluable patients (defined as the patients in the safety analysis set who had a non-missing baseline ADA and at least one non-missing post-baseline result) in the treatment group. The denominator for ADA-evaluable patients category is N.

If a patient had more than one titer result, the maximum titer result was used whether it was baseline or post-baseline. Median is calculated based on the maximum titers.

ADA, anti-drug antibody; HCC, hepatocellular carcinoma; nAb, neutralizing antibody; T75+D, durvalumab 1500mg + tremelimumab 75 mg x 4 doses (or equivalent); T300+D, durvalumab 1500 mg + tremelimumab 300 mg x 1 dose; T750, tremelimumab 750 mg (or equivalent).

Source: Himalaya CSR, M5.3.5.1; Table 2.7.4.11.1.1, ISS Report, M5.3.5.3.

HCC 併合コホートでは、ベースライン時に ADA 陽性を示した患者の割合が投与後よりも高く（T300+D 群で 4.5%及び D 群で 3.8%）、投与後に ADA 陽性を示した患者はほとんどいなかった。ADA の最大抗体価の中央値は、ベースライン時及びベースライン後の値を含め、全時点で低かった（抗体価の範囲は 1.0～8.0）。HCC 併合コホートの T300+D 群及び D 群で、デュルバルマブ投与後に初めて ADA 陽性が示されたのは Week 4 であった。

pan-tumor 併合コホートでは、ベースライン時に ADA 陽性を示した患者の割合は D 群及び T75+D 群でそれぞれ 3.6%（109/3069）及び 3.3%（72/2151）であった。ADA 陽性を示した患者の割合が最も高かったのは、D 群ではベースライン時であり、T75+D 群では Week 4 であった（5.3%［30/563］）。ADA の最大抗体価の中央値は全時点で 2.0～16.0 の範囲であった。デュルバルマブ投与後に初めて ADA 陽性が示されたのは T75+D 群、T750 群共に Week 4 であった。

2.7.2.4.2.5 デュルバルマブの免疫原性が PK、薬力学、安全性及び有効性に及ぼす影響

2.7.2.4.2.5.1 デュルバルマブの免疫原性が PK に及ぼす影響

デュルバルマブの ADA がデュルバルマブの PK に及ぼす影響と PPK 解析モデルによる評価を図 17 に示す。デュルバルマブの初回投与後及び定常状態の AUC は ADA 陽性患者と ADA 陰性患者で同様であり、ADA の状態は、デュルバルマブの曝露量に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.4.2.5.2 デュルバルマブの免疫原性が薬力学に及ぼす影響

デュルバルマブの免疫原性がデュルバルマブの薬力学に及ぼす影響は、CD-ON-MEDI4736-1108 試験及び D4190C00002 試験（いずれも既提出）の sPD-L1 データに基づき評価している。概して、デュルバルマブの免疫原性がデュルバルマブ投与後の遊離型 sPD-L1 の抑制を指標とした薬力学的作用に対してほとんど影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.4.2.5.3 デュルバルマブの免疫原性が安全性に及ぼす影響

HCC 併合コホートでは、T300+D 群のデュルバルマブ投与下で ADA 陽性となった患者 8 例及び D 群の 2 例で、Grade 3 以上の有害事象が 5 件認められた（第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISS 報告書、表 2.7.4.11.4.1 参照）。HCC 併合コホートの T300+D 群及び D 群のデュルバルマブ投与下で ADA 陽性となった患者 8 例では、infusion-reaction は認められなかった（第 5 部 5.3.5.3 項の HIMALAYA ISS 報告書、表 2.7.4.11.5.1 参照）。

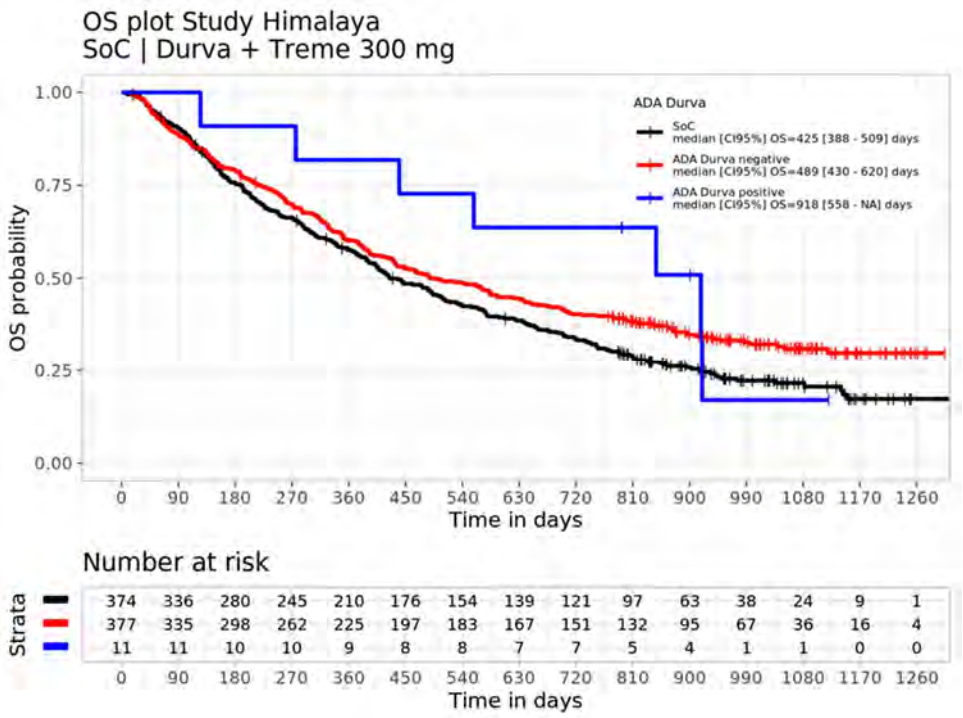
全体として、これらの臨床試験ではデュルバルマブの安全性に対する影響は認められなかった。

2.7.2.4.2.5.4 デュルバルマブの免疫原性が有効性に及ぼす影響

曝露-反応解析の一環として、デュルバルマブの ADA の状態が臨床的有効性に及ぼす影響を評価した。デュルバルマブ ADA の状態が OS（図 31）及び PFS（図 32）に及ぼす影響の Kaplan-Meier 曲線を示す。

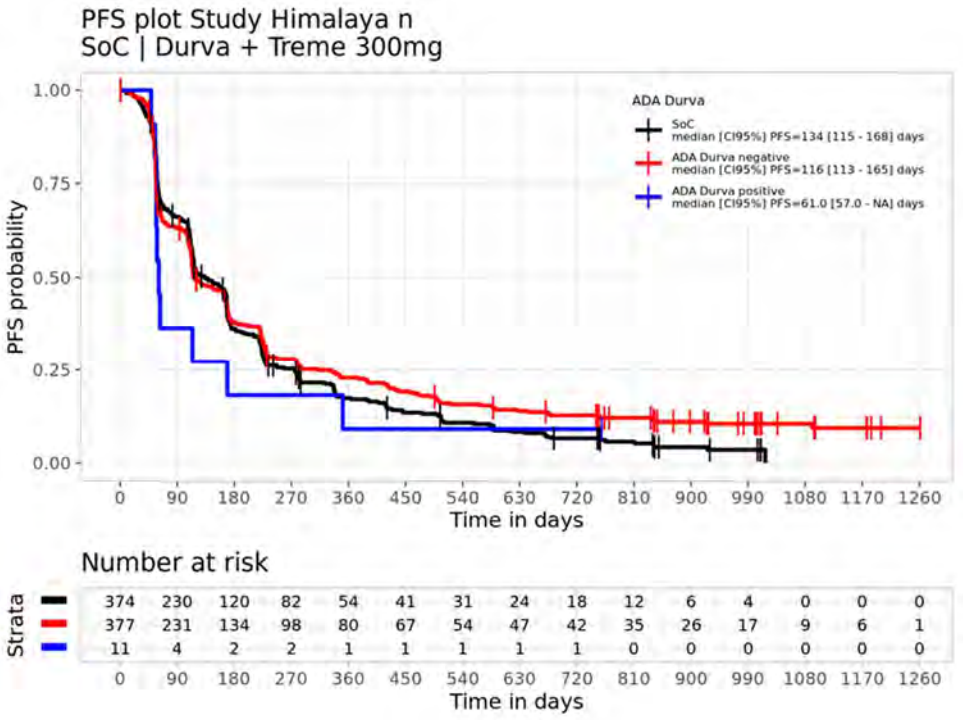
HIMALAYA 試験において、ADA の発現が有効性に影響を及ぼすという明確な結果は得られなかった。しかしながら、ADA 陽性を示した患者が比較的少数であり、ADA の状態に関連した Kaplan-Meier 曲線の解釈には注意すべきである。

図 31　　デュルバルマブに対する ADA 発現で層別した OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験 T300+D 群）



Source: Table 1.9 in Appendix 7 of Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5

図 32　　デュルバルマブに対する ADA 発現で層別した PFS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験 T300+D 群）



Source: Table 1.13 in Appendix 7 of Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5

2.7.2.4.2.6 デュルバルマブの免疫原性の考察及び結論

2.7.2.4.2.6.1 デュルバルマブの免疫原性の結論

臨床試験におけるデュルバルマブに対する ADA 反応の検出、特異性確認、及び特性評価にあたっては、それぞれバリデーション済みのスクリーニングアッセイ、特異性確認アッセイ及び抗体価測定アッセイからなる 3 段階の検査手法を用いた。デュルバルマブに対する ADA 陽性と判定された検体は次いで、抗体価の測定（半定量）を行い、さらにデュルバルマブの nAb アッセイを実施した。

HIMALAYA 試験の T300+D 群では、デュルバルマブ投与下でデュルバルマブに対する ADA が発現した患者は 3.1%であり、nAb の検出率は 1.7%であった。HIMALAYA 試験の D 群では、デュルバルマブ投与下でデュルバルマブに対する ADA が発現した患者は 2.8%であり、nAb の検出率は 0.7%であった。HCC 併合コホート及び pan-tumor 併合コホートにおける値が同様であったことから、ADA 発現と nAb 検出は HIMALAYA 試験及び併合コホートすべての療法群で同様に低いことが示唆された。

同様に、デュルバルマブ投与下でデュルバルマブに対する ADA が発現した患者におけるデュルバルマブに対する ADA の最大抗体価の中央値は、HIMALAYA 試験及び併合コホートすべての療法群で同様に低かった。

デュルバルマブに対する ADA の発現はデュルバルマブの曝露量及び sPD-L1 の抑制で評価された薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。デュルバルマブの ADA がデュルバルマブの有効性及び安全性に影響を及ぼすことは観察されなかった。以上より、これらの結果はデュルバルマブの免疫原性リスクが低いことを支持している。

2.7.2.4.2.6.2 市販後のデュルバルマブの免疫原性の監視計画

デュルバルマブに対する ADA 発現のリスクは低いと考えられる。したがって、市販後のデュルバルマブの免疫原性の監視は不要であるため、計画していない。

2.7.2.4.2.6.3 デュルバルマブの免疫原性アッセイのライフサイクルマネジメント

デュルバルマブの免疫原性アッセイのライフサイクルマネジメントにあたり、アッセイの性能及び重要試薬を監視し、それにより全ての臨床試験においてデュルバルマブの免疫原性の評価の妥当性を確保する予定である。新規の適応症及び併用薬剤を考慮する場合は、必要に応じて方法も検討する。

2.7.2.5 付録

評価資料 3 試験（HIMALAYA 試験、D4880C00010 試験及び D4190C00022 試験）及び参考資料 1 試験（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブの主要な PK パラメータを表 29 に示す。これら試験のうち頻回採血を行った試験について AUC を表 30 に示す。

評価資料 3 試験（HIMALAYA 試験、D4880C00010 試験及び D4190C00022 試験）及び参考資料 1 試験（D4190C00006 試験）におけるデュルバルマブの主要な PK パラメータを表 31 に示す。これら試験のうち頻回採血を行った試験について AUC を表 32 に示す。

HIMALAYA 試験、HCC 併合コホート及び pan tumor 併合コホートにおけるデュルバルマブに対する ADA 陽性率及び抗体価の時点毎の要約を表 33 に示す。これらの表には本申請の臨床データパッケージに含まれない試験のデータも使用されていることに注意されたい。

トレメリムマブ及びデュルバルマブの PPK 解析の最終モデルのパラメータ推定値を表 34 及び表 35 にそれぞれ示す。

表 29　　個々の試験のトレメリムマブの主要な PK パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
HIMALAYA Efficacy & safety of D + T vs D monotherapy vs SoC	Advanced uHCC Part 1: 40 (30/10) 60.5 (47-87 y) Parts 2 and 3: 332 (284/48) 64.0 (26-89 y) China Cohort: 14 (13/1) 49.5 (26-66 y) Part 4: 47 (41/6) 64.0 (37-84 y)	D 1500 mg Q4W + T 300 mg single dose (T300+D) D 1500 mg Q4W (D) D 1500 mg Q4W + T 300 mg single dose (T75+D)	*Tremelimumab PK analysis set:* 528 patients (386 from T300 + D arm, 142 from T75 + D arm) minus 18 excluded patients. Geometric mean concentrations (n, geometric CV%) were: After T300 + D Cycle 2 trough = 10.7 µg/mL (221, 84.7%); follow up (3 months) = 0.5 (n=55, 140.4%) µg/mL. After T75 + D Cycle 2 trough = 3.2 µg/mL (132, 67.8%); Cycle 4 trough = 23.7 µg/mL (85, 100.7%); follow-up (3 months) = 0.4 µg/mL (30, 106.1%). T PK concentrations were within expected exposure range following following the respective doses. Overall, trough T concentrations at Cycle 2 were 3.3 times higher in the T300 + D arm than the T75 + D arm.
D4880C00010 Safety and tolerability. Open-label, non-randomized DCO: [redacted] 2017	Japanese patients with advanced solid malignancies or unresectable pleural or peritoneal malignant mesothelioma Dose escalation (Part A) 8 (5/3) 58.5 y (40-72 y) Combination	Dose escalation (Part A) Tremelimumab 3 or 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W Combination (Part B) (1) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W for 3 doses, and Durvalumab 15 mg/kg Q4W for 13 doses (2) Tremelimumab 1 mg/kg Q4W + Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses followed by Durvalumab 10 mg/kg Q2W for up to 22 doses (3) Tremelimumab 75 mg Q4W	3 mg/kg Q4W (Part A) Not reported 10 mg/kg Q4W (Part A) C_{max1}: 183 µg/mL $C_{max,ss}$: 253 µg/mL $C_{trough,ss}$: 44.4 µg/mL 10 mg/kg Q4W (Part B) C_{max1}: 187 µg/mL $C_{max,ss}$: Not reported $C_{trough,ss}$: Not reported 1 mg/kg Q4W (Part B) C_{max1}: 20.5 µg/mL $C_{max,ss}$: 24.8 µg/mL $C_{trough,ss}$: 4.14 µg/mL 75 mg Q4W (Part B)

表 29　　個々の試験のトレメリムマブの主要な PK パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
	(Part B) 16 (8/8) 61.0 y (34-74 y) Mesothelioma (Part C) 41 (36/5) 67.0 y (40-79 y)	for 4 doses, and Durvalumab 1500 mg Q4W for 13 doses Mesothelioma (Part C) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W	C_{max1}: 22.9 µg/mL $C_{max,ss}$: 36.4 µg/mL $C_{trough,ss}$: 9.20 µg/mL 10 mg/kg Q4W (Part C) C_{max1}: 176 µg/mL $C_{max,ss}$: 172 µg/mL (Week 25) $C_{trough,ss}$: 26.5 µg/mL (Week 5), 23.5 µg/mL (Week 13), 36.2 µg/mL (Week 25)
D4190C00022 Safety and tolerability Open-label, randomized DCO: 06 Nov 2020	Advanced uHCC Part 1: 40 (30/10) 60.5 (47-87 y) Parts 2 and 3: 332 (284/48) 64.0 (26-89 y) China Cohort: 14 (13/1) 49.5 (26-66 y) Part 4: 47 (41/6) 64.0 (37-84 y)	Parts 2 and 3: T: Tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses IV followed by Q12W IV T75 + D: Tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses IV + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W IV T300 + D: Tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose IV + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W IV	Parts 2 and 3: Similar exposures were observed following the weight-based 1 mg/kg and the equivalent fixed 75 mg dose and following the weight-based 10 mg/kg and the equivalent fixed 750 mg dose. C_{max} values were 3.3-fold (arithmetic mean) or 3.7-fold (geometric mean) higher following a 300 mg dose compared to a 75 mg dose. Exposures increased generally dose-proportionally with increasing weight-based doses from 1 to 10 mg/kg and fixed doses from 75 to 750 mg, respectively. No accumulation of tremelimumab exposure (C_{max} or C_{trough}) was observed following repeated dosing in any of the cohorts. 1 mg/kg Q4W: C_{max1}: 22.22 µg/mL, $C_{max,ss}$: 23.43 µg/mL $C_{trough,ss}$: 4.545 µg/mL (Week 13) 10 mg/kg Q4W: C_{max1}: 214.7 µg/mL $C_{max,ss}$: 203.7 µg/mL (Week 13), 202.4 µg/mL (Week 25) $C_{trough,ss}$: 43.90 µg/mL (Week 13), 38.78 µg/mL (Week 25) 75 mg/kg Q4W: C_{max1}: 26.99 µg/mL, $C_{max,ss}$: 27.80 µg/mL $C_{trough,ss}$: 4.178 µg/mL (Week 5), 4.113 µg/mL (Week 13) 300 mg: C_{max1}: 99.06 µg/mL $C_{trough,ss}$: 11.67 µg/mL (Week 5)

表 29　　個々の試験のトレメリムマブの主要な PK パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
			750 mg/kg Q4W: C_{max1}: 224.8 µg/mL, $C_{max,ss}$: 225.2 µg/mL $C_{trough,ss}$: 26.69 µg/mL (Week 5), 31.25 µg/mL (Week 13), 35.61 µg/mL (Week 25)
D4190C00006 Safety, tolerability, and efficacy Open-label DCO: [redacted] 20[redacted], 19 Nov 2019[a]	Advanced NSCLC Dose-escalation: 18 (9/9) 66 y (49-78 y) Dose-expansion: 277 (164/113) 63 y (35-87 y)	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	1 mg/kg Q4W (expansion): C_{max1}: 20.3 µg/mL $C_{max,ss}$: 20.5 µg/mL $C_{trough,ss}$: 5.59 µg/mL

[a] An NCA was done for an interim dataset (DCO [redacted] 20[redacted]). As the final dataset (DCO 19 November 2019) only had 343 additional samples (all in the dose-expansion phase) compared to the interim, it was determined that an additional NCA for the final dataset was not required. This was supported by the sparse sampling in the dose-expansion phase patients (~2 samples per patient per treatment), which would contribute little to no value to a NCA, which typically relies on intense sampling in order to accurately estimate key PK parameters such as half-life and AUC. Therefore, only the results of the interim NCA are presented in this report.

AUC, area under serum concentration-time curve; C_{max}, maximum serum concentration; C_{max1}, maximum serum concentration following the first dose; $C_{max,ss}$, maximum serum concentration at steady state; C_{trough}, minimum serum concentration; $C_{trough,ss}$, minimum serum concentration at steady state; CV%, coefficient of variation (percentage); D, durvalumab; DCO, data cutoff; F, female; IV, intravenous; M, male; N, total number of patients; NCA, non-compartmental analysis; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; uHCC, unresectable hepatocellular carcinoma; y, years.

表 30　　個々の試験のトレメリムマブの AUC（幾何平均値）

Study	Study design	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Treatment dosage form, route, and duration	Dose (mg/kg) and regimen	Geometric mean AUC[a], µg·day/mL (n, %CV)
D4880C00010	Open-label	Japanese patients with advanced solid malignancies or unresectable pleural or peritoneal malignant mesothelioma Dose escalation (Part A) 8 (5/3) 58.5 y (40-72 y) Combination (Part B) 16 (8/8) 61.0 y (34-74 y) Mesothelioma (Part C) 41 (36/5) 67.0 y (40-79 y)	Dose escalation (Part A) Tremelimumab 3 or 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W Combination (Part B) (1) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W for 3 doses, and Durvalumab 15 mg/kg Q4W for 13 doses (2) Tremelimumab 1 mg/kg Q4W + Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses followed by Durvalumab 10 mg/kg Q2W for up to 22 doses (3) Tremelimumab 75 mg Q4W for 4 doses, and Durvalumab 1500 mg Q4W for 13 doses Mesothelioma (Part C) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W	10, Q4W (Part A)	1850 (3, 3.12)
				10, Q4W (Part B)	2010 (3, 24.5)
				1, Q4W (Part B)	153 (6, 26.2)
				75 mg, Q4W (Part B)	239 (6, 15.9)
D4190C00022	Open-label	Advanced uHCC <u>Part 1:</u> 40 (30/10) 60.5 (47-87 y) <u>Parts 2 and 3:</u> 332 (284/48) 64.0 (26-89 y) <u>China Cohort:</u> 14 (13/1) 49.5 (26-66 y) <u>Part 4:</u> 47 (41/6) 64.0 (37-84 y)	Tremelimumab IV infusion over 60 minutes for one dose (N = 11 intensive PK sampling)	Single IV dose of 300 mg	1294 (11, 21.1)

表 30　　個々の試験のトレメリムマブの AUC（幾何平均値）

Study	Study design	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Treatment dosage form, route, and duration	Dose (mg/kg) and regimen	Geometric mean AUC[a], µg·day/mL (n, %CV)
D4190C00006	Open-label	Advanced NSCLC Dose-escalation: 18 (9/9) 66 y (49-78 y) Dose-expansion: 277 (164/113) 63 y (35-87 y)	Tremelimumab IV infusion over 60 minutes Dose-expansion: Q4W for 4 doses Dose-escalation: Q4W for 6 doses	1.0, Q4W escalation phase	203 (36, 46.5)
				3.0, Q4W escalation phase	625 (17, 24.1)
				10, Q4W escalation phase	1800 (9, 25.1)
				1.0, Q4W expansion phase	239 (14, 33.1)

[a] $AUC_{0\text{-}28}$ after the first dose are provided for D4190C00006, AUC_{last} is provided for D4190C00022.

%CV, coefficient of variation (percentage); AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{last}, area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last observed concentration; $AUC_{0\text{-}28}$, area under the serum concentration-time curve from time 0 to day 28; F, female; uHCC, unresectable hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; M, male; N, total number of patients; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetics; Q4W, every 4 weeks; y, years.

表 31　　個々の試験のデュルバルマブの主要な PK パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
HIMALAYA Efficacy & safety of D + T vs D monotherapy vs SoC	uHCC 1302 patients in total median (min, max) age: 64.0 (18, 88), 83.7% male PD-L1 status: 38.9% PD L1-positive; ECOG score 0 62.6%; ECOG score 1, 2 7.2%. 389 patients randomized to D	D 1500 mg Q4W + T 300 mg single dose D 1500 mg Q4W + T 75 mg D 1500 mg Q4W Sorafenib (SoC) +	PK data from 847 patients (357 from D alone arm, 348 from T300+D arm, 142 from T75+D arm); 88 excluded from D PK Analysis Set (no study treatment received or no post-dose data) <u>After D 1500 mg Q4W + T 300 mg single dose:</u> geometric mean (n, CV%) at Cycle-4 trough = 77.5 (253, 280.1%) µg/mL; at Cycle-4 peak = 0 539.3 (248, 38.6%) µg/mL. geometric mean (n, CV%) at follow-up (3 months) trough = 4.7 (96, 947.0%) µg/mL.

表 31　　個々の試験のデュルバルマブの主要な PK パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
	393 patients randomized to T300+D 153 patients randomized to T75+D		<u>After D 1500 mg Q4W + T 75 mg Q4W:</u> geometric mean (n, CV%) at Cycle-4 trough = 92.1 (99, 137.5%) µg/mL; at Cycle-4 peak = 528.4 (98, 36.8%) µg/mL. geometric mean (n, CV%) at follow-up (3 months) trough = 8.0 (43, 601.4%) µg/mL. <u>After D 1500 mg Q4W alone:</u> geometric mean (n, CV%) at Cycle-4 trough = 113.9 (252, 116.2%) µg/mL; at Cycle-4 peak = 556.9 (255, 32.7%) µg/mL. geometric mean (n, CV%) at follow-up (3 months) trough = 6.8 (116, 885.4%) µg/mL
D4880C00010 Safety and tolerability. Open-label, non-randomized DCO: [redacted] 2017	Japanese patients with advanced solid malignancies or unresecTable pleural or peritoneal malignant mesothelioma Combination (Part B) 16 (8/8) 61.0 y (34-74 y)	Combination (Part B) (1) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W for 3 doses, and Durvalumab 15 mg/kg Q4W for 13 doses (2) Tremelimumab 1 mg/kg Q4W + Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses followed by Durvalumab 10 mg/kg Q2W for up to 22 doses (3) Tremelimumab 75 mg Q4W for 4 doses, and Durvalumab 1500 mg Q4W for 13 doses	<u>15 mg/kg Q4W (Part B)</u> C_{max1}: 278 µg/mL $C_{max,ss}$: Not reported $C_{trough,ss}$: Not reported <u>20 mg/kg Q4W (Part B)</u> C_{max1}: 353 µg/mL $C_{max,ss}$: 404 µg/mL $C_{trough,ss}$: 94.6 µg/mL <u>1500 mg Q4W (Part B)</u> C_{max1}: 439 µg/mL $C_{max,ss}$: 847 µg/mL $C_{trough,ss}$: 200 µg/mL

表 31　　個々の試験のデュルバルマブの主要な PK パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
D4190C00022 (Study 22) Safety and tolerability Open-label, randomized DCO: 06 Nov 2020	Advanced uHCC Part 1: 40 (30/10) 60.5 (47-87 y) Parts 2 and 3: 332 (284/48) 64.0 (26-89 y) China Cohort: 14 (13/1) 49.5 (26-66 y) Part 4: 47 (41/6) 64.0 (37-84 y)	Parts 2 and 3: T: Tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses IV followed by Q12W IV T75 + D: Tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses IV + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W IV T300 + D: Tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose IV + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W IV	Parts 2 and 3: Neither C_{max} nor C_{trough} increased following repeated dosing at 20 mg/kg; however, accumulation of durvalumab was observed following repeated dosing at 1500 mg. Overall, durvalumab PK parameters were similar between patients treated with durvalumab monotherapy and those treated with durvalumab and tremelimumab combination therapy. 20 mg/kg: C_{max1}: 357.2 µg/mL $C_{max,ss}$: 358.5 µg/mL $C_{trough,ss}$: 87.26 µg/mL (Week 13), 90.69 µg/mL (Week 25) 1500 mg: C_{max1}: 393.8 µg/mL $C_{max,ss}$: 560.2 µg/mL $C_{trough,ss}$: 62.37 µg/mL (Week 5), 96.03 µg/mL (Week 13), 125.0 µg/mL (Week 25)
D4190C00006 (Study 06) Safety, tolerability, and efficacy Open-label DCO: [redacted] 20[redacted], 19 Nov 2019[a]	Advanced NSCLC Dose-escalation: 18 (9/9) 66 y (49-78 y) Dose-expansion: 277 (164/113) 63 y (35-87 y)	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	The PK concentrations of durvalumab were consistent with previous clinical studies at the same dosing regimen. 20 mg/kg Q4W (escalation and expansion): Cmax1: 409 µg/mL Cmax,ss: 509 µg/mL Ctrough,ss: 119 µg/mL

[a] An NCA was done for an interim dataset (DCO [redacted] 20[redacted]). As the final dataset (DCO 19 November 2019) only had 343 additional samples (all in the dose-expansion phase) compared to the interim, it was determined that an additional NCA for the final dataset was not required. This was supported by the sparse sampling in the dose-expansion phase patients (~2 samples per patient per treatment), which would contribute little to no value to a NCA, which typically relies on intense sampling in order to accurately estimate key PK parameters such as half-life and AUC. Therefore, only the results of the interim NCA are presented in this report.

AUC, area under the serum concentration-time curve ; C_{max1}, maximum serum concentration following the first dose; $C_{max,ss}$, maximum serum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$, minimum serum concentration at steady state; D, durvalumab; DCO, data cutoff; uHCC, unresectable hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; M, male; N, total number of patients; NCA, non-compartmental analysis; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed death ligand-1; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; y, years.

表 32　　個々の試験のデュルバルマブの AUC（幾何平均値）

Study No.	**Study design**	**Patient type N (M/F) Age (median [range])**	**Treatment dosage form, route, and duration**	**Dose (mg/kg) and regimen**	**Geometric mean AUC[a], µg·day/mL (n, %CV)**
D4880C00010	Open-label	Japanese patients with advanced solid malignancies or unresectable pleural or peritoneal malignant mesothelioma Combination (Part B) 16 (8/8) 61.0 y (34-74 y)	Combination (Part B) (1) Tremelimumab 10 mg/kg Q4W for 6 doses followed by Q12W for 3 doses, and Durvalumab 15 mg/kg Q4W for 13 doses (2) Tremelimumab 1 mg/kg Q4W + Durvalumab 20 mg/kg Q4W for 4 doses followed by Durvalumab 10 mg/kg Q2W for up to 22 doses (3) Tremelimumab 75 mg Q4W for 4 doses, and Durvalumab 1500 mg Q4W for 13 doses	15, Q4W (Part B)	2980 (3, 26.2)
				20, Q4W (Part B)	3390 (6, 22.5)
				1500 mg, Q4W (Part B)	4680 (6, 15.7)

表 32　　個々の試験のデュルバルマブの AUC（幾何平均値）

Study No.	**Study design**	**Patient type N (M/F) Age (median [range])**	**Treatment dosage form, route, and duration**	**Dose (mg/kg) and regimen**	**Geometric mean AUC[a], µg·day/mL (n, %CV)**
D4190C00006	Open-label	Advanced NSCLC Dose-escalation: 18 (9/9) 66 y (49-78 y) Dose-expansion: 277 (164/113) 63 y (35-87 y)	Durvalumab IV infusion over 60 minutes	3.0, Q4W escalation phase	639 (2, 7.45)
				10, Q4W escalation phase	2730 (3, 5.06)
				15 Q4W escalation phase	3070 (28, 21.9)
				20, Q4W escalation and expansion phases	4210 (24, 33.2)

a　AUC after the first dose are provided. AUC_{last} was reported for D4880C00010. AUC_{0-28} was reported for D4190C00006.

AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{0-28}, area under the serum concentration-time curve from time 0 to day 28; AUC_{last}, area under the serum concentration-time curve from time 0 to the last observed concentration; %CV, coefficient of variation (percentage); F, female; IV, intravenous; M, male; N, total number of patients; NSCLC, non-small cell lung cancer; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; y, years.

表 33　　デュルバルマブに対する ADA 陽性率及び抗体価の時点毎の要約

	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool	
Timepoint	T300+D (N=462)	D N=492)	D (N=4045)	T75+D (N=3319)
Baseline				
ADA-evaluable subjects n [a]	354	338	3069	2151
ADA positive subjects n (%)[b]	16 (4.6)	13 (3.8)	109 (3.6)	72 (3.4)
ADA Titer n	16	13	95	70
Min	1	1	1	1
Q1	1.0	1.0	2.0	1.0
Median	1.5	2.0	4.0	2.0
Q3	3.0	4.0	8.0	4.0
Max	16	64	64	64
Week 4				
ADA-evaluable subjects n [a]	55	48	1870	563
ADA positive subjects n (%)[b]	0	0	60 (3.2)	30 (5.3)
ADA Titer n	0	0	59	30
Min	-	-	1	1
Q1	-	-	2.0	2.0
Median	-	-	4.0	6.0
Q3	-	-	16.0	8.0
Max	-	-	1024	128
Week 12				
ADA-evaluable subjects n [a]	291	290	2109	1666
ADA positive subjects n (%) [b]	6 (2.1)	4 (1.4)	17 (0.8)	20 (1.2)
ADA Titer n	6	4	16	20
Min	1	2	2	1
Q1	1.0	2.0	3.0	2.0
Median	2.5	3.0	4.0	2.0
Q3	16.0	6.0	8.0	4.0
Max	16	8	32	32
Week 24				
ADA-evaluable subjects n [a]	48	46	1325	894
ADA positive subjects n (%)[b]	1 (2.1)	2 (4.3)	7 (0.5)	9 (1.0)
ADA Titer n	1	2	7	9
Min	1	2	1	2
Q1	1.0	2.0	2.0	4.0
Median	1.0	3.0	2.0	16.0

表 33　　デュルバルマブに対する ADA 陽性率及び抗体価の時点毎の要約

	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool	
Timepoint	T300+D (N=462)	D N=492)	D (N=4045)	T75+D (N=3319)
Q3	1.0	4.0	4.0	32.0
Max	1	4	8	64
Follow-up				
ADA-evaluable subjects n [a]	97	94	1024	611
ADA positive subjects n (%) [b]	5 (5.2)	2 (2.1)	14 (1.4)	13 (2.1)
ADA Titer n	5	2	14	13
Min	1	1	1	1
Q1	1.0	1.0	2.0	2.0
Median	8.0	1.5	2.0	4.0
Q3	16.0	2.0	4.0	8.0
Max	16	2	32	16

[a] Number of ADA evaluable subjects (those in the safety analysis set who have a non-missing baseline ADA and at least one non-missing post-baseline results) at the specific visit.

[b] Number of subjects with a positive result at the specific visit. The denominator for all percentages is the number of ADA evaluable subjects for that particular visit.

Data are summarized by derived visit windows. If more than one observation is collected during the same visit window, then only the one closest to the scheduled visit is included.

ADA, anti-drug antibody, D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); Max, Maximum; Min, Minimum; Q1, lower quartile; Q3, upper quartile;.T300+D, durvalumab 1500 mg + tremelimumab 300 mg x 1 dose;
T75+D, durvalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg x 4 doses (or equivalent).

Source: Table 2.7.4.11.2.1, in ISS Report M5.3.5.3.

表 34　　トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	bootstrap 95%CI	Shrinkage (%)	Unit
Population Parameter					
CL	0.295	1.35	[0.283 ; 0.308]	-	L/day
V1	3.59	1.11	[3.54 ; 3.65]	-	L
Q	0.480	6.94	[0.383 ; 0.624]	-	L/day
V2	2.69	3.55	[2.48 ; 2.98]	-	L
Tmax change CL	-0.134	15.3	[-0.283 ; -0.0219]	-	L/day
TC50 change CL	63.1	7.22	[4.06 ; 468]	-	days
Covariate					
Body weight on V1	0.467	7.99	[0.404 ; 0.539]	-	-
Sex on V1	-0.116	15.4	[-0.144 ; -0.0892]	-	-
Body weight on CL	0.384	10.5	[0.304 ; 0.469]	-	-
Albumin on CL	-0.780	5.74	[-0.896 ; -0.669]	-	-
Sex on CL	-0.0985	18.4	[-0.135 ; -0.0634]	-	-
Comb2 on CL	-0.124	15.2	[-0.166 ; -0.0772]	-	-
Primary tumor 6-7 on CL	-0.146	17.2	[-0.202 ; -0.0872]	-	-
Interindividual Variability					
ETA CL	0.108	3.67	[0.0873 ; 0.131]	21.8	-
Covariance CL-V1	0.0621	3.84	[0.0420 ; 0.0862]	-	-
ETA V1	0.0619	1.71	[0.0377 ; 0.0932]	24.3	-
Covariance CL-V2	0.0898	9.68	[0.0468 ; 0.138]	-	-
Covariance V1-V2	0.112	7.48	[0.0694 ; 0.158]	-	-
ETA V2	0.212	12.3	[0.119 ; 0.312]	28.3	-
ETA T_{max}	1.42	10.6	[0.784 ; 8.14]	65.2	-
Residual Variability					
Proportional component	0.285	0.799	[0.271 ; 0.300]	18.3	-
Additive component	0.369	0.915	[0.134 ; 0.506]	18.3	µg/mL

Source: az-tremelimumab-pk-model-himalaya-V1.0.Rmd, Reference: 04e0e5:7ef181
CI=confidence interval, CL=clearance, Comb2=durvalumab, tremelimumab and chemotherapy (standard of care), as compared to treatment arms without chemotherapy, ETA=random effect, IIV=inter-individual variability, PK=pharmacokinetics, V1=central volume of distribution, primary indication 6=biliary tract carcinoma, primary indication 7=esophagus carcinoma, Q=inter-compartmental clearance, V2=peripheral volume of distribution, RSE=relative standard error, TC50=time to 50% clearance reduction, Tmax=maximum change of CL over time.
Source: Table 16, Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

表 35　　デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	bootstrap 95%CI	Shrinkage (%)	Unit
Population Parameter					
CL	0.277	2.01	[0.263 ; 0.292]	-	L/day
V1	3.45	0.807	[3.40 ; 3.49]	-	L
V2	2.13	2.02	[1.98 ; 2.29]	-	L
Q	0.469	5.15	[0.411 ; 0.535]	-	L/day
Tmax	-0.372	4.99	[-0.419 ; -0.327]	-	L/day

表 35　デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE (%)	bootstrap 95%CI	Shrinkage (%)	Unit
TC_{50}	88.7	9.92	[58.3 ; 150]	-	day
LAM	1.00	-	-	-	-
Covariate					
Albumin on CL	-0.659	2.87	[-0.834 ; -0.506]	-	-
Creatinine clearance on CL	0.121	15.6	[0.0800 ; 0.162]	-	-
ECOG status on CL	-0.0516	20.7	[-0.0720 ; -0.0278]	-	-
LDH on CL	0.0442	23.3	[0.0208 ; 0.0642]	-	-
Sex on CL	-0.149	7.95	[-0.172 ; -0.126]	-	-
COMB1 on CL	-0.0459	27.0	[-0.0688 ; -0.0195]	-	-
COMB2 on CL	-0.0417	43.2	[-0.0886 ; 0.00746]	-	-
Body weight on CL	0.376	8.32	[0.317 ; 0.443]	-	-
Tumor type 1 on CL	-0.0393	46.1	[-0.0750 ; -0.00306]	-	-
Tumor type 2 on CL	0.0622	55.8	[-0.0131 ; 0.137]	-	-
Tumor type 3 on CL	0.0472	46.1	[0.00497 ; 0.0932]	-	-
Sex on V1	-0.140	7.60	[-0.163 ; -0.118]	-	-
Body weight on V1	0.499	5.01	[0.449 ; 0.549]	-	-
Interindividual Variability					
ETA CL	0.0896	2.85	[0.0803 ; 0.0982]	17.6	-
Cov CL-V1	0.0389	5.34	[0.0338 ; 0.0441]	-	-
ETA V1	0.0524	3.32	[0.0451 ; 0.0598]	29.9	-
ETA T_{max}	0.0665	9.03	[0.0436 ; 0.109]	59.3	-
Residual Variability					
Proportional component	0.250	0.541	[0.241 ; 0.258]	15.0	-
Additive component	4.28	6.70	[3.39 ; 5.29]	15.0	µg/mL

CI=confidence interval, COMB1=durvalumab + SOC or tremelimumab, COMB2=durvalumab + tremelimumab + SOC, Cov=Covariance, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, Tumor type 1= NSCLC, Tumor type 2= bladder cancer, Tumor type 3 = uHCC, ETA=random effect, LAM=Hill factor, LDH=lactate dehydrogenase, HCC, hepatocellular carcinoma, RSE=relative standard error, CL=clearance, V1=central volume of distribution, Q=inter-compartmental clearance, PK=pharmacokinetics, SOC=standard of care, V2=peripheral volume of distribution, Tmax=maximum change of CL over time, TC50: time to 50% change of CL over time, uHCC=unresectable hepatocellular carcinoma.

Source: Table 9 in Population PK and Exposure-Response Report, M5.3.3.5.

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]

2.7.3　臨床的有効性
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
臨床的有効性の要約 9
2.7.3.1 背景及び臨床的有効性の概観 9
2.7.3.1.1 切除不能な肝細胞癌を対象としたデュルバルマブとトレメリムマブの臨床試験の目的及び範囲 9
2.7.3.1.1.1 申請効能又は効果の有効性を評価する臨床試験 9
2.7.3.1.2 試験デザインの概要 11
2.7.3.1.2.1 HIMALAYA 試験（D419CC00002） 11
2.7.3.1.2.1.1 対象患者 12
2.7.3.1.2.1.2 投与期間 12
2.7.3.1.2.1.3 試験の盲検性 12
2.7.3.1.2.1.4 有効性の評価項目 12
2.7.3.1.2.1.5 解析方法 15
2.7.3.1.2.1.6 多重性の調整 15
2.7.3.1.2.1.7 治験実施計画書の改訂 17
2.7.3.1.2.1.8 対照薬の選択 17
2.7.3.1.2.2 D4190C00022 試験 17
2.7.3.1.2.2.1 試験デザインの概要 17
2.7.3.1.2.2.2 対象患者、解析方法、用法及び用量並びに投与期間 19
2.7.3.1.2.3 デュルバルマブ及びトレメリムマブの用法及び用量の選択 20
2.7.3.1.2.3.1 デュルバルマブの単剤投与 20
2.7.3.1.2.3.2 デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用投与（T300+D） 20
2.7.3.1.2.4 HIMALAYA 試験と D4190C00022 試験の対象患者の比較 22
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 22
2.7.3.2.1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 22
2.7.3.2.2 個々の試験の概要 25
2.7.3.2.2.1 第 III 相試験：HIMALAYA 試験 25
2.7.3.2.2.2 第 I / II 相試験：D4190C00022 試験 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.3.1 試験対象集団 26
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 26
2.7.3.3.1.1.1 HIMALAYA 試験 26
2.7.3.3.1.1.2 D4190C00022 試験 30
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの重要な逸脱 33
2.7.3.3.1.2.1 HIMALAYA 試験 33
2.7.3.3.1.2.2 D4190C00022 試験 33
2.7.3.3.1.3 患者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性 33

2.7.3.3.1.3.1 HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験における人口統計学的及びベースラインの基準値の特性 ... 33
2.7.3.3.1.3.2 HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験におけるスクリーニング時の疾患特性 ... 36
2.7.3.3.1.4 前治療の抗癌療法 ... 39
2.7.3.3.1.4.1 HIMALAYA 試験 ... 39
2.7.3.3.1.4.2 D4190C00022 試験 ... 39
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ... 39
2.7.3.3.2.1 HIMALAYA 試験 ... 39
2.7.3.3.2.1.1 全生存期間（OS）（主要評価項目） ... 39
2.7.3.3.2.1.2 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR） ... 48
2.7.3.3.2.1.3 奏効期間（DOR）及び客観的奏効までの期間（TTR） ... 49
2.7.3.3.2.1.4 無増悪生存期間（PFS） ... 50
2.7.3.3.2.1.5 患者報告アウトカム（PRO） ... 52
2.7.3.3.2.2 D4190C00022 試験 ... 53
2.7.3.3.2.2.1 全生存期間（OS） ... 53
2.7.3.3.2.2.2 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR） ... 54
2.7.3.3.2.2.3 奏効期間（DOR）及び客観的奏効までの期間（TTR） ... 55
2.7.3.3.2.2.4 無増悪生存期間（PFS） ... 55
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ... 55
2.7.3.3.3.1 HIMALAYA 試験における全生存期間のサブグループ解析 ... 55
2.7.3.3.3.2 D4190C00022 試験における全生存期間のサブグループ解析 ... 59
2.7.3.3.4 T300+D 併用療法の有効性におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義 ... 59
2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析 ... 65
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 ... 67

表目次

表 1 切除不能な肝細胞癌を対象としたデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法及びデュルバルマブ単剤療法に関する臨床試験の一覧 ... 10
表 2 有効性の評価項目の定義（HIMALAYA 試験） ... 13
表 3 有効性評価に用いた臨床試験デザインの概要 ... 23
表 4 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団） ... 34
表 5 スクリーニング時の疾患特性（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団） ... 37
表 6 全生存期間（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） ... 40
表 7 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく客観的奏効率（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） ... 48

表 8 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく最良総合効果（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 49
表 9 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく奏効期間及び客観的奏効までの期間（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 50
表 10 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく無増悪生存期間（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 51
表 11 全生存期間（D4190C00022 試験、最大の解析対象集団） 54
表 12 切除不能な HCC 患者における T300+D の推奨レジメンに関するデータ（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団） 63

図目次

図 1 試験デザイン（HIMALAYA 試験） 11
図 2 第 I 種の過誤を制御するための多重検定手順（HIMALAYA 試験） 16
図 3 試験デザイン（D4190C00022 試験） 18
図 4 患者の内訳（HIMALAYA 試験） 28
図 5 患者の内訳（パート 2A、2B 及び 3）（D4190C00022 試験） 31
図 6 T300+D 群及び S 群の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 41
図 7 D 群及び S 群の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 42
図 8 全生存期間のハザード比のカーネル平滑化推定値（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 44
図 9 最良総合効果が CR/PR 又は SD であった患者での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 45
図 10 T300+D 群で併用療法の再投与を受けた患者（30 例）における全生存期間のスイマープロット（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 47
図 11 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 52
図 12 全生存期間のサブグループ別のフォレストプロット（T300+D 群対 S 群）（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 57
図 13 全生存期間のサブグループ別のフォレストプロット（D 群対 S 群）（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団） 58

添付資料目次

添付資料 A　個々の試験結果の要約：D419CC00002 試験（HIMALAYA 試験） 68
添付資料 B　個々の試験結果の要約：D4190C00022 試験..... 71

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
AFP	alpha-fetoprotein：アルファフェトプロテイン
ALBI	albumin-bilirubin：アルブミンービリルビン
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
BOR	best objective response：最良総合効果
CD	cluster of differentiation：白血球分化抗原（群）
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma (serum) concentration：最高血漿（清）中濃度
CR	complete response：完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
D	durvalumab：デュルバルマブ
D 群	durvalumab 1500 mg Q4W：デュルバルマブ 1500 mg Q4W
DOR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EHS	extrahepatic spread：肝外進展
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer：欧州がん研究治療機関
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCC	hepatocellular carcinoma：肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HR	hazard ratio：ハザード比
IDMC	Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
ITT	Intent-to-Treat
IWRS	interactive web response system：Web を使った応答による登録システム
MVI	macrovascular invasion：大血管侵襲
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：進行（病勢進行）
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient reported outcome：患者報告アウトカム

略語及び専門用語	用語の説明
Q2W	every 2 weeks：2 週毎
Q4W	every 4 weeks：4 週毎
Q12W	every 12 weeks：12 週毎
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire：生活の質に関する中心的な 30 項目の質問
QLQ-HCC18	18-item hepatocellular carcinoma health-related quality of life questionnaire：生活の質に関する肝細胞癌の 18 項目の質問
QoL	quality of life：生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
S	sorafenib：ソラフェニブ
S 群	sorafenib 400 mg twice daily：ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回
SD	stable disease：（病勢）安定
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
T	tremelimumab：トレメリムマブ
T75+D 群	tremelimumab 75 mg Q4W × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 75 mg Q4W×4 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W
T300+D 群	tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 300 mg×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W
TIP	tumor immune percentage
TTP	time to progression：病勢進行までの期間
TTR	time to response：奏効までの期間
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor：血管内皮細胞増殖因子受容体

取決め

治験依頼者

本概要では、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。

臨床試験名及び試験番号

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

原薬

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

他の文書の相互参照

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

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

臨床的有効性の要約

2.7.3.1 背景及び臨床的有効性の概観

本概要では、HCC に対する全身療法歴がなく、切除不能な HCC を対象としたトレメリムマブ 300 mg 1 回（プライミング）とデュルバルマブ 1500 mg Q4W の併用療法（T300+D 併用療法）について、米国における申請効能又は効果（概括評価本体 2.5.1.2 項参照）を裏付けるための有効性データを提示する。併せて、同時に得られたデュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法（D 単剤療法）の有効性データを提示する。

本邦における効能又は効果並びに用法及び用量（案）（概括評価補遺 2.5.1.2 項参照）を裏付けるための有効性データとして、本概要に加えて、本邦における評価資料である D419CC00002 試験（以降は「HIMALAYA 試験」と表記）の日本人集団における有効性の要約を、概括評価補遺 2.5.4 項に提示する。

2.7.3.1.1 切除不能な肝細胞癌を対象としたデュルバルマブとトレメリムマブの臨床試験の目的及び範囲

2.7.3.1.1.1 申請効能又は効果の有効性を評価する臨床試験

HCC に対する全身療法歴がなく、切除不能な HCC 患者に対する T300+D 併用療法及び D 単剤療法の有効性を裏付ける試験として、第 III 相ランダム化対照試験（HIMALAYA 試験）（Pivotal Study）に基づき、第 I/II 相非対照試験（D4190C00022 試験）（Supportive Study）を用いる。各試験の一覧表を表 1 に示す。

有効性データの解析に用いた HIMALAYA 試験（Pivotal Study）及び D4190C00022 試験（Supportive Study）の試験デザインの概要を 2.7.3.1.2 項に示す。各試験の治験総括報告書は、第 5 部 3 項に示す。HIMALAYA 試験と D4190C00022 試験は試験デザイン、対象患者集団及び主要評価項目が異なるため、有効性データの併合解析は実施していない。各試験のベースライン時の人口統計学的特性及び患者特性は併記して示すが、有効性の結果は試験毎に示す。

表 1　　切除不能な肝細胞癌を対象としたデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法及びデュルバルマブ単剤療法に関する臨床試験の一覧

試験番号	試験の表題	試験デザイン	目的	データカットオフ日	報告書を添付した場所
Pivotal Study					
D419CC00002（HIMALAYA 試験）	進行肝細胞癌患者に対する一次治療におけるデュルバルマブとトレメリムマブの第 III 相無作為化非盲検多施設共同試験（HIMALAYA）	第 III 相、ランダム化、非盲検、治験依頼者は盲検下、国際多施設共同試験	T300+D 群 vs S 群及び D 群 vs S 群の有効性及び安全性を評価	最終解析：2021 年 8 月 27 日	5.3.5.1.1
Supportive Study					
D4190C00022（D4190C00022 試験）	進行肝細胞癌を有する被験者を対象に単剤療法として投与したデュルバルマブ及びトレメリムマブ、又は併用療法としてトレメリムマブ又はベバシズマブと投与したデュルバルマブの安全性、忍容性及び臨床効果を検討する試験	第 I/II 相、ランダム化、非盲検、国際多施設共同試験	パート 2 及び 3： T300+D 群、D 群及び T 群における安全性、忍容性及び臨床効果を評価	最終解析：2020 年 11 月 6 日	5.3.5.2.1

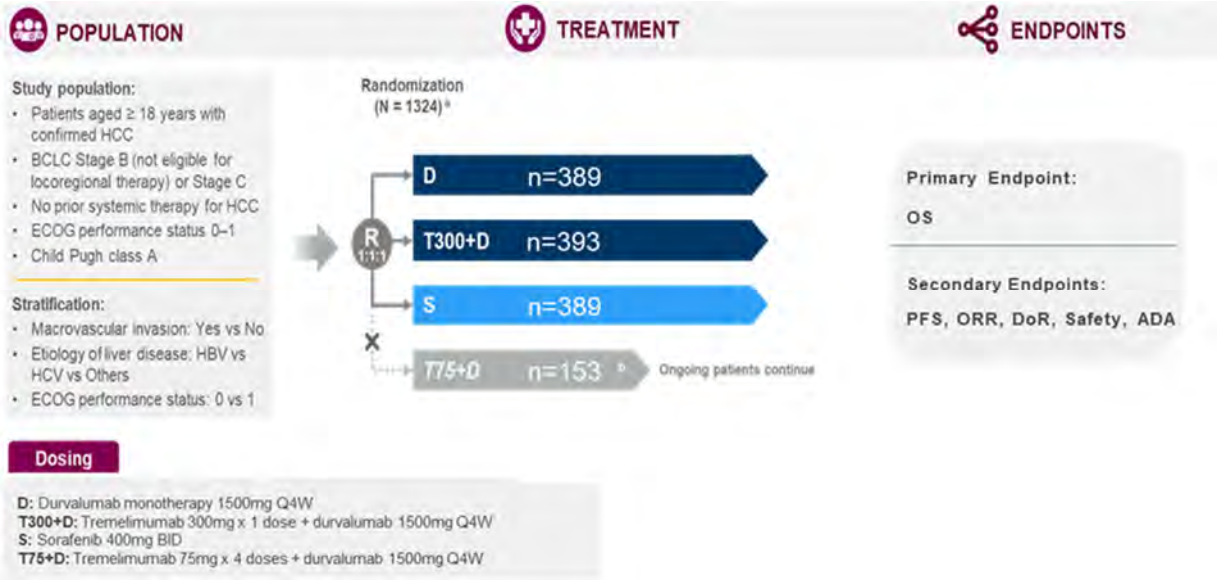
Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

2.7.3.1.2　試験デザインの概要

2.7.3.1.2.1　HIMALAYA 試験（D419CC00002）

HIMALAYA 試験は、HCC に対する全身療法歴がない、切除不能な HCC 患者を対象として、デュルバルマブ単剤療法（D 群）及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法（T300+D 群）の有効性及び安全性をソラフェニブ単剤療法（S 群）と比較して評価する、ランダム化非盲検（治験依頼者は盲検下）国際多施設共同第 III 相試験である。HIMALAYA 試験の試験デザインを図 1 に示す。

図 1　　試験デザイン（HIMALAYA 試験）



a　Patient numbers shown correspond to the actual enrollment.

b　Enrollment into the T75+D arm was closed following protocol edition 4.0 ([redacted] 20[redacted]). Patients randomized to T75+D prior to protocol amendment 3 could continue on their assigned study treatment provided the Investigator and patient agreed this was in the patient's best interest. Patients randomized to T75+D arm who had not completed or started all 4 doses of tremelimumab could either complete the full schedule or continue with durvalumab monotherapy only (see Section 9.1.1, HIMALAYA CSR, Module 5.3.5.1).

Abbreviations: ADA, anti-drug antibody; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BID, twice daily; D, durvalumab 1500 mg Q4W; DoR, duration of response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; N, total number of patients; n, number of patients in a treatment arm; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Q4W, every 4 weeks; R, randomization; RECIST version 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の主要目的は、OS を評価項目とし、T300+D 群の有効性を S 群との比較により優越性について評価することである。重要な副次目的は、OS を評価項目とし、D 群の有効性を S 群との比較により非劣性について、その後、優越性について評価することである。多重検定の方法は、2.7.3.1.2.1.6 項に示す。

トレメリムマブ 75 mg とデュルバルマブの併用療法群（T75+D 群）への組入れ中止後、患者を D 群、T300+D 群、及び S 群に 1:1:1 の割合でランダムに割り付け、以下の層別因子により層別化した。

- MVI（あり、なし）
- 肝疾患の病因（確定 HBV、確定 HCV、その他の病因）
- ECOG Performance Status（0、1）

患者の治験薬の服薬及び試験手順の遵守は、定期的に確認した。HIMALAYA 試験の試験デザインの詳細は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.1.1 対象患者

HIMALAYA 試験では、18 歳以上で、HCC に対する全身療法歴がなく、BCLC ステージ B（局所療法の適応とならない）又はステージ C であり、Child-Pugh 分類 A の切除不能な HCC を有する患者を対象とした。

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

HIMALAYA 試験の患者選択基準の一覧は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.3 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.1.2 投与期間

患者は、PD の確定（RECIST version 1.1 を用いた治験責任［分担］医師の評価）、許容できない毒性の発現、又はその他の投与中止基準に合致するまで投与を継続することとした。いずれの投与群でも、患者に引き続き臨床的メリットが認められると治験責任（分担）医師が判断した場合は、PD の判定後も投与が可能であった。

T300+D 群では、治験責任（分担）医師が判断した場合は、デュルバルマブ 1500 mg と併用でトレメリムマブ 300 mg 1 サイクルの再投与を受け、投与中止基準に合致するまで引き続きデュルバルマブ 1500 mg Q4W の投与を継続することができた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.4.1.5 項参照）。

2.7.3.1.2.1.3 試験の盲検性

HIMALAYA 試験は非盲検試験であったが、治験薬の割付けは治験依頼者に対して盲検化された。事前に計画した中間解析の結果及び安全性データは、IDMC により評価された。IDMC は、治験依頼者から独立した専門家で構成され、約 [redacted] か月毎に定期開催し、累積した安全性データを評価した。IDMC は、安全性データに基づき、不要なリスクに患者が曝されていないかを確認するとともに、試験デザインの原則及び完全性の確保に努めた。

2.7.3.1.2.1.4 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は、OS（FAS、ITT 集団）であり、T300+D 群と S 群と比較し、優越性について評価した。

重要な有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- D 群の OS を S 群と比較する（非劣性）。
- D 群の OS を S 群と比較する（優越性）。
- 36 か月時点の生存割合（OS36）について、T300+D 群と S 群を比較する。

その他の有効性の副次評価項目は以下のとおりとした。

- 18 か月、24 か月、及び 36 か月時点の生存割合（OS18、OS24、及び OS36）、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS、ORR、BOR、並びに DOR について、T300+D 群及び D 群と S 群を比較する。
- 32 週間の追跡調査が終了した患者を対象に、ORR、BOR、及び DOR（RECIST version 1.1 を用いた BICR 評価）について、T300+D 群及び D 群と S 群を比較する。
- PD-L1 の発現度別に、OS、PFS、ORR、BOR、及び DOR（RECIST version 1.1 を用いた治験責任［分担］医師の評価）について、T300+D 群及び D 群と S 群を比較する。
- PRO について、T300+D 群及び D 群と S 群を比較する。

有効性の評価項目の定義を表 2 に示す。なお、詳細は HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.8.4 項を参照のこと。

表 2　　有効性の評価項目の定義（HIMALAYA 試験）

評価項目	定義
OS	ランダム化された日から死亡（原因を問わない）までの期間。治験薬の投与を中止したか否か、又は他の抗癌療法を受けたか否かは問わない。データカットオフ時点で死亡が確認されていない患者は、最終生存確認日で打ち切りとした。最終生存確認日が OS の解析のデータカットオフ後であった場合は、データカットオフ時点を最終生存確認日とした。
OS12	Kaplan-Meier 法を用いて推定したランダム化後 12 か月時点の生存割合
OS18	Kaplan-Meier 法を用いて推定したランダム化後 18 か月時点の生存割合
OS24	Kaplan-Meier 法を用いて推定したランダム化後 24 か月時点の生存割合
OS36	Kaplan-Meier 法を用いて推定したランダム化後 36 か月時点の生存割合
PFS	ランダム化された日から客観的な病勢進行（PD）又は死亡（原因を問わない）までの期間。PD が認められる前に治験薬の投与を中止したか否か、又は他の抗癌療法を受けたか否かは問わない。
ORR	来院時に完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が少なくとも 1 回認められた患者の割合（%）。ORR の評価には、客観的な PD が認められるまで、又は客観的な PD が認められなかった場合には評価可能な最終評価までに収集したデータを用いた。客観的な PD が認められることなく、治験薬の投与を中止し、後治療を開始した後に奏効が認められた患者は、ORR の奏効例には含めなかった。

表 2　　有効性の評価項目の定義（HIMALAYA 試験）

評価項目	定義
BOR	ランダム化後の最良総合効果。ただし、BOR の評価には、後治療の開始前で、PD が認められるまで、又は PD が認められなかった場合には評価可能な最終評価までに収集したデータを用いた。BOR のカテゴリーは、CR、PR、SD、PD、及び NE とした。
DOR	客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が最初に認められた日から PD が最初に認められた日、又は PD が認められなかった場合には死亡までの期間。
EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30 は 30 項目の質問から成り、これを 5 つの機能尺度（身体、役割、認知、心理、社会）、3 つの症状尺度（疲労、疼痛、悪心・嘔吐）、全般的な健康状態／QoL 尺度を作成する。症状尺度、機能尺度、及び全般的な健康状態／QoL 尺度について、スコアを 100 点満点（0～100）になるよう換算した。EORTC QLQ-C30 は、広範にわたる検査及びバリデーションが行われ、異文化間での詳細な検査及びバリデーションも実施され（Aaronson et al 1993）、HCC の試験で広く利用されている（Finn et al 2020a、Gandhi et al 2014）。
EORTC QLQ-HCC18	QLQ-HCC18 は、HCC 患者向けに開発されバリデートされた EORTC の HCC 特異的モジュールであり、HCC 症状を評価するための 18 項目の質問から成る（Blazeby et al 2004、Cheng et al 2013、Chie et al 2012）。このモジュールは、複数項目から成る 6 領域尺度及び単独項目の 2 尺度で構成される。全ての項目／尺度について、スコアが高いほど症状が重く問題が多いことを示す。
Change from baseline in EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-HCC18	EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-HCC18 の質問票では、臨床的に意味のある変化は、各尺度／項目のスコアのベースラインからの変化量の絶対値が 10 以上の変化と定義した（Cocks et al 2012、Serrano et al 2021）。 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-HCC18 の質問票の各尺度／項目の最良総合効果は、試験期間中に収集した評価可能な PRO データに基づいて当該患者で得られた最良の反応と定義する。
Time to deterioration in EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-HCC18	EORTC QLQ-C30 の QoL 又は機能悪化までの期間及び EORTC QLQ-HCC18 の症状悪化までの期間は、ランダム化された日から次の来院で臨床的に意味のある悪化が最初に確認された日（評価可能な最終評価日の場合は除く）、又は臨床的に意味のある悪化が認められなかった場合には死亡（原因を問わない）までの期間と定義した。治験薬の投与を中止したか否か、又は他の抗癌療法を受けたか否かは問わない。死亡は、最後の PRO 評価から 2 回の PRO 評価来院以内に死亡した場合にのみ事象に含めた。

Abbreviations: BOR, best objective response; CR, complete response; DOR, duration of response; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; HCC, hepatocellular carcinoma; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; OS, overall survival; OS12, overall survival rate at 12 months; OS18, overall survival rate at 18 months; OS24, overall survival rate at 24 months; OS36, overall survival rate at 36 months; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PRO, patient reported outcome; QLQ-C30, 30-item core quality of life questionnaire; QLQ-HCC18, 18-item hepatocellular carcinoma health-related quality of life questionnaire; QoL, quality of life; SD, stable disease.

2.7.3.1.2.1.5 解析方法

HIMALAYA 試験では、T300+D 群が OS（FAS、ITT 集団）にもたらすベネフィットを S 群と比較して評価するために十分な症例数を設定した。本試験の評価項目をもって十分に検証されるためには、OS について統計学的に有意なベネフィットが示される必要があった。T300+D 群と S 群を比較する OS の主要解析での症例数及び検出力の算出方法は、統計解析計画書（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9 参照）に記載している。

また、OS（FAS、ITT 集団）について、S 群に対する D 群の非劣性、その後の優越性を比較する重要な副次解析での症例数及び検出力の算出方法も、統計解析計画書（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9 参照）に記載している。

2.7.3.1.2.1.6 多重性の調整

ORR の中間解析は、本試験で最後に患者が組み入れられる前に、T300+D 群及び D 群で最低 100 例が 32 週間の追跡調査を終了した時点で実施する計画とした（1 回目の中間解析）。1 回目の中間解析のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、T300+D 群及び D 群で併せて 470 例が 32 週間の追跡調査に入っていた。

OS の中間解析は、最初の患者をランダムに割り付けてから約 30 か月後、T300+D 群及び S 群で併せて約 404 件の OS イベント（イベント発現割合約 52%）が発現した時点で実施する計画とした（2 回目の中間解析）。2 回目の中間解析のデータカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）では、T300+D 群及び S 群で併せて 415 件の OS イベントが発現していた。

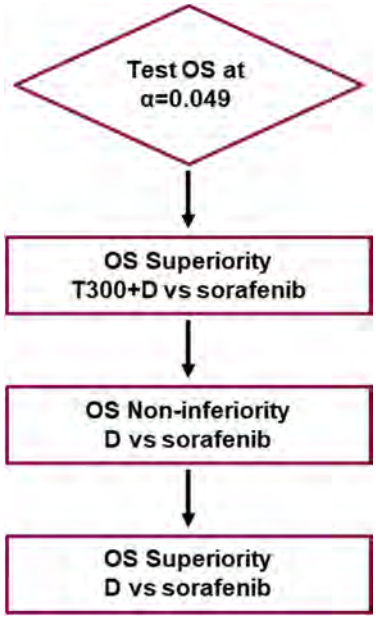
治験依頼者に対して各群のイベント数が盲検化されていたため、最終解析のデータカットオフは、全イベント数が多重検定手順全体を維持するのに十分と考えられた時点で実施した。規制当局の見解に基づき、本試験は D 群と S 群の比較（非劣性）で十分なイベント発現割合が確保される必要があった。したがって、T300+D 群及び S 群で併せて 555 件の OS イベント（イベント発現割合 71%）が発現していた時点で最終解析を実施した。最終解析では主要目的に両側有意水準 0.0398 を割り当てた。

S 群に対する D 群の HR で、両側有意水準で調整済み信頼区間の上限が非劣性マージン 1.08 を下回った場合、S 群に対する D 群の非劣性が示されたこととした。本解析は、ITT の原則に従った。最終解析のデータカットオフ時点では、D 群及び S 群で併せて 573 件の OS イベント（イベント発現割合 74%）が発現していた。

ファミリーワイズエラー率を両側 5%に強く制御するため、ORR の中間解析（1 回目の中間解析）で有意水準 0.1%を消費し、OS の全ての解析で残る有意水準 4.9%を消費することとした。主要目的である OS では、仮説（T300+D 群と S 群の間に差がある）の検定を有意水準 4.9%で実施した。

OS について 2 回の解析（中間解析及び最終解析）を計画したことから、O’Brien-Fleming 型の Lan-DeMets 消費関数を用い、予定された OS の 2 回の解析（中間解析及び最終解析）を通じて、T300+D 群と S 群とを比較する主要な仮説検定での全体の第 I 種の過誤を両側 4.9%に維持した。第 I 種の過誤を強く制御するため、多重検定手順を各評価項目に適用した。多重検定手順の詳細を図 2 に示す。

図 2　　第 I 種の過誤を制御するための多重検定手順（HIMALAYA 試験）



Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg Q4W; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + 1500 mg Q4W.

OS の全ての解析を達成したと判断された場合（すなわち、優越性の検定で統計学的有意が認められ、非劣性が示された場合）、36 か月時点の生存割合の検定でも、T300+D 群と S 群の間に有意水準 4.9%で差が認められると考えた。

主要評価項目である OS は、肝疾患の病因（確定 HBV、確定 HCV、その他の病因）、ECOG Performance Status（0、1）、及び MVI（あり、なし）で調整した層別ログランク検定で解析し、p 値を算出した。この際、同値の扱いとして Breslow 法を使用した Cox 回帰に対応する検定のアプローチとして rank test for association を用いた。上記の層別因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルにより、S 群に対する T300+D 群の HR を推定し、プロファイル尤度法を用いてその 95%信頼区間を算出した。層別因子には、IWRS に記録されたデータを用い、OS の感度分析として、症例報告書に基づく層別因子を用いた解析も実施した。

以下のサブグループ（FAS）について、T300+D 群と S 群及び D 群と S 群を比較するサブグループ解析を実施した。

- 性別（男性、女性）
- ランダム化時の年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- PD-L1 の発現度（陽性［TIP≥1%］、陰性［TIP<1%］）
- 肝疾患の病因（確定 HBV、確定 HCV、その他の病因）
- ECOG Performance Status（0、1）
- MVI（あり、なし）
- EHS（スクリーニング時の病理検査での遠隔転移所見）（あり、なし）

- 地域（日本を除くアジア、世界のその他の地域［日本を含む］）
- AFP（400 ng/mL 未満、400 ng/mL 以上）
- 試験登録時の BCLC ステージ（B、C）
- 「MVI あり」及び／又は「EHS あり」
- 「MVI なし」かつ「EHS なし」

各サブグループについて、治療を唯一の共変量とする Cox 比例ハザードモデル（ties の扱いには Efron 法を使用）により、HR 及びその 95%信頼区間を算出した。サブグループ解析又は感度分析は、OS の解析の補助的解析としたため、有意水準に対する調整は行わなかった。

OS のその他の解析や副次評価項目及び探索的評価項目の全ての解析は、多重検定手順に含めず、確証的解析ではない。そのため、各解析で報告された p 値は、名目上の有意水準 5%での値であることに留意しなければならない。

2.7.3.1.2.1.7 治験実施計画書の改訂

治験実施計画書の主な改訂は、1 回目の中間解析のデータカットオフ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以前に全て決定された。海外版治験実施計画書第 7.0 版（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日作成）では、36 か月時点の生存割合を副次目的に追加し、最終解析のデータカットオフ以後の患者の管理及び解析方法をさらに明確にした。

HIMALAYA 試験の治験実施計画書の改訂及び重要な変更点の要約は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.1 を参照のこと。

2.7.3.1.2.1.8 対照薬の選択

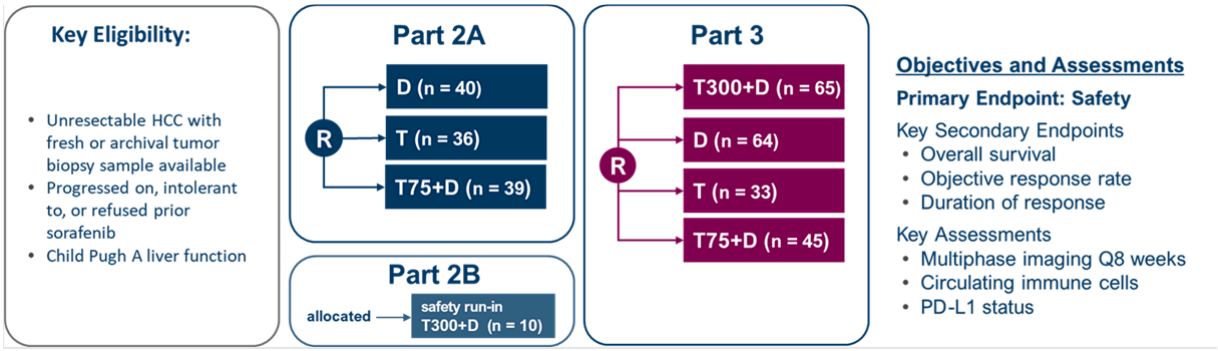
ソラフェニブは、経口マルチキナーゼ阻害剤であり、VEGFR 1-3 及び BRAF などのチロシンキナーゼ活性を阻害し、腫瘍の血管新生及び増殖を抑制する（Chang et al 2007、Serrano et al 2021、Wilhelm et al 2004）。SHARP 試験では、全身療法歴がない患者で、OS の中央値は、ソラフェニブ群 10.7 か月、プラセボ群 7.9 か月であり、プラセボ群と比較してソラフェニブ群で OS の改善が認められた（HR：0.69、p<0.001）（Llovet et al 2008）。ソラフェニブは、欧州では 2007 年 10 月、米国では 2007 年 11 月に切除不能な HCC に対する医薬品の製造販売承認を受けた。
HIMALAYA 試験を計画していた当時、ソラフェニブは、NCCN 及び European Society for Medical Oncology（ESMO）のガイドラインで切除不能な HCC 患者に対する全身療法の選択肢とされており、HIMALAYA 試験での対照薬としてソラフェニブを選択した。

2.7.3.1.2.2 D4190C00022 試験

2.7.3.1.2.2.1 試験デザインの概要

D4190C00022 試験の試験デザインを図 3 に示す。

図 3　　試験デザイン（D4190C00022 試験）



Following protocol amendment 5, enrollment into the T75+D arm in Part 3 was closed. Patients already randomized to T75+D could continue on assigned study treatment (provided the Investigator and patient thought it in the best interests of the patient) until confirmed progressive disease or any other discontinuation criteria were met. Weight-based dosing regimen was used in Parts 2A; fixed dosing regimens were used in Part 2B and Part 3 (durvalumab only).

Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; HCC, hepatocellular carcinoma; n, number of patients in a treatment arm; PD-L1, programmed cell death ligand 1; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験は、進行 HCC 患者を対象としてデュルバルマブ又はトレメリムマブの単剤療法、デュルバルマブとトレメリムマブ又はベバシズマブとの併用療法の安全性、忍容性、及び臨床効果を検討するランダム化非盲検国際多施設共同試験である。本試験は、複数パート（6 パート）から成り、本概要では、当該申請用量を含むパート 2 及び 3 について以下に示す。

パート 2 及び 3 の主要目的は以下のとおりとした。

- 進行 HCC 患者に、単剤療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びにトレメリムマブと併用したときのデュルバルマブの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的は以下のとおりとした。

- 進行 HCC 患者に、単剤療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びにトレメリムマブと併用したときのデュルバルマブの有効性を検討する。
- 進行 HCC 患者を対象として、単剤療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びにトレメリムマブと併用したときのデュルバルマブによる臨床転帰の各指標とベースライン時の薬力学的バイオマーカーとの関係を検討する。

全パートのデータの最終解析は、本試験に最後に組み入れた患者に治験薬が初回投与されてから 12 か月後に実施した（データカットオフ日：2020 年 11 月 6 日）。D4190C00022 試験の試験デザインの詳細は、D4190C00022 試験の治験総括報告書 9 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.2.2 対象患者、解析方法、用法及び用量並びに投与期間

D4190C00022 試験では、18 歳以上（日本の施設のみ 20 歳以上）で、病理学的に確認された又は非侵襲的な方法により確認された進行 HCC を有する患者を対象とした（詳細は D4190C00022 試験の治験総括報告書 9.3.1 項参照）。

本試験には、免疫療法歴がなく、ソラフェニブ又は承認された別の VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤を用いた治療で増悪あるいは不耐容を示した、又は治療を拒否した患者を組み入れた。HBV 及び HCV の重感染患者、治験薬の投与開始前の 12 か月以内に消化管出血の既往又は合併がある患者、6 か月以内に非薬物療法を必要とする腹水を認めた患者、12 か月以内に肝性脳症を認めた患者、並びに自己免疫疾患又は炎症性疾患の既往又は合併がある患者は、本試験から除外した。D4190C00022 試験の患者選択基準の一覧は、D4190C00022 試験の治験総括報告書 9.3 項を参照のこと。

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

パート 2A では、適格な患者を以下の 3 つの投与群に 1:1:1 の割合でランダムに割り付けた。

- D 群：デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W
- T 群：トレメリムマブ 10 mg/kg Q4W×7 回、その後 Q12W
- T75+D 群：トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W×4 回 + デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W、その後デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W

パート 2B は、以下のトレメリムマブ 300 mg 単回投与とデュルバルマブ Q4W の併用療法の安全性の観察期間とした。

- T300+D 群：トレメリムマブ 300 mg（4 mg/kg）×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）Q4W

パート 3 は、パート 2A 及び B の用量拡大パートとし、適格な患者を以下の 4 つの投与群に 2:2:1:2 の割合でランダムに割り付けた。

- D 群：デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）Q4W
- T300+D 群：トレメリムマブ 300 mg（4 mg/kg）×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）Q4W
- T 群：トレメリムマブ 750 mg（10 mg/kg）Q4W×7 回、その後 Q12W
- T75+D 群：トレメリムマブ 75 mg（1 mg/kg）Q4W×4 回 + デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）Q4W、その後デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）Q4W

パート 2A では、ウイルス感染状況（未感染、HCV 感染、HBV 感染）及び PD-L1 の発現度（陽性、陰性、判定不能）で層別化し、パート 3 では、ウイルス感染状況（未感染、HCV 感染、HBV 感染）及びソラフェニブによる治療の状況（治療拒否、その他）で層別化した。

2.7.3.1.2.3 デュルバルマブ及びトレメリムマブの用法及び用量の選択

2.7.3.1.2.3.1 デュルバルマブの単剤投与

当該承認用法及び用量であるデュルバルマブ 1500 mg Q4W を、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験で用いた。デュルバルマブ単剤療法の用法及び用量の根拠の詳細は、D4190C00022 試験の治験総括報告書 9.2.1 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.2.1.1 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.3.2 デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用投与（T300+D）

D4190C00022 試験及び HIMALAYA 試験を計画した当時、肝臓には免疫抑制環境が自然に備わっていることを示唆する所見があり、臨床データ及び非臨床データから、HCC で制御性 T 細胞及び骨髄由来細胞等の免疫抑制細胞集団の発現が増加しているとともに、CTLA-4 及び PD-1 の発現が亢進していることが明らかになっている（Gao et al 2009、Hato et al 2014、Pardee and Butterfield 2012）。そのため、HCC は、PD-1/PD-L1 及び CTLA-4 の経路の阻害に感受性を示す癌種であることが示唆された。非臨床データから、PD-1/PD-L1 及び CTLA-4 の経路は重複しておらず、免疫療法の併用により両経路を標的にすることで相加的な抗腫瘍効果が得られる可能性が考えられる（臨床に関する概括評価 2.5.1 項参照）。

デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の臨床効果のエビデンスは、まず NSCLC 患者を対象とした第 Ib 相非対照試験（D4190C00006 試験）で認められ、様々な用法及び用量のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法が検討された。デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法では、トレメリムマブの増量（1、3、10 mg/kg）に伴って、薬力学的活性の単調増加を示した（末梢血中の CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞上の活性化／増殖マーカーの上昇）。投与 8 日に、CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞のベースラインからの増加率が最大となり、1～10 mg/kg の範囲でのトレメリムマブの増量に伴って、最大細胞数が有意に増加した（$p \leq 0.05$）。試験データから、NSCLC 患者集団では最大曝露量（C_{max}）が高いほど薬力学的効果も高いことが示唆された。この薬物動態／薬力学データ全体から、トレメリムマブを 1 mg/kg を超える用量で投与して最大曝露量が高くなることで、薬力学的効果も大きくなる可能性が考えられる（Antonia et al 2016）。一方、D4190C00006 試験の安全性データでは、NSCLC 患者でトレメリムマブの 3～10 mg/kg の範囲での反復投与（デュルバルマブ 15 mg/kg 又は 20 mg/kg Q4W を併用）に伴って、有害事象の発現割合がより高くなることも示唆された。

D4190C00006 試験のデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法で認められた結果は、免疫チェックポイント阻害剤、すなわちイピリムマブ（抗 CTLA-4 抗体）の単剤療法やニボルマブ（抗 PD-1 抗体）との併用療法で報告されたデータと一貫している。

転移性黒色腫患者でのイピリムマブ 10 mg/kg Q3W の単剤療法では、顕著な臨床的ベネフィットが示されたが、重大な毒性を伴った（Weber et al 2012）。CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象が 25.2%の患者で認められ、主に消化管（12%）、肝臓（7%）、皮膚（3%）、及び内分泌系（3%）で認められた。イピリムマブの増量に伴って、用量制限の免疫介在性有害事象の発現割合が上昇し、CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象は、イピリムマブ 0.3 mg/kg では認められず、3 mg/kg で 7%、10 mg/kg で 25%に認められた。さらに、イピリムマブに関連すると判断された免疫介在性の有害事象の特性として、発現時期に特徴的な傾向が示された。皮膚に関連する有害事象（発疹、そう痒症）は、初回投与サイクル後によく認められ（2～3 週以内）、一方、胃腸（下痢、大腸炎）及び肝臓に関連する有害事象は、その後の投与サイクルで認められ（6～7 週後）、内分泌系の有害事象は、平均で 9 週経過後に初めて認められた（Weber et al

2012）。これらのデータから、イピリムマブ 10 mg/kg に関連する毒性は、主に 2 回目の投与サイクル以降にみられることが示唆される。

低用量のイピリムマブとニボルマブの併用療法は、その後、様々な癌種で検討された。特に、ニボルマブ 1 mg/kg とイピリムマブ 3 mg/kg Q3W×4 回の併用療法を投与後に、ニボルマブ 3 mg/kg Q2W 単剤療法を実施するレジメン（NIVO1+IPI3）では、転移性尿路上皮癌（Sharma et al 2019）、進行小細胞肺癌（Hellmann et al 2017）、化学療法不応性の胃食道癌（Janjigian et al 2018）、及び再発又は転移性の子宮頸癌（Naumann et al 2019）で顕著な臨床効果が認められ、安全性プロファイルも管理可能なものであった。これらのデータから、低用量での抗 CTLA-4 抗体の投与は、PD-1/PD-L1 阻害薬と併用したときに臨床効果があるとともに、高用量の抗 CTLA-4 抗体で認められるような毒性を軽減できることが示唆される。

イピリムマブ 1 mg/kg Q6W とニボルマブ 3 mg/kg Q2W の併用療法を最大 12 週間（2 サイクル）実施したところ、投与 8 日に Ki67 陽性 CD4 陽性 T 細胞の発現が統計学的に有意に増加し（ベースラインから 4.56 倍の増加）、イピリムマブ 0.3 mg/kg Q6W とニボルマブ 3 mg/kg の併用療法後の投与 8 日に認められた増加（ベースラインから 3.13 倍の増加）に比べて高かった。また、Ki67 発現の絶対的増加が認められ、数値的にイピリムマブの用量依存的な増加が観察された。投与後の Ki67 発現の顕著な増加は、CD8 陽性 T 細胞、制御性 T 細胞、及びナチュラルキラーT 細胞でも認められた（De Souza et al 2018）。これらの所見は、D4190C00006 試験で報告されたトレメリムマブ及びデュルバルマブの薬力学的効果と一貫しており、抗 CTLA-4 抗体の薬力学的効果は、主に初回投与サイクルに伴っており、その後の投与サイクルでは用量を問わずに減弱することが示唆される。

以上の結果から、トレメリムマブを単回投与することで、D4190C00006 試験やイピリムマブで認められたような薬力学的効果が得られ、抗 CTLA-4 抗体の 2 回目（及びその後）の投与サイクルに伴う毒性も制限されるのではないかとの仮説が立てられた。

外部の第 II 相非対照試験では、切除不能な HCV 陽性 HCC 患者に高用量（15 mg/kg 90 日毎）のトレメリムマブを単剤療法として投与した結果（Sangro et al 2013）、トレメリムマブを投与した患者で望ましい抗腫瘍活性が認められただけでなく、安全性プロファイルも管理可能なものであり、更なる検討の必要性を示すエビデンスが得られた。

このことから、切除不能な HCC に対して高用量トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法を検討するよう提案があり、T75+D レジメンのトレメリムマブ 1 mg/kg 4 回の投与をトレメリムマブ 4 mg/kg の単回投与とし、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W の初回投与サイクルに追加する用法及び用量を検討した。

薬物動態シミュレーションでは、トレメリムマブ 4 mg/kg 単回投与後の予想 C_{max} は、トレメリムマブ 1 mg/kg（T75+D レジメンのトレメリムマブ 4 回投与のいずれか 1 回）投与後の予想 C_{max} の約 3～4 倍となった。また、トレメリムマブ 300 mg の固定用量は、トレメリムマブ 4 mg/kg に相当すると考えられた。そのため、D4190C00022 試験及び HIMALAYA 試験では、T300+D 併用療法（トレメリムマブ 300 mg×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W）の用法及び用量が選択された。

D4190C00022 試験及び HIMALAYA 試験で T300+D 併用療法の用法及び用量を選択した根拠についての詳細は、D4190C00022 試験の治験総括報告書 9.2.1 項、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.2.1.2 項を参照のこと。

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

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では、対象患者を 18 歳以上（D4190C00022 試験では日本の施設のみ 20 歳以上）とし、HIMALAYA 試験では、腫瘍組織の病理組織学的所見で HCC が確認された患者、D4190C00022 試験では、進行 HCC が病理学的に確認された又は非侵襲的な方法により確認された患者（詳細は D4190C00022 試験の治験総括報告書 9.3.1 項参照）を各試験に組み入れた。

HIMALAYA 試験では特に、HCC に対する全身療法歴がない患者を対象としたが、D4190C00022 試験では、免疫療法歴がなく、ソラフェニブによる治療で増悪あるいは不耐容を示した、又は治療を拒否した患者を対象とした。それ以外の選択除外基準は、両試験で概ね類似していた。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の患者選択基準の一覧は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.3 項、D4190C00022 試験の治験総括報告書 9.3 項を参照のこと。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧

本概要で有効性評価に用いた臨床試験デザインの概要を表 3 に示す。各試験の詳細は、個々の試験のまとめ 2.7.6 項及び各試験の治験総括報告書を参照のこと。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験は、いずれも国際多施設共同試験であり、アジアやその他の国と地域で患者を組み入れた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 10.1 項、D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2 項参照）。

表 3　　有効性評価に用いた臨床試験デザインの概要

Study name	Study design	Patient population	Treatment regimens included in this SCE	Efficacy endpoints included in this SCE	Number of patients
Pivotal study					
Study D419CC00002 (HIMALAYA) Module 5.3.5.1 DCO: **FA:** 27 August 2021	Phase III, randomized, open-label, sponsor-blind, multicenter, global study to assess the efficacy and safety of durvalumab monotherapy and durvalumab plus tremelimumab combination therapy vs sorafenib	Patients with advanced HCC not eligible for locoregional therapy who have not received prior systemic therapy for HCC (first-line setting)	**D:** durvalumab monotherapy (1500 mg Q4W) i.v. **T300+D:** durvalumab (1500 mg Q4W) + tremelimumab (1 dose of 300 mg on the first treatment cycle) i.v. S: sorafenib 400 mg BID orally	**FA:** Primary: OS Secondary: OS18, OS24, OS36, PFS, ORR, BOR, DOR Exploratory: OS12 PROs: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-HCC18	**FAS (FA):** [a] D: 389 patients T300+D: 393 patients S: 389 patients
Supportive study					
Study D4190C00022 Module 5.3.5.2 DCO: 06 November 2020	Phase I/II, randomized, open-label, multicenter, international study examining the safety, tolerability, and clinical activity of durvalumab and tremelimumab administered as monotherapy, or durvalumab in combination with tremelimumab or bevacizumab	Patients with advanced HCC who are immunotherapy-naive and have either progressed on, are intolerant to, or refused treatment with sorafenib or other approved VEGFR TKI (first-line and second-line settings)	**Parts 2 and 3 only:** **D:** durvalumab monotherapy (1500 mg Q4W) i.v. **T300+D:** durvalumab (1500 mg Q4W) + tremelimumab (1 dose of 300 mg on the first treatment cycle) i.v. **T:** tremelimumab monotherapy (750 mg Q4W × 7 doses, followed by Q12W) i.v.[b]	OS Tumor response endpoints by BICR per RECIST version 1.1: PFS, ORR, BOR, DOR	**FAS:** [c] D: 104 patients T300+D: 75 patients

a For HIMALAYA Final Analysis, the FAS was used for all efficacy analyses and included all randomized patients on an intention-to-treat basis, ie, treatment arms were compared on the basis of assigned study drug, regardless of the study drug actually received.

b For Study D4190C00022 (Parts 2 and 3 only), data for the T arm are presented in this SCE to support contribution of components (see Section 2.7.3.3.4).

c For Study D4190C00022 (Parts 2 and 3 only), the FAS was used for all efficacy analyses and included all patients randomized/allocated to study treatment on an intention-to-treat basis, ie, treatment arms were compared on the basis of assigned study drug, regardless of the study drug actually received.

Abbreviations: BICR, Blinded Independent Central Review; BID, twice daily; BOR, best objective response; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; DOR, duration of response; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; FA, final analysis; FAS, full analysis set; HCC, hepatocellular carcinoma; i.v., intravenously; ORR, objective response rate; OS, overall survival; OS12, overall survival rate at 12 months; OS18, overall survival rate at 18 months; OS24, overall survival rate at 24 months; OS36, overall survival rate at 36 months; PFS, progression-free survival; PRO, patient reported outcome; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; QLQ-C30, 30-item core quality of life questionnaire; QLQ-HCC18, 18-item HCC health-related quality of life questionnaire; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; S, sorafenib 400 mg twice daily; SCE, Summary of Clinical Efficacy; T, tremelimumab 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.1.1.1、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.1 から引用

2.7.3.2.2 個々の試験の概要

臨床プログラムでの各試験の位置付けを考慮し、本モジュールに個々の試験の要約を提示するかを決定した。HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験は、本申請効能又は効果の有効性データに用いたため、両試験の要約を本概要に記載する。

2.7.3.2.2.1 第 III 相試験：HIMALAYA 試験

HIMALAYA 試験の要約を添付資料 A に記載する。試験の詳細は HIMALAYA 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.2.2.2 第 I / II 相試験：D4190C00022 試験

D4190C00022 試験の要約を添付資料 B に記載する。試験の詳細は D4190C00022 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、切除不能な HCC 患者を対象とした T300+D 併用療法及び D 単剤療法の有効性について、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の 2 つの臨床試験から得られた臨床データを提示する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 HIMALAYA 試験

本試験では、患者を 181 施設で組み入れ、16 か国の 170 施設（ブラジル 13 施設、カナダ 9 施設、フランス 14 施設、ドイツ 10 施設、香港 5 施設、インド 10 施設、イタリア 8 施設、日本 27 施設、韓国 8 施設、ロシア 10 施設、スペイン 6 施設、台湾 9 施設、タイ 9 施設、ウクライナ 8 施設、米国 21 施設、ベトナム 3 施設）で患者をランダムに割り付けた。国及び施設別の患者の組入れの状況（FAS）は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.1.8 に示す。

最終解析のデータカットオフ時点（2021 年 8 月 27 日）で、FAS は、ITT の原則に則り、ランダムに割り付けた全ての患者から成り、T300+D 群で 393 例、D 群で 389 例、S 群で 389 例であった（図 4）。FAS のうち、割り付けられた治療レジメンを受けた患者が大部分であり、T300+D 群で 389 例（99.0%）、D 群で 386 例（99.2%）、S 群で 374 例（96.1%）であった（図 4）。

最終データカットオフ時点で、全体で 91.2%が治験薬の投与を中止しており、治験薬の投与を中止していた患者は、T300+D 群で 345 例（88.7%）、D 群で 342 例（88.6%）、S 群で 353 例（94.4%）であった（図 4）。主な治験薬の投与中止理由は、客観的 PD であり、T300+D 群で 183 例（47.0%）、D 群で 222 例（57.5%）、S 群で 170 例（45.5%）に認められた。有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は全体で 13.0%あり、T300+D 群（13.4%）及び S 群（16.8%）に比べて D 群（7.8%）で低かった（図 4）。他の中止理由は、投与群間で類似していた。治験薬の投与を中止した患者数及び中止理由から、試験の実施に対する懸念は認められなかった。

最終データカットオフ時点で試験を継続中の患者は 339 例（25.6%）であった（T300+D 群 31.8%、D 群 26.7%、S 群 20.6%）。全体で 114 例（8.8%）が最終データカットオフ後に治験薬の投与を継続しており、S 群に比べて D 群及び T300+D 群では、治験薬の投与を継続していた患者の数は約 2 倍であった（図 4）。

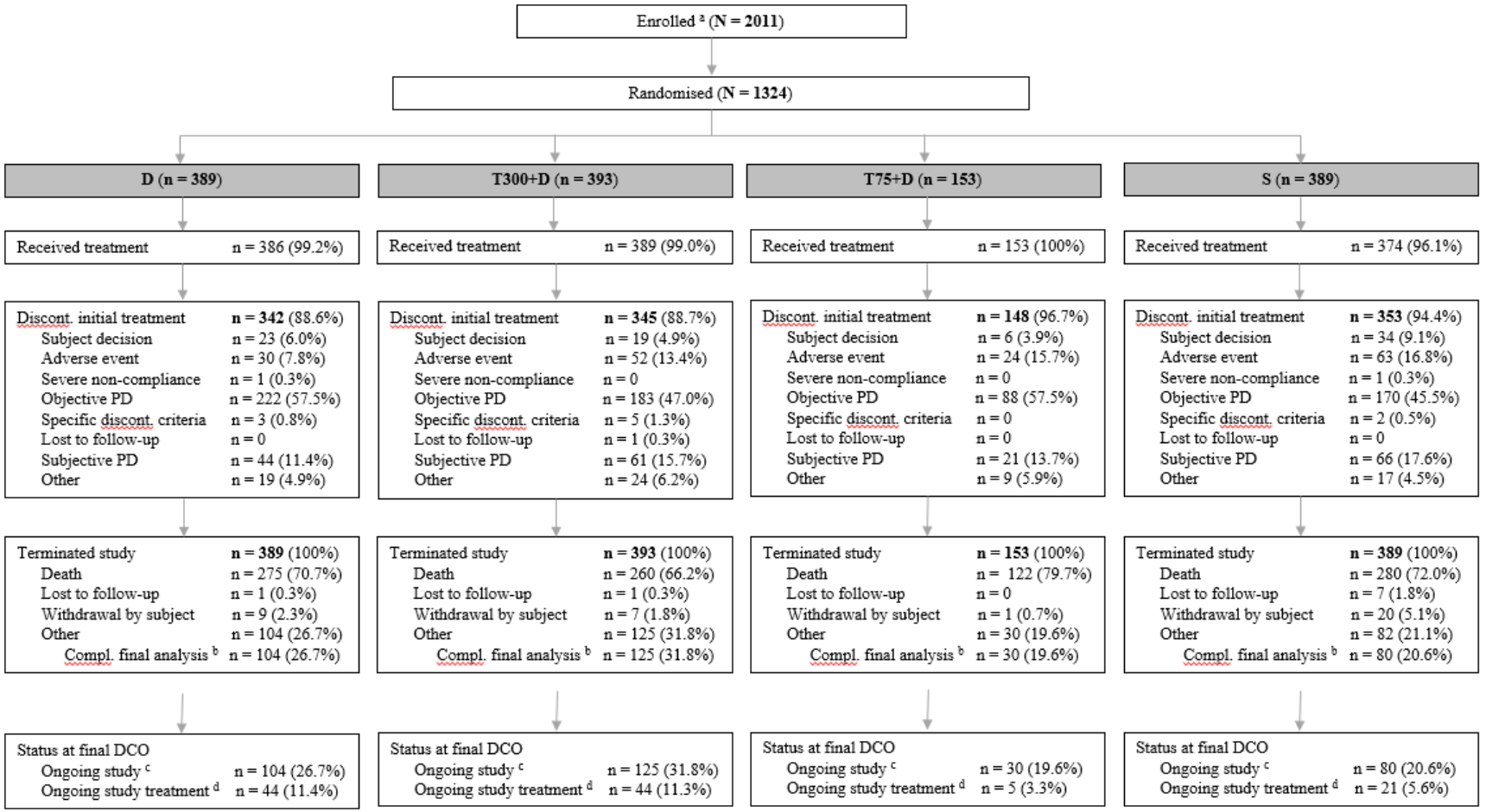
病勢進行の判定後に治験薬が投与された患者

RECIST version 1.1 に基づき PD と判定された後に少なくとも 1 サイクルの治験薬の投与を受けた患者は、T300+D 群で 182 例（46.9%）、D 群で 188 例（48.5%）であった。S 群では、RECIST version 1.1 に基づき PD と判定された後に 192 例（51.3%）が治験薬の投与を受け、このうち 192 例中 134 例では少なくとも 1 サイクル（28 日サイクル内の 7 日間のソラフェニブ投与と定義）の治験薬が投与された。多くの患者が治験薬の投与を 3 サイクル以上受けており、PD 判定後に投与を受けた患者の割合は T300+D 群が最も高かった（T300+D 群 52.2%、D 群 44.7%、S 群 33.9%）（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.9 及び表 14.3.1.9.2 参照）。

併用療法群で再投与を受けた患者

T300+D 群 30 例がトレメリムマブの再投与を受けた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.1.1.1 参照）。

図 4　　患者の内訳（HIMALAYA 試験）



a　Informed consent received. The reported value of 2011 includes 61 rescreened patients who each received a new subject ID code during the rescreening phase per protocol. The actual number of patients enrolled was 1950.

b　Patients confirmed alive in follow-up or on active study treatment at the time of final analysis reported “study completion” on the disposition eCRF.

c　Patients ongoing in study are the same as patients who completed the final analysis.

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

Abbreviations: Compl., completed; D, durvalumab 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; Discont., discontinued or discontinuation; eCRF, electronic case report form; N, total number of patients; n, number of patients in a treatment arm; PD, progressive disease; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.1.1 から引用

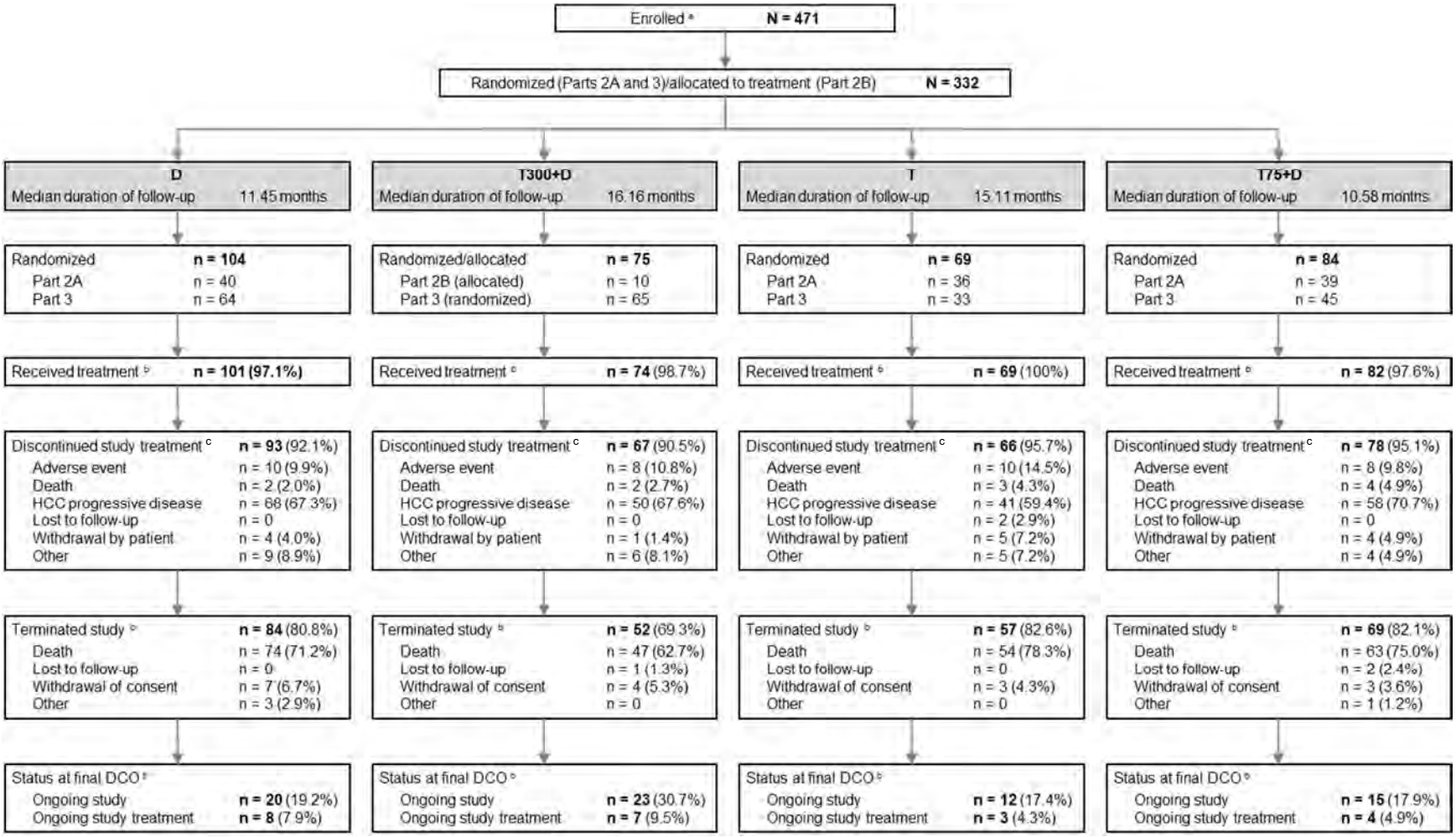
2.7.3.3.1.1.2 D4190C00022 試験

パート 2 及び 3 の FAS のうち 326 例（98.2%）に治験薬が投与された（図 5）（D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2.1 項参照）。

パート 2 及び 3 は同時期に開始されず、パート 2A の 3 つの投与群への組入れが開始されてから、T300+D 群の安全性の観察期間（パート 2B）への組入れは約 8 か月後に、パート 3 への組入れは約 1 年後に開始された。このため、最終データカットオフ時点で、曝露量と追跡期間に投与群間で相違が生じた（D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2.1 項参照）。これらの試験期間の違いは、D4190C00022 試験のパート 2 及び 3 の結果を解釈するうえで考慮しなければならない。

最終データカットオフ時点で、全体で 93.3%が治験薬の投与を中止していた。主な治験薬の投与中止理由は、HCC の病勢進行で全体の 66.6%を占め、有害事象による投与中止は 11%であった。PD 又は有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は、T300+D 群及び D 群で同程度であった（図 5）。パート 2 及び 3 で治験薬の投与を中止した患者数及び中止理由から、試験の実施に対する懸念は認められなかった。

図 5　　患者の内訳（パート 2A、2B 及び 3）（D4190C00022 試験）



a　Patients who provided informed consent.

b　Percentages calculated from the number of patients randomized (Parts 2A and 3)/allocated to treatment (Part 2B).

c　Percentages calculated from the number of patients who received study treatment. For combination therapy arms (T300+D and T75+D), the reason for discontinuing durvalumab is reported.

Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; HCC, hepatocellular carcinoma; N, total number of patients; n, number of patients in a treatment arm; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.1、表 14.1.1.2、表 14.1.1.3、及び表 14.2.1 から引用

2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの重要な逸脱

2.7.3.3.1.2.1 HIMALAYA 試験

本試験の解析に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた患者は少なかった（全体で 36 例［2.7%］）。治験実施計画書からの重要な逸脱は、T300+D 群及び D 群に比べて S 群で数値的に多く認められ、主に治験薬の未受領であり、T300+D 群で 4 例（1.0%）、D 群で 3 例（0.8%）、S 群で 15 例（3.9%）に認められた。報告された治験実施計画書からの逸脱に基づき、本試験の実施及びその質、並びに組み入れられた患者集団のデータの臨床的解釈に対する懸念は認められなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 10.2 項参照）。

2.7.3.3.1.2.2 D4190C00022 試験

本試験の解析に影響を及ぼし得る治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた患者はパート 2 及び 3 で少なかった（全体で 13 例［3.9%］）。報告された治験実施計画書からの逸脱に基づき、本試験の実施及びその質、並びに組み入れられた患者集団の安全性プロファイルに対する懸念は認められなかった（D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2.2 項参照）。

2.7.3.3.1.3 患者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性

2.7.3.3.1.3.1 HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験における人口統計学的及びベースラインの基準値の特性

HIMALAYA 試験の FAS（最終解析）での患者の特性は、試験対象集団である切除不能な HCC 患者集団を代表していた。組入れ時の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：18～88 歳）で、男性の割合は 83.7%、アジア（日本を除く）で組み入れられた患者の割合は 40.7%であった。PD-L1 の発現度は投与群間で類似しており、PD-L1 陽性（TIP≥1%）の患者の割合は 38.9%であった（表 5）。患者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は、投与群間で全体的に類似していた。PD の判定後に治験薬が投与された患者（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Table IEMT 0192.1 及び Table IEMT 0192.2 参照）及び T300+D 群で併用療法の再投与を受けた患者（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.1.4.1 及び表 14.1.5.1 参照）の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は、HIMALAYA 試験の FAS と概ね同様であった。

D4190C00022 試験の FAS での患者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は、対象患者集団を代表しており、T300+D 群及び D 群で概ね類似していた（表 4）。D4190C00022 試験の T75+D 群及び T 群における患者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は、D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2.4.1 項を参照のこと。

以上、患者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は、HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験で概ね同様であった（表 4）。

表 4　　人口統計学的及びベースラインの基準値の特性（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団）

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)			Study D4190C00022 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)	
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)	D (N = 104)	T300+D (N = 75)
Age (years)					
Mean	62.6	63.0	63.5	64.0	64.4
SD	11.47	11.65	11.12	10.81	11.24
Median	64.0	65.0	64.0	64.5	66.0
Min	20	22	18	32	26
Max	86	86	88	89	86
Age group (years), n (%)					
< 65	203 (52.2)	195 (49.6)	195 (50.1)	52 (50.0)	34 (45.3)
≥ 65 – < 75	130 (33.4)	145 (36.9)	137 (35.2)	33 (31.7)	31 (41.3)
≥ 75	56 (14.4)	53 (13.5)	57 (14.7)	19 (18.3)	10 (13.3)
Sex, n (%)					
Male	323 (83.0)	327 (83.2)	337 (86.6)	92 (88.5)	65 (86.7)
Female	66 (17.0)	66 (16.8)	52 (13.4)	12 (11.5)	10 (13.3)
Region group, n (%)					
Asia (excl. Japan)	167 (42.9)	156 (39.7)	156 (40.1)	47 (45.2)	31 (41.3)
Rest of World (incl. Japan)	222 (57.1)	237 (60.3)	233 (59.9)	57 (54.8)	44 (58.7)
Race, n (%)					
White	160 (41.1)	182 (46.3)	179 (46.0)	35 (33.7)	27 (36.0)
Black or African American	2 (0.5)	7 (1.8)	10 (2.6)	10 (9.6)	4 (5.3)
Asian	212 (54.5)	195 (49.6)	189 (48.6)	55 (52.9)	44 (58.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.3)	0	2 (1.9)	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (1.0)	0
Other	15 (3.9)	7 (1.8)	5 (1.3)	1 (1.0)	0

表 4　　人口統計学的及びベースラインの基準値の特性（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団）

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)			Study D4190C00022 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)	
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)	D (N = 104)	T300+D (N = 75)
Ethnic group, n (%)					
Hispanic or Latino	13 (3.3)	21 (5.3)	21 (5.4)	5 (4.8)	4 (5.3)
Not Hispanic or Latino	376 (96.7)	372 (94.7)	362 (93.1)	99 (95.2)	71 (94.7)
Weight group (kg), n (%)					
< 70	218 (56.0)	190 (48.3)	202 (51.9)	47 (45.2)	49 (65.3)
≥ 70 – < 90	130 (33.4)	158 (40.2)	137 (35.2)	41 (39.4)	20 (26.7)
≥ 90	41 (10.5)	45 (11.5)	50 (12.9)	15 (14.4)	5 (6.7)
BMI group (kg/m^2), n (%)					
Underweight (< 18.5)	15 (3.9)	19 (4.8)	17 (4.4)	7 (6.7)	4 (5.3)
Normal (≥ 18.5 – < 25.0)	210 (54.0)	188 (47.8)	195 (50.1)	47 (45.2)	47 (62.7)
Overweight (≥ 25.0 – < 30.0)	114 (29.3)	128 (32.6)	125 (32.1)	32 (30.8)	17 (22.7)
Obese (≥ 30.0)	47 (12.1)	56 (14.2)	48 (12.3)	17 (16.3)	6 (8.0)
Alcohol use, n (%) [a]					
Never	150 (38.6)	162 (41.2)	147 (37.8)	NA	NA
Current	62 (15.9)	54 (13.7)	60 (15.4)	NA	NA
Former	176 (45.2)	176 (44.8)	182 (46.8)	NA	NA
Missing	1 (0.3)	1 (0.3)	0	NA	NA

a　Alcohol use was not captured in the Study D4190C00022 eCRF.

Baseline is the last assessment prior to the intake of the first dose of any study drug; for patients not treated, the last assessment on or prior to treatment allocation (Study D4190C00022 Part 2B) or randomization (HIMALAYA and Study D4190C00022 Parts 2A and 3) was used.

Abbreviations: BMI, body mass index; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; eCRF, electronic case report form; excl., excluding; FAS, full analysis set; incl., including; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of patients; n, number of patients in a treatment arm; NA, not applicable; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SD, standard deviation; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.1.4 及び表 14.1.5、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.4 及び表 14.1.5 から引用

2.7.3.3.1.3.2 HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験におけるスクリーニング時の疾患特性

HIMALAYA 試験の FAS（最終解析）では、スクリーニング時にほとんどの患者で切除不能な進行 HCC が認められた。スクリーニング時の疾患特性は、投与群間で概ね類似しており、切除不能な HCC 患者集団を代表していた。また、肝疾患の病因（スクリーニング時のウイルス学的検査で確認）、MVI、及び ECOG Performance Status といった層別因子も、投与群間で類似していた（表 5）。PD の判定後に治験薬が投与された患者（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Table IEMT 0200.3 参照）及び T300+D 群で併用療法の再投与を受けた患者（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Table IEMT 0200.2 参照）のスクリーニング時の疾患特性は、HIMALAYA 試験の FAS と概ね同様であった。

D4190C00022 試験の FAS では、BCLC ステージ、肝疾患の病因、及び Child-Pugh 分類といったスクリーニング時の疾患特性は、T300+D 群及び D 群で概ね類似していた（表 5）。例外として、ECOG Performance Status が 1 の患者の割合は、D 群（50.0%）に比べて T300+D 群（38.7%）で低く、MVI 及び／又は EHS を認めた患者の割合は、D 群（69.2%）に比べて T300+D 群（77.3%）で高かった。また、PD-L1 陽性（TIP≥1%）の患者の割合は、D 群（52.9%）に比べて T300+D 群（36.0%）で低かった。D4190C00022 試験の T75+D 群及び T 群におけるスクリーニング時の疾患特性は、D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2.4.2 項を参照のこと。

D4190C00022 試験の前治療数別（一次治療、二次治療）の疾患特性は、D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2.4.2 項に記載する。予想されたとおり、D4190C00022 試験で進行 HCC の BCLC ステージが C であった患者は、二次治療の患者で 80.9%、一次治療の患者で 53.6%であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2.4.2 項参照）。

以上、両試験での疾患特性は、切除不能な HCC 患者集団を代表していた。D4190C00022 試験では、約 3 分の 2 の患者はソラフェニブ/VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の前治療歴があるのに対し（二次治療）、HIMALAYA 試験では、全身療法歴のない患者であった（一次治療のみ）（表 5）。これらのデータを総合すると、両試験から得たこれらのデータは、前治療数を問わずに切除不能な HCC 患者を対象とした本申請を支持するものである。

表 5　　スクリーニング時の疾患特性（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団）

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)			Study D4190C00022 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)	
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)	D (N = 104)	T300+D (N = 75)
ECOG performance status, n (%)					
0	244 (62.7)	246 (62.6)	239 (61.4)	52 (50.0)	46 (61.3)
1	145 (37.3)	147 (37.4)	148 (38.0)	52 (50.0)	29 (38.7)
BCLC stage, n (%) [a]					
Early (A)	NA	NA	NA	1 (1.0)	1 (1.3)
Intermediate (B)	80 (20.6)	77 (19.6)	66 (17.0)	9 (8.7)	13 (17.3)
Advanced (C)	309 (79.4)	316 (80.4)	323 (83.0)	80 (76.9)	58 (77.3)
Etiology of liver disease, n (%)					
HBV-positive	119 (30.6)	122 (31.0)	119 (30.6)	40 (38.5)	27 (36.0)
HCV-positive	107 (27.5)	110 (28.0)	104 (26.7)	29 (27.9)	21 (28.0)
Others	163 (41.9)	161 (41.0)	166 (42.7)	35 (33.7)	27 (36.0)
MVI and/or EHS, n (%)					
MVI = Yes and/or EHS = Yes [b]	255 (65.6)	263 (66.9)	251 (64.5)	72 (69.2)	58 (77.3)
MVI = No and EHS = No	133 (34.2)	128 (32.6)	137 (35.2)	12 (11.5)	13 (17.3)
Child-Pugh score, n (%)					
A/5	284 (73.0)	295 (75.1)	277 (71.2)	79 (76.0)	51 (68.0)
A/6	96 (24.7)	92 (23.4)	102 (26.2)	23 (22.1)	23 (30.7)
B/7	1 (0.3)	2 (0.5)	10 (2.6)	2 (1.9)	1 (1.3)
Alpha-fetoprotein, n (%)					
< 400 ng/ml	247 (63.5)	243 (61.8)	256 (65.8)	62 (59.6)	39 (52.0)
≥ 400 ng/ml	137 (35.2)	145 (36.9)	124 (31.9)	39 (37.5)	35 (46.7)
Missing	5 (1.3)	5 (1.3)	9 (2.3)	3 (2.9)	1 (1.3)
ALBI score					
1	198 (50.9)	217 (55.2)	203 (52.2)	NA	NA
2	189 (48.6)	174 (44.3)	185 (47.6)	NA	NA
3	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	NA	NA

表 5　　スクリーニング時の疾患特性（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団）

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)			Study D4190C00022 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)	
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)	D (N = 104)	T300+D (N = 75)
Missing	0	1 (0.3)	0	NA	NA
PD-L1 expression level, n (%) [c]					
Positive (TIP ≥ 1%)	154 (39.6)	148 (37.7)	148 (38.0)	55 (52.9)	27 (36.0)
Negative (TIP < 1%)	190 (48.8)	189 (48.1)	181 (46.5)	35 (33.7)	38 (50.7)
Missing	42 (10.8)	52 (13.2)	45 (11.6)	14 (13.5)	10 (13.3)
Prior treatment with sorafenib/VEGFR TKI, n (%) [d]					
Yes	NA	NA	NA	66 (63.5)	55 (73.3)
No	NA	NA	NA	38 (36.5)	20 (26.7)

a　In HIMALAYA, patients were enrolled only if they had BCLC Stage B (not eligible for locoregional therapy) or Stage C. In Study D4190C00022, BCLC Stage was not specified in the inclusion criteria and collection of BCLC scores was not mandated at screening until protocol amendment 3 ([redacted]); as a result, baseline BCLC scores were missing for some patients in Part 2A (see Section 9.2.2, Study D4190C00022 CSR, Module 5.3.5.2).

b　Includes all patients with “MVI = Yes and EHS = No/Missing”, “MVI = No/Missing and EHS = Yes”, and “MVI = Yes and EHS = Yes”.

c　PD-L1 expression level was defined as “Positive” if PD-L1 staining of any intensity in tumor cell membranes and/or tumor-associated immune cells covered ≥ 1% of tumor area (TIP ≥ 1%), and “Negative” if PD-L1 staining of any intensity in tumor cell membranes and/or tumor-associated immune cells covered < 1% of tumor area (TIP < 1%).

d　Per inclusion criteria, no patients in HIMALAYA received prior systemic therapy for HCC (first-line setting only). In Study D4190C00022, patients were required to be immunotherapy-naïve and had either progressed on, were intolerant to, or have refused treatment with sorafenib or another approved VEGFR TKI (first-line and second-line settings).

Abbreviations: ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; FAS, full analysis set; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MVI, macrovascular invasion; N, total number of patients; n, number of patients in a treatment arm; NA, not applicable; PD-L1, programmed cell death ligand 1; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; TIP, tumor immune percentage; TKI, tyrosine kinase inhibitor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.1.13、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.5 及び 14.1.12、第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Table IEMT 0200.1 から引用

2.7.3.3.1.4 前治療の抗癌療法

2.7.3.3.1.4.1 HIMALAYA 試験

選択基準で規定したとおり、HIMALAYA 試験では、HCC に対する全身療法歴がある患者を対象としなかった（一次治療のみ）。焼灼療法、塞栓治療、局所化学療法、及び HCC に関連する手術といった、試験組入れ前に実施された疾患関連の主な医学的処置は、投与群間で同様であり、対象患者集団での典型的な措置であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 10.4.4 項参照）。

2.7.3.3.1.4.2 D4190C00022 試験

抗癌療法の前治療歴は、投与群間で概ね類似しており、対象患者集団と同様であった。ほとんどの患者が肝動脈化学塞栓療法又はラジオ波焼灼療法の前治療歴があった。治験実施計画書で事前に規定したとおり、全ての患者は免疫療法歴がなかった（D4190C00022 試験の治験総括報告書 10.2.4.2 項参照）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 HIMALAYA 試験

2.7.3.3.2.1.1 全生存期間（OS）（主要評価項目）

T300+D 群と S 群との比較

T300+D 群では、S 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の持続的な延長が認められ、HIMALAYA 試験の主要目的は達成された。S 群に対する T300+D 群の HR は 0.78（96.02% CI：0.65～0.93、層別ログランク検定、両側 p=0.0035）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、T300+D 群で 16.43 か月であり、S 群（13.77 か月）に比べて OS の中央値が約 2.7 か月長かった（表 6）。HIMALAYA 試験の最終解析のデータカットオフ時点（2021 年 8 月 27 日）で、OS のイベント発現割合は T300+D 群及び S 群を併せて 71%であり、追跡期間の中央値は、T300+D 群で 33.18 か月、S 群で 32.23 か月であった。

T300+D 群の OS のベネフィットは持続し、12 か月、18 か月、24 か月、及び 36 か月時点の生存割合は S 群に比べて高かった（表 6）。多重検定手順に基づき正式な検定の実施に至らなかったものの、36 か月時点の生存割合で、S 群と比較して T300+D 群で名目上の有意な改善（p<0.0029［名目上］）が認められた。

T300+D 群及び S 群の生存曲線は、ランダム化後約 4 か月時点から乖離し始め、それ以降乖離は追跡期間を通じて持続した（図 6）。

事後解析で区分毎の治療効果を T300+D 群と S 群で比較した結果、ランダム化後 4 か月時点で生存曲線が S 群と乖離し始めるまで、初期の段階で T300+D 群の OS が下回ることはなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.6 参照）。データ全体では、S 群と比較して T300+D 群の治療効果で統計学的に有意な OS の延長が認められた。

表 6　　全生存期間（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)		
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)
HR (compared to sorafenib) [a]	**0.86**	**0.78**	-
95% CI [a]	**0.73 - 1.02**	**0.66 - 0.92**	-
96.02% CI for HR (T300+D vs S) [a, b]	-	**0.65 - 0.93**	-
2-sided p value (T300+D vs S)	-	**0.0035**	-
95.67% CI for HR (D vs S) [a, c]	**0.73 - 1.03**	-	-
2-sided p-value (D vs S) [d]	**0.0674**	-	-
Median OS (months) [e]	**16.56**	**16.43**	**13.77**
95% CI for median OS [e]	**14.06 - 19.12**	**14.16 - 19.58**	**12.25 - 16.13**
OS rate at 12 months, % [e]	59.3	60.2	56.2
OS rate at 18 months, % [e]	47.4	48.7	41.5
OS rate at 24 months, % [e]	39.6	40.5	32.6
OS rate at 36 months, % [e]	24.7	30.7	20.2
Deaths, n (%)	280 (72.0)	262 (66.7)	293 (75.3)
Censored patients, n (%)	109 (28.0)	131 (33.3)	96 (24.7)
Still in survival follow-up at DCO [f]	104 (26.7)	125 (31.8)	79 (20.3)
Terminated prior to death [g]	109 (28.0)	131 (33.3)	96 (24.7)
Lost to follow-up	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (1.8)
Withdrawn consent	4 (1.0)	5 (1.3)	10 (2.6)
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months) [h]	31.61 (1.91 - 45.70)	32.36 (6.18 - 42.84)	30.36 (0.03 - 43.60)
Median (95% CI) duration of follow-up in all patients (months) [i]	32.56 (31.57 - 33.71)	33.18 (31.74 - 34.53)	32.23 (30.42 - 33.71)

a The HR was calculated using a Cox proportional hazards model adjusting for treatment arm, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs all others), ECOG (0 vs 1), and MVI (yes vs no). An HR < 1 favors either the T300+D arm or the D arm compared with the S arm in terms of being associated with a longer OS.

b T300+D vs S (primary objective in HIMALAYA). Statistical significance for T300+D vs S was based on a 2-sided interim p < 0.0398 (overall alpha 4.9%), as defined in the MTP (see Section 2.7.3.1.2.1.6).

c D vs S (key secondary objective in HIMALAYA). The non-inferiority margin for D vs S was 1.08, as defined in the MTP (see Section 2.7.3.1.2.1.6).

d The analysis was performed using a stratified log-rank test adjusting for treatment arm, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs all others), ECOG (0 vs 1), and MVI (yes vs no).

e Calculated using the Kaplan-Meier method.

f Patients confirmed alive in follow-up or on active study treatment at the time of final analysis reported “study completion” on the disposition CRF.

g Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

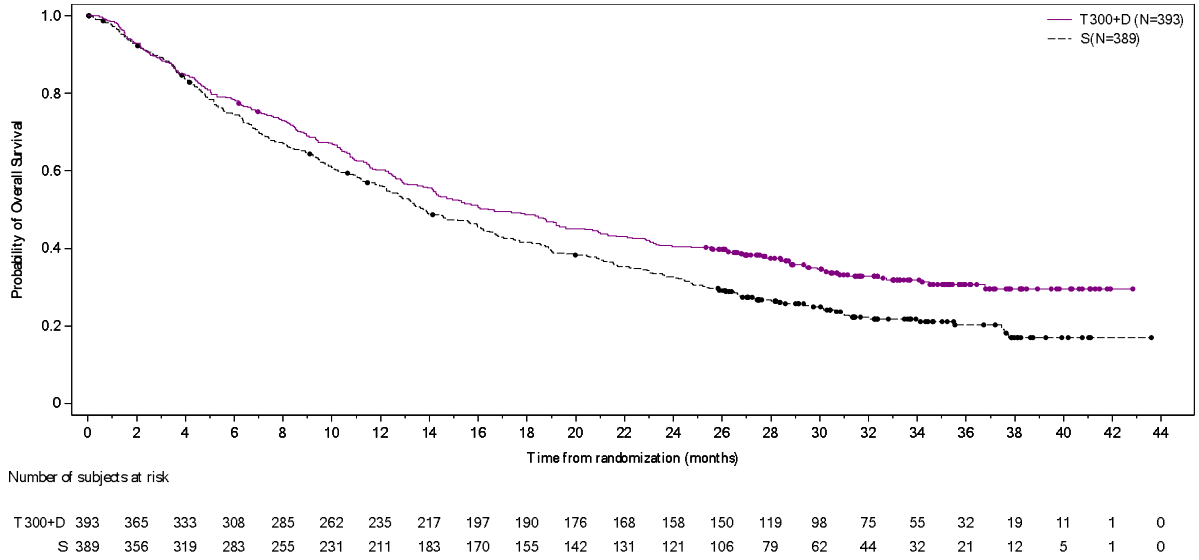
h Median for duration of follow-up is the arithmetic median.

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

Abbreviations: CI, confidence interval; CRF, case report form; D, durvalumab 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FAS, full analysis set; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; MTP, multiple testing procedure; MVI, macrovascular invasion; N, total number of patients; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1 及び表 14.2.1.1.4 から引用

図 6　　T300+D 群及び S 群の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



Abbreviations: Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.3 から引用

D 群と S 群との比較

HIMALAYA 試験の最終解析で、重要な副次目的として D 群と S 群を比較した結果、HR の 95.67% CI は 0.73～1.03 であり、事前に規定した非劣性マージン 1.08 を下回ったことから、S 群に対する D 群の非劣性が示された。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、D 群で 16.56 か月、S 群で 13.77 か月、HR は 0.86 であった（表 6）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した 24 か月時点の生存割合は、D 群で 39.6%、S 群で 32.6%であった。36 か月時点の生存割合の推定値は、D 群で 24.7%、S 群で 20.2%であった。

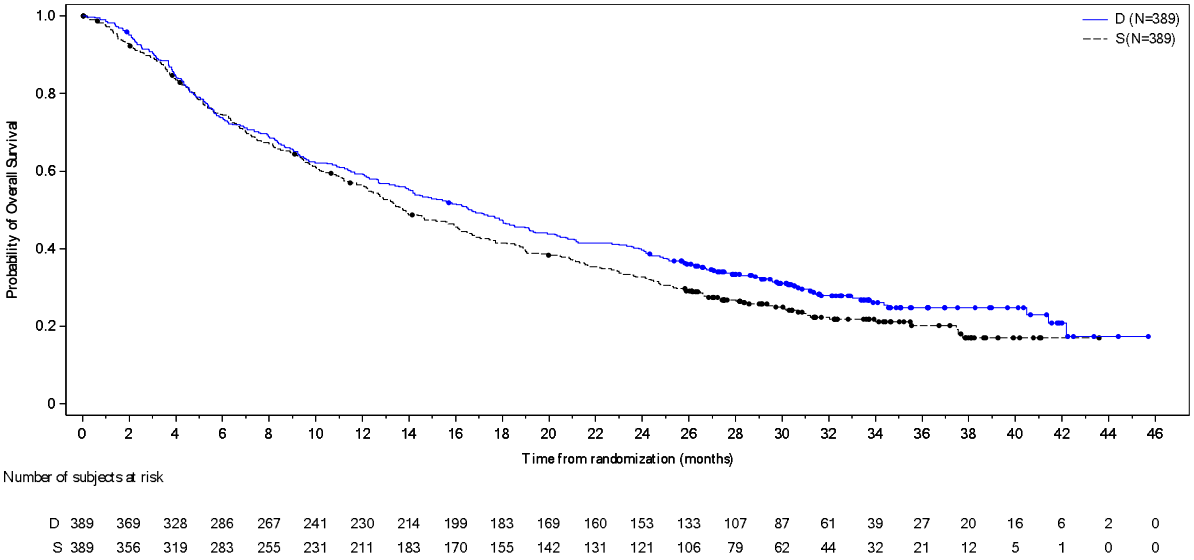
OS について S 群に対する D 群の優越性は示されず、HR は 0.86（95.67% CI：0.73～1.03、p=0.0674）であった（表 6）。

D 群及び S 群の生存曲線はランダム化後約 9 か月時点まで重なっており、この期間中は S 群に対して D 群の OS が下回ることはなかった（図 7）。9 か月時点以降から、D 群の生存曲線は S 群と乖離し、乖離は追跡期間を通じて持続した（図 7）。24 か月及び 36 か月時点の生存割合は

D 群でより高く、S 群と比較して D 群での長期的な OS のベネフィットを裏付けている（表 6）。

事後解析で区分毎の治療効果を D 群と S 群で比較した結果、ランダム化後 9 か月間を通じて、S 群に対して D 群の OS が下回ることはなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.6 参照）。

図 7　　D 群及び S 群の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg Q4W; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily.
HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.4 から引用

全生存期間の感度分析

非比例ハザード性

T300+D 群及び D 群の生存曲線は、S 群から最初に乖離するまでに時間がかかった（上記のとおり、乖離までの期間は、T300+D 群で 4 か月、D 群で 9 か月）。これは、臨床現場でも免疫療法は遅効性であるため、予期されたことである。生存曲線の乖離に時間がかかる点を考慮すると、ハザードが比例性を示さないことが示唆され、OS について S 群に対する T300+D 群及び D 群の HR は、認められたベネフィットの平均推定値として解釈しなければならない。経時的な治療効果を考察するにあたっては、24 か月及び 36 か月時点の生存割合といった他の OS の評価項目も、生存曲線と併せて考慮すべきである。

OS のハザードの比例性の仮定について評価するため、縦軸に log（-log［生存関数］）、横軸に log（ランダム化された日から死亡までの期間）の log-log プロットを作成して検討した。各投与群の log-log プロットで平行線が認められなかったことから、治療の遅効性の根拠が一部示された（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.9 参照）。これは、生存曲線での S 群からの乖離までに時間がかかったこと（T300+D 群で 4 か月、D 群で 9 か月）とも一貫している。

非比例性の仮定について、事後解析で治療と時間の線形相互作用をさらに検討した。S 群に対する T300+D 群（p=0.094［名目上］）又は D 群（p=0.34［名目上］）で有意な線形相互作用は認められなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.7 参照）。本試験ではこのような相互作用を検出できるだけの統計学的な検出力はなかったものの、この仮説検定で非比例性を示す明らかなシグナルは認められなかった。

打ち切りまでの期間の生存曲線

OS イベントと打ち切りを逆にした打ち切りまでの期間の Kaplan-Meier 生存曲線を作成したところ、T300+D 群、D 群、及び S 群の曲線は、ランダム化後 26 か月間は 1 に近いまま推移し、この期間は患者の追跡がほぼ完全にできていたことが示された（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.3 参照）。追跡期間には、T300+D 群、D 群、及び S 群の投与群間で意味のある差は認められず、これは、打ち切り例での追跡期間の中央値（T300+D 群 32.36 か月、D 群 31.61 か月、S 群 30.36 か月）が同様であることからも明らかである（表 6）。

全生存期間の探索的解析

T300+D 群と D 群との比較

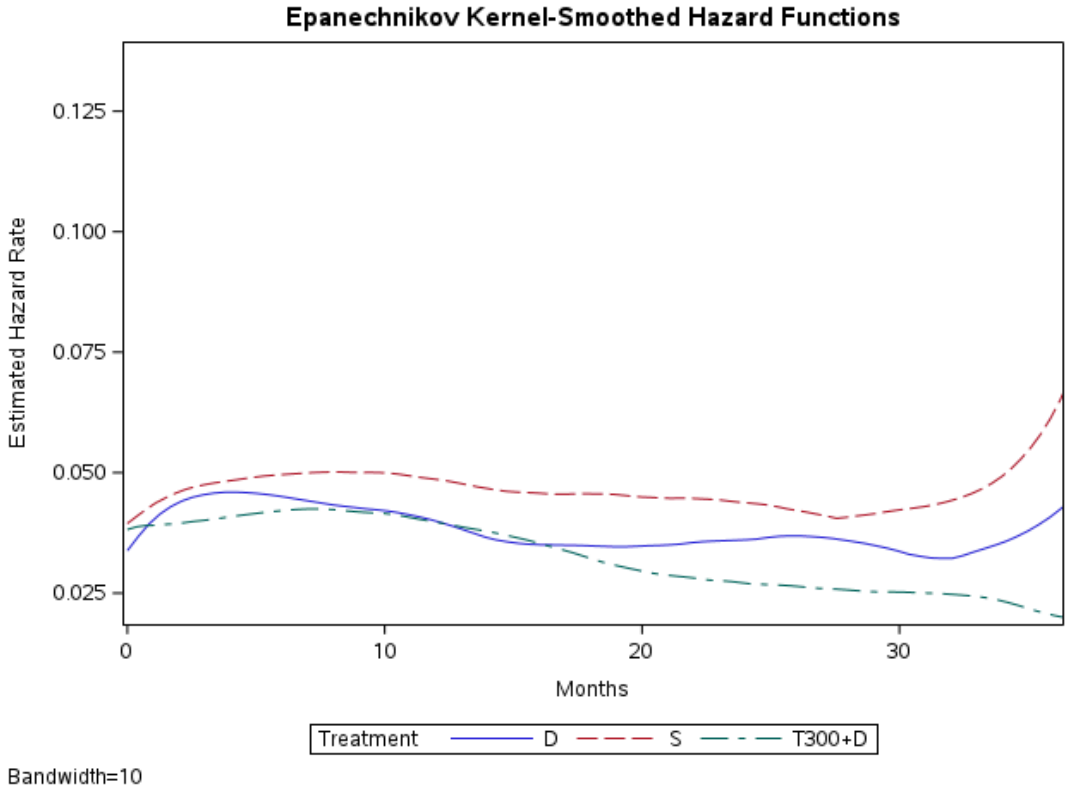
統計解析計画書 4.2.2.1 項（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9 参照）に記載したとおり、T300+D 群と D 群を比較する探索的解析を実施した。

探索的解析で T300+D 群と D 群を比較した結果、HR は 0.90（95% CI：0.76～1.07、層別ログランク検定、両側 p=0.2186［名目上］）であった。時間とともに、D 群に比べて T300+D 群で生存割合が上昇する傾向が認められ、この傾向は 36 か月時点で最も顕著であり、36 か月時点の生存割合の推定値は、T300+D 群で 30.7%、D 群で 24.7%であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.2 及び図 14.2.1.1 参照）。

OS ハザード比のカーネル平滑化推定値

事後解析でカーネル平滑化曲線を検討したところ、T300+D 群の HR 推定値は時間とともに著しく低下した。T300+D 群及び D 群の HR 曲線は、ランダム化後約 18 か月までは類似していたが、その後、T300+D 群の HR 推定値は低下し、D 群を下回った。D 群の HR 推定値は S 群より低かったものの、T300+D 群と同様の低下傾向はみられず、OS の延長にもたらすトレメリムマブとデュルバルマブの併用の意義があらためて示された（図 8）。

図 8　　全生存期間のハザード比のカーネル平滑化推定値（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg Q4W; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.
HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.10 から引用

Max-Combo 解析

非比例ハザード性の影響を検討するため、主要解析と同じ層別因子を用いた層別 max-combo 検定により感度分析を実施し、T300+D 群と S 群及び D 群と S 群を比較した。この感度分析の結果は主要解析と概ね一貫していた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.8 参照）。

BOR サブグループ別の OS

BOR の結果は 2.7.3.3.2.1.2 項に示す。本項では、BOR サブグループ（RECIST version 1.1 を用いた治験責任［分担］医師の評価）別の OS の探索的解析について示す。

BOR サブグループ別の OS のサブグループ解析で T300+D 群と S 群を比較したところ、BOR の各項目と OS の転帰は相関しており、CR/PR、SD、PD のサブグループ順に生存期間の延長が示された（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.10.10 参照）。BOR が CR/PR 及び SD のサブグループの生存曲線は、T300+D 群と S 群で概ね類似していたが、T300+D 群では、長期追跡調査中の患者において効果の持続（tail effect）が示唆され、BOR が CR/PR のサブグループでは、ランダム化後約 31 か月から、BOR が SD のサブグループではランダム化後約 25 か月から、効果の持続が認められた。BOR が PD のサブグループでは、T300+D 群の生存曲線はランダ

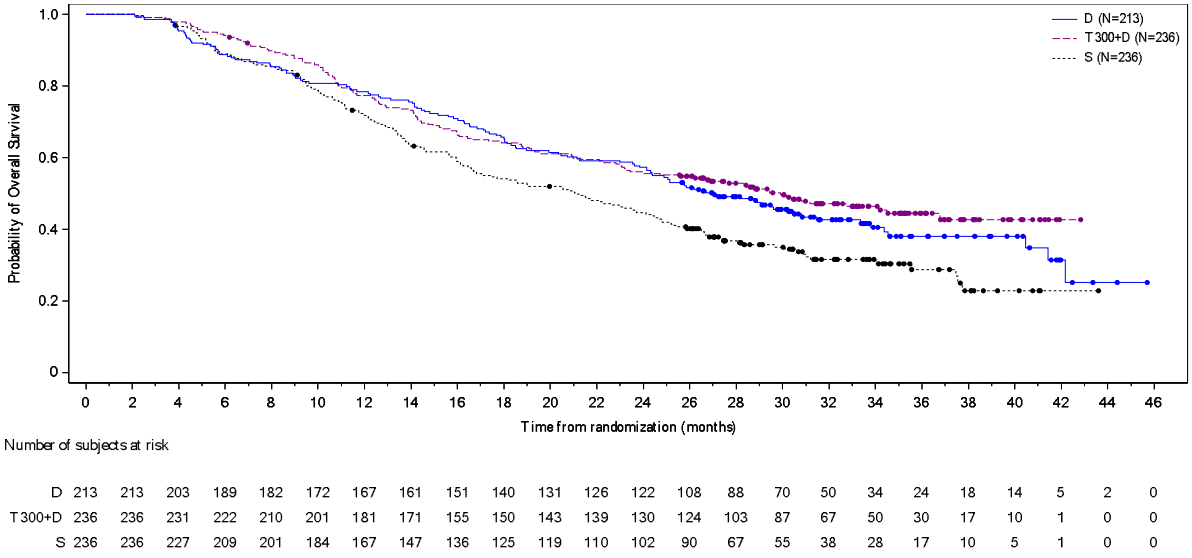
ム化後最初の 1 か月以内に S 群と乖離し始め、乖離は追跡期間を通じて持続した（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.10.10 参照）。

また、BOR サブグループ別の OS のサブグループ解析で D 群と S 群を比較した（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.10.11 参照）。T300+D 群と S 群との比較で認められた傾向と同様に、D 群で BOR の各項目と OS の転帰は相関しており、CR/PR、SD、PD のサブグループ順に生存期間の延長が示された。BOR が PD のサブグループでは、D 群の生存曲線はランダム化後最初の 1 か月以内に S 群から乖離し始め、乖離は追跡期間を通じて持続した。一方、T300+D 群とは相違し、BOR が CR/PR 及び SD のサブグループでは、D 群及び S 群の生存曲線の乖離は認められず、生存曲線の後半での明らかな効果の持続（tail effect）も示されなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.10.11 参照）。

以上、T300+D 群及び D 群の BOR が PD のサブグループでは、S 群の同じサブグループに比べて OS の転帰は良好であった。そのため、S 群と比較して T300+D 群及び D 群では、病勢進行がみられた後も生存期間の延長をもたらす可能性が示唆された。

病勢コントロールが得られたサブグループ（BOR が CR/PR 又は SD）の生存曲線では、S 群に比べて、T300+D 群及び D 群で明らかな OS の延長が認められた（図 9）。T300+D 群の生存曲線はランダム化後 4 か月時点から S 群と乖離し始め、D 群の生存曲線はランダム化後 9 か月時点から S 群と乖離した。さらに、D 群と比較して T300+D 群では、ランダム化後 24 か月時点から生存曲線の後半に効果の持続（tail effect）が確認され（図 9）、D 群と比較して T300+D 群では長期的な生存期間がさらに延長する所見も得られた。

図 9　　最良総合効果が CR/PR 又は SD であった患者での全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



Abbreviations: CR, complete response; D, durvalumab 1500 mg; Q4W, every 4 weeks; PR, partial response; S, sorafenib 400 mg twice daily; SD, stable disease; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

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

病勢進行の判定後に治験薬が投与された患者での全生存期間

RECIST version 1.1 に基づき PD と判定された後に少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた患者は、T300+D 群で 182 例、D 群で 188 例、S 群で 192 例であった。データの登録ミスにより、T300+D 群で治験薬を再投与した患者 1 例では、再投与前の初回 PD の時期を解析に含めなかった。その結果、当該患者は、PFS の解析で打ち切りとなり、PD 判定後に治験薬が投与された患者に関する以下のサブグループ解析でも対象から除外されたが、主要解析、多重検定手順、又はデータ全体の解釈に意味のある影響はなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.9.2 項参照）。

いずれの投与群でも、治験薬の投与を継続した患者では、投与を受けなかった患者と比較して OS の延長が認められた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.2 及び表 14.2.1.1.3 参照）。免疫療法を受けた群（T300+D 群及び D 群）では、S 群に比べて OS の中央値が延長し、生存割合が高かった。12 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 69.8%、D 群で 75.0%、S 群で 66.0%、18 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 53.8%、D 群で 59.5%、S 群で 50.8%、24 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 42.9%、D 群で 48.3%、S 群で 39.8%、36 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 26.8%、D 群で 24.6%、S 群で 23.9%であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書表 14.2.1.1.2 参照）。

PD と判定された後に治験薬が投与された患者における OS のスイマープロットを第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Figure IEMT 0197.1 に示す。全体で、HIMALAYA 試験で免疫療法を受けた群の約 50%が、RECIST version 1.1 に基づき PD と判定された後も治験薬の投与を継続していたことから、治験責任（分担）医師の評価に基づく臨床的ベネフィットが患者に引き続き認められており、病勢進行が治療抵抗性を意味するものではないことが示唆された。

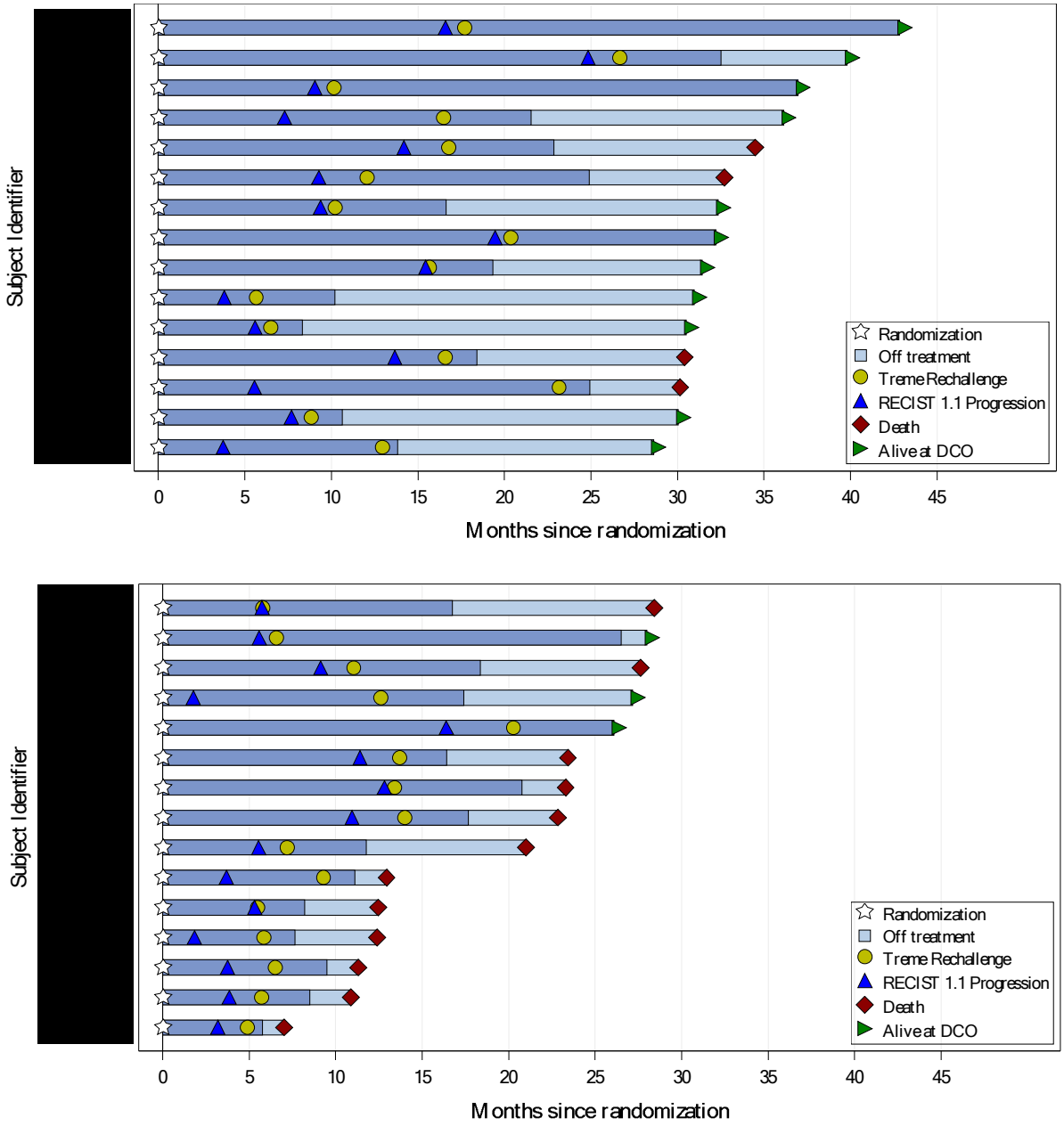
併用療法群で再投与を受けた患者での全生存期間

T300+D 群で再投与を受けた 30 例では、OS の中央値は 30.42 か月（95% CI：23.43～算出不能）であり、12 か月時点の生存割合は 90.0%（95% CI：72.1～96.7）、18 か月時点の生存割合は 80.0%（95% CI：60.8～90.5）、24 か月時点の生存割合は 66.7%（95% CI：46.9～80.5）、36 か月時点の生存割合は 33.3%（95% CI：12.9～55.4）であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書表 14.2.1.5 参照）。T300+D 群で併用療法の再投与を受けた患者 30 例における OS のスイマープロットを図 10 に示す。

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

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

図 10　　T300+D 群で併用療法の再投与を受けた患者（30 例）における全生存期間のスイマープロット（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



Progressive disease (indicated by triangles) was determined by Investigator assessment per RECIST version 1.1.
Abbreviations: DCO, data cut-off; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.
第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Figure IEMT 0197.2 から引用

2.7.3.3.2.1.2 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR）

最終のデータカットオフ時点で、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく ORR は、T300+D 群で 20.1%、D 群で 17.0%、S 群で 5.1%であった（表 7）。

T300+D 群又は D 群では S 群に比べて奏効が認められる傾向が高く、T300+D 群と S 群とのオッズ比は 4.69（95% CI：2.85～8.04、p<0.0001［名目上］）であり、T300+D 群で良好であった。D 群と S 群とのオッズ比は 3.80（95% CI：2.29～6.57、p<0.0001［名目上］）であり、D 群で良好であった。ただし、本試験ではこの比較を行うための十分な患者数を確保しておらず、ORR の解析で多重性の調整も実施しなかった点に留意する必要がある。以上のデータより、T300+D 併用療法又は D 単剤療法を受けた患者では、S 単剤療法を受けた患者に比べて奏効が得られる可能性が高いことが支持された。

表 7　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく客観的奏効率（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）

Treatment arm	N	Number of patients with response [a]	Response rate (%)	Comparison between arms		
				Odds ratio [b]	95% CI	2-sided p-value
D	389	66	17.0	3.80	2.29, 6.57	<0.0001
T300+D	393	79	20.1	4.69	2.85, 8.04	<0.0001
S	389	20	5.1	-	-	-

a Responses include only confirmed responses.

b Comparator arm for the odds ratio is S.

The analysis was performed using a logistic regression model adjusted for treatment with factors for etiology of liver disease, ECOG PS, and MVI.

An odds ratio > 1 favors IO treatment arms.

Abbreviations: CI, confidence interval; D, durvalumab 1500 mg Q4W; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IO, immuno-oncology; MVI, macrovascular invasion; N, total number of patients; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.4.1.1.2 から引用

FAS で、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく BOR が CR 又は PR であった患者の割合は、T300+D 群で 20.1%、D 群で 17.0%、S 群で 5.1%に認められた。CR であった患者はデュルバルマブを投与した各群のみで認められ、T300+D 群で 12 例（3.1%）、D 群で 6 例（1.5%）であった。奏効が認められた患者のうち、PR であった患者は、S 群に比べて T300+D 群及び D 群で数値的に多く、T300+D 群で 67 例（17.0%）、D 群で 60 例（15.4%）、S 群で 20 例（5.1%）に認められた（表 8）。特に、BOR が CR 又は PR であった患者の数は、T300+D 群（79 例）では S 群（20 例）の約 4 倍であった。

非確定奏効に基づく BOR の解析は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1 を参照のこと。

表 8　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく最良総合効果（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）

Response status	BOR	Number (%) of patients		
		D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)
Response	Total	66 (17.0)	79 (20.1)	20 (5.1)
	Complete response	6 (1.5)	12 (3.1)	0
	Partial response	60 (15.4)	67 (17.0)	20 (5.1)
Non-response	Total	323 (83.0)	314 (79.9)	369 (94.9)
	Stable disease	147 (37.8)	157 (39.9)	216 (55.5)
	Progression	160 (41.1)	141 (35.9)	118 (30.3)
	RECIST progression	143 (36.8)	117 (29.8)	91 (23.4)
	Death	17 (4.4)	24 (6.1)	27 (6.9)
	Not evaluable	16 (4.1)	16 (4.1)	35 (9.0)

Abbreviations: BOR, best objective response; D, durvalumab 1500 mg Q4W; N, total number of patients; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.
HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1.9 から引用

D 群及び S 群に比べて T300+D 群では、いずれの病因においても、標的病変サイズの縮小が認められた患者の割合は高く、標的病変の最大腫瘍縮小効果が大きかった（第 5 部 5.3.5.3.6 項 Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Figure IEMT 0194.1～Figure IEMT 0194.3 の Waterfall プロット参照）。ALBI スコアが 1 及び ALBI スコアが 2 のサブグループでは、標的病変の縮小及び最大腫瘍縮小効果で、T300+D 群に良好な傾向が同様に認められた（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Figure IEMT 0194.4～Figure IEMT 0194.9 の Waterfall プロット参照）。

PD の判定後に治験薬が投与された患者では、いずれの投与群でも、ほとんどの患者で認められた標的病変のコントロール度は、PD 判定後の治療に関して事前に規定した基準と一貫していた（すなわち、いずれの投与群でも、患者に引き続き臨床ベネフィットが認められると治験責任［分担］医師が判断した場合は、PD の判定後も投与を可能とした。2.7.3.1.2.1.2 項参照）。これらの患者でも、標的病変の縮小及び最大腫瘍縮小効果で、T300+D 群に良好な傾向が認められた（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Figure IEMT 0194.13～Figure IEMT 0194.15 の Waterfall プロット参照）。

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

FAS で、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく客観的奏効が認められてからの DOR の中央値は、D 群（16.82 か月）及び S 群（18.43 か月）に比べて T300+D 群（22.34 か月）で長かった（表 9）。また、S 群と比較して T300+D 群及び D 群で DOR の 75%点推定値にベネフィットが認められ、T300+D 群及び D 群の推定値は算出不能であった。

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく奏効が認められてから、12 か月時点で奏効が持続していた患者の割合は、T300+D 群で 65.8%、D 群で 57.8%、S 群で 63.2%であった（表 9）。

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく TTR の中央値は、S 群に比べて T300+D 群及び D 群で約 1 か月短く、T300+D 群で 2.17 か月、D 群で 2.09 か月、S 群で 3.78 か月であった（表 9）。

上記に示したとおり、T300+D 群では、S 群に比べて BOR が CR 又は PR であった患者が多く、DOR 及び TTR の結果より、奏効例では速やかに奏効が認められ、その奏効は持続していた。

表 9　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価（確定奏効）に基づく奏効期間及び客観的奏効までの期間（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）

Study Analysis set (DCO)	HIMALAYA FAS (Final Analysis)		
	Investigator per RECIST version 1.1 [a]		
Response assessment	D (N = 66)	T300+D (N = 79)	S (N = 20)
Patients with objective response, n (%)	38	44	13
DOR from onset of response (months) [b, c]			
25th percentile	7.43	8.54	6.51
Median	16.82	22.34	18.43
75th percentile	NR	NR	25.99
Percentage remaining in response [c]			
At 6 months	81.8	82.3	78.9
At 12 months	57.8	65.8	63.2
TTR from randomization (months)			
25th percentile	1.87	1.84	1.89
Median	2.09	2.17	3.78
75th percentile	3.98	3.98	8.44

a Confirmed responses only.

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

c Calculated using the Kaplan-Meier method.

Abbreviations: CR, complete response; D, durvalumab 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; DOR, duration of response; FAS, full analysis set; N, total number of patients; n, number of patients in a treatment arm; NR, not reached; PR, partial response; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W; TTR, time to response.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.7.1.1.3 から引用

2.7.3.3.2.1.4 無増悪生存期間（PFS）

PFS は多重検定手順に含めていないため、多重性の調整を実施せず、名目上の有意水準 5%で統計学的検定を実施した（2.7.3.1.2.1.6 参照）。

FAS での Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（RECIST version 1.1 を用いた治験責任［分担］医師の評価）は、T300+D 群で 3.78 か月、D 群で 3.65 か月、S 群で 4.07 か月であり、S 群に対する T300+D 群の HR は 0.90（95% CI：0.77～1.05、p=0.1625［名目上］）であり、S 群に対する D 群の HR は 1.02（95% CI：0.88～1.19、p=0.7736［名目上］）であった（表 10 及び図 11）。

生存曲線の後半に認められた効果の持続（tail effect）と同様に、最終データカットオフ時点で客観的な病勢進行又は死亡が認められていなかった患者の割合は、D 群（8.2%）及び S 群（4.9%）に比べて T300+D 群（12.5%）で高かった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1 参照）。

探索的解析の結果、T300+D 群及び D 群の PFS は同程度であり、IWRS による層別因子で調整した HR は 0.89（95% CI：0.76～1.04、層別ログランク検定、両側 p=0.1386［名目上］）であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.2 参照）。

表 10　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく無増悪生存期間（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）

	Number (%) of patients		
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	S (N = 389)
Hazard ratio (D vs S and T300+D vs S)	1.02	0.90	-
95% CI for hazard ratio	0.88 - 1.19	0.77 - 1.05	-
2-sided p-value	0.7736	0.1625	-
Median PFS (months) [a]	3.65	3.78	4.07
95% CI for median PFS [a]	3.19 - 3.75	3.68 - 5.32	3.75 - 5.49
Total PFS events, n (%) [b]	345 (88.7)	335 (85.2)	327 (84.1)
Median (range) duration of follow-up in all patients (months)	3.61 (0.03 - 44.02)	3.75 (0.03 - 41.46)	3.75 (0.03 - 33.41)
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	27.63 (0.03 - 44.02)	27.55 (0.03 - 41.46)	1.95 (0.03 - 33.18)

a Calculated using the Kaplan-Meier technique.

b Patients who had not progressed or died, or who progressed or died after 2 or more missed visits, were censored at the latest evaluable RECIST version 1.1 assessment, or Day 1 if there were no evaluable visits. Patients who have no evaluable visits or baseline data were censored at Day 1 unless they died within 2 visits of baseline. Patients who die without tumor progression will be censored at the time of death.

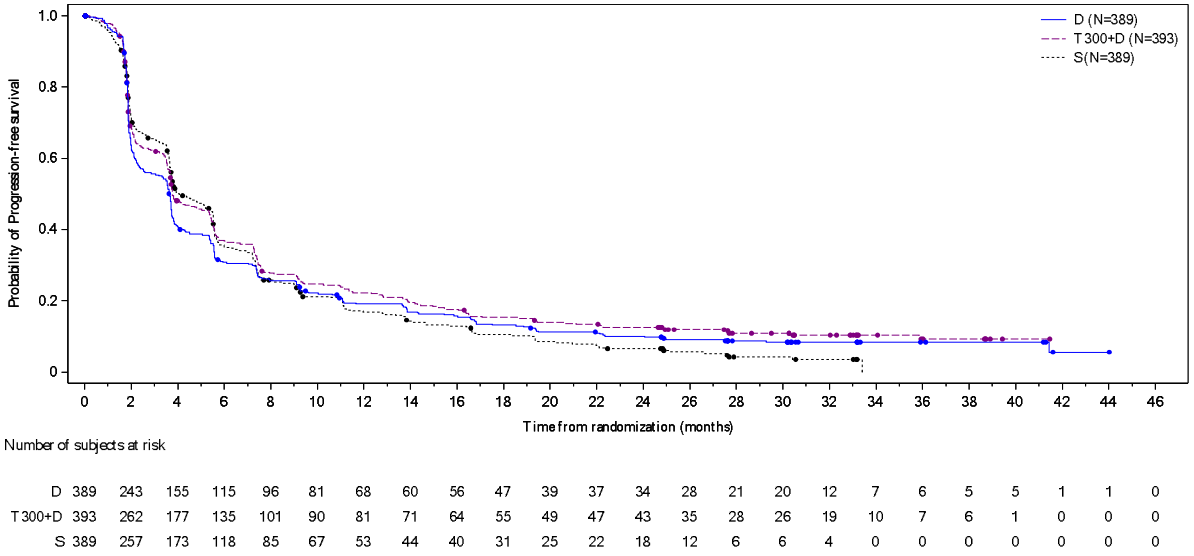
Progression determined by Investigator assessment. Lost to follow up is defined as patients who have no RECIST version 1.1 progression or death at the time of the DCO and have a termination status of 'Lost to follow-up' from the Disposition module. Withdrawn consent is defined as patients who have no RECIST version 1.1 progression or death at the time of DCO and whose termination Status is 'Withdrawn consent' on the Disposition module. The analysis methods used to obtain the hazard ratio, confidence interval and 2-sided p-value are the same as for the primary OS analysis.

A hazard ratio of < 1 favours IO treatment arms to be associated with a longer progression-free survival than sorafenib.

Abbreviations: CI, confidence interval; D, durvalumab 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; IO, immuno-oncology; N, total number of patients; n, number of PFS events; OS, overal survival; PFS, progression-free survival; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1 から引用

図 11　　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



Abbreviations: D, durvalumab 1500 mg Q4W; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.4 から引用

2.7.3.3.2.1.5 患者報告アウトカム（PRO）

PRO の回答率及びベースラインのスコア

EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-HCC18 の回答率は、いずれの投与群でもベースライン時に比較的高く（約 80%）、その後、EORTC QLQ-C30 の回答率は約 60%まで、EORTC QLQ-HCC18 の回答率は約 63%まで低下した。全期間を通じて EORTC QLQ-HCC18 の回答率は、T300+D 群で 72.7%、D 群で 82.8%、S 群で 80.8%であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.9.6 参照）。全期間を通じて EORTC QLQ-C30 の回答率は、T300+D 群で 76.1%、D 群で 83.4%、S 群で 80.9%であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.17 参照）。

ベースライン時の EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-HCC18 の全般的な健康状態／QoL 及び身体機能のスコアは、投与群間で類似していた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.1 及び表 14.2.9.1 参照）。

全般的な健康状態／健康関連 QoL、機能尺度、及び症状尺度の悪化までの期間

T300+D 群では、S 群と比べて全てのスコアで悪化までの期間の中央値が長く、悪化までの期間に投与群間で名目上の有意な差が認められた項目は、EORTC QLQ-C30 の全般的な健康状態／QoL（T300+D 群 7.5 か月、S 群 5.7 か月、HR：0.76、p=0.0306）、身体機能（T300+D 群 12.9 か月、S 群 7.4 か月、HR：0.68、p=0.0020）、役割機能（T300+D 群 9.3 か月、S 群 7.1 か月、HR：0.70、p=0.0308）、疲労（T300+D 群 7.4 か月、S 群 5.4 か月、HR：0.71、p=0.0026）、悪心（T300+D 群 25.0 か月、S 群 11.0 か月、HR：0.65、p=0.0033）、食欲不振（T300+D 群 12.6 か月、S 群 6.9 か月、HR：0.59、p<0.0001）、下痢（T300+D 群 19.6 か月、S 群 5.6 か月、HR：

0.40、p<0.0001）、EORTC QLQ-HCC18 の腹痛（T300+D 群 16.8 か月、S 群 8.9 か月、HR：0.61、p=0.0008）及び腹部膨満（T300+D 群 20.9 か月、S 群 11.1 か月、HR：0.74、p=0.0431）であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.4、表 14.2.8.5、表 14.2.8.6、及び表 14.2.9.2 参照）。

D 群では、S 群と比べて全てのスコアで悪化までの期間の中央値が長く、悪化までの期間に投与群間で名目上の有意な差が認められた項目は、EORTC QLQ-C30 の全般的な健康状態／QoL（D 群 7.4 か月、S 群 5.7 か月、HR：0.77、p=0.0300）、身体機能（D 群 14.1 か月、S 群 7.4 か月、HR：0.66、p=0.0008）、疲労（D 群 6.9 か月、S 群 5.4 か月、HR：0.75、p=0.0162）、食欲不振（D 群 11.1 か月、S 群 6.9 か月、HR：0.60、p<0.0001）及び EORTC QLQ-HCC18 の腹痛（D 群 14.1 か月、S 群 8.9 か月、HR：0.67、p=0.0022）であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.4、表 14.2.8.5、表 14.2.8.6、及び表 14.2.9.2 参照）。

全般的な健康状態／健康関連 QoL、機能尺度、及び症状尺度のベースラインからの変化

ベースライン時、全般的な健康状態の平均スコアは投与群間で類似していた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.7 参照）。治験薬の投与後、EORTC QLQ-C30 の全般的な健康状態／QoL、身体機能、疲労、食欲不振、及び悪心、EORTC QLQ-HCC18 の肩痛、腹痛、及び腹部膨満では、S 群に比べて T300+D 群及び D 群でベースラインからの変化が小さかった（すなわち、健康状態が良好であり、総体的な症状が緩和された）。

以上より、S 群に比べて T300+D 群及び D 群では、ベースラインから機能が改善し、症状が緩和されたことから、T300+D 療法又は D 療法における治療レジメンは、患者にとって忍容性が良好であることが示唆された（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.1、表 14.2.8.2、表 14.2.8.3、及び表 14.2.9.1 参照）。

全般的な健康状態／健康関連 QoL、機能尺度、及び症状尺度の改善率

T300+D 群と S 群のオッズ比は、疾患関連症状、身体機能、及び全般的な健康状態／QoL で高く、臨床的に意味のある改善（オッズ比が 1 超）が示され、EORTC QLQ-C30 の認知／社会機能、不眠、疲労、及び下痢、EORTC QLQ-HCC18 の疲労、疼痛、腹部膨満、栄養、体重減少、及び筋力低下で名目上の有意な差（95% CI の下限が 1 超）が認められた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.8.14.1 及び図 14.2.9.5.1.1 参照）。

同様に、D 群と S 群のオッズ比は、疾患関連症状、身体機能、及び全般的な健康状態／QoL で高く、臨床的に意味のある改善（オッズ比 1 超）が示され、EORTC QLQ-C30 の認知／社会機能、不眠、疲労、及び下痢、EORTC QLQ-HCC18 の疼痛、腹部膨満、栄養、及び筋力低下で名目上の有意な差が認められた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.8.14.1 及び図 14.2.9.5.1.1 参照）。

2.7.3.3.2.2 D4190C00022 試験

2.7.3.3.2.2.1 全生存期間（OS）

D4190C00022 試験（FAS）では、Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、D 群（12.91 か月）に比べて T300+D 群（17.05 か月）で長かった（表 11）。T300+D 群の Kaplan-Meier 生存曲線は、ランダム化後／割付け後約 2 か月時点から D 群と明らかに乖離し始めた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 10 参照）。その後、T300+D 群での OS の延長は持続的に認められ、T300+D 群の 12 か月、18 か月、及び 24 か月時点の生存割合の推定値は、いずれも D 群に比べて数値的に高かった（表 11）。

表 11　　全生存期間（D4190C00022 試験、最大の解析対象集団）

Study Analysis set (DCO)	Study D4190C00022 (Parts 2 and 3) FAS (Final Analysis)	
	D (N = 104)	T300+D (N = 75)
Median OS (months) [a]	**12.91**	**17.05**
95% CI for median OS [a]	**8.74 - 16.79**	**10.55 - 22.83**
OS rate at 12 months, % [a]	50.4	57.6
OS rate at 18 months, % [a]	34.0	47.8
OS rate at 24 months, % [a]	26.2	38.3
Deaths, n (%)	78 (75.0)	49 (65.3)
Censored patients, n (%)	26 (25.0)	26 (34.7)
Still in survival follow-up at DCO [b]	20 (19.2)	23 (30.7)
Terminated prior to death [c]	6 (5.8)	3 (4.0)
Lost to follow-up	0	1 (1.3)
Withdrawn consent	3 (2.9)	2 (2.7)
Other	3 (2.9) [d]	0
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months) [e]	23.18 (1.84 - 44.29)	24.61 (0.95 - 35.58)
Median (95% CI) duration of follow-up in all patients (months) [f]	30.06 (23.06 - 39.49)	28.39 (23.85 - 31.54)

a　Calculated using the Kaplan-Meier method.

b　Includes patients known to be alive at the time of data cut-off and patients with survival status unknown who were still in the study.

c　Includes patients with unknown survival status who terminated study participation and patients who were lost to follow-up.

d　'Other' reasons (1 patient each) were psychiatric issues and study compliance, AE, and patient not receiving treatment.

e　Median for duration of follow-up is the arithmetic median.

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

Abbreviations: AE, adverse event; CI, confidence interval; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; FAS, full analysis set; N, total number of patients; n, number of patients per category; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.1、第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Table IEMT 0130.1 から引用

2.7.3.3.2.2.2 客観的奏効率（ORR）及び最良総合効果（BOR）

D4190C00022 試験（FAS）では、確定 ORR（RECIST version 1.1 を用いた BICR 評価）は、T300+D 群（24.0%）で高く、D 群（11.5%）の 2 倍を上回った（表 12）。

対象患者集団が大きく、疾患特性が類似していた HIMALAYA 試験では、T300+D 群の ORR は D 群に比べて数値的に高かった（T300+D 群 20.1%、D 群 17.0%）。D4190C00022 試験での T300+D 群の ORR は HIMALAYA 試験と同程度（24.0%）であったが、D 群の ORR は HIMALAYA 試験と比べて大幅に低かった（11.5%）。ただし、D4190C00022 試験の結果の解釈

にあたっては、D4190C00022 試験は患者数が少なく、T300+D 群と D 群との間にベースラインの疾患特性の不均衡が認められたこと（2.7.3.3.1.3.2 項参照）を考慮しなければならない。

D4190C00022 試験（FAS）で確定奏効を評価した患者のうち、PR を達成した患者の割合は、D 群（11.5%）に比べて T300+D 群（22.7%）で高かった。CR は、T300+D 群の 1 例（1.3%）に認められた（表 12）。

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

D4190C00022 試験（FAS）では、奏効（RECIST version 1.1 を用いた BICR 評価）（確定奏効）が認められてからの DOR の中央値は、T300+D 群及び D 群ともに 1 年を超え、D 群（14.95 か月）に比べて T300+D 群（18.43 か月）で長かった（表 12）。奏効が認められてから、12 か月時点で奏効が持続していた患者の割合は、D 群（56.3%）に比べて T300+D 群（64.6%）で高かった。TTR の中央値は、T300+D 群で 2.28 か月（四分位範囲：1.81～3.68 か月）、D 群で 3.65 か月（四分位範囲：2.71～5.59 か月）であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 38 参照）。

2.7.3.3.2.2.4 無増悪生存期間（PFS）

D4190C00022 試験（FAS）では、データカットオフ時点で、PFS イベント（客観的な病勢進行又は死亡）（RECIST version 1.1 を用いた BICR 評価）が認められた患者の割合は、D 群（85.6%）に比べて T300+D 群（77.3%）で低かった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 32 参照）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、T300+D 群（2.17 か月）及び D 群（2.07 か月）で数値的に同程度であった（表 12）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　HIMALAYA 試験における全生存期間のサブグループ解析

HIMALAYA 試験では、事前に規定した層別因子及びサブグループ（人口統計学的特性、地域、及び疾患特性）間での治療効果の一貫性について評価するため、FAS で OS のサブグループ解析を実施した（2.7.3.1.2.1.6 項参照）。

サブグループ別の S 群に対する T300+D 群の HR は、女性（HR：1.02、95% CI：0.67～1.56）及び HCV 陽性患者（HR：1.06、95% CI：0.76～1.49）以外の事前に規定したサブグループで 1 を下回り、全体集団での OS の解析結果と同様であった（図 12）。同様に、S 群に対する D 群の HR は、HCV 陽性患者（HR：1.05、95% CI：0.75～1.48）のサブグループ以外は、事前に規定したサブグループで 1 を下回った（図 13）。

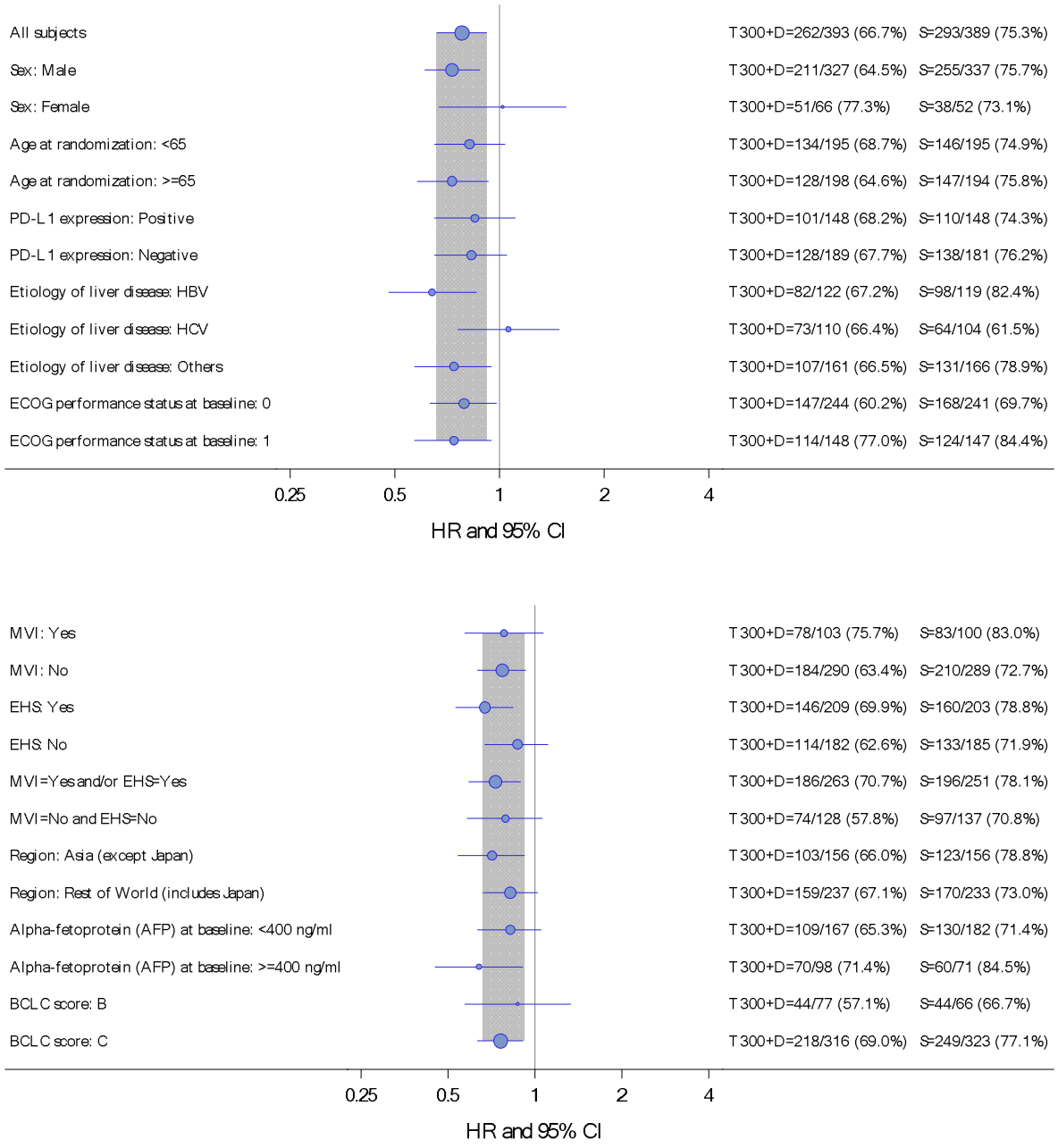
血清中のアルブミンとビリルビンを用いた ALBI スコアは、客観的で測定が簡便なパラメータであるため、肝予備能の評価に広く使用されている手法である（Johnson et al 2015）。事後解析で ALBI スコア別（Grade 1、Grade 2 又は 3）の OS のサブグループ解析を実施したところ、全ての ALBI スコアで一貫して、S 群と比較して T300+D 群で OS のベネフィットが示された（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Table IEMT 0167.1 及び Table IEMT 0167.2 参照）。

ただし、本試験では各サブグループの比較を行うための十分な患者数を確保しておらず、サブグループ解析で多重性の調整も実施しなかった点に留意する必要がある。サブグループ解析では各サブグループの患者数及びイベント数が少なくなることから、HR の点推定値は不確実性が大

きくなり、その信頼区間の幅が広がる。例えば、女性のサブグループでは患者数が少なかった（100 例未満）ことから、95%信頼区間の幅が広かった。

肝疾患の病因（確定 HBV、確定 HCV、その他の病因）に関して、HCV 陽性患者のサブグループでベースラインの共変量について事後解析を実施した結果、HCC 患者で既知の予後因子（EHS 及び ALBI スコア）に不均衡が特定され、これらの不均衡を調整したところ、T300+D 群で良好な HR が認められた（HR：0.89）。特定された予後因子で調整すると、他の病因のサブグループ等でも T300+D 群で良好な HR が示された（全体集団：0.76、HBV 陽性患者：0.64、その他の病因：0.77）。重要な点は、特定された予後因子の調整によって FAS の HR に意味のある影響はみられなかったことであり、本試験全体としては HCC の予後因子が類似していることが裏付けられた（第 5 部 5.3.5.3.6 項　Summary-of-Clinical-Efficacy-Supplementary-Outputs Table IEMT0199.1 参照）。

図 12　　全生存期間のサブグループ別のフォレストプロット（T300+D 群対 S 群）
（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）



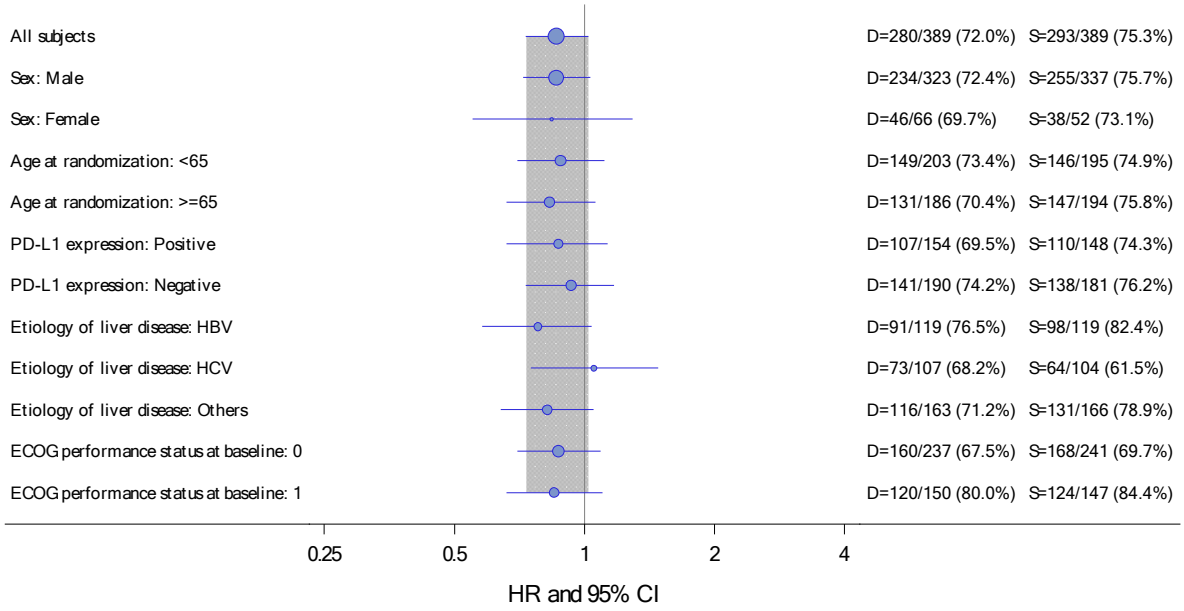
A hazard ratio < 1 implies a lower risk of death for T300+D.

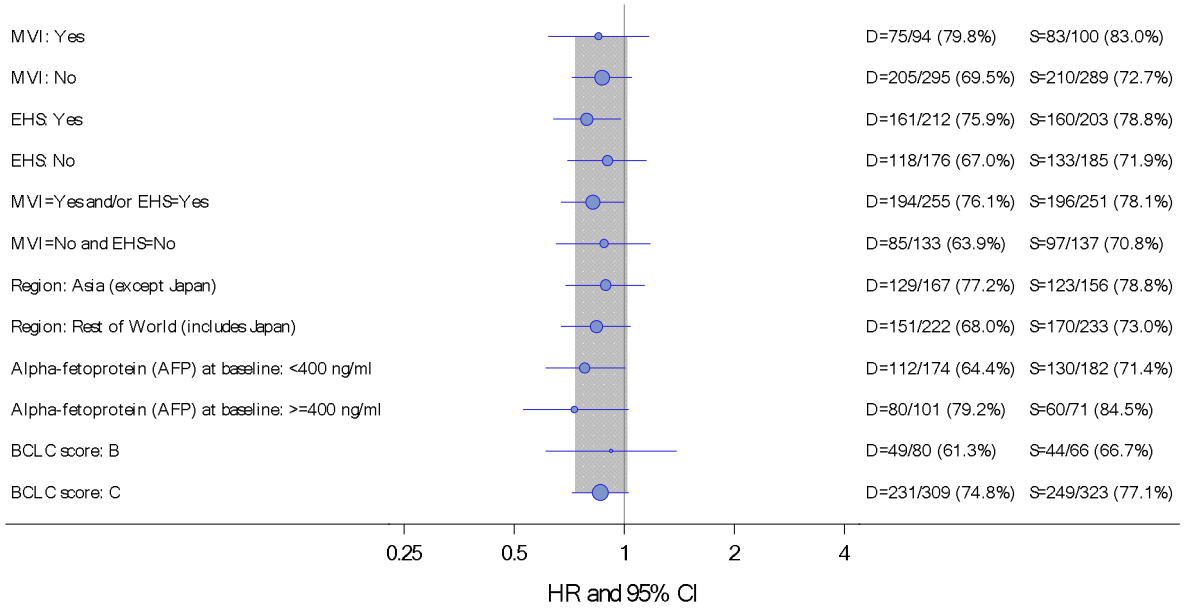
Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all patients) hazard ratio.

Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; MVI, macrovascular invasion; PD-L1, programmed cell death ligand 1; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.2 から引用

図 13　　全生存期間のサブグループ別のフォレストプロット（D 群対 S 群）（HIMALAYA 試験、最大の解析対象集団）





A hazard ratio < 1 implies a lower risk of death for D.
Size of circle is proportional to the number of events. Grey band represents the 95% confidence interval for the overall (all patients) hazard ratio.

Abbreviations: BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, confidence interval; D, durvalumab 1500 mg Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; MVI, macrovascular invasion; PD-L1, programmed cell death ligand 1; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.2 から引用

2.7.3.3.3.2 D4190C00022 試験における全生存期間のサブグループ解析

D4190C00022 試験（FAS）では、以下の層別因子及びベースラインの疾患特性により規定したサブグループについて、OS のサブグループ解析を実施した：ソラフェニブ/VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の前治療歴（一次治療、二次治療）、地域（日本を除くアジア、世界のその他の地域［日本を含む］）、肝疾患の病因（HBV、HCV、未感染）、EHS（あり、なし）及び／又は MVI（あり、なし）、AFP（400 ng/mL 未満、400 ng/mL 以上）、及び PD-L1 の発現度（TIP≥1%、TIP<1%）。詳細は D4190C00022 試験の治験総括報告書 11.2.1.1 項を参照のこと。

全てのサブグループで、D 群と比較して T300+D 群で OS の延長が概ね一貫して認められ（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 30 参照）、HIMALAYA 試験の結果と同様であった。

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

適切に実施された 2 つの試験（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験）は、切除不能な HCC に対する一次治療及び二次治療で、T300+D 併用療法の申請用法及び用量におけるデュルバルマブとトレメリムマブの各成分の併用意義に対する明確な評価を支持するものであった。トレメリムマブの単回投与とデュルバルマブの併用によって有効性が高まり、デュルバルマブ単剤よりも臨床的に意味のある改善が裏付けられ、両試験で明らかなベネフィットが認められている（表 12）。

抗 PD-(L)1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体による免疫チェックポイント阻害によって、切除不能な HCC 患者で抗腫瘍効果が得られ、持続的な免疫応答が認められる（El-Khoueiry et al 2017、Finn et al 2020a、Kelley et al 2021、Sangro et al 2013、Wainberg et al 2017、Yau et al 2019b）。CTLA-4 及び PD-1 の経路は重複しておらず、いずれをも標的とすることにより相加的又は相乗的な効果が得られる可能性が考えられる（Pardoll 2012）。本申請の治療レジメンとして、デュルバルマブとトレメリムマブを併用する根拠には、これら 2 種類の異なる免疫抑制経路を阻害することで相加的なベネフィットが得られる点がある（2.7.3.1.2.3.2 項参照）。

T300+D 併用療法では、デュルバルマブ単剤で投与したときと比べて CD4 陽性又は CD8 陽性の T 細胞がいずれも増加し、2 種類の免疫チェックポイントの阻害による作用機序及び相加的特性が支持された（薬力学の結果は 2.7.3.4 項参照）。

- CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の最大細胞数を T300+D 群と D 群で比較したところ（ペアワイズ比較）、統計学的に有意な増加が示された（p<0.01、Wilcoxon 検定）。
- CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の最大細胞数を T300+D 群と D 群で比較したところ（ペアワイズ比較）、統計学的に有意な増加が示された（p<0.01、Wilcoxon 検定）。
- 投与 15 日（単回投与後）の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数の中央値は、BOR が SD 又は PD であった患者に比べて、CR 又は PR であった患者で高く、T300+D 群では、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数の中央値は、D 群、T 群、又は T75+D 群に比べて高かった。

D4190C00022 試験では探索的解析をさらに実施し、T300+D 併用療法及び D 単剤療法が末梢血中の T 細胞受容体のクローン性に及ぼす効果を検討した。T 細胞クローン数の中央値は T300+D 群で高く、奏効及び生存期間と相関していた（薬力学の結果は 2.7.3.4 項参照）。

これらの薬力学データを総合すると、T300+D 併用療法では、D 単剤療法に比べて機能及び構造特異的な免疫細胞サブセットが得られ、臨床効果の違いを裏付ける生物学的根拠が示された。

全生存期間（OS）：デュルバルマブ投与の意義

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

- デュルバルマブはソラフェニブに対する非劣性を示した。ソラフェニブは、切除不能な HCC 患者に対する一次治療として承認され、NCCN ガイドラインで推奨されている。
- さらに、D4190C00022 試験でも、D 単剤療法の生存期間の推定値は、HIMALAYA 試験での D 単剤療法の OS の結果と類似している（表 12）。

全生存期間（OS）：T300+D 併用療法におけるトレメリムマブ投与の意義

トレメリムマブの単回投与は有効性の観点からデュルバルマブ単剤療法を最適化し、デュルバルマブ単剤療法に比べて臨床的に意味のある生存期間の延長をもたらしていた。HIMALAYA 試験のデータは、下記に示した結論を裏付けている（2.7.3.3.2.1.1 項参照）。

- HIMALAYA 試験は、S 群に対する T300+D 群の優越性を検討するために計画され、その後、CheckMate 459 試験（Yau et al 2019a）及び KEYNOTE-240 試験（Finn et al 2020a）のような単剤での免疫療法の第 III 相試験で得られた知見に基づき、S 群に対する D 群の非劣性を検討するよう改訂された。その結果、S 群に対する D 群の非劣性は示されたものの、S 群に対する D 群の優越性は認められなかった（表 6 及び 2.7.3.3.2.1.1 項参照）。
- T300+D 群では、D 群に比べて死亡のリスクが平均して約 10%低下した（表 12）。
- T300+D 群及び D 群の生存曲線は、ランダム化後 24 か月時点から明らかに持続的に乖離し始め、この時点での生存割合は高かった（T300+D 群及び D 群で約 40%）。追跡期間の中央値は、T300+D 群で 32.4 か月、D 群で 31.6 か月であり、この時点で生存曲線は安定し、T300+D 群の生存曲線ではプラトーの始まりが示された（表 6、図 7、及び 2.7.3.3.2.1.1 項参照）。
- HIMALAYA 試験で事前に規定された 18 か月、24 か月、及び 36 か月時点の生存割合は、D 群に比べて T300+D 群で数値的に高く、36 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 30.7%、D 群で 24.7%であり、CTLA-4 阻害薬の単剤療法及び併用療法で期待される長期的な効果の持続（tail effect）がみられた（表 12）。
- T300+D 群の生存曲線は 4 か月時点で S 群と乖離している一方、D 群は 9 か月時点で S 群と乖離していた（図 6 及び図 7）。事後解析で区分毎の治療効果を算出した結果、S 群に対する D 群の OS の HR は、0～9 か月時点で 0.98、9 か月時点以降で 0.77 であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.6 参照）。生存曲線が後半に乖離する特徴は、これまでに知られている単剤での免疫療法のプロファイルと一貫したものである。

- D4190C00022 試験でも同様の結果が報告され、T300+D 併用療法は D 単剤療法と比較して OS のベネフィットが増加することが示された（表 12）。
- 最後に、経時的な HR 推定値の変化を説明するために、カーネル平滑化関数を用いた評価を実施した。カーネル平滑化関数は、最もバイアスの少ない方法である。T300+D 群の HR は、S 群に比べて時間とともに著しく低下した（図 8）。T300+D 群及び D 群の HR 曲線は、ランダム化後約 18 か月までは類似していたが、その後、T300+D 群の HR は低下し、D 群を下回った。これは、CTLA-4 阻害薬の既知の作用機序により、CTLA-4 阻害薬を併用することで、OS の長期的な効果の持続（tail effect）がもたらされることと一貫していた。

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

抗腫瘍効果の評価項目

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

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

無増悪生存期間（PFS）

免疫療法では、増悪が認められた多くの患者で生存転帰の改善が認められるため、進行 HCC に対する免疫療法における PFS は OS に代わる信頼性の高い代替評価項目ではない。
HIMALAYA 試験では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師の評価に基づく PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T300+D 群と D 群で同程度であった。また、探索的解析の結果、T300+D 群及び D 群の PFS は同程度であった（HR：0.89［95% CI：0.76～1.04］、層別ログランク検定、両側 p=0.1386［名目上］）。（2.7.3.3.2.1.4 項参照）。生存曲線の後半に効果の持続（tail effect）が認められたように、最終データカットオフ時点で客観的な病勢進行又は死亡が認められていなかった患者の割合も、S 群（4.9%）に比べて T300+D 群（12.5%）で高かった。

患者報告アウトカム（PRO）

トレメリムマブの単回投与をデュルバルマブと併用することで、PRO の症状、機能、及び健康関連の QoL に臨床的に意味のある改善がもたらされた。EORTC QLQ-C30 の悪心及び EORTC QLQ-HCC18 の腹部膨満でのみ、悪化までの期間の中央値に、S 群に対して T300+D 群で名目上の有意な延長が認められ、D 群ではみられなかった（2.7.3.3.2.1.5 項参照）。

結論：デュルバルマブとトレメリムマブの併用の意義

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

表 12　切除不能な HCC 患者における T300+D の推奨レジメンに関するデータ（HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験、最大の解析対象集団）

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

a Calculated using the Kaplan-Meier method.

b Confirmed responses only.

c Disease control = complete response + partial response + stable disease.

d Response did not require confirmation.

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

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

Abbreviations: BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; CR, complete response; D, durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; FAS, full analysis set; HCC, hepatocellular carcinoma; HR, hazard ratio; N, total number of patients; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; TTR, time to response.

OS：HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1 及び表 14.2.1.2、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.1 から引用

PFS：HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1 から引用

ORR：HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.4.1.1.2、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.3.1 から引用

BOR：HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1.9、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.4.1 から引用

DCR：HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.6.1、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1 から引用

DOR 及び TTR：HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.2.7.1、D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.6.1 から引用

2.7.3.4 推奨用法及び用量に関する臨床情報の解析

T300+D 併用療法（トレメリムマブ 300 mg×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W）が、切除不能な HCC 患者におけるトレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の適切な用法及び用量であることを裏付けるため、HIMALAYA 試験で得られた臨床的に意味のある有効性データを 2.7.3.3.2.1 項に要約し、D4190C00022 試験の参考データを 2.7.3.3.2.2 項に要約する。T300+D レジメンの用量の根拠を 2.7.3.1.2.3 項に要約する。

患者は、病勢進行の確定又は許容できない毒性の発現まで、T300+D 併用療法の投与を継続することが推奨される。引き続き患者にベネフィットが得られる場合は、放射線画像上で病勢進行が認められた後も T300+D 併用療法でのデュルバルマブの投与を可能とした（2.7.3.5 項参照）。

治療開始時、患者の体重は 30 kg を超えていることが望ましい。治療中に患者の体重が 30 kg 以下になった場合、体重に基づく用量（T300+D 併用療法として、トレメリムマブ 4 mg/kg 及びデュルバルマブ 20 mg/kg の併用療法を 1 回、その後デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W の単剤療法）を体重が 30 kg を超えるまで用いることとし、体重が 30 kg を超えた時点から、固定用量であるデュルバルマブ 1500 mg Q4W を投与する（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.4.4.3 項参照）。D4190C00022 試験では、体重に基づく用量（20 mg/kg）と固定用量（1500 mg）でデュルバルマブ投与後の曝露量は同程度であり、20 mg/kg の反復投与後に C_{max} 及び C_{trough} の上昇は認められなかった（D4190C00022 試験の治験総括報告書 11.5.1.2 項参照）。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では、ベースライン時に体重が 30 kg を超えている患者のみを組み入れたため、体重が 30 kg 以下の患者における固定用量の安全性プロファイルは不明である。

薬物動態の結果

デュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態及び曝露–反応関係の臨床薬理解析は、臨床薬理試験の概要に記載する（臨床薬理試験 2.7.2 項参照）。臨床薬理試験の主な結果を以下に要約する。HIMALAYA 試験の結果、T300+D 併用療法（トレメリムマブ 300 mg×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W）が、切除不能な HCC 患者における適切な用法及び用量であることが示された。

- 本用法及び用量で臨床的に意味のある有効性プロファイル及び管理可能な安全性プロファイルが認められた。
- トレメリムマブの単剤療法及びデュルバルマブとの併用療法での薬物動態は、HIMALAYA 試験と様々な固形がん患者を対象とした 16 の参考試験で検討した（臨床薬理試験 2.7.2.2.2 項参照）。検討したトレメリムマブの用量は、300 mg 単回投与、75 mg Q4W、1 mg/kg Q4W、750 mg Q4W、及び 10 mg/kg Q2W であった。投与前及び投与後のトレメリムマブの平均血清中濃度から、トレメリムマブの用量依存性の曝露が示唆される（臨床薬理試験 2.7.2.3.1.1 項参照）。
- デュルバルマブ及びトレメリムマブの母集団薬物動態モデルによる解析の結果、体重（30 kg 超）又はその他の内因性あるいは外因性要因によって、トレメリムマブ 300 mg 又はデュルバルマブ 1500 mg Q4W の用量調整は不要であることが示された（トレメリムマブの母集団薬物動態については臨床薬理試験 2.7.2.3.1.3 項、デュルバルマブの母集団薬物動態については臨床薬理試験 2.7.2.3.2.3 項を参照）。

- 有効性に対する用量効果は明らかであったものの、比較的狭い濃度域及び／又は曝露量−反応曲線でのプラトーの可能性があるため、本用量レベルでの明確な曝露量−反応関係は示されなかった（曝露量と有効性の解析については臨床薬理試験 2.7.2.3.4.1 項、曝露量と安全性の解析については臨床薬理試験 2.7.2.3.4.2 項を参照）。
- 体重と有効性又は安全性の間に明らかな相関は認められず、トレメリムマブ及びデュルバルマブの試験で用いた固定用量は適切であることが示された（臨床薬理試験 2.7.2.3.4.3 項参照）。

薬力学の結果

T 細胞、B 細胞、ナチュラルキラー細胞、及び増殖（Ki67 陽性）T 細胞サブセットといったリンパ球集団の循環量は、D4190C00022 試験でバリデートされたフローサイトメトリー法を用いて測定された。ベースライン時、CD4 陽性 Ki67 陽性及び CD8 陽性 Ki67 陽性の増殖性 T 細胞の循環細胞数の中央値は、4 つの投与群で同程度であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 29 及び図 30 参照）。

CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数の中央値は、投与 15 日に最大となり、T300+D 群、T 群、及び T75+D 群のベースラインの中央値に比べて統計学的に高かった（$p<0.01$、Wilcoxon 符号順位検定）。CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の最大細胞数の中央値を各投与間で比較したところ（ペアワイズ比較）、トレメリムマブの用量に相関して統計学的に有意な増加が示され、CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数の中央値は、T 群で最も高く（96 cells/mm^3）、次いで T300+D 群（51 cells/mm^3）、T75+D 群（36 cells/mm^3）であった（$p<0.01$、Wilcoxon 検定）（D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 29 参照）。

CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞と同様に、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の細胞数の中央値で、投与 15 日に統計学的にベースラインからの最大細胞数の増加が認められた（$p<0.01$、Wilcoxon 符号順位検定）。CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の最大細胞数の中央値は、T300+D 群は T 群と同程度であり、D 群又は T75+D 群に比べて統計学的に高かった（$p<0.01$、ペアワイズ比較、Wilcoxon 検定）（D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 30 参照）。これらの所見から、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞への薬力学的効果は、T300+D 群の患者で最大となり、高用量トレメリムマブが投与された患者では上昇がみられないことが示唆される。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの単剤療法又は併用療法で薬力学的効果が認められたため、増殖性 T 細胞の最大細胞数と臨床効果との関連性を解析した。全投与群の患者を BOR のカテゴリー別に層別化し、投与 15 日の増殖性 T 細胞の細胞数のプロットを作成した。CR 又は PR が認められた患者では、CD8 陽性 Ki67 陽性（CD4 陽性 Ki67 陽性ではない）T 細胞の細胞数の中央値は、SD 及び PD が認められた患者に比べて統計学的に高かった（$p<0.01$、ペアワイズ比較、Wilcoxon 検定）（D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 31 参照）。

これらのデータから、T300+D 併用療法のレジメン又はトレメリムマブが投与された患者では、CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の最大細胞数が認められ、これらの上昇と臨床効果が関連していることが示された。

D4190C00022 試験では探索的解析をさらに実施し、デュルバルマブ及びトレメリムマブの投与が末梢血中の T 細胞受容体のクローン性に及ぼす効果を検討した。拡大 T 細胞クローンの数の中央値は、いずれの投与群でも投与 29 日にトレメリムマブ用量依存性の増加が認められた。拡大 T 細胞クローンの数の中央値の増加に伴って、ORR が上昇し、OS の中央値の延長が認められ、これらは高用量トレメリムマブによるものと考えられた。また、拡大 T 細胞クローンが認められ

た患者の割合は、D 群に比べて T300+D 群及び T 群で高く、次いで T75+D 群で高かった（McCoon et al 2021）。

結論

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の臨床データ全体から得られた所見により、T300+D 併用療法（トレメリムマブ 300 mg×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W）は、HCC に対する全身療法歴がなく、切除不能な HCC 患者に対する治療として適切な用法及び用量であることが確認された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では、病勢進行の確定、許容できない毒性の発現、又はその他の投与中止基準に合致するまで投与を継続することとした。したがって、有効性の持続が示された場合には投与の継続が可能であった。HIMALAYA 試験の主要評価項目である OS は、イベント発生までの期間に基づく解析であるため、効果の持続は有効性の評価に含まれている。

HIMALAYA 試験では、S 群に比べて T300+D 群で生存期間の持続的な延長が示された（2.7.3.3.2.1.1 項参照）。S 群に対する T300+D 群の OS のベネフィットは持続的に認められ、事前に規定された時点での生存割合も、S 群に比べて T300+D 群で高く、18 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 48.7%、S 群で 41.5%、24 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 40.5%、S 群で 32.6%、及び 36 か月時点の生存割合は、T300+D 群で 30.7%、S 群で 20.2%であった。重要なこととして、T300+D 群の 36 か月時点の生存割合は、S 群の 1.5 倍以上であり、長期的な有効性の指標で臨床的に意味のある生存期間の延長が示された（2.7.3.3.2.1.1 項参照）。

OS について S 群に対する D 群の非劣性が示された。Kaplan-Meier 法を用いて推定した 24 か月時点の生存割合は、D 群で 39.6%、S 群で 32.6%、36 か月時点の生存割合の推定値は、D 群で 24.7%、S 群で 20.2%であった（2.7.3.3.2.1.1 項参照）。

ORR 及び DOR といった副次評価項目においても、S 群に対する T300+D 群の臨床効果が裏付けられた（2.7.3.3.2.1.2 項及び 2.7.3.3.2.1.3 項参照）。投与群にかかわらず、BOR は OS の転帰と相関しており、客観的奏効が認められた患者では、BOR が SD 又は PD であった患者に比べて良好な OS の転帰が得られた。T300+D 群の奏効例では、生存期間の延長が認められ、Kaplan-Meier 生存曲線の後半で示されたように、OS の延長は持続すると考えられる。BOR が CR 又は PR であった患者の数は、T300+D 群では S 群の約 4 倍であり、S 群に対して T300+D 群で臨床効果の改善が確認された。さらに、確定 CR が T300+D 群で 12 例に認められたのに対し、S 群ではみられなかったことから、T300+D 併用療法のレジメンによるベネフィットが支持された（2.7.3.3.2.1.2 項参照）。

また、PD が認められた患者では、S 群に比べて T300+D 群で良好な OS の転帰が示されたため（2.7.3.3.2.1.1 項参照）、免疫療法を受けた患者では、BOR が PD であった場合に OS のベネフィットが得られない可能性は考えがたいことが示唆される。

奏効が認められてからの DOR の中央値は、D 群（16.82 か月）及び S 群（18.43 か月）に比べて、T300+D 群（22.34 か月）で数値的に高かった。そのため、奏効例では奏効が長く持続し、また、T300+D 群及び D 群での奏効例の数は、それぞれ S 群の 3～4 倍であった（S 群の奏効例は少ないことに留意する必要がある。2.7.3.3.2.1.3 項参照）。

さらに、T300+D 群及び D 群ではいずれも、PRO の全般的な健康状態／QoL、機能、主な疾患関連症状の悪化までの期間の中央値は、S 群と比較して長かった（2.7.3.3.2.1.5 項参照）。

添付資料

添付資料 A　個々の試験結果の要約：D419CC00002 試験（HIMALAYA 試験）

試験デザイン：

D419CC00002 試験（HIMALAYA 試験）は、全身療法歴がなく、局所療法の適応とならない、切除不能な HCC を有する成人患者を対象として、デュルバルマブ単剤療法及びデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の有効性及び安全性をソラフェニブと比較して評価する、ランダム化非盲検（治験依頼者は盲検下）多施設共同国際第 III 相試験である。患者を以下の 4 つの投与群に 1:1:1:1 の割合でランダムに割り付けた。

- **D 群：**デュルバルマブ 1500 mg Q4W
- **T300+D 群：**トレメリムマブ 300 mg×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg、その後デュルバルマブ 1500 mg Q4W
- **T75+D 群：**トレメリムマブ 75 mg Q4W×4 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W、その後デュルバルマブ 1500 mg Q4W
- **S 群：**ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回

なお、第 I/II 相試験（D4190C00022 試験）で、D 群に比べて T75+D 群での有効性が認められなかったため、T75+D 群への患者の組入れを早期に中止した。

目的：

主要目的は、OS について T300+D 群の有効性を S 群との比較により優越性について評価することとした。重要な副次目的は、OS について D 群の有効性を S 群と比較し、初めは非劣性について、その後は優越性について評価することとした。

人口統計学的特性：

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間で概ね類似しており、切除不能な HCC 患者集団を代表するものであった。

患者：

本試験には、1324 例（D 群 389 例、T300+D 群 393 例、T75+D 群 153 例、S 群 389 例）がランダムに割り付けられ、病勢進行の確定、許容できない毒性の発現、又はその他の投与中止基準に合致するまで、16 か国の 170 施設で 1302 例に治験薬が投与された。

最終データカットオフ時点（2021 年 8 月 27 日）で、114 例（8.8%）が治験薬の投与を継続しており、治験薬の投与を継続していた患者の数は、S 群（5.6%）に比べて D 群（11.4%）及び T300+D 群（11.3%）で約 2 倍であった。最も多く報告された治験薬の中止理由は、客観的な病勢進行であった。有害事象による中止は、T300+D 群（13.4%）又は S 群（16.8%）に比べて D 群（7.8%）で少なかった。

有効性の結果：

T300+D 群の併用療法は、S 群に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の持続的な延長（HR：0.78、96.02% CI：0.65～0.93、p=0.0035）を示し、S 群に比べて T300+D 群で死亡のリスクが平均 22%低下した。OS の中央値は、T300+D 群で 16.43 か月、S 群で 13.77 か月であっ

た。24 か月時点の生存割合は、S 群（32.6%）に比べて T300+D 群（40.5%）で高く、36 か月時点の生存割合は、T300+D 群（30.7%）では S 群（20.2%）の 1.5 倍以上であった。T300+D 群の生存曲線はランダム化後約 4 か月時点から S 群と乖離し始め、乖離は追跡期間を通じて持続した。

S 群に対する D 群の HR の信頼区間の上限は、事前に規定した非劣性マージン 1.08 を下回ったことから（HR：0.86、95.67% CI：0.73～1.03、p=0.0674）、重要な副次目的である S 群に対する D 群の非劣性を示した。OS の中央値は、D 群で 16.56 か月、S 群で 13.77 か月であり、臨床的に意味のある差（2.8 か月）が認められた。D 群及び S 群の生存曲線はランダム化後約 9 か月時点まで重なっており、S 群に対する D 群の非劣性が示された。約 9 か月時点以降から D 群の生存曲線は S 群と乖離し、乖離は追跡期間を通じて持続した。24 か月時点の生存割合は、D 群で 39.6%、S 群で 32.6%、36 か月の時点の生存割合は、D 群で 24.7%、S 群で 20.2%であった。

重要な副次目的である S 群に対する D 群の優越性は示されなかった（HR：0.86、95.67% CI：0.73～1.03、p=0.0674）。

副次評価項目である ORR 及び DOR でも、S 群に対する T300+D 群の臨床効果が裏付けられた。

T75+D 群では、患者の組入れを早期に中止したため、有効性の正式な比較は適切ではないため行わなかった。

安全性の結果：

有害事象の特性は、各投与レジメンの既知の安全性プロファイルと概ね類似していた。有害事象の発現割合は、4 つの投与群で同程度であり、88.9%（D 群）～97.4%（T300+D 群）であった。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、S 群で 84.8%と最も高く、D 群で 52.1%、T75+D 群で 69.7%、T300+D 群で 75.8%であった。重篤な有害事象及び治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、D 群及び S 群に比べて、トレメリムマブを投与した各群で多く報告された。一方、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、T75+D 群（8.6%）、T300+D 群（8.2%）、S 群（11.0%）の投与群間で同程度であり、D 群で 4.1%と最も低かった。

全体的に免疫介在性の有害事象の発現割合は比較的低いものの、トレメリムマブを投与した各群で多く報告された。T300+D 群で報告された、治験薬に関連すると判断された死亡に至った事象の 9 例中 6 例は、免疫介在性の有害事象であり、他の投与群では、死亡に至った免疫介在性の有害事象は報告されなかった。

肝障害の SMQ に分類される有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも概ね同程度であり、トレメリムマブを投与した各群で D 群に比べて上昇は認められなかった（D 群 33.2%、T300+D 群 37.1%、T75+D 群 34.9%、S 群 32.4%）。報告された有害事象は、原疾患と一貫していた。

出血の SMQ に分類される有害事象の発現割合は、全ての投与群で同様であり、トレメリムマブを投与した各群で D 群に比べて上昇は認められなかった（D 群 10.8%、T300+D 群 11.3%、T75+D 群 12.5%、S 群 15.0%）。治験薬に関連すると判断された死亡に至った出血（SMQ）は、S 群で 2 例（0.5%）に認められた。試験期間を通じて、免疫療法を受けた群で治験薬に関連すると判断された出血（基本語）は報告されなかった。

結論：

T300+D 併用療法及び D 単剤療法の治療レジメンで、良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示された。T300+D 併用療法は、S 単剤療法に比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の持続的な延長を示した。有害事象の全体の傾向は、デュルバルマブ及びデュルバルマブ

とトレメリムマブの併用療法での既知の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性に対する懸念は認められなかった。

添付資料 B　個々の試験結果の要約：D4190C00022 試験

試験デザイン：

D4190C00022 試験は、免疫療法歴がなく、ソラフェニブ又はその他の VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤を用いた治療で増悪あるいは不耐容を示した、又は治療を拒否した、進行 HCC を有する成人患者を対象として、デュルバルマブ及びトレメリムマブの単剤療法、並びにデュルバルマブとトレメリムマブ又はベバシズマブの併用療法の安全性、忍容性、及び臨床効果を評価する、非盲検多施設共同国際第 I/II 相試験である。本試験は以下の 6 パートで構成された：パート 1A（用量制限毒性を観察する安全性の観察期間コホート）、パート 1B（有効性ゲーティングコホート）、パート 2A、2B（T300+D 群のみの安全性の観察期間コホート）、パート 3（用量拡大コホート）、及びパート 4、並びに各パートとは別に中国コホート（パート 2A への組入れの終了後に組入れを開始）を設けた。パート 1、2B、及び 4 では、患者をランダム化せずに割り付け、パート 2A、3、及び中国コホートでは、患者をランダムに割り付けた。

なお、D4190C00022 試験の中間解析（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の結果、全てのレジメンで忍容性が示唆されたものの、D 群に比べて T75+D 群で有効性が認められなかったため、パート 3 の T75+D 群への組入れは中止した。

中国コホートは中国国内の申請用に実施しており、本コホートの詳細及び結果は D4190C00022 試験の治験総括報告書を参照のこと。

目的：

主要目的は、有害事象、重篤な有害事象、毒性による治験薬の投与中止、臨床検査パラメータのベースラインからの変化、心電図、及びバイタルサインについて、様々な単剤療法及び併用療法での安全性及び忍容性を評価することとした。副次目的は、OS、ORR、病勢コントロール率、TTR、DOR、TTP、及び PFS の評価項目について、様々な単剤療法及び併用療法での有効性を評価することとした。

人口統計学的特性：

人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間で概ね類似しており、進行 HCC 患者集団として想定されるものであった。

患者：

本試験では、アジア、欧州、及び北米の 9 か国の 43 施設で 433 例が各投与群にランダムに割り付けられ／割り付けられ、病勢進行又は投与中止基準に合致するまで、426 例に治験薬が投与された（以下の括弧内の例数は、ランダムに割り付けた患者数／割り付けた患者数）。

- **T75+D 群**（130 例［パート 1：40 例、パート 2A：39 例、パート 3：45 例、中国人コホート：6 例］）：トレメリムマブ 75 mg（1 mg/kg）×4 回 + デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）Q4W、その後デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W
- **D 群**（107 例［パート 2A：40 例、パート 3：64 例、中国人コホート：3 例］）：デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）Q4W
- **T 群**（74 例［パート 2A：36 例、パート 3：33 例、中国人コホート：5 例］）：トレメリムマブ 750 mg（10 mg/kg）Q4W×7 回、その後 Q12W

- **T300+D 群**（75 例［パート 2B：10 例、パート 3：65 例］）：トレメリムマブ 300 mg（4 mg/kg）×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）、その後デュルバルマブ 1500 mg（20 mg/kg）Q4W
- **D1120+B15 群**（47 例）：デュルバルマブ 1120 mg（15 mg/kg） + ベバシズマブ 15 mg/kg Q3W

最終データカットオフ時点（2020 年 11 月 6 日）で、T75+D 群で 6 例（4.6%）、T300+D 群で 7 例（9.3%）、D 群で 8 例（7.5%）、T 群で 3 例（4.0%）、D1120+B15 群 10 例（21.3%）が治験薬の投与を継続していた。パート 4 には、全身療法歴のない HCC 患者を含めた。

安全性の結果：

- **パート 1（T75+D 群）：**
  パート 1A では用量制限毒性が認められなかった。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は 65%、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は 17.5%、治験薬に関連すると判断された投与中止に至った有害事象は 12.5%であった。
- **パート 2 及び 3（D 群/T 群/T75+D 群/T300+D 群）：**
  治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、T 群 84.1%、T300+D 群 82.4%、T75+D 群 70.7%、D 群 61.4%、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は T 群 52.2%、T75+D 群 45.1%、D 群 44.6%、T300+D 群 43.2%、治験薬に関連すると判断された投与中止に至った有害事象の発現割合は、T 群 20.3%、T75+D 群 14.6%、D 群 13.9%、T300+D 群 13.5%であり、他の 3 投与群に比べて T 群で発現割合が高かった。報告された主な有害事象は、器官別大分類では、胃腸障害及び皮膚および皮下組織障害であり、次いで肝酵素上昇（主にアラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）及び膵酵素上昇（主にアミラーゼ及びリパーゼ）が認められた。トレメリムマブを投与した各群のいずれかで D 群に比べて発現割合が 10%以上高かった有害事象は、そう痒症、下痢、発疹、発熱、リパーゼ増加、及び頭痛であった。トレメリムマブを投与した 3 つの各群で、最もよく認められた治験薬に関連すると判断された有害事象は、そう痒症であった（T 群 40.6%、T300+D 群 39.2%、T75+D 群 25.6%、D 群 19.8%）。免疫介在性の有害事象は、D 群に比べてトレメリムマブを投与した各群で発現割合が高く、免疫介在性の有害事象による死亡が D 群の 2 例（肺臓炎及び肝機能異常）で認められた。
- **パート 4（D1120+B 群）：**
  治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は 70.2%、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は 10.6%、治験薬に関連すると判断された投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.4%であった。最もよく認められた（発現割合 10%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象は、蛋白尿、疲労、及び下痢であった。

有効性の結果：

パート 1：

T75+D 群では、OS の中央値は 12.58 か月、TTP の中央値は 3.68 か月、RECIST version 1.1 に基づく確定 ORR は 20.0%であった。データカットオフ時点で、RECIST version 1.1 に基づく PD 又は死亡が 90.0%の患者に認められた。

パート 2 及び 3：

全般的に、トレメリムマブを投与した各群はいずれも、D 群及び T75+D 群に比べて臨床的に意味のある有効性ベネフィットを得られることが裏付けられた。OS の中央値は、D 群（12.91 か月）及び T75+D 群（11.30 か月）に比べて、T300+D 群及び T 群（いずれも 17.05 か月）で高かった。T300+D 群の生存曲線は、ランダム化後／又は割付け後約 2 か月時点から D 群と乖離し始め、それ以降乖離は持続した。T75+D 群及び D 群の生存曲線では、意味のある乖離は認められず、T75+D 群では D 群に比べて新たな OS の臨床的ベネフィットは示されなかった。RECIST version 1.1 に基づく確定 ORR は、他の 3 投与群（7.2～11.5%）に比べて T300+D 群（24.0%）で高かった。

パート 4：

12 か月時点の生存割合は 71.8%（データカットオフ時点で、OS の中央値は算出不能であった）。RECIST version 1.1 に基づく確定 ORR は 21.3%であり、CR は 1 例（2.1%）、PR は 9 例（19.1%）で認められた。

結論：

デュルバルマブ及びトレメリムマブを単剤療法又は併用療法として投与したときの安全性及び忍容性は、過去の試験で認められたプロファイルと概ね同様であった。同様に、デュルバルマブとベバシズマブの併用療法で忍容性が認められ、各薬剤での既知の安全性プロファイルを示した。いずれの投与群でも新たな安全性に対する懸念は認められなかった。

トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれの単剤療法と比較しても、T300+D 併用療法で良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示された。

T300+D 併用療法により、D 単剤療法に比べて臨床的に意味のある持続したベネフィットが得られた。OS の中央値は、D 群（12.91 か月）及び T75+D 群（11.30 か月）に比べて T300+D 群及び T 群（いずれも 17.05 か月）で長かった。

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]

2.7.4　臨床的安全性
トレメリムマブ／デュルバルマブ

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
取決め 8
本概要に含まれる臨床試験 9
2.7.4.1 医薬品への曝露 12
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験及び併合解析の概要 12
2.7.4.1.1.1.1 安全性データに用いた試験の概要 12
2.7.4.1.1.1.2 安全性データに用いた併合解析の概要 14
2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト 17
2.7.4.1.1.2.1 デュルバルマブ 17
2.7.4.1.1.2.2 トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法 17
2.7.4.1.1.3 非臨床所見 18
2.7.4.1.1.3.1 デュルバルマブの非臨床所見 18
2.7.4.1.1.3.2 トレメリムマブの非臨床所見 18
2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法 18
2.7.4.1.1.4.1 有害事象の収集及び記録 18
2.7.4.1.1.4.2 その他の安全性データの収集及び記録 20
2.7.4.1.1.4.3 データの取り扱い及び解析の方法 20
2.7.4.1.1.5 独立データモニタリング委員会 23
2.7.4.1.1.6 安全性データに用いた主要な試験の詳細 23
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 23
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
2.7.4.2 有害事象 27
2.7.4.2.1 有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 29
2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象 33
2.7.4.2.1.2.1 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 33
2.7.4.2.1.3 死亡 35
2.7.4.2.1.3.1 死亡に至った有害事象 35
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 37
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 39
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 39
2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象 40
2.7.4.2.1.6 免疫介在性の有害事象 43
2.7.4.2.1.6.1 肺臓炎 44
2.7.4.2.1.6.2 肝臓に関連する事象 45
2.7.4.2.1.6.3 胃腸障害 46
2.7.4.2.1.6.4 皮膚炎／発疹 47

2.7.4.2.1.6.5 内分泌障害 48
2.7.4.2.1.6.6 腎臓に関連する事象 52
2.7.4.2.1.6.7 膵臓に関連する事象 53
2.7.4.2.1.6.8 心筋炎 54
2.7.4.2.1.6.9 ニューロパチー／神経筋毒性 55
2.7.4.2.1.6.10 筋炎 56
2.7.4.2.1.6.11 その他の稀な事象／種々の事象 57
2.7.4.2.1.7 注入に伴う反応及び過敏症／アナフィラキシー反応 58
2.7.4.2.1.7.1 注入に伴う反応 58
2.7.4.2.1.7.2 過敏症／アナフィラキシー反応 58
2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 58
2.7.4.2.1.8.1 肝臓に関連する有害事象 58
2.7.4.2.1.8.2 出血に関連する有害事象 59
2.7.4.2.1.9 抗薬物抗体に関連する有害事象 60
2.7.4.2.2 HIMALAYA 試験におけるトレメリムマブとデュルバルマブの併用療法とソラフェニブ単剤療法との安全性プロファイルの比較 60
2.7.4.2.3 副作用 63
2.7.4.2.4 各薬剤の作用 73
2.7.4.2.4.1 T300+D 併用療法の安全性及び忍容性プロファイルに対するトレメリムマブの作用 74
2.7.4.2.5 個別有害事象の文章による説明 77
2.7.4.3 臨床検査値の評価 77
2.7.4.3.1 血液学検査 77
2.7.4.3.1.1 血液学検査値の推移 77
2.7.4.3.1.2 臨床的に重要な個々の血液学検査値の変化 77
2.7.4.3.2 血液生化学検査 79
2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の推移 79
2.7.4.3.2.2 臨床的に重要な個々の血液生化学検査値の変化 79
2.7.4.3.2.3 肝機能検査値異常 82
2.7.4.3.2.4 甲状腺機能検査 83
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 85
2.7.4.4.1 バイタルサイン 85
2.7.4.4.2 心電図 85
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 85
2.7.4.5.1 内因性要因 85
2.7.4.5.1.1 年齢による影響 85
2.7.4.5.1.2 体重による影響 87
2.7.4.5.1.3 ECOG PS による影響 87
2.7.4.5.1.4 ベースラインにおける HCC の疾患特性の影響 87
2.7.4.5.2 外因性要因 88
2.7.4.5.2.1 地域による影響 88
2.7.4.5.3 薬物相互作用 88
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 89

2.7.4.5.4.1 妊娠 89
2.7.4.5.4.2 授乳 89
2.7.4.5.4.3 受胎能・生殖能 89
2.7.4.5.5 過量投与 89
2.7.4.5.6 薬物乱用 89
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 90
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 90
2.7.4.6 市販後データ 90

表目次

表 1 本概要に含まれる臨床試験 9
表 2 本概要に含まれる臨床試験の要約 13
表 3 HCC 併合集団 15
表 4 Pan-tumor 併合集団 16
表 5 有害事象の評価の基準 19
表 6 主要な試験の要約の記載場所 23
表 7 治験薬の曝露量（安全性解析対象集団） 24
表 8 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（安全性解析対象集団） 25
表 9 有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団） 28
表 10 いずれかの併合集団で発現割合 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団） 31
表 11 CTCAE Grade 別の有害事象（安全性解析対象集団） 33
表 12 いずれかの併合集団で発現割合 5%以上の CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（安全性解析対象集団） 34
表 13 死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団） 35
表 14 重篤な有害事象（いずれかの併合集団で発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団） 38
表 15 治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの併合集団で発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団） 40
表 16 治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（いずれかの併合集団で発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団） 41
表 17 免疫介在性の有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団） 43
表 18 有害事象の分類別発現状況（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 62
表 19 併合集団及び CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団） 65
表 20 HIMALAYA 試験の T300+D 群における CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団） 71

表 21 HCC 併合集団における有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団）..... 73
表 22 HCC 併合集団における免疫介在性の有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団）..... 76
表 23 HCC 併合集団で発現割合 2%を超える免疫介在性の有害事象（安全性解析対象集団）..... 77
表 24 臨床的に重要な血液学検査値の変化（安全性解析対象集団）..... 78
表 25 臨床的に重要な血液生化学検査値の変化（安全性解析対象集団）..... 80
表 26 肝機能検査値異常（安全性解析対象集団）..... 83
表 27 治験薬投与下の甲状腺機能検査値異常（安全性解析対象集団）..... 84
表 28 年齢別の有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団）..... 86

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
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCLC	Barcelona clinic liver cancer
CRF	case report form：症例報告書
CTCAE	common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
CTLA-4	cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4
D	durvalumab：デュルバルマブ
D 群	durvalumab 1500 mg Q4W：デュルバルマブ 1500 mg Q4W
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EHS	extrahepatic spread：肝外進展
ES-SCLC	extensive-stage small cell lung cancer：進展型小細胞肺癌
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCC	hepatocellular carcinoma：肝細胞癌
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HDV	hepatitis D virus：D 型肝炎ウイルス
IDMC	Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
ISS	integrated summary of safety
IV	intravenous administration：静脈内投与
LLN	lower limit of normal：基準値下限
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MedDRA	the Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MVI	macrovascular invasion：大血管浸襲
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NSCLC	non-small-cell lung cancer：非小細胞肺癌
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PR	ECG interval measured from the beginning of the P wave to the beginning of the QRS complex：心電図における P 波の開始から QRS 波の開始までの間隔
PS	performance status
Q4W	every 4 weeks：4 週毎
QTc	corrected QT interval：補正 QT 間隔

略語及び専門用語	用語の説明
QTcF	corrected QT interval (Fridericia's formula)：Fridericia 式により補正した QT 間隔
S	sorafenib：ソラフェニブ
S 群	sorafenib 400 mg twice daily：ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
T	tremelimumab：トレメリムマブ
T75+D 群	tremelimumab 75 mg Q4W × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 75 mg Q4W × 4 回 ＋ デュルバルマブ 1500 mg Q4W
T300+D 群	tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 300 mg × 1 回 ＋ デュルバルマブ 1500 mg Q4W
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal：基準値上限
WHO	World Health Organization：世界保健機関

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。

原薬

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

他の文書の相互参照

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

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

臨床試験名及び試験番号

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

本概要に含まれる臨床試験

本概要に含まれる臨床試験を表 1 に示す。

表 1　　本概要に含まれる臨床試験

Study Number and Acronym	Study Title	Data Cut-Off Date	Location in Module 5
Pivotal Study			
D419CC00002 HIMALAYA 評価資料	A Randomized, Open-label, Multicenter Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (HIMALAYA)	27-Aug-2021	5.3.5.1.1
Supportive Studies			
D4190C00022 評価資料	A Study of Safety, Tolerability, and Clinical Activity of Durvalumab and Tremelimumab Administered as Monotherapy, or Durvalumab in Combination with Tremelimumab or Bevacizumab in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma	06-Nov-2020	5.3.5.2.1
D4191C00004 ARCTIC 併合解析用試験	A Phase III, open-label, randomized, multi-center, international study of MEDI4736, given as monotherapy or in combination with tremelimumab, determined by PD-L1 expression, versus standard of care in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (Stage IIIB IV) who have received at least two prior systemic treatment regimens including one platinum based chemotherapy regimen and do not have known EGFR TK activating mutations or ALK rearrangements.	09-Feb-2018	NA
D419AC00001 MYSTIC 併合解析用試験	A Phase III, randomized, open-label, multi-center, global study of MEDI4736 in combination with tremelimumab therapy or MEDI4736 monotherapy versus standard of care platinum-based chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced or metastatic NSCLC.	04-Oct-2018	NA
D4191C00003 ATLANTIC 併合解析用試験	A Phase II, Non-comparative, Open label, Multi-centre, International Study of MEDI4736, in patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Stage IIIB-IV) Who Have Received at Least Two Prior Systemic Treatment Regimens Including One Platinum-based Chemotherapy Regimen (ATLANTIC).	03-June-2016	NA
D4191C00001 PACIFIC 併合解析用試験	A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of MEDI4736 as Sequential Therapy in patients with Locally Advanced, Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer (Stage III) Who Have Not Progressed Following Definitive, Platinum-based, Concurrent Chemoradiation Therapy (PACIFIC).	22-Mar-2018	NA

表 1　　本概要に含まれる臨床試験

Study Number and Acronym	Study Title	Data Cut-Off Date	Location in Module 5
D419AC00003 NEPTUNE 併合解析用試験	A Phase III Randomized, Open-Label, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Therapy Versus Standard of Care Platinum-Based Chemotherapy in First Line Treatment of patients with Advanced or Metastatic NSCLC.	24-June-2019	NA
D4193C00002 EAGLE 併合解析用試験	A Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter, Global Study of MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Therapy in patients with Recurrent or Metastatic SCCHN.	10-Sep-2018	NA
D419BC00001 DANUBE 併合解析用試験	A Phase III, Randomized, Open-Label, Controlled, Multi-Center, Global Study of First-Line MEDI4736 Monotherapy and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab Versus Standard of Care Chemotherapy in patients with Unresectable Stage IV Urothelial Cancer.	27-Jan-2020	NA
D419LC00001 KESTREL 併合解析用試験	A Phase III Randomized, Open-label, Multi-center, Global Study of Durvalumab Alone or in Combination with Tremelimumab versus Standard of Care in the Treatment of First-line Recurrent or Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer patients.	06-Jul-2020	NA
D4193C00001 HAWK 併合解析用試験	A Phase II, Multi-Center, Global Study of MEDI4736 Monotherapy in patients with Recurrent or Metastatic SCCHN.	[redacted]-20[redacted]	NA
D4193C00003 CONDOR 併合解析用試験	A Phase II, Randomized, Open-Label, Multicenter, Global Study of MEDI4736 Monotherapy, Tremelimumab Monotherapy, and MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.	[redacted]-20[redacted]	NA
D4880C00003 DETERMINE 併合解析用試験	A Phase IIb, Randomized, Double-Blind Study Comparing Tremelimumab to Placebo in Second or Third line Treatment of Subjects with Unresectable Pleural or Peritoneal Malignant Mesothelioma.	24-Jan-2016	NA
D4884C00001 併合解析用試験	A Phase II, Multicenter, Open Label, Study of Tremelimumab Monotherapy in patients with Advanced Solid Tumors.	31-Dec-2018	NA
D4190C00001 併合解析用試験	A Phase I/II study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI4736 in subjects with advanced solid tumors.	[redacted]-20[redacted]	NA
D4190C00002 併合解析用試験	A Phase I, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI4736 in patients with Advanced Solid Tumors.	[redacted]-20[redacted]	NA

表 1　　本概要に含まれる臨床試験

Study Number and Acronym	Study Title	Data Cut-Off Date	Location in Module 5
D4190C00006 参考資料	A Phase Ib Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of durvalumab (MEDI4736) in Combination with Tremelimumab in patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer.	19-Nov-2019	5.3.5.2.3
D4190C00010 併合解析用試験	A Phase I study of MEDI4736 (anti-PD-L1 antibody) in combination with tremelimumab (anti CTLA-4 antibody) in subjects with advanced solid tumors.	[redacted]-20[redacted]	NA
D4190C00011 併合解析用試験	A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck.	[redacted]-20[redacted]	NA
D4190C00021 併合解析用試験	A Phase Ib/II Study of MEDI4736 in Combination with Tremelimumab, MEDI4736 Monotherapy, and Tremelimumab Monotherapy in Subjects with Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma.	[redacted]-20[redacted]	NA

ALK, anaplastic lymphoma kinase; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; EGFR, epidermal growth factor receptor; NA, not applicable; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-L1, programmed cell death ligand 1; SCCHN, squamous cell carcinoma of head and neck; TK, tyrosine kinase.

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、切除不能な HCC を対象としたトレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）300 mg 1 回（プライミング）とデュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）1500 mg Q4W の併用療法（T300+D 併用療法）について、米国における申請効能又は効果（概括評価本体 2.5.1.2 項参照）を裏付けるための安全性及び忍容性データを提示する。併せて、同時に得られたデュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法（D 単剤療法）の安全性及び忍容性データを提示する。

本概要で主に提示するものは、主要な試験である第 III 相 D419CC00002 試験（以降は「HIMALAYA 試験」と表記）及び補完する試験である D4190C00022 試験の安全性の結果である。さらにトレメリムマブ及びデュルバルマブの臨床開発プログラムで実施された他試験における薬物動態及び安全性の結果も提示する。

本邦における効能又は効果並びに用法及び用量（案）（概括評価補遺 2.5.1.2 項参照）を裏付けるための安全性及び忍容性データとして、本概要に加えて、本邦における評価資料である HIMALAYA 試験、D4190C00022 試験、及び国内第 I 相 D4880C00010 試験における日本人集団の安全性結果を概括評価補遺 2.5.5 項に提示する。

2.7.4.1.1.1 安全性データに用いた試験及び併合解析の概要

2.7.4.1.1.1.1 安全性データに用いた試験の概要

切除不能な HCC 患者におけるデュルバルマブ及びトレメリムマブの安全性プロファイルを評価するために用いた主要な安全性データセットは、切除不能な HCC 患者を対象とした HIMALAYA 試験（データカットオフ：2021 年 8 月 27 日）及び D4190C00022 試験（データカットオフ：2020 年 11 月 6 日）の最終解析の併合データに基づいている。

HIMALAYA 試験では、病理組織学的に HCC が確認され、HCC に対する全身療法歴がなく、切除不能な HCC に対する局所療法の適応とならない患者を組み入れた。HBV と HCV の重感染患者若しくは HBV と HDV の重感染患者、ベースライン時の画像検査で門脈本幹血栓症が確認された患者、又は過去 12 か月間に消化管出血の既往若しくは合併がある患者は除外した。本試験では、388 例が D 単剤療法（D 群）、388 例が T300+D 併用療法（T300+D 群）、152 例がトレメリムマブ 75 mg とデュルバルマブの併用療法（T75+D 併用療法）（T75+D 群）、374 例がソラフェニブ単剤療法（S 単剤療法）（S 群）を受け、安全性解析対象集団に含まれた。

D4190C00022 試験では、病理学的に又は非侵襲的な画像検査により進行 HCC が確認され、肝機能が保たれ（Child-Pugh スコアの分類が A）、免疫療法歴がなく、ソラフェニブによる治療で増悪、不耐容を示した、又はそれを拒否した患者を組み入れた。本試験では、101 例が D 単剤療法（D 群）、74 例が T300+D 併用療法（T300+D 群）、69 例がトレメリムマブ単剤療法（T 単剤療法）（T 群）、82 例が T75+D 併用療法（T75+D 群）を受けた。

安全性及び忍容性の補助的な評価は、様々な癌種を対象とした補助的な試験を含む併合データセットに基づいて実施した。固定用量及び体重に基づく用量は、体重を 75 kg と仮定し、20 mg/kg は 1500 mg と同等（以降は「又は相当量」と表記）として併合した。各試験のコホートに同等の用量で約 50 例を超える免疫療法歴がない被験者が含まれている場合、その試験は併合に適切と判断した。コホートの規模を問わず、HCC を対象とした試験の治療レジメンが併合データに含まれる。

本概要に含めた試験のデザインを表 2、各試験の詳細を 2.7.4.1.1.6 項に示す。併合データセットに含まれた各試験の被験者数を表 3 に示す。

本邦における評価資料である HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験毎の安全性データの詳細は、個々の試験のまとめ 2.7.6 項及び表 1 に示した治験総括報告書を参照のこと。

表 2　　本概要に含まれる臨床試験の要約

Study Name (Study Number) Status DCO	Phase Study Design	Patient Population
Studies in HCC		
HIMALAYA **(D419CC00002)** Ongoing 27 Aug 2021	Phase III Randomized, open-label, comparative, multicenter	Advanced HCC with no prior systemic therapy for HCC
D4190C00022 Complete 06 Nov 2020	Phase II Randomized, open-label, comparative, multicenter	Advanced unresectable HCC
Studies in other cancer types		
D4190C00001 Complete [redacted] 20[redacted]	Phase I Open-label, dose-escalation, dose-expansion	Advanced solid tumors, including NSCLC, UC, and SCCHN
D4190C00006 Complete 19 Nov 2017	Phase Ib Open-label, dose-escalation, dose-expansion	Advanced NSCLC
D4190C00010 Complete [redacted] 20[redacted]	Phase I Open-label, dose-escalation, dose-expansion	Advanced solid tumors
D4190C00002 Complete [redacted] 20[redacted]	Phase I Open-label, multicenter	Advanced solid tumors
ARCTIC **(D4191C00004)** Complete 09 Feb 2018	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Locally advanced or metastatic NSCLC
MYSTIC **(D419AC00001)** Ongoing 04 Oct 2018	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Advanced or metastatic NSCLC
CONDOR **(D4193C00003)** Complete [redacted] 20[redacted]	Phase II Randomized, open-label, multicenter	Recurrent or metastatic SCCHN not amenable to therapy with curative intent
EAGLE **(D4193C00002)** Complete 10 Sep 2018	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Recurrent or metastatic SCCHN not amenable to therapy with curative intent
HAWK **(D4193C00001)** Complete [redacted] 20[redacted]	Phase II Single arm, open-label, multicenter	Recurrent or metastatic SCCHN

表 2　　本概要に含まれる臨床試験の要約

Study Name (Study Number) Status DCO	Phase Study Design	Patient Population
PACIFIC **(D4191C00001)** Complete 22 Mar 2018	Phase III Randomized, double-blind, multicenter	Locally advanced or metastatic NSCLC
ATLANTIC **(D4191C00003)** Complete 03 June 2016	Phase II Non-comparative, open-label, multicenter	Locally advanced or metastatic NSCLC
NEPTUNE **(D419AC00003)** Ongoing 24 June 2019	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Advanced or metastatic NSCLC
DETERMINE **(D4880C00003)** Complete 24 Jan 2016	Phase II Randomized, double-blind, placebo-controlled	Unresectable pleural or peritoneal malignant mesothelioma
D4884C00001 Complete 31 Dec 2018	Phase II Open-label, multicenter	Advanced and metastatic solid tumors including urothelial bladder cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma and triple-negative breast cancer
D4190C00011 Complete [redacted] 20[redacted]	Phase I Open-label, multicenter	Recurrent or Metastatic SCCHN
D4190C00021 Complete, [redacted] 20[redacted]	Phase Ib/II Multicenter	Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Gastric adenocarcinoma
DANUBE **(D419BC00001)** Complete 27 Jan 2020	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Unresectable Urothelial carcinoma
KESTREL **(D419LC00001)** Complete 06 Jul 2020	Phase III Randomized, open-label, multicenter	Recurrent or Metastatic SCCHN

DCO, data cut-off; HCC, hepatocellular carcinoma; NSCLC, non-small-cell lung cancer; SCCHN, squamous cell carcinoma of the head and neck; UC, urothelial carcinoma.

2.7.4.1.1.1.2 安全性データに用いた併合解析の概要

HCC 併合集団

トレメリムマブ 300 mg の固定用量の単回投与 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W の固定用量の投与における推奨用法及び用量の安全性評価には、HCC に対する HIMALAYA 試験及び

D4190C00022 試験の併合データを用いた。これらの 2 つの試験から得られた投与群毎の併合データは、副作用の評価、米国添付文書での免疫介在性の有害事象の発現割合の算出に使用した。

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

HCC D 併合集団（492 例）：HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験で、HCC（治療歴は様々）に対して、デュルバルマブ 20 mg/kg（又は相当量）Q4W の静脈内投与を 1 回以上受けた全ての患者。

HCC の各併合集団に含めた HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の患者数を表 3 に示す。

表 3 HCC 併合集団

Study	HCC T300+D pool (N = 462)	HCC D pool (N = 492)
HIMALAYA	D: 1500 mg Q4W plus T: 300 mg × 1 dose (n = 388)	1500 mg Q4W Arm A (n = 388)
D4190C00022	Part 2B: D: 1500 mg Q4W plus T: 300 mg × 1 dose (n = 74)	Part 2A: 20 mg/kg Q4W (n = 42) Part 3: 1500 mg Q4W (n = 62)

D, durvalumab; HCC, hepatocellular carcinoma; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab

Pan-tumor 併合集団

Pan-tumor D 併合集団、Pan-tumor T75+D 併合集団及び Pan-tumor T750 併合集団を対象に、トレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性及び忍容性の更なる補助的評価を実施した。これらの併合集団は、HCC を含む様々な癌種の患者を含む、より大規模な患者集団におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性プロファイルを評価するデータセットとなる。Pan-tumor 併合集団に含まれる集団を以下に示す。

Pan-tumor D 併合集団（4,045 例）：様々な癌種（HCC を含む、治療歴は様々）に対して、デュルバルマブ単剤療法 10 mg/kg Q2W（又は相当量）又は 20 mg/kg Q4W（又は相当量）の静脈内投与を 1 回以上受けた全ての患者。

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

Pan-tumor T750 併合集団（643 例）：様々な癌種（HCC を含む、治療歴は様々）に対して、トレメリムマブ単剤療法 10 mg/kg Q4W（又は相当量）を 1 回以上受けた全ての患者。

Pan-tumor 併合集団に含まれる試験及び各試験／併合集団に含まれる患者数を表 4 に示す。

表 4　Pan-tumor 併合集団

Study	Pan-tumor D pool (N = 4045)	Pan-tumor T75+D pool (N = 3319)	Pan-tumor T750 pool (N = 643)
HIMALAYA	1500 mg Q4W Arm A (n = 388)	D: 1500 mg Q4W plus T: 75 mg × 4 doses (n = 152)	NA
D4190C00022	Part 2A: 20 mg/kg Q4W (n = 40) Part 3: 1500 mg Q4W (n = 64)	Part 1: D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg × 4 doses (n = 40) Part 2A: D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg × 4 doses (n = 44) Part 3: D: 1500 mg Q4W plus T: 75 mg × 4 doses (n = 43)	750 mg Q4W/Q12W (n = 74)
MYSTIC	20 mg/kg Q4W (n = 369)	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 371)	NA
ATLANTIC	10 mg/kg Q2W IV (n = 444)	NA	NA
D4190C00001	10 mg/kg Q2W (n = 980) 20 mg/kg Q4W (n = 21)	NA	NA
ARCTIC	Sub-study A: 10 mg/kg Q2W (n = 62) Sub-study B: 10 mg/kg Q2W (n = 117)	Sub-study B: D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 173)	10 mg/kg Q4W (n = 60)
PACIFIC	10 mg/kg Q2W (n = 475)	NA	NA
HAWK	10 mg/kg Q2W (n = 112)	NA	NA
CONDOR	10 mg/kg Q2W (n = 65)	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 133)	10 mg/kg Q4W (n = 65)
EAGLE	10 mg/kg Q2W (n = 237)	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 246)	NA
D4190C00002	10 mg/kg Q2W (n = 120) 20 mg/kg Q4W (n = 4)	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 124)	NA
NEPTUNE	NA	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 410)	NA
D4190C00006	NA	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 355)	NA
D4190C00010	NA	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 341)	NA
D4884C00001	NA	NA	750 mg Q4W (n = 64; data up to D combination phase)
DETERMINE	NA	NA	10 mg/kg Q4W (n = 380)
D4190C00011	NA	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg/D 10 mg/kg Q4W (n = 62)	NA
D4190C00021	NA	D: 20 mg/kg Q4W plus T: 1 mg/kg Q4W (n = 77)	NA

表 4　Pan-tumor 併合集団

Study	Pan-tumor D pool (N = 4045)	Pan-tumor T75+D pool (N = 3319)	Pan-tumor T750 pool (N = 643)
DANUBE	1500 mg IV Q4W (n = 345)	D: 1500 mg Q4W plus T: 75 mg Q4W (n = 340)	NA
KESTREL	1500 mg IV Q4W (n = 202)	D: 1500 mg Q4W plus T: 75 mg Q4W (n = 408)	NA

D, durvalumab; IV, intravenous; NA, not applicable; Pan-tumor D pool, durvalumab monotherapy given at a dose of either 10 mg/kg Q2W IV (or equivalent) or 20 mg/kg Q4W IV (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types); Pan-tumor T75+D pool, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); Pan-tumor T750 pool, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types); Q12W, every 12 weeks; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab.

2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト

2.7.4.1.1.2.1 デュルバルマブ

デュルバルマブは、PD-L1 と、その受容体である T 細胞上の PD-1 及び免疫細胞上の白血球分化抗原（CD）80（B7.1）との相互作用を阻害する、ヒト IgG1κ mAb である。抗 PD-1／PD-L1 抗体薬に関連する最も重要なリスクとして免疫介在性の有害事象が考えられる。

デュルバルマブの単剤療法に関連する特定されたリスクは、咳嗽／湿性咳嗽、肺臓炎、間質性肺疾患、発声障害、ALT／AST 増加、肝炎、下痢、腹痛、大腸炎、膵炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、副腎機能不全、1 型糖尿病、下垂体炎／下垂体機能低下症、尿崩症、血中クレアチニン増加、排尿困難、腎炎、発疹、そう痒症、寝汗、皮膚炎、類天疱瘡、心筋炎、発熱、末梢性浮腫、上気道感染、肺炎、口腔カンジダ症、歯牙および口腔内軟部組織感染、インフルエンザ、筋肉痛、筋炎、多発性筋炎、重症筋無力症、注入に伴う反応、免疫性血小板減少症、及び脳炎である。これらのリスクは、デュルバルマブの臨床使用経験から示されたものであり、他の市販の抗 PD-1／PD-L1 抗体薬であるアテゾリズマブ（テセントリク®、抗 PD-L1 抗体）、ニボルマブ（オプジーボ®、抗 PD-1 抗体）、及びペムブロリズマブ（キイトルーダ®、抗 PD-1 抗体）のリスクと一致している。

2.7.4.1.1.2.2 トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法

トレメリムマブは、免疫応答後に自然のブレーキ機構として機能し T 細胞の恒常性を維持する、T 細胞の増殖及び活性化のための重要な調節シグナル受容体である CTLA-4 に結合するよう設計されたヒト IgG2 mAb である。

デュルバルマブの特定されたリスクは、トレメリムマブと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。トレメリムマブと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。これらのリスクは、トレメリムマブ 75 mg/kg Q4W とデュルバルマブの併用療法の試験における臨床使用経験から示されたものであり（デュルバルマブの最新治験薬概要書参照）、他の市販の抗 PD-1／PD-L1／CTLA 抗体薬であるペムブロリズマブ（キイトルーダ®、抗 PD-1 抗体）、及びニボルマブとイピリムマブ（ヤーボイ®）の併用療法のリスクと一致している。

2.7.4.1.1.3 非臨床所見

2.7.4.1.1.3.1 デュルバルマブの非臨床所見

非臨床試験では、デュルバルマブのヒトへの投与における安全性に関する懸念は特定されなかった。

全体として、非臨床試験プログラムの結果は申請効能又は効果に対するトレメリムマブとデュルバルマブの併用療法を支持するものであった。

2.7.4.1.1.3.2 トレメリムマブの非臨床所見

トレメリムマブの非臨床安全性評価で使用する薬理学的に適切な動物種は、カニクイザルのみであると考えられた。カニクイザルへのトレメリムマブの静脈内投与で認められた毒性は、CTLA-4 阻害及び CTLA-4 阻害による持続的なリンパ球の活性化並びに臨床試験における安全性の所見と概ね同様であった。

単回投与毒性試験では、トレメリムマブの静脈内投与により下痢又は軟便の発現割合及び頻度の用量依存的な増加（体重への影響はなし）、並びにトレメリムマブの主な薬理作用による循環リンパ球数の可逆的増加が認められた（トレメリムマブの医薬品製造販売承認申請の非臨床試験の概括評価 2.4.4.3 項参照）。

カニクイザルを対象とした GLP 反復投与毒性試験を 2 試験（期間はそれぞれ 1 か月及び 6 か月）実施した。これらの試験で、リンパ系、血液系、消化管、皮膚、甲状腺、肝臓が潜在的な標的臓器として特定された。皮膚及び甲状腺への影響は、6 か月間反復投与毒性試験でのみ認められた。全体的に、標的臓器に認められた影響は、トレメリムマブの作用機序（すなわち、CTLA-4 阻害及び付随する免疫活性化）と一貫するものと考えられた（トレメリムマブの医薬品製造販売承認申請の非臨床試験の概括評価 2.4.4.4 項参照）。

生殖発生毒性に関して、妊娠カニクイザルの器官形成期（妊娠 20～50 日）にトレメリムマブを静脈内投与した試験において、胚・胎児発生に対する影響を評価した。本試験においてトレメリムマブを週 1 回静脈内投与した結果、母動物毒性、発生毒性及び催奇形性は認められなかった（トレメリムマブの医薬品製造販売承認申請の非臨床試験の概括評価 2.4.4.7 項参照）。

カニクイザルの GLP 単回投与及び反復投与毒性試験では、神経系（一般状態観察により評価）、心血管系（ECG［波形形態、PR 及び QTc 等］や血圧）、及び呼吸数を含む安全性薬理パラメータを、トレメリムマブの静脈内投与後に評価した。いずれのパラメータでもトレメリムマブによる影響は認められなかった。

全体として、トレメリムマブの非臨床毒性プロファイルは、今回の申請効能又は効果で許容可能と考えられる。

トレメリムマブの非臨床試験の詳細については、トレメリムマブの医薬品製造販売承認申請の非臨床試験の概括評価 2.4 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法

2.7.4.1.1.4.1 有害事象の収集及び記録

有害事象（非重篤及び重篤）は、同意取得後から追跡調査期間（治験薬の最終投与後 90 日間）まで収集した。本概要に含まれる一般的な臨床試験では、有害事象の評価及び記録に同一の基準を用いた。これらの試験を表 5 に示す。

有害事象の定義のために、個々の臨床試験の治験実施計画書で使用された表現は、臨床プログラムの過程でわずかに異なっているが、定義の意図及び解釈に変更はなく、定義の表現の違いが有害事象の報告や解釈に影響を及ぼすことはなかった。

有害事象の報告期間は各試験で概ね類似していたが、定義の方法にわずかな違いがあった。有害事象の重症度は NCI CTCAE に基づいて判定し、D4190C00001 試験、D4190C00006 試験、D4190C00010 試験、D4190C00011 試験、D4190C00021 試験及び D4190C00002 試験では、重症度が変化した場合は新規の有害事象として扱ったが、他試験では同一の有害事象として扱った。

病勢進行（報告された事象名）による死亡は、D4190C00001 試験、D4190C00006 試験、D4190C00010 試験、D4190C00011 試験及び D4190C00021 試験では有害事象又は重篤な有害事象として報告されたが、他試験では有害事象又は重篤な有害事象として報告されなかった。

「疾患進行」は、D4190C00001 試験、D4190C00006 試験、D4190C00010 試験、D4190C00011 試験及び D4190C00021 試験では有害事象又は重篤な有害事象として報告されたが、他試験では有害事象又は重篤な有害事象として報告されなかった。したがって、これらの試験で報告された「疾患進行」の有害事象は本概要には含まれていない。

全体として、各試験の安全性評価項目の収集方法の違いは、意義のある頑健なデータセットを作成する目的において、データを併合する上で明らかな影響を及ぼさないと考えられた。過去のデュルバルマブ又はトレメリムマブの申請では、これらの試験の多くを併合した。

表 5　　有害事象の評価の基準

Criteria	Description
AE definition	Adverse events were any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment. An AE can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product. Adverse events may be treatment emergent (ie, occurring after initial receipt of investigational product) or nontreatment emergent. A nontreatment-emergent AE is any new sign or symptom, disease, or other untoward medical event that begins after written informed consent has been obtained but before the subject has received investigational product.
SAE definition	Serious adverse events corresponded to any AE that results in death, is immediately life-threatening, requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity, is a congenital anomaly/birth defect in offspring of the patient, is an important medical event that may jeopardize the patient or may require medical intervention to prevent one of the outcomes listed above.
AE reporting period	Defined as the period from the time of informed consent, throughout the treatment period and including the safety follow-up period (90 days after the last dose of study drug).
AE variables collected	The following variables were collected for each AE: AE term (verbatim), AE start and stop date, maximum CTCAE grade, AE seriousness, Investigator causality assessment against the study drug (yes or no), action taken with study drug, AE caused patient's withdrawal from study (yes or no), and outcome.
Capturing AE severity	The severity of any AE was assessed by the Investigator according to National Cancer Institute CTCAE version 4.03.

表 5　　有害事象の評価の基準

Criteria	Description
Causality assessment	The investigator assessed causal relationship between investigational product and each adverse event, and answered 'yes' or 'no' to the question: *'Do you consider that there is a reasonable possibility that the event may have been caused by the investigational product?'*
Disease progression / recurrence	Events, which were unequivocally due to disease progression or recurrence should not have been reported as an AE.
AEs related to disease under study	Any deterioration of the disease under study and associated symptoms or findings was not to be regarded as an AE as far as the deterioration can be anticipated.
Dosing action taken due to AE	Both dose interruptions and delays were allowed, per standard durvalumab and durvalumab plus tremelimumab toxicity management guidelines.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); SAE, serious adverse event.

2.7.4.1.1.4.2 その他の安全性データの収集及び記録

臨床検査用の検体は、事前に規定した間隔でスクリーニング、治験薬投与期間及び追跡調査期間に採取した（詳細は表 1 に示した各試験の治験総括報告書を参照のこと）。異常値が認められた場合には再検査を行い、治験実施計画書での既定外来院時の値は追加で記録した。臨床検査は、実施地域の規定に基づきライセンスを有する臨床検査施設で実施した。尿検査データの収集は各試験で異なっていた。

バイタルサインは、事前に規定した間隔でスクリーニング、ベースライン、治験薬投与期間及び追跡調査期間に測定した。診察は試験期間を通して実施した。ECG データを収集した場合、各試験のスケジュールに基づき、ベースライン及び試験期間を通した異なる間隔で評価した（詳細は各試験の治験総括報告書を参照のこと）。臨床検査、バイタルサイン又は ECG の所見は、臨床的に重要と判断される場合、重篤な有害事象である場合、治験薬の投与中止に至った場合、又は治験責任（分担）医師が異常値を有害事象と判断した場合を除き、有害事象として報告しなかった。臨床検査又はバイタルサインの異常値が臨床的徴候又は症状に関連する場合、その徴候又は症状を有害事象として報告し、関連する臨床検査値又はバイタルサインは CRF で収集される追加情報とした。各試験の安全性データの収集の詳細については、各試験の治験総括報告書に添付した治験実施計画書を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.3 データの取り扱い及び解析の方法

安全性及び忍容性は、報告された有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、身体所見及び ECG データに基づいて評価した。本概要に含まれる安全性、曝露データ及び臨床検査値は、治験薬の最終投与 90 日後又は治験薬最終投与後の後治療（緩和的放射線療法を除く）開始までのいずれか早い時点まで要約した。

全ての試験の安全性データについて、正式な統計学的比較は実施しなかった。

全ての評価項目に対し、必要に応じて記述統計を用いた。連続変数は、観察数（n）、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を算出した。カテゴリカル変数は、カテゴリー毎に頻度及び割合（n［%］）を算出した。

全てのデータの要約は、各試験の安全性解析対象集団に含まれる被験者（すなわち治験薬を 1 回以上投与された被験者）を対象に実施した。

安全性の評価項目及び評価方法の詳細は、ISS の統計解析計画書（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output の統計解析計画書 4 項）を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.3.1 有害事象

有害事象のコード化には MedDRA バージョン 23.1 を用いた。これより前のバージョンの MedDRA でコード化された試験のデータについては、安全性併合データベースで MedDRA バージョン 23.1 に読み替えた。

全ての有害事象は、MedDRA 基本語及び／又は CTCAE Grade に基づき被験者数（n）及び発現割合（%）を用いて記述的に要約した。

特に明記しない限り、有害事象の集計表には治験薬の最終投与 90 日後又は治験薬最終投与後の後治療（緩和的放射療法療を除く）開始までのいずれか早い時点までに認められた治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象を含めた。

治療管理ガイドライン及び CRF への情報収集に関するガイダンスに各試験で違いがあったため、投与延期、又は日、週若しくはサイクルの延期は分けて集計せず、有害事象によるこれらの処置は全て「投与中断」として報告された。

対象疾患特有の有害事象

HCC の特性により、グループレベルで特に注目すべき有害事象がある。

肝臓関連の SMQ：肝臓関連の有害事象は次の SMQ に基づき併合及び要約した：「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝感染」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」、「悪性肝臓腫瘍」。これらは、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としても報告された。

出血関連の SMQ：出血関連の有害事象は次の SMQ に基づき併合及び要約した：「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」、「出血関連臨床検査用語」。

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

デュルバルマブ及びトレメリムマブは免疫チェックポイント阻害薬のクラスに属する薬剤である。このクラスの薬剤の作用機序は、T 細胞の活性化を妨げる抑制シグナルを遮断することであるため、免疫介在性の作用機序と同じ有害事象を引き起こす可能性がある。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの臨床試験で報告される注目すべき有害事象とは、デュルバルマブ及び／又は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の病態生理学的機序によって発現した可能性があり、コルチコステロイドや免疫抑制剤、内分泌治療等の介入及び／又は頻回な経過観察が必要となる有害事象と定義した。D 単剤療法、T 単剤療法、並びにデュルバルマブとトレメリムマブ及び／又は他の抗癌剤の併用療法を用いる臨床試験において、全ての注目すべき有害事象を注意深く観察した。現行の注目すべき有害事象のグループ化事象及び MedDRA の基本語は年 2 回以上（MedDRA の各バージョンの改訂時に）、並びに各試験の中間又は最終データベース固定時及び安全性の集積データの評価の一貫として継続的に見直された。

注目すべき有害事象の可能性がある事象とは、デュルバルマブ及び／又は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の病態生理学的機序によって発現した可能性があるものの、その他の病態生理学的機序により発現した可能性がより高い有害事象と定義した。よって、その事象は本質的に炎症又は免疫介在性の可能性は高くなく、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。

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は相互排他的であり、基本語は重複しない。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含まれる基本語の一覧は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.6.1 を参照のこと。

免疫介在性の有害事象とは、免疫介在性機序と一致する薬剤への曝露に関連する有害事象であり、その他の明確な原因がないものと定義した。

免疫介在性の有害事象は、全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤又は内分泌治療を必要とする、免疫介在性機序と一致し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（注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応を除く）である。

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には、皮膚炎／発疹、肺臓炎、下痢／大腸炎、内分泌障害（副腎機能不全、甲状腺機能亢進に関連する事象、甲状腺機能低下に関連する事象、下垂体炎／下垂体機能低下症、甲状腺炎、及び 1 型糖尿病）、肝臓に関連する事象、腸管穿孔、心筋炎、筋炎／多発性筋炎、腎臓に関連する事象、膵臓に関連する事象、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、及びその他の稀な事象／種々の事象が含まれる。注入に伴う反応及び過敏症／アナフィラキシー反応は注目すべき有害事象であるが、これらは mAb 薬で見られる一般的な事象であり、免疫介在性の有害事象とは異なる作用機序により発現するため、免疫介在性の有害事象として判定しない。

治験依頼者が「免疫介在性の有害事象の判定手順」として定義した手順により、免疫介在性の有害事象は、プログラムで抽出した注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象の可能性がある事象のうち、全身ステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤及び／又は内分泌治療を必要とする事象（注目すべき有害事象の可能性がある事象については、最初に治験薬に関連すると判断されたか、免疫介在性であると判定された事象のみ）とした。この免疫介在性の有害事象の判定手順の詳細を、最新の免疫介在性の有害事象の判定基準書（Edition 6.1）に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グループ化事象に含まれる基本語とともに記載した。

有害事象及び抗薬物抗体

HIMALAYA 試験の治験実施計画書 5.4.1 項（付録 16.1.1 参照）に記載のとおり、ヒト血清中のデュルバルマブ及びトレメリムマブの抗薬物抗体はバリデート済みのアッセイを用いて測定した。

いずれかの試験で治験薬を投与され抗薬物抗体が認められた被験者について、治験薬投与下で発現した有害事象の一覧、抗薬物抗体の最初の確認日及び最終確認日、中和抗体の有無並びに治験薬との因果関係を示した。

有害事象及び抗薬物抗体のカテゴリーの詳細は、ISS の統計解析計画書（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output の統計解析計画書 4 項参照）に示した。

副作用

デュルバルマブの臨床開発では、継続的に安全性のシグナルを観察及び評価した。現行のデュルバルマブの治験薬概要書に記載のとおり、D 単剤療法又はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の副作用は、デュルバルマブの作用機序と一致する生物学的妥当性、時間的関連性及び再投与反応、抗 PD-1／PD-L1 薬剤クラスに関連する既知のリスク並びに対象集団の自然発生率に基づいて評価した。

2.7.4.1.1.4.3.2 臨床検査

臨床検査の併合解析は投与期間に収集されたデータを対象とした。投与期間は治験薬の最終投与 90 日後（D4190C00001 試験では 30 日後）又は治験薬の最終投与後の後治療（緩和的放射線療法を除く）開始までのいずれか早い時点までの期間と定義した。

臨床検査データは、平均値の変化量、各被験者の値の変化量及び個々の臨床的に重要な異常値の 3 つを評価した。治験総括報告書に全ての結果を、本概要には重要な所見を記載する。

臨床検査の評価の詳細は、ISS の統計解析計画書（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output の統計解析計画書 4 項参照）に記載した。

2.7.4.1.1.4.3.3 その他の安全性の評価

ECG、尿検査及びバイタルサインの重要な所見については、個々の試験における記述的な解析結果を示し、併合解析は実施しなかった。

2.7.4.1.1.5 独立データモニタリング委員会

HIMALAYA 試験では、外部の独立した治療分野の各専門家及び生物統計学者で構成された IDMC が、患者の安全性及び試験の整合性を確保し、事前に規定した中間解析を監視するため、データを継続的に評価した。HIMALAYA 試験データの評価では、IDMC によって安全性の問題は特定されず、各評価時点で試験計画に変更なく試験の継続が推奨された（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.8.11 項参照）。

2.7.4.1.1.6 安全性データに用いた主要な試験の詳細

主要な試験である HIMALAYA 試験及び補完する試験である D4190C00022 試験の要約は臨床的有効性 2.7.3 項に記載した。これらの試験の要約の記載場所を表 6 に示す。また、本概要に含まれる全試験の試験デザイン及び対象集団は表 2 に示す。

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験の治験総括報告書の概要は 2.7.6 項に示した。

表 6　　主要な試験の要約の記載場所

試験	試験の要約の記載場所
HIMALAYA（D419CC00002）試験	臨床的有効性 2.7.3　添付資料 A
D4190C00022 試験	臨床的有効性 2.7.3　添付資料 B

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性解析対象集団の曝露状況の要約は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.1.3 から表 2.7.4.1.4.2 を参照のこと。

HCC 併合集団の曝露期間は、申請効能又は効果におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性の評価にとって、十分な期間であった。HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のデュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露量を表 7 に示す。

HCC 併合集団では、総曝露期間の中央値（範囲）は HCC T300+D 併合集団で 20.0 週（2～185 週）、HCC D 併合集団で 19.9 週（1～193 週）であった。デュルバルマブの投与期間は、HCC 併合集団の約 50%で 20 週以上であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.1.3 参

照）。Pan-tumor 併合集団では、総曝露期間の中央値（範囲）は Pan-tumor D 併合集団で 16.1 週（0～220 週）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 16.0 週（1～222 週）であった。

デュルバルマブの投与回数の平均値（標準偏差）は、HCC T300+D 併合集団で 10.5 回（11.19）、HCC D 併合集団で 9.6 回（10.48）であり、Pan-tumor D 併合集団で 10.7 回（10.31）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 7.9 回（9.68）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.1.3.1 参照）。

トレメリムマブの投与回数の平均値（標準偏差）は、HCC T300+D 併合集団で 1.1 回（0.27）であり、Pan-tumor T75+D 併合集団で 3.1 回（1.34）、Pan-tumor T750 併合集団で 3.7 回（2.61）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.1.3.2 参照）。なお、HIMALAYA 試験の T300+D 群又は T75+D 群では、初期治療期の最初の 5 サイクルを完了して治験薬によるベネフィットがあると治験責任（分担）医師が判断し、D 単剤療法を投与中に病勢進行が認められた場合、再投与基準を満たしていれば、トレメリムマブの再投与が可能であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 9.4.1.5 項参照）。

表 7　　治験薬の曝露量（安全性解析対象集団）

	HCC-tumor pool		**Pan-tumor pool**		
	T300+D	**D**	**D**	**T75+D**	**T750**
	(N = 462)	**(N = 492)**	**(N = 4045)**	**(N = 3319)**	**(N = 643)**
Total treatment duration (weeks) [a]					
n	462	492	4045	3319	643
Mean (SD)	41.9 (44.34)	38.0 (41.49)	28.9 (32.18)	30.1 (37.06)	17.1 (18.46)
Median (min, max)	20.0 (2, 185)	19.9 (1, 193)	16.1 (0, 220)	16.0 (1, 222)	12.0 (1, 176)
Total treatment years	370.6	358.6	2240.4	1912.2	210.5
Total treatment duration (weeks); n (%)					
≥ 24	222 (48.1)	225 (45.7)	1671 (41.3)	1219 (36.7)	129 (20.1)
≥ 52	131 (28.4)	120 (24.4)	793 (19.6)	590 (17.8)	36 (5.6)
≥ 76	92 (19.9)	82 (16.7)	246 (6.1)	292 (8.8)	14 (2.2)
≥ 104	66 (14.3)	53 (10.8)	179 (4.4)	219 (6.6)	6 (0.9)

[a] Total treatment duration = (last dose date + X days or death date or DCO whichever occurs earlier - first dose date +1) / 7.
X is defined as the planned frequency in dosing (in days) - 1. For Q4W, X = 27. For Q2W, X = 13.

D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); DCO, data cut-off; HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; max, maximum; min, minimum; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.1.3.1 から引用

2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.1.1 から表 2.7.4.1.2.9 を参照のこと。安全性解析対象集団における HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 8 に示す。

全体として、対象集団の人口統計学的特性及び疾患特性（年齢、性別、人種、体重、地域、ベースラインの ECOG／WHO PS、試験登録時の BCLC ステージ及びウイルス学的状態、大血管浸襲［MVI］並びに肝外進展［EHS］の状態）は HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で類似し、実臨床で治療を受ける HCC 患者の状態を表すものであった。

HCC 併合集団では、年齢の中央値（範囲）は HCC T300+D 併合集団で 65.0 歳（22～86 歳）、HCC D 併合集団で 64.0 歳（20～89 歳）であった。性別は男性が多く（HCC T300+D 併合集団 83.8%、HCC D 併合集団 83.9%）（以下同順）、約半数はアジア人であった（51.5%、54.5%）。体重は約半数が 70 kg 未満であった（51.3%、53.9%）。約 3 分の 2 はベースラインの ECOG／WHO PS が 0 であり（62.1%、58.7%）、MVI 及び／又は EHS が認められた（66.9%、63.4%）。試験登録時の BCLC ステージの大多数は C であった（79.9%、78.7%）。

HCC 併合集団と Pan-tumor 併合集団の間で、年齢、性別、ベースラインの体重及び地域等の人口統計学的特性は類似していたものの、これらの併合集団の間で病期に違いがあるため、ベースラインの ECOG／WHO PS に差が認められた。また、HCC 患者の人口統計学的特性及びベースライン特性は他の患者と異なるため、HCC 併合集団と比較して Pan-tumor 併合集団では白人が多くアジア人が少なかった（人種及び地域の両方）。試験登録時の BCLC ステージ、ウイルス学的状態並びに MVI 及び EHS の状態については、Pan-tumor 併合集団で不明の被験者が多く、HCC 併合集団と Pan-tumor 併合集団の比較はできなかった。

表 8　　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Number (%) of patients				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Age (years)					
n	462	492	4045	3319	643
Mean	63.2	62.9	61.9	62.2	63.8
SD	11.63	11.43	10.87	10.29	9.45
Median	65.0	64.0	63.0	63.0	65.0
Min	22	20	19	18	28
Max	86	89	96	90	87
Age group (years)					
< 65	226 (48.9)	254 (51.6)	2250 (55.6)	1852 (55.8)	315 (49.0)
≥ 65 to < 75	173 (37.4)	163 (33.1)	1356 (33.5)	1126 (33.9)	253 (39.3)
≥ 75	63 (13.6)	75 (15.2)	439 (10.9)	341 (10.3)	75 (11.7)
Sex					
Male	387 (83.8)	413 (83.9)	2783 (68.8)	2403 (72.4)	471 (73.3)
Female	75 (16.2)	79 (16.1)	1262 (31.2)	916 (27.6)	172 (26.7)

表 8　　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	Number (%) of patients				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Race					
White	204 (44.2)	194 (39.4)	2691 (66.5)	2275 (68.5)	525 (81.6)
Black/African American	11 (2.4)	11 (2.2)	84 (2.1)	55 (1.7)	7 (1.1)
Asian	238 (51.5)	268 (54.5)	1121 (27.7)	875 (26.4)	101 (15.7)
Other	8 (1.7)	19 (3.9)	72 (1.8)	89 (2.7)	7 (1.1)
Missing	1 (0.2)	0	77 (1.9)	25 (0.8)	3 (0.5)
Baseline weight (kg)					
< 70	237 (51.3)	265 (53.9)	2167 (53.6)	1785 (53.8)	290 (45.1)
≥ 70 to < 90	177 (38.3)	172 (35.0)	1414 (35.0)	1121 (33.8)	265 (41.2)
≥ 90	48 (10.4)	55 (11.2)	463 (11.4)	407 (12.3)	88 (13.7)
Missing	0	0	1 (< 0.1)	6 (0.2)	0
Geographic region					
Asia (excluding Japan)	186 (40.3)	215 (43.7)	630 (15.6)	579 (17.4)	82 (12.8)
Rest of world (including Japan)	276 (59.7)	277 (56.3)	3415 (84.4)	2740 (82.6)	561 (87.2)
Baseline ECOG/WHO PS					
0	287 (62.1)	289 (58.7)	1646 (40.7)	1317 (39.7)	212 (33.0)
1	174 (37.7)	201 (40.9)	2387 (59.0)	1999 (60.2)	429 (66.7)
≥ 2	1 (0.2)	2 (0.4)	7 (0.2)	3 (< 0.1)	0
Missing	0	0	5 (0.1)	0	2 (0.3)
BCLC stage at study entry					
B	90 (19.5)	91 (18.5)	91 (2.2)	49 (1.5)	13 (2.0)
C	369 (79.9)	387 (78.7)	387 (9.6)	214 (6.4)	47 (7.3)
Missing	2 (0.4)	13 (2.6)	3566 (88.2)	3055 (92.0)	581 (90.4)
Virology status at study entry					
HBV	151 (32.7)	172 (35.0)	172 (4.3)	90 (2.7)	36 (5.6)
HCV	121 (26.2)	130 (26.4)	130 (3.2)	65 (2.0)	20 (3.1)
Other	180 (39.0)	190 (38.6)	190 (4.7)	84 (2.5)	18 (2.8)
Missing	10 (2.2)	0	3553 (87.8)	3080 (92.8)	569 (88.5)
MVI and EHS					
MVI and/or EHS	309 (66.9)	312 (63.4)	312 (7.7)	166 (5.0)	37 (5.8)
No MVI and/or EHS	140 (30.3)	146 (29.7)	146 (3.6)	73 (2.2)	18 (2.8)
Missing	13 (2.8)	34 (6.9)	3587 (88.7)	3080 (92.8)	588 (91.4)

Stage B is intermediate hepatocellular carcinoma and Stage C is advanced hepatocellular carcinoma.

BCLC, Barcelona clinic liver cancer; D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; IV, intravenous; max, maximum; min, minimum; MVI, macrovascular invasion; PS, performance status; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types); WHO, World Health Organization.
第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.1.2 から引用

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団における有害事象の分類別発現状況を表 9 に示す。

全体として、HCC T300+D 併合集団で認められた有害事象の性質及び発現割合は、D 単剤療法、T 単剤療法及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法におけるデュルバルマブ及びトレメリムマブの確立された安全性プロファイルと概ね一致していた。デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の忍容性は良好で、有害事象は毒性管理ガイドラインに従い管理可能であった。

申請効能又は効果におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性プロファイルを評価するために用いた主要な安全性データセットは、HCC 併合集団に基づいている。トレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性並びに忍容性の補助的な評価は Pan-tumor 併合集団に基づいている。Pan-tumor 併合集団は、様々な癌種（HCC を含むが肺癌及び頭頚部癌が多い）の患者が含まれる、より大規模な患者集団におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性プロファイルを示す。詳細は 2.7.4.1.1.1 項を参照のこと。

死亡に至った有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（7.4%）と HCC D 併合集団（6.1%）で同程度であった。HCC T300+D 併合集団では、HCC D 併合集団と比較して治験薬に関連すると判断された有害事象（HCC T300+D 併合集団 76.8%、HCC D 併合集団 54.3%）（以下同順）、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（51.9%、41.5%）、重篤な有害事象（40.9%、32.7%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（13.6%、9.6%）、治験薬の投与変更に至った有害事象（32.3%、22.8%）、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（32.3%、22.8%）の発現割合が高かった。HCC T300+D 併合集団でこれらの有害事象の発現割合が高かった主な原因は、トレメリムマブの既知の副作用（特にそう痒症、下痢及び発疹）である可能性がある。通常、これらの予測可能な毒性は、治験薬の投与延期又は中断により管理される。

Pan-tumor D 併合集団を対象に D 単剤療法の安全性及び忍容性を裏付ける評価を実施した。有害事象の性質及び発現割合は、HCC D 併合集団と Pan-tumor D 併合集団で概ね一致していた。

Pan-tumor T75+D 併合集団を対象にデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性を裏付ける評価を実施した。有害事象の性質及び発現割合は、HCC T300+D 併合集団と Pan-tumor T75+D 併合集団で概ね一致していた。

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象は、投与中止及び投与中断の割合の低さに示されるとおり、毒性管理ガイドラインを用いて臨床的に管理可能であり、HCC T300+D 併合集団の投与継続に影響を及ぼさなかった。

表 9　有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D (N = 462)	D (N = 492)	D (N = 4045)	T75+D (N = 3319)	T750 (N = 643)
Any AE	451 (97.6)	443 (90.0)	3825 (94.6)	3151 (94.9)	609 (94.7)
Any AE possibly related to any study treatment [b]	355 (76.8)	267 (54.3)	2339 (57.8)	2253 (67.9)	460 (71.5)
Any AE possibly related to durvalumab [b]	349 (75.5)	267 (54.3)	2332 (57.7)	2215 (66.7)	1 (0.2) [b]
Any AE possibly related to tremelimumab [b]	224 (48.5)	0	0	2088 (62.9)	452 (70.3)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4 [c]	240 (51.9)	204 (41.5)	1754 (43.4)	1773 (53.4)	383 (59.6)
Any AE with outcome of death	34 (7.4)	30 (6.1)	231 (5.7)	229 (6.9)	44 (6.8)
Any SAE (including events with outcome of death) [d]	189 (40.9)	161 (32.7)	1446 (35.7)	1493 (45.0)	338 (52.6)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	63 (13.6)	47 (9.6)	397 (9.8)	550 (16.6)	155 (24.1)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab	63 (13.6)	47 (9.6)	387 (9.6)	501 (15.1)	0
Any AE leading to discontinuation of any study treatment, possibly related to any study treatment [b]	41 (8.9)	26 (5.3)	183 (4.5)	332 (10.0)	125 (19.4)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab, possibly related to durvalumab [b]	41 (8.9)	26 (5.3)	179 (4.4)	292 (8.8)	0
Any AE leading to discontinuation of tremelimumab, possibly related to tremelimumab [b]	3 (0.6)	0	0	232 (7.0)	125 (19.4)
Any AE leading to dose modification of study treatment [e]	149 (32.3)	112 (22.8)	1129 (27.9)	953 (28.7)	146 (22.7)
Any AE leading to dose delay or interruption of any study treatment [f]	149 (32.3)	112 (22.8)	1120 (27.7)	945 (28.5)	144 (22.4)
Any AE leading to dose delay or interruption of durvalumab [f]	148 (32.0)	112 (22.8)	1103 (27.3)	915 (27.6)	1 (0.2)

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

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

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

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

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

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

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.
AE, adverse event; CRF, case report form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).
第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1 から引用

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

いずれかの併合集団で発現割合が 10%以上の有害事象を表 10 に示す。全ての有害事象の要約は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.2 を参照のこと。

HCC 併合集団では、有害事象の発現割合は HCC T300+D 併合集団で 97.6%、HCC D 併合集団で 90.0%であり、曝露量で調整した発現率はそれぞれ 121.7 例／100 人年及び 123.5 例／100 人年であった。Pan-tumor 併合集団では、有害事象の発現割合は Pan-tumor D 併合集団で 94.6%、Pan-tumor T75+D 併合集団で 94.9%、Pan-tumor T750 併合集団で 94.7%であり、曝露量で調整した発現率はそれぞれ 170.7 例／100 人年、164.8 例／100 人年及び 289.3 例／100 人年であった。

最もよく見られた有害事象の器官別大分類（発現割合 30%以上）は、HCC T300+D 併合集団では胃腸障害（61.5%）、皮膚および皮下組織障害（53.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（47.2%）、臨床検査（42.4%）、代謝および栄養障害（36.6%）及び感染症および寄生虫症（30.7%）であり、HCC D 併合集団では胃腸障害（52.4%）、一般・全身障害および投与部位の状態（39.6%）、皮膚および皮下組織障害（35.6%）及び臨床検査（35.0%）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.2 参照）。

HCC T300+D 併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）は、そう痒症、下痢、発疹、疲労、食欲減退及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。これらのうち、そう痒症、下痢、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はデュルバルマブ又はトレメリムマブの既知の副作用であった。HCC D 併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）は、そう痒症、下痢及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、いずれもデュルバルマブの既知の副作用であった。最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）のうち、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団と比較して発現割合が 5%以上高かった有害事象は、そう痒症、下痢、発疹及び疲労であった。

Pan-tumor 併合集団において、最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）は、Pan-tumor D 併合集団では下痢、疲労、食欲減退、悪心、便秘及び咳嗽であり、Pan-tumor T75+D 併合集団ではそう痒症、下痢、疲労、食欲減退、悪心、便秘及び貧血であり、Pan-tumor T750 併合集団ではそう痒症、下痢、発疹、疲労、食欲減退、発熱、悪心、便秘、咳嗽、嘔吐及び呼吸困難であった。

最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）のうち、HCC D 併合集団で Pan-tumor D 併合集団と比較して発現割合が 5%以上高かった有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェ

ラーゼ増加のみであった。これは HCC D 併合集団における基礎肝臓疾患が原因である可能性がある。

最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）のうち、HCC T300+D 併合集団で Pan-tumor T75+D 併合集団と比較して発現割合が 5%以上高かった有害事象は、そう痒症、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、いずれもトレメリムマブの既知の副作用であった。また、HCC T300+D 併合集団でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合が高かった原因としては基礎肝臓疾患が考えられる。

治験薬に関連すると判断された有害事象は、HCC T300+D 併合集団 355 例（76.8%）、HCC D 併合集団 267 例（54.3%）に認められた（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.8.1 参照）。Pan-tumor 併合集団では、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は Pan-tumor D 併合集団で 57.8%、Pan-tumor T75+D 併合集団で 67.9%であった。

HCC T300+D 併合集団又は HCC D 併合集団と Pan-tumor 併合集団との比較において、新たな又は予期しない安全性の所見は特定されなかった。

表 10　　いずれかの併合集団で発現割合 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	HCC-tumor pool				Pan-tumor pool					
	T300+D		D		D		T75+D		T750	
	(N = 462)		(N = 492)		(N = 4045)		(N = 3319)		(N = 643)	
	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
Patients with any AE	451 (97.6)	121.7	443 (90.0)	123.5	3825 (94.6)	170.7	3151 (94.9)	164.8	609 (94.7)	289.3
そう痒症	118 (25.5)	31.8	76 (15.4)	21.2	463 (11.4)	20.7	623 (18.8)	32.6	173 (26.9)	82.2
下痢	117 (25.3)	31.6	78 (15.9)	21.7	650 (16.1)	29.0	780 (23.5)	40.8	257 (40.0)	122.1
発疹	115 (24.9)	31.0	53 (10.8)	14.8	395 (9.8)	17.6	442 (13.3)	23.1	128 (19.9)	60.8
疲労	83 (18.0)	22.4	62 (12.6)	17.3	997 (24.6)	44.5	775 (23.4)	40.5	150 (23.3)	71.3
食欲減退	76 (16.5)	20.5	68 (13.8)	19.0	769 (19.0)	34.3	687 (20.7)	35.9	166 (25.8)	78.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	71 (15.4)	19.2	85 (17.3)	23.7	277 (6.8)	12.4	268 (8.1)	14.0	35 (5.4)	16.6
発熱	64 (13.9)	17.3	44 (8.9)	12.3	525 (13.0)	23.4	494 (14.9)	25.8	100 (15.6)	47.5
腹痛	58 (12.6)	15.7	54 (11.0)	15.1	318 (7.9)	14.2	307 (9.2)	16.1	84 (13.1)	39.9
悪心	57 (12.3)	15.4	49 (10.0)	13.7	678 (16.8)	30.3	625 (18.8)	32.7	166 (25.8)	78.9
甲状腺機能低下症	55 (11.9)	14.8	33 (6.7)	9.2	380 (9.4)	17.0	378 (11.4)	19.8	29 (4.5)	13.8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (11.5)	14.3	70 (14.2)	19.5	256 (6.3)	11.4	242 (7.3)	12.7	31 (4.8)	14.7
リパーゼ増加	46 (10.0)	12.4	28 (5.7)	7.8	87 (2.2)	3.9	212 (6.4)	11.1	37 (5.8)	17.6
便秘	45 (9.7)	12.1	54 (11.0)	15.1	652 (16.1)	29.1	571 (17.2)	29.9	103 (16.0)	48.9
咳嗽	45 (9.7)	12.1	43 (8.7)	12.0	643 (15.9)	28.7	435 (13.1)	22.7	102 (15.9)	48.5
貧血	43 (9.3)	11.6	36 (7.3)	10.0	509 (12.6)	22.7	532 (16.0)	27.8	96 (14.9)	45.6
関節痛	43 (9.3)	11.6	45 (9.1)	12.5	559 (13.8)	25.0	376 (11.3)	19.7	54 (8.4)	25.7

表 10　　いずれかの併合集団で発現割合 10%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	HCC-tumor pool				Pan-tumor pool					
	T300+D		D		D		T75+D		T750	
	(N = 462)		(N = 492)		(N = 4045)		(N = 3319)		(N = 643)	
	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
無力症	42 (9.1)	11.3	52 (10.6)	14.5	463 (11.4)	20.7	437 (13.2)	22.9	77 (12.0)	36.6
嘔吐	34 (7.4)	9.2	23 (4.7)	6.4	423 (10.5)	18.9	405 (12.2)	21.2	107 (16.6)	50.8
体重減少	32 (6.9)	8.6	15 (3.0)	4.2	285 (7.0)	12.7	349 (10.5)	18.3	71 (11.0)	33.7
背部痛	30 (6.5)	8.1	50 (10.2)	13.9	448 (11.1)	20.0	329 (9.9)	17.2	41 (6.4)	19.5
呼吸困難	28 (6.1)	7.6	26 (5.3)	7.2	598 (14.8)	26.7	456 (13.7)	23.8	151 (23.5)	71.7

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term (HCC-tumor pool T300+D column).

[b] Number of patients with AEs divided by the total duration of treatment across all patients in given group, multiplied by 100.

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

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

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; pt, patient; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.5 から引用

2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象

CTCAE（version 4.03）Grade 別の有害事象を表 11 に示す。器官別大分類及び基本語別の全ての有害事象並びに CTCAE Grade 3 の有害事象の要約は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.2.3 を参照のこと。

表 11　　CTCAE Grade 別の有害事象（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
Category of AE	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Patients with any AE	451 (97.6)	443 (90.0)	3825 (94.6)	3151 (94.9)	609 (94.7)
Grade 1	58 (12.6)	91 (18.5)	564 (13.9)	352 (10.6)	53 (8.2)
Grade 2	137 (29.7)	134 (27.2)	1432 (35.4)	927 (27.9)	169 (26.3)
Grade 3	188 (40.7)	168 (34.1)	1412 (34.9)	1364 (41.1)	291 (45.3)
Grade 4	34 (7.4)	20 (4.1)	188 (4.6)	278 (8.4)	53 (8.2)
Grade 5	34 (7.4)	30 (6.1)	229 (5.7)	229 (6.9)	43 (6.7)
Unknown	0	0	0	1 (< 0.1)	0
Grade 3 or higher	256 (55.4)	218 (44.3)	1829 (45.2)	1871 (56.4)	387 (60.2)
Grade 3 or 4	222 (48.1)	188 (38.2)	1600 (39.6)	1642 (49.5)	344 (53.5)

Subjects with multiple AEs are counted once at the maximum reported CTCAE grade for each system organ class/preferred term.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication, or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.
AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).
第 5 部 5.3.5.3.4 項 ISS Overall Output　表 2.7.4.2.3 から引用

2.7.4.2.1.2.1 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

いずれかの併合集団で発現割合 5%以上の CTCAE（version 4.03）Grade 3 又は 4 の有害事象を表 12 に示す。全ての CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の要約は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.6 を参照のこと。

HCC 併合集団では、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 48.1%、HCC D 併合集団で 38.2%であった。Pan-tumor 併合集団では、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、Pan-tumor D 併合集団で 39.6%、Pan-tumor T75+D 併合集団で 49.5%、Pan-tumor T750 併合集団で 53.5%であった。

HCC 併合集団で最もよく見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の器官別大分類（発現割合 10%以上）は、HCC T300+D 併合集団では臨床検査（20.6%）、胃腸障害（14.7%）及び代謝および栄養障害（10.4%）であり、HCC D 併合集団では臨床検査（16.1%）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.7 参照）。

HCC T300+D 併合集団で最もよく見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。HCC D 併合集団で最もよく見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

Pan-tumor 併合集団において、最もよく見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は、Pan-tumor T75+D 併合集団では貧血であり、Pan-tumor T750 併合集団では下痢、大腸炎及び呼吸困難であった。Pan-tumor D 併合集団では発現割合が 5%以上の CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。

治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（26.4%）で HCC D 併合集団（14.4%）と比較して数値的に高く、これは主にリパーゼ増加（HCC T300+D 併合集団 4.8%、HCC D 併合集団 1.6%）（以下同順）、アミラーゼ増加（3.2%、0.6%）、大腸炎（1.9%、なし）及び下痢（3.0%、1.2%）に起因しており、これらの事象はいずれもトレメリムマブの既知の副作用であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.2.9.4 参照）。治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団（14.4%）と Pan-tumor D 併合集団（11.5%）及び HCC T300+D 併合集団（26.4%）と Pan-tumor T75+D 併合集団（22.1%）で同程度であった。

表 12　いずれかの併合集団で発現割合 5%以上の CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
MedDRA preferred term	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Patients with any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	222 (48.1)	188 (38.2)	1600 (39.6)	1642 (49.5)	344 (53.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (7.4)	36 (7.3)	83 (2.1)	73 (2.2)	15 (2.3)
リパーゼ増加	33 (7.1)	17 (3.5)	51 (1.3)	143 (4.3)	20 (3.1)
下痢	18 (3.9)	8 (1.6)	34 (0.8)	92 (2.8)	81 (12.6)
貧血	13 (2.8)	11 (2.2)	177 (4.4)	169 (5.1)	20 (3.1)
大腸炎	10 (2.2)	0	10 (0.2)	44 (1.3)	32 (5.0)
呼吸困難	3 (0.6)	4 (0.8)	126 (3.1)	93 (2.8)	40 (6.2)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term (HCC-tumor pool T300+D column).

Patients with multiple AEs are counted once for each preferred term.

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

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

MedDRA version 23.1.
AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).
第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.6 から引用

2.7.4.2.1.3 死亡

死因の多くは対象疾患のみであり、病勢進行による死亡の割合は HCC T300+D 併合集団（56.1%）と HCC D 併合集団（63.8%）で同程度であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.3.4 参照）。

死亡に至った有害事象が認められた被験者並びに治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内に病勢進行により死亡した被験者の叙述は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 14.4 項及び D4190C00022 試験の治験総括報告書 14.4.1 項に記載した。Pan-tumor 併合集団に含まれる全試験の死亡の叙述は各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.2.1.3.1 死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象を表 13 に示す。

死亡に至った有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（7.4%）と HCC D 併合集団（6.1%）で同程度であった。Pan-tumor D 併合集団（5.7%）、Pan-tumor T75+D 併合集団（6.9%）及び Pan-tumor T750 併合集団（6.8%）の死亡に至った有害事象の発現割合も同程度であった。

HCC 併合集団では、治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 5 の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 2.4%、HCC D 併合集団で 0.6%であった。Pan-tumor 併合集団では、治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 5 の有害事象の発現割合は、Pan-tumor D 併合集団で 0.6%、Pan-tumor T75+D 併合集団で 1.0%であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.2.9.2 参照）。

表 13　　死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
MedDRA preferred term	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Patients with any AE with outcome of death	34 (7.4)	30 (6.1)	231 (5.7)	229 (6.9)	44 (6.8)
死亡	5 (1.1)	8 (1.6)	21 (0.5)	17 (0.5)	0
心停止	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.2)	6 (0.2)	1 (0.2)
頭蓋内出血	2 (0.4)	0	0	0	0
肝不全	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.1)	2 (< 0.1)	0
免疫性肝炎	2 (0.4)	0	0	0	0
肺炎	2 (0.4)	0	15 (0.4)	22 (0.7)	3 (0.5)
肺臓炎	2 (0.4)	1 (0.2)	7 (0.2)	10 (0.3)	0

表 13　死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D (N = 462)	D (N = 492)	D (N = 4045)	T75+D (N = 3319)	T750 (N = 643)
急性腎障害	1 (0.2)	0	3 (<0.1)	4 (0.1)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	0	0	1 (< 0.1)	0
脳出血	1 (0.2)	0	0	1 (< 0.1)	0
出血性胃潰瘍	1 (0.2)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.2)	3 (0.6)	5 (0.1)	1 (< 0.1)	0
肝炎	1 (0.2)	0	0	2 (< 0.1)	0
内出血	1 (0.2)	0	0	0	0
重症筋無力症	1 (0.2)	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.2)	1 (0.2)	8 (0.2)	1 (< 0.1)	3 (0.5)
心筋炎	1 (0.2)	0	0	0	0
神経系障害	1 (0.2)	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	1 (0.2)
肺塞栓症	1 (0.2)	0	6 (0.1)	13 (0.4)	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)	0	13 (0.3)	14 (0.4)	1 (0.2)
敗血症性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.1)	9 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.2)	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.2)	0	0	0	0
無力症	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	1 (0.2)
出血性静脈瘤	0	2 (0.4)	2 (< 0.1)	0	0
心肺停止	0	1 (0.2)	6 (0.1)	1 (< 0.1)	1 (0.2)
脳血管発作	0	1 (0.2)	4 (< 0.1)	5 (0.2)	0
自殺既遂	0	1 (0.2)	3 (< 0.1)	0	0
肝硬変	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	0
肝機能異常	0	1 (0.2)	2 (< 0.1)	0	0
肝腎症候群	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	0
末梢性虚血	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.2)	1 (< 0.1)	0	0

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by decreasing frequency of preferred term (HCC-tumor pool T300+D column) and alphabetically for preferred term.

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

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.3.1 から引用

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

いずれかの併合集団で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象を表 14 に示す。全ての重篤な有害事象の要約は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.4.1 を参照のこと。

HCC 併合集団では、重篤な有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 40.9%、HCC D 併合集団で 32.7%であった。Pan-tumor 併合集団では、重篤な有害事象の発現割合は、Pan-tumor D 併合集団で 35.7%、Pan-tumor T75+D 併合集団で 45.0%、Pan-tumor T750 併合集団で 52.6%であった。

重篤な有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団（32.7%）と Pan-tumor D 併合集団（35.7%）及び HCC T300+D 併合集団（40.9%）と Pan-tumor T75+D 併合集団（45.0%）で同程度であった。

HCC 併合集団で最もよく見られた重篤な有害事象の器官別大分類（発現割合 5%以上）は、HCC T300+D 併合集団では胃腸障害（13.9%）、感染症および寄生虫症（11.0%）及び代謝および栄養障害（5.2%）であり、HCC D 併合集団では胃腸障害（7.9%）、肝胆道系障害（6.3%）及び感染症および寄生虫症（5.7%）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.4.1 参照）。

HCC T300+D 併合集団で最もよく見られた重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は、肺炎、大腸炎及び下痢であった。HCC D 併合集団で最もよく見られた重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は、肝機能異常であった。重篤な有害事象の多くは治験総括報告書作成時点で回復／消失していた。

Pan-tumor 併合集団において、最もよく見られた重篤な有害事象（発現割合 2%以上）は、Pan-tumor D 併合集団では肺炎及び呼吸困難であり、Pan-tumor T75+D 併合集団では肺炎、下痢及び発熱であり、Pan-tumor T750 併合集団では肺炎、呼吸困難、大腸炎、下痢及び発熱であった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（17.7%）で HCC D 併合集団（8.9%）と比較して数値的に高く、これは主に大腸炎（HCC T300+D 併合集団 1.9%、HCC D 併合集団 0.2%）（以下同順）、下痢（1.9%、0.4%）、発疹（0.9%、0.2%）及び斑状丘疹状皮疹（0.4%、なし）に起因していた（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.4.2.1 参照）。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団（8.9%）と Pan-tumor D 併合集団（7.1%）及び HCC T300+D 併合集団（17.7%）と Pan-tumor T75+D 併合集団（17.2%）で同程度であった。

表 14　重篤な有害事象（いずれかの併合集団で発現割合 2%以上）（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Patients with any SAE [b]	189 (40.9)	161 (32.7)	1446 (35.7)	1493 (45.0)	338 (52.6)
感染症および寄生虫症	51 (11.0)	28 (5.7)	387 (9.6)	410 (12.4)	61 (9.5)
肺炎	10 (2.2)	4 (0.8)	152 (3.8)	186 (5.6)	24 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (3.2)	16 (3.3)	330 (8.2)	324 (9.8)	69 (10.7)
呼吸困難	1 (0.2)	3 (0.6)	82 (2.0)	60 (1.8)	34 (5.3)
胃腸障害	64 (13.9)	39 (7.9)	244 (6.0)	374 (11.3)	163 (25.3)
大腸炎	10 (2.2)	1 (0.2)	11 (0.3)	55 (1.7)	36 (5.6)
下痢	11 (2.4)	5 (1.0)	22 (0.5)	91 (2.7)	94 (14.6)
肝胆道系障害	16 (3.5)	31 (6.3)	80 (2.0)	79 (2.4)	10 (1.6)
肝機能異常	1 (0.2)	14 (2.8)	21 (0.5)	8 (0.2)	3 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (3.5)	22 (4.5)	183 (4.5)	188 (5.7)	37 (5.8)
発熱	7 (1.5)	8 (1.6)	52 (1.3)	67 (2.0)	13 (2.0)

[a] Number (%) of patients with SAEs, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

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

Patients with multiple SAEs are counted once for each system organ class/preferred term.

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

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.4.1 から引用

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの併合集団で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 15 に示す。治験薬の投与中止に至った全ての有害事象の要約は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.5.1.1 を参照のこと。

HCC 併合集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 13.6%、HCC D 併合集団で 9.6%であった。Pan-tumor 併合集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、Pan-tumor D 併合集団で 9.8%、Pan-tumor T75+D 併合集団で 16.6%、Pan-tumor T750 併合集団で 24.1%であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団（9.6%）と Pan-tumor D 併合集団（9.8%）及び HCC T300+D 併合集団（13.6%）と Pan-tumor T75+D 併合集団（16.6%）で同程度であった。

HCC 併合集団で最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類（発現割合 1%以上）は、HCC T300+D 併合集団では胃腸障害（3.0%）、肝胆道系障害（2.4%）、臨床検査（1.7%）、感染症および寄生虫症（1.1%）及び心臓障害（1.1%）であり、HCC D 併合集団では肝胆道系障害（2.2%）、胃腸障害（1.8%）及び臨床検査（1.2%）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.5.1.1 参照）。

HCC 併合集団で発現割合が 1%以上であった治験薬の投与中止に至った有害事象は、HCC T300+D 併合集団で認められたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のみであった。

Pan-tumor 併合集団において、最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合 1%以上）は、Pan-tumor T75+D 併合集団では肺臓炎、大腸炎及び下痢であり、Pan-tumor T750 併合集団では大腸炎及び下痢であった。Pan-tumor D 併合集団では発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、HCC T300+D 併合集団 41 例（8.9%）、HCC D 併合集団 26 例（5.3%）に認められた（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.5.2.1 参照）。治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団（5.3%）と Pan-tumor D 併合集団（4.5%）及び HCC T300+D 併合集団（8.9%）と Pan-tumor T75+D 併合集団（10.0%）で同程度であった。

表 15　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの併合集団で発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
MedDRA preferred term	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Patients with any AE leading to discontinuation of any study treatment	63 (13.6)	47 (9.6)	397 (9.8)	550 (16.6)	155 (24.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (0.9)	2 (0.4)	84 (2.1)	113 (3.4)	9 (1.4)
肺臓炎	2 (0.4)	1 (0.2)	36 (0.9)	49 (1.5)	2 (0.3)
胃腸障害	14 (3.0)	9 (1.8)	41 (1.0)	125 (3.8)	98 (15.2)
大腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.1)	32 (1.0)	26 (4.0)
下痢	3 (0.6)	2 (0.4)	8 (0.2)	37 (1.1)	63 (9.8)
臨床検査	8 (1.7)	6 (1.2)	25 (0.6)	42 (1.3)	11 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.1)	3 (0.6)	6 (0.1)	8 (0.2)	1 (0.2)

[a] Number (%) of patients with AEs leading to discontinuation, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class/preferred term.

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

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

Percentages are based on the total numbers of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.5.1.1 から引用

2.7.4.2.1.5.2 治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象

いずれかの併合集団で発現割合が 1%以上の治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象を表 16 に示す。治験薬の投与延期又は中断に至った全ての有害事象の要約は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.5.4 を参照のこと。

HCC 併合集団では、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 32.3%、HCC D 併合集団で 22.8%であった。Pan-tumor 併合集団では、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は、Pan-tumor D 併合集団で 27.7%、Pan-tumor T75+D 併合集団で 28.5%、Pan-tumor T750 併合集団で 22.4%であった。

治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団（22.8%）と Pan-tumor D 併合集団（27.7%）及び HCC T300+D 併合集団（32.3%）と Pan-tumor T75+D 併合集団（28.5%）で同程度であった。

HCC 併合集団で最もよく見られた治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の器官別大分類（発現割合 2%以上）は、HCC T300+D 併合集団では臨床検査（10.2%）、胃腸障害（5.0%）、感染症および寄生虫症（4.8%）、皮膚および皮下組織障害（4.5%）、肝胆道系障害（3.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態（2.8%）、血液およびリンパ系障害（2.6%）及び代謝および栄養障害（2.6%）であり、HCC D 併合集団では臨床検査（9.1%）、肝胆道系障害（3.0%）、感染症および寄生虫症（2.4%）、胃腸障害（2.4%）、皮膚および皮下組織障害（2.4%）及び血液およびリンパ系障害（2.2%）であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.5.4 参照）。

HCC T300+D 併合集団で最もよく見られた治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（発現割合 1%以上）は、肺炎、貧血、甲状腺機能亢進症、大腸炎、下痢、肝炎、発疹、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。HCC D 併合集団で最もよく見られた治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（発現割合 1%以上）は、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。

Pan-tumor 併合集団において、最もよく見られた治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（発現割合 1%以上）は、Pan-tumor D 併合集団では肺炎、貧血、肺臓炎、下痢、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び放射線肺臓炎であり、Pan-tumor T75+D 併合集団では肺炎、甲状腺機能亢進症、肺臓炎、下痢、発疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加であり、Pan-tumor T750 併合集団では肺炎、貧血、下痢及び発疹であった。

表 16　治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（いずれかの併合集団で発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
MedDRA preferred term	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
Patients with any AE leading to dose delay/interruption of any study treatment	149 (32.3)	112 (22.8)	1120 (27.7)	945 (28.5)	144 (22.4)
感染症および寄生虫症	22 (4.8)	12 (2.4)	255 (6.3)	183 (5.5)	18 (2.8)
肺炎	6 (1.3)	1 (0.2)	88 (2.2)	63 (1.9)	7 (1.1)
血液およびリンパ系障害	12 (2.6)	11 (2.2)	64 (1.6)	53 (1.6)	9 (1.4)
貧血	6 (1.3)	4 (0.8)	39 (1.0)	28 (0.8)	7 (1.1)
内分泌障害	9 (1.9)	6 (1.2)	75 (1.9)	88 (2.7)	7 (1.1)
甲状腺機能亢進症	5 (1.1)	0	28 (0.7)	34 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.5)	5 (1.0)	171 (4.2)	116 (3.5)	12 (1.9)
肺臓炎	3 (0.6)	1 (0.2)	48 (1.2)	39 (1.2)	3 (0.5)
胃腸障害	23 (5.0)	12 (2.4)	140 (3.5)	186 (5.6)	54 (8.4)

表 16　治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（いずれかの併合集団で発現割合 1%以上）（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D	D	D	T75+D	T750
MedDRA preferred term	(N = 462)	(N = 492)	(N = 4045)	(N = 3319)	(N = 643)
大腸炎	5 (1.1)	0	4 (< 0.1)	25 (0.8)	1 (0.2)
下痢	16 (3.5)	4 (0.8)	48 (1.2)	82 (2.5)	43 (6.7)
肝胆道系障害	18 (3.9)	15 (3.0)	44 (1.1)	38 (1.1)	1 (0.2)
肝機能異常	3 (0.6)	5 (1.0)	8 (0.2)	7 (0.2)	1 (0.2)
肝炎	6 (1.3)	1 (0.2)	6 (0.1)	9 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	21 (4.5)	12 (2.4)	64 (1.6)	91 (2.7)	19 (3.0)
発疹	10 (2.2)	3 (0.6)	14 (0.3)	34 (1.0)	7 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (2.8)	3 (0.6)	147 (3.6)	112 (3.4)	19 (3.0)
発熱	9 (1.9)	1 (0.2)	43 (1.1)	25 (0.8)	5 (0.8)
臨床検査	47 (10.2)	45 (9.1)	214 (5.3)	203 (6.1)	19 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (2.8)	15 (3.0)	47 (1.2)	52 (1.6)	2 (0.3)
アミラーゼ増加	14 (3.0)	1 (0.2)	22 (0.5)	34 (1.0)	2 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (2.6)	23 (4.7)	64 (1.6)	53 (1.6)	4 (0.6)
リパーゼ増加	11 (2.4)	7 (1.4)	27 (0.7)	58 (1.7)	6 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.1)	0	73 (1.8)	40 (1.2)	4 (0.6)
放射線肺臓炎	0	0	41 (1.0)	1 (< 0.1)	0

[a] Number (%) of patients with AE leading to dose delay or interruption, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term.

Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class/preferred term.

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

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.5.4 から引用

2.7.4.2.1.6 免疫介在性の有害事象

本項では、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団におけるプログラムで抽出した免疫介在性の有害事象を要約する。免疫介在性の有害事象の特性を明らかにするために用いた注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象の可能性がある事象の一覧は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.6.1 に示した。本項に関連する要約表は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.7.1 から表 2.7.4.7.16 を参照のこと。

免疫介在性の有害事象の分類別発現状況を表 17 に示す。

全体として、HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団で認められた免疫介在性の有害事象は管理可能で忍容性は良好であり、デュルバルマブ及びトレメリムマブの確立された安全性プロファイルと概ね一致し、肝臓に関連する事象、下垂体炎及び膵臓に関連する事象を除き、Pan-tumor 併合集団とも概ね一致していた。これらの事象の詳細は以下の項に記載した。HCC 併合集団における肝臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合の増加については、対象疾患及び基礎肝臓疾患から予測されるものである。

HCC 併合集団における免疫介在性の有害事象による投与中止の割合は、いずれの併合集団でも低く（HCC T300+D 併合集団 5.6%、HCC D 併合集団 3.3%）、免疫介在性の有害事象は毒性管理ガイドラインに従い適切に管理され、免疫介在性の有害事象が認められた被験者の多くが治験薬の投与を継続したことを示した。

なお、HCC 併合集団（単一疾患の併合集団、HCC T300+D 併合集団 462 例及び HCC D 併合集団 492 例）とより大規模な Pan-tumor 併合集団（主に肺癌及び頭頸部癌が占める複数疾患の併合集団、Pan-tumor D 併合集団 4045 例、Pan-tumor T75+D 併合集団 3319 例）の比較では、被験者数の差及び被験者数の多い集団での発現割合の希釈を考慮する必要がある。

表 17　　免疫介在性の有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]			
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool	
	T300+D (N = 462)	D (N = 492)	D (N = 4045)	T75+D (N = 3319)
Any AE	165 (35.7)	84 (17.1)	703 (17.4)	1002 (30.2)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	61 (13.2)	31 (6.3)	177 (4.4)	368 (11.1)
Any SAE (including AEs with outcome of death) [b]	49 (10.6)	27 (5.5)	155 (3.8)	356 (10.7)
Any AE with outcome of death	6 (1.3)	2 (0.4)	14 (0.3)	12 (0.4)
Received systemic corticosteroids	119 (25.8)	52 (10.6)	417 (10.3)	735 (22.1)
Received high dose corticosteroids	93 (20.1)	45 (9.1)	274 (6.8)	569 (17.1)
Received endocrine therapy	70 (15.2)	38 (7.7)	358 (8.9)	398 (12.0)
Received other immunosuppressants	16 (3.5)	4 (0.8)	15 (0.4)	56 (1.7)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	26 (5.6)	16 (3.3)	111 (2.7)	232 (7.0)

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

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

MedDRA version 23.1.

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

Includes AEs with an onset date on or after the date of first date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; Q4W, every 4 weeks; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types).
第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.1 から引用

2.7.4.2.1.6.1 肺臓炎

肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.1 を参照のこと。

全体として、肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団で同程度であり、Pan-tumor D 併合集団及び Pan-tumor T75+D 併合集団より低かった。

HCC 併合集団：肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 6 例（1.3%）及び HCC D 併合集団 4 例（0.8%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 1 例（0.2%）及び 1 例（0.2%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は 1 例（0.2%）及び 1 例（0.2%）に認められた。肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現は少なく、発現割合は HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 5 例（1.1%）、HCC D 併合集団 4 例（0.8%）（以下同順）であった。肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 2 例（0.4%）及び 2 例（0.4%）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療及び肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 29 日（5～774 日）、HCC D 併合集団で 50 日（14～265 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 103 例（2.5%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 29 例（0.7%）、CTCAE Grade 5 の事象は 7 例（0.2%）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療は 75 例（1.9%）、肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 40 例（1.0%）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 125 例（3.8%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 45 例（1.4%）、CTCAE Grade 5 の事象は 10 例（0.3%）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療は 110 例（3.3%）、肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 60 例（1.8%）に認められた。

肺臓炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 56 日（2～814 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 65 日（3～912 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.2 肝臓に関連する事象

肝臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.2 を参照のこと。

全体として、肝臓に関連する免疫介在性の有害事象は HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同様であり、HCC 患者における基礎肝臓疾患の性質から予測されるものであった。HCC 併合集団では、治験薬の投与中止に至った肝臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現は少なかった（HCC T300+D 併合集団 2.2%、HCC D 併合集団 1.8%）。肝臓に関連する免疫介在性の有害事象は、HCC 併合集団で Pan-tumor D 併合集団及び Pan-tumor T75+D 併合集団より多く認められ、これは Pan-tumor 併合集団で肝疾患を有する患者がより少ないためである。

HCC 併合集団：肝臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 34 例（7.4%）及び HCC D 併合集団 30 例（6.1%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 21 例（4.5%）及び 20 例（4.1%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は 3 例（0.6%）及び 1 例（0.2%）に認められた。肝臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現は少なく、発現割合は HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 32 例（6.9%）、HCC D 併合集団 29 例（5.9%）（以下同順）であった。肝臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 10 例（2.2%）及び 9 例（1.8%）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療及び肝臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

肝臓に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 29 日（13～313 日）、HCC D 併合集団で 29 日（15～295 日）（以下同順）であった。肝臓に関連する免疫介在性の有害事象消失までの期間の中央値（範囲）は、60 日（8～382 日）及び 38.5 日（9～154 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、肝臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 112 例（2.8%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 75 例（1.9%）、CTCAE Grade 5 の事象は 6 例（0.1%）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療は 86 例（2.1%）、肝臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 26 例（0.6%）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、肝臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 130 例（3.9%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 94 例（2.8%）、CTCAE Grade 5 の事象は 2 例（0.1%未満）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療は 113 例（3.4%）、肝臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 46 例（1.4%）に認められた。

肝臓に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 31 日（1～644 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 42.5 日（1～826 日）（以下同順）であった。肝臓に関連する免疫介在性の有害事象消失までの期間の中央値（範囲）は、32.5 日（4～527 日）及び 35.5 日（3～1161 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.3 胃腸障害

下痢／大腸炎

下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.3 を参照のこと。

全体として、下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団及び Pan-tumor D 併合集団より高かったものの、Pan-tumor T75+D 併合集団とは同程度であった。HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれにおいても、下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象による死亡は認められなかった。

HCC 併合集団：下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 31 例（6.7%）及び HCC D 併合集団 7 例（1.4%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 17 例（3.7%）及び 3 例（0.6%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団で HCC T300+D 併合集団より低かった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 28 例（6.1%）、HCC D 併合集団 5 例（1.0%）（以下同順）であった。下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 5 例（1.1%）及び 2 例（0.4%）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療の割合は HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団より高く、下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は、HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団のいずれも少なかった。

下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 23 日（2～479 日）、HCC D 併合集団で 28 日（11～215 日）（以下同順）であった。下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象消失までの期間の中央値（範囲）は、26 日（6～135 日）及び 12 日（5～14 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 77 例（1.9%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 17 例（0.4%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 55 例（1.4%）、下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 13 例（0.3%）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 253 例（7.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 111 例（3.3%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 230 例（6.9%）、下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 82 例（2.5%）に認められた。

下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 71 日（1～920 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 58 日（2～1296 日）（以下同順）であった。下痢／大腸炎に関連する免疫介在性の有害事象消失までの期間の中央値（範囲）は、19.5 日（3～151 日）及び 19 日（1～192 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

腸管穿孔

腸管穿孔に関連する免疫介在性の有害事象は、HCC T300+D 併合集団、HCC D 併合集団及び Pan-tumor D 併合集団では認められなかった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.4 参照）。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、腸管穿孔に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）が 1 例（0.1%未満）に認められた（基本語：大腸穿孔）（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.4.4 参照）。当該事象は CTCAE Grade 3 又は 4 の事象であり、被験者は高用量コルチコステロイドを投与され、腸管穿孔に関連する免疫介在性の有害事象により治験薬の投与を中止した。CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。事象発現までの期間は 99 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.4 皮膚炎／発疹

皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.12 を参照のこと。

全体として、皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団及び Pan-tumor D 併合集団より高かったものの、Pan-tumor T75+D 併合集団とは同程度であった。HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれにおいても、皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象による死亡は認められなかった。

HCC 併合集団：皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 26 例（5.6%）及び HCC D 併合集団 3 例（0.6%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 10 例（2.2%）及び 1 例（0.2%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC D 併合集団で HCC T300+D 併合集団より低かった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 26 例（5.6%）、HCC D 併合集団 3 例（0.6%）（以下同順）であった。皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 3 例（0.6%）及び 1 例（0.2%）に認められた。皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 24.5 日（2～933 日）、HCC D 併合集団で 144 日（64～196 日）（以下同順）であった。皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象消失までの期間の中央値（範囲）は、32.5 日（4～358 日）及び 80 日（5～191 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 65 例（1.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 17 例（0.4%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 33 例（0.8%）、皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 5 例（0.1%）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 156 例（4.7%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 29 例（0.9%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 79 例

（2.4%）、皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 11 例（0.3%）に認められた。

皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 54 日（4～576 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 37.5 日（1～1169 日）（以下同順）であった。皮膚炎／発疹に関連する免疫介在性の有害事象消失までの期間の中央値（範囲）は、30 日（1～758 日）及び 42 日（1～691 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.5 内分泌障害

全体として、内分泌障害に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象を除き、HCC T300+D 併合集団、HCC D 併合集団及び Pan-tumor T75+D 併合集団で低かったが、Pan-tumor D 併合集団より高かった。

副腎機能不全

副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.5 を参照のこと。

全体として、副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団、HCC D 併合集団及び Pan-tumor T75+D 併合集団で同程度であったが、Pan-tumor D 併合集団より高かった。

HCC 併合集団：副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 6 例（1.3%）及び HCC D 併合集団 6 例（1.2%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 1 例（0.2%）及び 3 例（0.6%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）、HCC D 併合集団 3 例（0.6%）であった。副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 63.5 日（43～504 日）、HCC D 併合集団で 181.5 日（45～392 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 20 例（0.5%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 6 例（0.1%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 7 例（0.2%）に認められ、副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 53 例（1.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 26 例（0.8%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 18 例（0.5%）、副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 2 例（0.1%未満）に認められた。

副腎機能不全に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 157.5 日（20～547 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 105 日（20～639 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

1 型糖尿病

1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.6 を参照のこと。

全体として、1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

HCC 併合集団：1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団では認められず、HCC D 併合集団 2 例（0.4%）に認められた。HCC D 併合集団では、CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 2 例（0.4%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低かった。

HCC D 併合集団では、高用量コルチコステロイドを投与された被験者又は 1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

HCC D 併合集団では、1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間は、1 例で 42 日、別の 1 例で 518 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 3 例（0.1%未満）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 3 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドを投与された被験者は認められず、1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.1%未満）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 8 例（0.2%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 4 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドを投与された被験者は認められず、1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.1%未満）に認められた。

1 型糖尿病に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 43 日（42～518 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 77 日（7～1311 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

甲状腺機能低下に関連する事象

甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.9 を参照のこと。

全体として、甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団及び Pan-tumor D 併合集団より高く、HCC T300+D 併合集団と Pan-tumor T75+D 併合集団で同程度であった。

HCC 併合集団：甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 46 例（10.0%）及び HCC D 併合集団 29 例（5.9%）に認められた。CTCAE Grade 3、4 又は 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。甲状腺機能低下に

関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団より高かった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）であり、HCC D 併合集団では認められなかった。甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 85 日（26～763 日）、HCC D 併合集団で 168 日（-20～951 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 307 例（7.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 3 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 5 例（0.1%）に認められ、甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 323 例（9.7%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 10 例（0.3%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 12 例（0.4%）、甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 4 例（0.1%）に認められた。

甲状腺機能低下に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 86 日（-20～951 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 85 日（1～933 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

下垂体炎

下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.8 を参照のこと。

全体として、下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

HCC 併合集団：下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 5 例（1.1%）及び HCC D 併合集団 1 例（0.2%）に認められた。CTCAE Grade 3、4 又は 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団よりやや高かった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）であり、HCC D 併合集団では認められなかった。下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 149 日（27～242 日）、HCC D 併合集団の 1 例で 225 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 4 例（0.1%未満）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 3 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイ

ドによる治療は 2 例（0.1%未満）、下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 2 例（0.1%未満）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 32 例（1.0%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 15 例（0.5%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 16 例（0.5%）、下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 6 例（0.2%）に認められた。

下垂体炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 74 日（44～225 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 123.5 日（47～1073 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

甲状腺機能亢進に関連する事象

甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.7 を参照のこと。

全体として、甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象の割合は、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団及び Pan-tumor 併合集団より高かった。

HCC 併合集団：甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 21 例（4.5%）及び HCC D 併合集団 5 例（1.0%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）に認められ、HCC D 併合集団では認められなかった。CTCAE Grade 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 4 例（0.9%）であり、HCC D 併合集団では認められなかった。甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）に認められ、HCC D 併合集団では認められなかった。

甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 30 日（13～60 日）、HCC D 併合集団で 56 日（53～87 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 64 例（1.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 1 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 5 例（0.1%）、甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.1%未満）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 86 例（2.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 7 例（0.2%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 18 例（0.5%）、甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 2 例（0.1%）に認められた。

甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 43 日（1～253 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 30 日（1～370 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

甲状腺炎

甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.10 を参照のこと。

全体として、甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

HCC 併合集団：甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 6 例（1.3%）及び HCC D 併合集団 2 例（0.4%）に認められた。CTCAE Grade 3、4 又は 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団より高かった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）であり、HCC D 併合集団では認められなかった。甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止はいずれの併合集団でも認められなかった。

甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 55.5 日（7～84 日）、甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間は HCC D 併合集団の 1 例で 28 日、別の 1 例で 84 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 16 例（0.4%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 2 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 3 例（0.1%未満）、甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.1%未満）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 20 例（0.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 2 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 5 例（0.2%）、甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.1%未満）に認められた。

甲状腺炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 57 日（14～217 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 57 日（13～279 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.6 腎臓に関連する事象

腎臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.11 を参照のこと。

全体として、腎臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

HCC 併合集団：腎臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 4 例（0.9%）に認められ、HCC D 併合集団では認められなかった。HCC T300+D 併合集団では、CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 2 例（0.4%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。腎臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低かった。

HCC T300+D 併合集団では、高用量コルチコステロイドによる治療は 3 例（0.6%）、腎臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 2 例（0.4%）に認められた。

HCC T300+D 併合集団では、腎臓に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は 52.5 日（26～242 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、腎臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 18 例（0.4%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 5 例（0.1%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 13 例（0.3%）、腎臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 7 例（0.2%）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、腎臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 19 例（0.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 2 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 14 例（0.4%）、腎臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 6 例（0.2%）に認められた。

腎臓に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 77.5 日（4～393 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 92 日（39～442 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.7 膵臓に関連する事象

膵臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.13 を参照のこと。

全体として、膵臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団及び Pan-tumor D 併合集団よりやや高かったものの、Pan-tumor T75+D 併合集団とは同程度であった。非症候性のリパーゼ増加及びアミラーゼ増加の多くは、膵臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現には至らなかった。

HCC 併合集団：膵臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 9 例（1.9%）及び HCC D 併合集団 2 例（0.4%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 7 例（1.5%）及び 1 例（0.2%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。膵臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団より高かった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 7 例（1.5%）、HCC D 併合集団 2 例（0.4%）であった。膵臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は認められなかった。

膵臓に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 37 日（27～534 日）、膵臓に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間は HCC D 併合集団の 1 例で 29 日、別の 1 例で 55 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、膵臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 9 例（0.2%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 4 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 5 例（0.1%）、膵臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.1%未満）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、膵臓に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 58 例（1.7%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 42 例（1.3%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 47 例（1.4%）、膵臓に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 10 例（0.3%）に認められた。

膵臓に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 113 日（29～440 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 59 日（2～408 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.8 心筋炎

心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.14 を参照のこと。

全体として、心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

HCC 併合集団：心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 2 例（0.4%）及び HCC D 併合集団 1 例（0.2%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は HCC T300+D 併合集団では認められず、HCC D 併合集団 1 例（0.2%）に認められた。CTCAE Grade 5 の事象は HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）に認められ、HCC D 併合集団では認められなかった。心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 2 例（0.4%）、HCC D 併合集団 1 例（0.2%）（以下同順）であった。心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.2%）及び 1 例（0.2%）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療及び心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間は、HCC T300+D 併合集団の 1 例で 17 日、別の 1 例で 65 日であり、HCC D 併合集団の 1 例で 40 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 5 例（0.1%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 4 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 5 例（0.1%）、心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 3 例（0.1%未満）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 1 例（0.1%未満）に認められた。当該被験者には CTCAE Grade 3 又は 4 の事象が認められ、高用量コルチコステロイドが投与され、心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象により治験薬の投与を中止した。CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。

心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 40 日（4～310 日）、心筋炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間は Pan-tumor T75+D 併合集団の 1 例で 236 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.9 ニューロパチー／神経筋毒性

重症筋無力症

重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.15 を参照のこと。

全体として、重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

HCC 併合集団：重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 2 例（0.4%）及び HCC D 併合集団 1 例（0.2%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象はいずれの併合集団でも認められず、CTCAE Grade 5 の事象は HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）に認められ、HCC D 併合集団では認められなかった。重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）、HCC D 併合集団 1 例（0.2%）であった。重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止はいずれの併合集団でも認められなかった。

重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間は、HCC T300+D 併合集団の 1 例で 15 日、別の 1 例で 47 日であり、HCC D 併合集団の 1 例で 72 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 2 例（0.1%未満）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 1 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 1 例（0.1%未満）、重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.1%未満）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 2 例（0.1%未満）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 1 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 2 例（0.1%未満）、重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 1 例（0.1%未満）に認められた。

重症筋無力症に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間は、Pan-tumor D 併合集団の 1 例で 72 日、別の 1 例で 126 日であり、Pan-tumor T75+D 併合集団の 1 例で 49 日、別の 1 例で 78 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

ギラン・バレー症候群

ギラン・バレー症候群に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.16 を参照のこと。

HCC 併合集団：ギラン・バレー症候群に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団では認められなかった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.16 参照）

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、ギラン・バレー症候群に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 1 例（0.1%未満）に認められた。当該事象は CTCAE Grade 3

又は 4 の事象であり、被験者は高用量コルチコステロイドを投与され、ギラン・バレー症候群に関連する免疫介在性の有害事象により治験薬の投与を中止した。CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、ギラン・バレー症候群に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 1 例（0.1%未満）に認められた。当該事象は CTCAE Grade 3 又は 4 の事象であり、被験者は高用量コルチコステロイドを投与され、ギラン・バレー症候群に関連する免疫介在性の有害事象により治験薬の投与を中止した。CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.10 筋炎

筋炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.17 を参照のこと。

全体として、筋炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

HCC 併合集団：筋炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 3 例（0.6%）及び HCC D 併合集団 1 例（0.2%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 2 例（0.4%）及び 1 例（0.2%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。筋炎に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 3 例（0.6%）、HCC D 併合集団 1 例（0.2%）（以下同順）であった。筋炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 2 例（0.4%）及び 1 例（0.2%）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療及び筋炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

筋炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 20 日（13～61 日）であり、筋炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間は HCC D 併合集団の 1 例で 43 日であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、筋炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 4 例（0.1%未満）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 3 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 4 例（0.1%未満）、筋炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 2 例（0.1%未満）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、筋炎に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 7 例（0.2%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 7 例（0.2%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 6 例（0.2%）、筋炎に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 3 例（0.1%未満）に認められた。

筋炎に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 33.5 日（30～43 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 36 日（22～46 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.11 その他の稀な事象／種々の事象

その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.2.18 を参照のこと。

全体として、その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

HCC 併合集団：その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 8 例（1.7%）及び HCC D 併合集団 3 例（0.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は HCC T300+D 併合集団 2 例（0.4%）に認められ、HCC D 併合集団では認められなかった。CTCAE Grade 5 の事象はいずれの併合集団でも認められなかった。その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

高用量コルチコステロイドを投与された被験者は、HCC T300+D 併合集団 2 例（0.4%）、HCC D 併合集団 1 例（0.2%）であった。その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は HCC T300+D 併合集団 1 例（0.2%）に認められ、HCC D 併合集団では認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療及びその他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、HCC T300+D 併合集団で 23.5 日（8～322 日）、HCC D 併合集団で 54 日（15～277 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.1 及び表 2.7.4.7.6.2 を参照のこと。

Pan-tumor 併合集団：Pan-tumor D 併合集団では、その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 54 例（1.3%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 11 例（0.3%）、CTCAE Grade 5 の事象は 1 例（0.1%未満）に認められた。高用量コルチコステロイドによる治療は 19 例（0.5%）、その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 7 例（0.2%）に認められた。

Pan-tumor T75+D 併合集団では、その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は 33 例（1.0%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 9 例（0.3%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量コルチコステロイドによる治療は 17 例（0.5%）、その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止は 2 例（0.1%未満）に認められた。

その他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象発現までの期間の中央値（範囲）は、Pan-tumor D 併合集団で 114.5 日（2～631 日）、Pan-tumor T75+D 併合集団で 81 日（5～489 日）であった。詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.6.3 及び表 2.7.4.7.6.4 を参照のこと。

認められたその他の稀な事象／種々の事象に関連する免疫介在性の有害事象（基本語）は、HCC 併合集団では関節痛、リウマチ性多発筋痛及び血管炎であり（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.4.1 及び表 2.7.4.7.4.2 参照）、Pan-tumor 併合集団では関節痛、関節炎、自己免疫性関節炎、自己免疫性溶血性貧血、脳炎、巨細胞性動脈炎、血球貪食性リンパ組織球症、溶血性貧血、免疫性血小板減少症、虹彩炎、筋骨格痛、非感染性脳炎、視神経炎、リウマチ

性多発筋痛、サルコイドーシス、強皮症、ぶどう膜炎及び血管炎であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.4.3、表 2.7.4.7.4.4 及び表 2.7.4.7.4.5 参照）。

2.7.4.2.1.7 注入に伴う反応及び過敏症／アナフィラキシー反応

2.7.4.2.1.7.1 注入に伴う反応

HCC 併合集団：注入に伴う反応に関連する注目すべき有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 7 例（1.5%）及び HCC D 併合集団 4 例（0.8%）に認められた。HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団で認められた事象はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。注入に伴う反応に関連する注目すべき有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

Pan-tumor 併合集団：注入に伴う反応に関連する注目すべき有害事象（グループ化事象）は、Pan-tumor D 併合集団 55 例（1.4%）及び Pan-tumor T75+D 併合集団 58 例（1.7%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 5 例（0.1%）及び 3 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。

全体として、注入に伴う反応に関連する注目すべき有害事象（グループ化事象）の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.6.3 及び表 2.7.4.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.7.2 過敏症／アナフィラキシー反応

HCC 併合集団：過敏症／アナフィラキシー反応に関連する注目すべき有害事象（グループ化事象）は、HCC T300+D 併合集団 6 例（1.3%）及び HCC D 併合集団 3 例（0.6%）に認められた。HCC T300+D 併合集団で認められた事象はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は HCC D 併合集団 2 例（0.4%）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。過敏症／アナフィラキシー反応に関連する注目すべき有害事象の発現割合は低かった。

Pan-tumor 併合集団：過敏症／アナフィラキシー反応に関連する注目すべき有害事象（グループ化事象）は、Pan-tumor D 併合集団 33 例（0.8%）及び Pan-tumor T75+D 併合集団 24 例（0.7%）（以下同順）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の事象は 7 例（0.2%）及び 2 例（0.1%未満）に認められ、CTCAE Grade 5 の事象は Pan-tumor T75+D 併合集団 1 例（0.1%未満）に認められ Pan-tumor D 併合集団では認められなかった。

全体として、過敏症／アナフィラキシー反応に関連する注目すべき有害事象（グループ化事象）の発現割合は、HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団のいずれも低かった。

詳細は第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.6.3 及び表 2.7.4.6.4 を参照のこと。

2.7.4.2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

基礎疾患である HCC の性質から、グループレベルで注目すべき有害事象が存在する。これらについて以下に記載する。

2.7.4.2.1.8.1 肝臓に関連する有害事象

本項に関連する要約表は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.8.1 から表 2.7.4.8.11 を参照のこと。

全体として、D 単剤療法と比較して、トレメリムマブの追加（HCC T300+D 併合集団）による肝毒性の増加は認められなかった。肝臓に関連する SMQ の有害事象／重篤な有害事象（死亡を含む）の発現割合、重症度、治験薬との因果関係及び投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、肝炎及び肝不全を含む報告された事象は、試験の対象疾患と概ね一致した。薬物性肝障害の発現割合は、HCC 併合集団（HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団各 1 例［0.2%］）及び Pan-tumor 併合集団（Pan-tumor D 併合集団 4 例［0.1%未満］、Pan-tumor T75+D 併合集団 12 例［0.4%］）のいずれも非常に低かった。

全体として、肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団で Pan-tumor D 併合集団より高く、これは試験の対象疾患と一致していた。

肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 39.2%、HCC D 併合集団で 38.2%であった。デュルバルマブに関連すると判断された肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 19.3%、HCC D 併合集団で 15.9%であった。トレメリムマブに関連すると判断された肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 9.7%であり、HCC D 併合集団では認められなかった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.8.2 参照）。

CTCAE Grade 3 又は 4 の肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 17.1%、HCC D 併合集団で 17.9%であった。デュルバルマブに関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 7.6%、HCC D 併合集団で 5.9%であった。トレメリムマブに関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 4.5%であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.8.2 参照）。

致死的な肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 1.3%、HCC D 併合集団で 1.4%といずれも 2%未満であった。デュルバルマブに関連すると判断され治験薬の投与中止に至った肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 3.9%、HCC D 併合集団で 3.5%であった。トレメリムマブに関連すると判断され治験薬の投与中止に至った肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 0.4%であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.8.2 参照）。

肝臓に関連する免疫介在性の有害事象の発現割合は低く、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった（2.7.4.2.1.6.2 項参照）。

2.7.4.2.1.8.2 出血に関連する有害事象

本項に関連する要約表は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.9.1 から表 2.7.4.9.11 を参照のこと。

全体として、D 単剤療法と比較して、トレメリムマブの追加（HCC T300+D 併合集団）による出血に関連する有害事象の増加は認められなかった。出血に関連する SMQ の有害事象／重篤な有害事象（死亡を含む）の発現割合、重症度、治験薬との因果関係及び投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。出血に関連する有害事象の発現割合及び重症度は、Pan-tumor D 併合集団と HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団で同程度であった。出血に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC D 併合集団と Pan-tumor D 併合集団で同程度であった。

出血に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 12.1%、HCC D 併合集団で 12.4%であった。デュルバルマブに関連すると判断された出血に関連する SMQ の有害事

象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 1.9%、HCC D 併合集団で 1.0%であった。トレメリムマブに関連すると判断された出血に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 1.3%であり、HCC D 併合集団では認められなかった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.9.2 参照）。

CTCAE Grade 3 又は 4 の出血に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団で各 4.3%であった。デュルバルマブに関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の出血に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 0.6%、HCC D 併合集団で 0.2%であった。トレメリムマブに関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の出血に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 0.4%であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.9.2 参照）。

致死的な出血に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 1.7%、HCC D 併合集団で 1.2%であった。デュルバルマブの投与中止に至った出血に関連する SMQ の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で 1.7%、HCC D 併合集団で 0.8%であった。トレメリムマブの投与中止に至った出血に関連する SMQ の有害事象は認められなかった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.9.2 参照）。

2.7.4.2.1.9 抗薬物抗体に関連する有害事象

抗薬物抗体に関連する有害事象の要約表は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.11.1.1 から表 2.7.4.11.6.2 を参照のこと。

治験薬投与下でデュルバルマブに対する抗薬物抗体陽性となった被験者の割合は、HCC T300+D 併合集団（2.8%［10/354 例］）、HCC D 併合集団（2.4%［8/338 例］）及び Pan-tumor D 併合集団（2.7%［84/3069 例］）で同程度であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.11.1.1 参照）。

治験薬投与下でトレメリムマブに対する抗薬物抗体陽性となった被験者の割合は、HCC T300+D 併合集団（10.1%［24/237 例］）、Pan-tumor T75+D 併合集団（12.1%［252/2075 例］）及び Pan-tumor T750 併合集団（8.0%［11/138 例］）で同程度であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.11.1.2 参照）。

全体として、治験薬投与下で抗薬物抗体陽性となった被験者で認められた有害事象の種類及び発現割合は、抗薬物抗体陰性被験者と同様であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.11.4.1 及び表 2.7.4.11.4.2 参照）。新たな種類の事象又は注入に伴う反応若しくは免疫複合体疾患が明らかに見られる若しくは示唆される事象は認められなかった。抗薬物抗体陽性の被験者で認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、デュルバルマブ（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.11.5.1 参照）又はトレメリムマブ（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output 表 2.7.4.11.5.2 参照）を投与された被験者で認められた事象と概ね一致していた。

2.7.4.2.2 HIMALAYA 試験におけるトレメリムマブとデュルバルマブの併用療法とソラフェニブ単剤療法との安全性プロファイルの比較

HIMALAYA 試験における安全性評価の詳細は、HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12 項を参照のこと。

HIMALAYA 試験（NCT03298451）は、切除不能な HCC 患者を対象としたランダム化非盲検多施設国際共同第 III 相試験である。HCC に対する局所療法に非適応かつ全身療法歴のない患者を

対象に、切除不能な HCC の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（T300+D 群）及び D 単剤療法（D 群）の有効性及び安全性を S 単剤療法（S 群）と比較評価するようデザインされた。

HIMALAYA 試験に組み入れられた被験者の背景は投与群間で類似し、ウイルス性病因を含む、切除不能な進行 HCC 患者集団の特性を表すものであった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.1.4、表 14.1.5 及び表 14.1.13 参照）。試験登録時の年齢の中央値（範囲）は 64.0 歳（18～88 歳）、男性が 83.7%、その他の国／地域（日本を含む）の被験者が 59.3%、アジア人が 50.7%、白人が 44.6%であった。

全体として、トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の安全性及び忍容性は各薬剤の既知の安全性プロファイルと概ね一致し、その忍容性は良好で、有害事象は毒性管理ガイドラインに基づき管理可能であった。

HIMALAYA 試験の有害事象の分類別発現状況を表 18 に示す。

全ての有害事象の発現割合は T300+D 群（97.4%）と S 群（95.5%）で同程度であったが、安全性プロファイルは T300+D 群と S 群で異なっていた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.1、表 14.3.2.13 及び表 14.3.2.11.1 参照）。最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）は、T300+D 群では下痢（26.5%）、そう痒症（22.9%）、発疹（22.4%）、食欲減退（17.0%）及び疲労（17.0%）であり、S 群では手掌・足底発赤知覚不全症候群（46.5%）、下痢（44.7%）、疲労（19.0%）、高血圧（18.2%）、食欲減退（17.9%）及び腹痛（16.8%）であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.3 参照）。

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T300+D 群（50.5%）と S 群（52.4%）で同程度であり、D 群（37.1%）で低かった。全体で最もよく見られた有害事象の器官別大分類は、臨床検査（T300+D 群 17.8%、S 群 14.2%、D 群 14.4%）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象に一定の傾向は認められなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.7 参照）。

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、D 群（52.1%）及び T300+D 群（75.8%）と比較して S 群（84.8%）で高かった。最もよく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（発現割合 10%以上）は、T300+D 群では発疹（19.6%）、そう痒症（17.0%）、下痢（16.5%）及び甲状腺機能低下症（10.8%）であり、S 群では手掌・足底発赤知覚不全症候群（43.9%）、下痢（38.8%）、高血圧（15.0%）、疲労（14.7%）、脱毛症（12.6%）、発疹（12.3%）及び食欲減退（12.0%）であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.6.1 参照）。D 群では、発現割合が 10%以上の治験薬に関連すると判断された有害事象はなかった。

治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の肝臓に関連する SMQ の有害事象の発現割合（T300+D 群 5.9%、S 群 4.5%）に見られるとおり、T300+D 併用療法による治験薬に関連すると判断された肝毒性の顕著な増加は認められなかった。また、試験登録時に最近の内視鏡検査の結果は不要であったものの、T300+D 併用療法は出血リスクの増加とも関連していなかった。高血圧、蛋白尿、出血に関連する事象等、血管内皮細胞増殖因子阻害薬に関連すると判断された有害事象（Finn et al 2020b）は、T300+D 群では見られなかった、若しくはあまり見られない事象であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.6.1 参照）。

全体として、治験薬に関連すると判断された全ての有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び治験薬の投与中止又は延期に至った有害事象の発現割合は、T300+D 群で S 群より低かった。

表 18　有害事象の分類別発現状況（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

Patients with:	Number (%) of Patients [a]		
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	S (N = 374)
Any AE	345 (88.9)	378 (97.4)	357 (95.5)
Any AE possibly related to treatment [b]	202 (52.1)	294 (75.8)	317 (84.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	144 (37.1)	196 (50.5)	196 (52.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment [b]	50 (12.9)	100 (25.8)	138 (36.9)
Any AE with outcome of death	26 (6.7)	30 (7.7)	27 (7.2)
Any AE with outcome of death, possibly related to treatment [b]	0	9 (2.3)	3 (0.8)
Any SAE (including events with outcome of death)	115 (29.6)	157 (40.5)	111 (29.7)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to treatment [b]	32 (8.2)	68 (17.5)	35 (9.4)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	32 (8.2)	53 (13.7)	63 (16.8)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, possibly related to treatment [b]	16 (4.1)	32 (8.2)	41 (11.0)
Any AE leading to dose delay [c]	95 (24.5)	134 (34.5)	178 (47.6)
Any AE leading to dose delay, possibly related to treatment [b,c]	54 (13.9)	83 (21.4)	144 (38.5)
Any infusion reaction AE [d]	11 (2.8)	20 (5.2)	2 (0.5)
Immune-mediated AE			
Any imAE [e]	64 (16.5)	139 (35.8)	30 (8.0)
Any imAE possibly related to treatment [b]	58 (14.9)	134 (34.5)	21 (5.6)
Any imAE of CTCAE Grade 3 or 4	25 (6.4)	49 (12.6)	9 (2.4)
Any imAE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment [b]	24 (6.2)	49 (12.6)	9 (2.4)
Any imAE with outcome of death	0	6 (1.5)	0
Any imAE with outcome of death, possibly related to treatment [b]	0	6 (1.5)	0
Any immune-mediated SAE (including events with outcome of death)	20 (5.2)	41 (10.6)	4 (1.1)
Any immune-mediated SAE (including events with outcome of death), possibly related to treatment [b]	19 (4.9)	41 (10.6)	4 (1.1)
Any imAE leading to discontinuation of study treatment [f]	10 (2.6)	22 (5.7)	6 (1.6)
Standardized MedDRA Queries of Hepatic Disorders			
Any SMQ of Hepatic Disorder	129 (33.2)	144 (37.1)	121 (32.4)
Any SMQ of Hepatic Disorder possibly related to treatment [b]	55 (14.2)	66 (17.0)	46 (12.3)
Any SMQ of Hepatic Disorder of CTCAE Grade 3 or 4	54 (13.9)	54 (13.9)	39 (10.4)
Any SMQ of Hepatic Disorder of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment [b]	20 (5.2)	23 (5.9)	17 (4.5)
Any SMQ of Hepatic Disorder of CTCAE Grade 5	4 (1.0)	6 (1.5)	8 (2.1)
Any SMQ of Hepatic Disorder of CTCAE Grade 5, possibly related to treatment [b]	0	4 (1.0)	1 (0.3)
Standardized MedDRA Queries of Hemorrhage			

表 18　有害事象の分類別発現状況（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

Patients with:	Number (%) of Patients [a]		
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	S (N = 374)
Any SMQ of Hemorrhage	42 (10.8)	44 (11.3)	56 (15.0)
Any SMQ of Hemorrhage possibly related to treatment [b]	3 (0.8)	7 (1.8)	18 (4.8)
Any SMQ of Hemorrhage of CTCAE Grade 3 or 4	13 (3.4)	15 (3.9)	16 (4.3)
Any SMQ of Hemorrhage of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment [b]	0	2 (0.5)	4 (1.1)
Any SMQ of Hemorrhage of CTCAE Grade 5	6 (1.5)	8 (2.1)	5 (1.3)
Any SMQ of Hemorrhage of CTCAE Grade 5, possibly related to treatment [b]	0	0	2 (0.5)

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

[b] As assessed by the Investigator. Missing responses were counted as related.

[c] Adverse events on the AE CRF form with action taken = drug interrupted.

[d] As assessed by the Investigator.

[e] Immune-mediated AEs are identified from AESI and AEPI using a programmatic approach.

[f] Adverse events on the AE eCRF page with Action taken = ‘drug permanently discontinued’ for at least one treatment.

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

Patients who have a maximum CTCAE Grade 5 post the DCO have been reset to unknown at the DCO. This affects 0 patients in arm ‘D’ and 0 patients in arm ‘T300+D’ and 0 patients in arm ‘S’.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; AEPI, adverse event of possible interest; AESI, adverse event of special interest; CRF, case report form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut off; imAE, immune-mediated adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SAE, serious adverse event; SMQ, Standardized MedDRA Queries; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.1、表 14.3.2.30、表 14.3.6.1 から表 14.3.6.7 から引用

2.7.4.2.3　副作用

デュルバルマブ及びトレメリムマブの副作用は、全てのデータソース（非臨床試験の所見、継続中の臨床開発プログラムの臨床データ及びデュルバルマブの市販後安全性報告）及び対象集団における主要なランダム化対照試験の実薬又はプラセボとの比較から得た新規の安全性データに基づく、継続的なシグナル評価によって特定される。HIMALAYA 試験及び HCC 併合集団のデータの解析前時点で特定されたデュルバルマブのリスクは、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デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の特定されたリスクとも考えられ、これには咳嗽／湿性咳嗽、肺臓炎、間質性肺疾患、発声障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝炎、下痢、腹痛、大腸炎、膵炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、副腎機能不全、1 型糖

尿病、下垂体炎／下垂体機能低下症、尿崩症、血中クレアチニン増加、排尿困難、腎炎、発疹、そう痒症、寝汗、皮膚炎、類天疱瘡、心筋炎、発熱、末梢性浮腫、上気道感染、肺炎、口腔カンジダ症、歯牙および口腔内軟部組織感染、インフルエンザ、筋肉痛、筋炎、多発性筋炎、重症筋無力症、注入に伴う反応、免疫性血小板減少症及び脳炎が含まれる。デュルバルマブとトレメリムマブ 75 mg/kg Q4W の併用療法の追加の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。しかし、HCC T300+D 併合集団では腸管穿孔又は大腸穿孔は認められなかった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.12.2 参照）。

HCC 併合集団を対象に、T300+D 併用療法での新たな副作用を特定するため解析を実施した。この解析には、有害事象の発現割合、重症度、治験薬との因果関係、治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、並びに有害事象発現までの期間、時間的関連性、転帰及び作用機序を含む個々の症例の評価／症例の連続的な評価が含まれた。この解析の結果、HCC 併合集団では T300+D 併用療法について新たな副作用は特定されなかった。

なお、HCC T300+D 併合集団では認められなかったが、D 単剤療法又はデュルバルマブとトレメリムマブ 75 mg/kg Q4W の併用療法の既知の副作用（腸管穿孔、大腸穿孔、1 型糖尿病、尿崩症、脳炎等）は、治療中に発現する可能性があることは認識されている。全体として、T300+D 併用療法について安全性に関する新たな懸念は特定されなかった。

併合集団の副作用を表 19 に、HIMALAYA 試験の T300+D 群の副作用を表 20 に示す。

表 19　　併合集団及び CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class preferred term	Number (%) of patients								
	HCC-tumor pool						Pan-tumor T75+D pool (N = 3319)		
	T300+D (N = 462)			D (N = 492)					
	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4
血液およびリンパ系障害									
免疫性血小板減少症	Not known	0	0	Not known	0	0	Not known	0	0
心臓障害									
心筋炎 [b]	Uncommon	2 (0.4)	0	Uncommon	2 (0.4)	2 (0.4)	Rare	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)
内分泌障害									
甲状腺機能低下症 [b]	Very common	60 (13.0)	0	Common	41 (8.3)	0	Very common	418 (12.6)	9 (0.3)
甲状腺機能亢進症 [b]	Common	44 (9.5)	1 (0.2)	Common	14 (2.8)	0	Common	243 (7.3)	9 (0.3)
甲状腺炎 [b]	Common	8 (1.7)	0	Uncommon	4 (0.8)	0	Uncommon	33 (1.0)	2 (< 0.1)
副腎機能不全	Common	6 (1.3)	1 (0.2)	Common	6 (1.2)	3 (0.6)	Common	52 (1.6)	21 (0.6)
下垂体炎／下垂体機能低下症	Uncommon	4 (0.9)	0	Not known	0	0	Uncommon	30 (0.9)	14 (0.4)
1 型糖尿病	Not known	0	0	Uncommon	1 (0.2)	1 (0.2)	Uncommon	9 (0.3)	2 (< 0.1)
尿崩症	Not known	0	0	Not known	0	0	Rare	1 (< 0.1)	0
胃腸障害									
下痢	Very common	117 (25.3)	18 (3.9)	Very common	78 (15.9)	8 (1.6)	Very common	780 (23.5)	92 (2.8)

表 19　　併合集団及び CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class preferred term	Number (%) of patients								
	HCC-tumor pool						Pan-tumor T75+D pool (N = 3319)		
	T300+D (N = 462)			D (N = 492)					
	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4
腹痛 [b]	Very common	91 (19.7)	10 (2.2)	Very common	88 (17.9)	11 (2.2)	Very common	443 (13.3)	54 (1.6)
リパーゼ増加 [c]	Common	46 (10.0)	33 (7.1)	Common	28 (5.7)	17 (3.5)	Common	212 (6.4)	143 (4.3)
アミラーゼ増加 [c]	Common	41 (8.9)	20 (4.3)	Common	17 (3.5)	7 (1.4)	Common	180 (5.4)	79 (2.4)
大腸炎 [b]	Common	16 (3.5)	12 (2.6)	Uncommon	4 (0.8)	1 (0.2)	Common	125 (3.8)	61 (1.8)
膵炎 [b]	Common	6 (1.3)	3 (0.6)	Uncommon	1 (0.2)	0	Uncommon	29 (0.9)	14 (0.4)
腸管穿孔 [c]	Not known	0	0	Not known	0	0	Rare	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)
大腸穿孔 [c]	Not known	0	0	Not known	0	0	Uncommon	4 (0.1)	3 (< 0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	Very common	64 (13.9)	1 (0.2)	Common	44 (8.9)	8 (1.6)	Very common	494 (14.9)	19 (0.6)
末梢性浮腫 [b]	Very common	48 (10.4)	2 (0.4)	Common	40 (8.1)	1 (0.2)	Common	309 (9.3)	8 (0.2)

表 19　　併合集団及び CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class preferred term	Number (%) of patients								
	HCC-tumor pool						Pan-tumor T75+D pool (N = 3319)		
	T300+D (N = 462)			D (N = 492)					
	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4
肝胆道系障害									
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加又はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [b]	Very common	83 (18.0)	41 (8.9)	Very common	100 (20.3)	40 (8.1)	Very common	344 (10.4)	101 (3.0)
肝炎 [b]	Common	23 (5.0)	8 (1.7)	Common	10 (2.0)	3 (0.6)	Common	67 (2.0)	45 (1.4)
感染症および寄生虫症									
上気道感染 [b]	Common	39 (8.4)	0	Common	28 (5.7)	0	Common	314 (9.5)	8 (0.2)
肺炎 [b]	Common	20 (4.3)	6 (1.3)	Common	19 (3.9)	6 (1.2)	Common	306 (9.2)	151 (4.5)
口腔カンジダ症	Uncommon	3 (0.6)	0	Uncommon	1 (0.2)	0	Common	69 (2.1)	1 (< 0.1)
歯牙および口腔内軟部組織感染 [b]	Common	6 (1.3)	0	Uncommon	4 (0.8)	0	Uncommon	29 (0.9)	2 (< 0.1)
インフルエンザ	Common	10 (2.2)	0	Common	7 (1.4)	1 (0.2)	Common	41 (1.2)	7 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症									
注入に伴う反応 [b]	Common	6 (1.3)	0	Uncommon	4 (0.8)	0	Common	58 (1.7)	3 (< 0.1)
筋骨格系および結合組織障害									
筋肉痛	Common	16 (3.5)	1 (0.2)	Common	10 (2.0)	0	Common	126 (3.8)	4 (0.1)

表 19　　併合集団及び CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class preferred term	Number (%) of patients								
	HCC-tumor pool						Pan-tumor T75+D pool (N = 3319)		
	T300+D (N = 462)			D (N = 492)					
	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4
筋炎 [b]	Uncommon	3 (0.6)	1 (0.2)	Uncommon	1 (0.2)	1 (0.2)	Uncommon	5 (0.2)	4 (0.1)
多発性筋炎	Uncommon	1 (0.2)	1 (0.2)	Not known	0	0	Rare	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
神経系障害									
重症筋無力症 [b]	Uncommon	2 (0.4)	0	Uncommon	2 (0.4)	1 (0.2)	Rare	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
脳炎 [b]	Not known	0	0	Not known	0	0	Rare	2 (< 0.1)	0
腎および尿路障害									
血中クレアチニン増加	Common	21 (4.5)	2 (0.4)	Common	10 (2.0)	0	Common	119 (3.6)	5 (0.2)
排尿困難	Common	7 (1.5)	0	Uncommon	4 (0.8)	0	Common	45 (1.4)	0
腎炎 [b]	Uncommon	3 (0.6)	2 (0.4)	Not known	0	0	Uncommon	14 (0.4)	2 (< 0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽又は湿性咳嗽	Very common	50 (10.8)	1 (0.2)	Common	48 (9.8)	0	Very common	536 (16.1)	5 (0.2)
肺臓炎 [b]	Common	11 (2.4)	1 (0.2)	Common	6 (1.2)	0	Common	135 (4.1)	37 (1.1)
発声障害	Uncommon	4 (0.9)	0	Common	5 (1.0)	0	Common	64 (1.9)	1 (< 0.1)
間質性肺疾患	Uncommon	1 (0.2)	0	Uncommon	1 (0.2)	1 (0.2)	Uncommon	30 (0.9)	9 (0.3)

表 19　　併合集団及び CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class preferred term	Number (%) of patients								
	HCC-tumor pool						Pan-tumor T75+D pool (N = 3319)		
	T300+D (N = 462)			D (N = 492)					
	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4
皮膚および皮下組織障害									
発疹 [b]	Very common	150 (32.5)	14 (3.0)	Very common	75 (15.2)	1 (0.2)	Very common	705 (21.1)	30 (0.9)
そう痒症	Very common	118 (25.5)	0	Very common	76 (15.4)	0	Very common	623 (18.8)	11 (0.3)
寝汗	Common	6 (1.3)	0	Uncommon	3 (0.6)	0	Common	42 (1.3)	0
皮膚炎 [b]	Common	6 (1.3)	0	Uncommon	4 (0.8)	0	Uncommon	26 (0.8)	1 (< 0.1)
類天疱瘡 [b]	Uncommon	1 (0.2)	0	Uncommon	1 (0.2)	0	Uncommon	10 (0.3)	2 (< 0.1)

[a] The corresponding frequency category for each ADR is based on the CIOMS III convention and is defined as: (1) very common (≥1/10); (2) common (≥ 1/100 to < 1/10); (3) uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); (4) rare (≥ 1/10000 to < 1/1000); (5) very rare (< 1/10000); and (6) not known (cannot be estimated from available data).

[b] Grouped term included multiple Preferred Terms reported as indicated (see Table 2.7.4.12.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3).

[c] Only applies to durvalumab + tremelimumab combination ADRs.

The selection of content for this presentation is driven by events reported in the Pan-tumor T75+D pool (with corresponding data in the HCC-tumor T75+D pool).

A patient can have one or more ADR term reported under a given system organ class.

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

ADR Terms are grouped preferred terms.

Includes infusion-related reaction and urticaria with onset on the day of dosing or 1 day after dosing.

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

MedDRA version 23.1.

ADR, adverse drug reaction; AE, adverse event; CIOMS, Council for International Organisations of Medical Sciences; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.12.2 及び表 2.7.4.12.3 から引用

表 20　HIMALAYA 試験の T300+D 群における CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class/ preferred term	T300+D (N = 388)		
	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4
心臓障害			
心筋炎 [b]	Uncommon	2 (0.5)	0
内分泌障害			
副腎機能不全	Common	6 (1.5)	0
甲状腺機能亢進症 [b]	Common	38 (9.8)	1 (0.3)
下垂体機能低下症／下垂体炎	Uncommon	3 (0.8)	0
甲状腺機能低下症 [b]	Very common	52 (13.4)	0
甲状腺炎 [b]	Common	8 (2.1)	0
1 型糖尿病	Not known	0	0
胃腸障害			
腹痛 [b]	Very common	75 (19.3)	7 (1.8)
アミラーゼ増加 [c]	Common	29 (7.5)	14 (3.6)
大腸炎 [b]	Common	10 (2.6)	6 (1.5)
下痢	Very common	103 (26.5)	17 (4.4)
リパーゼ増加 [c]	Common	34 (8.8)	24 (6.2)
膵炎 [b]	Common	5 (1.3)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫 [b]	Common	36 (9.3)	2 (0.5)
発熱	Very common	50 (12.9)	1 (0.3)
肝胆道系障害			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加又はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [b]	Very common	58 (14.9)	25 (6.4)
肝炎 [b]	Common	23 (5.9)	7 (1.8)
感染症および寄生虫症			
歯牙および口腔内軟部組織感染 [b]	Common	6 (1.5)	0
インフルエンザ	Common	10 (2.6)	0
口腔カンジダ症	Uncommon	3 (0.8)	0
肺炎 [b]	Common	17 (4.4)	4 (1.0)

表 20　HIMALAYA 試験の T300+D 群における CIOMS III 分類別の副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class/ preferred term	T300+D (N = 388)		
	CIOMS III [a] Any CTCAE grade		Maximum CTCAE Grade 3-4
上気道感染 [b]	Common	32 (8.2)	0
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応 [b]	Common	6 (1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	Common	12 (3.1)	1 (0.3)
筋炎 [b]	Uncommon	3 (0.8)	0
多発性筋炎	Uncommon	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害			
重症筋無力症 [b]	Uncommon	2 (0.5)	0
腎および尿路障害			
血中クレアチニン増加	Common	14 (3.6)	1 (0.3)
排尿困難	Common	6 (1.5)	0
腎炎 [b]	Uncommon	3 (0.8)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽又は湿性咳嗽	Common	34 (8.8)	0
発声障害	Uncommon	3 (0.8)	0
間質性肺疾患	Uncommon	1 (0.3)	0
肺臓炎 [b]	Common	10 (2.6)	0
皮膚および皮下組織障害			
皮膚炎 [b]	Common	6 (1.5)	0
寝汗	Common	4 (1.0)	0
類天疱瘡 [b]	Uncommon	1 (0.3)	0
そう痒症	Very common	89 (22.9)	0
発疹 [b]	Very common	116 (29.9)	9 (2.3)

[a] The corresponding frequency category for each ADR is based on the CIOMS III convention and is defined as: (1) very common (≥ 1/10); (2) common (≥ 1/100 to < 1/10); (3) uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100); (4) rare (≥ 1/10000 to < 1/1000); (5) very rare (< 1/10000); and (6) not known (cannot be estimated from available data).

[b] Grouped term included multiple Preferred Terms reported as indicated (see Table 2.7.4.7.16.1 Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3).

[c] Only applies to durvalumab + tremelimumab combination ADRs

A patient can have one or more ADR term reported under a given system organ class.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication, or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
ADR Terms are grouped preferred terms.
Includes infusion-related reaction and urticaria with onset on the day of dosing or 1 day after dosing.
MedDRA version 23.1.
ADR, adverse drug reaction; AE, adverse event; CIOMS, Council for International Organisations of Medical Sciences; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W.
第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.16.2 及び表 2.7.4.7.16.3 から引用

2.7.4.2.4　各薬剤の作用

申請効能又は効果におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性プロファイルを評価するために用いた主要な安全性データセットは、HCC 併合集団に基づいている。トレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性及び忍容性の補助的な評価は Pan-tumor 併合集団に基づいている。Pan-tumor 併合集団は、HCC を含む様々な癌種の患者が含まれるより大規模な患者集団におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブの安全性プロファイルを示す。詳細は 2.7.4.1.1.1 項を参照のこと。

併用療法では、全体的な治療効果に対する各薬剤の作用を確立する必要がある。本項には安全性及び忍容性の観点から各薬剤の作用を記載する。

HCC 併合集団における D 単剤療法及び T300＋D 併用療法の安全性及び忍容性の全体的な評価の結果は、大規模な Pan-tumor 併合集団のデータに基づき確立された D 単剤療法及びデュルバルマブとトレメリムマブ 75 mg/kg Q4W の併用療法の安全性プロファイルと概ね一致していた（2.7.4.2.1 項参照）。

HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団における有害事象の分類別発現状況を表 21 に示す。

表 21　　HCC 併合集団における有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]	
	HCC T300+D pool	HCC D pool
AE category	(N = 462)	(N = 492)
Any AE	451 (97.6)	443 (90.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4 [b]	240 (51.9)	204 (41.5)
Any AE with outcome of death	34 (7.4)	30 (6.1)
Any SAE (including events with outcome of death) [c]	189 (40.9)	161 (32.7)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	63 (13.6)	47 (9.6)
Any AE leading to dose modification of study treatment [d]	149 (32.3)	112 (22.8)
Any AE leading to dose delay or interruption of any study treatment [e]	149 (32.3)	112 (22.8)

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

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

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

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

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

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

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

AE, adverse event; CRF, Case Report Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; Q4W, every 4 weeks; SAE, serious adverse event; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W.

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

2.7.4.2.4.1 T300+D 併用療法の安全性及び忍容性プロファイルに対するトレメリムマブの作用

申請用法及び用量でトレメリムマブ 1 回投与（プライミング）をデュルバルマブと併用する主な目的は、CTLA-4 と PD-L1 の免疫介在性の阻害経路の同時遮断によるベネフィットを得ることである。T300+D 併用療法の全体的な安全性及び忍容性プロファイルに対するトレメリムマブの作用は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性及び忍容性プロファイルの比較に基づき評価した。

HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性データの比較により、T300+D 併用療法の安全性プロファイルに対するトレメリムマブの作用が明らかになる。

HCC D 併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）は、そう痒症、下痢及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、いずれもデュルバルマブの既知の副作用であった。HCC T300+D 併合集団で最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）は、そう痒症、下痢、発疹、疲労、食欲減退及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。これらのうち、そう痒症、下痢、発疹及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はデュルバルマブ又はトレメリムマブの既知の副作用であった。

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

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（48.1%）で HCC D 併合集団（38.2%）より高かった。重篤な有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（40.9%）で HCC D 併合集団（32.7%）より数値的に高かった。死亡に至った有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団（7.4%）と HCC D 併合集団（6.1%）で同程度であった。治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象の種類に特筆すべき傾向は認められなかった。

全体として、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で認められた有害事象及び副作用の種類は類似しており、デュルバルマブ及びトレメリムマブの既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。有害事象の発現割合及び重症度は、概して HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団より高く、これは他の Programmed cell death／CTLA-4 阻害剤の併用療法の結果と概ね一致していた。これらの事象に対する忍容性は良好であり、毒性管理ガイドラインに従い管理可能であった。

HCC 併合集団における免疫介在性の有害事象の分類別発現状況を表 22、HCC 併合集団で発現割合 2%以上の免疫介在性の有害事象を表 23 に示す。

全体として、免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団より高かった。免疫介在性の有害事象の多くは CTCAE Grade 1 又は 2 であったが、CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象の発現割合は、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団より高かった。HCC T300+D 併合集団における CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象の発現割合の高さは、主に下痢／大腸炎及び皮膚炎／発疹によるものであった。

免疫介在性の有害事象により全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤及び／又は内分泌治療による介入が必要となった被験者の割合は、HCC D 併合集団より HCC T300+D 併合集団で高かった。免疫介在性の有害事象による治験薬の投与中止の割合は、HCC T300+D 併合集団（5.6%）で HCC D 併合集団（3.3%）より高かったものの両併合集団で低く、免疫介在性の有害事象は毒性管理ガイドラインに従い管理可能であり、免疫介在性の有害事象を発現した被験者の多くが治験薬の投与を継続したことを示唆した。

表 22　HCC 併合集団における免疫介在性の有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]	
	HCC T300+D pool (N = 462)	HCC D pool (N = 492)
Any AE	165 (35.7)	84 (17.1)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	61 (13.2)	31 (6.3)
Any SAE (including AEs with outcome of death) [b]	49 (10.6)	27 (5.5)
Any AE with outcome of death	6 (1.3)	2 (0.4)
Received systemic corticosteroids	119 (25.8)	52 (10.6)
Received high dose corticosteroids	93 (20.1)	45 (9.1)
Received endocrine therapy	70 (15.2)	38 (7.7)
Received other immunosuppressants	16 (3.5)	4 (0.8)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	26 (5.6)	16 (3.3)

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

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

MedDRA version 23.1.

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

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

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; Q4W, every 4 weeks; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W.

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.1 から引用

表 23　HCC 併合集団で発現割合 2%を超える免疫介在性の有害事象（安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]			
	HCC T300+D pool (N = 462)		HCC D pool (N = 492)	
imAE category	Any grade	CTCAE Grade 3 or 4	Any grade	CTCAE Grade 3 or 4
甲状腺機能低下に関連する事象	46 (10.0)	0	29 (5.9)	0
肝臓に関連する事象	34 (7.4)	21 (4.5)	30 (6.1)	20 (4.1)
下痢／大腸炎	31 (6.7)	17 (3.7)	7 (1.4)	3 (0.6)
皮膚炎／発疹	26 (5.6)	10 (2.2)	3 (0.6)	1 (0.2)

Includes AEs with an onset date on or after the date of first date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; imAE, immune-mediated adverse event; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W.
第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.7.3.1 及び表 2.7.4.7.3.2 から引用

2.7.4.2.5　個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象（治験薬との因果関係を問わない）、その他の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及びその他の重要な有害事象の叙述に関しては、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学検査

2.7.4.3.1.1　血液学検査値の推移

HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団では、いずれの血液学検査パラメータもベースラインから最小値若しくは最大値又は最終値（試験中の最終の記録）への変化量の中央値は概して小さく、臨床的に意味のある変化量と判断されなかった。併合集団の間で、全ての血液学検査パラメータについて、ベースラインからの変化量に明らかな傾向は認められなかった。

2.7.4.3.1.2　臨床的に重要な個々の血液学検査値の変化

臨床的に重要な血液学検査値の変化を CTCAE Grade 別に表 24 に示す。

HCC 併合集団及び Pan-tumor 併合集団では、CTCAE Grade 3 又は 4 への変化が認められた被験者の割合は各併合集団で同程度であった。

表 24　　臨床的に重要な血液学検査値の変化（安全性解析対象集団）

Parameter	n/N (%) of patients									
	HCC-tumor pool				Pan-tumor pool					
	T300+D (N = 462)		D (N = 492)		D (N = 4045)		T75+D (N = 3319)		T750 (N = 643)	
	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4
Hemoglobin	31/452 (6.9)	22/452 (4.9)	31/476 (6.5)	23/476 (4.8)	209/3868 (5.4)	193/3868 (5.0)	195/3162 (6.2)	178/3162 (5.6)	28/538 (5.2)	25/538 (4.6)
Leukocytes	14/450 (3.1)	5/450 (1.1)	15/473 (3.2)	6/473 (1.3)	75/3868 (1.9)	22/3868 (0.6)	59/3158 (1.9)	16/3158 (0.5)	11/585 (1.9)	4/585 (0.7)
Lymphocytes - Low	86/431 (20.0)	51/431 (11.8)	81/450 (18.0)	39/450 (8.7)	738/3828 (19.3)	506/3828 (13.2)	617/3126 (19.7)	418/3126 (13.4)	48/513 (9.4)	37/513 (7.2)
Neutrophils	19/431 (4.4)	4/431 (0.9)	24/451 (5.3)	6/451 (1.3)	119/3833 (3.1)	37/3833 (1.0)	87/3104 (2.8)	18/3104 (0.6)	15/544 (2.8)	5/544 (0.9)
Platelets	14/452 (3.1)	6/452 (1.3)	16/475 (3.4)	14/475 (2.9)	64/3865 (1.7)	44/3865 (1.1)	59/3154 (1.9)	36/3154 (1.1)	14/585 (2.4)	9/585 (1.5)

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or until the initiation of the first subsequent therapy (whichever occurred first).

Patient’s worst (highest CTCAE grade) changes from baseline are used.

Percentages had been calculated using the number of patients with a baseline value and a post baseline value.

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.10.2 から引用

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の推移

HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団では、いずれの血液生化学検査パラメータも、ベースラインから最小値や最大値又は最終値（試験中の最終記録）までの変化量（中央値）は概して小さく、臨床的に意味のある変動とは判断されなかった。併合集団の間で、全ての血液生化学検査パラメータについて、ベースラインからの変化量に明らかな傾向は認められなかった。

2.7.4.3.2.2 臨床的に重要な個々の血液生化学検査値の変化

臨床的に重要な血液生化学検査値の変化を CTCAE Grade 別に表 25 に示す。

HCC 併合集団では、AST、ALT、クレアチニン、γ－グルタミルトランスフェラーゼ及びリパーゼの CTCAE Grade 3 又は 4 への変化が認められた被験者の割合が、HCC T300+D 併合集団で HCC D 併合集団より高かった。その他のパラメータについては、CTCAE Grade 3 又は 4 への変化が認められた被験者の割合は各併合集団で同程度であった。

表 25　　臨床的に重要な血液生化学検査値の変化（安全性解析対象集団）

Parameter	n/N (%) of patients									
	HCC-tumor pool				Pan-tumor pool					
	T300+D (N = 462)		D (N = 492)		D (N = 4045)		T75+D (N = 3319)		T750 (N = 643)	
	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4
AST	101/451 (22.4)	121/451 (26.8)	87/476 (18.3)	112/476 (23.5)	259/3850 (6.7)	235/3850 (6.1)	243/3149 (7.7)	190/3149 (6.0)	27/587 (4.6)	27/587 (4.6)
Alkaline phosphatase	38/448 (16.0)	35/448 (7.8)	30/474 (6.3)	44/474 (9.3)	192/3840 (5.0)	168/3840 (4.4)	158/3144 (5.0)	138/3144 (4.4)	20/589 (3.4)	12/589 (2.0)
ALT	85/451 (18.8)	80/451 (17.7)	62/477 (13.0)	56/477 (11.7)	224/3860 (5.8)	145/3860 (3.8)	261/3156 (8.3)	167/3156 (5.3)	30/591 (5.1)	18/591 (3.0)
Albumin	71/445 (16.0)	2/445 (0.4)	74/473 (15.6)	7/473 (1.5)	475/3821 (12.4)	60/3821 (1.6)	466/3135 (14.9)	53/3135 (1.7)	92/583 (15.8)	26/583 (4.5)
Total bilirubin	91/451 (20.2)	35/451 (7.8)	81/477 (17.0)	40/477 (8.4)	202/3853 (5.2)	103/3853 (2.7)	144/3151 (4.6)	65/3151 (2.1)	20/591 (3.4)	8/591 (1.4)
Creatinine	22/448 (4.9)	8/448 (1.8)	19/475 (4.0)	3/475 (0.6)	154/3796 (4.1)	33/3796 (0.9)	263/3037 (8.7)	32/3037 (1.1)	27/533 (5.1)	2/533 (0.4)
GGT	9/93 (9.7)	20/93 (21.5)	8/116 (6.9)	20/116 (17.2)	187/1765 (10.6)	170/1765 (9.6)	339/2713 (12.5)	328/2713 (12.1)	43/531 (8.1)	49/531 (9.2)
Lipase	117/423 (27.7)	101/423 (23.9)	75/460 (16.3)	54/460 (11.7)	130/1225 (10.6)	103/1225 (8.4)	337/2384 (14.1)	282/2384 (11.8)	59/470 (12.6)	47/470 (10.0)
Amylase	81/426 (19.0)	63/426 (14.8)	37/459 (8.1)	32/459 (7.0)	83/1225 (6.8)	66/1225 (5.4)	230/2403 (9.6)	149/2403 (6.2)	28/470 (6.0)	18/470 (3.8)
Glucose (high)	86/444 (19.4)	65/444 (14.6)	75/471 (15.9)	39/471 (8.3)	500/3826 (13.1)	209/3826 (5.5)	366/3132 (11.7)	194/3132 (6.2)	57/579 (9.8)	22/579 (3.8)

Parameter	n/N (%) of patients									
	HCC-tumor pool				Pan-tumor pool					
	T300+D (N = 462)		D (N = 492)		D (N = 4045)		T75+D (N = 3319)		T750 (N = 643)	
	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE grade changes	CTCAE grade changes to 3 or 4
Potassium (high)	36/444 (8.1)	17/444 (3.8)	38/471 (8.1)	21/471 (4.5)	222/3853 (5.8)	80/3853 (2.1)	197/3156 (6.2)	82/3156 (2.6)	11/587 (1.9)	4/587 (0.7)
Sodium (low)	64/446 (14.3)	64/446 (14.3)	35/474 (7.4)	37/474 (7.8)	313/3861 (8.1)	319/3861 (8.3)	340/3157 (10.8)	342/3157 (10.8)	67/587 (11.4)	67/587 (11.4)
Corrected calcium (low)	5/367 (1.4)	0/367 (0)	1/367 (0.3)	1/367 (0.3)	54/3696 (1.5)	20/3696 (0.5)	71/2970 (2.4)	25/2970 (0.8)	3/169 (1.8)	2/169 (1.2)

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or until the initiation of the first subsequent therapy (whichever occurred first).

Patient’s worst (highest CTCAE grade) changes from baseline are used.

Percentages had been calculated using the number of patients with a baseline value and a post baseline value.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); GGT, gamma-glutamyl transferase; HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.10.2 から引用

2.7.4.3.2.3 肝機能検査値異常

肝機能検査値異常（増加）を表 26 に示す。

ALT 又は AST 増加は、HCC T300+D 併合集団で≥3 ×～≤5 × ULN が多かった。総ビリルビン増加は、Pan-tumor T750 併合集団以外の全ての併合集団で≥2 ×～≤3 × ULN が最も多かった。

Hy’s Law の基準に該当する肝機能検査値異常（ALT 又は AST が≥3 × ULN かつ総ビリルビンが≥2 × ULN）が認められた被験者は、HCC T300+D 併合集団 57 例（12.3%）及び HCC D 併合集団 65 例（13.2%）であった。各被験者の ALT 又は AST 及びビリルビン増加の詳細は、第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.10.4 を参照のこと。

D4190C00022 試験では、4 例に Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値異常が認められ、デュルバルマブ及び／又はトレメリムマブとの因果関係が完全には否定されなかった。当該 4 例の叙述は D4190C00022 試験の治験総括報告書 14.4 項に記載した。HIMALAYA 試験では、D 群 2 例、T300+D 群 4 例及び T75+D 群 3 例に Hy’s Law の基準に該当する肝機能検査値異常が認められ、デュルバルマブ及び／又はトレメリムマブとの因果関係が完全には否定されなかった。これらの被験者の叙述は HIMALAYA 試験の治験総括報告書 14.4 項に記載した。

表 26　　肝機能検査値異常（安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of patients				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D (N = 462)	D (N = 492)	D (N = 4045)	T75+D (N = 3319)	T750 (N = 643)
ALT or AST					
≥ 3 × to ≤ 5 × ULN	93 (20.1)	84 (17.1)	242 (6.0)	217 (6.5)	27 (4.2)
> 5 × to ≤ 8 × ULN	65 (14.1)	56 (11.4)	127 (3.1)	111 (3.3)	16 (2.5)
> 8 × to ≤ 10 × ULN	26 (5.6)	31 (6.3)	57 (1.4)	28 (0.8)	7 (1.1)
> 10 × to ≤ 20 × ULN	39 (8.4)	33 (6.7)	67 (1.7)	66 (2.0)	4 (0.6)
> 20 × ULN	14 (3.0)	11 (2.2)	29 (0.7)	36 (1.1)	5 (0.8)
TBL					
≥ 2 × to ≤ 3 × ULN	29 (6.3)	41 (8.3)	67 (1.7)	39 (1.2)	6 (0.9)
> 3 × to ≤ 5 × ULN	16 (3.5)	18 (3.7)	48 (1.2)	33 (1.0)	1 (0.2)
> 5 × ULN	19 (4.1)	22 (4.5)	56 (1.4)	32 (1.0)	7 (1.1)
Potential Hy's law [a]	57 (12.3)	65 (13.2)	131 (3.2)	85 (2.6)	7 (1.1)

[a] The onset date of ALT or AST elevation should be prior to or on the date of TBL elevation.

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or until the initiation of the first subsequent therapy (whichever occurred first).

Patients were counted only once in the worst reported subcategory.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types); TBL, total bilirubin; ULN, upper limit of normal.

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.10.3 から引用

2.7.4.3.2.4　甲状腺機能検査

HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団では、いずれの甲状腺機能検査パラメータ（TSH、トリヨードサイドニン［T3］、サイロキシン［T4］）も、ベースラインから最小値や最大値又は最終値（試験中の最終記録）までの変化量（中央値）は概して小さく、臨床的に意味のある変動とは判断されなかった。併合集団の間で、全ての甲状腺機能検査パラメータについて、ベースラインからの変化量に明らかな傾向は認められなかった。

治験薬投与下の甲状腺機能検査値異常を表 27 に示す。

HCC 併合集団では、ULN を上回る TSH の増加及び LLN を下回る TSH の減少が認められた被験者の割合は、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団で同程度であった。

HCC D 併合集団と Pan-tumor D 併合集団、及び HCC T300+D 併合集団と Pan-tumor T75+D 併合集団の結果は類似していた。

甲状腺機能低下及び甲状腺機能亢進に関連する免疫介在性の有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.6.5 項に記載した。

表 27　　治験薬投与下の甲状腺機能検査値異常（安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of patients				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D (N = 462)	D (N = 492)	D (N = 4045)	T75+D (N = 3319)	T750 (N = 643)
On-treatment elevated TSH > ULN	180 (39.0)	180 (36.6)	1269 (31.4)	1152 (34.7)	127 (19.8)
On-treatment elevated TSH > ULN with TSH ≤ ULN at baseline *	124	116	780	697	76
with at least one T3 free/T4 free < LLN [a]	73 (58.9)	68 (58.6)	456 (58.5)	420 (60.3)	21 (27.6)
with all other T3 free/T4 free ≥ LLN [a]	41 (33.1)	38 (32.8)	270 (34.6)	216 (31.0)	19 (25.0)
with T3 free/T4 free missing [a]	10 (8.1)	10 (8.6)	54 (6.9)	61 (8.8)	36 (47.4)
On-treatment low TSH < LLN	154 (33.3)	82 (16.7)	880 (21.8)	896 (27.0)	86 (13.4)
On-treatment low TSH < LLN with TSH ≥ LLN at baseline *	136	74	709	778	66
with at least one T3 free/T4 free > ULN [a]	72 (52.9)	28 (37.8)	310 (43.7)	364 (46.8)	11 (16.7)
with all other T3 free/T4 free ≤ ULN [a]	57 (41.9)	36 (48.6)	348 (49.1)	353 (45.4)	19 (28.8)
with T3 free/T4 free missing [a]	7 (5.1)	10 (13.5)	51 (7.2)	61 (7.8)	36 (54.5)
Number of patients with at least one baseline and post-baseline TSH result *	437	464	3679	3028	543
On-treatment elevated TSH > ULN and above baseline [a]	165 (37.8)	162 (34.9)	1108 (30.1)	1011 (33.4)	106 (19.5)
On-treatment decreased TSH < LLN and below baseline [a]	148 (33.9)	80 (17.2)	816 (22.2)	848 (28.0)	76 (14.0)

[a] Percentage is based on number of patients in the main category above denoted with a *.

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or until the initiation of the first subsequent therapy (whichever occurred first).

D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; LLN, lower limit of normal; Q4W, every 4 weeks; T3, free triiodothyronine; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T4, free thyroxine; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types); TSH, thyroid stimulating hormone; ULN, upper limit of normal.

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.10.8 から引用

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

D4190C00022 試験では、バイタルサインに各投与群及び推移における重要な変化は認められなかった（D4190C00022 試験の治験総括報告書 12.2.5 項参照）。

HIMALAYA 試験では、収縮期及び拡張期血圧の中央値が S 群で他の 3 群と比較して高かったことを除き、バイタルサインに各投与群及び推移における重要な変化は認められなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.5 項参照）。

2.7.4.4.2 心電図

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では、ECG 間隔、リズム、速度又は波形の正式な評価は設定しなかった。ECG データは、ベースライン時又は臨床的に必要とみなされる場合に収集した。

ECG データの結果については HIMALAYA 試験の治験総括報告書 12.5.2 項及び D4190C00022 試験の治験総括報告書 12.2.5 項に記載した。

D4190C00006 試験における ECG の電子中央判定の詳細な評価の結果、D+T 併用療法に関連する臨床的に意味のある心臓への影響のエビデンスは認められなかった。ベースラインで調整した QTcF（ΔQTcF）を用いて、薬物濃度-ΔQTcF 解析も実施した。デュルバルマブを投与した 67 例及びトレメリムマブを投与した 66 例を対象に、中央判定で 3 回の ECG データと同一時点の薬物濃度のデータを得た。デュルバルマブ又はトレメリムマブの濃度とΔQTcF の間に重要な線形関係は見られなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　付録 16.1.13 参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、様々な内因性要因とデュルバルマブ及び併用したトレメリムマブの安全性プロファイルとの関係を要約する。本データは、人口統計学的要因及び他の内因性要因に基づいて行う患者管理に関連している。

HCC 併合集団では、性別及び人種について、HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.1 年齢による影響

年齢別の有害事象の分類別発現状況を表 28 に示す。

HCC 併合集団では、以下に示すいくつかの例外を除き、年齢について HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

- HCC T300+D 併合集団では、年齢が上がるにつれて、いずれかの治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合が高くなった（65 歳未満 72.1%、65 歳以上 75 歳未満 79.8%、75 歳以上 85.7%）。同様の傾向はデュルバルマブに関連すると判断された有害事象の発現割合、及びトレメリムマブに関連すると判断された有害事象の発現割合にも認められたが、HCC D 併合集団ではこの傾向は認められなかった。Pan-tumor 併合集団

では、Pan-tumor T75+D 併合集団及び Pan-tumor T750 併合集団で同様の傾向が認められた。

- HCC 併合集団では、死亡に至った有害事象の発現割合が 75 歳以上の被験者（HCC T300+D 併合集団 9.5%、HCC D 併合集団 8.0%）（以下同順）又は 65 歳以上 75 歳未満の被験者（11.0%、8.0%）で 65 歳未満の被験者（4.0%、4.3%）より高かった。個々の有害事象（基本語）に一定の傾向は認められなかった。また、Pan-tumor 併合集団では同様の傾向は認められなかった。
- HCC T300+D 併合集団では、年齢が上がるにつれて、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高くなった（65 歳未満 8.4%、65 歳以上 75 歳未満 16.8%、75 歳以上 23.8%）。HCC D 併合集団ではこの傾向は認められなかった。Pan-tumor 併合集団では、Pan-tumor T75+D 併合集団及び Pan-tumor T750 併合集団で同様の傾向が認められた。

表 28　　年齢別の有害事象の分類別発現状況（安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients a				
	HCC-tumor pool		Pan-tumor pool		
	T300+D (N1 = 226) (N2 = 173) (N3 = 63)	D (N1 = 254) (N2 = 163) (N3 = 75)	D (N1 = 2250) (N2 = 1356) (N3 = 439)	T75+D (N1 = 1852) (N2 = 1126) (N3 = 341)	T750 (N1 = 315) (N2 = 253) (N3 = 75)
Any AE possibly related to any study treatment [b]					
< 65 years	163 (72.1)	132 (52.0)	1287 (57.2)	1223 (66.0)	214 (67.9)
≥ 65 to < 75 years	138 (79.8)	93 (57.1)	804 (59.3)	781 (69.4)	182 (71.9)
≥ 75 years	54 (85.7)	42 (56.0)	248 (56.5)	249 (73.0)	64 (85.3)
Any AE possibly related to durvalumab [b]					
< 65 years	162 (71.7)	132 (52.0)	1283 (57.0)	1201 (64.8)	0
≥ 65 to < 75 years	136 (78.6)	93 (57.1)	801 (59.1)	770 (68.4)	0
≥ 75 years	51 (81.0)	42 (56.0)	248 (56.5)	244 (71.6)	1 (1.3)
Any AE possibly related to tremelimumab [b]					
< 65 years	102 (45.1)	0	0	1137 (61.4)	208 (66.0)
≥ 65 to < 75 years	87 (50.3)	0	0	720 (63.9)	180 (71.1)
≥ 75 years	35 (55.6)	0	0	231 (67.7)	64 (85.3)
Any AE with outcome of death					
< 65 years	9 (4.0)	11 (4.3)	112 (5.0)	110 (5.9)	19 (6.0)
≥ 65 to < 75 years	19 (11.0)	13 (8.0)	90 (6.6)	80 (7.1)	20 (7.9)
≥ 75 years	6 (9.5)	6 (8.0)	29 (6.6)	39 (11.4)	5 (6.7)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment					
< 65 years	19 (8.4)	19 (7.5)	188 (8.4)	261 (14.1)	62 (19.7)
≥ 65 to < 75 years	29 (16.8)	19 (11.7)	156 (11.5)	200 (17.8)	69 (27.3)
≥ 75 years	15 (23.8)	9 (12.0)	53 (12.1)	89 (26.1)	24 (32.0)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab					
< 65 years	19 (8.4)	19 (7.5)	183 (8.1)	235 (12.7)	0
≥ 65 to < 75 years	29 (16.8)	19 (11.7)	151 (11.1)	189 (16.8)	0
≥ 75 years	15 (23.8)	9 (12.0)	53 (12.1)	77 (22.6)	0
Any AE leading to discontinuation of tremelimumab					
< 65 years	2 (0.9)	0	0	166 (9.0)	62 (19.7)
≥ 65 to < 75 years	3 (1.7)	0	0	128 (11.4)	68 (26.9)
≥ 75 years	2 (3.2)	0	0	58 (17.0)	24 (32.0)

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

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

Percentages are calculated from N1, N2, and N3 for < 65 years, ≥ 65 to < 75 years, and ≥ 75 years, respectively.

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

Disease progression AEs reported in Study 1108, Study 6, Study 10, and Study 11 are not included in this summary.

AE, adverse event; D, durvalumab 1500 mg (or equivalent); HCC, hepatocellular carcinoma; IV, intravenous; N1, total number of < 65 years patients, N2, total number of ≥ 65 to < 75 years patients, N3, total number of ≥ 75 years patients; Q4W, every 4 weeks; T300+D, tremelimumab 300 mg for a single dose in combination with durvalumab 1500 mg Q4W; T75+D, durvalumab given at a dose of 20 mg/kg Q4W (or equivalent) IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg Q4W (or equivalent), for any line of therapy (across tumor types); T750, tremelimumab monotherapy 10 mg/kg Q4W (or equivalent) for any line of therapy (across tumor types).

第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1.1 から引用

2.7.4.5.1.2 体重による影響

HCC D 併合集団では、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合が体重 90 kg 以上の被験者（55 例）（54.5%）で体重 70 kg 未満の被験者（36.2%）よりわずかに高かった。同様に、重篤な有害事象の発現割合も体重 90 kg 以上の被験者（49.1%）で体重 70 kg 未満の被験者（29.4%）よりわずかに高かった。Pan-tumor 併合集団では、Pan-tumor D 併合集団に同様の傾向が認められた（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1.4 参照）。

2.7.4.5.1.3 ECOG PS による影響

HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団では、ECOG PS 1 以上と 0 の集団を比較した結果、PS 1 以上の被験者で CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（HCC T300+D 併合集団：ECOG PS 1 以上 56.6%、ECOG PS 0 49.1%、HCC D 併合集団：ECOG PS 1 以上 49.8%、ECOG PS 0 35.6%）（以下同順）及び死亡に至った有害事象の発現割合（10.3% vs 5.6%、7.9% vs 4.8%）が高かった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1.6 参照）。

HCC 併合集団では、ECOG PS についてその他に HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

ベースラインの ECOG PS が 1 以上の被験者では、トレメリムマブに関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合（HCC T300+D 併合集団 11.4%、Pan-tumor T75+D 併合集団 18.3%）を除き、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合が HCC T300+D 併合集団（56.6%）で Pan-tumor T75+D 併合集団（55.3%）よりわずかに高い傾向が認められた。

2.7.4.5.1.4 ベースラインにおける HCC の疾患特性の影響

HCC 併合集団では、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合が、試験登録時の BCLC ステージが B の被験者（HCC T300+D 併合集団 82.2%、HCC D 併合集団 62.6%）（以下同順）で C の被験者（75.6%、51.7%）より高かった。Pan-tumor 併合集団でも、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合に、試験登録時の BCLC ステージが B の被験者（Pan-tumor T75+D 併合集団 77.6%、Pan-tumor D 併合集団 62.6%、Pan-tumor T750 併合集団 92.3%）（以下同順）と C の被験者（66.8%、51.7%、85.1%）で同様の差が認められた（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1.7 参照）。

HCC 併合集団では、試験登録時の BCLC ステージについて、その他の有害事象の性質及び発現割合に HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の間で明らかな差は認められなかった。

HCC T300+D 併合集団及び HCC D 併合集団ではいずれも、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合がスクリーニング時に HCV が確認された被験者（HCC T300+D 併合集団 52.1%、HCC D 併合集団 50.8%）（以下同順）でスクリーニング時に HBV が確認された被験者（45.0%、34.3%）より高かった。これは Pan-tumor D 併合集団（HCV が確認された被験者 vs HBV が確認された被験者、以下同様）（50.8% vs 34.3%）、Pan-tumor T75+D 併合集団（49.2% vs 42.2%）及び Pan-tumor T750 併合集団（80.0% vs 44.4%）でも同様であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1.8 参照）。

重篤な有害事象の発現割合にも、スクリーニング時に HCV が確認された被験者（HCC T300+D 併合集団 38.0%、HCC D 併合集団 36.9%）（以下同順）とスクリーニング時に HBV が確認された被験者（33.1%、25.0%）で差が認められ、Pan-tumor D 併合集団（HCV が確認された被験者 vs HBV が確認された被験者、以下同様）（36.9% vs 25.0%）及び Pan-tumor T750 併合集団（65.0% vs 41.7%）でも同様であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.1.8 参照）。CTCAE Grade 3 又は 4 の AST 増加が認められた被験者の割合は、HCC T300+D 併合集団でスクリーニング時に HCV が確認された被験者（13.2%）でスクリーニング時に HBV が確認された被験者（4.6%）より高く、これは Pan-tumor T75+D 併合集団（HCV が確認された被験者 vs HBV が確認された被験者、以下同様）（16.9% vs 4.4%）及び Pan-tumor T750 併合集団（25.0% vs 8.3%）でも同様であった（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output　表 2.7.4.2.6.8 参照）。HCC D 併合集団及び Pan-tumor D 併合集団では、CTCAE Grade 3 又は 4 の AST 増加の割合は HCV が確認された被験者（各 9.2%）と HBV が確認された被験者（各 8.1%）で同程度であった。

スクリーニング時のウイルス学的状態について、その他の有害事象の性質及び発現割合に HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の間で明らかな差は認められなかった。

HCC 併合集団では、MVI 及び EHS について HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　地域による影響

HCC 併合集団では、地域について HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

HCC 併合集団では、トレメリムマブに関連すると判断された有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数に地域間で差が認められた（第 5 部 5.3.5.3.4 項、ISS Overall Output、表 2.7.4.2.1.5 及び表 2.7.4.2.6.5）。これらの差は HCC T300+D 併合集団と HCC D 併合集団の安全性プロファイルの比較に影響を及ぼさず、Pan-tumor 併合集団で認められた地域間の差と概ね一致していた。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

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

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊娠

HIMALAYA 試験及び D4190C00022 試験では、妊娠は報告されなかった。

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

作用機序に基づくと、デュルバルマブ又はトレメリム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。

デュルバルマブ又はトレメリム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デュルバルマブ又はトレメリムマブの最終投与 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。

2.7.4.5.4.2 授乳

デュルバルマブ又はトレメリムマブのヒト乳汁中への移行の有無、母乳で育てられた乳児における吸収及び影響、又は乳汁産生に対する影響は不明である。なお、ヒト IgG1 はヒト乳汁中に分泌されることが知られている。デュルバルマブの生殖発生毒性試験で、妊娠したカニクイザルにデュルバルマブを投与したときに、乳汁中に用量依存性のデュルバルマブの分泌が認められた。母乳で育てられた乳児でデュルバルマブ又はトレメリムマブによる副作用が発現するおそれがあるため、投与期間中及び最終投与日から最低 3 か月間、授乳期の女性が母乳を与えることは推奨されない。

2.7.4.5.4.3 受胎能・生殖能

トレメリム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。また、デュルバルマブがヒト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 か月の反復投与毒性試験で、雌雄生殖器に対する影響は認められなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

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

HIMALAYA 試験並びに D4190C00022 試験のパート 2 及びパート 3 では、デュルバルマブ又はトレメリムマブの過量投与は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6 市販後データ

デュルバルマブ（イミフィンジ）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か、白金製剤を含むネオアジュバント又はアジュバント化学療法の実施から 12 か月以内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 日に初めて FDA から製造販売承認を取得し、これまでに 17 か国で本適応の承認を取得している。2021 年 2 月に、米国における局所進行又は転移性の尿路上皮癌を適応としたイミフィンジの生物製剤承認一部変更申請に関して、FDA との協議の結果、自主的に取り下げたが、これは安全性の懸念によるものではなく、新たな安全性データ及び本申請におけるベネフィット・リスクプロファイルは、提出済み臨床データに対する過去の評価と一貫している。

2018 年 2 月 16 日には、追加適応として、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行が認められていない切除不能な III 期 NSCLC 患者に対する治療が FDA から承認された。2018 年 9 月 21 日に欧州連合では、白金製剤を含む化学放射線療法後に病勢進行が認められていない腫瘍細胞の PD-L1 発現割合が 1%以上の切除不能な局所進行 NSCLC の成人患者に対する治療の適応が承認された。2021 年 7 月 12 日時点で、イミフィンジは III 期 NSCLC を適応として 70 を超える国と地域（欧州連合諸国を含む）で承認されている。

イミフィンジは、エトポシド及びカルボプラチン又はシスプラチンとの併用による ES-SCLC 患者に対する一次治療を適応として、2020 年 2 月 28 日に初めてシンガポールで承認された。2021 年 7 月 12 日時点で、イミフィンジは ES-SCLC を適応として 53 を超える国と地域（欧州連合諸国を含む）で承認されている。

デュルバルマブ（10 mg/kg）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。

トレメリムマブは、いずれの国でも本申請日時点で承認されていない。

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]

2.7.4　臨床的安全性　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。

Addendum 1 to Summary of Clinical Safety ([redacted] 20[redacted])

During review of the application, the Sponsor identified one subject who received T75+D in the Study 22 trial (D4190C00022) that was inadvertently omitted from the tabulated outputs of the T75+D ISS pool (n=3319), due to a programmatic error. No other subjects on the trial were omitted or affected due to this error. After review of the case, the Sponsor believes the impact on the summary of safety information is minimal and does not affect the interpretation of the data provided in the Summary of Clinical Safety Module 2.7.4. A brief summary of the subject details is provided below, and a detailed narrative describing the subject's clinical course is attached for further reference.

Subject [redacted] with stage IVB (BCLC C) HCC disease was recruited into the China Cohort of Study 22 on [redacted]20[redacted] and randomized to the T75+D treatment arm. The patient received a single dose of both study medications on [redacted]20[redacted]. At study entry, the patient reported ongoing medical history significant for pancytopenia requiring prior growth factor support. After the first study treatment cycle, the patient experienced exacerbation of these underlying hematologic dyscrasias requiring further treatment intervention, and subsequently withdrew consent to further treatment or follow up on [redacted]20[redacted] (study day 32). The patient reported no serious adverse events, no adverse events with CTCAE maximum grade 3 or higher, and no adverse events causally related to study medications in the opinion of the investigator. No SUSARs or new safety signals were identified.

As the inclusion of this patient in the ISS pool does not increase the frequency of the known ADRs for the combination of durvalumab and tremelimumab, the conclusions of the safety interpretation remain unchanged.

Abbreviations:

T75+D : Durvalumab given at a dose of 20 mg/kg (equivalent to 1500 mg) Q4W IV in combination with tremelimumab 1 mg/kg (equivalent to 75 mg) Q4W

BCLC: Barcelona clinic liver cancer

HCC: hepatocellular carcinoma

SUSAR: suspected unexpected serious adverse reactions

ADR: adverse drug reaction

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Subject Details

Study:	D4190C00022
Country:	China
E code:	[redacted]
Age/Sex/Race:	4[redacted] years/Male/Asian
Baseline Performance Status:	1
Consent Date:	-19 ([redacted] 20[redacted])
Randomization Date:	1 ([redacted] 20[redacted])
Treatment Arm:	Tremelimumab 75 mg x4 doses + Durvalumab 1500 mg
Investigational Product (IP):	IP1: Tremelimumab 1 mg/kg Q4W x4 doses
	IP2: Durvalumab 20 mg/kg Q4W
Days[a] on IP:	IP1: 1
	IP2: 1
Study Day[a] (Date) of Start IP:	IP1: 1 ([redacted] 20[redacted])
	IP2: 1 ([redacted] 20[redacted])
Study Day[a] (Date) of Stop IP:	IP1: 1 ([redacted] 20[redacted])
	IP2: 1 ([redacted] 20[redacted])
Study Day[a] (Date) Decision Made to Discontinue IP:	IP1: 32 ([redacted] 20[redacted])
	IP2: 32 ([redacted] 20[redacted])
Reason for IP Discontinuation:	IP1: Withdrawal By Subject
	IP2: Withdrawal By Subject
Study Day[a] (Date) of Death:	N/A
Cause of Death (Primary):	N/A
Cause of Death (Secondary):	N/A
Serious Adverse Event(s):	N/A
AE Leading to Discontinuation:	N/A
Potential Hy's Law Case:	N/A

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Subject Details

Non-serious AESI CTC Grade 3, 4 or 5:	N/A
Non-serious IMAE CTC Grade < 3 requiring systemic steroids or immunosuppressives or endocrine therapy:	N/A

a: Relative to start of first dose of study medication

General Pathology at Initial Diagnosis

BCLC Score	CLIP Score	Primary Tumour	Regional Lymph Nodes	Distant Metastases	AJCC Stage
UNKNOWN	UNKNOWN	UNKNOWN	UNKNOWN	UNKNOWN	

General Pathology at Screening

Tumour Grade	Sorafenib Therapy	Fibrosis Score	Virology Status	Macrovascular Invasion	Child Pugh Classification	Primary Tumour	Regional Lymph Nodes	Distant Metastases	AJCC Stage	BCLC Score	Study Entry CLIP Score
G2	PROGRESSED ON SORAFENIB	F1	HBV POSITIVE	YES	A	T3B	N0	M1	STAGE IVB	C	0

Prior Anti-Cancer Therapy

Start Day[a] (Date)	Stop Day[a] (Date)	Cancer Therapy Agent Reported Term (Preferred Term)	Therapy Class	Best Response
Unknown	Unknown	transcatheter arterial chemoembolization TACE and radiofrequency ablation	PRIOR ANTI-CANCER TREATMENT OTHER	Non-evaluable

a: Relative to start of first dose of study medication

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Prior Anti-Cancer Radiotherapy

Start Day[a] (Date)	Stop Day[a] (Date)	Number of Fraction Doses	Dose per Fraction	Total Radiation Dose (Gy)
Nothing to report				

a: Relative to start of first dose of study medication

Medical History

Reported Term	Preferred Term	Current/Past	Start Day[a] (Date)	Stop Day[a] (Date)
Leukopenia	Leukopenia	Past	-25 ([redacted] 20[redacted])	-19 ([redacted] 20[redacted])
Neutropenia	Neutropenia	Past	-25 ([redacted] 20[redacted])	-19 ([redacted] 20[redacted])
Chronic hepatitis B virus	Chronic hepatitis B	Current	(1987)	
Liver cysts	Hepatic cyst	Current	-532 ([redacted] 20[redacted])	
Renal cyst	Renal cyst	Current	-532 ([redacted] 20[redacted])	
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia	Current	-22 ([redacted] 20[redacted])	
anemia	Anaemia	Current	-25 ([redacted] 20[redacted])	

a: Relative to start of first dose of study medication

Cancer Related Surgical History

Study Day[a] (Date)	Reported Term
-1061 ([redacted] 20[redacted])	VI SEGMENTAL RESECTION OF LIVER
-531 ([redacted] 20[redacted])	RESECTION OF RIGHT LIVER TUMOR

a: Relative to start of first dose of study medication

Alcohol Consumption

Currently consume alcohol?	Number of drinks per day	Beer	Wine	Hard alcohol
No	N/A	N/A	N/A	N/A

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Study Drug Administration (for IV administered drugs)

Start Day[a] (Date)	Study Drug	Start Time	Stop Time	Total Daily Dose(mg)	Infusion Delayed	Infusion Modified	Infusion Interrupted	Reason for Interruption
1 ([redacted] 20[redacted])	MEDI4736	16:35	17:45	1190 (mg)	No	No	No	
1 ([redacted] 20[redacted])	TREMELIMUMAB	14:18	15:28	59.5 (mg)	No	No	No	

a: Relative to start of first dose of study medication

Current/Post IP Discontinuation Anti-Cancer Radiotherapy

Start Day[a] (Date)	Stop Day[a] (Date)	Current / Post[b]	Number of Fraction Doses	Dose per Fraction	Total Radiation Dose (Gy)
Nothing to report					

a: Relative to start of first dose of study medication
b: Concomitant Radiotherapy or post permanent discontinuation of study medication

Post IP Discontinuation Anti-Cancer Therapy

Start Day[a] (Date)	Stop Day[a] (Date)	Cancer Therapy Agent Reported Term (Preferred Term)	Therapy Class	Best Response
Nothing to report				

a: Relative to start of first dose of study medication

Current/Post IP Discontinuation Cancer Related Surgery

Start Day[a] (Date)	Reported Term
Nothing to report	

a: Relative to start of first dose of study medication

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Adverse Event Information

Start Day[a] (Date)/ Stop Day[a] (Date)	AE Duration (Days)	AE Number	Reported AE Term (Preferred Term)	Outcome[b]	Reported Causality[c]	Action Taken[d]	Serious Criteria[e]	AE Required Treatment	Infusion Reaction AE[f]	Im AE	Starting / Max CTC Grade	Study day[a] of Grade Change (CTC grade)
-2 ([redacted] 20[redacted])/ 15 ([redacted] 20[redacted])	17	4	HYPERTENSION (Hypertension)	RECOVRD	Unlikely (DURVA)/ Unlikely (TREME)	DNC (DURVA)/ DNC (TREME)	No	Yes	No	No	1/2	2 (2)
-1 ([redacted] 20[redacted])/ Ongoing		3	PLATELET COUNT DECREASE (Platelet Count Decreased)	RECVRNG	Unlikely (DURVA)/ Unlikely (TREME)	DO (DURVA)/ DO (TREME)	No	Yes	No	No	1/2	15 (2)
27 ([redacted] 20[redacted])/ 31 ([redacted] 20[redacted])	5	7	LEUKOPENIA (Leukopenia)	RECOVRD	Unlikely (DURVA)/ Unlikely (TREME)	DNC (DURVA)/ DNC (TREME)	No	Yes	No	No	2/2	
27 ([redacted] 20[redacted])/ 31 ([redacted] 20[redacted])	5	8	NEUTROPENIA (Neutropenia)	RECOVRD	Unlikely (DURVA)/ Unlikely (TREME)	DNC (DURVA)/ DNC (TREME)	No	Yes	No	No	1/2	29 (2)
28 ([redacted] 20[redacted])/ 32 ([redacted] 20[redacted])	5	5	FECAL OCCULT BLOOD POSITIVE (Occult Blood Positive)	RECOVRD	Unlikely (DURVA)/ Unlikely (TREME)	DNC (DURVA)/ DNC (TREME)	No	No	No	No	1/1	

a Relative to start of first dose of study medication.
b Outcome: RECOVRD = Recovered / Resolved; RECVRNG = Recovering / Resolving; RWS = Recovered / Resolved with sequelae; NRNR = Not recovered / Not resolved; F = Fatal.
c Reported Causality: Reasonable Possibility AE Related to IP = Possible; Unlikely AE caused by IP = Unlikely.
d Action Taken: DNC = Dose not changed; DINC = Dose increased; DR = Dose reduced; DINT = Drug interrupted; DPC = Drug permanently discontinued; DO = Dose omitted; N/A = Not applicable.
e Key to SAE criteria: C = Congenital Abnormality; D = Death; DI = Disabling; H [x to x] = Hospitalisation [start day to stop day]; LT = Life-Threatening; MI = Medical intervention; ME = Important Medical Event.
f As reported by investigator.

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Prior/Concomitant Medications

Start Day[a] / (Date) at Start	Stop Day[a] / (Date) at Stop	ATC Class	Reported Term (Preferred Term)	Medication Dose	Medication Route	Dosing Frequency	Therapy Reason	Indication	Reported AE Term [Preferred Term] [AE Number]
(1988)	Ongoing	NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	ENTECAVIR DISPERSIBLE TABLETS (Entecavir)	0.5 mg	ORAL	QD	Medical History	Hepatitis B Virus	N/A
-22/ ([redacted] 20[redacted])	-19/ ([redacted] 20[redacted])	COLONY STIMULATING FACTORS	RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR INJECTION (Granulocyte Colony Stimulating Factor)	75 ug	SUBCUTANEOUS	QD	Medical History	Leukopenia	N/A
-22/ ([redacted] 20[redacted])	-19/ ([redacted] 20[redacted])	INTERLEUKINS	RECOMBINANT HUMAN INTERLEUKIN-11(I) FOR INJECTION (Oprelvekin)	1.5 mg	SUBCUTANEOUS	QD	Medical History	Platelet Count Increase	N/A
-19/ ([redacted] 20[redacted])	-17/ ([redacted] 20[redacted])	OTHER SYSTEMIC HEMOSTATICS	RECOMBINANT HUMAN THROMOBOPOIETIN INJECTION (Recombinant Human Thrombopoietin)	15000 u	SUBCUTANEOUS	QD	Medical History	Platelet Count Increase	N/A
2/ ([redacted] 20[redacted])	4/ ([redacted] 20[redacted])	DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	AMLODIPINE BESYLATE TABLETS (Amlodipine Besilate)	5 mg	ORAL	QD	Adverse Event	Hypertension	Hypertension [Hypertension] [4]

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Prior/Concomitant Medications

Start Day[a] / (Date) at Start	Stop Day[a] / (Date) at Stop	ATC Class	Reported Term (Preferred Term)	Medication Dose	Medication Route	Dosing Frequency	Therapy Reason	Indication	Reported AE Term [Preferred Term] [AE Number]
28/ ([redacted] 20[redacted])	32/ ([redacted] 20[redacted])	OTHER IMMUNOSTIMULANTS	LEUCOGEN TABLETS (Leucogen)	20 mg	ORAL	TID	Adverse Event	Leukopenia And Neutropenia And Platelet Count Decrease	Leukopenia [Leukopenia] [7], Neutropenia [Neutropenia] [8], Platelet Count Decrease [Platelet Count Decreased] [3]
29/ ([redacted] 20[redacted])	30/ ([redacted] 20[redacted])	COLONY STIMULATING FACTORS	RECOMBINANT HUMAN GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR INJECTION (Granulocyte Colony Stimulating Factor)	75 ug	SUBCUTANEOUS	QD	Adverse Event	Treat Decreased Wbc And Decreased The Neutrophils	Leukopenia [Leukopenia] [7], Neutropenia [Neutropenia] [8]
29/ ([redacted] 20[redacted])	32/ ([redacted] 20[redacted])	OTHER SYSTEMIC HEMOSTATICS	RECOMBINANT HUMAN THROMOBOPOIETIN INJECTION (Recombinant Human Thrombopoietin)	15000 u	SUBCUTANEOUS	QD	Adverse Event	Increase The Platelet	Platelet Count Decrease [Platelet Count Decreased] [3]

a: Relative to start of first dose of study medication

Clinical Chemistry - Liver Panel

Study Day[a] (Date) of Assessment	Alanine Aminotransferase [ALT] (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Aspartate Aminotransferase [AST (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Alkaline Phosphatase [ALP (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Total Bilirubin [BILI] (mg/dL) [Indicator] [Reference Range]	Albumin [ALB] (g/dL) [Indicator] [Reference Range]	Gamma Glutamyl Transferase [GGT] (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Lactate Dehydrogenase [LDH] (U/L) [Indicator] [Reference Range]
-7 ([redacted] 20[redacted])	38 [N] [9-50]	35 [N] [15-40]	65 [N] [45-125]	0.6552 [N] [0-1.19925]	4.43 [N] [4-5.5]	55 [N] [10-60]	196 [N] [120-250]

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Clinical Chemistry - Liver Panel

Study Day[a] (Date) of Assessment	Alanine Aminotransferase [ALT] (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Aspartate Aminotransferase [AST (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Alkaline Phosphatase [ALP (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Total Bilirubin [BILI] (mg/dL) [Indicator] [Reference Range]	Albumin [ALB] (g/dL) [Indicator] [Reference Range]	Gamma Glutamyl Transferase [GGT] (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Lactate Dehydrogenase [LDH] (U/L) [Indicator] [Reference Range]
-1 ([redacted] 20[redacted])	35 [N] [9-50]	34 [N] [15-40]	59 [N] [45-125]	0.4446 [N] [0-1.19925]	4.18 [N] [4-5.5]	45 [N] [10-60]	160 [N] [120-250]
15 ([redacted] 20[redacted])	35 [N] [9-50]	36 [N] [15-40]	57 [N] [45-125]	0.8424 [N] [0-1.19925]	4.74 [N] [4-5.5]	49 [N] [10-60]	206 [N] [120-250]
29 ([redacted] 20[redacted])	52 [H] [9-50]	48 [H] [15-40]	53 [N] [45-125]	0.61425 [N] [0-1.19925]	4.08 [N] [4-5.5]	43 [N] [10-60]	176 [N] [120-250]

a: Relative to start of first dose of study medication
[H]=Higher than Normal Range, [L]=Lower than Normal Range. Local reference ranges are used

Clinical Chemistry - Other parameters

Study Day[a] (Date) of Assessment	Creatinine [CREAT] (mg/dL) [Indicator] [Reference Range]	Amylase [AMYLASE] (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Lipase [LIPASET] (U/L) [Indicator] [Reference Range]	Thyrotropin [TSH](mU/L) [Indicator] [Reference Range]	Thyroxine,Free [T4FR] (ng/dL) [Indicator] [Reference Range]	Triiodothyronine,Free [T3FR] (pg/dL) [Indicator] [Reference Range]
-7 ([redacted] 20[redacted])	0.8023 [N] [0.6441-1.0961]	102 [N] [35-135]	24.59 [N] [5.6-51.3]	2.8 [N] [0.35-4.94]	1.03 [N] [0.7-1.48]	285 [N] [171-371]
-1 ([redacted] 20[redacted])	0.791 [N] [0.6441-1.0961]	118 [N] [35-135]	24.09 [N] [5.6-51.3]			
1 ([redacted] 20[redacted])				2.44 [N] [0.35-4.94]	0.91 [N] [0.7-1.48]	317 [N] [171-371]
15 ([redacted] 20[redacted])	0.8475 [N] [0.6441-1.0961]	91 [N] [35-135]	20.76 [N] [5.6-51.3]			
29 ([redacted] 20[redacted])	0.7571 [N] [0.6441-1.0961]	119 [N] [35-135]	27.81 [N] [5.6-51.3]	3.06 [N] [0.35-4.94]	1.02 [N] [0.7-1.48]	261 [N] [171-371]

a: Relative to start of first dose of study medication
[H]=Higher than Normal Range, [L]=Lower than Normal Range. Local reference ranges are used

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Hematology

Study Day[a] (Date) of Assessment	Hemoglobin [HGB] (g/dL) [Indicator] [Reference Range]	Leukocytes [WBC] ($x10^3$/uL) [Indicator] [Reference Range]	Platelets [PLAT} ($x10^3$/uL) [Indicator] [Reference Range]	Neutrophils [NEUT] ($x10^3$/uL) [Indicator] [Reference Range]	Eosinophils [EOS] ($x10^3$/uL) [Indicator] [Reference Range]	Lymphocytes [LYM] ($x10^3$/uL) [Indicator] [Reference Range]
-7 ([redacted] 20[redacted])	12.6 [L] [13-17.5]	3.1 [L] [3.5-9.5]	152 [N] [125-350]	1.9 [N] [1.8-6.3]	0.1 [N] [0.02-0.52]	0.9 [L] [1.1-3.2]
-1 ([redacted] 20[redacted])	12.7 [L] [13-17.5]	2.8 [L] [3.5-9.5]	120 [L] [125-350]	1.5 [L] [1.8-6.3]	0 [L] [0.02-0.52]	1 [L] [1.1-3.2]
-1 ([redacted] 20[redacted])	12.7 [L] [13-17.5]	2.8 [L] [3.5-9.5]	120 [L] [125-350]	1.5 [L] [1.8-6.3]	0 [L] [0.02-0.52]	1 [L] [1.1-3.2]
15 ([redacted] 20[redacted])	13.8 [N] [13-17.5]	5 [N] [3.5-9.5]	71 [L] [125-350]	3.3 [N] [1.8-6.3]	0.1 [N] [0.02-0.52]	1.3 [N] [1.1-3.2]
27 ([redacted] 20[redacted])	11.5 [L] [13-17.5]	2.8 [L] [3.5-9.5]	59 [L] [125-350]	1.57 [L] [1.8-6.3]	0.1 [N] [0.02-0.52]	0.83 [L] [1.1-3.2]
29 ([redacted] 20[redacted])	11.8 [L] [13-17.5]	2.6 [L] [3.5-9.5]	60 [L] [125-350]	1.4 [L] [1.8-6.3]	0.1 [N] [0.02-0.52]	0.2 [L] [1.1-3.2]
31 ([redacted] 20[redacted])	10.8 [L] [13-17.5]	6.6 [N] [3.5-9.5]	57 [L] [125-350]	5.13 [N] [1.8-6.3]	0.12 [N] [0.02-0.52]	0.92 [L] [1.1-3.2]
32 ([redacted] 20[redacted])	11.1 [L] [13-17.5]	4.6 [N] [3.5-9.5]	70 [L] [125-350]	3.32 [N] [1.8-6.3]	0.01 [L] [0.02-0.52]	0.85 [L] [1.1-3.2]

a: Relative to start of first dose of study medication
[H]=Higher than Normal Range, [L]=Lower than Normal Range. Local reference ranges are used

Narrative generated on [redacted] 20[redacted] at 13:46

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

Sponsor Narrative

Subject [redacted], a 4[redacted] year-old Asian male from China who participated in protocol D4190C00022, a multicenter, open label, stratified study in subjects with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). The subject consented on [redacted] 20[redacted] (study day -19) and was randomized to Tremelimumab 75 mg x4 doses in combination with Durvalumab 1500 mg.

The subject's relevant past medical history included leukopenia and neutropenia. Concurrent medical condition(s) included anaemia, chronic hepatitis b, hepatic cyst, renal cyst and thrombocytopenia. The subject was not a current alcohol user.

At initial diagnosis, the subject had unknown stage HCC. The BCLC score was unknown. At study entry, the BCLC score was C and the subject had a WHO/ECOG performance status of 1. The subject had a WHO/ECOG performance status of 1 at baseline. Previous anti-cancer therapy included treatment with transcatheter arterial chemoembolization Tace and radiofrequency ablation. No previous radiotherapy was administered to the subject. The subject's relevant cancer related surgical history included resection of right liver tumor and vi segmental resection of liver.

No concomitant medications were reported at the time of event of interest. Prior to study entry (study day -22 through -17) the patient received treatment with subcutaneous growth factor support (GCSF) for leukopenia, and IL-11 and Recombinant Human Thrombopoietin for thrombocytopenia as described in the table above.

Treatment with study medication Durvalumab in combination with Tremelimumab was started on [redacted] 20[redacted] (study day 1) and the subject received Durvalumab 1190 mg, and Tremelimumab 59.5 mg.

On study day –1 ([redacted] 20[redacted]) prior to starting the study medication, the subject experienced an adverse event thrombocytopenia CTC Grade1. On [redacted]20[redacted], 15 days after the start of study medication, the CTC grade of the event increased to Grade 2. Laboratory results revealed platelet counts as follows: at screening (study day -7) 152 X 10^3 uL(reference range- 125-350 X 10^3 uL) , on study day –1, 120 X 10^3 uL, on Day 15, decreased to 71 X 10^3 uL (reference range- 125-350 X 10^3 uL). Platelet counts further declined to 60 X 10^3 uL on study day 29 ([redacted]20[redacted]). and cycle 2 dosing was held. Neutrophil and leukocyte counts were also declining over the period of study day 15-28 as described in the hematology table above. The patient was treated with Leucogen tab 20 mg TID from study day 28 ([redacted]20[redacted]) and subcutaneous GCSF 75ug from study day 29 ([redacted]20[redacted]) for leukopenia and neutropenia. The patient received Recombinant Human Thrombopoietin injection 1500 u subcutaneous QD from study day 29 ([redacted]20[redacted]) for thrombocytopenia.

Study: D4190C00022
Subject ID: [redacted]
Narrative category: N/A
Date of data cut off: 06 NOV 2020

The subject discontinued study medication on [redacted] 20[redacted] (study day 32) due to withdrawal by subject. The outcome of the event of thrombocytopenia was not resolved at last study assessment. Platelet count at the time of discontinuation was 57 X 10^3 uL (reference range- 125-350 X 10^3 uL).

The investigator considered the event of thrombocytopenia as not related to study medication (Durvalumab and Tremelimumab) and not related to other co-medication/study procedure.

Other adverse events reported: Hypertension Gr 1, [redacted] 29[redacted] (study day -2) - [redacted] 20[redacted] (study Day 15), Leukopenia Gr 2, [redacted] 20[redacted] (study Day 27) -[redacted] 20[redacted] (study day 31), Neutropenia Gr 1, [redacted] 20[redacted] (study day 27)- [redacted] 20[redacted] (study day 31) and Fecal Occult Blood Positive Gr 1, [redacted] 20[redacted] (study 28)- [redacted] 20[redacted] (study day 32).

The subject discontinued the study on [redacted] 20[redacted] (study day 32) due to withdrawal by subject.

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]

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
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
2.7.4.7.1 HIMALAYA 試験（D419CC00002） 5
2.7.4.7.1.1 CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験、全体集団） 5
2.7.4.7.1.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象（HIMALAYA 試験、全体集団） 48
2.7.4.7.1.3 治験薬に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験、全体集団） 51
2.7.4.7.1.4 CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験、日本人集団） 64
2.7.4.7.1.5 群間差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験） 75
2.7.4.7.1.5.1 T300+D 群と S 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験） 75
2.7.4.7.1.5.2 D 群と S 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験） 76
2.7.4.7.1.5.3 T300+D 群と D 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験） 77
2.7.4.7.1.6 日本人及び外国人別の有害事象(HIMALAYA 試験） 77
2.7.4.7.1.6.1 日本人と外国人で発現割合に 5%以上差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験） 77
2.7.4.7.1.6.2 日本人と外国人で発現割合に 2%以上差が認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（HIMALAYA 試験） 80
2.7.4.7.1.6.3 日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験） 83
2.7.4.7.1.6.4 日本人と外国人別の死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験） 94
2.7.4.7.1.6.5 日本人と外国人別の投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験） 96
2.7.4.7.1.6.5.1 デュルバルマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験） 96
2.7.4.7.1.6.5.2 トレメリムマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験） 100
2.7.4.7.1.6.6 日本人と外国人別の休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験） 101
2.7.4.7.1.6.6.1 デュルバルマブの休薬に至った有害事象 101
2.7.4.7.1.6.6.2 トレメリムマブの休薬に至った有害事象 108
2.7.4.7.2 D4190C00022 試験（パート 2 及び 3） 109
2.7.4.7.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3、全体集団） 109
2.7.4.7.2.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3、全体集団） 134
2.7.4.7.2.3 治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3、全体集団） 138
2.7.4.7.2.4 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3、日本人集団） 148

表目次

表 1　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）..... 5
表 2　CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）..... 48
表 3　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）..... 51
表 4　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）..... 64
表 5　T300+D 群と S 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 75
表 6　D 群と S 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 76
表 7　T300+D 群と D 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 77
表 8　日本人と外国人で発現割合に 5%以上差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 77
表 9　日本人と外国人で発現割合に 2%以上差が認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 80
表 10　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 83
表 11　日本人と外国人別の死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 94
表 12　日本人と外国人別のデュルバルマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 96
表 13　日本人と外国人別のトレメリムマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 100
表 14　日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 101
表 15　日本人と外国人別のトレメリムマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）..... 108
表 16　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）..... 109
表 17　CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）..... 134
表 18　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）..... 138

表 19　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）..... 148

2.7.4.7.1　HIMALAYA 試験（D419CC00002）

2.7.4.7.1.1 CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験、全体集団）

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	345 (88.9)	158 (40.7)	378 (97.4)	211 (54.4)	357 (95.5)	210 (56.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Abdominal abscess	腹部膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Abdominal infection	腹部感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Appendicitis	虫垂炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Asymptomatic COVID-19	無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Bacillus bacteraemia	バチルス性菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	2 (0.5)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Biliary tract infection	胆道感染	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Blastocystis infection	ブラストシスティス感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Body tinea	体部白癬	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Bone abscess	骨膿瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Bronchitis	気管支炎	8 (2.1)	0	8 (2.1)	0	5 (1.3)	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1 CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.3)	0	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.3)	0	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	0	0	0	2 (0.5)	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Ear infection	耳感染	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Enterovirus infection	エンテロウイルス感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Epididymitis	精巣上体炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Erysipelas	丹毒	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Furuncle	せつ	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0
Gastroenteritis bacterial	細菌性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Haemorrhagic fever with renal syndrome	腎症候性出血熱	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Helicobacter infection	ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic infection	肝感染	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Hepatitis C	Ｃ型肝炎	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
Infection	感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Infectious pleural effusion	感染性胸水	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Influenza	インフルエンザ	7 (1.8)	1 (0.3)	10 (2.6)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
Keratitis fungal	真菌性角膜炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
Localised infection	限局性感染	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Lyme disease	ライム病	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Meningitis listeria	リステリア菌性髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Nail infection	爪感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7 (1.8)	0	16 (4.1)	0	8 (2.1)	0
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	0	3 (0.8)	0	0	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Orchitis	精巣炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Otitis externa	外耳炎	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	0	0	0	0	3 (0.8)	0
Periodontitis	歯周炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Peritonitis	腹膜炎	5 (1.3)	3 (0.8)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	3 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.3)	0	4 (1.0)	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	13 (3.4)	3 (0.8)	16 (4.1)	5 (1.3)	13 (3.5)	8 (2.1)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Post procedural infection	処置後感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
Proctitis herpes	ヘルペス性直腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Pustule	膿疱	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Rhinitis	鼻炎	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0	0	0
Salmonella sepsis	サルモネラ性敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	5 (1.3)	4 (1.0)	8 (2.1)	7 (1.8)	2 (0.5)	1 (0.3)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.5)
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Streptococcal sepsis	レンサ球菌性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Suspected COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Tinea cruris	股部白癬	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Tongue fungal infection	真菌性舌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Tracheitis	気管炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Tuberculosis	結核	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10 (2.6)	0	12 (3.1)	0	7 (1.9)	0
Urinary tract infection	尿路感染	4 (1.0)	0	15 (3.9)	0	9 (2.4)	4 (1.1)
Urosepsis	尿路性敗血症	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
Vascular device infection	血管デバイス感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Viral rash	ウイルス性発疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Acrochordon	アクロコルドン	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Angiomyxoma	血管粘液腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Benign neoplasm of thyroid gland	甲状腺の良性新生物	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cancer pain	癌疼痛	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Gastric cancer	胃癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Haemangioma	血管腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Keratoacanthoma	ケラトアカントーマ	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Meningioma malignant	悪性髄膜腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性新生物	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Neoplasm skin	皮膚の新生物	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oesophageal adenocarcinoma stage 0	食道腺癌第 0 期	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Seborrhoeic keratosis	脂漏性角化症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Squamous cell carcinoma of head and neck	頭頚部扁平上皮癌	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Thyroid cancer	甲状腺癌	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Tumour associated fever	腫瘍熱	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Tumour necrosis	腫瘍壊死	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	29 (7.5)	9 (2.3)	36 (9.3)	11 (2.8)	33 (8.8)	12 (3.2)
Bicytopenia	二血球減少症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Coagulopathy	凝血異常	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Febrile bone marrow aplasia	有熱性骨髄無形成	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Haematotoxicity	血液毒性	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Hypoprothrombinaemia	低プロトロンビン血症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Lymph node pain	リンパ節痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	7 (1.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Macrocytosis	大赤血球症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Monocytosis	単球増加症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
Pancytopenia	汎血球減少症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Polycythaemia	赤血球増加症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Splenic necrosis	脾壊死	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	16 (4.1)	3 (0.8)	16 (4.1)	3 (0.8)	22 (5.9)	3 (0.8)
Thrombocytosis	血小板増加症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (0.3)	0	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Contrast media reaction	造影剤反応	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	3 (0.8)	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Serum sickness-like reaction	血清病様反応	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	6 (1.5)	3 (0.8)	6 (1.5)	1 (0.3)	0	0
Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Cushing's syndrome	クッシング症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Endocrine disorder	内分泌障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Euthyroid sick syndrome	甲状腺機能正常症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia of malignancy	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	9 (2.3)	0	32 (8.2)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Hypoparathyroidism	副甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	19 (4.9)	0	47 (12.1)	0	16 (4.3)	0
Immune-mediated hypothyroidism	免疫性甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Immune-mediated thyroiditis	免疫性甲状腺炎	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Primary hypothyroidism	原発性甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症	0	0	3 (0.8)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Thyroid disorder	甲状腺障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thyroid mass	甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	3 (0.8)	0	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Appetite disorder	食欲障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cachexia	悪液質	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Cell death	細胞死	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	53 (13.7)	2 (0.5)	66 (17.0)	5 (1.3)	67 (17.9)	3 (0.8)
Dehydration	脱水	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (1.5)	2 (0.5)	5 (1.3)	3 (0.8)
Diabetes mellitus	糖尿病	4 (1.0)	2 (0.5)	10 (2.6)	4 (1.0)	0	0
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	0	0	0	2 (0.5)	0
Feeding disorder	栄養補給障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Gout	痛風	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
Hyperalbuminaemia	高アルブミン血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Hyperammonaemia	高アンモニア血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	4 (1.0)	2 (0.5)	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	8 (2.1)	2 (0.5)	15 (3.9)	6 (1.5)	9 (2.4)	4 (1.1)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	20 (5.2)	8 (2.1)	20 (5.2)	6 (1.5)	13 (3.5)	9 (2.4)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	11 (2.8)	1 (0.3)	14 (3.6)	1 (0.3)	12 (3.2)	2 (0.5)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2 (0.5)	0	0	0	5 (1.3)	1 (0.3)
Hypochloraemia	低クロール血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	8 (2.1)	2 (0.5)	11 (2.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	9 (2.3)	3 (0.8)	13 (3.4)	4 (1.0)	12 (3.2)	2 (0.5)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	4 (1.0)	0	9 (2.3)	0	6 (1.6)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	12 (3.1)	5 (1.3)	21 (5.4)	16 (4.1)	15 (4.0)	11 (2.9)
Hypophagia	過小食	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	5 (1.3)	1 (0.3)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypovolaemia	血液量減少症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
Malnutrition	栄養障害	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	3 (0.8)	2 (0.5)	6 (1.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Agitation	激越	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Anxiety	不安	5 (1.3)	0	7 (1.8)	0	0	0
Completed suicide	自殺既遂	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	7 (1.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Delirium	譫妄	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	3 (0.8)	0	6 (1.5)	0	3 (0.8)	0
Disorientation	失見当識	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	21 (5.4)	0	40 (10.3)	1 (0.3)	16 (4.3)	0
Irritability	易刺激性	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Mental status changes	精神状態変化	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Mixed anxiety and depressive disorder	混合性不安抑うつ障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Mood swings	気分動揺	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Nervousness	神経過敏	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Psychiatric symptom	精神症状	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Psychomotor retardation	精神運動制止遅滞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
Tearfulness	涙ぐむ	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Nervous system disorders	神経系障害						
Akathisia	アカシジア	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Altered state of consciousness	意識変容状態	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Amnesia	健忘	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	0	0	0	0	2 (0.5)	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cerebral haematoma	脳血腫	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (0.3)	0	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cerebral microangiopathy	脳微小血管症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Cerebrovascular disorder	脳血管障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cognitive disorder	認知障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Dementia	認知症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	0	0	2 (0.5)	0
Dizziness	浮動性めまい	11 (2.8)	0	14 (3.6)	1 (0.3)	8 (2.1)	0
Dysgeusia	味覚不全	3 (0.8)	0	4 (1.0)	0	5 (1.3)	0
Encephalopathy	脳症	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
Epilepsy	てんかん	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Facial nerve disorder	顔面神経障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Facial paralysis	顔面麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
Headache	頭痛	16 (4.1)	1 (0.3)	14 (3.6)	1 (0.3)	17 (4.5)	0
Hemiparesis	不全片麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	5 (1.3)	3 (0.8)	2 (0.5)	0	5 (1.3)	2 (0.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (0.5)	0	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Memory impairment	記憶障害	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Migraine	片頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Neuralgia	神経痛	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Neuritis	神経炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Neurotoxicity	神経毒性	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Paraesthesia	錯感覚	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	4 (1.1)	0
Partial seizures	部分発作	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Resting tremor	安静時振戦	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Seizure	痙攣発作	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	0	0	4 (1.0)	3 (0.8)	0	0
Status epilepticus	てんかん重積状態	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Syncope	失神	0	0	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
Taste disorder	味覚障害	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	0
Thalamic infarction	視床梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Toxic encephalopathy	中毒性脳症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Tremor	振戦	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Vertebral artery thrombosis	椎骨動脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Eye disorders	眼障害						
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Diplopia	複視	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Dry eye	ドライアイ	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Eye discharge	眼脂	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Keratitis	角膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Macular fibrosis	黄斑線維症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Ocular discomfort	眼部不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
Scleritis	強膜炎	0	0	0	0	2 (0.5)	0
Uveitis	ぶどう膜炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Vision blurred	霧視	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
Visual acuity reduced	視力低下	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Visual impairment	視力障害	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Xerophthalmia	眼球乾燥症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Ear congestion	耳閉	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Meniere's disease	メニエール病	0	0	0	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Tinnitus	耳鳴	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	4 (1.1)	0
Vertigo	回転性めまい	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Vestibular disorder	前庭障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Cardiac disorders	心臓障害						
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Angina pectoris	狭心症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Atrioventricular block	房室ブロック	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Atrioventricular block second degree	第二度房室ブロック	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Cardiac arrest	心停止	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
Cardiac failure	心不全	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Myocardial fibrosis	心筋線維症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Myocarditis	心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Tachycardia	頻脈	3 (0.8)	0	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0	0	0
Blood pressure inadequately controlled	コントロール不良の血圧	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Embolism	塞栓症	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Flushing	潮紅	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Haematoma	血腫	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Haemorrhage	出血	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Hot flush	ほてり	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Hyperaemia	充血	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Hypertension	高血圧	17 (4.4)	4 (1.0)	23 (5.9)	7 (1.8)	68 (18.2)	23 (6.1)

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hypotension	低血圧	4 (1.0)	0	11 (2.8)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Internal haemorrhage	内出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Jugular vein thrombosis	頚静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Systolic hypertension	収縮期高血圧	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thrombosis	血栓症	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vascular insufficiency	血行不全	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Vasculitis	血管炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Vena cava thrombosis	大静脈血栓症	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
Allergic bronchitis	アレルギー性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Aphonia	失声症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Apnoea	無呼吸	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Bronchial hyperreactivity	気管支反応性亢進	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Cough	咳嗽	31 (8.0)	0	30 (7.7)	0	22 (5.9)	1 (0.3)
Dysaesthesia pharynx	咽頭知覚不全	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0	26 (7.0)	0
Dyspnoea	呼吸困難	16 (4.1)	3 (0.8)	24 (6.2)	3 (0.8)	18 (4.8)	4 (1.1)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
Emphysema	肺気腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	4 (1.0)	0	6 (1.5)	0	12 (3.2)	1 (0.3)
Haemoptysis	喀血	3 (0.8)	0	0	0	3 (0.8)	0
Hiccups	しゃっくり	4 (1.0)	0	5 (1.3)	0	5 (1.3)	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Increased bronchial secretion	気管支分泌増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Lung consolidation	肺硬化	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lung disorder	肺障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0	10 (2.7)	0
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	4 (1.0)	1 (0.3)	5 (1.3)	1 (0.3)	5 (1.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Pleural thickening	胸膜肥厚	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pneumonitis	肺臓炎	4 (1.0)	0	10 (2.6)	2 (0.5)	2 (0.5)	0
Pneumothorax	気胸	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	4 (1.0)	0	7 (1.8)	0	5 (1.3)	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	5 (1.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)
Pulmonary fibrosis	肺線維症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Rales	ラ音	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Wheezing	喘鳴	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (0.5)	0	5 (1.3)	0	1 (0.3)	0
Abdominal distension	腹部膨満	7 (1.8)	0	14 (3.6)	1 (0.3)	11 (2.9)	0
Abdominal hernia	腹部ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	37 (9.5)	4 (1.0)	46 (11.9)	5 (1.3)	63 (16.8)	12 (3.2)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	5 (1.3)	0	4 (1.1)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	23 (5.9)	4 (1.0)	30 (7.7)	2 (0.5)	20 (5.3)	3 (0.8)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Anal erythema	肛門紅斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Anal haemorrhage	肛門出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Anal ulcer	肛門潰瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Ascites	腹水	26 (6.7)	3 (0.8)	25 (6.4)	2 (0.5)	20 (5.3)	2 (0.5)
Autoimmune enteropathy	自己免疫性腸症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Change of bowel habit	便習慣変化	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Colitis	大腸炎	3 (0.8)	0	7 (1.8)	6 (1.5)	1 (0.3)	0
Colitis ischaemic	虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Constipation	便秘	42 (10.8)	0	36 (9.3)	0	35 (9.4)	0
Dental caries	齲歯	0	0	3 (0.8)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	58 (14.9)	6 (1.5)	103 (26.5)	17 (4.4)	167 (44.7)	16 (4.3)

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Dieulafoy's vascular malformation	デュラフォア血管奇形	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Dry mouth	口内乾燥	8 (2.1)	0	12 (3.1)	0	6 (1.6)	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Dyspepsia	消化不良	15 (3.9)	0	9 (2.3)	0	20 (5.3)	0
Dysphagia	嚥下障害	2 (0.5)	0	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Enteritis	小腸炎	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Erosive duodenitis	びらん性十二指腸炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Eructation	おくび	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Faeces discoloured	変色便	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Flatulence	鼓腸	3 (0.8)	0	5 (1.3)	0	3 (0.8)	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Gastric varices	胃静脈瘤	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Gastritis	胃炎	4 (1.0)	0	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.1)	0
Gastritis haemorrhagic	出血性胃炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	5 (1.3)	3 (0.8)	7 (1.8)	4 (1.0)	5 (1.3)	4 (1.1)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Gastrointestinal scarring	消化管瘢痕	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍	0	0	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	6 (1.5)	0	7 (1.8)	0	4 (1.1)	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	5 (1.3)	0
Gingival hypertrophy	歯肉肥厚	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Glossitis	舌炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Haematemesis	吐血	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Haematochezia	血便排泄	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
Haemoperitoneum	腹膜腔出血	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Haemorrhagic ascites	血性腹水	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.3)	0	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0
Hyperaesthesia teeth	歯の知覚過敏	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Ileus	イレウス	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Intra-abdominal haemorrhage	腹腔内出血	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Leukoplakia oral	口腔白斑症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Lumbar hernia	腰ヘルニア	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Melaena	メレナ	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	3 (0.8)	2 (0.5)
Mesenteric vein thrombosis	腸間膜静脈血栓症	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
Nausea	悪心	37 (9.5)	0	47 (12.1)	0	53 (14.2)	0
Obstructive pancreatitis	閉塞性膵炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Odynophagia	嚥下痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	4 (1.0)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
Oesophagitis	食道炎	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	0	0	0	0	4 (1.1)	0
Pancreatitis	膵炎	1 (0.3)	0	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)

表 1 CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Portal hypertensive gastropathy	門脈圧亢進性胃障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
Prepyloric stenosis	幽門前部狭窄	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Proctitis	直腸炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Retching	レッチング	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Small intestinal haemorrhage	小腸出血	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Steatorrhoea	脂肪便	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Stomatitis	口内炎	4 (1.0)	1 (0.3)	9 (2.3)	0	29 (7.8)	1 (0.3)
Toothache	歯痛	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	4 (1.1)	0
Ulcerative gastritis	潰瘍性胃炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	3 (0.8)	1 (0.3)	7 (1.8)	6 (1.5)	4 (1.1)	2 (0.5)
Varices oesophageal	食道静脈瘤	6 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Vomiting	嘔吐	19 (4.9)	1 (0.3)	26 (6.7)	4 (1.0)	35 (9.4)	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	3 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Bile duct stenosis	胆管狭窄	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Biliary obstruction	胆道閉塞	0	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Cholangitis	胆管炎	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Cholangitis acute	急性胆管炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3)	0	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Hepatic failure	肝不全	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	3 (0.8)	5 (1.3)	5 (1.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	6 (1.5)	5 (1.3)	4 (1.0)	2 (0.5)	6 (1.6)	2 (0.5)
Hepatic haemorrhage	肝出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Hepatic ischaemia	肝虚血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic vein thrombosis	肝静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatitis	肝炎	5 (1.3)	1 (0.3)	13 (3.4)	6 (1.5)	0	0
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0
Hepatorenal syndrome	肝腎症候群	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	4 (1.0)	0	3 (0.8)	1 (0.3)	9 (2.4)	3 (0.8)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	0	0	4 (1.0)	3 (0.8)	0	0
Jaundice	黄疸	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Liver injury	肝損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Ocular icterus	黄疸眼	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Portal hypertension	門脈圧亢進症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	2 (0.5)	0	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Acne	ざ瘡	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Actinic keratosis	光線角化症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Alopecia	脱毛症	5 (1.3)	0	2 (0.5)	0	53 (14.2)	0
Angioedema	血管浮腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Autoimmune dermatitis	自己免疫性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blister	水疱	0	0	3 (0.8)	0	4 (1.1)	0
Chloasma	肝斑	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
Dermatitis	皮膚炎	4 (1.0)	0	5 (1.3)	0	6 (1.6)	1 (0.3)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (1.5)	0	2 (0.5)	0	4 (1.1)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3 (0.8)	0	5 (1.3)	0	0	0
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.5)	0
Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Diabetic foot	糖尿病性足病変	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Drug eruption	薬疹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Dry skin	皮膚乾燥	14 (3.6)	0	12 (3.1)	0	16 (4.3)	0
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Eczema	湿疹	3 (0.8)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Erythema	紅斑	2 (0.5)	0	9 (2.3)	0	14 (3.7)	0
Erythema multiforme	多形紅斑	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	4 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Hyperkeratosis	過角化	2 (0.5)	0	0	0	5 (1.3)	1 (0.3)
Immune-mediated dermatitis	免疫性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Itching scar	瘢痕そう痒感	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Leukoderma	白斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Leukoplakia	白斑症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Macule	斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Melanoderma	黒皮症	0	0	0	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Nail disorder	爪の障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Nail dystrophy	爪ジストロフィー	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Nail ridging	爪線状隆起	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	3 (0.8)	0	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pain of skin	皮膚疼痛	0	0	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0
Palmar erythema	手掌紅斑	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	174 (46.5)	34 (9.1)
Papule	丘疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Pemphigoid	類天疱瘡	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Petechiae	点状出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Piloerection	立毛	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Pityriasis	粃糠疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	56 (14.4)	0	89 (22.9)	0	24 (6.4)	1 (0.3)
Psoriasis	乾癬	1 (0.3)	0	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	0
Purpura	紫斑	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Rash	発疹	40 (10.3)	1 (0.3)	87 (22.4)	6 (1.5)	51 (13.6)	4 (1.1)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.8)	0
Rash macular	斑状皮疹	6 (1.5)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	3 (0.8)	0	13 (3.4)	2 (0.5)	8 (2.1)	4 (1.1)
Rash morbilliform	麻疹様発疹	0	0	0	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	5 (1.3)	0	1 (0.3)	0
Reactive perforating collagenosis	反応性穿孔性膠原線維症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Scar pain	瘢痕痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Seborrhoea	脂漏	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	3 (0.8)	0	0	0	0	0
Sensitive skin	敏感肌	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Skin hypertrophy	皮膚肥厚	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.5)	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	0	0	0	0	2 (0.5)	0
Skin induration	皮膚硬結	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin irritation	皮膚刺激	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Skin lesion	皮膚病変	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
Skin toxicity	皮膚毒性	0	0	0	0	7 (1.9)	1 (0.3)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	3 (0.8)	0	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Solar dermatitis	日光皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Stasis dermatitis	うっ滞性皮膚炎	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Telangiectasia	毛細血管拡張症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Trichorrhexis	裂毛	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Urticaria	蕁麻疹	5 (1.3)	0	5 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Vitiligo	尋常性白斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	37 (9.5)	0	35 (9.0)	1 (0.3)	21 (5.6)	0
Arthritis	関節炎	0	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Autoimmune arthritis	自己免疫性関節炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Back pain	背部痛	34 (8.8)	4 (1.0)	28 (7.2)	4 (1.0)	13 (3.5)	0
Bone erosion	骨侵食	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Bone pain	骨痛	0	0	9 (2.3)	3 (0.8)	4 (1.1)	1 (0.3)
Bursitis	滑液包炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Chest wall haematoma	胸壁血腫	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Coccydynia	尾骨痛	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Flank pain	側腹部痛	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Joint range of motion decreased	関節可動域低下	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Joint stiffness	関節硬直	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Muscle contracture	筋拘縮	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Muscle rigidity	筋固縮	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Muscle spasms	筋痙縮	6 (1.5)	0	3 (0.8)	0	15 (4.0)	0
Muscular weakness	筋力低下	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0	4 (1.1)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	8 (2.1)	0	2 (0.5)	0	4 (1.1)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	8 (2.1)	0	12 (3.1)	1 (0.3)	10 (2.7)	0
Myositis	筋炎	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
Neck pain	頚部痛	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Osteitis	骨炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	3 (0.8)	0	5 (1.3)	0	1 (0.3)	0
Osteoarthropathy	骨関節障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	4 (1.0)	0	10 (2.6)	2 (0.5)	12 (3.2)	2 (0.5)
Pathological fracture	病的骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
Polymyositis	多発性筋炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Sarcopenia	サルコペニア	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Tendonitis	腱炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Acute kidney injury	急性腎障害	6 (1.5)	3 (0.8)	9 (2.3)	4 (1.0)	5 (1.3)	2 (0.5)
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Azotaemia	高窒素血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
Chromaturia	着色尿	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
Dysuria	排尿困難	3 (0.8)	0	6 (1.5)	0	3 (0.8)	0
Haematuria	血尿	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	6 (1.6)	1 (0.3)
Hydronephrosis	水腎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Immune-mediated nephritis	免疫性腎炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Incontinence	失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Leukocyturia	白血球尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Micturition disorder	排尿異常	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Nephrolithiasis	腎結石症	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0	0	0
Nephropathy	腎症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	0	0	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	7 (1.9)	1 (0.3)
Renal cyst	腎嚢胞	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Renal disorder	腎障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	4 (1.1)	1 (0.3)
Renal impairment	腎機能障害	2 (0.5)	0	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Renal tubular acidosis	腎尿細管性アシドーシス	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Ureterolithiasis	尿管結石症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Urethral meatus stenosis	外尿道口狭窄	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urethral pain	尿道痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Urinary retention	尿閉	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Amenorrhoea	無月経	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Breast mass	乳房腫瘤	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Breast pain	乳房痛	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Erectile dysfunction	勃起不全	3 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Genital erythema	性器紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nipple oedema	乳頭浮腫	0	0	0	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Nipple pain	乳頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Penile oedema	陰茎浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Penile pain	陰茎痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Prostatic obstruction	前立腺閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Scrotal erythema	陰嚢紅斑	0	0	0	0	2 (0.5)	0
Scrotal oedema	陰嚢浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Scrotal ulcer	陰嚢潰瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Sexual dysfunction	性機能不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Testicular pain	精巣痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Uterine cyst	子宮嚢胞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害						
Hand-foot-genital syndrome	手足性器症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Hydrocele	陰嚢水瘤	0	0	0	0	1 (0.3)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Asthenia	無力症	49 (12.6)	9 (2.3)	39 (10.1)	7 (1.8)	44 (11.8)	10 (2.7)
Axillary pain	腋窩痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Chest discomfort	胸部不快感	4 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Chest pain	胸痛	4 (1.0)	0	4 (1.0)	0	2 (0.5)	0
Chills	悪寒	4 (1.0)	0	11 (2.8)	0	2 (0.5)	0
Death	死亡	8 (2.1)	8 (2.1)	4 (1.0)	4 (1.0)	5 (1.3)	5 (1.3)
Decreased activity	活動性低下	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Dehiscence	離開	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Early satiety	早期満腹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0
Fatigue	疲労	38 (9.8)	0	66 (17.0)	8 (2.1)	71 (19.0)	11 (2.9)
Feeling cold	冷感	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hernia pain	ヘルニア痛	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Hyperthermia	高体温症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Inflammation	炎症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	10 (2.6)	0	6 (1.5)	0	5 (1.3)	0
Infusion site reaction	注入部位反応	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Infusion site urticaria	注入部位蕁麻疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
Malaise	倦怠感	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	4 (1.1)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	2 (0.5)	0	5 (1.3)	0	16 (4.3)	2 (0.5)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Oedema	浮腫	4 (1.0)	0	6 (1.5)	1 (0.3)	5 (1.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	24 (6.2)	1 (0.3)	33 (8.5)	2 (0.5)	19 (5.1)	0
Pain	疼痛	2 (0.5)	0	8 (2.1)	2 (0.5)	3 (0.8)	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	3 (0.8)	0	5 (1.3)	0
Pyrexia	発熱	36 (9.3)	7 (1.8)	50 (12.9)	1 (0.3)	33 (8.8)	0
Secretion discharge	分泌物分泌	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Suprapubic pain	恥骨上痛	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Swelling face	顔面腫脹	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Xerosis	乾燥症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Investigations	臨床検査						
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	44 (11.3)	12 (3.1)	36 (9.3)	10 (2.6)	20 (5.3)	7 (1.9)
Alpha 1 foetoprotein increased	α１フェトプロテイン増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	9 (2.3)	3 (0.8)	29 (7.5)	14 (3.6)	10 (2.7)	4 (1.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (14.4)	26 (6.7)	48 (12.4)	20 (5.2)	24 (6.4)	12 (3.2)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

表 1 CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (2.6)	2 (0.5)	16 (4.1)	2 (0.5)	9 (2.4)	2 (0.5)
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	23 (5.9)	7 (1.8)	20 (5.2)	3 (0.8)	29 (7.8)	8 (2.1)
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	8 (2.1)	0	14 (3.6)	1 (0.3)	5 (1.3)	1 (0.3)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0
Blood iron decreased	血中鉄減少	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Blood pressure difference of extremities	四肢の血圧差	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	0	6 (1.5)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (2.1)	0	5 (1.3)	0	5 (1.3)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	6 (1.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	3 (0.8)	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Creatinine renal clearance increased	腎クレアチニン・クリアランス増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
Electrocardiogram ST segment abnormal	心電図ＳＴ部分異常	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (3.1)	7 (1.8)	18 (4.6)	8 (2.1)	19 (5.1)	7 (1.9)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Hepatitis B DNA increased	Ｂ型肝炎ＤＮＡ増加	1 (0.3)	0	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	5 (1.3)	3 (0.8)	7 (1.8)	3 (0.8)	5 (1.3)	0
Lipase increased	リパーゼ増加	23 (5.9)	16 (4.1)	34 (8.8)	24 (6.2)	15 (4.0)	11 (2.9)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (0.8)	3 (0.8)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	7 (1.8)	0	10 (2.6)	2 (0.5)	13 (3.5)	5 (1.3)
Thyroxine decreased	サイロキシン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	3 (0.8)	1 (0.3)	7 (1.8)	3 (0.8)	6 (1.6)	2 (0.5)
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urine output decreased	尿量減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	11 (2.8)	1 (0.3)	28 (7.2)	1 (0.3)	36 (9.6)	3 (0.8)
Weight increased	体重増加	2 (0.5)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Abdominal wall wound	腹壁損傷	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Animal bite	動物咬傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Cerebral radiation injury	放射線脳損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Chillblains	凍瘡	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
Face injury	顔面損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Fall	転倒	5 (1.3)	0	3 (0.8)	0	3 (0.8)	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Head injury	頭部損傷	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
Hip fracture	股関節部骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	0	0
Incisional hernia	瘢痕ヘルニア	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	3 (0.8)	0	4 (1.0)	0	0	0
Injury	損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Joint dislocation	関節脱臼	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Joint injury	関節損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Ligament sprain	靱帯捻挫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Muscle rupture	筋断裂	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Overdose	過量投与	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Poisoning	中毒	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
Post embolisation syndrome	塞栓術後症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Post procedural complication	処置後合併症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Post procedural erythema	処置後紅斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Procedural complication	処置合併症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	4 (1.0)	0	0	0	1 (0.3)	0
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	2 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Road traffic accident	交通事故	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	2 (0.5)	0	0	0
Skin injury	皮膚損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	2 (0.5)	0	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Spinal fracture	脊椎骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Sternal fracture	胸骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Sunburn	サンバーン	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thoracic vertebral fracture	胸椎骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vascular procedure complication	血管処置合併症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Wound dehiscence	創離開	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Social circumstances	社会環境						

表 1 CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Physical disability	身体障害者	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Postmenopause	閉経後	1 (0.3)	0	0	0	0	0

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.1.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象（HIMALAYA 試験、全体集団）

表 2 CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	345 (88.9)	158 (40.7)	378 (97.4)	211 (54.4)	357 (95.5)	210 (56.1)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	29 (7.5)	9 (2.3)	36 (9.3)	11 (2.8)	33 (8.8)	12 (3.2)
Thrombocytopenia	血小板減少症	16 (4.1)	3 (0.8)	16 (4.1)	3 (0.8)	22 (5.9)	3 (0.8)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	9 (2.3)	0	32 (8.2)	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	19 (4.9)	0	47 (12.1)	0	16 (4.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	53 (13.7)	2 (0.5)	66 (17.0)	5 (1.3)	67 (17.9)	3 (0.8)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	20 (5.2)	8 (2.1)	20 (5.2)	6 (1.5)	13 (3.5)	9 (2.4)

表 2　　CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	12 (3.1)	5 (1.3)	21 (5.4)	16 (4.1)	15 (4.0)	11 (2.9)
Psychiatric disorders	精神障害						
Insomnia	不眠症	21 (5.4)	0	40 (10.3)	1 (0.3)	16 (4.3)	0
Vascular disorders	血管障害						
Hypertension	高血圧	17 (4.4)	4 (1.0)	23 (5.9)	7 (1.8)	68 (18.2)	23 (6.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	31 (8.0)	0	30 (7.7)	0	22 (5.9)	1 (0.3)
Dysphonia	発声障害	4 (1.0)	0	3 (0.8)	0	26 (7.0)	0
Dyspnoea	呼吸困難	16 (4.1)	3 (0.8)	24 (6.2)	3 (0.8)	18 (4.8)	4 (1.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal pain	腹痛	37 (9.5)	4 (1.0)	46 (11.9)	5 (1.3)	63 (16.8)	12 (3.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	23 (5.9)	4 (1.0)	30 (7.7)	2 (0.5)	20 (5.3)	3 (0.8)
Ascites	腹水	26 (6.7)	3 (0.8)	25 (6.4)	2 (0.5)	20 (5.3)	2 (0.5)
Constipation	便秘	42 (10.8)	0	36 (9.3)	0	35 (9.4)	0
Diarrhoea	下痢	58 (14.9)	6 (1.5)	103 (26.5)	17 (4.4)	167 (44.7)	16 (4.3)
Dyspepsia	消化不良	15 (3.9)	0	9 (2.3)	0	20 (5.3)	0
Nausea	悪心	37 (9.5)	0	47 (12.1)	0	53 (14.2)	0
Stomatitis	口内炎	4 (1.0)	1 (0.3)	9 (2.3)	0	29 (7.8)	1 (0.3)
Vomiting	嘔吐	19 (4.9)	1 (0.3)	26 (6.7)	4 (1.0)	35 (9.4)	1 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Alopecia	脱毛症	5 (1.3)	0	2 (0.5)	0	53 (14.2)	0

表 2　　CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	0	3 (0.8)	0	174 (46.5)	34 (9.1)
Pruritus	そう痒症	56 (14.4)	0	89 (22.9)	0	24 (6.4)	1 (0.3)
Rash	発疹	40 (10.3)	1 (0.3)	87 (22.4)	6 (1.5)	51 (13.6)	4 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	37 (9.5)	0	35 (9.0)	1 (0.3)	21 (5.6)	0
Back pain	背部痛	34 (8.8)	4 (1.0)	28 (7.2)	4 (1.0)	13 (3.5)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Asthenia	無力症	49 (12.6)	9 (2.3)	39 (10.1)	7 (1.8)	44 (11.8)	10 (2.7)
Fatigue	疲労	38 (9.8)	0	66 (17.0)	8 (2.1)	71 (19.0)	11 (2.9)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	24 (6.2)	1 (0.3)	33 (8.5)	2 (0.5)	19 (5.1)	0
Pyrexia	発熱	36 (9.3)	7 (1.8)	50 (12.9)	1 (0.3)	33 (8.8)	0
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	44 (11.3)	12 (3.1)	36 (9.3)	10 (2.6)	20 (5.3)	7 (1.9)
Amylase increased	アミラーゼ増加	9 (2.3)	3 (0.8)	29 (7.5)	14 (3.6)	10 (2.7)	4 (1.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (14.4)	26 (6.7)	48 (12.4)	20 (5.2)	24 (6.4)	12 (3.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	23 (5.9)	7 (1.8)	20 (5.2)	3 (0.8)	29 (7.8)	8 (2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (3.1)	7 (1.8)	18 (4.6)	8 (2.1)	19 (5.1)	7 (1.9)
Lipase increased	リパーゼ増加	23 (5.9)	16 (4.1)	34 (8.8)	24 (6.2)	15 (4.0)	11 (2.9)

表 2　　CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients					
		D (N=388)		T300+D (N=388)		S (N=374)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Weight decreased	体重減少	11 (2.8)	1 (0.3)	28 (7.2)	1 (0.3)	36 (9.6)	3 (0.8)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.
Summary includes AEs with frequency of PT >= 5% on any arm.

2.7.4.7.1.3 治験薬に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験、全体集団）

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Patients with any AE	Patients with any AE	202 (52.1)	294 (75.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Appendicitis	虫垂炎	0	1 (0.3)
Biliary tract infection	胆道感染	1 (0.3)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (0.3)
Fungal infection	真菌感染	0	1 (0.3)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	1 (0.3)
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	0	1 (0.3)
Influenza	インフルエンザ	0	2 (0.5)
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	0	1 (0.3)
Otitis externa	外耳炎	0	1 (0.3)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Pneumonia	肺炎	2 (0.5)	2 (0.5)
Pustule	膿疱	1 (0.3)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (0.3)	1 (0.3)
Septic shock	敗血症性ショック	0	1 (0.3)
Sialoadenitis	唾液腺炎	1 (0.3)	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.3)
Tracheitis	気管炎	0	1 (0.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	1 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害		
Anaemia	貧血	3 (0.8)	7 (1.8)
Bicytopenia	二血球減少症	0	1 (0.3)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	1 (0.3)
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.3)	0
Leukopenia	白血球減少症	3 (0.8)	1 (0.3)
Lymphadenopathy mediastinal	縦隔リンパ節腫脹	0	1 (0.3)
Lymphopenia	リンパ球減少症	4 (1.0)	0
Monocytosis	単球増加症	0	1 (0.3)
Neutropenia	好中球減少症	3 (0.8)	1 (0.3)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.3)	5 (1.3)
Immune system disorders	免疫系障害		
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.3)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	2 (0.5)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Endocrine disorders	内分泌障害		
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	4 (1.0)	6 (1.5)
Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	1 (0.3)
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	1 (0.3)
Endocrine disorder	内分泌障害	0	1 (0.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	8 (2.1)	31 (8.0)
Hypoparathyroidism	副甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)
Hypophysitis	下垂体炎	0	1 (0.3)
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	0	1 (0.3)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	15 (3.9)	42 (10.8)
Immune-mediated hypothyroidism	免疫性甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)
Immune-mediated thyroiditis	免疫性甲状腺炎	0	2 (0.5)
Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症	0	3 (0.8)
Thyroid disorder	甲状腺障害	1 (0.3)	0
Thyroiditis	甲状腺炎	3 (0.8)	4 (1.0)
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	0	1 (0.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害		
Cell death	細胞死	0	1 (0.3)
Decreased appetite	食欲減退	10 (2.6)	21 (5.4)
Dehydration	脱水	0	2 (0.5)
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (0.5)	3 (0.8)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.3)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.3)
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	0
Feeding disorder	栄養補給障害	0	1 (0.3)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.3)	4 (1.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.3)	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	2 (0.5)	2 (0.5)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	3 (0.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	3 (0.8)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	2 (0.5)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (0.5)	6 (1.5)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.3)	0
Metabolic acidosis	代謝性アシドーシス	0	1 (0.3)
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (0.3)	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.3)	2 (0.5)
Psychiatric disorders	精神障害		
Confusional state	錯乱状態	1 (0.3)	0
Insomnia	不眠症	1 (0.3)	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	神経系障害		
Cognitive disorder	認知障害	0	1 (0.3)
Dementia	認知症	0	1 (0.3)
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (0.8)
Dysgeusia	味覚不全	1 (0.3)	1 (0.3)
Encephalopathy	脳症	1 (0.3)	1 (0.3)
Headache	頭痛	2 (0.5)	2 (0.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	1 (0.3)
Myasthenia gravis	重症筋無力症	1 (0.3)	2 (0.5)
Nervous system disorder	神経系障害	0	1 (0.3)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Neuritis	神経炎	1 (0.3)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	0	1 (0.3)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (0.5)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	1 (0.3)
Taste disorder	味覚障害	1 (0.3)	0
Tremor	振戦	2 (0.5)	1 (0.3)
Eye disorders	眼障害		
Diplopia	複視	1 (0.3)	1 (0.3)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3)	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (0.3)	0
Keratitis	角膜炎	1 (0.3)	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (0.3)
Ocular hyperaemia	眼充血	0	1 (0.3)
Retinal detachment	網膜剥離	1 (0.3)	0
Visual acuity reduced	視力低下	0	1 (0.3)
Xerophthalmia	眼球乾燥症	1 (0.3)	0
Cardiac disorders	心臓障害		
Cardiomyopathy	心筋症	0	1 (0.3)
Myocarditis	心筋炎	1 (0.3)	2 (0.5)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	1 (0.3)
Vascular disorders	血管障害		
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (0.3)
Hot flush	ほてり	0	1 (0.3)
Hyperaemia	充血	0	2 (0.5)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Hypertension	高血圧	2 (0.5)	3 (0.8)
Thrombosis	血栓症	0	1 (0.3)
Vasculitis	血管炎	0	1 (0.3)
Vena cava thrombosis	大静脈血栓症	1 (0.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.3)
Cough	咳嗽	2 (0.5)	4 (1.0)
Dysphonia	発声障害	1 (0.3)	1 (0.3)
Dyspnoea	呼吸困難	2 (0.5)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.3)	0
Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)
Pneumonitis	肺臓炎	4 (1.0)	7 (1.8)
Productive cough	湿性咳嗽	0	1 (0.3)
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (0.3)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害		
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (0.3)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.3)
Abdominal pain	腹痛	4 (1.0)	4 (1.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.3)	3 (0.8)
Ascites	腹水	0	1 (0.3)
Autoimmune enteropathy	自己免疫性腸症	0	1 (0.3)
Change of bowel habit	便習慣変化	0	1 (0.3)
Colitis	大腸炎	2 (0.5)	6 (1.5)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Constipation	便秘	2 (0.5)	2 (0.5)
Diarrhoea	下痢	23 (5.9)	64 (16.5)
Dry mouth	口内乾燥	4 (1.0)	6 (1.5)
Dyspepsia	消化不良	1 (0.3)	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (0.3)
Enterocolitis	腸炎	0	1 (0.3)
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	1 (0.3)	1 (0.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3)
Melaena	メレナ	1 (0.3)	0
Nausea	悪心	13 (3.4)	20 (5.2)
Odynophagia	嚥下痛	0	1 (0.3)
Pancreatitis	膵炎	1 (0.3)	3 (0.8)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (0.3)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0	1 (0.3)
Retching	レッチング	1 (0.3)	0
Stomatitis	口内炎	2 (0.5)	4 (1.0)
Vomiting	嘔吐	7 (1.8)	10 (2.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害		
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	3 (0.8)	1 (0.3)
Cholangitis	胆管炎	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholestasis	胆汁うっ滞	0	1 (0.3)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	1 (0.3)	0
Hepatic failure	肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	6 (1.5)	3 (0.8)
Hepatic vein thrombosis	肝静脈血栓症	0	1 (0.3)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Hepatitis	肝炎	4 (1.0)	13 (3.4)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	1 (0.3)	0
Hepatotoxicity	肝毒性	0	1 (0.3)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.3)	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	0	4 (1.0)
Liver injury	肝損傷	0	1 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害		
Alopecia	脱毛症	3 (0.8)	1 (0.3)
Angioedema	血管浮腫	0	1 (0.3)
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	1 (0.3)
Autoimmune dermatitis	自己免疫性皮膚炎	1 (0.3)	0
Dermatitis	皮膚炎	3 (0.8)	3 (0.8)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (1.0)	2 (0.5)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	1 (0.3)	0
Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎	2 (0.5)	1 (0.3)
Drug eruption	薬疹	0	1 (0.3)
Dry skin	皮膚乾燥	7 (1.8)	9 (2.3)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (0.3)	0
Eczema	湿疹	1 (0.3)	2 (0.5)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.3)
Erythema	紅斑	0	3 (0.8)
Erythema multiforme	多形紅斑	0	1 (0.3)
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	1 (0.3)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.3)	0

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Hyperkeratosis	過角化	1 (0.3)	0
Immune-mediated dermatitis	免疫性皮膚炎	0	1 (0.3)
Itching scar	瘢痕そう痒感	0	1 (0.3)
Leukoderma	白斑	0	1 (0.3)
Macule	斑	0	1 (0.3)
Nail ridging	爪線状隆起	1 (0.3)	0
Night sweats	寝汗	0	1 (0.3)
Pain of skin	皮膚疼痛	0	1 (0.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (0.5)
Papule	丘疹	1 (0.3)	1 (0.3)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0	1 (0.3)
Pityriasis	粃糠疹	0	1 (0.3)
Pruritus	そう痒症	28 (7.2)	66 (17.0)
Psoriasis	乾癬	1 (0.3)	3 (0.8)
Purpura	紫斑	2 (0.5)	2 (0.5)
Rash	発疹	29 (7.5)	76 (19.6)
Rash macular	斑状皮疹	6 (1.5)	2 (0.5)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (0.5)	8 (2.1)
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.3)	4 (1.0)
Skin disorder	皮膚障害	1 (0.3)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.3)	0
Skin fissures	皮膚亀裂	0	1 (0.3)
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	1 (0.3)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	1 (0.3)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	1 (0.3)
Urticaria	蕁麻疹	3 (0.8)	4 (1.0)
Vitiligo	尋常性白斑	0	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害		
Arthralgia	関節痛	10 (2.6)	12 (3.1)
Arthritis	関節炎	0	1 (0.3)
Autoimmune arthritis	自己免疫性関節炎	0	1 (0.3)
Back pain	背部痛	3 (0.8)	3 (0.8)
Bone pain	骨痛	0	1 (0.3)
Coccydynia	尾骨痛	0	1 (0.3)
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (0.3)	0
Joint stiffness	関節硬直	0	2 (0.5)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.3)	0
Muscular weakness	筋力低下	2 (0.5)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (0.3)	7 (1.8)
Myositis	筋炎	0	3 (0.8)
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (0.3)
Polyarthritis	多発性関節炎	1 (0.3)	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	3 (0.8)
Polymyositis	多発性筋炎	0	1 (0.3)
Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	0	1 (0.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害		

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (0.3)	2 (0.5)
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	0	2 (0.5)
Dysuria	排尿困難	0	1 (0.3)
Immune-mediated nephritis	免疫性腎炎	0	1 (0.3)
Renal failure	腎不全	0	1 (0.3)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (0.3)
Renal tubular acidosis	腎尿細管性アシドーシス	0	1 (0.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害		
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	1 (0.3)	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.3)	0
Genital erythema	性器紅斑	0	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Asthenia	無力症	14 (3.6)	11 (2.8)
Chest discomfort	胸部不快感	1 (0.3)	0
Chest pain	胸痛	1 (0.3)	0
Chills	悪寒	2 (0.5)	6 (1.5)
Fatigue	疲労	25 (6.4)	30 (7.7)
Hyperthermia	高体温症	0	1 (0.3)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.3)
Infusion site reaction	注入部位反応	0	1 (0.3)
Infusion site urticaria	注入部位蕁麻疹	0	1 (0.3)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (0.3)	1 (0.3)
Malaise	倦怠感	2 (0.5)	2 (0.5)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	2 (0.5)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	1 (0.3)
Oedema	浮腫	0	1 (0.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (0.8)	3 (0.8)
Pain	疼痛	0	3 (0.8)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (0.3)
Pyrexia	発熱	9 (2.3)	17 (4.4)
Temperature intolerance	温度変化不耐症	0	1 (0.3)
Xerosis	乾燥症	1 (0.3)	1 (0.3)
Investigations	臨床検査		
Activated partial thromboplastin time prolonged	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (5.7)	18 (4.6)
Amylase increased	アミラーゼ増加	7 (1.8)	21 (5.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (6.4)	22 (5.7)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	0	1 (0.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.3)	5 (1.3)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	6 (1.5)	6 (1.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (0.5)	4 (1.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.3)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.3)	6 (1.5)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.5)	3 (0.8)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	1 (0.3)

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Body temperature increased	体温上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
Electrocardiogram ST segment abnormal	心電図ＳＴ部分異常	0	1 (0.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.0)	5 (1.3)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (0.3)	1 (0.3)
Hepatitis B DNA increased	Ｂ型肝炎ＤＮＡ増加	0	1 (0.3)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	4 (1.0)
Lipase increased	リパーゼ増加	12 (3.1)	25 (6.4)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (0.3)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	3 (0.8)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	1 (0.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (0.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (0.5)	4 (1.0)
Thyroxine decreased	サイロキシン減少	1 (0.3)	0
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	1 (0.3)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)	5 (1.3)
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0
Weight decreased	体重減少	2 (0.5)	7 (1.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症		
Infusion related reaction	注入に伴う反応	3 (0.8)	4 (1.0)
Poisoning	中毒	0	1 (0.3)
Post procedural erythema	処置後紅斑	0	1 (0.3)
Social circumstances	社会環境		

表 3　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Postmenopause	閉経後	1 (0.3)	0

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.1.4 CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験、日本人集団）

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	39 (86.7)	15 (33.3)	34 (100.0)	17 (50.0)	28 (96.6)	18 (62.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Body tinea	体部白癬	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (2.2)	0	1 (2.9)	0	1 (3.4)	0
Dermatophytosis of nail	爪の皮膚糸状菌症	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Hepatitis B reactivation	Ｂ型肝炎再活性化	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	3 (8.8)	0	3 (10.3)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (4.4)	0	1 (2.9)	0	1 (3.4)	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Pustule	膿疱	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (4.4)	0	2 (5.9)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
Acrochordon	アクロコルドン	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Angiomyxoma	血管粘液腫	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Cancer pain	癌疼痛	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Gastric cancer	胃癌	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	0	0	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)
Hypoprothrombinaemia	低プロトロンビン血症	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1 (2.2)	0	2 (5.9)	0	0	0
Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (2.2)	0	1 (2.9)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	5 (14.7)	0	0	0
Hypoparathyroidism	副甲状腺機能低下症	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (4.4)	0	7 (20.6)	0	3 (10.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	3 (6.7)	1 (2.2)	5 (14.7)	0	4 (13.8)	1 (3.4)
Dehydration	脱水	0	0	1 (2.9)	0	2 (6.9)	1 (3.4)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (2.2)	0	1 (2.9)	0	0	0
Gout	痛風	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Hyperammonaemia	高アンモニア血症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	1 (3.4)	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (2.2)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (4.4)	1 (2.2)	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)
Hyperlipidaemia	高脂血症	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2 (4.4)	0	2 (5.9)	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	2 (5.9)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
Tumour lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	2 (4.4)	1 (2.2)	2 (5.9)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Delirium	譫妄	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Insomnia	不眠症	2 (4.4)	0	8 (23.5)	0	1 (3.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Cerebellar infarction	小脳梗塞	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	3 (8.8)	2 (5.9)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	0	0	2 (5.9)	0	1 (3.4)	0
Facial nerve disorder	顔面神経障害	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Headache	頭痛	1 (2.2)	0	0	0	1 (3.4)	0
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Thalamic infarction	視床梗塞	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Conjunctival hyperaemia	結膜充血	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	1 (2.2)	0	1 (2.9)	0	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Vision blurred	霧視	0	0	1 (2.9)	0	0	0

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Ear congestion	耳閉	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	2 (5.9)	0	0	0
Cardiomyopathy	心筋症	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Arteriosclerosis	動脈硬化症	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Hypertension	高血圧	2 (4.4)	2 (4.4)	2 (5.9)	0	6 (20.7)	2 (6.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	4 (8.9)	0	2 (5.9)	0	3 (10.3)	1 (3.4)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	0	9 (31.0)	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	1 (2.2)	0	0	0	1 (3.4)	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (2.2)	0	1 (2.9)	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (2.2)	0	0	0	1 (3.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Abdominal pain	腹痛	2 (4.4)	0	0	0	1 (3.4)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	2 (5.9)	0	1 (3.4)	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Ascites	腹水	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Colitis	大腸炎	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Constipation	便秘	4 (8.9)	0	1 (2.9)	0	5 (17.2)	0
Dental caries	齲歯	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	9 (20.0)	1 (2.2)	8 (23.5)	2 (5.9)	11 (37.9)	2 (6.9)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (2.2)	0	0	0	1 (3.4)	0
Haematochezia	血便排泄	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.4)	0
Nausea	悪心	3 (6.7)	0	0	0	2 (6.9)	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	4 (8.9)	1 (2.2)	2 (5.9)	0	2 (6.9)	0
Toothache	歯痛	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Vomiting	嘔吐	3 (6.7)	0	1 (2.9)	0	3 (10.3)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (8.9)	4 (8.9)	4 (11.8)	2 (5.9)	4 (13.8)	2 (6.9)
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Liver injury	肝損傷	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Acne	ざ瘡	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	0	0	0	0	11 (37.9)	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Blister	水疱	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.4)	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	5 (11.1)	0	1 (2.9)	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	3 (8.8)	0	0	0
Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Drug eruption	薬疹	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	3 (6.7)	0	1 (2.9)	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	2 (5.9)	0	3 (10.3)	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	1 (2.9)	0	2 (6.9)	0
Erythema multiforme	多形紅斑	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.4)	1 (3.4)

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Hyperkeratosis	過角化	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Leukoderma	白斑	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Leukoplakia	白斑症	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2.2)	0	0	0	17 (58.6)	4 (13.8)
Papule	丘疹	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Pemphigoid	類天疱瘡	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	12 (26.7)	0	10 (29.4)	0	1 (3.4)	0
Purpura	紫斑	0	0	2 (5.9)	0	0	0
Rash	発疹	3 (6.7)	0	11 (32.4)	1 (2.9)	7 (24.1)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.4)	1 (3.4)
Scar pain	瘢痕痛	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Skin induration	皮膚硬結	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (4.4)	0	0	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (6.7)	0	1 (2.9)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Arthralgia	関節痛	4 (8.9)	0	3 (8.8)	0	2 (6.9)	0
Back pain	背部痛	4 (8.9)	0	2 (5.9)	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (4.4)	0	1 (2.9)	0	2 (6.9)	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (4.4)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (4.4)	0	1 (2.9)	0	0	0
Myositis	筋炎	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Nodal osteoarthritis	結節性変形性関節症	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (4.4)	0	0	0	0	0
Osteoarthropathy	骨関節障害	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Haematuria	血尿	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Prerenal failure	腎前性腎不全	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Urge incontinence	切迫性尿失禁	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害						
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	0	0	1 (3.4)	0

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態						
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Death	死亡	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0
Fatigue	疲労	3 (6.7)	0	2 (5.9)	0	4 (13.8)	1 (3.4)
Infusion site reaction	注入部位反応	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (4.4)	0	2 (5.9)	0	3 (10.3)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Oedema	浮腫	0	0	2 (5.9)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (4.4)	0	2 (5.9)	0	1 (3.4)	0
Pyrexia	発熱	6 (13.3)	1 (2.2)	8 (23.5)	0	6 (20.7)	0
Investigations	臨床検査						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (2.2)	0	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (6.9)	1 (3.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.4)	1 (2.2)	0	0	3 (10.3)	3 (10.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	2 (5.9)	0	0	0

表 4　　CTCAE Grade 別の有害事象（HIMALAYA 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients					
		D (N=45)		T300+D (N=34)		S (N=29)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (4.4)	1 (2.2)	3 (8.8)	3 (8.8)	1 (3.4)	1 (3.4)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	3 (8.8)	0	4 (13.8)	2 (6.9)
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	1 (3.4)	0
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Chillblains	凍瘡	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Clavicle fracture	鎖骨骨折	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (2.9)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (2.2)	0	0	0	0	0
Wound dehiscence	創離開	0	0	1 (2.9)	0	0	0

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.1.5 群間差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験）

2.7.4.7.1.5.1　T300+D 群と S 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験）

表 5　　T300+D 群と S 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		T300+D (N=388)	S (N=374)
Alopecia	脱毛症	2 (0.5)	53 (14.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (12.4)	24 (6.4)
Diarrhoea	下痢	103 (26.5)	167 (44.7)
Dysphonia	発声障害	3 (0.8)	26 (7.0)
Hypertension	高血圧	23 (5.9)	68 (18.2)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	32 (8.2)	2 (0.5)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	47 (12.1)	16 (4.3)
Insomnia	不眠症	40 (10.3)	16 (4.3)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (0.8)	174 (46.5)
Pruritus	そう痒症	89 (22.9)	24 (6.4)
Rash	発疹	87 (22.4)	51 (13.6)
Stomatitis	口内炎	9 (2.3)	29 (7.8)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT.

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

S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W

MedDRA version 23.1.

2.7.4.7.1.5.2　D 群と S 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験）

表 6　　D 群と S 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	S (N=374)
Abdominal pain	腹痛	37 (9.5)	63 (16.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	44 (11.3)	20 (5.3)
Alopecia	脱毛症	5 (1.3)	53 (14.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (14.4)	24 (6.4)
Back pain	背部痛	34 (8.8)	13 (3.5)
Diarrhoea	下痢	58 (14.9)	167 (44.7)
Dysphonia	発声障害	4 (1.0)	26 (7.0)
Fatigue	疲労	38 (9.8)	71 (19.0)
Hypertension	高血圧	17 (4.4)	68 (18.2)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	174 (46.5)
Pruritus	そう痒症	56 (14.4)	24 (6.4)
Stomatitis	口内炎	4 (1.0)	29 (7.8)
Weight decreased	体重減少	11 (2.8)	36 (9.6)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT.

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

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; S, sorafenib 400 mg twice daily

MedDRA version 23.1.

2.7.4.7.1.5.3　T300+D 群と D 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験）

表 7　　T300+D 群と D 群で発現割合に 5%以上の差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of overall patients	
		D (N=388)	T300+D (N=388)
Amylase increased	アミラーゼ増加	9 (2.3)	29 (7.5)
Diarrhoea	下痢	58 (14.9)	103 (26.5)
Fatigue	疲労	38 (9.8)	66 (17.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	9 (2.3)	32 (8.2)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	19 (4.9)	47 (12.1)
Pruritus	そう痒症	56 (14.4)	89 (22.9)
Rash	発疹	40 (10.3)	87 (22.4)

Number (%) of subjects with AEs, sorted by alphabetical PT.

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

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W

MedDRA version 23.1.

2.7.4.7.1.6 日本人及び外国人別の有害事象(HIMALAYA 試験）

2.7.4.7.1.6.1　日本人と外国人で発現割合に 5%以上差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験）

表 8　　日本人と外国人で発現割合に 5%以上差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Patients with any AE	Patients with any AE	39 (86.7)	34 (100.0)	306 (89.2)	344 (97.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				

表 8　　日本人と外国人で発現割合に 5%以上差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	3 (8.8)	7 (2.0)	13 (3.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害				
Anaemia	貧血	0	0	29 (8.5)	36 (10.2)
Endocrine disorders	内分泌障害				
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	5 (14.7)	9 (2.6)	27 (7.6)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (4.4)	7 (20.6)	17 (5.0)	40 (11.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Decreased appetite	食欲減退	3 (6.7)	5 (14.7)	50 (14.6)	61 (17.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (4.4)	0	18 (5.2)	20 (5.6)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	12 (3.5)	21 (5.9)
Psychiatric disorders	精神障害				
Insomnia	不眠症	2 (4.4)	8 (23.5)	19 (5.5)	32 (9.0)
Nervous system disorders	神経系障害				
Cerebral infarction	脳梗塞	0	3 (8.8)	1 (0.3)	0
Dysgeusia	味覚不全	0	2 (5.9)	3 (0.9)	2 (0.6)
Cardiac disorders	心臓障害				
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (5.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal pain	腹痛	2 (4.4)	0	35 (10.2)	46 (13.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	2 (5.9)	23 (6.7)	28 (7.9)
Ascites	腹水	0	1 (2.9)	26 (7.6)	24 (6.8)
Constipation	便秘	4 (8.9)	1 (2.9)	38 (11.1)	35 (9.9)
Diarrhoea	下痢	9 (20.0)	8 (23.5)	49 (14.3)	95 (26.8)

表 8　　日本人と外国人で発現割合に 5%以上差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Nausea	悪心	3 (6.7)	0	34 (9.9)	47 (13.3)
Stomatitis	口内炎	4 (8.9)	2 (5.9)	0	7 (2.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害				
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (8.9)	4 (11.8)	2 (0.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	5 (11.1)	1 (2.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	3 (8.8)	3 (0.9)	2 (0.6)
Pruritus	そう痒症	12 (26.7)	10 (29.4)	44 (12.8)	79 (22.3)
Purpura	紫斑	0	2 (5.9)	2 (0.6)	0
Rash	発疹	3 (6.7)	11 (32.4)	37 (10.8)	76 (21.5)
Urticaria	蕁麻疹	3 (6.7)	1 (2.9)	2 (0.6)	4 (1.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	0	49 (14.3)	39 (11.0)
Fatigue	疲労	3 (6.7)	2 (5.9)	35 (10.2)	64 (18.1)
Malaise	倦怠感	2 (4.4)	2 (5.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
Pyrexia	発熱	6 (13.3)	8 (23.5)	30 (8.7)	42 (11.9)
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	43 (12.5)	36 (10.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.4)	0	54 (15.7)	48 (13.6)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	23 (6.7)	20 (5.6)

表 8　　日本人と外国人で発現割合に 5%以上差が認められた有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	12 (3.5)	18 (5.1)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	3 (8.8)	7 (2.0)	7 (2.0)
Weight decreased	体重減少	0	0	11 (3.2)	28 (7.9)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.
Summary includes AEs with difference of occurrence rate: >=5% on any arm.

2.7.4.7.1.6.2　日本人と外国人で発現割合に 2%以上差が認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（HIMALAYA 試験）

表 9　　日本人と外国人で発現割合に 2%以上差が認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Patients with any AE with CTCAE grade 3 or more	Patients with any AE with CTCAE grade 3 or more	15 (33.3)	17 (50.0)	143 (41.7)	194 (54.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	1 (2.9)	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	4 (1.2)	7 (2.0)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.2)	0	0	4 (1.1)

表 9　　日本人と外国人で発現割合に 2%以上差が認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Gastric cancer	胃癌	1 (2.2)	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (2.9)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害				
Anaemia	貧血	0	0	9 (2.6)	11 (3.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Hyperammonaemia	高アンモニア血症	1 (2.2)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	5 (1.5)	16 (4.5)
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (2.2)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Cerebral infarction	脳梗塞	0	2 (5.9)	0	0
Thalamic infarction	視床梗塞	1 (2.2)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害				
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (2.2)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害				
Hypertension	高血圧	2 (4.4)	0	2 (0.6)	7 (2.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Haematochezia	血便排泄	1 (2.2)	0	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (2.9)	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (2.2)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害				

表 9　　日本人と外国人で発現割合に 2%以上差が認められた CTCAE Grade 3 以上の有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (8.9)	2 (5.9)	1 (0.3)	0
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	0	1 (2.9)	0	2 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Erythema multiforme	多形紅斑	0	1 (2.9)	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.9)	0	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (2.2)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	0	9 (2.6)	7 (2.0)
Death	死亡	0	1 (2.9)	8 (2.3)	3 (0.8)
Fatigue	疲労	0	0	0	8 (2.3)
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	11 (3.2)	10 (2.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	25 (7.3)	20 (5.6)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	7 (2.0)	3 (0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	7 (2.0)	8 (2.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (2.2)	3 (8.8)	15 (4.4)	21 (5.9)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

Summary includes AEs with CTCAE grade 3 or more with difference of occurrence rate: >=2% on any arm.

2.7.4.7.1.6.3　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験）

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Patients with any SAE	Patients with any SAE	12 (26.7)	14 (41.2)	103 (30.0)	143 (40.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Bacillus bacteraemia	バチルス性菌血症	0	0	1 (0.3)	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	1 (0.3)	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	0	1 (0.3)	0
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	1 (0.3)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	2 (0.6)
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (0.3)
Clostridium difficile infection	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (0.3)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1 (0.3)
Device related infection	医療機器関連感染	0	1 (2.9)	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	0	1 (2.9)	0	0
Erysipelas	丹毒	0	0	0	1 (0.3)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	0	0	0	1 (0.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	2 (0.6)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.3)
Infectious pleural effusion	感染性胸水	0	0	0	1 (0.3)
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Liver abscess	肝膿瘍	0	0	0	1 (0.3)

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	1 (0.3)
Necrotising fasciitis	壊死性筋膜炎	0	0	0	1 (0.3)
Orchitis	精巣炎	0	0	0	1 (0.3)
Peritonitis	腹膜炎	0	0	3 (0.9)	0
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	0	1 (0.3)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.2)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	3 (0.9)	7 (2.0)
Post procedural infection	処置後感染	0	0	0	1 (0.3)
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	2 (0.6)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	0	1 (0.3)
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (0.3)	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.3)	0
Salmonella sepsis	サルモネラ性敗血症	0	0	1 (0.3)	0
Sepsis	敗血症	0	0	4 (1.2)	8 (2.3)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.2)	0	0	3 (0.8)
Streptococcal sepsis	レンサ球菌性敗血症	0	0	0	1 (0.3)
Suspected COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９の疑い	0	0	0	1 (0.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	2 (0.6)
Urosepsis	尿路性敗血症	0	0	2 (0.6)	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	1 (0.3)	0

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Gastric cancer	胃癌	1 (2.2)	0	0	0
Meningioma malignant	悪性髄膜腫	0	0	0	1 (0.3)
Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性新生物	0	0	0	1 (0.3)
Oesophageal adenocarcinoma stage 0	食道腺癌第 0 期	0	0	1 (0.3)	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	0	0	1 (0.3)	0
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (2.9)	0	0
Squamous cell carcinoma of head and neck	頭頚部扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.3)
Thyroid cancer	甲状腺癌	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Tumour associated fever	腫瘍熱	0	0	0	1 (0.3)
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	0	2 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害				
Anaemia	貧血	0	0	1 (0.3)	5 (1.4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Immune system disorders	免疫系障害				
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	0	1 (0.3)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	2 (0.6)	0
Endocrine disorders	内分泌障害				
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (2.2)	1 (2.9)	0	0

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Hypercalcaemia of malignancy	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	0	0	2 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Cell death	細胞死	0	0	0	1 (0.3)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	1 (0.3)
Dehydration	脱水	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	1 (0.3)	4 (1.1)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (0.3)	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	1 (0.3)
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	0	0	1 (0.3)	0
Gout	痛風	0	0	1 (0.3)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.3)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (2.9)	1 (0.3)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	1 (0.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	1 (0.3)
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (2.2)	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	2 (0.6)
Psychiatric disorders	精神障害				
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.3)	0

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Confusional state	錯乱状態	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	0	1 (0.3)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	2 (5.9)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Encephalopathy	脳症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Facial paralysis	顔面麻痺	0	0	1 (0.3)	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	0	0	2 (0.6)
Headache	頭痛	0	0	1 (0.3)	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	1 (0.3)	0
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Myasthenia gravis	重症筋無力症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	0	1 (0.3)
Neuritis	神経炎	0	0	1 (0.3)	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	1 (0.3)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.3)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	0	0	0	2 (0.6)
Thalamic infarction	視床梗塞	1 (2.2)	0	0	0
Eye disorders	眼障害				
Diplopia	複視	0	0	0	1 (0.3)
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	0	2 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害				
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (0.3)	0

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Cardiac disorders	心臓障害				
Angina pectoris	狭心症	0	0	1 (0.3)	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (2.9)	0	0
Atrial flutter	心房粗動	0	0	0	1 (0.3)
Atrioventricular block	房室ブロック	0	0	0	1 (0.3)
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (0.3)	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (0.3)	0
Cardiomyopathy	心筋症	0	1 (2.9)	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Myocarditis	心筋炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	1 (0.3)
Vascular disorders	血管障害				
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	0	0	2 (0.6)	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	0	0	1 (0.3)
Hypertension	高血圧	0	0	0	2 (0.6)
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (0.3)
Internal haemorrhage	内出血	0	0	0	1 (0.3)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.3)	0
Phlebitis	静脈炎	0	0	0	1 (0.3)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	1 (0.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (0.3)

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Haemoptysis	喀血	0	0	1 (0.3)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	1 (0.3)	0
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (0.3)	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (2.2)	0	1 (0.3)	4 (1.1)
Pneumothorax	気胸	0	0	0	1 (0.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	0	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal pain	腹痛	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Anal haemorrhage	肛門出血	0	0	1 (0.3)	0
Ascites	腹水	0	0	2 (0.6)	4 (1.1)
Autoimmune enteropathy	自己免疫性腸症	0	0	0	1 (0.3)
Colitis	大腸炎	0	1 (2.9)	1 (0.3)	5 (1.4)
Diarrhoea	下痢	1 (2.2)	1 (2.9)	1 (0.3)	8 (2.3)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	0	2 (0.6)
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.3)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	1 (0.3)
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	1 (0.3)
Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎	0	0	0	1 (0.3)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	0	0	1 (0.3)
Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	0	0	0	1 (0.3)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	5 (1.5)	7 (2.0)
Gastrointestinal ulcer haemorrhage	出血性胃腸潰瘍	0	0	0	3 (0.8)
Haematemesis	吐血	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Haematochezia	血便排泄	1 (2.2)	0	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Mesenteric vein thrombosis	腸間膜静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0
Nausea	悪心	0	0	0	1 (0.3)
Obstructive pancreatitis	閉塞性膵炎	0	0	0	1 (0.3)
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	0	0	4 (1.2)	1 (0.3)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (2.9)	0	0
Portal hypertensive gastropathy	門脈圧亢進性胃障害	0	0	1 (0.3)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	0	1 (0.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	1 (2.9)	1 (0.3)	6 (1.7)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害				
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	0	0	0	1 (0.3)
Bile duct stenosis	胆管狭窄	0	0	0	1 (0.3)
Cholangitis	胆管炎	0	0	2 (0.6)	0
Cholangitis acute	急性胆管炎	0	0	1 (0.3)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	0	1 (0.3)	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0	0	2 (0.6)	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	3 (0.9)	3 (0.8)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (8.9)	1 (2.9)	1 (0.3)	0
Hepatic haemorrhage	肝出血	0	0	1 (0.3)	0
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	0	1 (0.3)
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	0	1 (2.9)	0	2 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.3)
Rash	発疹	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.9)	0	1 (0.3)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Back pain	背部痛	0	0	3 (0.9)	0
Bone pain	骨痛	0	0	0	2 (0.6)
Coccydynia	尾骨痛	0	0	1 (0.3)	0
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (2.2)	0	0	0
Myositis	筋炎	0	0	0	1 (0.3)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	1 (2.9)	0	1 (0.3)
Polymyositis	多発性筋炎	0	0	0	1 (0.3)

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	2 (0.6)	4 (1.1)
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	0	0	0	1 (0.3)
Immune-mediated nephritis	免疫性腎炎	0	0	0	1 (0.3)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	1 (0.3)	0
Renal failure	腎不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	0	1 (0.3)	0
Death	死亡	0	1 (2.9)	8 (2.3)	3 (0.8)
Dehiscence	離開	0	0	1 (0.3)	0
Fatigue	疲労	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Gait disturbance	歩行障害	0	0	1 (0.3)	0
Oedema	浮腫	0	0	0	1 (0.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.3)
Pain	疼痛	0	0	0	1 (0.3)
Pyrexia	発熱	1 (2.2)	0	5 (1.5)	4 (1.1)
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (0.3)

表 10　　日本人と外国人別の重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	1 (0.3)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	2 (0.6)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	2 (0.6)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	1 (0.3)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症				
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	1 (0.3)	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	0	1 (0.3)
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	1 (0.3)
Overdose	過量投与	0	0	1 (0.3)	0
Poisoning	中毒	0	0	0	1 (0.3)
Post embolisation syndrome	塞栓術後症候群	0	0	1 (0.3)	0
Procedural complication	処置合併症	0	0	0	1 (0.3)
Radius fracture	橈骨骨折	0	0	1 (0.3)	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Spinal fracture	脊椎骨折	0	0	1 (0.3)	0
Tendon rupture	腱断裂	0	0	0	1 (0.3)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.1.6.4　日本人と外国人別の死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験）

表 11　　日本人と外国人別の死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Patients with any AE with outcome of death	Patients with any AE with outcome of death	1 (2.2)	3 (8.8)	25 (7.3)	27 (7.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Sepsis	敗血症	0	0	0	1 (0.3)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.2)	0	0	1 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害				
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	0	1 (0.3)
Psychiatric disorders	精神障害				
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.3)	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	0	1 (0.3)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (0.3)	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	0	0	2 (0.6)
Myasthenia gravis	重症筋無力症	0	0	0	1 (0.3)
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	0	1 (0.3)
Cardiac disorders	心臓障害				
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (0.3)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Myocarditis	心筋炎	0	0	0	1 (0.3)
Vascular disorders	血管障害				
Bleeding varicose vein	出血性静脈瘤	0	0	2 (0.6)	0

表 11　　日本人と外国人別の死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Internal haemorrhage	内出血	0	0	0	1 (0.3)
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	0	0	1 (0.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (0.3)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	0	2 (0.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	0	0	1 (0.3)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	1 (2.9)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害				
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0	0	1 (0.3)	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Hepatitis	肝炎	0	0	0	1 (0.3)
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	0	1 (2.9)	0	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	0	1 (0.3)	0
Death	死亡	0	1 (2.9)	8 (2.3)	3 (0.8)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.1.6.5　日本人と外国人別の投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験）

2.7.4.7.1.6.5.1 デュルバルマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験）

表 12　　日本人と外国人別のデュルバルマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Patients with any AE leading to discontinuation of study treatment	Patients with any AE leading to discontinuation of study treatment	4 (8.9)	6 (17.6)	28 (8.2)	47 (13.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.2)	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	1 (0.3)
Sepsis	敗血症	0	0	0	1 (0.3)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (2.2)	0	0	1 (0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Myeloproliferative neoplasm	骨髄増殖性新生物	0	0	0	1 (0.3)
Oesophageal adenocarcinoma stage 0	食道腺癌第０期	0	0	1 (0.3)	0
Squamous cell carcinoma of head and neck	頭頸部扁平上皮癌	0	0	0	1 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害				
Anaemia	貧血	0	0	0	1 (0.3)
Immune system disorders	免疫系障害				
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				

表 12　　日本人と外国人別のデュルバルマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Dehydration	脱水	0	0	0	1 (0.3)
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	1 (0.3)
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	1 (0.3)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	0	0	0	1 (0.3)
Psychiatric disorders	精神障害				
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Cerebral haemorrhage	脳出血	0	0	0	1 (0.3)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (0.3)	0
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	0	0	1 (0.3)
Myasthenia gravis	重症筋無力症	0	0	1 (0.3)	0
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	0	1 (0.3)
Neuritis	神経炎	0	0	1 (0.3)	0
Eye disorders	眼障害				
Diplopia	複視	0	0	0	1 (0.3)
Cardiac disorders	心臓障害				
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	0	1 (0.3)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	1 (0.3)
Myocarditis	心筋炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Vascular disorders	血管障害				
Internal haemorrhage	内出血	0	0	0	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	1 (0.3)	0

表 12　　日本人と外国人別のデュルバルマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Pneumonitis	肺臓炎	1 (2.2)	1 (2.9)	0	1 (0.3)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	0	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Ascites	腹水	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Colitis	大腸炎	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Diarrhoea	下痢	0	1 (2.9)	1 (0.3)	2 (0.6)
Enterocolitis	腸炎	0	0	0	1 (0.3)
Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎	0	0	0	1 (0.3)
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	0	0	0	1 (0.3)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (2.9)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害				
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0	0	1 (0.3)	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (2.9)	1 (0.3)	0
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.3)	4 (1.1)
Hepatocellular injury	肝細胞損傷	0	0	1 (0.3)	0
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	0	1 (2.9)	0	2 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Rash	発疹	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	1 (0.3)

表 12　　日本人と外国人別のデュルバルマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Back pain	背部痛	0	0	1 (0.3)	0
Immobilisation syndrome	不動症候群	1 (2.2)	0	0	0
Myositis	筋炎	0	0	0	1 (0.3)
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	0	0	1 (0.3)
Polymyositis	多発性筋炎	0	0	0	1 (0.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	0	0	0	1 (0.3)
Immune-mediated nephritis	免疫性腎炎	0	0	0	1 (0.3)
Renal failure	腎不全	0	0	0	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	0	2 (0.6)	0
Death	死亡	0	1 (2.9)	0	0
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.6)	3 (0.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.6)	4 (1.1)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.3)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	0	0	0	1 (0.3)

表 12　　日本人と外国人別のデュルバルマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	1 (0.3)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.3)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.1.6.5.2 トレメリムマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験）

表 13　　日本人と外国人別のトレメリムマブの投与中止に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Patients with any AE leading to discontinuation of study treatment	Patients with any AE leading to discontinuation of study treatment	0	0	0	0

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.1.6.6　日本人と外国人別の休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験）

2.7.4.7.1.6.6.1　デュルバルマブの休薬に至った有害事象

表 14　　日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Patients with any AE leading to interruption of study treatment	Patients with any AE leading to interruption of study treatment	9 (20.0)	15 (44.1)	86 (25.1)	118 (33.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Abdominal infection	腹部感染	0	0	0	1 (0.3)
Asymptomatic COVID-19	無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	1 (0.3)
Bronchitis	気管支炎	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	0	1 (0.3)
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	1 (0.3)
Epididymitis	精巣上体炎	0	0	0	1 (0.3)
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	0	0	0	1 (0.3)
Influenza	インフルエンザ	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	1 (0.3)	0
Orchitis	精巣炎	0	0	0	1 (0.3)
Peritonitis	腹膜炎	0	0	1 (0.3)	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (0.3)	6 (1.7)
Postoperative wound infection	術後創感染	0	0	0	1 (0.3)
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	0	2 (0.6)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Sepsis	敗血症	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	0	0	0	1 (0.3)

表 14　　日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (0.3)
Viral infection	ウイルス感染	0	0	1 (0.3)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
Cancer pain	癌疼痛	0	0	1 (0.3)	0
Meningioma malignant	悪性髄膜腫	0	0	0	1 (0.3)
Prostate cancer	前立腺癌	0	1 (2.9)	0	0
Thyroid cancer	甲状腺癌	0	0	0	1 (0.3)
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	0	1 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害				
Anaemia	貧血	0	0	3 (0.9)	5 (1.4)
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	1 (0.3)	0
Leukopenia	白血球減少症	0	0	1 (0.3)	0
Neutropenia	好中球減少症	0	0	0	1 (0.3)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	4 (1.2)	4 (1.1)
Endocrine disorders	内分泌障害				
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1 (2.2)	0	3 (0.9)	2 (0.6)
Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0	1 (2.9)	0	0
Hypercalcaemia of malignancy	悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	2 (5.9)	0	2 (0.6)
Thyroiditis	甲状腺炎	0	0	1 (0.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				

表 14　　日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.3)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	3 (0.8)
Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病	0	0	0	1 (0.3)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	1 (0.3)
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	0	0	1 (0.3)	0
Gout	痛風	0	0	1 (0.3)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (2.9)	0	2 (0.6)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	0	0	1 (0.3)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	0	1 (0.3)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)
Psychiatric disorders	精神障害				
Disorientation	失見当識	0	0	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Cerebral infarction	脳梗塞	0	2 (5.9)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (0.3)	0
Encephalopathy	脳症	0	0	0	1 (0.3)
Facial paralysis	顔面麻痺	0	0	1 (0.3)	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	1 (0.3)	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	0	0	0	1 (0.3)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.3)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	0	0	0	1 (0.3)
Eye disorders	眼障害				

表 14　　日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	1 (0.3)	0
Cardiac disorders	心臓障害				
Atrial fibrillation	心房細動	0	0	1 (0.3)	0
Cardiomyopathy	心筋症	0	1 (2.9)	0	0
Vascular disorders	血管障害				
Embolism	塞栓症	0	0	1 (0.3)	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (0.3)	0
Hypotension	低血圧	0	0	0	1 (0.3)
Vasculitis	血管炎	0	0	0	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.3)
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	1 (0.3)
Haemoptysis	喀血	0	0	1 (0.3)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Pneumonitis	肺臓炎	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (0.3)	0
Ascites	腹水	0	0	1 (0.3)	0
Colitis	大腸炎	0	1 (2.9)	0	3 (0.8)
Diarrhoea	下痢	0	2 (5.9)	1 (0.3)	10 (2.8)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	1 (0.3)	0

表 14 日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.3)
Haematochezia	血便排泄	1 (2.2)	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	1 (0.3)	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (2.9)	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (2.2)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害				
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
Bile duct stenosis	胆管狭窄	0	0	0	1 (0.3)
Cholangitis	胆管炎	0	0	1 (0.3)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	1 (0.3)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	0	1 (0.3)	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0	0	1 (0.3)	0
Hepatic failure	肝不全	0	0	1 (0.3)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3 (6.7)	1 (2.9)	1 (0.3)	0
Hepatic ischaemia	肝虚血	0	0	1 (0.3)	0
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.3)	6 (1.7)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	0	1 (0.3)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	0	1 (2.9)	0	1 (0.3)
Liver injury	肝損傷	0	1 (2.9)	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	1 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				

表 14　　日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Autoimmune dermatitis	自己免疫性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
Eczema	湿疹	0	0	0	1 (0.3)
Pemphigoid	類天疱瘡	0	1 (2.9)	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (0.3)	2 (0.6)
Rash	発疹	1 (2.2)	0	2 (0.6)	9 (2.5)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Back pain	背部痛	0	0	1 (0.3)	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Myositis	筋炎	0	1 (2.9)	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (0.3)	0
Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	0	1 (2.9)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	0	0	1 (0.3)
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	1 (0.3)
Renal failure	腎不全	0	0	1 (0.3)	0

表 14　　日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	0	0	1 (0.3)	3 (0.8)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (0.3)	6 (1.7)
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	11 (3.2)	14 (4.0)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	1 (0.3)	13 (3.7)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.4)	0	18 (5.2)	12 (3.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	3 (0.8)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	4 (1.1)
Body temperature increased	体温上昇	0	0	1 (0.3)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (0.6)
Glomerular filtration rate decreased	糸球体濾過率減少	0	0	1 (0.3)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	7 (2.0)	11 (3.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	2 (0.6)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (0.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (2.9)	1 (0.3)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (2.9)	1 (0.3)	2 (0.6)

表 14　　日本人と外国人別のデュルバルマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	0	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症				
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	0	2 (0.6)
Poisoning	中毒	0	0	0	1 (0.3)
Post procedural complication	処置後合併症	0	0	0	1 (0.3)
Skin injury	皮膚損傷	0	0	0	1 (0.3)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.1.6.6.2 トレメリムマブの休薬に至った有害事象

表 15　　日本人と外国人別のトレメリムマブの休薬に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients			
		Japan subset		non-Japan subset	
		D (N=45)	T300+D (N=34)	D (N=343)	T300+D (N=354)
Patients with any AE leading to interruption of study treatment	Patients with any AE leading to interruption of study treatment	0	1 (2.9)	0	1 (0.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (2.9)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Diarrhoea	下痢	0	0	0	1 (0.3)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.2　D4190C00022 試験（パート 2 及び 3）

2.7.4.7.2.1 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3、全体集団）

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	95 (94.1)	58 (57.4)	73 (98.6)	45 (60.8)	67 (97.1)	46 (66.7)	80 (97.6)	51 (62.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症								
Abdominal infection	腹部感染	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Anorectal infection	肛門直腸感染	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (1.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	3 (3.7)	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Dengue fever	デング熱	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Encephalitis	脳炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Enterococcal bacteraemia	腸球菌性菌血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Escherichia infection	大腸菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Escherichia urinary tract infection	大腸菌性尿路感染	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Furuncle	せつ	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis salmonella	サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Hepatitis B	Ｂ型肝炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Listeria sepsis	リステリア性敗血症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Listeriosis	リステリア症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Meningitis	髄膜炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	2 (2.9)	0	2 (2.4)	0
Onychomycosis	爪真菌症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Paronychia	爪囲炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	4 (4.0)	3 (3.0)	3 (4.1)	3 (4.1)	2 (2.9)	2 (2.9)	4 (4.9)	3 (3.7)
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Rhinitis	鼻炎	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Rhinovirus infection	ライノウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	結核	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (4.0)	0	4 (5.4)	0	8 (11.6)	0	3 (3.7)	0
Urethritis	尿道炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	7 (6.9)	0	2 (2.7)	0	0	0	1 (1.2)	0
Vaginal infection	膣感染	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
Cancer pain	癌疼痛	0	0	2 (2.7)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (3.7)	2 (2.4)

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Colon adenoma	大腸腺腫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Fibrous histiocytoma	線維性組織球腫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Intracranial tumour haemorrhage	頭蓋内腫瘍出血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Laryngeal papilloma	喉頭乳頭腫	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Liver carcinoma ruptured	肝癌破裂	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
Ovarian adenoma	卵巣腺腫	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Pituitary tumour benign	下垂体の良性腫瘍	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Tumour associated fever	腫瘍熱	1 (1.0)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (1.0)	0	3 (4.1)	1 (1.4)	0	0	0	0
Tumour rupture	腫瘍破裂	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Tumour thrombosis	腫瘍性血栓症	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害								
Anaemia	貧血	6 (5.9)	2 (2.0)	7 (9.5)	2 (2.7)	10 (14.5)	4 (5.8)	9 (11.0)	4 (4.9)
Coagulopathy	凝血異常	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0	0
Microcytic anaemia	小球性貧血	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (2.0)	0	0	0	4 (5.8)	1 (1.4)	2 (2.4)	2 (2.4)
Immune system disorders	免疫系障害								
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Endocrine disorders	内分泌障害								
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (2.0)	0	6 (8.1)	0	1 (1.4)	0	4 (4.9)	1 (1.2)
Hypophysitis	下垂体炎	0	0	0	0	2 (2.9)	2 (2.9)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	0	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (1.2)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	12 (11.9)	0	8 (10.8)	0	4 (5.8)	0	8 (9.8)	1 (1.2)
Immune-mediated endocrinopathy	免疫性内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害								

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Decreased appetite	食欲減退	15 (14.9)	3 (3.0)	10 (13.5)	0	17 (24.6)	1 (1.4)	14 (17.1)	0
Dehydration	脱水	3 (3.0)	3 (3.0)	3 (4.1)	0	1 (1.4)	0	2 (2.4)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Failure to thrive	発育不全	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Gout	痛風	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Hyperalbuminaemia	高アルブミン血症	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	4 (4.0)	0	2 (2.7)	0	3 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.2)	1 (1.2)
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	8 (7.9)	3 (3.0)	7 (9.5)	4 (5.4)	5 (7.2)	2 (2.9)	5 (6.1)	3 (3.7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (5.0)	2 (2.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.9)	0	2 (2.4)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	0	3 (4.3)	0	2 (2.4)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	7 (6.9)	0	3 (4.1)	0	4 (5.8)	0	4 (4.9)	1 (1.2)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Hypoferritinaemia	低フェリチン血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Hypoglycaemia	低血糖	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	6 (5.9)	1 (1.0)	5 (6.8)	0	4 (5.8)	1 (1.4)	4 (4.9)	1 (1.2)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	5 (5.0)	0	4 (5.4)	0	0	0	4 (4.9)	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6 (5.9)	4 (4.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	5 (7.2)	3 (4.3)	5 (6.1)	5 (6.1)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (1.0)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0	0	1 (1.2)	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害								
Agitation	激越	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0	3 (3.7)	1 (1.2)
Anxiety disorder	不安障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
Delirium	譫妄	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0
Insomnia	不眠症	7 (6.9)	0	2 (2.7)	0	8 (11.6)	0	2 (2.4)	0
Mental status changes	精神状態変化	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Mood altered	気分変化	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Suicide attempt	自殺企図	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害								
Balance disorder	平衡障害	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Carpal tunnel syndrome	手根管症候群	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Disturbance in attention	注意力障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (5.9)	0	1 (1.4)	0	6 (8.7)	0	3 (3.7)	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Dysarthria	構語障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0
Encephalopathy	脳症	5 (5.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Facial paralysis	顔面麻痺	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Headache	頭痛	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	8 (11.6)	0	2 (2.4)	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	2 (2.0)	0	0	0	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)
Hyperammonaemic encephalopathy	高アンモニア血性脳症	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Hypokinesia	運動低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Lethargy	嗜眠	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Monoparesis	不全単麻痺	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Myelopathy	脊髄症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
Paraesthesia	錯感覚	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0	0	2 (2.7)	0	0	0	1 (1.2)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Syncope	失神	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Taste disorder	味覚障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Eye disorders	眼障害								
Cataract	白内障	2 (2.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Dry eye	ドライアイ	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	3 (4.3)	0	1 (1.2)	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelids pruritus	眼瞼そう痒症	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Glaucoma	緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Photopsia	光視症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Vision blurred	霧視	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Visual impairment	視力障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害								

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Ear pain	耳痛	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Cardiac disorders	心臓障害								
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (1.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	3 (3.7)	1 (1.2)
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (1.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Myocarditis	心筋炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Vascular disorders	血管障害								
Bloody discharge	血性分泌物	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Embolism	塞栓症	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Hyperaemia	充血	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	4 (4.0)	3 (3.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (3.7)	1 (1.2)
Hypotension	低血圧	4 (4.0)	2 (2.0)	0	0	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (2.4)	1 (1.2)

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Intermittent claudication	間欠性跛行	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Systolic hypertension	収縮期高血圧	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Vena cava thrombosis	大静脈血栓症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害								
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (1.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Bronchial obstruction	気管支閉塞	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Bronchospasm	気管支痙攣	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Choking sensation	息詰まり感	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	12 (11.9)	0	15 (20.3)	1 (1.4)	11 (15.9)	0	15 (18.3)	0
Dysphonia	発声障害	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	2 (2.4)	0
Dyspnoea	呼吸困難	10 (9.9)	1 (1.0)	4 (5.4)	0	7 (10.1)	2 (2.9)	6 (7.3)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	0
Emphysema	肺気腫	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Eosinophilic pneumonia	好酸球性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	2 (2.7)	0	2 (2.9)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1 (1.0)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	3 (3.7)	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	0	1 (1.2)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	6 (8.7)	0	2 (2.4)	0
Pleural effusion	胸水	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (4.1)	0	0	0	1 (1.2)	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	2 (2.0)	0	3 (4.1)	0	1 (1.4)	0	2 (2.4)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	0	3 (4.1)	2 (2.7)	0	0	0	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary thrombosis	肺血栓症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary toxicity	肺毒性	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Respiratory symptom	呼吸器症状	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	0
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	0	0	1 (1.2)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害								
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	10 (9.9)	0	8 (10.8)	1 (1.4)	6 (8.7)	0	5 (6.1)	1 (1.2)
Abdominal mass	腹部腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Abdominal pain	腹痛	17 (16.8)	2 (2.0)	12 (16.2)	3 (4.1)	15 (21.7)	1 (1.4)	11 (13.4)	1 (1.2)

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	6 (5.9)	1 (1.0)	3 (4.1)	0	6 (8.7)	1 (1.4)	3 (3.7)	1 (1.2)
Anal incontinence	肛門失禁	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Anorectal swelling	肛門直腸腫脹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Ascites	腹水	11 (10.9)	4 (4.0)	10 (13.5)	4 (5.4)	6 (8.7)	0	7 (8.5)	5 (6.1)
Autoimmune colitis	自己免疫性大腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)
Colitis	大腸炎	0	0	5 (6.8)	4 (5.4)	2 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.2)	1 (1.2)
Constipation	便秘	12 (11.9)	0	9 (12.2)	0	7 (10.1)	0	10 (12.2)	0
Diarrhoea	下痢	19 (18.8)	2 (2.0)	14 (18.9)	1 (1.4)	21 (30.4)	8 (11.6)	14 (17.1)	1 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	2 (2.0)	0	3 (4.1)	0	2 (2.9)	0	5 (6.1)	0
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Duodenal varices	十二指腸静脈瘤	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Dysbiosis	細菌叢異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Dyspepsia	消化不良	2 (2.0)	0	6 (8.1)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	0
Enteritis	小腸炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0
Gastric varices	胃静脈瘤	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	1 (1.4)	0	0
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Haemoperitoneum	腹膜腔出血	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
Haemorrhagic ascites	血性腹水	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Ileus	イレウス	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Immune-mediated enterocolitis	免疫性腸炎	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Inguinal hernia strangulated	絞扼性鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Mallory-Weiss syndrome	マロリー・ワイス症候群	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Melaena	メレナ	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Mesenteric haematoma	腸間膜血腫	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Nausea	悪心	12 (11.9)	0	10 (13.5)	0	14 (20.3)	0	11 (13.4)	0
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	4 (5.8)	4 (5.8)	1 (1.2)	1 (1.2)
Pancreatitis	膵炎	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Pigmentation lip	口唇色素沈着	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	2 (2.9)	0	4 (4.9)	0
Toothache	歯痛	2 (2.0)	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	3 (3.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Varices oesophageal	食道静脈瘤	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)
Vomiting	嘔吐	4 (4.0)	0	8 (10.8)	0	4 (5.8)	1 (1.4)	8 (9.8)	1 (1.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害								
Biliary obstruction	胆道閉塞	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hepatic failure	肝不全	2 (2.0)	2 (2.0)	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	10 (9.9)	9 (8.9)	3 (4.1)	3 (4.1)	3 (4.3)	2 (2.9)	4 (4.9)	3 (3.7)
Hepatic haemorrhage	肝出血	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Hepatitis	肝炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
Hepatorenal syndrome	肝腎症候群	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	3 (3.7)	2 (2.4)
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	0	3 (4.1)	1 (1.4)	2 (2.9)	0	0	0
Jaundice	黄疸	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.2)	1 (1.2)
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害								
Alopecia	脱毛症	0	0	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0	2 (2.4)	0
Angioedema	血管浮腫	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	5 (7.2)	0	2 (2.4)	0
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (1.0)	0	3 (4.1)	1 (1.4)	2 (2.9)	0	2 (2.4)	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Erythema	紅斑	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0
Erythema nodosum	結節性紅斑	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Lichen planus	扁平苔癬	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Lipodystrophy acquired	後天性リポジストロフィー	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Macule	斑	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	0	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	0
Petechiae	点状出血	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	20 (19.8)	0	29 (39.2)	0	28 (40.6)	1 (1.4)	21 (25.6)	0
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	0
Purpura senile	老人性紫斑	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	13 (12.9)	0	28 (37.8)	3 (4.1)	20 (29.0)	2 (2.9)	14 (17.1)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	3 (3.0)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	8 (11.6)	0	6 (7.3)	0
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	0	0	2 (2.9)	0	1 (1.2)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	0	0	2 (2.4)	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Skin lesion	皮膚病変	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.0)	0	3 (4.1)	0	4 (5.8)	0	1 (1.2)	0
Urticarial vasculitis	蕁麻疹様血管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Vitiligo	尋常性白斑	2 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害								
Arthralgia	関節痛	8 (7.9)	0	8 (10.8)	0	9 (13.0)	0	7 (8.5)	1 (1.2)
Axillary mass	腋窩腫瘤	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	15 (14.9)	1 (1.0)	2 (2.7)	0	7 (10.1)	1 (1.4)	7 (8.5)	2 (2.4)
Bone erosion	骨侵食	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Bone lesion	骨病変	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Bone pain	骨痛	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	3 (3.0)	0	1 (1.4)	0	2 (2.9)	0	2 (2.4)	0
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Joint stiffness	関節硬直	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	5 (7.2)	0	1 (1.2)	0
Muscular weakness	筋力低下	4 (4.0)	0	0	0	1 (1.4)	0	2 (2.4)	1 (1.2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (2.0)	0	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.4)	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.0)	0	4 (5.4)	0	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (2.4)	0
Myopathy	ミオパチー	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Myositis	筋炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Osteitis	骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.0)	0	4 (5.4)	0	2 (2.9)	0	4 (4.9)	1 (1.2)
Pathological fracture	病的骨折	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Psoriatic arthropathy	乾癬性関節症	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Trigger finger	弾発指	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害								
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (5.0)	3 (3.0)	3 (4.1)	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (3.7)	1 (1.2)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0
Hydronephrosis	水腎症	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Proteinuria	蛋白尿	2 (2.0)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Renal failure	腎不全	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	0
Renal injury	腎損傷	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Urinary retention	尿閉	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害								
Balanoposthitis	亀頭包皮炎	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (1.0)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Genital erythema	性器紅斑	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Nipple pain	乳頭痛	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Oedema genital	性器浮腫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Penile pain	陰茎痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Prostatitis	前立腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Sexual dysfunction	性機能不全	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								
Asthenia	無力症	3 (3.0)	0	3 (4.1)	0	3 (4.3)	0	1 (1.2)	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Chest discomfort	胸部不快感	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Chills	悪寒	0	0	2 (2.7)	0	2 (2.9)	0	1 (1.2)	0
Death	死亡	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	24 (23.8)	3 (3.0)	17 (23.0)	3 (4.1)	19 (27.5)	0	15 (18.3)	1 (1.2)
Gait disturbance	歩行障害	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Generalised oedema	全身性浮腫	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (1.0)	0	3 (4.1)	0	2 (2.9)	0	0	0
Infusion site reaction	注入部位反応	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Lipogranuloma	脂肪肉芽腫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (2.0)	0	3 (4.1)	0	0	0	2 (2.4)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	2 (2.9)	0	3 (3.7)	1 (1.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (14.9)	0	12 (16.2)	0	5 (7.2)	1 (1.4)	12 (14.6)	0
Pain	疼痛	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
Pyrexia	発熱	6 (5.9)	1 (1.0)	14 (18.9)	0	9 (13.0)	0	14 (17.1)	2 (2.4)
Swelling	腫脹	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Xerosis	乾燥症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Investigations	臨床検査								
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (22.8)	4 (4.0)	17 (23.0)	6 (8.1)	11 (15.9)	3 (4.3)	15 (18.3)	6 (7.3)
Ammonia increased	アンモニア増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	8 (7.9)	4 (4.0)	12 (16.2)	6 (8.1)	8 (11.6)	1 (1.4)	8 (9.8)	1 (1.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (25.7)	10 (9.9)	23 (31.1)	14 (18.9)	19 (27.5)	9 (13.0)	21 (25.6)	13 (15.9)
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	11 (10.9)	3 (3.0)	7 (9.5)	4 (5.4)	7 (10.1)	0	6 (7.3)	3 (3.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	10 (9.9)	3 (3.0)	8 (10.8)	3 (4.1)	10 (14.5)	3 (4.3)	7 (8.5)	1 (1.2)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (2.0)	0	7 (9.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.4)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0

表 16 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Blood pressure systolic increased	収縮期血圧上昇	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (2.0)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Ejection fraction decreased	駆出率減少	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (5.9)	1 (1.0)	5 (6.8)	3 (4.1)	6 (8.7)	3 (4.3)	3 (3.7)	2 (2.4)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	4 (4.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	5 (5.0)	1 (1.0)	12 (16.2)	9 (12.2)	14 (20.3)	7 (10.1)	7 (8.5)	5 (6.1)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (2.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (2.4)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (5.9)	0	2 (2.7)	0	5 (7.2)	1 (1.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
Thyroid function test abnormal	甲状腺機能検査異常	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	0
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	4 (4.0)	0	4 (5.4)	0	4 (5.8)	0	4 (4.9)	1 (1.2)
Weight increased	体重増加	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.4)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	0	0	2 (2.4)	0
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症								
Acquired pigmented retinopathy	後天性色素性網膜症	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Allergic transfusion reaction	アレルギー性輸血反応	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Contusion	挫傷	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0

表 16　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Fall	転倒	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	0	0	3 (3.7)	0
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Head injury	頭部損傷	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0
Meniscus injury	半月板損傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)
Post embolisation syndrome	塞栓術後症候群	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (1.4)	0	0	0	0	0
Skin wound	皮膚創傷	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Traumatic haematoma	外傷性血腫	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T, tremelimumab monotherapy 750 mg Q4W (10 mg/kg) × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W
MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.2.2 CTCAE Grade 別の主な有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3、全体集団）

表 17　　CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	95 (94.1)	58 (57.4)	73 (98.6)	45 (60.8)	67 (97.1)	46 (66.7)	80 (97.6)	51 (62.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症								
Upper respiratory tract infection	上気道感染	4 (4.0)	0	4 (5.4)	0	8 (11.6)	0	3 (3.7)	0
Urinary tract infection	尿路感染	7 (6.9)	0	2 (2.7)	0	0	0	1 (1.2)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害								
Anaemia	貧血	6 (5.9)	2 (2.0)	7 (9.5)	2 (2.7)	10 (14.5)	4 (5.8)	9 (11.0)	4 (4.9)
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (2.0)	0	0	0	4 (5.8)	1 (1.4)	2 (2.4)	2 (2.4)
Endocrine disorders	内分泌障害								
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (2.0)	0	6 (8.1)	0	1 (1.4)	0	4 (4.9)	1 (1.2)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	12 (11.9)	0	8 (10.8)	0	4 (5.8)	0	8 (9.8)	1 (1.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害								
Decreased appetite	食欲減退	15 (14.9)	3 (3.0)	10 (13.5)	0	17 (24.6)	1 (1.4)	14 (17.1)	0
Hyperglycaemia	高血糖	8 (7.9)	3 (3.0)	7 (9.5)	4 (5.4)	5 (7.2)	2 (2.9)	5 (6.1)	3 (3.7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	5 (5.0)	2 (2.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.9)	0	2 (2.4)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	7 (6.9)	0	3 (4.1)	0	4 (5.8)	0	4 (4.9)	1 (1.2)
Hypokalaemia	低カリウム血症	6 (5.9)	1 (1.0)	5 (6.8)	0	4 (5.8)	1 (1.4)	4 (4.9)	1 (1.2)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	5 (5.0)	0	4 (5.4)	0	0	0	4 (4.9)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	6 (5.9)	4 (4.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	5 (7.2)	3 (4.3)	5 (6.1)	5 (6.1)
Psychiatric disorders	精神障害								
Insomnia	不眠症	7 (6.9)	0	2 (2.7)	0	8 (11.6)	0	2 (2.4)	0

表 17 CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Nervous system disorders	神経系障害								
Dizziness	浮動性めまい	6 (5.9)	0	1 (1.4)	0	6 (8.7)	0	3 (3.7)	0
Encephalopathy	脳症	5 (5.0)	0	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Headache	頭痛	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	8 (11.6)	0	2 (2.4)	0
Vascular disorders	血管障害								
Hypertension	高血圧	4 (4.0)	3 (3.0)	4 (5.4)	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (3.7)	1 (1.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害								
Cough	咳嗽	12 (11.9)	0	15 (20.3)	1 (1.4)	11 (15.9)	0	15 (18.3)	0
Dyspnoea	呼吸困難	10 (9.9)	1 (1.0)	4 (5.4)	0	7 (10.1)	2 (2.9)	6 (7.3)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	6 (8.7)	0	2 (2.4)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害								
Abdominal distension	腹部膨満	10 (9.9)	0	8 (10.8)	1 (1.4)	6 (8.7)	0	5 (6.1)	1 (1.2)
Abdominal pain	腹痛	17 (16.8)	2 (2.0)	12 (16.2)	3 (4.1)	15 (21.7)	1 (1.4)	11 (13.4)	1 (1.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	6 (5.9)	1 (1.0)	3 (4.1)	0	6 (8.7)	1 (1.4)	3 (3.7)	1 (1.2)
Ascites	腹水	11 (10.9)	4 (4.0)	10 (13.5)	4 (5.4)	6 (8.7)	0	7 (8.5)	5 (6.1)
Colitis	大腸炎	0	0	5 (6.8)	4 (5.4)	2 (2.9)	2 (2.9)	1 (1.2)	1 (1.2)
Constipation	便秘	12 (11.9)	0	9 (12.2)	0	7 (10.1)	0	10 (12.2)	0
Diarrhoea	下痢	19 (18.8)	2 (2.0)	14 (18.9)	1 (1.4)	21 (30.4)	8 (11.6)	14 (17.1)	1 (1.2)
Dry mouth	口内乾燥	2 (2.0)	0	3 (4.1)	0	2 (2.9)	0	5 (6.1)	0
Dyspepsia	消化不良	2 (2.0)	0	6 (8.1)	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)	0
Nausea	悪心	12 (11.9)	0	10 (13.5)	0	14 (20.3)	0	11 (13.4)	0
Oesophageal varices haemorrhage	食道静脈瘤出血	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	4 (5.8)	4 (5.8)	1 (1.2)	1 (1.2)

表 17　　CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Vomiting	嘔吐	4 (4.0)	0	8 (10.8)	0	4 (5.8)	1 (1.4)	8 (9.8)	1 (1.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害								
Hepatic function abnormal	肝機能異常	10 (9.9)	9 (8.9)	3 (4.1)	3 (4.1)	3 (4.3)	2 (2.9)	4 (4.9)	3 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害								
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.0)	0	2 (2.7)	0	5 (7.2)	0	2 (2.4)	0
Pruritus	そう痒症	20 (19.8)	0	29 (39.2)	0	28 (40.6)	1 (1.4)	21 (25.6)	0
Rash	発疹	13 (12.9)	0	28 (37.8)	3 (4.1)	20 (29.0)	2 (2.9)	14 (17.1)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	3 (3.0)	0	2 (2.7)	1 (1.4)	8 (11.6)	0	6 (7.3)	0
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.0)	0	3 (4.1)	0	4 (5.8)	0	1 (1.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害								
Arthralgia	関節痛	8 (7.9)	0	8 (10.8)	0	9 (13.0)	0	7 (8.5)	1 (1.2)
Back pain	背部痛	15 (14.9)	1 (1.0)	2 (2.7)	0	7 (10.1)	1 (1.4)	7 (8.5)	2 (2.4)
Muscle spasms	筋痙縮	2 (2.0)	0	2 (2.7)	0	5 (7.2)	0	1 (1.2)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.0)	0	4 (5.4)	0	3 (4.3)	1 (1.4)	2 (2.4)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (2.0)	0	4 (5.4)	0	2 (2.9)	0	4 (4.9)	1 (1.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害								
Acute kidney injury	急性腎障害	5 (5.0)	3 (3.0)	3 (4.1)	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (3.7)	1 (1.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								
Fatigue	疲労	24 (23.8)	3 (3.0)	17 (23.0)	3 (4.1)	19 (27.5)	0	15 (18.3)	1 (1.2)

表 17 CTCAE Grade 別の主な有害事象（all grade で発現割合 5%以上）（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients							
		D (N=101)		T300+D (N=74)		T (N=69)		T75+D (N=82)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (14.9)	0	12 (16.2)	0	5 (7.2)	1 (1.4)	12 (14.6)	0
Pyrexia	発熱	6 (5.9)	1 (1.0)	14 (18.9)	0	9 (13.0)	0	14 (17.1)	2 (2.4)
Investigations	臨床検査								
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (22.8)	4 (4.0)	17 (23.0)	6 (8.1)	11 (15.9)	3 (4.3)	15 (18.3)	6 (7.3)
Amylase increased	アミラーゼ増加	8 (7.9)	4 (4.0)	12 (16.2)	6 (8.1)	8 (11.6)	1 (1.4)	8 (9.8)	1 (1.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (25.7)	10 (9.9)	23 (31.1)	14 (18.9)	19 (27.5)	9 (13.0)	21 (25.6)	13 (15.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	11 (10.9)	3 (3.0)	7 (9.5)	4 (5.4)	7 (10.1)	0	6 (7.3)	3 (3.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	10 (9.9)	3 (3.0)	8 (10.8)	3 (4.1)	10 (14.5)	3 (4.3)	7 (8.5)	1 (1.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	2 (2.0)	0	7 (9.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.4)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (5.9)	1 (1.0)	5 (6.8)	3 (4.1)	6 (8.7)	3 (4.3)	3 (3.7)	2 (2.4)
Lipase increased	リパーゼ増加	5 (5.0)	1 (1.0)	12 (16.2)	9 (12.2)	14 (20.3)	7 (10.1)	7 (8.5)	5 (6.1)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (5.9)	0	2 (2.7)	0	5 (7.2)	1 (1.4)	2 (2.4)	1 (1.2)
Weight decreased	体重減少	4 (4.0)	0	4 (5.4)	0	4 (5.8)	0	4 (4.9)	1 (1.2)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T, tremelimumab monotherapy 750 mg Q4W (10 mg/kg) × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

MedDRA ver 23.1.

Summary includes AEs with frequency of PT >= 5% on any arm.

2.7.4.7.2.3 治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3、全体集団）

表 18　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Patients with any AE	Patients with any AE	62 (61.4)	61 (82.4)	58 (84.1)	58 (70.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症				
Anorectal infection	肛門直腸感染	1 (1.0)	0	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.4)	0
Encephalitis	脳炎	0	0	1 (1.4)	0
Folliculitis	毛包炎	0	0	1 (1.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	0	1 (1.2)
Listeria sepsis	リステリア性敗血症	0	1 (1.4)	0	0
Listeriosis	リステリア症	0	1 (1.4)	0	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	0	0	1 (1.2)
Pneumonia	肺炎	0	1 (1.4)	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	0	1 (1.4)	0
Sepsis	敗血症	0	1 (1.4)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (1.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (1.0)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	良性単クローン性高γグロブリン血症	0	0	0	1 (1.2)
Pyogenic granuloma	化膿性肉芽腫	1 (1.0)	0	0	0
Tumour rupture	腫瘍破裂	0	0	0	1 (1.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害				
Anaemia	貧血	2 (2.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (3.7)
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.0)	0	0	0
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	0	1 (1.4)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (1.4)	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (1.0)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (1.0)	0	1 (1.4)	1 (1.2)
Endocrine disorders	内分泌障害				
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0	0	1 (1.4)	0
Adrenocorticotropic hormone deficiency	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	0	0	1 (1.4)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (1.0)	6 (8.1)	0	4 (4.9)
Hypophysitis	下垂体炎	0	0	2 (2.9)	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	0	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.2)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	11 (10.9)	6 (8.1)	2 (2.9)	8 (9.8)
Immune-mediated endocrinopathy	免疫性内分泌障害	0	0	0	1 (1.2)
Thyroiditis	甲状腺炎	0	0	1 (1.4)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害				
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.0)	3 (4.1)	5 (7.2)	9 (11.0)
Dehydration	脱水	0	2 (2.7)	0	0

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (1.0)	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (1.0)	0	0	0
Failure to thrive	発育不全	1 (1.0)	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	1 (1.4)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	1 (1.0)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	2 (2.0)	0	2 (2.9)	2 (2.4)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (1.0)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	0	1 (1.2)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	2 (2.7)	1 (1.4)	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	1 (1.4)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (1.0)	0	2 (2.9)	1 (1.2)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0	1 (1.4)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (2.0)	1 (1.4)	3 (4.3)	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (1.0)	1 (1.4)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害				
Confusional state	錯乱状態	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)
Insomnia	不眠症	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	1 (1.4)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害				
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (2.9)	1 (1.2)
Headache	頭痛	0	0	1 (1.4)	0
Hepatic encephalopathy	肝性脳症	0	0	0	1 (1.2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (1.4)	0
Myasthenia gravis	重症筋無力症	1 (1.0)	0	0	0

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.4)	0	0
Syncope	失神	0	1 (1.4)	0	0
Eye disorders	眼障害				
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.4)	1 (1.2)
Dry eye	ドライアイ	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.2)
Meibomian gland dysfunction	マイボーム腺機能不全	0	0	1 (1.4)	0
Cardiac disorders	心臓障害				
Cardiac failure chronic	慢性心不全	0	1 (1.4)	0	0
Myocarditis	心筋炎	1 (1.0)	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	1 (1.0)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害				
Hypertension	高血圧	0	1 (1.4)	2 (2.9)	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (1.4)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (1.0)	0	0	0
Cough	咳嗽	2 (2.0)	3 (4.1)	3 (4.3)	1 (1.2)
Dysphonia	発声障害	0	0	0	1 (1.2)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (1.0)	0	2 (2.9)	1 (1.2)
Eosinophilic pneumonia	好酸球性肺炎	0	0	0	1 (1.2)
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (1.4)	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	0	1 (1.2)
Hypoxia	低酸素症	0	2 (2.7)	0	0
Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎	0	1 (1.4)	0	0

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Pneumonitis	肺臓炎	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (1.0)	0	0	0
Pulmonary toxicity	肺毒性	0	0	1 (1.4)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0	0	2 (2.9)	0
Wheezing	喘鳴	0	1 (1.4)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害				
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (1.4)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.2)
Abdominal pain	腹痛	0	2 (2.7)	5 (7.2)	4 (4.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.0)	0	0	0
Ascites	腹水	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Autoimmune colitis	自己免疫性大腸炎	0	0	0	1 (1.2)
Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎	0	0	0	2 (2.4)
Colitis	大腸炎	0	4 (5.4)	1 (1.4)	1 (1.2)
Constipation	便秘	1 (1.0)	0	2 (2.9)	3 (3.7)
Diarrhoea	下痢	9 (8.9)	8 (10.8)	14 (20.3)	10 (12.2)
Dry mouth	口内乾燥	2 (2.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.4)
Dysbiosis	細菌叢異常	0	0	0	1 (1.2)
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (1.4)	0
Enteritis	小腸炎	0	1 (1.4)	0	0
Enterocolitis	腸炎	1 (1.0)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (1.0)	0	0	0
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	0	0	0	1 (1.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	1 (1.4)	0

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Haemoperitoneum	腹膜腔出血	0	1 (1.4)	0	0
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (1.4)	0
Ileus	イレウス	1 (1.0)	0	0	0
Immune-mediated enterocolitis	免疫性腸炎	0	0	1 (1.4)	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (1.2)
Nausea	悪心	3 (3.0)	2 (2.7)	9 (13.0)	2 (2.4)
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (1.4)	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (1.4)	0	0
Pigmentation lip	口唇色素沈着	1 (1.0)	0	0	0
Small intestinal perforation	小腸穿孔	1 (1.0)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (1.0)	1 (1.4)	0	3 (3.7)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (1.0)	0	0	0
Varices oesophageal	食道静脈瘤	0	0	0	1 (1.2)
Vomiting	嘔吐	2 (2.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	4 (4.9)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害				
Hepatic failure	肝不全	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (4.0)	2 (2.7)	0	2 (2.4)
Hepatitis	肝炎	1 (1.0)	0	1 (1.4)	2 (2.4)
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (1.0)	1 (1.4)	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	3 (4.1)	0	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	1 (1.4)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害				
Alopecia	脱毛症	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.2)
Angioedema	血管浮腫	1 (1.0)	0	0	0

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1 (1.2)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (1.0)	1 (1.4)	3 (4.3)	1 (1.2)
Eczema	湿疹	0	1 (1.4)	2 (2.9)	2 (2.4)
Erythema	紅斑	1 (1.0)	0	1 (1.4)	0
Erythema multiforme	多形紅斑	0	0	1 (1.4)	0
Intertrigo	間擦疹	0	0	1 (1.4)	0
Petechiae	点状出血	0	0	1 (1.4)	0
Pruritus	そう痒症	12 (11.9)	24 (32.4)	19 (27.5)	13 (15.9)
Psoriasis	乾癬	0	1 (1.4)	0	1 (1.2)
Rash	発疹	7 (6.9)	26 (35.1)	15 (21.7)	11 (13.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (1.0)	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	0	0	1 (1.4)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	2 (2.0)	2 (2.7)	7 (10.1)	5 (6.1)
Rash papular	丘疹性皮疹	0	0	2 (2.9)	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (1.0)	1 (1.4)	0	2 (2.4)
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	0	0	0	1 (1.2)
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.2)
Urticarial vasculitis	蕁麻疹様血管炎	0	0	0	1 (1.2)
Vitiligo	尋常性白斑	2 (2.0)	0	0	1 (1.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害				
Arthralgia	関節痛	2 (2.0)	0	4 (5.8)	2 (2.4)
Back pain	背部痛	2 (2.0)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	1 (1.4)	0	0

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0	0	1 (1.4)	0
Joint effusion	関節滲出液	0	0	0	1 (1.2)
Joint stiffness	関節硬直	1 (1.0)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	1 (1.4)	2 (2.9)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (1.0)	2 (2.7)	1 (1.4)	1 (1.2)
Myositis	筋炎	1 (1.0)	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (1.4)	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	0	1 (1.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害				
Haematuria	血尿	1 (1.0)	1 (1.4)	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	1 (1.4)	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	0	1 (1.2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害				
Genital erythema	性器紅斑	1 (1.0)	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	1 (1.0)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態				
Asthenia	無力症	1 (1.0)	1 (1.4)	0	1 (1.2)
Chills	悪寒	0	0	1 (1.4)	0
Death	死亡	0	1 (1.4)	0	0
Fatigue	疲労	9 (8.9)	8 (10.8)	12 (17.4)	9 (11.0)
Infusion site reaction	注入部位反応	0	0	1 (1.4)	0
Localised oedema	限局性浮腫	0	1 (1.4)	0	0

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Malaise	倦怠感	2 (2.0)	1 (1.4)	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	1 (1.4)	0
Oedema	浮腫	0	0	0	1 (1.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (2.0)	0	1 (1.4)	0
Pyrexia	発熱	0	5 (6.8)	4 (5.8)	2 (2.4)
Investigations	臨床検査				
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.0)	11 (14.9)	7 (10.1)	8 (9.8)
Amylase increased	アミラーゼ増加	2 (2.0)	11 (14.9)	3 (4.3)	6 (7.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.9)	12 (16.2)	10 (14.5)	12 (14.6)
Blood albumin decreased	血中アルブミン減少	1 (1.0)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (6.9)	5 (6.8)	1 (1.4)	1 (1.2)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (3.0)	4 (5.4)	2 (2.9)	4 (4.9)
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	0	0	0	1 (1.2)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	1 (1.4)	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	0	0	1 (1.4)	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (2.0)	0	1 (1.4)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (1.2)

表 18　　治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験の全体集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of overall patients			
		D (N=101)	T300+D (N=74)	T (N=69)	T75+D (N=82)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	2 (2.7)	2 (2.9)	1 (1.2)
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (1.0)	9 (12.2)	9 (13.0)	5 (6.1)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (1.0)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0
Thyroid function test abnormal	甲状腺機能検査異常	1 (1.0)	0	0	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	1 (1.0)	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.4)	0	0
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	1 (1.0)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (1.4)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症				
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	1 (1.4)	1 (1.2)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T, tremelimumab monotherapy 750 mg Q4W (10 mg/kg) × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

MedDRA ver 23.1.

2.7.4.7.2.4 CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験のパート 2 及び 3、日本人集団）

表 19　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients							
		D (N=6)		T300+D (N=11)		T (N=8)		T75+D (N=7)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	6 (100.0)	4 (66.7)	11 (100.0)	8 (72.7)	8 (100.0)	4 (50.0)	7 (100.0)	1 (14.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症								
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
Meningitis	髄膜炎	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (14.3)	0
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (9.1)	0	1 (12.5)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
Cancer pain	癌疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
Tumour associated fever	腫瘍熱	1 (16.7)	0	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	0	0
Tumour haemorrhage	腫瘍出血	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	2 (18.2)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害								
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
Endocrine disorders	内分泌障害								

表 19　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients							
		D (N=6)		T300+D (N=11)		T (N=8)		T75+D (N=7)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (14.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (16.7)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害								
Decreased appetite	食欲減退	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (9.1)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (14.3)	0
Dehydration	脱水	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (14.3)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
Gout	痛風	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
Psychiatric disorders	精神障害								
Delirium	譫妄	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害								
Dysgeusia	味覚不全	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
Eye disorders	眼障害								
Cataract	白内障	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0

表 19　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients							
		D (N=6)		T300+D (N=11)		T (N=8)		T75+D (N=7)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Dry eye	ドライアイ	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害								
Hypertension	高血圧	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害								
Cough	咳嗽	0	0	2 (18.2)	0	0	0	1 (14.3)	0
Dysphonia	発声障害	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害								
Abdominal pain	腹痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	1 (16.7)	0	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
Constipation	便秘	0	0	2 (18.2)	0	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0
Diarrhoea	下痢	0	0	2 (18.2)	0	1 (12.5)	0	0	0
Duodenal varices	十二指腸静脈瘤	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0

表 19　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients							
		D (N=6)		T300+D (N=11)		T (N=8)		T75+D (N=7)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Gastric ulcer	胃潰瘍	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
Gastric varices	胃静脈瘤	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	1 (16.7)	0	2 (18.2)	0	0	0	1 (14.3)	0
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (16.7)	0	1 (9.1)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害								
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害								
Alopecia	脱毛症	0	0	2 (18.2)	0	0	0	1 (14.3)	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
Drug eruption	薬疹	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
Eczema	湿疹	0	0	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (28.6)	0
Erythema multiforme	多形紅斑	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	6 (54.5)	0	6 (75.0)	0	2 (28.6)	0
Psoriasis	乾癬	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	3 (50.0)	0	6 (54.5)	2 (18.2)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (14.3)	0

表 19　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients							
		D (N=6)		T300+D (N=11)		T (N=8)		T75+D (N=7)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (9.1)	0	1 (12.5)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (9.1)	0	1 (12.5)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害								
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (16.7)	0	2 (18.2)	0	0	0	0	0
Bone erosion	骨侵食	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (9.1)	0	1 (12.5)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Trigger finger	弾発指	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害								
Dysuria	排尿困難	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
Urinary retention	尿閉	0	0	2 (18.2)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害								
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								

表 19　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients							
		D (N=6)		T300+D (N=11)		T (N=8)		T75+D (N=7)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Fatigue	疲労	0	0	1 (9.1)	0	1 (12.5)	0	0	0
Malaise	倦怠感	1 (16.7)	0	3 (27.3)	0	0	0	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (16.7)	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	0	2 (18.2)	0	2 (25.0)	0	1 (14.3)	0
Investigations	臨床検査								
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (27.3)	1 (9.1)	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (27.3)	2 (18.2)	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	2 (18.2)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 19　　CTCAE Grade 別の有害事象（D4190C00022 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of Japanese patients							
		D (N=6)		T300+D (N=11)		T (N=8)		T75+D (N=7)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	1 (14.3)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (14.3)	0

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T, tremelimumab monotherapy 750 mg Q4W (10 mg/kg) × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W

MedDRA ver 23.1.

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]

2.7.5　参考文献
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
2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）..... 3
2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）..... 3
2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）..... 3
2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）..... 7

2.7.5.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法（2.7.1）

該当せず。

2.7.5.2 臨床薬理試験（2.7.2）

EMA 2017

European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1). 01 December 2017.

FDA Guidance 2014

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity assessment for therapeutic protein products. August 2014.

ICH E14

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Harmonised Tripartite Guideline E14: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. 12 May 2005.

2.7.5.3 臨床的有効性（2.7.3）

Aaronson et al 1993

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.

Antonia et al 2016

Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft JE, Sanborn RE, Gupta A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. Lancet Oncol. 2016;17(3):299-308.

Blazeby et al 2004

Blazeby JM, Currie E, Zee BC, Chie WC, Poon RT, Garden OJ. Development of a questionnaire module to supplement the EORTC QLQ-C30 to assess quality of life in patients with hepatocellular carcinoma, the EORTC QLQ-HCC18. Eur J Cancer. 2004;40(16):2439-44.

Chang et al 2007

Chang YS, Adnane J, Trail PA, Levy J, Henderson A, Xue D, et al. Sorafenib (BAY 43-9006) inhibits tumor growth and vascularization and induces tumor apoptosis and hypoxia in RCC xenograft models. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;59(5):561-74.

Cheng et al 2013

Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(32):4067-75.

Chie et al 2012

Chie WC, Blazeby JM, Hsiao CF, Chiu HC, Poon RT, Mikoshiba N, et al. International cross-cultural field validation of an European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module for patients with primary liver cancer, the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire HCC18. Hepatology. 2012;55(4):1122-9.

Cocks et al 2012

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

De Souza et al 2018

De Souza P, Malczewski A, Proscurshim I, Yuan G, Coart E, Dupont C, et al. Abstract CT104: Evaluation of peripheral T cell subset proliferation as a pharmacodynamic assay to guide the development of anti-CTLA-4 and PD-1 antibody combinations in patients with solid tumors. Cancer Res. 2018;78(13 Suppl):CT104.

El-Khoueiry et al 2017

El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;389(10088):2492-502.

Finn et al 2020a

Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2020;38(3):193-202.

Gandhi et al 2014

Gandhi S, Sapna Khubchandani S, Iyer R. Quality of life and hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Oncol. 2014;5(4):296-317.

Gao et al 2009

Gao Q, Wang XY, Qiu SJ, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, et al. Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2009;15(3):971-9.

Hato et al 2014

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

Hellmann et al 2017

Hellmann MD, Ott PA, Zugazagoitia J, Ready NE, Hann CL, De Braud FG, et al. Nivolumab (nivo) ± ipilimumab (ipi) in advanced small-cell lung cancer (SCLC): First report of a randomized expansion cohort from CheckMate 032. J Clin Oncol. 2017;35(15):8503.

Janjigian et al 2018

Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. J Clin Oncol. 2018;36(28):2836-44.

Johnson et al 2015

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

Kelley et al 2021

Kelley RK, Sangro B, Harris W, Ikeda M, Okusaka T, Kang YK, et al. Safety, efficacy, and pharmacodynamics of tremelimumab plus durvalumab for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized expansion of a Phase I/II study. J Clin Oncol. 2021;39(27):2991-3001.

Llovet et al 2008

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

McCoon et al 2021

McCoon P, Lee YS, Kelley RK, Guthrie VB, Wu S, Bien SA, et al. T-cell receptor pharmacodynamics associated with survival and response to tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). J Clin Oncol. 2021;39(15):4087.

Naumann et al 2019

Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, Lopez-Picazo JM, Lao C, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358. Ann Oncol. 2019;30(Suppl 5):v898-9.

Pardee and Butterfield 2012

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

Pardoll 2012

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.

Sangro et al 2013

Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarrairaegui M, Garralda E, Barrera P, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. J Hepatol. 2013;59(1):81-8.

Serrano et al 2021

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

Sharma et al 2019

Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, Basso U, Calvo E, Bono P, et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. J Clin Oncol. 2019;37(19):1608-16.

Wainberg et al 2017

Wainberg ZA, Segal NH, Jaeger D, Lee KH, Marshall J, Antonia SJ, et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). J Clin Oncol. 2017;35(15):4071.

Weber et al 2012

Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol. 2012;30(21):2691-7.

Wilhelm et al 2004

Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. 2004;64(19):7099-109.

Yau et al 2019a

Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol. 2019;30(Suppl 5):v874-5.

Yau et al 2019b

Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. J Clin Oncol. 2019;37(15):4012.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

Finn et al 2020b

Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020;382(20):1894-1905.

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]

2.7.6　個々の試験のまとめ
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 10
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 13
2.7.6.2 個々の試験の概要 17
2.7.6.2.1 切除不能な進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験、D419CC00002 試験） 17
2.7.6.2.1.1 試験方法 17
2.7.6.2.1.2 試験成績 24
2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳 24
2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 28
2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果 32
2.7.6.2.1.2.4 薬物動態の結果 54
2.7.6.2.1.2.5 免疫原性の結果 58
2.7.6.2.1.2.6 安全性の結果 60
2.7.6.2.1.2.7 結論 80
2.7.6.2.2 切除不能な進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（D4190C00022 試験） 82
2.7.6.2.2.1 試験方法 82
2.7.6.2.2.2 試験成績 91
2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳 91
2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 97
2.7.6.2.2.2.3 有効性の結果 102
2.7.6.2.2.2.4 薬物動態の結果 116
2.7.6.2.2.2.5 薬力学の結果 127
2.7.6.2.2.2.6 免疫原性の結果 130
2.7.6.2.2.2.7 安全性の結果 132
2.7.6.2.2.2.8 結論 148
2.7.6.2.3 進行固形悪性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（D4880C00010 試験） 149
2.7.6.2.3.1 試験方法 149
2.7.6.2.3.2 試験成績 157
2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳 157
2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 160
2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果 163
2.7.6.2.3.2.4 薬物動態の結果 170
2.7.6.2.3.2.5 免疫原性の結果 181
2.7.6.2.3.2.6 安全性の結果 187
2.7.6.2.3.2.7 結論 207
2.7.6.2.4 進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 Ib 相試験（D4190C00006 試験） 209
2.7.6.2.4.1 試験方法 209

2.7.6.2.4.2 試験成績 219
2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳 219
2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 227
2.7.6.2.4.2.3 有効性の結果 235
2.7.6.2.4.2.4 薬物動態の結果 242
2.7.6.2.4.2.5 免疫原性の結果 242
2.7.6.2.4.2.6 安全性の結果 243
2.7.6.2.4.2.7 結論 252

表目次

表 1 臨床試験の一覧表 13
表 2 試験方法の概略（HIMALAYA 試験） 17
表 3 解析対象集団（HIMALAYA 試験） 26
表 4 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（HIMALAYA 試験、FAS） 29
表 5 スクリーニング時の疾患特性（HIMALAYA 試験、FAS） 31
表 6 OS（HIMALAYA 試験、FAS） 33
表 7 T300+D 群及び S 群における OS の区分毎のハザード比（HIMALAYA 試験、FAS） 35
表 8 OS の部分集団解析（HIMALAYA 試験、FAS） 36
表 9 D 群及び S 群における OS の区分毎のハザード比（HIMALAYA 試験、FAS） . 41
表 10 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR（HIMALAYA 試験、FAS） 41
表 11 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく非確定最良総合効果（HIMALAYA 試験、FAS） 42
表 12 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定奏効例における DOR 及び TTR（HIMALAYA 試験、FAS） 45
表 13 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS（HIMALAYA 試験、FAS） 46
表 14 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく DCR（HIMALAYA 試験、FAS） 48
表 15 EORTC QLQ-30 の悪化までの期間（HIMALAYA 試験、FAS） 49
表 16 EORTC QLQ-HCC18 の悪化までの期間（HIMALAYA 試験、FAS） 51
表 17 デュルバルマブの血清中濃度（μg/mL）の推移（HIMALAYA 試験、薬物動態解析対象集団） 55
表 18 トレメリムマブの血清中濃度（μg/mL）の推移（HIMALAYA 試験、薬物動態解析対象集団） 57
表 19 デュルバルマブに対する ADA 反応（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 59

表 20 トレメリムマブに対する ADA 反応（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 60
表 21 治験薬の曝露状況（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 62
表 22 デュルバルマブの投与中断及び投与又はサイクルの延期（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 63
表 23 トレメリムマブの投与中断及び投与又はサイクルの延期（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 64
表 24 有害事象の分類別発現状況（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 66
表 25 最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 68
表 26 最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 70
表 27 最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 72
表 28 最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 73
表 29 全ての死亡（HIMALAYA 試験、FAS） 74
表 30 死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 75
表 31 治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 77
表 32 最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団） 79
表 33 試験方法の概略（D4190C00022 試験） 82
表 34 患者の内訳（D4190C00022 試験、パート 1、全患者） 91
表 35 解析対象集団（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3） 95
表 36 患者の内訳（D4190C00022 試験、パート 4、全患者） 97
表 37 人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS） 99
表 38 スクリーニング時の疾患特性（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS） 101
表 39 OS（D4190C00022 試験、パート 1、FAS） 103
表 40 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR（D4190C00022 試験、パート 1、FAS） 104
表 41 OS（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS） 106
表 42 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS） 108
表 43 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS） 110

表 44 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定最良総合効果（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）.... 110
表 45 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 DCR（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）.... 111
表 46 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定奏効例における DOR 及び TTR（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）.... 112
表 47 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく TTP（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）.... 113
表 48 OS（D4190C00022 試験、パート 4、FAS）.... 114
表 49 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR（D4190C00022 試験、パート 4、FAS）.... 115
表 50 デュルバルマブ Q4W の静脈内投与後のデュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 119
表 51 トレメリムマブの静脈内投与後のトレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 123
表 52 投与 1 週の投与 1 日におけるトレメリムマブ 300 mg の単回静脈内投与後に頻回採血された患者のトレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 125
表 53 デュルバルマブに対する ADA 反応（D4190C00022 試験、パート 1～4、安全性解析対象集団）.... 131
表 54 トレメリムマブに対する ADA 反応（D4190C00022 試験、パート 1～3、安全性解析対象集団）.... 132
表 55 有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験、パート 1、安全性解析対象集団）.... 134
表 56 最もよく見られた（発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験、パート 1、安全性解析対象集団）.... 135
表 57 有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、安全性解析対象集団）.... 137
表 58 最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）有害事象（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、安全性解析対象集団）.... 139
表 59 最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、安全性解析対象集団）.... 141
表 60 有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験、パート 4、安全性解析対象集団）.... 144
表 61 最もよく見られた（発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験、パート 4、安全性解析対象集団）.... 145
表 62 試験方法の概略（D4880C00010 試験）.... 149
表 63 患者の内訳（D4880C00010 試験）.... 158

表 64 人口統計学的特性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）..... 161
表 65 ベースライン特性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）..... 162
表 66 最良の客観的奏効（D4880C00010 試験、パート A 及びパート C：安全性解析対象集団、パート B：奏効解析対象集団）..... 165
表 67 ORR、DCR 及び持続的 DCR（D4880C00010 試験、パート A 及びパート C：安全性解析対象集団、パート B：奏効解析対象集団）..... 166
表 68 評価時点の進行状況（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、安全性解析対象集団）..... 168
表 69 評価時点の生存状況（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、安全性解析対象集団）..... 170
表 70 トレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4880C00010 試験　パート A　用量漸増期、薬物動態解析対象集団）..... 173
表 71 トレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）..... 178
表 72 デュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）..... 179
表 73 トレメリムマブの血清中濃度（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、薬物動態解析対象集団）..... 181
表 74 トレメリムマブの免疫原性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）..... 183
表 75 デュルバルマブの免疫原性（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、安全性解析対象集団）..... 185
表 76 トレメリムマブへの曝露状況（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）.. 188
表 77 デュルバルマブへの曝露状況（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）.. 190
表 78 有害事象の分類別発現例数（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）..... 196
表 79 トレメリムマブ単剤投与例で発現割合が 10%以上の有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）..... 198
表 80 重篤な有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）..... 199
表 81 注目すべき有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）..... 203
表 82 試験方法の概略（D4190C00006 試験）..... 209
表 83 デュルバルマブ及びトレメリムマブの用法及び用量（D4190C00006 試験、用量漸増期）..... 217
表 84 用量別の患者の内訳（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）.. 221
表 85 患者の内訳（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）..... 225
表 86 トレメリムマブの用量別の人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）..... 227
表 87 規模拡大期における人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）..... 230

表 88 規模拡大期におけるベースライン時の疾患特性（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団） 233
表 89 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく客観的奏効（OR）（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団） 235
表 90 規模拡大期 C 群における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく客観的奏効（OR）（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団） 236
表 91 有害事象の分類別発現例数（トレメリムマブ用量別）（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団） 248
表 92 有害事象の分類別発現例数（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団） 250

図目次

図 1 患者の内訳（HIMALAYA 試験） 25
図 2 T300+D 群及び S 群における OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS） 34
図 3 D 群及び S 群における OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS） ... 40
図 4 T300+D 群及び S 群における確定最良総合効果別の OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS） 43
図 5 D 群及び S 群における確定最良総合効果別の OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS） 44
図 6 PFS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS） 47
図 7 EORTC QLQ-C30 の改善率のフォレストプロット（HIMALAYA 試験、FAS） 53
図 8 EORTC QLQ-HCC18 の改善率のフォレストプロット（HIMALAYA 試験、FAS） 54
図 9 患者の内訳（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、全患者） 93
図 10 OS の Kaplan-Meier 曲線（D4190C00022 試験、パート 1、FAS） 104
図 11 OS の Kaplan-Meier 曲線（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS） 107
図 12 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS） 109
図 13 OS の Kaplan-Meier 曲線（D4190C00022 試験、パート 4、FAS） 115
図 14 デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 1、薬物動態解析対象集団） 116
図 15 トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 1、薬物動態解析対象集団） 117

図 16 デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 118

図 17 デュルバルマブ 1500 mg Q4W の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 118

図 18 トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 120

図 19 トレメリムマブ 10 mg/kg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 121

図 20 トレメリムマブ 75 mg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 121

図 21 トレメリムマブ 300 mg の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 122

図 22 トレメリムマブ 750 mg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）.... 122

図 23 デュルバルマブ 1120 mg Q3W の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 4、薬物動態解析対象集団）.... 126

図 24 ベバシズマブ 15 mg/kg Q3W の静脈内投与後のベバシズマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 4、薬物動態解析対象集団）.... 127

図 25 投与群別の CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数（cells/mm^3）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3）.... 128

図 26 投与群別の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数（cells/mm^3）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3）.... 129

図 27 最良総合効果別の投与 15 日の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数（cells/mm^3）（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3）.... 130

図 28 PFS の Kaplan-Meier 図（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、安全性解析対象集団）.... 167

図 29 OS の Kaplan-Meier 図（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、安全性解析対象集団）.... 169

図 30 トレメリムマブの初回投与後の血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート A　用量漸増期、薬物動態解析対象集団）.... 171

図 31 トレメリムマブの 2 回目の投与以降の血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート A　用量漸増期、薬物動態解析対象集団）.....172

図 32 トレメリムマブのサイクル 1 からサイクル 2 の投与前までの血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）.....174

図 33 トレメリムマブのサイクル 2 以降の血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）.....175

図 34 デュルバルマブのサイクル 1 からサイクル 2 の投与前までの血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）.....176

図 35 デュルバルマブのサイクル 2 以降の血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）.....177

図 36 デュルバルマブ及びトレメリムマブの投与スケジュール（D4190C00006 試験、用量漸増期）.....217

図 37 規模拡大期及び再投与時のフローチャート（D4190C00006 試験）.....218

図 38 試験のフローチャート（D4190C00006 試験）.....219

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	antidrug antibody：抗薬物抗体
ALK	anaplastic lymphoma kinase ：未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under serum concentration-time curve：血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under serum concentration-time curve from time zero to t hours：投与後 0 時間から t 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index
CD	cluster of differentiation：白血球分化抗原（群）
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
C_{min}	minimum observed serum concentration：最低血清中濃度
CR	complete response：完全奏効
CrCl	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRP	C-reactive protein：C 反応性タンパク
$C_{ss,max}$	maximum serum concentration at steady-state：定常状態における最高血清中濃度
$C_{ss,min}$	minimum serum concentration at steady-state：定常状態における最低血清中濃度
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
C_{trough}	trough serum concentration：血清中トラフ濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
D	durvalumab：デュルバルマブ
D 群	durvalumab 1500 mg Q4W：デュルバルマブ 1500 mg Q4W
DC	disease control：病勢コントロール
DCR	disease control rate：病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
DOR	duration of response：奏効期間
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer：欧州がん研究治療機関
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

略語及び専門用語	用語の説明
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HDV	hepatitis D virus：D 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio：ハザード比
IWRS	interactive web response system：Web を使った応答による登録システム
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog：*KRAS* 遺伝子
MEDI4736	durvalumab：デュルバルマブの開発コード名
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像診断
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NSCLC	non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
OR	objective response：客観的奏効
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：進行（病勢進行）
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PR	partial response：部分奏効
PS	performance status
Q2W	every 2 weeks：2 週毎
Q3W	every 3 weeks：3 週毎
Q4W	every 4 weeks：4 週毎
Q12W	every 12 weeks：12 週毎
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire：生活の質に関する中心的な 30 項目の質問
QLQ-HCC18	18-item hepatocellular carcinoma health-related quality of life questionnaire：生活の質に関する肝細胞癌の 18 項目の質問
QoL	quality of life：生活の質
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula：Fridericia 式により（心拍数で）補正した QT 間隔
R_{ac}	accumulation ratio：累積係数
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RNA	ribonucleic acid：リボ核酸
S	sorafenib：ソラフェニブ
S 群	sorafenib 400 mg twice daily：ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回
SD	stable disease：（病勢）安定
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式
T	tremelimumab：トレメリムマブ

略語及び専門用語	用語の説明
T75+D 群	tremelimumab 75 mg Q4W × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 75 mg Q4W×4 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W
T300+D 群	tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W：トレメリムマブ 300 mg×1 回 + デュルバルマブ 1500 mg Q4W
t_{max}	time of occurrence of maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
TTP	time to progression：病勢進行までの期間
TTR	time to response：奏効までの期間
$t_{ss,max}$	time to maximum serum concentration at steady-state：定常状態における最高血清中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor：血管内皮細胞増殖因子受容体

2.7.6.1 臨床試験の一覧表

表 1 臨床試験の一覧表

試験の相 種類	試験番号 実施国	報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法及び用量	割付例数／投与例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同 第 III 相 評価資料	D419CC00002/ HIMALAYA 試験 米国他計 16 か国（日本を含む）	5.3.5.1.1	有効性 安全性	非盲検、ランダム化、多施設共同	**D 群：** D 1500 mg Q4W 静脈内投与 **T75+D 群（早期中止）：** D 1500 mg Q4W 静脈内投与+T 75 mg Q4W 4 回静脈内投与 **T300+D 群：** D 1500 mg Q4W 静脈内投与+T 300 mg 1 回静脈内投与 **S 群：** S 400 mg BID 経口投与	D 群：389/386 例 T75+D 群：153/153 例 T300+D 群：393/389 例 S 群：389/374 例	切除不能な進行肝細胞癌患者	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験の一覧表

試験の相 種類	試験番号 実施国	報告書を添付した場所	主要目的	試験デザイン	用法及び用量	割付例数／投与例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同 第 I/II 相 評価資料	D4190C00022/ 米国他計 9 か国（日本を含む）	5.3.5.2.1	安全性 忍容性 臨床効果	非盲検 多施設 共同	**パート 1 及び 2A：** D 20 mg/kg Q4W+T 1 mg/kg Q4W 4 回、その後 D 20 mg/kg Q4W 静脈内投与 **パート 2A：** T 10 mg/kg Q4W 7 回、その後 Q12W 静脈内投与 **パート 2B 及び 3：** D 1500 mg Q4W+T 300 mg 1 回、その後 D 1500 mg Q4W 静脈内投与 **パート 3：** · D 1500 mg Q4W+T 75 mg Q4W 4 回、その後 D 1500 mg Q4W 静脈内投与 · D 1500 mg Q4W 静脈内投与 · T 750 mg Q4W 7 回、その後 Q12W 静脈内投与 **パート 4：** D 1120 mg (15 mg/kg)+ベバシズマブ 15 mg/kg Q3W 静脈内投与	パート 1：40/40 例 パート 2+3：332/326 例 パート 4：47/47 例	切除不能な進行肝細胞癌患者	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで	完了 最終報告書

表 1　　臨床試験の一覧表

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

表 1　　臨床試験の一覧表

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

BID, 1 日 2 回; D, デュルバルマブ; Q2W, 2 週毎; Q3W, 3 週毎; Q4W, 4 週毎; Q12W, 12 週毎; S, ソラフェニブ; T, トレメリムマブ

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 切除不能な進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（HIMALAYA 試験、D419CC00002 試験）

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2 に示した。

表 2 試験方法の概略（HIMALAYA 試験）

項目	内容
治験の標題	進行肝細胞癌患者に対する一次治療におけるデュルバルマブとトレメリムマブの第 III 相ランダム化非盲検多施設共同試験（HIMALAYA）
治験の目的	主要目的 T300+D 群の有効性を S 群との比較（優越性）により評価する。 重要な副次目的 • D 群の有効性を S 群との比較（非劣性）により評価する。 • D 群の有効性を S 群との比較（優越性）により評価する。 副次目的 • D 群及び T300+D 群の有効性を S 群との比較により評価する。 • 32 週間の追跡調査が終了した患者を対象に D 群及び T300+D 群の有効性を評価する。 • PD-L1 の発現度別に、D 群及び T300+D 群の有効性を S 群との比較により評価する。 • D 群及び T300+D 群における疾患関連症状、影響及び健康関連 QoL を S 群との比較により評価する。 • D 群及び T300+D 群の免疫原性を検討する。 • D 群及び T300+D 群の薬物動態及び薬力学を評価する。 安全性に関する目的 各投与群の安全性及び忍容性プロファイルを評価する。 探索的目的 • T300+D 群における再投与時からの PFS を評価し、D 群、T300+D 群及び S 群について最初の後治療からの PFS を評価する。 • 免疫関連の RECIST 及び肝細胞癌患者向けに改変された RECIST を用いて、D 群及び T300+D 群の有効性を S 群との比較により評価する。 • アルファフェトプロテイン値の進行性変化と有効性評価項目の関係について検討する。 • ベースラインの遺伝子発現別に、D 群及び T300+D 群の有効性を S 群との比較により検討する。

表 2　　試験方法の概略（HIMALAYA 試験）

	• 治療効果と相関する又は治療が奏効しやすい患者を特定可能と想定されるバイオマーカー別に、D 群及び T300+D 群の有効性を S 群との比較により検討する。 • ベースライン特性に基づいた早期死亡のリスクが低い患者を対象に、D 群の有効性を S 群との比較により検討する。 • 全体集団及び PD-L1 発現度により規定した集団において、D 群の有効性を T300+D 群との比較により評価する。 • CTCAE の患者報告アウトカム版の特定項目を用いて、D 群及び T300+D 群の患者報告による治療の忍容性を S 群との比較により評価する。 • 医療資源利用度を評価する。 • D 群及び T300+D 群の医師報告による患者アウトカムを S 群との比較により評価する。 • 中止した免疫療法（T75+D 群）の有効性についても探索的に評価する。
治験デザイン	非盲検、ランダム化、多施設共同
選択基準	1. スクリーニング時点で 18 歳以上の患者。日本においては、患者が未成年である場合は、患者及びその代諾者から文書により同意を得ること。 2. 体重が 30 kg を超える患者。 3. スクリーニング評価を含む、治験実施計画書に関連したあらゆる手順の実施前に、患者又は代諾者から、文書による同意取得及び各国で要求されている法規（例：米国の Health Insurance Portability and Accountability Act、欧州の European Union Data Privacy Directive）に関してあらゆる許可（承認）が得られている患者。 4. 腫瘍組織の病理組織学的所見で肝細胞癌が確認された患者。 5. 肝細胞癌に対する全身療法による前治療歴がない患者。 6. 切除不能な肝細胞癌に対する局所療法の適応とならない患者。肝細胞癌に対する局所療法を受けた後で進行した患者の場合、当該局所療法から本試験のベースライン画像検査までに 28 日以上経過していなければならない。 日本においては、本試験で肝細胞癌に対する局所療法として受け入れ可能な治療法はエタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、肝動脈化学塞栓療法、肝動脈化学療法とする。リザーバー肝動注化学療法は不可とする。 7. Barcelona Clinic Liver Cancer の病期分類が B 期（局所療法の適応とならない）又は C 期の患者。 8. Child-Pugh 分類 A の患者。 9. 組入れ時に、ECOG PS が 0 又は 1 である患者。 10. HBV 感染している（B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性及び／又は B 型肝炎コア抗体陽性で HBV DNA が検出可能な値［≥10 IU/mL 又は各実施医療機関・中央検査機関の臨床検査基準で検出限界以上］である）場合は、組入れ前に抗ウイルス療法（実施医療機関の標準手順に従う）により治療してウイルスが十分抑制されていること（HBV DNA ≤ 2000 IU/mL）が確認されている患者。HBV 陽性患者は本試験期間を通じて、また治験薬の最終投与後 6 か月間は抗ウイルス療法を継続しなければならない。B 型肝炎コア抗体陽性でかつ HBV DNA が検出されない

表 2　　試験方法の概略（HIMALAYA 試験）

	（<10 IU/mL 又は各実施医療機関・中央検査機関の臨床検査基準で検出限界未満である）場合は、組入れ前の抗ウイルス療法は必要としない。このような患者については全サイクルで検査を実施して HBV DNA レベルを監視し、HBV DNA が検出された（≥10 IU/mL 又は各実施医療機関・中央検査機関の臨床検査基準で検出限界未満である）時点で抗ウイルス療法を開始する。HBV DNA が検出された患者は、本試験期間を通じて、また治験薬の最終投与後 6 か月間にわたり抗ウイルス療法を継続しなければならない。 11. HCV 感染している場合は、組入れ時点で HCV RNA 又は抗 HCV 抗体の存在／検出により HCV の確定診断がされている患者（実施医療機関の標準手順に従った疾患の管理を行うこと）。 12. ベースライン時に CT 又は MRI により正確に測定され、RECIST version 1.1 に従って正確に繰り返し測定するのに適した長径 10 mm 以上（リンパ節の場合は短径 15 mm 以上）の放射線照射歴のない測定可能病変が 1 つ以上ある患者。以前に焼灼療法又は肝動脈化学塞栓療法を実施後に進行した病変は、この基準を満たせば測定可能とみなせる。 13. 下記の基準を満たす十分な内臓機能及び骨髄機能を有する患者。なお、初回投与開始前 14 日以内に輸血、点滴静注又は成長因子の支持投与を行って a、b、c 及び f の基準を満たすことは認めない。 a. ヘモグロビン ≥ 9 g/dL b. 絶対好中球数 ≥ 1000/μL c. 血小板数 ≥ 75000/μL d. 総ビリルビン ≤ 2.0 × ULN e. AST 及び ALT ≤ 5 × ULN f. アルブミン ≥ 2.8 g/dL g. 国際標準比 ≤ 1.6　注意：肝硬変未発症の患者で、予防（心房細動等）のための抗凝固薬投与に起因する国際標準比上昇（プロトロンビン時間延長）が見られる患者は例外とする場合がある。 h. Cockcroft-Gault 式により実際の体重を用いて算出したクレアチニンクリアランス値又は 24 時間尿クレアチニンクリアランス値が ≥50 mL/min の患者。 14. 閉経後であることが確認できる患者、又は閉経前の女性の場合、尿又は血清での妊娠検査が陰性である患者。 15. 12 週間以上の生存が見込まれる患者。
除外基準	1. 本試験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）。 2. 過去に本試験で治験薬を割り付けられた患者。 3. 観察（非介入的）臨床試験、又は介入的試験の追跡調査期間中である場合を除き、本試験と同時に他の臨床試験に組み入れられている患者。 4. 本試験の治験薬の初回投与前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者。 5. 抗癌剤による前治療が原因の米国国立がん研究所 CTCAE Grade 2 以上の毒性が継続している患者（脱毛症、尋常性白斑、及び選択基準で定義した臨床検査値は除く）。

表 2　　試験方法の概略（HIMALAYA 試験）

	– Grade 2 以上のニューロパチーがある患者は、臨床試験実施チーム医学専門家に相談の上で個別事例毎に評価する。 – デュルバルマブ又はトレメリムマブの投与によって増悪することが合理的に予想されない不可逆的な毒性を有する患者は、臨床試験実施チーム医学専門家に相談の上でのみ組み入れることができる。 6. 癌治療のための化学療法、治験薬投与、生物製剤投与又はホルモン療法を併用する患者。癌以外の状態に対するホルモン療法（例：ホルモン補充療法）の併用は許容される。 7. 治験薬又はその添加剤に対して既知のアレルギー又は過敏症を有する患者。 8. 治験薬の初回投与前 28 日以内に、骨髄の 30%超に対する放射線療法、あるいは照射野が広範囲に及ぶ放射線療法を受けた患者。 9. 治験薬の初回投与前 28 日以内に、大手術（治験責任［分担］医師の判断に従う）を施行された患者。注：緩和を目的とした孤立性病変の局所手術は許容される。 10. 同種臓器移植歴がある患者（例：肝移植）。 11. 過去 12 か月間に肝性脳症の既往がある、又は脳症の予防又はコントロールのための投薬（肝性脳症のために使用するラクツロース、リファキシミン等）を必要とした患者。 12. 治験薬の予定した初回投与の前 6 か月以内に、臨床的に重大な腹水、すなわち症状コントロールを維持するために非薬物療法（穿刺術等）を必要とする腹水があった患者。腹水のため 2 か月以上にわたり安定した用量で利尿薬の投与を受けている患者は組み入れることができる。 13. ベースライン時の画像検査で、門脈本幹血栓症（門脈の本幹に生じた血栓、血流の有無は問わず）が確認された患者。 14. 過去 12 か月間に消化管出血（食道静脈瘤又は潰瘍出血等）の既往又は合併がある患者。注：12 か月以上にわたる消化管出血の既往がある患者には、実施医療機関の標準手順に従って適切な内視鏡治療を実施すること。 15. 現時点で症候性又はコントロール不良な高血圧がある患者（拡張期血圧 90 mmHg 超又は収縮期血圧 140 mmHg 超と定義）。 16. 嚥下困難やコントロール不良な下痢等、経口薬療法が禁忌となる状態にある患者。 17. 現在又は過去に、自己免疫疾患又は炎症性疾患（炎症性腸疾患［例：大腸炎又はクローン病］、憩室炎［憩室症を除く］、全身性エリテマトーデス、サルコイドーシス症候群又はウェゲナー症候群［多発性血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、関節リウマチ、下垂体炎、ブドウ膜炎等］）が確認された患者。過去 5 年以内に活動性の疾患が見られなかった患者は組入れ可とするが、臨床試験実施チーム医学専門家と協議の上で、治験参加に適切であると考えられた場合に限る。 ただし、以下は組入れ可とする。 – 尋常性白斑又は脱毛症を有する患者 – 甲状腺機能低下症（例：橋本病の後）を有し、ホルモン補充療法を実施中の安定した患者 – 全身療法を必要としない何らかの慢性皮膚疾患

表 2　　試験方法の概略（HIMALAYA 試験）

	– 食事療法のみでコントロールされているセリアック病患者 18. HBV と HCV の重感染患者、又は HBV と HDV の重感染患者。HBV 陽性（B 型肝炎ウイルス表面抗原及び／又は B 型肝炎コア抗体が存在し HBV DNA が検出可能）；HCV 陽性（抗 HCV 抗体が存在）；HDV 陽性（抗 HDV 抗体が存在） 19. コントロール不良な併発疾患等がある患者（継続中又は活動性の感染症、症候性のうっ血性心不全、コントロール不良な高血圧、不安定狭心症、不整脈、間質性肺疾患、下痢を伴う重篤な慢性的胃腸障害等、下大静脈血栓症、ただしこれらに限定されない）、若しくは治験要件の遵守を制限する、有害事象発現リスクを大幅に上昇させる、又は患者の文書による同意能力を妨げる精神疾患／社会的状況を有する患者。 20. 別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、以下は除く。 – 根治を目的に治療を実施し、治験薬の初回投与前 5 年以上活動性が確認されず、再発のリスクが低い悪性腫瘍 – ステージ T2cN0M0 以下の前立腺癌の既往がある患者で、生化学的再発又は進行が認められず、積極的な治療は必要ないと治験責任（分担）医師が判断する患者 – 十分に治療され、疾患のエビデンスがない黒色腫以外の皮膚癌又は悪性黒子 – 十分に治療され、疾患のエビデンスがない上皮内癌 21. 軟髄膜癌腫症の既往がある患者。 22. 脳転移又は脊髄圧迫の既往、若しくは併存のある患者。スクリーニング時に脳転移が疑われる患者では、組入れ前に脳の MRI 又は CT を実施すること（MRI の実施が望ましく、いずれも静注造影剤を使用することが望ましい）。 23. 線維層板型（fibrolamellar）肝細胞癌、肉腫様肝細胞癌、又は胆管細胞癌と肝細胞癌の混合型であることがわかっている患者。 24. 活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者。 25. 結核（病歴、身体所見、X 線検査所見、及び実施国の標準手順に従った結核検査等により臨床的に評価）又は HIV（ヒト HIV 1/2 抗体陽性）等の活動性感染がある患者。 26. 現在又は治験薬の初回投与前 14 日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者。ただし、以下を除く。 – 鼻腔内ステロイド、吸入ステロイド又は外用ステロイドの投与、あるいは局所的なステロイド注射（例：関節内注射） – prednisone 10 mg/日又は相当量を超えない生理学的用量の全身コルチコステロイドの投与 – 過敏症反応に対する前投薬としてのステロイド（例：CT スキャンの前投薬） 27. 治験薬の初回投与前 30 日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者。注：組入れ後は、治験薬投与中及び治験薬の最終投与 30 日後まで、生ワクチンの接種不可。 28. 妊娠中又は授乳中の女性患者、又は生殖能を有する男性患者又は女性患者で、スクリーニングからデュルバルマブ単剤療法の最終投与 90 日後

表 2　　試験方法の概略（HIMALAYA 試験）

	まで、あるいはデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の最終投与 180 日後まで、有効な避妊法を使用する意思のない患者。投与期間中及びウォッシュアウト期間中に性交を避けることも、患者が受け入れ可能な場合には避妊法として許容される。 29. 割り付けられた投与群にかかわらず、過去にデュルバルマブ及び／又はトレメリムマブ臨床試験でランダム化された、あるいは投与を受けた患者。 30. 治験薬の初回投与前に抗 PD-1 抗体薬、抗 PD-L1 抗体薬又は抗 CTLA-4 抗体薬の投与を受けたことがある患者。
目標症例数	約 1310 例（D 群、T300+D 群及び S 群で各 385 例、組入れ中止前の T75+D 群で 155 例）
使用薬剤	デュルバルマブ：50 mg/mL 静注溶液 トレメリムマブ：20 mg/mL 静注溶液 ソラフェニブ：200 mg 錠
用法及び用量並びに投与期間	D 群（デュルバルマブ 1500 mg 単剤療法） 0 週目からデュルバルマブ 1500 mg の点滴静注を開始し、4 週毎の投与を、確定 PD、許容できない毒性の発現又は中止基準に該当するまで継続した。 T75+D 群（デュルバルマブ 1500 mg＋トレメリムマブ 75 mg 併用療法 4 回投与） 0 週目からデュルバルマブ 1500 mg とトレメリムマブ 75 mg 併用療法を 4 週毎に 4 回実施し、併用療法の最終投与 4 週後からデュルバルマブ 1500 mg 単剤療法の 4 週毎の投与を開始し、確定 PD、許容できない毒性の発現又は中止基準に該当するまで継続した。 治験実施計画書の改訂第 3 版により、T75+D 群への組入れは中止され、中止以前に T75+D 群にランダム割付けされていた患者は、割り付けられた治験薬による治療を確定 PD 又はその他の中止基準に該当するまで継続可能とした。T75+D 群に割り付けられた患者で、全 4 回のトレメリムマブ投与をまだ完了又は開始していない患者については、全ての投与スケジュールを完了するまでデュルバルマブとの併用療法を継続する、又はデュルバルマブ単剤療法のみを継続することを可能とした。 T300+D 群（デュルバルマブ 1500 mg＋トレメリムマブ 300 mg 併用療法 1 回投与） 0 週目にデュルバルマブ 1500 mg とトレメリムマブ 300 mg 併用療法を 1 回実施した。併用療法実施 4 週後からデュルバルマブ 1500 mg 単剤療法の 4 週毎の投与を開始し、確定 PD、許容できない毒性の発現又は中止基準に該当するまで継続した。 S 群（ソラフェニブ 400 mg 1 日 2 回投与） 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）を 1 日 2 回、確定 PD、許容できない毒性の発現又は中止基準に該当するまで経口投与した。副作用管理のための減量は、ソラフェニブの各国の添付文書の指示に従うこととした。ソラフェニブが未承認の国では、400 mg（200 mg 錠を 2 錠）1 日 1 回経口投与とすることを可能

表 2　　試験方法の概略（HIMALAYA 試験）

	とした。更に減量が必要となった場合は、400 mg（200 mg 錠を 2 錠）1 日 1 回の隔日経口投与とすることを可能とした。
治験スケジュール	HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 1 及び表 2～4 を参照。
評価項目	主要評価項目及び重要な副次評価項目： OS 副次評価項目： • ランダム割付け後 18、24 及び 36 か月時点の生存割合 • RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS、TTP、ORR、DCR、16 週時点の DCR、24 週時点の DCR 及び DOR • RECIST version 1.1 及び改変 RECIST を用いた独立中央評価に基づく ORR、最良総合効果及び DOR • PD-L1 の発現度別の OS • PD-L1 の発現度別の RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS、TTP、ORR、DCR、16 週時点の DCR、24 週時点の DCR 及び DOR • EORTC QLQ-C30：全般的な健康状態／QoL、機能尺度（身体）、複数項目の症状尺度（疲労）、単独項目の症状尺度（食欲喪失、悪心）の悪化までの期間 • EORTC QLQ-HCC18：単独項目の症状尺度（肩痛、腹痛、腹部膨満）の悪化までの期間 • デュルバルマブ及びトレメリムバブに対する ADA の出現の有無 • 各投与群におけるデュルバルマブ及びトレメリムマブの血清中濃度及び薬物動態パラメータ 安全性評価項目： 有害事象及び臨床検査値所見
解析方法	原則として、以下の内容に基づき解析を実施した。 • 全ての評価項目について適切な記述統計量を用い、投与群毎に示した。連続変数については、観測数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて集計した。分類変数については、各分類における頻度とその割合を算出した。特に明記しない限り、割合（%）は、各投与群の全症例を分母として算出した。 • ベースライン値は、特に明記しない限り、有効性評価項目ではランダム割付け前の最後の来院で得られたデータ、安全性及び患者報告アウトカムの評価項目では治験薬の初回投与前に得られた最後のデータとした。 本試験では 2 回の中間解析及び最終解析を計画した。 1 回目の中間解析は、投与群あたり 100 例について 32 週間の追跡調査が終了し（ランダム割付けからデータカットオフ時点まで 32 週間以上）、本試験への全ての患者の組入れが完了した時点で実施した（データカットオフ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。1 回目の中間解析の目的は、ORR 及び DOR を指標とし、D 群及び T300+D 群の有効性を評価することであった。

表 2　　試験方法の概略（HIMALAYA 試験）

	2 回目の中間解析は、T300+D 群と S 群で併せて 415 件の OS イベントが発生した時点（イベント発生割合 53%）で実施した（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。2 回目の中間解析の目的は、OS を指標とし、S 群に対する T300+D 群の優越性を評価すること（主要目的）であった。2 回目の中間解析はデータ報告の閾値（T300+D 群と S 群の OS の差が両側有意水準 0.0244 で統計学的に有意）を満たさなかったため、独立データモニタリング委員会は本試験を最終解析まで継続することを推奨した。 最終解析は、T300+D 群と S 群で併せて 555 件の OS イベントが発生した時点（イベント発生割合 71%）で実施した。 OS（主要評価項目及び重要な副次評価項目）の正式な統計解析では、以下の有効性に関する仮説（対立仮説）について検定を行った。 • H_1（主要評価項目）：T300+D 群を S 群と比較して差（優越性）あり • H_2（重要な副次評価項目）：D 群は S 群に対して、非劣性マージン 1.08 で劣性ではない • H_3（重要な副次評価項目）：D 群を S 群と比較して差（優越性）あり T75+D 群では治験実施計画書の改訂第 3 版により組入れを中止したため、正式な統計解析は実施しなかった。
治験実施施設	16 か国、181 施設
治験期間	2017 年 10 月 11 日～2021 年 8 月 27 日（データカットオフ）

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 1 に、解析対象集団を表 3 に示す。

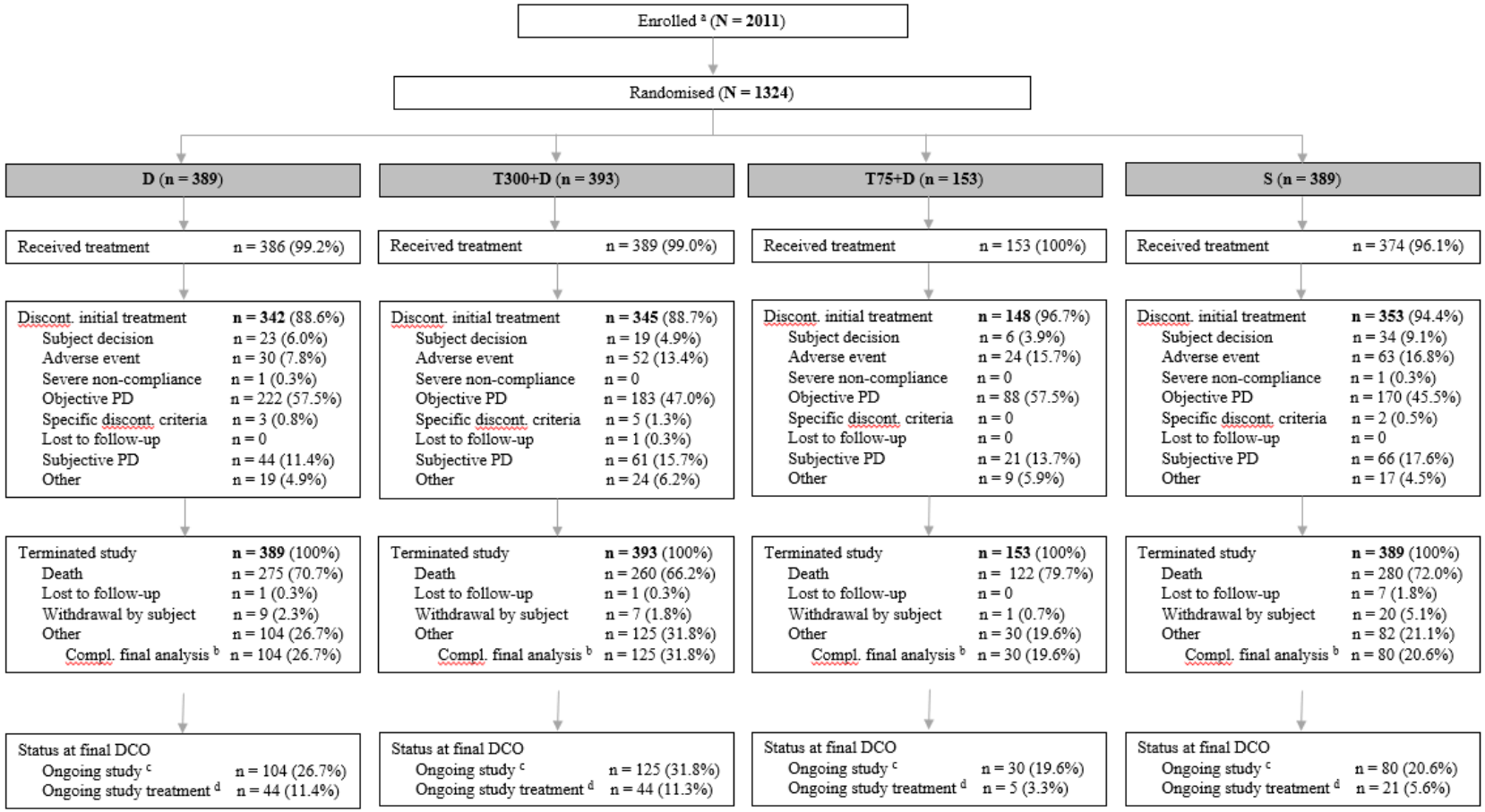
治験薬をランダムに割り付けられた 1324 例のうち、1302 例（98.3%）が治験薬の投与を受けた。

最終データカットオフ時点（2021 年 8 月 27 日）では、ほとんどの患者（91.2%）が治験薬の投与を中止していた。主な中止理由は客観的 PD であり、内訳は D 群 222 例（57.5%）、T300+D 群 183 例（47.0%）、S 群 170 例（45.5%）であった。更に、主観的 PD により中止した患者の割合は D 群 44 例（11.4%）、T300+D 群 61 例（15.7%）、S 群 66 例（17.6%）であった。また、有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は全体で 13.0%であり、T300+D 群（13.4%）及び S 群（16.8%）に比べて D 群（7.8%）で低かった。他の中止理由は投与群間で類似していた。

最終データカットオフ時点で試験を継続中の患者は D 群 104 例（26.7%）、T300+D 群 125 例（31.8%）、S 群 80 例（20.6%）であった。

治験薬をランダムに割り付けられた 1324 例全例が FAS に含まれ、治験薬の投与を受けた 1302 例が安全性解析対象集団に含まれた。

図 1　　患者の内訳（HIMALAYA 試験）



a　Informed consent received. The reported value of 2011 includes 61 rescreened patients who each received a new patient ID code during the rescreening phase per protocol. The actual number of patients enrolled was 1950.

b　Patients confirmed alive in follow-up or on active study treatment at the time of final analysis reported 'study completion' on the disposition eCRF.

c　Patients ongoing in study are the same as patients who completed the final analysis.

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

Compl., completed; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; Discont., discontinued or discontinuation; eCRF, electronic case report form; PD, progressive disease; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 4 から引用

表 3　　解析対象集団（HIMALAYA 試験）

	Number of patients				
	D	T300+D	T75+D	S	Total
Patients randomized to treatment	389	393	153	389	1324
Patients included in the Full Analysis Set [a]	389	393	153	389	1324
Patients included in Safety Analysis Set [b]	388	388	152	374	1302
Patients excluded from Safety Analysis Set	3	4	0	15	22
Did not receive treatment	3	4	0	15	22
Patients included in durvalumab PK Analysis Set [c]	357	348	142	-	847
Patients excluded from durvalumab PK Analysis Set	34	44	10	-	88
Did not receive treatment	3	4	0	-	7
No post-dose data available	31	40	10	-	81
Patients included in tremelimumab PK Analysis Set [c]	-	386	142	-	528
Patients excluded from tremelimumab PK Analysis Set	-	6	12	-	18
Did not receive treatment	-	4	2	-	6
No post-dose data available	-	2	10	-	12
Patients included in durvalumab ADA-Evaluable Set [d]	282	294	108	-	684
Patients excluded from durvalumab ADA-Evaluable Set	109	98	44	-	251
Did not receive durvalumab treatment	3	4	0	-	7
Missing baseline durvalumab ADA result	6	2	4	-	12
Missing post-baseline durvalumab ADA result	100	92	40	-	232
Patients included in tremelimumab ADA-Evaluable Set [e]	-	182	102	-	284
Patients excluded from tremelimumab ADA-Evaluable Set	-	211	51	-	262
Did not receive tremelimumab treatment	-	4	2	-	6

表 3　　解析対象集団（HIMALAYA 試験）

	Number of patients				
	D	T300+D	T75+D	S	Total
Missing baseline tremelimumab ADA result	-	6	3	-	9
Missing post-baseline tremelimumab ADA result	-	201	46	-	247

a　All randomized patients analyzed on an ITT basis.

b　All patients who received at least 1 dose of study treatment.

c　All patients who received at least 1 dose of study treatment and for whom any post-dose data were available.

d　All patients who had non-missing baseline durvalumab ADA result and at least 1 non-missing post-baseline durvalumab ADA result.

e　All patients who had non-missing baseline tremelimumab ADA result and at least 1 non-missing post-baseline tremelimumab ADA result.

Results in categories ‘Patients included in Safety Analysis Set’, ‘Patients included in PK Analysis Set’ and ‘Patients included in ADA-Evaluable Set’ are calculated on basis of actual arm, in other categories on basis of planned arm.

ADA, antidrug antibody; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ITT, intention-to-treat; PK, pharmacokinetics; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14 から引用

2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 4 に、スクリーニング時の疾患特性を表 5 に示す。

FAS における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性並びにスクリーニング時の疾患特性は、試験対象集団である切除不能な進行肝細胞癌患者を代表するものであり、投与群間で全体的に類似していた。

組入れ時の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：18～88 歳）で、男性の割合は 83.7%、アジア（日本を除く）で組み入れられた患者の割合は 40.7%であった。ベースライン時の PD-L1 の発現状況は投与群間で類似しており、ベースライン時の PD-L1 発現が 1%以上の患者の割合は 38.9%であった。ECOG PS は大部分の患者で 0（62.6%）又は 1（37.2%）であった。

スクリーニング時では、HBV 陽性の患者の割合は 30.6%、HCV 陽性の患者の割合は 27.2%、未感染の患者の割合は 42.2%であった。ベースライン時の Child-Pugh 分類が A の患者の割合は 99.5%であった。組入れ時の Barcelona Clinic Liver Cancer 病期分類が B 期の患者の割合は 19.2%、C 期の患者の割合は 80.8%であった。層別因子（肝疾患の病因［スクリーニング時のウイルス検査に基づく］、大血管侵襲、ECOG PS）は投与群間で類似していた。

表 4　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（HIMALAYA 試験、FAS）

	N (%) of patients				
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	T75+D (N = 153)	S (N = 389)	Total (N = 1324)
Age (years)					
n	389	393	153	389	1324
Mean	62.6	63.0	63.4	63.5	63.1
SD	11.47	11.65	12.03	11.12	11.48
Median	64.0	65.0	65.0	64.0	64.0
Min	20	22	18	18	18
Max	86	86	85	88	88
Age group (years,) n (%)					
< 65	203 (52.2)	195 (49.6)	74 (48.4)	195 (50.1)	667 (50.4)
≥ 65 to < 75	130 (33.4)	145 (36.9)	55 (35.9)	137 (35.2)	467 (35.3)
≥ 75	56 (14.4)	53 (13.5)	24 (15.7)	57 (14.7)	190 (14.4)
Total	389 (100)	393 (100)	153 (100)	389 (100)	1324 (100)
Sex, n (%)					
Male	323 (83.0)	327 (83.2)	121 (79.1)	337 (86.6)	1108 (83.7)
Female	66 (17.0)	66 (16.8)	32 (20.9)	52 (13.4)	216 (16.3)
Total	389 (100)	393 (100)	153 (100)	389 (100)	1324 (100)
Race, n (%)					
White	160 (41.1)	182 (46.3)	70 (45.8)	179 (46.0)	591 (44.6)
Black or African American	2 (0.5)	7 (1.8)	4 (2.6)	10 (2.6)	23 (1.7)
Asian	212 (54.5)	195 (49.6)	75 (49.0)	189 (48.6)	671 (50.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.1)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
Other	15 (3.9)	7 (1.8)	4 (2.6)	5 (1.3)	31 (2.3)
Missing	0	1 (0.3)	0	6 (1.5)	7 (0.5)
Total	389 (100)	393 (100)	153 (100)	389 (100)	1324 (100)
Ethnic group, n (%)					
Hispanic or Latino	13 (3.3)	21 (5.3)	11 (7.2)	21 (5.4)	66 (5.0)
Not Hispanic or Latino	376 (96.7)	372 (94.7)	142 (92.8)	362 (93.1)	1252 (94.6)
Missing	0	0	0	6 (1.5)	6 (0.5)
Total	389 (100)	393 (100)	153 (100)	389 (100)	1324 (100)
Region group, n (%)					
Asia (except Japan)	167 (42.9)	156 (39.7)	60 (39.2)	156 (40.1)	539 (40.7)
Rest of world (includes Japan)	222 (57.1)	237 (60.3)	93 (60.8)	233 (59.9)	785 (59.3)
Total	389 (100)	393 (100)	153 (100)	389 (100)	1324 (100)
Weight group (kg), n (%)					
< 70	218 (56.0)	190 (48.3)	82 (53.6)	202 (51.9)	692 (52.3)
≥ 70 – < 90	130 (33.4)	158 (40.2)	56 (36.6)	137 (35.2)	481 (36.3)
≥ 90	41 (10.5)	45 (11.5)	15 (9.8)	50 (12.9)	151 (11.4)
Missing					
BMI group (kg/m^2)					

表 4　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（HIMALAYA 試験、FAS）

	N (%) of patients				
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	T75+D (N = 153)	S (N = 389)	Total (N = 1324)
< 18.5	15 (3.9)	19 (4.8)	5 (3.3)	17 (4.4)	56 (4.2)
≥ 18.5 – < 25.0	210 (54.0)	188 (47.8)	78 (51.0)	195 (50.1)	671 (50.7)
≥ 25.0 – < 30.0	114 (29.3)	128 (32.6)	51 (33.3)	125 (32.1)	418 (31.6)
≥ 30.0	47 (12.1)	56 (14.2)	19 (12.4)	48 (12.3)	170 (12.8)
PD-L1 status [a]					
Positive	154 (39.6)	148 (37.7)	65 (42.5)	148 (38.0)	515 (38.9)
Negative	190 (48.8)	189 (48.1)	79 (51.6)	181 (46.5)	639 (48.3)
Randomized but not treated [b]	3 (0.8)	4 (1.0)	0	15 (3.9)	22 (1.7)
Missing [c]	42 (10.8)	52 (13.2)	9 (5.9)	45 (11.6)	148 (11.2)
Alcohol use n (%)					
Never	150 (38.6)	162 (41.2)	55 (35.9)	147 (37.8)	514 (38.8)
Current	62 (15.9)	54 (13.7)	24 (15.7)	60 (15.4)	200 (15.1)
Former	176 (45.2)	176 (44.8)	73 (47.7)	182 (46.8)	607 (45.8)
Missing	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	0	3 (0.2)

a PD-L1 expression level is based on the TIP score method as: PD-L1 positive (TIP ≥ 1%) or PD-L1 negative (TIP < 1%).

b Baseline PD-L1 results are not available for patients who were randomized but not treated.

c Missing PD-L1 may be due to the following reasons: screening sample not tested, screening sample not evaluable for TIP score, or screening sample not provided by site.

Baseline is the last assessment prior to the intake of the first dose of any study treatment.

BMI, body mass index; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FAS, Full Analysis Set; Max, maximum; Min, minimum; N, number of patients in treatment group; n, number of patients included in analysis; PD-L1, programmed cell death ligand 1; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SD, standard deviation; TIP, tumor immune percentage; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

表 5　スクリーニング時の疾患特性（HIMALAYA 試験、FAS）

	Number (%) of patients				
	D (N = 389)	**T300+D (N = 393)**	**T75+D (N = 153)**	**S (N = 389)**	**Total (N = 1324)**
ECOG performance status at screening					
0	244 (62.7)	246 (62.6)	100 (65.4)	239 (61.4)	829 (62.6)
1	145 (37.3)	147 (37.4)	53 (34.6)	148 (38.0)	493 (37.2)
2	0	0	0	1 (0.3) [a]	1 (0.1)
Missing	0	0	0	1 (0.3) [b]	1 (0.1)
BCLC score					
B	80 (20.6)	77 (19.6)	31 (20.3)	66 (17.0)	254 (19.2)
C	309 (79.4)	316 (80.4)	122 (79.7)	323 (83.0)	1070 (80.8)
Virology status at screening					
HBV	119 (30.6)	122 (31.0)	45 (29.4)	119 (30.6)	405 (30.6)
HCV	107 (27.5)	110 (28.0)	39 (25.5)	104 (26.7)	360 (27.2)
Other	163 (41.9)	161 (41.0)	69 (45.1)	166 (42.7)	559 (42.2)
Fibrosis score					
F0	102 (26.2)	121 (30.8)	45 (29.4)	115 (29.6)	383 (28.9)
F1	121 (31.1)	113 (28.8)	48 (31.4)	101 (26.0)	383 (28.9)
Missing	166 (42.7)	159 (40.5)	60 (39.2)	173 (44.5)	558 (42.1)
Child-Pugh Classification					
A	388 (99.7)	392 (99.7)	152 (99.3)	386 (99.2)	1318 (99.5)
B	1 (0.3) [c]	0	1 (0.7)	3 (0.8)	5 (0.4)
C	0	0	0	0	0
Missing	0	1 (0.3) [d]	0	0	1 (0.1)
AFP					
< 400 ng/ml	247 (63.5)	243 (61.8)	98 (64.1)	256 (65.8)	844 (63.7)
≥ 400 ng/ml	137 (35.2)	145 (36.9)	51 (33.3)	124 (31.9)	457 (34.5)
Missing	5 (1.3)	5 (1.3)	4 (2.6)	9 (2.3)	23 (1.7)
MVI					
Yes	94 (24.2)	103 (26.2)	36 (23.5)	100 (25.7)	333 (25.2)
No	295 (75.8)	290 (73.8)	117 (76.5)	289 (74.3)	991 (74.8)
EHS					
Yes	212 (54.5)	209 (53.2)	83 (54.2)	203 (52.2)	707 (53.4)
No	176 (45.2)	182 (46.3)	69 (45.1)	185 (47.6)	612 (46.2)
Missing	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.7)	1 (0.3)	5 (0.4)
MVI = Yes and/or EHS = Yes [e]	255 (65.6)	263 (66.9)	99 (64.7)	251 (64.5)	868 (65.6)
MVI = No and EHS = No	133 (34.2)	128 (32.6)	53 (34.6)	137 (35.2)	451 (34.1)

a Patient's ECOG PS was normal (0) at screening but deteriorated to 2 at randomization, while Child-Pugh score was A at screening but B at randomization. The patient did not receive study treatment.

b ECOG assessment was not performed at screening. At Cycle 1 ECOG PS was normal (0).

c Child-Pugh score was B at screening. However, patient was confirmed eligible with Child-Pugh score A at randomization.

d Child-Pugh assessment was not performed at screening. At Cycle 1 Child-Pugh score was 10 (C).

e Includes all patients with "MVI=Yes and EHS= No/Missing", "MVI=No/Missing and EHS=Yes", and "MVI=Yes and EHS=Yes".

AFP, alpha-fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHS, extrahepatic spread; FAS, Full Analysis Set; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients in treatment group; PS, performance status; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

2.7.6.2.1.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.1.2.3.1　主要評価項目及び重要な副次評価項目：全生存期間（OS）

OS の最終データカットオフ時点における死亡例は、T300+D 群と S 群で計 555 例（イベント発現割合 71%）、D 群と S 群で計 573 例（イベント発現割合 74%）であった。死亡前に打ち切りとなった患者は D 群で 109 例（28.0%）、T300+D 群で 131 例（33.3%）、S 群で 96 例（24.7%）であった。

T300+D 群と S 群の比較

OS を表 6 に、T300+D 群及び S 群における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2 に、T300+D 群及び S 群における OS の区分毎の HR を表 7 に、OS の部分集団解析を表 8 に示す。

T300+D 群では、S 群と比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が持続的に認められ、IWRS による層別因子で調整した HR は 0.78（96.02% CI：0.65, 0.93、層別ログランク検定による両側 $p = 0.0035$）であった。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は、S 群（13.8 か月）と比べて T300+D 群（16.4 か月）が 2.7 か月長かった。OS の Kaplan-Meier 曲線はランダム割付け後約 4 か月時点で乖離し始め、その後は追跡調査期間を通して乖離が持続した。24 か月時点の生存割合は T300+D 群で 40.5%、S 群で 32.6%、36 か月時点の生存割合は T300+D 群で 30.7%、S 群で 20.2%であった。

36 か月時点の生存割合については第 I 種の過誤を制御した正式な検定は実施していないが、事後解析における 36 か月時点の生存割合は S 群と比べて T300+D 群で統計学的に有意に高かった（$p < 0.0029$、有意水準 5%）。

事後解析として算出した T300+D 群及び S 群における OS の区分毎の HR において、Kaplan-Meier 曲線の乖離が始まる 4 か月時点までは、T300+D 群における投与初期の課題は認められず、4 か月時点以降に認められた治療効果を併せると、データ全体では S 群と比べて T300+D 群で統計学的に有意な OS の延長が示された。

事前に規定したほとんどの部分集団で、OS の HR の点推定値は全体集団の HR の 95% CI に含まれており、S 群と比べて T300+D 群で OS の延長が一貫して認められた。女性及び HCV 陽性の部分集団では OS の HR が 1 を上回っていた。女性の部分集団では、S 群に対する T300+D 群の OS の HR の 95% CI が広く、患者数が少ないこと（各群 100 例未満）が影響していると考えられ

た。HCV 陽性の部分集団では、部分集団内のベースライン時の共変量の事後解析で、投与群間の予後因子の不均衡が示唆された。本試験では個別の部分集団の評価のための十分な患者数を確保しておらず、部分集団解析における多重性の調整は実施しなかった。

表 6　　OS（HIMALAYA 試験、FAS）

	Number (%) of patients			
	D (N = 389)	**T300+D (N = 393)**	**T75+D [a] (N = 153)**	**S (N = 389)**
Median OS (months) [b]	16.56	16.43	16.36	13.77
95% CI for median OS [b]	14.06 - 19.12	14.16 - 19.58	12.39 - 19.65	12.25 - 16.13
Deaths, n (%)	280 (72.0)	262 (66.7)	123 (80.4)	293 (75.3)
Censored patients, n (%)	109 (28.0)	131 (33.3)	30 (19.6)	96 (24.7)
Still in survival follow-up [c]	0	0	0	0
Terminated prior to death [d]	109 (28.0)	131 (33.3)	30 (19.6)	96 (24.7)
Lost to follow-up	1 (0.3)	1 (0.3)	0	7 (1.8)
Withdrawn consent	4 (1.0)	5 (1.3)	0	10 (2.6)
Study completion[c]	104 (26.7)	125 (31.8)	30 (19.6)	79 (20.3)
OS rate at 12 months (%) [b]	59.3	60.2	59.5	56.2
95% CI for OS rate at 12 months [b]	54.2 - 64.0	55.2 - 64.9	51.3 - 66.8	51.0 - 61.0
OS rate at 18 months (%) [b]	47.4	48.7	46.4	41.5
95% CI for OS rate at 18 months [b]	42.4 - 52.3	43.6 - 53.5	38.4 - 54.1	36.5 - 46.4
OS rate at 24 months (%) [b]	39.6	40.5	37.3	32.6
95% CI for OS rate at 24 months [b]	34.8 - 44.5	35.6 - 45.3	29.6 - 44.9	27.9 - 37.4
OS rate at 36 months (%) [b]	24.7	30.7	22.9	20.2
95% CI for OS rate at 36 months [b]	20.0 - 29.8	25.8 - 35.7	16.6 - 29.8	15.8 - 25.1
HR [e]	0.86	0.78	-	-
95% CI for HR [e]	0.73 - 1.02	0.66 - 0.92	-	-
95.67% CI for HR [e, f]	0.73 - 1.03	-	-	-
96.02% CI for HR [e, f]	-	0.65 -0.93	-	-
2-sided p-value [f, g]	0.0674	0.0035	-	-
Median (95% CI) duration of follow-up in all patients (months) [h]	32.56 (31.57 - 33.71)	33.18 (31.74 - 34.53)	37.82 (36.14 - 39.49)	32.23 (30.42 - 33.71)
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months) [i]	31.61 (1.91 - 45.70)	32.36 (6.18 - 42.84)	37.06 (34.07 - 44.22)	30.36 (0.03 - 43.60)

a Comparisons cannot be drawn between the T75+D arm and any other treatment arm as enrollment closure in the T75+D arm led to a difference in data maturity and duration of follow-up.

b Calculated using the KM technique.

c Patients confirmed alive in follow-up or on active study treatment at the time of final analysis reported 'study completion' on the disposition eCRF. Includes patients known to be alive at DCO.

d Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

e Analysis performed using Cox proportional hazards model adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs others), ECOG (0 vs 1), and MVI (yes vs no). Values of the variables used for adjustment were obtained from IVRS. A HR < 1 favors IO treatment arms to be associated with a longer OS than sorafenib.

f The adjusted alpha levels for the 2-sided superiority test of T300+D vs S and CI the for T300+D vs S and one-sided non-inferiority test of D vs S were derived based on the exact number of OS events for each comparison using the Lan and DeMets approach that approximates the O'Brien Fleming spending function.

g Analysis performed using stratified log-rank test adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs others), ECOG (0 vs 1), and MVI (yes vs no). The values of the stratification factors were obtained from IWRS.

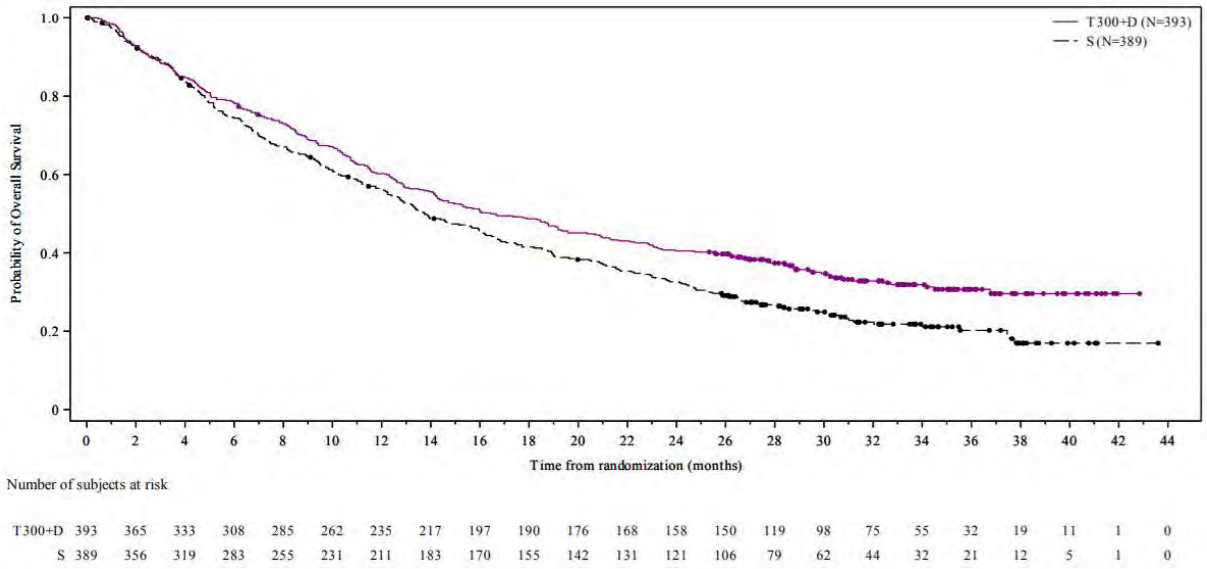
h Calculated using the reverse KM technique (with censor indicator reversed).

i Median for duration of follow-up is the arithmetic median.

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF, electronic case report form; FAS, Full Analysis Set; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; IO, immuno-oncology; IVRS, interactive voice response system; IWRS, interactive web response system; KM, Kaplan-Meier; MVI, macrovascular invasion; N, total number of patients; n, number of patients included in analysis; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 24 から引用

図 2　T300+D 群及び S 群における OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS）



FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 5 から引用

表 7　　T300+D 群及び S 群における OS の区分毎のハザード比（HIMALAYA 試験、FAS）

	T300+D vs S Piecewise HR	
	Model 1	Model 2
0-4 months	0.93 (0.65, 1.31)	0.87 (0.68, 1.11)
4-9 months	0.81 (0.57, 1.14)	
> 9 months	0.70 (0.56, 0.89)	0.70 (0.56, 0.89)

FAS, Full Analysis Set; HR, hazard ratio; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

表 8　　OS の部分集団解析（HIMALAYA 試験、FAS）

Subgroup	Treatment arm	N	Number (%) of events	HR for comparison to D [a]	95% CI for comparison to D	HR for comparison to S [b]	95% CI for comparison to S
All patients	D	389	280 (72.0)	-	-	0.86	0.73, 1.02
	T300+D	393	262 (66.7)	0.90	0.76, 1.07	0.78	0.66, 0.92
	S	389	293 (75.3)	-	-	-	-
Sex: Male	D	323	234 (72.4)	-	-	0.86	0.72, 1.03
	T300+D	327	211 (64.5)	0.85	0.70, 1.02	0.73	0.61, 0.88
	S	337	255 (75.7)	-	-	-	-
Sex: Female	D	66	46 (69.7)	-	-	0.84	0.55, 1.29
	T300+D	66	51 (77.3)	1.21	0.81, 1.81	1.02	0.67, 1.56
	S	52	38 (73.1)	-	-	-	-
Age at randomization: < 65 years	D	203	149 (73.4)	-	-	0.88	0.70, 1.11
	T300+D	195	134 (68.7)	0.93	0.73, 1.17	0.82	0.65, 1.04
	S	195	146 (74.9)	-	-	-	-
Age at randomization: ≥ 65 years	D	186	131 (70.4)	-	-	0.83	0.66, 1.06
	T300+D	198	128 (64.6)	0.88	0.69, 1.12	0.73	0.58, 0.93
	S	194	147 (75.8)	-	-	-	-
PD-L1 expression: Positive	D	154	107 (69.5)	-	-	0.87	0.66, 1.13
	T300+D	148	101 (68.2)	0.98	0.74, 1.29	0.85	0.65, 1.11
	S	148	110 (74.3)	-	-	-	-
PD-L1 expression: Negative	D	190	141 (74.2)	-	-	0.93	0.73, 1.17
	T300+D	189	128 (67.7)	0.89	0.70, 1.13	0.83	0.65, 1.05
	S	181	138 (76.2)	-	-	-	-
Etiology of liver disease: HBV	D	119	91 (76.5)	-	-	0.78	0.58, 1.04
	T300+D	122	82 (67.2)	0.83	0.61, 1.11	0.64	0.48, 0.86
	S	119	98 (82.4)	-	-	-	-

表 8　　OS の部分集団解析（HIMALAYA 試験、FAS）

Subgroup	Treatment arm	N	Number (%) of events	HR for comparison to D [a]	95% CI for comparison to D	HR for comparison to S [b]	95% CI for comparison to S
Etiology of liver disease: HCV	D	107	73 (68.2)	-	-	1.05	0.75, 1.48
	T300+D	110	73 (66.4)	1.01	0.73, 1.40	1.06	0.76, 1.49
	S	104	64 (61.5)	-	-	-	-
Etiology of liver disease: Others	D	163	116 (71.2)	-	-	0.82	0.64, 1.05
	T300+D	161	107 (66.5)	0.90	0.69, 1.17	0.74	0.57, 0.95
	S	166	131 (78.9)	-	-	-	-
ECOG PS at baseline: 0	D	237	160 (67.5)	-	-	0.87	0.70, 1.09
	T300+D	244	147 (60.2)	0.90	0.72, 1.13	0.79	0.63, 0.98
	S	241	168 (69.7)	-	-	-	-
ECOG PS at baseline: 1	D	150	120 (80.0)	-	-	0.85	0.66, 1.10
	T300+D	148	114 (77.0)	0.86	0.67, 1.11	0.74	0.57, 0.95
	S	147	124 (84.4)	-	-	-	-
MVI: Yes	D	94	75 (79.8)	-	-	0.85	0.62, 1.17
	T300+D	103	78 (75.7)	0.92	0.67, 1.26	0.78	0.57, 1.07
	S	100	83 (83.0)	-	-	-	-
MVI: No	D	295	205 (69.5)	-	-	0.87	0.72, 1.05
	T300+D	290	184 (63.4)	0.88	0.72, 1.08	0.77	0.63, 0.93
	S	289	210 (72.7)	-	-	-	-
EHS: Yes	D	212	161 (75.9)	-	-	0.79	0.64, 0.98
	T300 + D	209	146 (69.9)	0.84	0.67, 1.06	0.67	0.53, 0.84
	S	203	160 (78.8)	-	-	-	-
EHS: No	D	176	118 (67.0)	-	-	0.90	0.70, 1.15
	T300 + D	182	114 (62.6)	0.97	0.75, 1.25	0.87	0.67, 1.11
	S	185	133 (71.9)	-	-	-	-

表 8　　OS の部分集団解析（HIMALAYA 試験、FAS）

Subgroup	Treatment arm	N	Number (%) of events	HR for comparison to D [a]	95% CI for comparison to D	HR for comparison to S [b]	95% CI for comparison to S
MVI = Yes and/or EHS = Yes	D	255	194 (76.1)	-	-	0.82	0.67, 1.00
	T300 + D	263	186 (70.7)	0.89	0.72, 1.08	0.73	0.59, 0.89
	S	251	196 (78.1)	-	-	-	-
MVI = No and EHS = No	D	133	85 (63.9)	-	-	0.88	0.65, 1.18
	T300 + D	128	74 (57.8)	0.90	0.65, 1.22	0.79	0.58, 1.06
	S	137	97 (70.8)	-	-	-	-
Region: Asia (except Japan)	D	167	129 (77.2)	-	-	0.89	0.69, 1.14
	T300 + D	156	103 (66.0)	0.80	0.61, 1.03	0.71	0.54, 0.92
	S	156	123 (78.8)	-	-	-	-
Region: Rest of the world (includes Japan)	D	222	151 (68.0)	-	-	0.84	0.67, 1.04
	T300 + D	237	159 (67.1)	0.99	0.79, 1.23	0.82	0.66, 1.02
	S	233	170 (73.0)	-	-	-	-
AFP at baseline: < 400 ng/ml	D	174	112 (64.4)	-	-	0.78	0.61, 1.01
	T300 + D	167	109 (65.3)	1.04	0.80, 1.36	0.82	0.63, 1.05
	S	182	130 (71.4)	-	-	-	-
AFP at baseline: ≥ 400 ng/ml	D	101	80 (79.2)	-	-	0.73	0.53, 1.03
	T300 + D	98	70 (71.4)	0.87	0.63, 1.21	0.64	0.45, 0.91
	S	71	60 (84.5)	-	-	-	-
BCLC score: B	D	80	49 (61.3)	-	-	0.92	0.61, 1.39
	T300 + D	77	44 (57.1)	0.95	0.63, 1.42	0.87	0.57, 1.33
	S	66	44 (66.7)	-	-	-	-
BCLC score: C	D	309	231 (74.8)	-	-	0.86	0.72, 1.03
	T300 + D	316	218 (69.0)	0.88	0.73, 1.06	0.76	0.63, 0.91
	S	323	249 (77.1)	-	-	-	-

a　A HR < 1 favors tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

b　A HR < 1 favors IO treatment arm.

For the “All patients” analysis: same model as the main analysis. For the subgroup analysis: HR and 95% CI were estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and using the Efron method to control for ties. HR and 95% CI were not calculated if the subgroup level had less than 20 events.

PD-L1 expression level is based on the TIP score method as: PD-L1 Positive (TIP ≥ 1%) or PD-L1 Negative (TIP < 1%).

Values for stratification factors, etiology of liver disease and MVI were obtained from the pathology at screening eCRF. Values of ECOG were obtained from eCRF. Others (for etiology of liver disease) was defined as no active viral hepatitis identified.

AFP, alpha-fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF, electronic case report form; EHS, extrahepatic spread; FAS, Full Analysis Set; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; IO, immuno-oncology; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients in treatment arm; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PS, performance status; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W; TIP, tumor immune percentage.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 25 から引用

D 群と S 群の比較

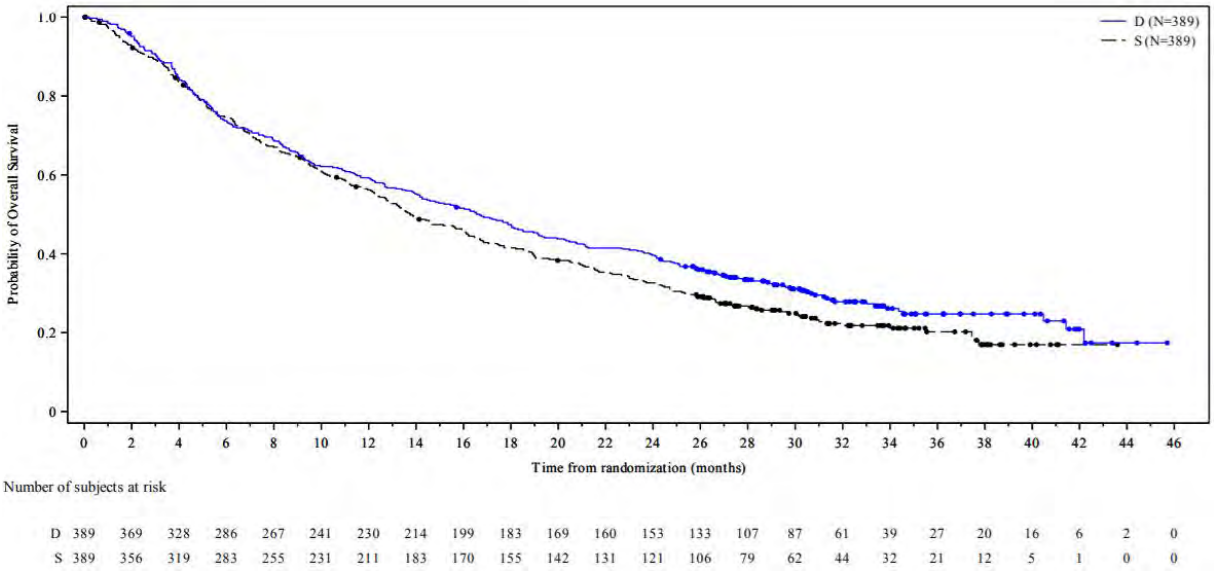
D 群及び S 群における OS の Kaplan-Meier 曲線を図 3 に、D 群及び S 群における OS の区分毎の HR を表 9 に示す。

重要な副次目的である D 群と S 群の OS の比較では、IWRS による層別因子で調整した HR は 0.86（95.67% CI：0.73, 1.03）であり、95.67% CI の上限が事前に規定した非劣性マージン 1.08 を下回ったため、S 群に対する D 群の非劣性が示された。一方、S 群に対する D 群の優越性は認められなかった（p = 0.0674）。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は、D 群で 16.6 か月、S 群で 13.8 か月であった。24 か月時点の生存割合は D 群で 39.6%、S 群で 32.6%、36 か月時点の生存割合は D 群で 24.7%、S 群で 20.2%であった。

D 群と S 群の OS の Kaplan-Meier 曲線はランダム割付け後約 9 か月時点まで重なっていたが、9 か月時点以降は乖離（D 群で良好）が持続した。Kaplan-Meier 曲線の乖離が認められた 9 か月時点前後の治療効果に時変共変量を適用した事後解析では、OS の HR は乖離前（0～9 か月）で 0.98、乖離後（9 か月より後）で 0.77 であり、比例性を示さないことが示唆された。D 群及び S 群の 26 か月時点までの追跡調査が調査期間として十分であることを考慮すると、D 群及び S 群の Kaplan-Meier 推定量は安定していると考えられる。

HCV 陽性の部分集団を除き、事前に規定した全ての部分集団で OS の HR の点推定値は全体集団の HR の 95% CI に含まれており、S 群に対する D 群の OS での非劣性が一貫して認められた。HCV 陽性の部分集団では、部分集団内のベースライン時の共変量の事後解析で、投与群間の予後因子の不均衡が示唆された。本試験では個別の部分集団の評価のための患者数を確保しておらず、部分集団解析における多重性の調整は実施しなかった。

図 3　　D 群及び S 群における OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS）



D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily.
HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

表 9　D 群及び S 群における OS の区分毎のハザード比（HIMALAYA 試験、FAS）

	D vs S Piecewise HR	
	Model 1	Model 2
0-4 months	0.94 (0.66, 1.34)	0.98 (0.77, 1.24)
4-9 months	1.01 (0.73, 1.40)	
> 9 months	0.77 (0.61, 0.97)	0.77 (0.61, 0.97)

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; FAS, Full Analysis Set; HR, hazard ratio; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 23 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2　副次評価項目

2.7.6.2.1.2.3.2.1　客観的奏効率（ORR）

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR を表 10 に示す。

最終データカットオフ時点では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR は D 群で 17.0%、T300+D 群で 20.1%、S 群で 5.1%であった。

T300+D 群及び D 群では、S 群と比べて ORR が高く、S 群に対するオッズ比は T300+D 群で 4.69（95% CI：2.85, 8.04、p < 0.0001［名目上］）、D 群で 3.80（95% CI：2.29, 6.57、p < 0.0001［名目上］）であった。なお、本試験では ORR の検定のための患者数を確保しておらず、多重性の調整は実施しなかった。

表 10　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR（HIMALAYA 試験、FAS）

Treatment arm	N	Number of patients with response [a]	Response rate (%)	Comparison between arms		
				Odds ratio	95% CI	2-sided p-value
D	389	66 (17.0)	17.0	3.80	2.29, 6.57	<0.0001
T300+D	393	79 (20.1)	20.1	4.69	2.85, 8.04	<0.0001
T75+D	153	26 (17.0)	17.0	-	-	-
S [b]	389	20 (5.1)	5.1	-	-	-

a　Responses include only confirmed responses.

b　Comparator arm for the odds ratio is S.

The analysis was performed using a logistic regression model adjusted for treatment with factors for etiology of liver disease, ECOG PS, and MVI.

An odds ratio > 1 favors IO treatment arms.

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FAS, Full Analysis Set; IO, immuno-oncology; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients in treatment arm; PS, performance status; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 26 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.2 最良総合効果

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく非確定最良総合効果を表 11 に、T300+D 群及び S 群における確定最良総合効果別の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 4 に、D 群及び S 群における確定最良総合効果別の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 5 に示す。

FAS では、治験責任（分担）医師評価に基づく最良総合効果が CR 又は PR（非確定奏効を含む）であった患者の割合は T300+D 群で 23.9%、D 群で 18.5%、S 群で 6.7%であった。CR はデュルバルマブを投与した各群のみで認められ、D 群で 7 例（1.8%）、T300+D 群で 13 例（3.3%）であった。最良総合効果が PR であった患者の割合は、S 群（26 例［6.7%］）と比べて T300+D 群（81 例［20.6%］）及び D 群（65 例［16.7%］）が高かった。

T300+D 群及び S 群における治験責任（分担）医師評価に基づく確定最良総合効果別の OS の部分集団解析では、最良総合効果と OS の相関が認められ、OS は CR/PR、SD、PD の順で長かった。重要な点として、最良総合効果が PD であった患者における OS は、S 群と比べて T300+D 群が長かった。D 群及び S 群における最良総合効果別の OS の部分集団解析でも同様の結果が得られた。

表 11 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく非確定最良総合効果（HIMALAYA 試験、FAS）

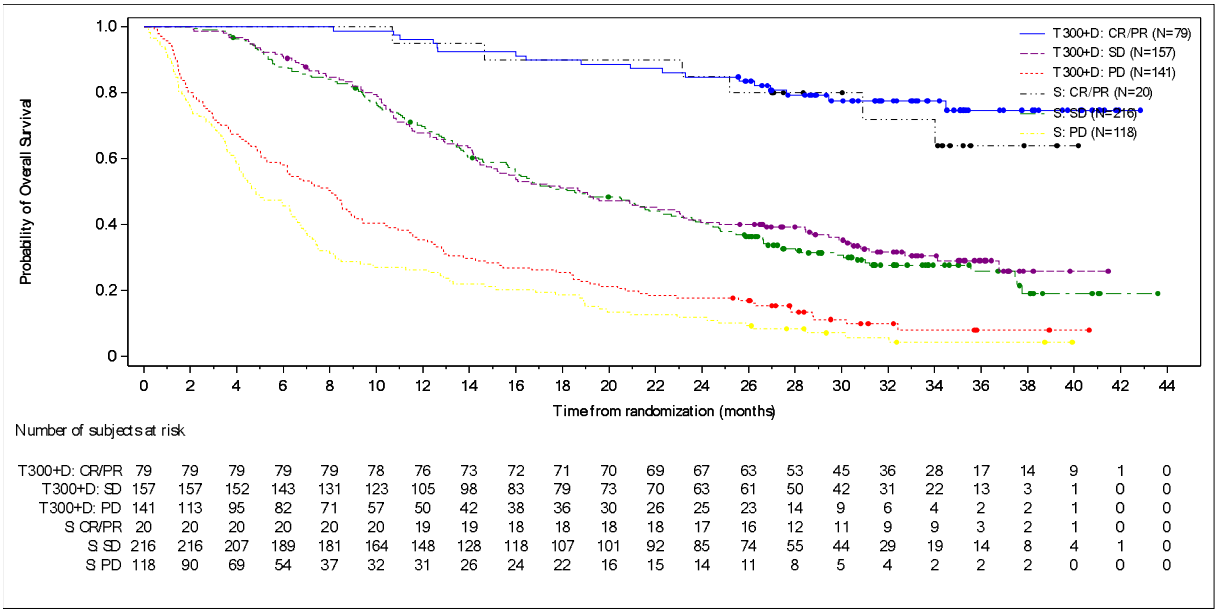
Response status	BOR [a]	Number (%) of patients			
		D (N = 389)	**T300+D** (N = 393)	**T75+D** (N = 153)	**S** (N = 389)
Response	Total	72 (18.5)	94 (23.9)	27 (17.6)	26 (6.7)
	Complete response [a]	7 (1.8)	13 (3.3)	3 (2.0)	0
	Partial response [a]	65 (16.7)	81 (20.6)	24 (15.7)	26 (6.7)
Non-response	Total	317 (81.5)	299 (76.1)	126 (82.4)	363 (93.3)
	Stable disease	141 (36.2)	142 (36.1)	62 (40.5)	210 (54.0)
	Progression	160 (41.1)	141 (35.9)	62 (40.5)	118 (30.3)
	RECIST progression	143 (36.8)	117 (29.8)	58 (37.9)	91 (23.4)
	Death	17 (4.4)	24 (6.1)	4 (2.6)	27 (6.9)
	Not evaluable	16 (4.1)	16 (4.1)	2 (1.3)	35 (9.0)

a Response did not require confirmation.

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; N, number of patients in treatment arm; Q4W; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 28 から引用

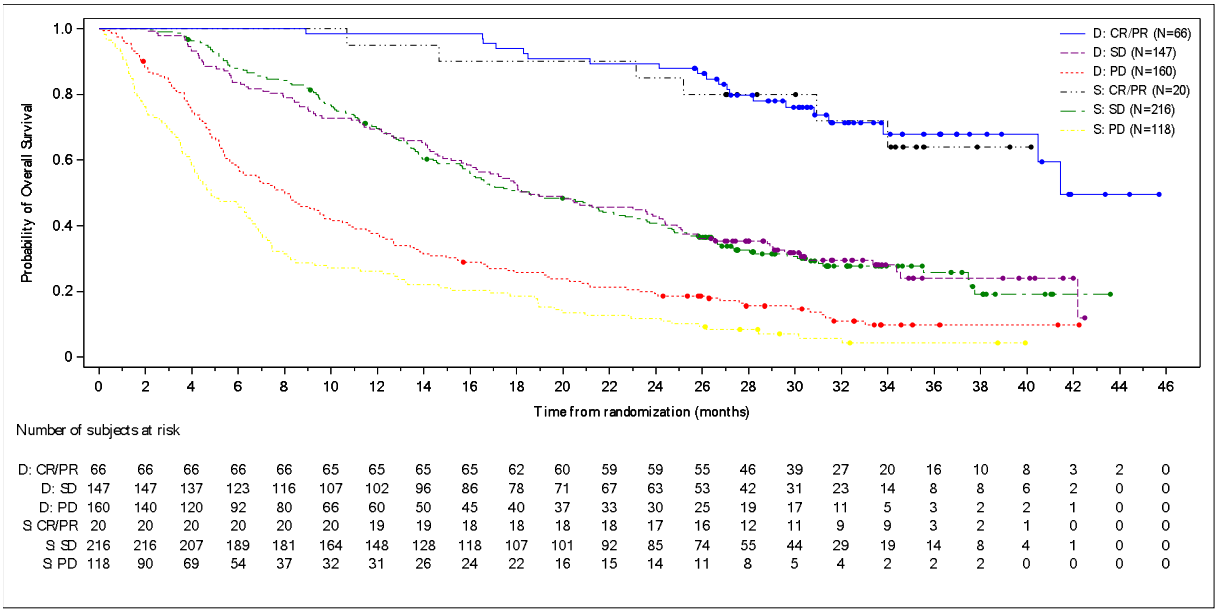
図 4　　T300+D 群及び S 群における確定最良総合効果別の OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS）



CR/PR, complete response/partial response; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; PD, progressive disease; S, sorafenib 400 mg twice daily; SD, stable disease; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 10 から引用

図 5　　D 群及び S 群における確定最良総合効果別の OS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS）



CR/PR, complete response/partial response; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; FAS, Full Analysis Set; PD, progressive disease; S, sorafenib 400 mg twice daily; SD, stable disease.
HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 11 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.3　奏効期間（DOR）及び奏効までの期間（TTR）

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定奏効例における DOR 及び TTR を表 12 に示す。

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定奏効例における DOR の中央値は、D 群（16.8 か月）及び S 群（18.4 か月）と比べて T300+D 群（22.3 か月）が長かった。DOR の 75%点についても S 群に対する T300+D 群及び D 群（いずれも未到達）のベネフィットが認められた。

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定奏効例における TTR の中央値は、S 群（3.8 か月）と比べて T300+D 群（2.2 か月）及び D 群（2.1 か月）が約 1 か月短かった。

表 12　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定奏効例における DOR 及び TTR（HIMALAYA 試験、FAS）

	Number (%) of patients			
	D (N = 66)	T300+D (N = 79)	T75+D (N = 26)	S (N = 20)
Number of responders who subsequently progressed or died	38	44	21	13
Duration of response from onset of response (months) [a, b]				
Median	16.82	22.34	14.75	18.43
25th percentile	7.43	8.54	7.46	6.51
75th percentile	NR	NR	23.98	25.99
Percentage remaining in response [b]				
6 months	81.8	82.3	84.0	78.9
12 months	57.8	65.8	55.3	63.2
Time to onset of response from randomization (months)				
Median	2.09	2.17	2.02	3.78
25th percentile	1.87	1.84	1.87	1.89
75th percentile	3.98	3.98	3.71	8.44

a Duration of response is the time from the first documentation of complete response/partial response until the date of progression, death, or the last evaluable RECIST assessment for patients that do not progress.

b Calculated using KM technique.

One month is calculated as 30.4375 days.

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; FAS, Full Analysis Set; KM, Kaplan-Meier; N, number of patients in treatment arm; NR, not reached; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 30 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.4　無増悪生存期間（PFS）

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS を表 13 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 6 に示す。

PFS は多重検定手順に含めていないため、多重性の調整は実施せず、名目上の有意水準 5%で統計学的検定を実施した。最終データカットオフ時点では、PD が認められなかった患者の割合は D 群（8.2%）及び S 群（4.9%）と比べて T300+D 群（12.5%）が高かった。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は D 群で 3.7 か月、T300+D 群で 3.8 か月、S 群で 4.1 か月であり、S 群に対する HR は T300+D 群で 0.90（95% CI：0.77, 1.05、p = 0.1625）、D 群で 1.02（95% CI：0.88, 1.19、p = 0.7736）であった。

表 13 RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS（HIMALAYA 試験、FAS）

	Number (%) of patients			
	D (N = 389)	**T300+D (N = 393)**	**T75+D (N = 153)**	**S (N = 389)**
Median PFS (months) [a]	3.65	3.78	3.65	4.07
95% CI for median PFS [a]	3.19 - 3.75	3.68 - 5.32	2.79 - 4.86	3.75 - 5.49
Total events [b]	345 (88.7)	335 (85.2)	144 (94.1)	327 (84.1)
RECIST progression	293 (75.3)	289 (73.5)	128 (83.7)	270 (69.4)
Target lesions [c]	172 (44.2)	174 (44.3)	70 (45.8)	145 (37.3)
Non-target lesions [c]	106 (27.2)	99 (25.2)	52 (34.0)	103 (26.5)
New lesions [c]	151 (38.8)	158 (40.2)	78 (51.0)	129 (33.2)
Death in the absence of progression	52 (13.4)	46 (11.7)	16 (10.5)	57 (14.7)
Censored patients, n (%)	44 (11.3)	58 (14.8)	9 (5.9)	62 (15.9)
Censored RECIST progression [d]	0	0	0	1 (0.3)
Censored death [e]	11 (2.8)	8 (2.0)	3 (2.0)	30 (7.7)
Progression-free at time of analysis [f]	0	0	0	0
Lost to follow-up	1 (0.3)	0	0	4 (1.0)
Withdrawn consent	0	1 (0.3)	0	8 (2.1)
Study completion [e,g]	32 (8.2)	49 (12.5)	6 (3.9)	19 (4.9)
Hazard ratio (D vs S and T300+D vs S)	1.02	0.90	-	-
95% CI for hazard ratio	0.88 - 1.19	0.77 - 1.05	-	-
2-sided p-value	0.7736	0.1625	-	-
Median (range) duration of follow-up in all patients (months)	3.61 (0.03 - 44.02)	3.75 (0.03 - 41.46)	3.61 (0.03 - 44.12)	3.75 (0.03 - 33.41)
Median (range) duration of follow-up in censored patients (months)	27.63 (0.03 - 44.02)	27.55 (0.03 - 41.46)	11.14 (0.03 - 44.12)	1.95 (0.03 - 33.18)

a Calculated using the KM technique.

b Patients who had not progressed or died, or who progressed or died after 2 or more missed visits, were censored at the latest evaluable RECIST assessment, or Day 1 if there were no evaluable visits. Patients who had no evaluable visits or baseline data were censored at Day 1 unless they died within 2 visits of baseline.

c Target lesions, non-target lesions and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

d RECIST progression event occurred after 2 or more missed visits after last evaluable RECIST assessment (or randomization).

e Death occurred after 2 or more missed visits after last evaluable RECIST assessment (or randomization).

f Study Completion refers to patients who were progression-free and ongoing in the study at the DCO

g Other recorded on disposition eCRF with specified status of ‘Study terminated by sponsor’. These patients were progression-free and ongoing in the study at the DCO.

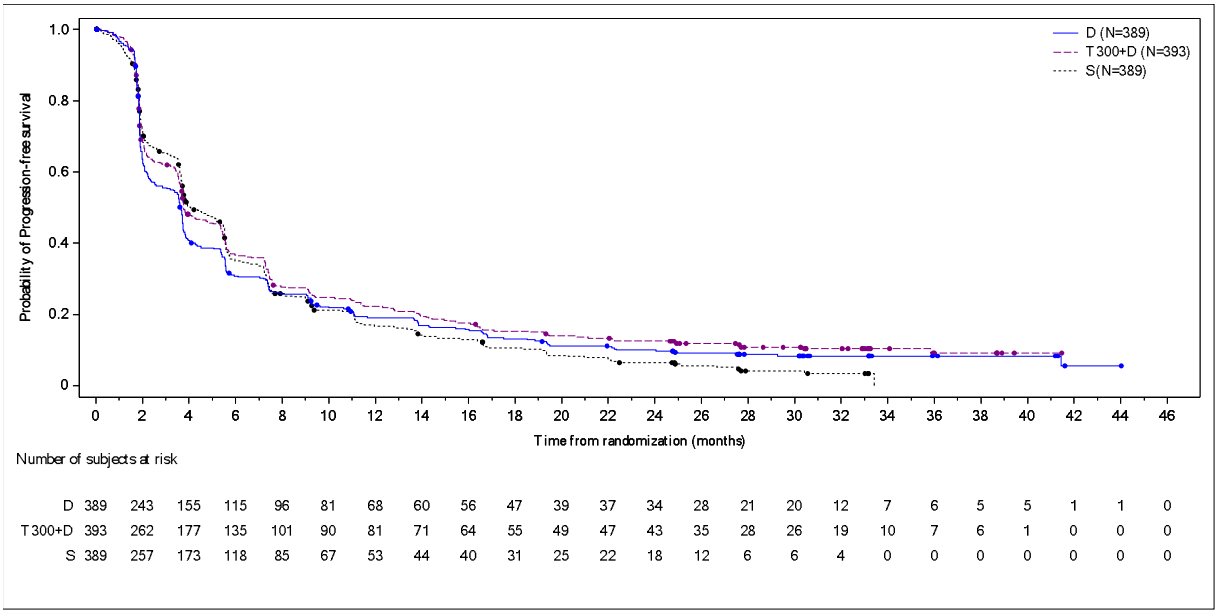
Progression determined by Investigator assessment. Lost to follow-up is defined as patients who have no RECIST 1.1 progression or death at the time of the DCO and have a termination status of 'Lost to follow-up' from the Disposition module. Withdrawn consent is defined as patients who have no RECIST 1.1 progression or death at the time of DCO and whose termination Status is 'Withdrawn consent' on the Disposition module. The analysis methods used to obtain the hazard ratio, confidence interval and 2-sided p-value are the same as for the primary OS analysis.

A hazard ratio < 1 favors IO treatment arms to be associated with a longer progression-free survival than sorafenib.

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; eCRF, electronic case report form; FAS, Full Analysis Set; IO, immuno-oncology; KM, Kaplan-Meier; N, number of patients in treatment arm; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Q4W, every 4 weeks; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 31 から引用

図 6　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（HIMALAYA 試験、FAS）



D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 12 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.5　病勢コントロール率（DCR）

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく DCR を表 14 に示す。

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく DCR（CR、PR 又は SD が認められた患者の割合）は投与群間で類似していた（D 群 54.8%、T300+D 群 60.1%、S 群 60.7%）。16 及び 24 週目の DCR は、D 群（それぞれ 39.6%及び 32.9%）及び S 群（それぞれ 44.5%及び 31.4%）と比べて T300+D 群（それぞれ 46.1%及び 37.9%）が数値的に高かった。

表 14　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく DCR（HIMALAYA 試験、FAS）

Disease Control	Number (%) of patients			
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	T75+D (N = 153)	S (N = 389)
Overall disease control [a]				
Yes	213 (54.8)	236 (60.1)	89 (58.2)	236 (60.7)
No	176 (45.2)	157 (39.9)	64 (41.8)	153 (39.3)
DCR-16w [b]				
Yes	154 (39.6)	181 (46.1)	65 (42.5)	173 (44.5)
No	235 (60.4)	212 (53.9)	88 (57.5)	216 (55.5)
DCR-24w [c]				
Yes	128 (32.9)	149 (37.9)	53 (34.6)	122 (31.4)
No	261 (67.1)	244 (62.1)	100 (65.4)	267 (68.6)

a Disease control = complete response + partial response + stable disease. Responses do not require confirmation.

b Disease control = complete response + partial response + stable disease for at least 16 weeks. Responses do not require confirmation.

c Disease control = complete response + partial response + stable disease for at least 24 weeks. Responses do not require confirmation.

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCR-16w, disease control rate at 16 weeks; DCR-24w, disease control rate at 24 weeks; FAS, Full Analysis Set; N, number of patients in treatment arm; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 33 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.6　患者報告アウトカム（PRO）

悪化までの期間

EORTC QLQ-30 の悪化までの期間を表 15 に、EORTC QLQ-HCC18 の悪化までの期間を表 16 に示す。

T300+D 群では、S 群と比べて全てのスコアの悪化までの期間の中央値が長く、以下のスコアについては名目上の有意な悪化までの期間延長が認められた：

- EORTC QLQ-C30 の全般的な健康状態／QoL、身体機能、疲労、悪心、食欲喪失
- EORTC QLQ-HCC18 の腹痛、腹部膨満

D 群では、S 群と比べて全てのスコアの悪化までの期間の中央値が長く、EORTC QLQ-C30 の悪心並びに EORTC QLQ-HCC18 の肩痛及び腹部膨満以外のスコアについては名目上の有意な悪化までの期間の延長が認められた。

表 15　EORTC QLQ-30 の悪化までの期間（HIMALAYA 試験、FAS）

Symptom Scale Item	Statistic	Number (%) of patients			
		D (N = 389)	T300+D (N = 393)	T75+D (N = 153)	S (N = 389)
Global health status					
GHS/QoL	Total events, n (%)	153 (48.0)	142 (47.0)	71 (53.8)	162 (50.2)
	Censored patients, n (%) [a]	166 (52.0)	160 (53.0)	61 (46.2)	161 (49.8)
	Median time to deterioration (months) (95% CI) [b]	7.4 (5.68 - 9.33)	7.5 (5.82 - 10.84)	7.3 (5.65 - 9.33)	5.7 (4.80 - 7.39)
	Hazard ratio (95% CI) [c]	0.77 (0.62 - 0.96)	0.76 (0.61 - 0.96)	-	-
	2-sided p-value [d]	0.0300	0.0306	-	-
Function					
Physical	Total events, n (%)	129 (40.3)	122 (40.1)	64 (48.9)	148 (45.8)
	Censored patients, n (%) [a]	191 (59.7)	182 (59.9)	67 (51.1)	175 (54.2)
	Median time to deterioration (months) (95% CI) [b]	14.1 (9.20 -18.50)	12.9 (9.23 - 16.82)	9.0 (5.59 - 12.39)	7.4 (5.68 - 10.15)
	Hazard ratio (95% CI) [c]	0.66 (0.51 - 0.83)	0.68 (0.53 - 0.87)	-	-
	2-sided p-value [d]	0.0008	0.0020	-	-
Symptoms					
Fatigue	Total events, n (%)	173 (54.4)	150 (49.7)	77 (58.8)	173 (55.3)
	Censored patients, n (%) [a]	145 (45.6)	152 (50.3)	54 (41.2)	140 (44.7)
	Median time to deterioration (months) (95% CI) [b]	6.9 (5.55 - 7.52)	7.4 (5.59 - 9.40)	5.8 (5.39 - 8.97)	5.4 (3.78 - 6.28)
	Hazard ratio (95% CI) [c]	0.75 (0.61 - 0.93)	0.71 (0.57 - 0.89)	-	-
	2-sided p-value [d]	0.0162	0.0026	-	-
Nausea	Total events, n (%)	110 (34.9)	90 (29.9)	54 (40.9)	114 (36.0)
	Censored patients, n (%) [a]	205 (65.1)	211 (70.1)	78 (59.1)	203 (64.0)
	Median time to deterioration (months) (95% CI) [b]	16.8 (10.48 - NR)	25.0 (16.00 - NR)	11.1 (6.77 - 17.84)	11.0 (9.17 - 13.70)
	Hazard ratio (95% CI) [c]	0.81 (0.62 - 1.06)	0.65 (0.49 - 0.87)	-	-
	2-sided p-value [d]	0.1630	0.0033	-	-
Appetite loss	Total events, n (%)	124 (40.3)	114 (38.0)	65 (50.4)	154 (48.7)
	Censored patients, n (%) [a]	184 (59.7)	186 (62.0)	64 (49.6)	162 (51.3)
	Median time to deterioration (months) (95% CI) [b]	11.1 (8.90 -16.76)	12.6 (9.30 - 20.90)	9.0 (5.82 - 14.69)	6.9 (5.62 - 7.59)
	Hazard ratio (95% CI) [c]	0.60 (0.47 - 0.77)	0.59 (0.46 - 0.75)	-	-
	2-sided p-value [d]	<0.0001	<0.0001	-	-

a Patients who have not shown a clinically meaningful deterioration or died, or who shows a clinically meaningful deterioration or die after 2 or more missed visits, are censored at the latest evaluable PRO assessment, or Day 1 if there are no evaluable visits. Patients with a clinically meaningful deterioration within 2 visits of baseline who do not have any evaluable visits or do not have a baseline assessment are censored at Day 1.

b Calculated using the KM technique.

c Analysis performed using Cox proportional hazards model adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs others), ECOG PS (0 vs 1), and MVI (yes vs no). A hazard ratio < 1 favors immuno-oncology treatment arms to be associated with a longer time to QoL deterioration than sorafenib.

d The analysis was performed using a stratified log-rank test adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs others), ECOG PS (0 vs 1), and MVI (yes vs no).

The analysis includes a subset of the FAS with baseline scores of ≥ 10 for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL and functioning domains while baseline scores of ≤ 90 for EORTC QLQ-C30 and QLQ-HCC18 symptom domains/items.

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-30, European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire; FAS, Full Analysis Set; GHS, Global Health Status; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; KM, Kaplan-Meier; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients in treatment arm; PRO, patient reported outcome; PS, performance status; Q4W, every 4 weeks; QLQ-HCC18, 18 item hepatocellular cancer health-related quality of life questionnaire; QoL, quality of life; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 34 から引用

表 16 EORTC QLQ-HCC18 の悪化までの期間（HIMALAYA 試験、FAS）

Symptom Scale Item	Statistic	Number (%) of patients			
		D (N = 389)	T300+D (N = 393)	T75+D (N = 153)	S (N = 389)
Shoulder pain	Total events, n (%)	120 (39.0)	105 (36.5)	52 (40.9)	121 (39.2)
	Censored patients, n (%) [a]	188 (61.0)	183 (63.5)	75 (59.1)	188 (60.8)
	Median time to deterioration (months) (95% CI) [b]	16.0 (9.03 - 22.31)	12.6 (9.23 - 19.58)	13.8 (6.47 - 19.19)	9.4 (7.46 - 13.37)
	Hazard ratio (95% CI) [c]	0.81 (0.63 - 1.05)	0.82 (0.63 - 1.06)	-	-
	2-sided p-value [d]	0.1549	0.1088	-	-
Abdominal pain	Total events, n (%)	120 (38.1)	93 (32.0)	47 (37.0)	132 (42.0)
	Censored patients, n (%) [a]	195 (61.9)	198 (68.0)	80 (63.0)	182 (58.0)
	Median time to deterioration (months) (95% CI) [b]	14.1 (9.46 - 24.41)	16.8 (11.17 - NR)	14.7 (8.97 - 36.04)	8.9 (7.23 - 11.14)
	Hazard ratio (95% CI) [c]	0.67 (0.52 - 0.87)	0.61 (0.47 - 0.80)	-	-
	2-sided p-value [d]	0.0022	0.0008	-	-
Abdominal swelling	Total events, n (%)	123 (39.2)	96 (33.1)	53 (42.4)	115 (36.1)
	Censored patients, n (%) [a]	191 (60.8)	194 (66.9)	72 (57.6)	204 (63.9)
	Median time to deterioration (months) (95% CI) [b]	16.7 (9.46 - 24.87)	20.9 (12.88 - 36.01)	11.3 (5.78 - 19.19)	11.1 (9.26 - 13.73)
	Hazard ratio (95% CI) [c]	0.88 (0.68 - 1.14)	0.74 (0.56 - 0.97)	-	-
	2-sided p-value [d]	0.3662	0.0431	-	-

a Patients who have not shown a clinically meaningful deterioration or died, or who shows a clinically meaningful deterioration or die after 2 or more missed visits, are censored at the latest evaluable PRO assessment, or Day 1 if there are no evaluable visits.

b Calculated using the KM technique.

c The analysis was performed using Cox proportional hazards model adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs others), ECOG PS (0 vs 1), and MVI (yes vs no). A hazard ratio < 1 favors immuno-oncology treatment arms to be associated with a longer QoL deterioration than sorafenib.

d The analysis was performed using stratified log-rank test adjusting for treatment, etiology of liver disease (HBV vs HCV vs others), ECOG PS (0 vs 1), and MVI (yes vs no).

Others (for etiology of liver disease) is defined as no active viral hepatitis identified.

The analysis includes a subset of the FAS who have baseline scores of ≥ 10 for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL and functioning domains while baseline scores of ≤ 90 for EORTC QLQ-C30 and QLQ-HCC18 symptom domains/items.

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire; EORTC QLQ-HCC18, European Organization for Research and Treatment of Cancer 18-item hepatocellular cancer health-related quality of life questionnaire; FAS, Full Analysis Set; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; KM, Kaplan-Meier; MVI, macrovascular invasion; N, number of patients in treatment arm; PRO, patient reported outcome; PS, performance status; Q4W, every 4 weeks; QoL, quality of life; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.
HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 35 から引用

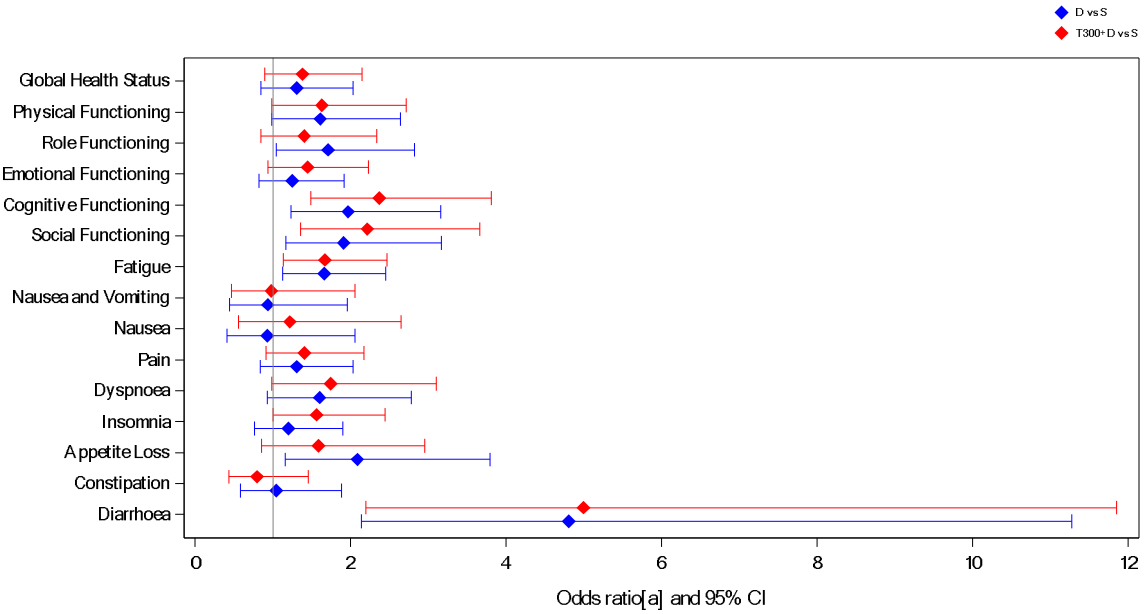
改善率

EORTC QLQ-C30 の改善率のフォレストプロットを図 7 に、EORTC QLQ-HCC18 の改善率のフォレストプロットを図 8 に示す。

T300+D 群では、S 群と比べて疾患関連症状、身体機能及び全般的な健康状態／QoL の臨床的に意味のある改善が認められた患者の割合が高く、EORTC QLQ-C30 の認知機能、社会的機能、不眠、疲労及び下痢並びに EORTC QLQ-HCC18 の疲労、疼痛、腹部膨満、栄養、体重減少及び筋力低下スコアについては名目上の有意な改善が認められた。

D 群では、S 群と比べて疾患関連症状、身体機能及び全般的な健康状態／QoL の臨床的に意味のある改善が認められた患者の割合が高く、EORTC QLQ-C30 の役割機能、認知機能、社会的機能、食欲喪失、疲労及び下痢並びに EORTC QLQ-HCC18 の疼痛、腹部膨満、栄養及び筋力低下スコアについては名目上の有意な改善が認められた。

図 7　　EORTC QLQ-C30 の改善率のフォレストプロット（HIMALAYA 試験、FAS）

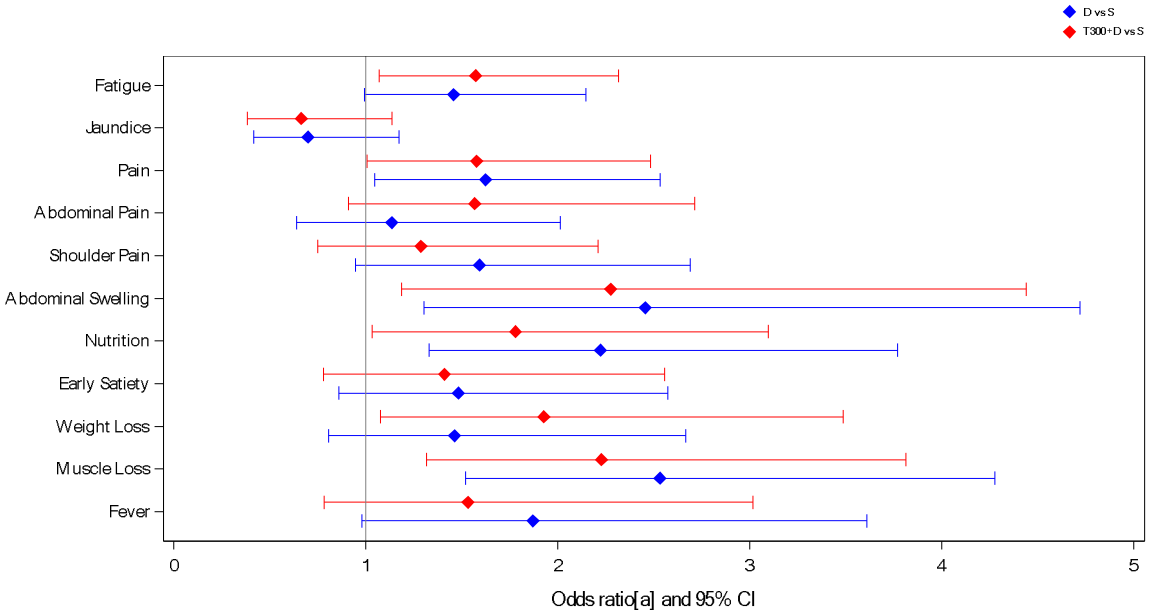


The analysis was performed using logistic regression model adjusted for treatment with factors for etiology of liver disease, ECOG, and MVI.

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire; FAS, Full Analysis Set; MVI, macrovascular invasion; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 13 から引用

図 8　　EORTC QLQ-HCC18 の改善率のフォレストプロット（HIMALAYA 試験、FAS）



The analysis was performed using logistic regression model adjusted for treatment with factors for etiology of liver disease, ECOG, and MVI.

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-HCC18, European Organization for Research and Treatment of Cancer 18-item hepatocellular cancer health-related quality of life questionnaire; FAS, Full Analysis Set; MVI, macrovascular invasion; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　図 14 から引用

2.7.6.2.1.2.4　　薬物動態の結果

デュルバルマブ及びトレメリムマブの血清中濃度の推移をそれぞれ表 17 及び表 18 に示す。

本試験では薬物動態測定用の採血が少数であったため、デュルバルマブ又はトレメリムマブの正式なノンコンパートメント解析は実施しなかった。デュルバルマブ及びトレメリムマブの血清中濃度は、用法及び用量から予想される曝露量の範囲内であった。

デュルバルマブの薬物動態プロファイルは D 群と T300+D 群及び T75+D 群の間で概ね類似しており、トレメリムマブとの併用はデュルバルマブの薬物動態に対して影響を及ぼさないと考えられた。

表 17　デュルバルマブの血清中濃度（μg/mL）の推移（HIMALAYA 試験、薬物動態解析対象集団）

Analysis timepoint/parameter	Number of patients		
	D (N = 357)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 142)
Cycle 1 pre-infusion			
N	349	381	139
Mean (SD)	NQ (NC)	NQ (NC)	NQ (NC)
Median (min, max)	NQ (NQ, 1.9)	NQ (NQ, 656.1)	NQ (NQ, 64.5)
CV%	NC	NC	NC
Geometric mean [a]	NC	NC	NC
Geometric CV% [a]	NC	NC	NC
Number of BLQ	347	373	137
Cycle 2 pre-infusion			
N	340	314	133
Mean (SD)	86.40 (42.60)	73.10 (45.10)	75.40 (38.30)
Median (min, max)	84.30 (0.1, 535.2)	71.20 (0.1, 550.4)	73.60 (3.6, 306.1)
CV%	49.3	61.7	50.8
Geometric mean [a]	74.7	59.9	65.1
Geometric CV% [a]	86.7	101.6	68.4
Number of BLQ	2	2	0
Cycle 4 pre-infusion			
N	252	253	99
Mean (SD)	144.80 (84.30)	118.70 (87.90)	121.00 (86.90)
Median (min, max)	136.90 (0.1, 549.0)	108.00 (0.1, 819.8)	106.90 (0.1, 629.6)
CV%	58.3	74.1	71.8
Geometric mean [a]	113.9	77.5	92.1
Geometric CV% [a]	116.2	280.1	137.5
Number of BLQ	1	6	1
Cycle 4 post-infusion			
N	255	248	98
Mean (SD)	582.40 (164.80)	567.70 (150.90)	556.20 (157.80)
Median (min, max)	578.40 (110.4, 1240.7)	576.90 (43.9, 965.5)	554.80 (102.1, 1058.7)
CV%	28.3	26.6	28.4
Geometric mean [a]	556.9	539.3	528.4
Geometric CV% [a]	32.7	38.6	36.8
Number of BLQ	0	0	0
3-month follow-up			
N	116	96	43
Mean (SD)	20.70 (25.70)	15.10 (19.40)	18.30 (16.60)
Median (min, max)	12.20 (0.1, 162.3)	10.20 (0.1, 110.2)	13.40 (0.1, 61.9)
CV%	124.1	129.0	91.1
Geometric mean [a]	6.8	4.7	8.0
Geometric CV% [a]	885.4	947.0	601.4
Number of BLQ	12	11	4

a Calculated using log transformed data.

At a time point where less than or equal to 50% of the concentration values were NQ, all NQ values were set to LLOQ, and all descriptive statistics were calculated accordingly. At a time point where more than 50% (but not all) of the values were NQ, the gmean and gCV% was set to NC. The maximum value was reported from the individual data, and the minimum, mean, and median were set to NQ. If all concentrations were NQ at a time point, no descriptive statistics were calculated for that time point. The gmean, minimum, mean, median and maximum are reported as NQ and the gCV% as NC.

BLQ, below lower limit of quantification (< 0.05 µg/mL); CV, coefficient of variation; D, durvalumab 1500 mg Q4W; LLOQ, lower limit of quantification; max, maximum; min, minimum; N, number of patients in treatment arm; NC, not calculated; NQ, not quantifiable; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

表 18　トレメリムマブの血清中濃度（μg/mL）の推移（HIMALAYA 試験、薬物動態解析対象集団）

Analysis timepoint/parameter	Number of patients	
	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 142)
Cycle 1 pre-infusion		
N	380	140
Mean (SD)	NQ (NC)	NQ (NC)
Median (min, max)	NQ (NQ, 135.7)	NQ (NQ, 3.8)
CV%	NC	NC
Geometric mean [a]	NC	NC
Geometric CV% [a]	NC	NC
Number of BLQ	360	129
Cycle 1 post-infusion		
N	379	0
Mean (SD)	92.70 (34.30)	-
Median (min, max)	90.80 (0.2,217.1)	-
CV%	37.0	-
Geometric mean [a]	78.0	-
Geometric CV% [a]	117.2	-
Number of BLQ	5	0
Cycle 2 pre-infusion		
N	221	132
Mean (SD)	13.00 (8.40)	3.70 (2.50)
Median (min, max)	12.90 (0.2, 97.2)	3.40 (0.2, 19.0)
CV%	64.3	66.5
Geometric mean [a]	10.7	3.2
Geometric CV% [a]	84.7	67.8
Number of BLQ	1	1
Cycle 4 pre-infusion		
N	0	86
Mean (SD)	-	5.30 (3.30)
Median (min, max)	-	4.60 (0.3, 21.0)
CV%	-	62.3
Geometric mean [a]	-	4.3
Geometric CV% [a]	-	85.4
Number of BLQ	0	0
Cycle 4 post-infusion		
N	113	0
Mean (SD)	4.20 (16.50)	-
Median (min, max)	1.30 (0.2, 117.2)	-
CV%	396.3	-
Geometric mean [a]	1.3	-
Geometric CV% [a]	156.5	-
Number of BLQ	8	0

表 18　トレメリムマブの血清中濃度（μg/mL）の推移（HIMALAYA 試験、薬物動態解析対象集団）

Analysis timepoint/parameter	Number of patients	
	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 142)
3-month follow-up		
N	55	30
Mean (SD)	0.80 (0.90)	0.60 (0.50)
Median (min, max)	0.50 (0.2,4.4)	0.40 (0.2,1.8)
CV%	106.2	86.8
Geometric mean [a]	0.5	0.4
Geometric CV% [a]	140.4	106.1
Number of BLQ	18	9

a　Calculated using log transformed data.

At a time point where less than or equal to 50% of the concentration values were NQ, all NQ values were set to LLOQ, and all descriptive statistics were calculated accordingly. At a time point where more than 50% (but not all) of the values were NQ, the gmean and gCV% was set to NC. The maximum value was reported from the individual data, and the minimum, mean, and median were set to NQ. If all concentrations are NQ at a time point, no descriptive statistics were calculated for that time point. The gmean, minimum, mean, median and maximum are reported as NQ and the gCV% as NC.

BLQ, below lower limit of quantification (< 0.156 μg/mL); CV, coefficient of variation; LLOQ, lower limit of quantification; max, maximum; min, minimum; N, number of patients in treatment arm; NC, not calculated; NQ, not quantifiable; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 39 から引用

2.7.6.2.1.2.5　免疫原性の結果

デュルバルマブ及びトレメリムマブに対する ADA 反応をそれぞれ表 19 及び表 20 に示す。

デュルバルマブの免疫原性の結果は既知の免疫原性プロファイルと概ね一貫しており、治験薬投与後の ADA 陽性割合は低く、単独の測定時点で抗体価の小さい ADA 陽性が認められ、中和抗体の陽性割合は低かった。

トレメリムマブの免疫原性の結果は既知の免疫原性プロファイルと概ね一貫しており、ADA が陽性の患者の大部分では治験薬投与後に抗体価の小さい ADA 陽性が認められた。

治験薬投与後のデュルバルマブ又はトレメリムマブに対する ADA の発現は、それぞれの血清中濃度に対して影響を及ぼさないと考えられた（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.9.6、図 14.3.9.1、表 14.3.9.7、図 14.3.9.2 参照）。

表 19　デュルバルマブに対する ADA 反応（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

Parameter	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)
Durvalumab ADA evaluable patients	282 (72.7%)	294 (75.8%)	108 (71.1%)
ADA positive at any visit (ADA prevalence) [a]	20 (7.1%)	24 (8.2%)	8 (7.4%)
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence) [b]	8 (2.8%)	9 (3.1%)	5 (4.6%)
Treatment-boosted ADA [c]	1 (0.4%)	0	0
Treatment-induced ADA (positive post-baseline only)	7 (2.5%)	9 (3.1%)	5 (4.6%)
ADA positive at baseline only	12 (4.3%)	13 (4.4%)	3 (2.8%)
ADA positive post-baseline and positive at baseline	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0
Persistently positive [d]	8 (2.8%)	9 (3.1%)	4 (3.7%)
Transiently positive [e]	0	2 (0.7%)	1 (0.9%)
nAb positive at any time	2 (0.7%)	5 (1.7%)	0

a ADA prevalence is defined as the proportion of patients with a positive ADA result at any time, baseline or post-baseline in the ADA-evaluable.

b ADA incidence is the proportion of treatment-emergent patients (sum of treatment-induced ADA and treatment-boosted ADA) in the ADA-evaluable population.

c Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4-fold during the study period.

d Persistently positive is having at least 2 post-baseline ADA-positive measurements with at least 16 weeks (112 days) between the first and last positive measurements, or an ADA-positive result at the last available assessment. The category may include patients meeting these criteria who were ADA-positive at baseline.

e Transiently positive is ADA-positive as baseline and having at least 1 post-baseline ADA-positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive.

The denominator for calculation of percentage for all categories is the number of ADA evaluable patients in the treatment group. The denominator for ADA-evaluable patients category is N.

If a patient has more than one titer result, the maximum titer result is used whether it is baseline or post-baseline.

ADA, antidrug antibody; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; N, number of patients in treatment arm; nAb, neutralizing antibody; Q4W, every 4 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 40 から引用

表 20　　トレメリムマブに対する ADA 反応（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

Parameter	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)
Tremelimumab ADA-evaluable patients	182 (46.9%)	102 (67.1%)
ADA-positive at any visit (ADA prevalence) [a]	29 (15.9%)	30 (29.4%)
Treatment-emergent ADA-positive (ADA incidence) [b]	20 (11.0%)	23 (22.5%)
Treatment-boosted ADA [c]	0	1 (1.0%)
Treatment-induced ADA (positive post-baseline only)	20 (11.0%)	22 (21.6%)
ADA-positive at baseline only	6 (3.3%)	5 (4.9%)
ADA-positive post-baseline and positive at baseline	3 (1.6%)	3 (2.9%)
Persistently positive [d]	23 (12.6%)	20 (19.6%)
Transiently positive [e]	0	5 (4.9%)
nAb positive at any time	8 (4.4%)	16 (15.7%)

a ADA prevalence is defined as the proportion of patients with a positive ADA result at any time, baseline or post-baseline in the ADA-evaluable population.

b ADA incidence is the proportion of treatment-emergent patients (sum of treatment-induced ADA and treatment-boosted ADA) in the ADA-evaluable population.

c Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4-fold during the study period.

d Persistently positive is having at least 2 post-baseline ADA-positive measurements with at least 16 weeks (112 days) between the first and last positive measurements, or an ADA-positive result at the last available assessment.

e Transiently positive is ADA-positive as baseline and having at least 1 post-baseline ADA-positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive.

The denominator for calculation of percentage for all categories is the number of ADA-evaluable patients in the treatment group. The denominator for ADA evaluable patients category is N.

If a patient has more than one titer result, the maximum titer result is used whether it is baseline or post-baseline.

ADA, antidrug antibody; N, number of patients in treatment arm; nAb, neutralizing antibody; Q4W, every 4 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

2.7.6.2.1.2.6　安全性の結果

2.7.6.2.1.2.6.1　曝露状況

治験薬の曝露状況を表 21 に、デュルバルマブ及びトレメリムマブの投与中断及び投与又はサイクルの延期をそれぞれ表 22 及び表 23 に示す。

デュルバルマブの合計投与年数は D 群（312.7 年）と T300+D 群（341.7 年）で類似していた。T75+D 群では、デュルバルマブの合計投与年数（118.0 年）及び総投与期間の中央値（4.6 か月）が投与群間で最も短く、治験実施計画書の改訂第 3 版（T75+D 群への組入れ中止）による影響を反映していた。S 群におけるソラフェニブの合計投与年数は 234.9 年であった。デュルバルマブ

の総投与期間の中央値は、D 群と T300+D 群の両方で 5.5 か月であった。S 群におけるソラフェニブの総投与期間の中央値は 4.1 か月であった。

再投与を受けた患者は T300+D 群で 30 例、T75+D 群で 12 例であった。このうち T75+D 群の 5 例は、治験実施計画書の改訂第 3 版に従ってデュルバルマブとトレメリムマブ 300 mg の併用療法の 1 回投与による再投与を受けた。

治験実施計画書では、体重が 30 kg 以下の患者を除き、デュルバルマブ又はトレメリムマブの減量は許容しなかった。体重換算用量によるデュルバルマブ又はトレメリムマブの減量は認められなかった。デュルバルマブ及びトレメリムマブの投与中断は少なく、デュルバルマブの投与又はサイクルの延期の頻度はトレメリムマブを投与した各群で概ね類似していた。S 群におけるソラフェニブの減量は約半数の患者（183 例［48.9%］）に認められ、主な減量理由は有害事象（162 例［43.3%］）であった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.3 参照）。

表 21　治験薬の曝露状況（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

		D (N = 388)	T300+D (N = 388)			T75+D (N = 152)			S (N = 374)
			Tremelimumab		Durvalumab	Tremelimumab		Durvalumab	
		Total study [a]	Initial treatment [b]	Rechallenge	Total study [a]	Initial treatment [b]	Rechallenge	Total study [a]	
Total treatment duration [c] (months)	N	388	388	30	388	152	12	152	374
	Mean (SD)	9.7 (10.16)	0.9 (0.04)	0.9 (0.00)	10.6 (10.82)	3.0 (1.14)	2.2 (1.27)	9.3 (10.38)	7.5 (8.48)
	Median (min, max)	5.5 (0.2, 44.4)	0.9 (0.4, 0.9)	0.9 (0.9, 0.9)	5.5 (0.4, 42.7)	3.6 (0.7, 5.6)	1.9 (0.9, 3.7)	4.6 (0.7, 44.2)	4.1 (0.1, 38.6)
	Total treatment years	312.7	29.6	2.3	341.7	38.6	2.2	118.0	234.9
Actual treatment duration [d] (months)	N	388	388	30	388	152	12	152	374
	Mean (SD)	9.3 (9.84)	0.9 (0.04)	0.9 (0.00)	10.1 (10.47)	2.9 (1.02)	2.1 (1.26)	8.9 (9.98)	7.2 (8.35)
	Median (min, max)	4.6 (0.2, 44.4)	0.9 (0.4, 0.9)	0.9 (0.9, 0.9)	5.5 (0.4, 42.6)	3.6 (0.7, 3.7)	1.8 (0.9, 3.7)	4.6 (0.7, 41.9)	3.7 (0.1, 38.6)
	Total treatment years	301.4	29.6	2.3	326.2	36.6	2.1	112.7	224.5
Total duration of cycle delays – total study (months)	N	180	0		194	60		88	182
	Mean (SD)	0.7 (1.22)	NA		1.0 (1.28)	0.4 (0.54)		0.7 (0.95)	0.7 (0.69)
	Median (min, max)	0.3 (0.0, 10.3)	NA		0.5 (0.0, 94)	0.1 (0.0, 1.9)		0.3 (0.0, 5.4)	0.5 (0.0, 3.7)

a　Total study exposure includes initial treatment and rechallenge phase, where rechallenge occurred.

b　Initial treatment phase includes the start of study treatment to last treatment or last treatment prior to rechallenge, where rechallenge occurred.

c　Total treatment duration for immunotherapies = (last dose date + 27 days or date of death or DCO, whichever occurred earlier − first dose date + 1)/(365.25/12). Total treatment duration for S = (last dose date or date of death or DCO, whichever occurred earlier − first dose date + 1)/(365.25/12).

d　Actual treatment duration = (intended exposure – total duration of dose delays)/(365.25/12).

Patients who took infusion earlier than planned were set to 0 for calculation.

D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; max, maximum; min, minimum; NA, not applicable; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SD, standard deviation; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 42 から引用

表 22　デュルバルマブの投与中断及び投与又はサイクルの延期（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients		
		D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)
Received planned starting dose		388 (100)	388 (100)	152 (100)
No infusion interruption		386 (99.5)	386 (99.5)	148 (97.4)
Number of patients with an infusion interruption	Any	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (2.6)
	1 interruption	2 (0.5)	0	4 (2.6)
	2 interruptions	0	2 (0.5)	0
Reason for infusion interruption [a,b]	AE	0	2 (0.5)	2 (1.3)
	Technical issue	1 (0.3)	0	0
	Other	0	0	2 (1.3)
No dose/cycle delay		245 (63.1)	225 (58.0)	89 (58.6)
Number of patients with dose/cycle delay	Any	143 (36.9)	163 (42.0)	63 (41.4)
	1 delay	83 (21.4)	90 (23.2)	40 (26.3)
	2 delays	33 (8.5)	33 (8.5)	15 (9.9)
	3 delays	10 (2.6)	17 (4.4)	3 (2.0)
	4 delays	7 (1.8)	10 (2.6)	1 (0.7)
	5 delays	4 (1.0)	9 (2.3)	2 (1.3)
	6 delays	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.7)
	7 delays	2 (0.5)	2 (0.5)	0
	8 delays	1 (0.3)	0	1 (0.7)
	9 delays	1 (0.3)	0	0
	11 delays	1 (0.3)	0	0
Reason for dose/cycle delay [c]	AE	87 (22.4)	115 (29.6)	48 (31.6)
	Disease symptoms	9 (2.3)	9 (2.3)	5 (3.3)
	Logistic	38 (9.8)	45 (11.6)	11 (7.2)
	Other [d]	45 (11.6)	40 (10.3)	18 (11.8)
	COVID-19 related	5 (1.3)	8 (2.1)	2 (1.3)
	Lab abnormality not reported as an AE	6 (1.5)	5 (1.3)	3 (2.0)

a Reasons for infusion interruption are not mutually exclusive for patients with multiple infusion interruptions but are only counted once per category.

b One patient had their treatment cycle delayed due to an AE and their infusion was also interrupted at that time, but the reason for interruption was missing.

c Reasons for delay are not mutually exclusive for patients with multiple delays but are only counted once per category.

d ‘Other’ includes events such as site closures, public holidays, and patient availability.

Dose delay was collected as ‘treatment cycle delayed’ on eCRF.

Infusion interruption was collected on eCRF (action taken = drug interrupted).

Includes data from initial and rechallenge treatment phase.

AE, adverse event; COVID-19, coronavirus disease 2019; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; eCRF, electronic case report form; Q4W, every 4 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 43 から引用

表 23　トレメリムマブの投与中断及び投与又はサイクルの延期（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients	
		T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)
Received planned starting dose		388 (100)	152 (100)
No infusion interruption		388 (100)	150 (98.7)
Number of patients with an infusion interruption	Any	0	2 (1.3)
	1 interruption	0	1 (0.7)
	2 interruptions	0	1 (0.7)
Reason for infusion interruption [a]	AE	0	2 (1.3)
No dose/cycle delay		388 (100)	122 (80.3)
Number of patients with dose/cycle delay	Any	0	30 (19.7)
	1 delay	0	25 (16.4)
	2 delays	0	3 (2.0)
	3 delays	0	2 (1.3)
Reason for dose/cycle delay [b]	AE	0	23 (15.1)
	Disease symptoms	0	2 (1.3)
	Logistic	0	4 (2.6)
	Other	0	3 (2.0)
	Lab abnormality not reported as an AE	0	1 (0.7)

a Reasons for infusion interruption are not mutually exclusive for patients with multiple infusion interruptions but are only counted once per category.

b Reasons for delay are not mutually exclusive for patients with multiple delays but are only counted once per category.

Dose delay was collected as ‘treatment cycle delayed’ on eCRF.

Infusion interruption was collected on eCRF (action taken = drug interrupted).

Includes data from initial and rechallenge treatment phase.

AE, adverse event; Q4W, every 4 weeks; eCRF, electronic case report form; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 44 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2　有害事象

有害事象の分類別発現状況を表 24 に示す。

有害事象の性質及び分類別の発現割合は、各療法の既知の安全性プロファイルと概ね一貫していた。

- 試験期間中にほとんどの患者で有害事象が見られ、発現割合は投与群間で類似していた（D 群 88.9%、T300+D 群 97.4%、T75+D 群 95.4%、S 群 95.5%）。
- 治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、S 群（36.9%）と比べてデュルバルマブを投与した各群（D 群 12.9%、T300+D 群 25.8%、T75+D 群 21.1%）が低かった。
- 治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、S 群（11.0%）と比べてデュルバルマブを投与した各群（D 群 4.1%、T300+D 群 8.2%、T75+D 群 8.6%）が低かった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は投与群間で類似していた（D 群 6.7%、T300+D 群 7.7%、T75+D 群 7.9%、S 群 7.2%）。
- 治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象の発現割合は T300+D 群（9 例［2.3%］）、T75+D 群（2 例［1.3%］）、S 群（3 例［0.8%］）、D 群（0%）の順で高かった。

表 24　有害事象の分類別発現状況（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

AE category [a]	Number (%) of patients			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
Any AE	345 (88.9)	378 (97.4)	145 (95.4)	357 (95.5)
Any AE possibly related to treatment [b]	202 (52.1)	294 (75.8)	106 (69.7)	317 (84.8)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	144 (37.1)	196 (50.5)	60 (39.5)	196 (52.4)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment [b]	50 (12.9)	100 (25.8)	32 (21.1)	138 (36.9)
Any AE with outcome of death	26 (6.7)	30 (7.7)	12 (7.9)	27 (7.2)
Any AE with outcome of death, possibly related to treatment [b]	0	9 (2.3)	2 (1.3)	3 (0.8)
Any SAE (including events with outcome of death)	115 (29.6)	157 (40.5)	52 (34.2)	111 (29.7)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to treatment [b]	32 (8.2)	68 (17.5)	28 (18.4)	35 (9.4)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	32 (8.2)	53 (13.7)	23 (15.1)	63 (16.8)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, possibly related to treatment [b]	16 (4.1)	32 (8.2)	13 (8.6)	41 (11.0)
Any AE leading to dose delay [c]	95 (24.5)	134 (34.5)	58 (38.2)	178 (47.6)
Any AE leading to dose delay, possibly related to treatment [b, c]	54 (13.9)	83 (21.4)	42 (27.6)	144 (38.5)
Any immune mediated AE [d]	64 (16.5)	139 (35.8)	53 (34.9)	30 (8.0)
Any infusion reaction AE [e]	11 (2.8)	20 (5.2)	9 (5.9)	2 (0.5)

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

b As assessed by the Investigator. Missing responses were counted as treatment-related.

c AEs on the AE case report form with Action taken = Drug interrupted.

d ImAEs are identified from AESIs and AEPIs using a programmatic approach.

e As assessed by the Investigator.

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

Patients with an AE of maximum CTCAE Grade 5 after the DCO have been reset to ‘unknown’ at the DCO. This affected 0 patients in the D arm, 0 patients in the T300+D arm, 0 patients in the T75+D arm, and 0 patients in the S arm.

MedDRA version 23.1. CTCAE version 4.03.

AE, adverse event; AEPI, adverse event of possible interest; AESI, adverse event of special interest; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; imAE, immune-mediated adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SAE, serious adverse event; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 45 から引用

全ての有害事象

最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）有害事象を表 25 に示す。

いずれかの投与群で発現割合 30%以上の有害事象の器官別大分類は、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査、及び代謝および栄養障害であった。

D 群で発現割合 10%以上の有害事象は下痢（14.9%）、そう痒症（14.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14.4%）、食欲減退（13.7%）、無力症（12.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.3%）、便秘（10.8%）及び発疹（10.3%）であった。このうち、下痢、そう痒症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はデュルバルマブの既知の副作用であった。無力症の発現割合は投与群間で類似していた。

T300+D 群で発現割合 10%以上の有害事象は下痢（26.5%）、そう痒症（22.9%）、発疹（22.4%）、食欲減退（17.0%）、疲労（17.0%）、発熱（12.9%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（12.4%）、悪心（12.1%）、甲状腺機能低下症（12.1%）、腹痛（11.9%）、不眠症（10.3%）及び無力症（10.1%）であった。このうち、下痢、そう痒症、発疹、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び甲状腺機能低下症はデュルバルマブ又はトレメリムマブの既知の副作用であった。

T300+D 群で D 群と比べて発現割合が 5%以上高かった有害事象の大部分は、デュルバルマブ又はトレメリムマブの既知の副作用（下痢、そう痒症、発疹及び甲状腺機能低下症）であった。

下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症及び高血圧の発現割合は、いずれも T300+D 群と比べて S 群で 5%以上高かった。これらの事象はいずれもソラフェニブの既知の副作用であった。

表 25　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）有害事象
（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
Patients with any AE	345 (88.9)	378 (97.4)	145 (95.4)	357 (95.5)
胃腸障害	195 (50.3)	236 (60.8)	79 (52.0)	265 (70.9)
下痢	58 (14.9)	103 (26.5)	32 (21.1)	167 (44.7)
便秘	42 (10.8)	36 (9.3)	12 (7.9)	35 (9.4)
腹痛	37 (9.5)	46 (11.9)	26 (17.1)	63 (16.8)
悪心	37 (9.5)	47 (12.1)	14 (9.2)	53 (14.2)
皮膚および皮下組織障害	135 (34.8)	198 (51.0)	70 (46.1)	243 (65.0)
そう痒症	56 (14.4)	89 (22.9)	27 (17.8)	24 (6.4)
発疹	40 (10.3)	87 (22.4)	27 (17.8)	51 (13.6)
脱毛症	5 (1.3)	2 (0.5)	1 (0.7)	53 (14.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (2.0)	174 (46.5)
臨床検査	123 (31.7)	155 (39.9)	50 (32.9)	122 (32.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (14.4)	48 (12.4)	16 (10.5)	24 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	44 (11.3)	36 (9.3)	10 (6.6)	20 (5.3)
代謝および栄養障害	101 (26.0)	145 (37.4)	42 (27.6)	123 (32.9)
食欲減退	53 (13.7)	66 (17.0)	25 (16.4)	67 (17.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	149 (38.4)	180 (46.4)	73 (48.0)	174 (46.5)
無力症	49 (12.6)	39 (10.1)	20 (13.2)	44 (11.8)
疲労	38 (9.8)	66 (17.0)	25 (16.4)	71 (19.0)
発熱	36 (9.3)	50 (12.9)	16 (10.5)	33 (8.8)
末梢性浮腫	24 (6.2)	33 (8.5)	16 (10.5)	19 (5.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	73 (18.8)	90 (23.2)	34 (22.4)	95 (25.4)
咳嗽	31 (8.0)	30 (7.7)	17 (11.2)	22 (5.9)
精神障害	41 (10.6)	57 (14.7)	14 (9.2)	26 (7.0)
不眠症	21 (5.4)	40 (10.3)	10 (6.6)	16 (4.3)
内分泌障害	41 (10.6)	92 (23.7)	32 (21.1)	20 (5.3)
甲状腺機能低下症	19 (4.9)	47 (12.1)	20 (13.2)	16 (4.3)
血管障害	31 (8.0)	48 (12.4)	12 (7.9)	73 (19.5)
高血圧	17 (4.4)	23 (5.9)	6 (3.9)	68 (18.2)

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

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

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the D arm.

Patients with an AE of maximum CTCAE Grade 5 after the DCO have been reset to 'unknown' at the DCO. This affected 0 patients in the D arm, 0 patients in the T300+D arm, 0 patients in the T75+D arm, and 0 patients in the S arm.

MedDRA version 23.1. CTCAE version 4.03.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 46 から引用

治験薬に関連すると判断された有害事象

最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象を表 26 に示す。

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、S 群（84.8%）と比べてデュルバルマブを投与した各群（D 群 52.1%、T75+D 群 69.7%、T300+D 群 75.8%）で低かった。手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢及び高血圧の発現割合は、デュルバルマブを投与した各群と比べて S 群で顕著に高かった。治験薬に関連すると判断された有害事象は、各治験薬の既知の安全性プロファイルを反映していた。

表 26　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
Patients with any AE	202 (52.1)	294 (75.8)	106 (69.7)	317 (84.8)
発疹	29 (7.5)	76 (19.6)	20 (13.2)	46 (12.3)
そう痒症	28 (7.2)	66 (17.0)	19 (12.5)	21 (5.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	25 (6.4)	22 (5.7)	10 (6.6)	10 (2.7)
疲労	25 (6.4)	30 (7.7)	17 (11.2)	55 (14.7)
下痢	23 (5.9)	64 (16.5)	22 (14.5)	145 (38.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (5.7)	18 (4.6)	6 (3.9)	8 (2.1)
甲状腺機能低下症	15 (3.9)	42 (10.8)	18 (11.8)	8 (2.1)
無力症	14 (3.6)	11 (2.8)	6 (3.9)	27 (7.2)
悪心	13 (3.4)	20 (5.2)	8 (5.3)	36 (9.6)
リパーゼ増加	12 (3.1)	25 (6.4)	7 (4.6)	10 (2.7)
食欲減退	10 (2.6)	21 (5.4)	6 (3.9)	45 (12.0)
甲状腺機能亢進症	8 (2.1)	31 (8.0)	7 (4.6)	2 (0.5)
アミラーゼ増加	7 (1.8)	21 (5.4)	5 (3.3)	4 (1.1)
嘔吐	7 (1.8)	10 (2.6)	2 (1.3)	19 (5.1)
腹痛	4 (1.0)	4 (1.0)	3 (2.0)	21 (5.6)
脱毛症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.7)	47 (12.6)
高血圧	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (1.3)	56 (15.0)
口内炎	2 (0.5)	4 (1.0)	0	27 (7.2)
体重減少	2 (0.5)	7 (1.8)	1 (0.7)	27 (7.2)
発声障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	19 (5.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (0.5)	1 (0.7)	164 (43.9)

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

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

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the D arm.

Patients with an AE of maximum CTCAE Grade 5 after the DCO have been reset to ‘unknown’ at the DCO. This affected 0 patients in the D arm, 0 patients in the T300+D arm, 0 patients in the T75+D arm, and 0 patients in the S arm.

Possibly related to treatment, as assessed by the Investigator. Missing responses are counted as related.

MedDRA version 23.1. CTCAE version 4.03.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 47 から引用

CTCAE Grade 3 以上の有害事象

最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象を表 27 に、最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象を表 28 に示す。

D 群あるいは T300+D 群で発現割合 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加であり、これらの事象の発現割合は D 群と T300+D 群で類似していた。

S 群で発現割合 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（9.1%）及び高血圧（6.1%）であった。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合はデュルバルマブを投与した各群と比べて S 群で高く、S 群で最もよく見られた 3 つの事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.8%）、高血圧（5.3%）及び下痢（4.0%）であった。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は D 群と比べてトレメリムマブを投与した各群が高かったが、有害事象（基本語）別の発現割合は概ね低かった。

表 27　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
Patients with AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	144 (37.1)	196 (50.5)	60 (39.5)	196 (52.4)
臨床検査	56 (14.4)	69 (17.8)	27 (17.8)	53 (14.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (6.7)	20 (5.2)	10 (6.6)	12 (3.2)
リパーゼ増加	16 (4.1)	24 (6.2)	5 (3.3)	11 (2.9)
血管障害	5 (1.3)	11 (2.8)	5 (3.3)	23 (6.1)
高血圧	4 (1.0)	7 (1.8)	3 (2.0)	23 (6.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	15 (3.9)	4 (2.6)	49 (13.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (0.7)	34 (9.1)

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

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the D arm.

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

MedDRA version 23.1. CTCAE version 4.03.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 49 から引用

表 28　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
Patients with treatment-related AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	50 (12.9)	100 (25.8)	32 (21.1)	138 (36.9)
臨床検査	21 (5.4)	40 (10.3)	15 (9.9)	29 (7.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (2.3)	9 (2.3)	6 (3.9)	6 (1.6)
リパーゼ増加	8 (2.1)	17 (4.4)	4 (2.6)	8 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.3)	4 (1.0)	4 (2.6)	3 (0.8)
アミラーゼ増加	2 (0.5)	10 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.3)
胃腸障害	6 (1.5)	24 (6.2)	7 (4.6)	22 (5.9)
下痢	5 (1.3)	13 (3.4)	3 (2.0)	15 (4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.8)	9 (2.3)	2 (1.3)	16 (4.3)
無力症	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (1.3)	9 (2.4)
血管障害	1 (0.3)	3 (0.8)	2 (1.3)	20 (5.3)
高血圧	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	20 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	13 (3.4)	3 (2.0)	47 (12.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	33 (8.8)

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

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the D arm.

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

MedDRA version 23.1. CTCAE version 4.03.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 50 から引用

死亡

全ての死亡を表 29 に、死亡に至った有害事象を表 30 に、治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象を表 31 に示す。

いずれの投与群でも、大部分の死亡は治験責任（分担）医師により肝細胞癌の進行によるものと判断された。

死亡に至った有害事象の発現割合は投与群間で類似していた（D 群 26 例［6.7%］、T300+D 群 30 例［7.7%］、T75+D 群 12 例［7.9%］、S 群 27 例［7.2%］）。治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は D 群では見られず、T300+D 群で 9 例（2.3%：免疫性肝炎が 2 例、重

症筋無力症、神経系障害、心筋炎、急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎、肝不全及び肝炎が各 1 例）、T75+D 群で 2 例（1.3%：敗血症性ショックが 1 例、肝不全及び多臓器機能不全症候群が 1 例）、S 群で 3 例（0.8%：脳血腫、肝不全及び血尿が各 1 例）に見られた。

表 29　　全ての死亡（HIMALAYA 試験、FAS）

Category	Number (%) of patients			
	D (N = 389)	T300+D (N = 393)	T75+D (N = 153)	S (N = 389)
Total number of deaths	280 (72.0)	262 (66.7)	123 (80.4)	293 (75.3)
Death related to disease under investigation only [a]	245 (63.0)	221 (56.2)	103 (67.3)	256 (65.8)
AE with outcome of death only	19 (4.9)	24 (6.1)	9 (5.9)	20 (5.1)
AE with outcome of death only (AE start date > 90 days after follow-up period)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.7)	0
Number of patients with death related to disease progression and an AE with outcome of death	6 (1.5)	8 (2.0)	4 (2.6)	7 (1.8)
Other deaths [b]	8 (2.1)	6 (1.5)	6 (3.9)	10 (2.6)

a Death related to disease under investigation as determined by the Investigator.

b Patients who died and are not captured in the earlier categories.

Rows are mutually exclusive; patients are only reported in 1 category.

AE, adverse event; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 64 から引用

表 30　死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
Patients with any AE	26 (6.7)	30 (7.7)	12 (7.9)	27 (7.2)
死亡	8 (2.1)	4 (1.0)	5 (3.3)	5 (1.3)
胃腸出血	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
肝不全	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.7)	4 (1.1)
出血性静脈瘤	2 (0.5)	0	0	0
無力症	1 (0.3)	0	0	0
食道静脈瘤出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
肝硬変	1 (0.3)	0	0	0
末梢性虚血	1 (0.3)	0	0	0
心停止	1 (0.3)	2 (0.5)	0	2 (0.5)
心肺停止	1 (0.3)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.5)
自殺既遂	1 (0.3)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.3)
脳血管発作	1 (0.3)	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.7)	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.3)
出血性胃潰瘍	0	1 (0.3)	0	0
腸出血	0	0	1 (0.7)	0
上部消化管出血	0	1 (0.3)	0	0
肝炎	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0
肝腎症候群	0	0	0	1 (0.3)
免疫性肝炎	0	2 (0.5)	0	0
内出血	0	1 (0.3)	0	0
心筋炎	0	1 (0.3)	0	0
肝膿瘍	0	0	0	1 (0.3)
腹膜炎	0	0	0	1 (0.3)
肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (0.5)
敗血症	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0
脳血腫	0	0	0	1 (0.3)
脳出血	0	1 (0.3)	0	0
頭蓋内出血	0	2 (0.5)	0	0
肝性脳症	0	0	0	1 (0.3)
重症筋無力症	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	0	1 (0.3)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.3)	0	0

表 30　死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
血尿	0	0	0	1 (0.3)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.3)	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (0.3)
鼻出血	0	0	0	1 (0.3)
肺臓炎	0	2 (0.5)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.3)

a Each patient has only been represented with the maximum reported CTCAE grade for each preferred term.

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the D arm.

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

Patients with an AE of maximum CTCAE Grade 5 after the DCO have been reset to 'unknown' at the DCO. This affected 0 patients in the D arm, 0 patients in the T300+D arm, 0 patients in the T75+D arm, and 0 patients in the S arm.

MedDRA version 23.1. CTCAE version 4.03.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, date cut-off; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NC, not calculable; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 65 から引用

表 31　治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
Patients with any AE	0	9 (2.3)	2 (1.3)	3 (0.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.7)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.7)	0
神経系障害	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)
脳血腫	0	0	0	1 (0.3)
重症筋無力症	0	1 (0.3)	0	0
神経系障害	0	1 (0.3)	0	0
心臓障害	0	1 (0.3)	0	0
心筋炎	0	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (0.5)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (0.3)	0	0
肺臓炎	0	1 (0.3)	0	0
肝胆道系障害	0	4 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
肝不全	0	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.3)
肝炎	0	1 (0.3)	0	0
免疫性肝炎	0	2 (0.5)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (0.3)
血尿	0	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.7)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.7)	0

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

Number (%) of patients with AEs, sorted by international system organ class order and alphabetical preferred term and then maximum grade.

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

Patients with an AE of maximum CTCAE Grade 5 after the DCO have been reset to ‘unknown’ at the DCO. This affected 0 patients in the D arm, 0 patients in the T300+D arm, 0 patients in the T75+D arm, and 0 patients in the S arm.

Possibly related to treatment, as assessed by the Investigator. Missing responses are counted as related.

MedDRA version 23.1. CTCAE version 4.03.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 66 から引用

重篤な有害事象

最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）重篤な有害事象を表 32 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、D 群（29.6%）及び S 群（29.7%）と比べてトレメリムマブを投与した各群（T300+D 群 40.5%、T75+D 群 34.2%）が高かった。重篤な有害事象（基本語）別の発現割合は低く、重篤な有害事象全体のプロファイルに影響を及ぼすような投与群間での傾向の違いは認められなかった。

治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、D 群（8.2%）及び S 群（9.4%）と比べてトレメリムマブを投与した各群（T300+D 群 17.5%、T75+D 群 18.4%）が高かった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.1.4.1 参照）。基本語別の発現割合が 5%以上の治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は見られなかった。治験薬に関連すると判断された死亡に至った重篤な有害事象の発現割合は低かった（表 31 参照）。

表 32　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）重篤な有害事象（HIMALAYA 試験、安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 388)	T300+D (N = 388)	T75+D (N = 152)	S (N = 374)
Patients with any SAE	115 (29.6)	157 (40.5)	52 (34.2)	111 (29.7)
胃腸障害	22 (5.7)	48 (12.4)	14 (9.2)	35 (9.4)
食道静脈瘤出血	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (2.0)	2 (0.5)
下痢	2 (0.5)	9 (2.3)	4 (2.6)	6 (1.6)
感染症および寄生虫症	21 (5.4)	43 (11.1)	10 (6.6)	23 (6.1)
敗血症	4 (1.0)	8 (2.1)	2 (1.3)	0
肺炎	3 (0.8)	7 (1.8)	6 (3.9)	8 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (4.6)	11 (2.8)	7 (4.6)	9 (2.4)
死亡	8 (2.1)	4 (1.0)	5 (3.3)	5 (1.3)
肝胆道系障害	16 (4.1)	14 (3.6)	8 (5.3)	15 (4.0)
肝炎	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (2.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.8)	9 (2.3)	6 (3.9)	9 (2.4)
肺臓炎	2 (0.5)	4 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	2 (0.5)	6 (1.5)	4 (2.6)	3 (0.8)
貧血	1 (0.3)	5 (1.3)	3 (2.0)	2 (0.5)

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

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the D arm.

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

Patients with an AE of maximum CTCAE Grade 5 after the DCO have been reset to 'unknown' at the DCO. This affected 0 patients in the D arm, 0 patients in the T300+D arm, 0 patients in the T75+D arm, and 0 patients in the S arm.

MedDRA version 23.1. CTCAE version 4.03.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; D, durvalumab monotherapy 1500 mg Q4W; DCO, data cut-off; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; S, sorafenib 400 mg twice daily; SAE, serious adverse event; T75+D, tremelimumab 75 mg × 4 doses + durvalumab 1500 mg Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg × 1 dose + durvalumab 1500 mg Q4W.

HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 67 から引用

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は D 群で 32 例（8.2%）、T300+D 群で 53 例（13.7%）、T75+D 群で 23 例（15.1%）、S 群で 63 例（16.8%）に見られ、発現割合は D 群が最も低かった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.5.1 参照）。

2.7.6.2.1.2.6.3 注目すべき有害事象

免疫介在性の有害事象の発現割合は、D 群（16.5%）と比べてトレメリムマブを投与した各群（T300+D 群 35.8%、T75+D 群 34.9%）が高かった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 51 参照）。治験薬の投与中止に至った免疫介在性の有害事象の発現割合は低かった（各投与群で 5.7%以下）。死亡に至った免疫介在性の有害事象は T300+D 群で 6 例（1.5%）に見られ（肝臓に関連する事象が 3 例、肺臓炎、心筋炎及び重症筋無力症が各 1 例）、他の投与群では見られなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.30.2.2 参照）。

肝障害の SMQ に分類される有害事象の発現割合は投与群間で類似しており、D 群と比べてトレメリムマブを投与した各群で発現割合が上昇することはなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 69 参照）。見られた事象は原疾患に関連するものであった。

出血の SMQ に分類される有害事象の発現割合は投与群間で類似しており、D 群と比べてトレメリムマブを投与した各群で発現割合が上昇することはなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 71 参照）。死亡に至った出血の発現割合は投与群間で類似していた（D 群 1.5%、T300+D 群 2.1%、T75+D 群 0.7%、S 群 1.3%）。治験薬に関連すると判断された死亡に至った出血は S 群で 2 例（0.5%）に見られ、デュルバルマブを投与した各群では見られなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.6.7 参照）。

デュルバルマブ又はトレメリムマブに対する ADA が陽性の患者と陰性の患者の間で、有害事象の分類別発現状況に大きな差は認められなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 77、表 78 参照）。

2.7.6.2.1.2.6.4 臨床検査、バイタルサイン、心電図等

臨床的に重要な血液学的検査値異常及び血液生化学検査値異常は、試験対象集団である進行肝細胞癌患者に予想されるものであった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 73、表 74 参照）。肝機能検査値の一過性の上昇、アミラーゼ及びリパーゼでは主に無症候性の増加が認められた。中等度以上のアミラーゼ及びリパーゼの増加が認められた患者では、膵炎の診断と関連する増加は認められなかった。

収縮期及び拡張期血圧の中央値がデュルバルマブを投与した各群と比べて S 群で高かったことを除き、投与群間又は測定時点間でバイタルサインの大きな差は認められなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.8.1.3 参照）。

投与群間又は測定時点間で心電図パラメータに大きな差は認められなかった（HIMALAYA 試験の治験総括報告書　表 14.3.8.1.1 参照）。

2.7.6.2.1.2.7 結論

本試験では、局所療法の適応とならず、全身療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対する治療として、S 単剤療法と比べて T300+D 併用療法及び D 単剤療法で良好なベネフィット・リスクプロファイルが認められた：

- T300+D 群では S 群と比べて統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が認められ（HR：0.78、96.02% CI：0.65, 0.93、p = 0.0035）、本試験の主要目的は達成された。OS の中央値は S 群（13.8 か月）と比べて T300+D 群（16.4 か月）が 2.7 か月長く、臨床的に意味のある延長が認められた。
- T300+D 群における OS の延長は持続的に認められ、36 か月時点の生存割合は S 群（20.2%）と比べて T300+D 群（30.7%）が高かった。

- RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR は T300+D 群（20.1%）、D 群（17.0%）、S 群（5.1%）の順で高かった。
- RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく DOR の中央値は、S 群（18.4 か月）及び D 群（16.8 か月）と比べて T300+D 群（22.3 か月）が数値的に長く、TTR の中央値は S 群（3.8 か月）と比べて T300+D 群（2.2 か月）及び D 群（2.1 か月）が約 1 か月短かった。
- 治験責任（分担）医師評価に基づく最良総合効果が CR 又は PR（非確定奏効を含む）であった患者の割合は T300+D 群で 23.9%、S 群で 6.7%、D 群で 18.5%であった。奏効例のうち、CR は T300+D 群で 13 例（3.3%）、D 群で 7 例（1.8%）に認められ、S 群では認められなかった。PR は T300+D 群で 81 例（20.6%）、D 群で 65 例（16.7%）、S 群で 26 例（6.7%）に認められた。
- S 群に対する D 群の OS の HR は 0.86（95.67% CI：0.73, 1.03、p = 0.0674）であり、95.67% CI の上限が事前に規定した非劣性マージン 1.08 を下回ったため、S 群に対する D 群の非劣性が示された。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は S 群（13.8 か月）と比べて D 群（16.6 か月）が 2.8 か月長く、臨床的に意味のある延長が認められた。
- PFS の中央値は T300+D 群で 3.8 か月、D 群で 3.7 か月、S 群で 4.1 か月であり、投与群間で類似していた。
- T300+D 群及び D 群では、S 群と比べて疾患関連症状、身体機能及び全般的な健康状態／QoL の悪化までの期間は長く、臨床的に意味のある改善が認められた患者の割合は高かった。また、健康関連 QoL に対する意味のある影響は認められず、忍容性は良好であった。
- デュルバルマブ及びトレメリムマブの血清中濃度は、用法及び用量から予想される曝露量の範囲内であった。また、デュルバルマブの薬物動態プロファイルは D 群と T300+D 群及び T75+D 群の間で類似しており、トレメリムマブとの併用はデュルバルマブの薬物動態に対して影響を及ぼさないと考えられた。
- デュルバルマブ及びトレメリムマブに対する治験薬投与後の ADA 陽性割合はこれまでの臨床試験の結果と類似しており、中和抗体の陽性割合は低かった。
- デュルバルマブ単剤療法又はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法について、既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性のリスクは特定されず、T300+D 併用療法について新たな副作用は特定されなかった。

T300+D 併用療法は、S 単剤療法と比較して統計学的に有意な OS の延長を示し、3 年生存割合は 30%を上回り、ベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。また、D 単剤療法は、S 単剤療法と比較して OS で非劣性を示し、安全性プロファイルは良好であった。本試験のデータから、切除不能な肝細胞癌患者に対する一次治療として 2 種類の新たな選択肢が示され、T300+D 併用療法は新たな併用療法の選択肢となるものである。

2.7.6.2.2 切除不能な進行肝細胞癌患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（D4190C00022 試験）

2.7.6.2.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 33 に示した。

表 33 試験方法の概略（D4190C00022 試験）

項目	内容
治験の標題	進行肝細胞癌患者を対象に、単剤療法として投与したデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びに併用療法としてトレメリムマブ又はベバシズマブと投与したデュルバルマブの安全性、忍容性及び臨床効果を検討する試験
治験の目的	主要目的 進行肝細胞癌患者を対象に、単剤療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びに併用療法としてトレメリムマブ又はベバシズマブと投与したときのデュルバルマブの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的 • 進行肝細胞癌患者を対象に、単剤療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びに併用療法としてトレメリムマブ又はベバシズマブと投与したときのデュルバルマブの有効性を検討する。 • 進行肝細胞癌患者を対象に、バイオマーカー候補（例：腫瘍微小環境内での PD-L1 の発現）と、単剤療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びに併用療法としてトレメリムマブ又はベバシズマブと投与したときのデュルバルマブによる臨床転帰の各指標との関係を検討する。 探索的目的 • 進行肝細胞癌患者を対象に、（1）生物学的活性と相関しうる、又は（2）治療に反応する可能性が最も高い患者をあらかじめ特定しうる、腫瘍生検試料中及び末梢血中のその他のバイオマーカー候補を発見する。 • 進行肝細胞癌患者を対象に、単剤療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びに併用療法としてトレメリムマブ又はベバシズマブと投与したときのデュルバルマブの有効性を改変 RECIST を使用して検討する。 • 進行肝細胞癌患者を対象に、単剤療法及び併用療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態、並びに併用療法として投与したときのデュルバルマブ及びベバシズマブ両方の薬物動態を検討する。 • 進行肝細胞癌患者を対象に、単剤療法及び併用療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブの免疫原性を検討し、併用療法として投与したときのデュルバルマブ及びベバシズマブ両方の免疫原性を検討する。 • 病因として慢性 HBV 感染を基礎に有する進行肝細胞癌患者を対象に、単剤療法及び併用療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメ

表 33　　試験方法の概略（D4190C00022 試験）

	リムマブ、並びにベバシズマブと併用したデュルバルマブの HBV に対する臨床効果を検討する。 • 病因として慢性 HCV 感染を基礎に有する進行肝細胞癌患者を対象に、単剤療法及び併用療法として投与したときのデュルバルマブ及びトレメリムマブ、並びにベバシズマブと併用したデュルバルマブの HCV に対する臨床効果を検討する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検
選択基準	1. スクリーニング時点で 18 歳以上の男性又は女性（日本以外の全ての国）又は 20 歳以上の男性又は女性（日本のみ）の患者。 2. スクリーニング評価を含むあらゆる治験関連手順を実施する以前に、本人／法定代理人から書面での同意及び各国で要求される承認（米国の医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律、欧州連合の欧州連合データ保護指令）が得られている。 3. 腫瘍組織の病理組織学的所見に基づき肝細胞癌と確定診断されている。病理学的に確認された又は非侵襲的な方法（以下に記述）により確認された進行肝細胞癌の診断を受けている。 a. 非侵襲的な方法：1 cm を超える局所病変で、4 相多列検出器 CT 又はダイナミック造影 MRI にて動脈相での hypervascularity と静脈相又は遅延相での洗い出し（ウォッシュアウト）が認められる。 4. 免疫療法歴がなく、ソラフェニブ又は承認された別の VEGFR チロシンキナーゼ阻害薬を用いた治療法で増悪、不耐容を示した、又はそれを拒否した。 パート 4 のみ：肝細胞癌に対する全身療法を受けていないこと。 5. Child-Pugh スコアの分類が A。 6. ECOG performance status が 0 又は 1。 7. HBV 感染（B 型肝炎ウイルス表面抗原及び／又は B 型肝炎ウイルスコア抗体が陽性で HBV DNA が検出可能［10 IU/mL 以上］）を有する患者は、組入れ前に十分なウイルス抑制（HBV DNA が 2000 IU/mL 以下）を確保するため、各実施医療機関の診療方針に基づいて抗ウイルス療法により治療しなければならない。また、治験期間中及び治験薬の最終投与後 6 か月間にわたって抗ウイルス療法を継続しなければならない。検査で抗 B 型肝炎ウイルスコア陽性と判定されたものの HBV DNA が検出不可（10 IU/mL 未満）であった患者は、組入れ前に抗ウイルス療法を受けなくてよい。このような患者はサイクル毎に検査を受けて HBV DNA 量を確認し、HBV DNA が検出された（10 IU/mL 以上となった）場合には抗ウイルス療法を開始する。HBV DNA が検出された患者は抗ウイルス療法を開始し、これを治験期間中及び治験薬の最終投与後 6 か月間にわたって継続しなければならない。 8. HCV 感染を有する患者は、組入れ時における検出可能な HCV RNA 又は抗 HCV 抗体の存在に基づいて HCV と確定診断されていなければならない（このような HCV 感染は各実施医療機関の診療方針に基づいて治療する）。 9. 過去に照射を受けておらず、ベースライン時に CT 又は MRI で長径が 10 mm 以上（リンパ節［短径が 15 mm 以上であること］を除く）と正確に測定でき、RECIST version 1.1 のガイドラインに従って正確な反復

表 33　試験方法の概略（D4190C00022 試験）

	測定ができる病変を 1 個以上有する。パート 1A、パート 1B、又はパート 2A の患者は投与開始前の腫瘍の生検に同意しなければならない。パート 2B、パート 3、及びパート 4 の患者は、新たに採取した腫瘍試料（新鮮又は 3 か月以内に採取されたものを推奨）又は保管腫瘍試料（3 年未満）を提供しなければならない。 10. バイオマーカーの相関研究のため、新たに採取された又は保存用の腫瘍組織（3 年未満）を提供することに同意する。 11. 以下に定義するとおりに、臓器機能及び骨髄機能が適切である。「a」、「b」、「c」及び「f」の基準は、初回投与前 14 日以内の輸血、輸液又は増殖因子による支持療法により達成されたものであってはならない。 a. ヘモグロビンが 9 g/dL 以上 b. 絶対好中球数が 1000/μL 以上 c. 血小板数が 75000/μL 以上 d. 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以下 e. AST 及び ALT が基準値上限の 5 倍以下 f. アルブミンが 2.8 g/dL 以上 g. 国際標準比が 1.6 以下 h. Cockcroft-Gault 式（実際の体重を使用）又は 24 時間尿中クレアチニンクリアランスにより決定したクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以上 i. パート 4 のみ：蛋白尿 2+未満。蛋白尿 2+以上の患者の場合、24 時間の蛋白尿追加試験で 1 グラム未満でなければならない。 12. 避妊手術を受けていない男性パートナーと性交渉がある妊娠可能な女性は、スクリーニング時から極めて有効な避妊法を実践しなければならず、治験薬の最終投与後 90 日間（デュルバルマブ又はトレメリムマブの単独投与）又は 180 日間（デュルバルマブとトレメリムマブの併用投与）にわたってこうした予防策を継続することに同意しなければならない。女性患者の男性パートナーは、これらの期間を通して男性用コンドームと殺精子剤（殺精子剤が承認されていない、又は入手できない国では男性用コンドーム）を使用しなければならない。この時点の後で避妊を中止するかどうかは担当医と相談すること。全治験期間及び薬のウォッシュアウト期間に性行為を行わないことは、容認される方法である。しかし、不定期の禁欲法、リズム法、及び膣外射精法は、容認される避妊法ではない。女性患者はこれらの期間を通して授乳を控える必要がある。 a. 妊娠可能な女性とは、避妊手術を受けていない（すなわち、両側卵管結紮術、両側卵巣摘出術又は子宮全摘出術を受けていない）女性又は閉経後（無月経が 12 か月間持続し、他の医学的原因が認められない状態と定義する）でない女性と定義する。次の年齢別の要件が閉経後の定義に当てはまる。 (i) 50 歳未満の女性で、外因性ホルモン治療を中止した後に 12 か月以上無月経である場合、また黄体形成ホルモンと卵胞刺激ホルモンのレベルが施設の閉経後の範囲内にある場合は、閉経後とみなされる。

表 33　　試験方法の概略（D4190C00022 試験）

	(ii) 50 歳以上の女性で、全ての外因性ホルモン治療を中止した後に 12 か月以上無月経である、放射線照射による卵巣摘除術を受けていて最終月経が 1 年以上前である、化学療法により閉経が生じて最終月経から 1 年以上の間隔がある、又は避妊手術（両側卵巣摘出術又は子宮摘出術）を受けている場合、閉経後とみなされる。 b. 極めて有効な避妊法とは、一貫して正しく実践した場合に失敗率が低い（すなわち、年間 1%未満）避妊法と定義する。ここで留意すべきは、一部の避妊法は極めて有効とはみなされないということである（例えば、殺精子剤の有無にかかわらず男性用又は女性用コンドーム；殺精子剤の有無にかかわらず子宮頚部キャップ、ペッサリー、又はスポンジ；銅付加タイプでない子宮内避妊器具；排卵抑制が主要な作用機序でないプロゲストゲンのみの経口ホルモン避妊ピル［極めて有効とみなされる Cerazette®／デソゲストレルを除く］；トリフェイジック複合経口避妊ピル）。これらの方法が全て日本で承認されている、又は利用できるとは限らない。 13. 妊娠可能な女性パートナーと性交渉がある避妊手術を受けていない男性患者は、投与 1 日から治験薬の最終投与後 90 日間（デュルバルマブ及びトレメリムマブの単独投与）又は 180 日間（デュルバルマブとトレメリムマブの併用投与）にわたって極めて有効な避妊法を実践しなければならない。全治験期間及び薬のウォッシュアウト期間に性行為を行わないことは、容認される方法である。しかし、不定期の禁欲法、リズム法、及び膣外射精法は、容認される避妊法ではない。男性患者はこれらの期間を通して精子提供を控える必要がある。男性患者の女性パートナーはこれらの期間を通して極めて有効な避妊法を実践しなければならない。 14. 体重が 30 kg 超 15. 余命が 12 週間以上でなければならない。
除外基準	1. 過去 12 か月以内に肝性脳症の既往歴を有する、あるいは脳症を予防又はコントロールする薬剤（例：使用理由が肝性脳症であるラクツロースやリファキシミン等）を必要とする。 2. 12 か月以内に胃腸出血（例：食道静脈瘤出血、潰瘍出血）を来したことがある。（注：12 か月間を超える胃腸出血の既往歴を有する、あるいは食道静脈瘤のリスクが高いと治験責任（分担）医師が判断した患者については、各実施医療機関の規定に基づく適切な内視鏡治療が必要となる）。 3. 次に定義される臨床的に重要な腹水がある：予定初回投与前 6 か月以内に症状のコントロールを維持するために非薬理学的介入（例：穿刺）が必要となる腹水。腹水のために 2 か月以上継続して利尿薬を服用している患者は適格である。 4. 門脈本幹に血栓（Vp4）が画像検査で確認されている（Vp4 とは、門脈本幹又は主要患部の片側［又は両側］肝葉の対側の門脈枝における門脈血栓と定義する）。 5. 他の CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 モノクローナル抗体（これらに限定されない）を含む免疫療法歴がある。

表 33　試験方法の概略（D4190C00022 試験）

	6. 治験薬の製剤に対するアレルギー又は過敏症があることが判明している。 7. 継続的な抗凝固療法又は抗血小板療法を必要とする。いずれの治療法も、治験薬の初回投与の 7 日以上前から中止していなければならない。心疾患予防／心保護を目的とする低用量アスピリンは、各実施医療機関の基準に基づいて許可する。 8. 炎症性腸疾患（例：大腸炎、Crohn 病）、憩室炎、セリアック病、全身性エリテマトーデスを含む自己免疫疾患又は炎症性疾患、Wegener 症候群（多発血管炎性肉芽腫症）、重症筋無力症、Graves 病、関節リウマチ、下垂体炎、ぶどう膜炎等が活動期にある、又は過去に確認されている。以下は本基準の例外とする。 a. 白斑又は脱毛がある。 b. ホルモン補充療法で安定している甲状腺機能低下症（例：橋本症候群の発症後）がある。 c. 全身投与を必要としない乾癬又は湿疹がある。 9. 治療開始前 3 年以内に過敏性腸症候群又は下痢と関連する他の重篤な慢性消化管疾患がある。 10. 結核（病歴、身体的診察及び X 線検査等の臨床評価並びに各実施医療機関の診療方針に基づく結核検査）やヒト免疫不全ウイルス（HIV-1/2 抗体陽性）等の活動性感染を有する。 11. HBV と HCV の同時感染を有する、あるいは HBV と HDV の同時感染を有する。HBV 陽性（B 型肝炎ウイルス表面抗原及び／又は B 型肝炎コア抗体が存在し、HBV DNA が検出可能［10 IU/mL 以上］である）、HCV 陽性（抗 HCV 抗体が存在する）又は HDV 陽性（抗 HDV 抗体が存在する）である。 12. 並行して他の臨床試験に組み入れられている。ただし、観察（非介入）型の臨床試験や介入試験の追跡調査期間は例外とする。 13. デュルバルマブ又はトレメリムマブの初回投与前 28 日以内に上記以外の従来又は治験段階の抗癌治療を受けた。 14. 癌治療を目的とした化学療法、免疫療法又は生物学的療法若しくはホルモン療法を並行して受けている。ただし、乳癌の既往に対する 5 年以上の内分泌補助療法は例外とする。癌に関連しない疾患に対するホルモン剤（例：糖尿病に対するインスリン及びホルモン補充療法）の同時使用は許可する。また、孤立性病変に対する緩和目的の局所療法（例：局所手術又は局所放射線療法による）は、臨床試験医学専門家との事前協議及び合意があれば許可する。 15. 同意取得時に、前治療による毒性がベースラインまで完全に回復していない。米国国立がん研究所 CTCAE 第 4.03 版で Grade 1 又は 2 の毒性が認められ、それが安定している、又は不可逆的であると判断される場合は、臨床試験医学専門家との事前協議及び合意があれば個別的に組入れ可能とする。 16. 免疫抑制剤を現在投与されている、又は治験薬の初回投与前 14 日以内に投与された。以下は本基準の例外とする： – ステロイドの鼻腔内投与、吸入投与、外用投与又は局所注射（例：関節腔内注射）

表 33　試験方法の概略（D4190C00022 試験）

	− Prednisone 10 mg/日又は相当量以下の、生理的用量のコルチコステロイド全身投与 − 過敏反応に対する前投薬としてのステロイド（例：CT スキャンの前投薬） 17. 原発性免疫不全症又は実質臓器移植の既往がある。 18. 治験薬の初回投与前 30 日以内に弱毒生ワクチンを投与された（注：組み入れた患者には、治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日間は生ワクチンを投与しないこと）。不活化ワクチンの接種は、臨床試験医学専門家との協議があればいつでも許可する。 19. 妊娠中又は授乳中の女性患者、あるいはスクリーニング時から最終投与の 90 日後（デュルバルマブ単剤療法）又は 180 日後（デュルバルマブ＋トレメリムマブ又はベバシズマブ併用療法）まで有効な避妊法を使用する意思のない、生殖能を有する男性又は女性患者。患者が望む通常のライフスタイルに応じて、総投与期間中及びウォッシュアウト期間に性行為を行わないことは、容認可能な避妊法とみなす。 20. 治験薬の初回投与前 28 日以内に大手術（治験責任［分担］医師により定義される）を受けた、又は以前の手術から回復中である。局所的処置（例：コアニードル生検及び前立腺生検）は、治験薬の初回投与の 3 日以上前に完了していれば許可する。 21. 髄膜癌腫症の既往歴を有する。 22. 2 年以内の他の浸潤性悪性腫瘍。外科的に治癒した子宮頚部上皮内癌、前立腺上皮内癌、非黒色腫皮膚癌、乳房の上皮内小葉癌又は上皮内乳管癌等の非浸潤性悪性腫瘍は可とする。 23. コントロール不良の併発疾患（持続性又は活動期の感染、症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧［降圧薬服用の有無にかかわらず、収縮期血圧 150 mmHg 以上及び／又は拡張期血圧 90 mmHg 以上と定義される］、不安定狭心症、不整脈、大静脈血栓症、活動期の消化性潰瘍疾患若しくは胃炎、又は治験の要件への遵守を制限したり、治験薬による有害事象のリスクが大幅に増大したり、患者が書面で同意する能力を損なったりする精神疾患／社会的状況等を含むが、これらに限定されない）。 24. 治験責任（分担）医師又は治験依頼者の判断により、治験薬の評価又は患者の安全性若しくは試験結果の解釈を妨げると考えられる状態。 25. 強制的に拘禁されている、自らの意思で同意できない、又は治験手順を遵守できない。 26. 脳転移又は脊髄圧迫症の既往歴又は現病歴を有する。スクリーニング時に脳転移が疑われる患者は、MRI 検査（推奨）又は CT 検査を受けなければならない。いずれの検査も、試験への組入れ前に、静脈内に造影剤を投与して行うことが望ましい。 <u>パート 4 のみに適用されるその他の除外基準</u> 27. 以下のような臨床的に重大な（活動期等）心血管疾患： − ランダム化の 6 か月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症 − ニューヨーク心臓協会分類 Grade で 2 以上のうっ血性心不全

表 33　　試験方法の概略（D4190C00022 試験）

	– 投薬にかかわらずコントロール不良の不整脈（脈拍数がコントロールされている心房細動のある患者は適格である）、又は安静時心電図に関する臨床的に重大な異常所見 – Grade 3 以上の末梢血管疾患（症状があり、日常生活における活動を妨げ修復又は再置換が必要なもの等） – ランダム化前 6 か月以内の脳血管発作、一過性脳虚血発作、又はくも膜下出血 28. 出血又は血栓症の既知の遺伝性素因。脳卒中又は心筋梗塞等の動脈塞栓性事象歴。 29. 難治性創傷、活動性潰瘍、又は骨折。二次治癒による肉芽形成されている切開創傷のある患者は、創傷裂開又は感染の証拠のない場合適格であるが、3 週毎の創傷の観察が必要である。
目標症例数	パート 1A：約 12 例 パート 1B：約 24 例 パート 2A：約 108 例 パート 2B：約 12 例 パート 3：約 200 例 パート 4：約 50 例
使用薬剤	トレメリムマブ：50 mg/mL 静注溶液 デュルバルマブ：20 mg/mL 静注溶液 ベバシズマブ：25 mg/mL 静注溶液
用法及び用量並びに投与期間	<u>パート 1A 及びパート 1B</u> デュルバルマブ 20 mg/kg（又は必要に応じて用量レベル-1 では 15 mg/kg）とトレメリムマブ 1 mg/kg の Q4W の併用投与（T75+D）を 4 回実施。併用療法が完了したら、患者はいずれかの中止基準に該当するまで、デュルバルマブ 20 mg/kg の単剤療法を Q4W で受けた。デュルバルマブ 20 mg/kg の単剤療法の Q4W 投与の初回投与は、デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用療法の最終投与から 4 週後の時点で行った。デュルバルマブ単剤療法の実施中に進行した患者はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法により再投与可能とした。 <u>パート 2A</u> T75+D 群 デュルバルマブ 20 mg/kg（又は必要に応じて用量レベル-1 では 15 mg/kg）とトレメリムマブ 1 mg/kg の Q4W の併用投与を 4 回実施。併用療法が完了したら、患者はいずれかの中止基準に該当するまで、デュルバルマブ 20 mg/kg の単剤療法を Q4W で受けた。デュルバルマブ 20 mg/kg の単剤療法の Q4W 投与の初回投与は、デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用療法の最終投与から 4 週後の時点で行った。デュルバルマブ単剤療法の実施中に進行した患者はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法により再投与可能とした。 D 群

表 33　試験方法の概略（D4190C00022 試験）

	いずれかの中止基準に該当するまで、デュルバルマブ 20 mg/kg の単剤療法を Q4W。 T 群 トレメリムマブ 10 mg/kg の Q4W 投与を 7 回、その後いずれかの中止基準に該当するまで Q12W。 <u>パート 2B</u> T300+D 群 デュルバルマブ 1500 mg 及びトレメリムマブ 300 mg の併用投与を 1 回。併用療法が完了したら、患者はいずれかの中止基準に該当するまで、デュルバルマブ 1500 mg の単剤療法を Q4W で受けた。デュルバルマブ 1500 mg の単剤療法の Q4W 投与の初回投与は、デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用療法の最終投与から 4 週後の時点で行った。デュルバルマブ単剤療法の実施中に進行した患者はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法により再投与可能とした。 <u>パート 3</u> T75+D 群 デュルバルマブ 1500 mg 及びトレメリムマブ 75 mg の併用投与を Q4W で 4 回実施。併用療法が完了したら、患者はいずれかの中止基準に該当するまで、デュルバルマブ 1500 mg の単剤療法を Q4W で受けた。デュルバルマブ 1500 mg の単剤療法の Q4W 投与の初回投与は、デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用療法の最終投与から 4 週後の時点で行った。デュルバルマブ単剤療法の実施中に進行した患者はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法により再投与可能とした。 治験実施計画書の改訂第 5 版により T75+D 群への組入れは終了し、改訂前に T75+D 群に割り付けられていた患者は、確定 PD まで又はその他の中止基準のいずれかに該当するまで、割り付けられた治験薬を継続可能とした。 D 群 いずれかの中止基準に該当するまで、デュルバルマブ 1500 mg の単剤療法を Q4W。 T 群 トレメリムマブ 750 mg の Q4W 投与を 7 回、その後いずれかの中止基準に該当するまで Q12W。 T300+D 群 デュルバルマブ 1500 mg 及びトレメリムマブ 300 mg の併用投与を 1 回。併用療法が完了したら、患者はいずれかの中止基準に該当するまで、デュルバルマブ 1500 mg の単剤療法を Q4W で受けた。デュルバルマブ 1500 mg の単剤療法の Q4W 投与の初回投与は、デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用療法の最終投与から 4 週後の時点で行った。デュルバルマブ単剤療法の実

表 33　　試験方法の概略（D4190C00022 試験）

	施中に進行した患者はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法により再投与可能とした。 パート 4 中止基準のいずれかに該当するまで、デュルバルマブ 15 mg/kg（1120 mg/固定用量）及びベバシズマブ 15 mg/kg を Q3W 併用投与（D1120+B15）。この併用療法の実施中に進行した患者は再投与不能とした。
治験スケジュール	D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 2～6 及び表 3～7 を参照。
評価項目	主要評価項目： 有害事象、重篤な有害事象、毒性による治験薬の投与中止、臨床検査パラメータ（肝臓及びウイルス関連の臨床検査を含む）のベースラインからの変化、心電図及びバイタルサイン 副次評価項目： • RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価及び独立中央評価に基づく ORR、DCR、TTR、DOR、TTP 及び PFS、並びに OS • 腫瘍微小環境内での PD-L1 の発現及び OS との関係
解析方法	用量制限毒性を除き、安全性データは安全性解析対象集団を用いて解析した。用量制限毒性はパート 1A の用量制限毒性評価可能集団を用いて解析した。薬物動態データは薬物動態解析対象集団を用いて解析した。ADA 評価可能集団はデュルバルマブ、トレメリムマブ及びベバシズマブについて別々に定義し、それぞれのデータの解析に用いた。患者集団及び人口統計学的データは FAS を用いて解析した。 有効性データは FAS を用いて解析した。また、ORR は奏効解析対象集団を用いて解析した。ORR 及び DCR については、直接確率法による 95%信頼区間を算出した。イベント発現までの期間に関する評価項目（DOR、TTR、PFS、TTP 及び OS を含む）は、Kaplan-Meier 法を用いて解析した。DOR の解析では、客観的奏効（最良総合効果が CR 又は PR）のあった患者のみを対象とした。 パート 1 における有効性及び安全性の解析では、パート 1A とパート 1B のデータを併合した。パート 2 及び 3 における有効性及び安全性の解析では、投与群（D 群、T300+D 群、T 群、T75+D 群）別にパート 2 とパート 3 のデータを併合した。 本項では、全てのパートについて、最終の患者の初回投与から 12 か月後に実施した最終解析（データカットオフ：2020 年 11 月 6 日）の結果を示す。
治験実施施設	9 か国、45 施設
治験期間	2015 年 10 月 19 日～2021 年 1 月 21 日（データベース固定）

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳

2.7.6.2.2.2.1.1 パート 1

患者の内訳を表 34 に示す。

パート 1 では、40 例が T75+D 群に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。最終データカットオフ時点では、治験薬の投与を中止した患者の割合は 95.0%であり、主な中止理由は PD（67.5%）及び有害事象（12.5%）であった。最終データカットオフ時点で試験を継続中の患者は 5 例（12.5%）であり、治験薬の投与を継続中の患者は 2 例（5.0%）であった。

治験薬を割り付けられた 40 例全例が FAS、奏効解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.3.1 参照）。

表 34　　患者の内訳（D4190C00022 試験、パート 1、全患者）

Number of patients:	T75+D N (%)
Enrolled [a]	62
Allocated to treatment	40
Not allocated to treatment [b]	22
Eligibility criteria not fulfilled	22 (100)
Received treatment [c]	40 (100)
Treatment ongoing at final data cutoff [d]	2 (5.0)
Discontinued study treatment [d]	38 (95.0)
Adverse event	5 (12.5)
Death	4 (10.0)
Progressive disease	27 (67.5)
Other	2 (5.0)
Ongoing study at final data cutoff [c]	5 (12.5)
Terminated study [c]	35 (87.5)
Death	31 (77.5)
Withdrawal of consent	4 (10.0)

a Informed consent received.

b Percentages calculated from the number of patients not allocated to treatment.

c Percentages calculated from the number of patients allocated to treatment.

d Percentages calculated from the number of patients who received durvalumab.

T75+D, tremelimumab 1 mg/kg × 4 doses + durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14 から引用

2.7.6.2.2.2.1.2 パート 2 及び 3

患者の内訳を図 9 に、解析対象集団を表 35 に示す。

パート 2 及び 3 では、332 例（D 群 104 例、T300+D 群 75 例、T 群 69 例、T75+D 群 84 例）がランダムに各投与群へ割り付けられ、326 例（D 群 101 例［97.1%］、T300+D 群 74 例［98.7%］、T 群 69 例［100.0%］、T75+D 群 82 例［97.6%］）が治験薬の投与を受けた。

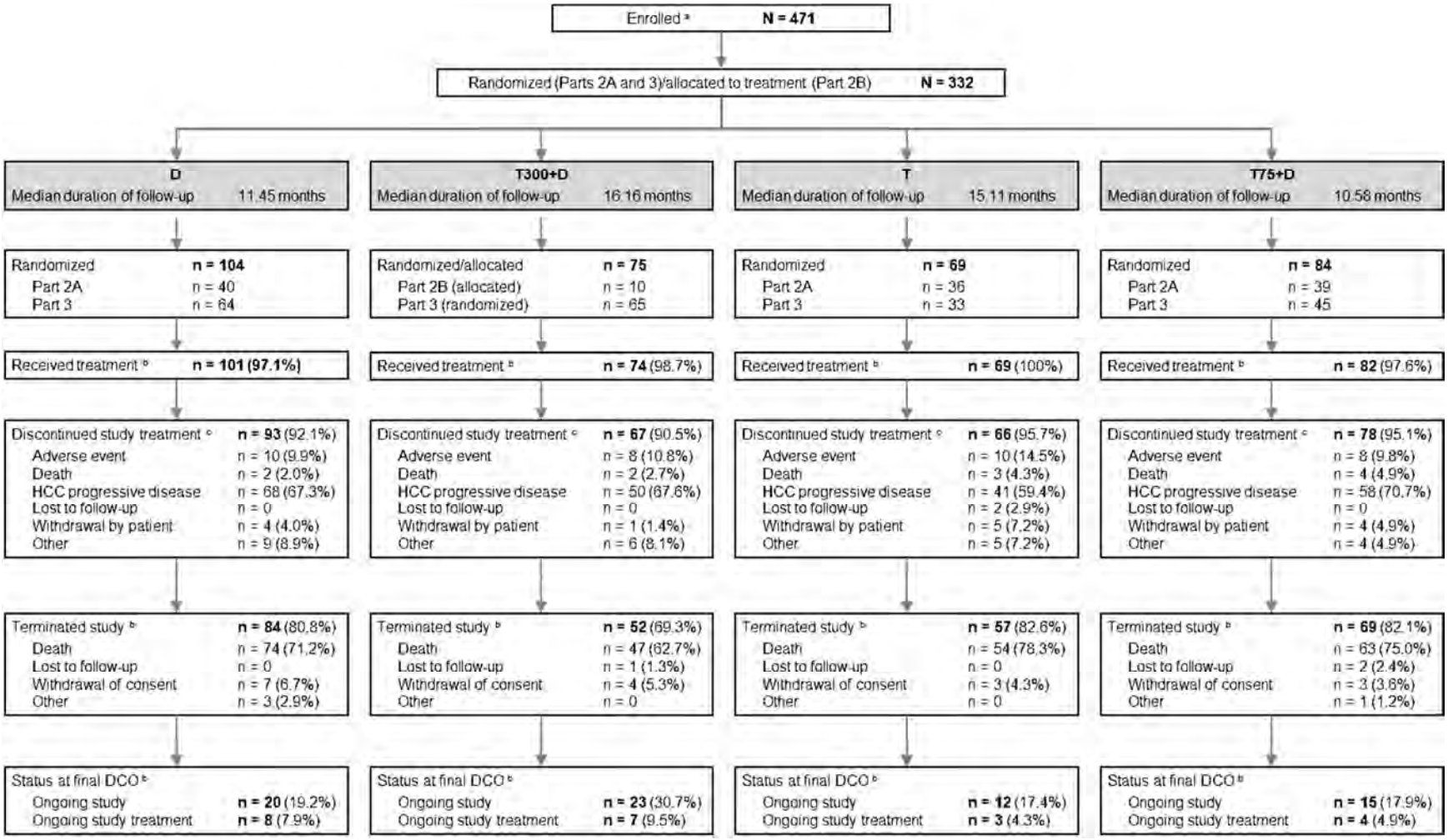
治験薬の投与を中止した患者はD群で93例（92.1%）、T300+D群で67例（90.5%）、T群で66例（95.7%）、T75+D群で78例（95.1%）であり、主な中止理由はPD（D群67.3%、T300+D群67.6%、T群59.4%、T75+D群70.7%）及び有害事象（D群9.9%、T300+D群10.8%、T群14.5%、T75+D群9.8%）であった。

最終データカットオフ時点で試験を継続中の患者はD群で20例（19.2%）、T300+D群で23例（30.7%）、T群で12例（17.4%）、T75+D群で15例（17.9%）であり、治験薬の投与を継続中の患者はD群で8例（7.9%）、T300+D群で7例（9.5%）、T群で3例（4.3%）、T75+D群で4例（4.9%）であった。

治験薬をランダムに割り付けられた332例全例がFASに含まれ、治験薬の投与を受けた326例が安全性解析対象集団に含まれた。奏効解析対象集団は325例、薬物動態解析対象集団は319例であった。

なお、パート2Aの患者の組入れ終了後、中国ではパート2Aの試験デザインで別途患者を組み入れ、中国コホートとした。中国コホートは中国国内の申請用に実施しており、本コホートの詳細及び結果はD4190C00022試験の治験総括報告書を参照のこと。

図 9　　患者の内訳（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、全患者）



a　Patients who provided informed consent.

b　Percentages calculated from the number of patients randomized (Parts 2A and 3)/allocated to treatment (Part 2B).

c　Percentages calculated from the number of patients who received study treatment. For combination therapy arms (T300+D and T75+D), the reason for discontinuing durvalumab is reported.

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; DCO, data cut-off; HCC, hepatocellular carcinoma; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by Q12W; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

表 35　　解析対象集団（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3）

	Number of patients				
	D	T300+D	T	T75+D	Total
Patients randomized (Part 2A and 3)/allocated to treatment (Part 2B)	104	75	69	84	332
Patients included in the Full Analysis Set [a]	104	75	69	84	332
Patients included in Response Evaluable Population [b]	101	74	68	82	325
Patients included in Safety Analysis Set [c]	101	74	69	82	326
Patients excluded from Safety Analysis Set	3	1	0	2	6
Did not receive treatment	3	1	0	2	6
Patients included in PK Analysis Set [d]	99	74	66	80	319
Patients excluded from PK Analysis Set	5	1	3	4	13
Did not receive treatment	3	1	0	2	6
No post-dose data available	2	0	3	2	7
Patients included in durvalumab ADA Evaluable Set [e]	56	60	0	43	159
Patients excluded from durvalumab ADA Evaluable Set	48	15	69	41	173
Did not receive durvalumab treatment	3	1	69	2	75
Missing baseline durvalumab ADA result	1	1	0	2	4
Missing post-baseline durvalumab ADA result	44	13	0	37	94
Patients included in tremelimumab ADA Evaluable Set [f]	0	55	32	41	128
Patients excluded from tremelimumab ADA Evaluable Set	104	20	37	43	204
Did not receive tremelimumab treatment	104	1	0	2	107
Missing baseline tremelimumab ADA result	0	0	4	3	7
Missing post-baseline tremelimumab ADA result	0	19	33	38	90

a　All randomized/allocated patients analyzed on an ITT basis.

b　All treated patients with a baseline tumor assessment and measurable disease at baseline.

c　All patients who received at least 1 dose of study treatment.

d　All patients who received at least 1 dose of study treatment and for whom any post-dose PK data were available.

e　All patients who had non-missing baseline durvalumab ADA result and at least 1 non-missing post-baseline durvalumab ADA result.

f　All patients who had non-missing baseline tremelimumab ADA result and at least 1 non-missing post-baseline tremelimumab ADA result.

ADA, antidrug antibodies; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; ITT, intention-to-treat; PK, pharmacokinetics; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 16 から引用

2.7.6.2.2.2.1.3 パート 4

患者の内訳を表 36 に示す。

パート 4 では、47 例が D1120+B15 群に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。最終データカットオフ時点では、治験薬の投与を中止した患者の割合は 78.7%であり、主な中止理由は PD（55.3%）であった。最終データカットオフ時点で試験を継続中の患者の割合は 55.3%であり、治験薬の投与を継続中の患者の割合は 21.3%であった。

治験薬を割り付けられた 47 例全例が FAS、奏効解析対象集団、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団に含まれた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.3.4 参照）。

表 36　患者の内訳（D4190C00022 試験、パート 4、全患者）

Number of patients:	D1120+B15 N (%)
Enrolled [a]	80
Allocated to treatment	47
Not allocated to treatment [b]	33
Eligibility criteria not fulfilled	33 (100)
Received treatment [c]	47 (100)
Treatment ongoing at final data cutoff [d]	10 (21.3)
Discontinued study treatment [d]	37 (78.7)
Adverse event	2 (4.3)
Death	1 (2.1)
Progressive disease	26 (55.3)
Withdrawal by patient	2 (4.3)
Other	6 (12.8)
Ongoing study at final data cutoff [c]	26 (55.3)
Terminated study [c]	21 (44.7)
Death	18 (38.3)
Lost to follow-up	1 (2.1)
Withdrawal of consent	2 (4.3)

a Informed consent received.

b Percentages calculated from the number of patients not allocated to treatment.

c Percentages calculated from the number of patients allocated to treatment.

d Percentages calculated from the number of patients who received durvalumab treatment.

D1120+B15, durvalumab 1120 mg + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 26 から引用

2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.6.2.2.2.2.1 パート 1

組入れ時の年齢の中央値は 60.5 歳（範囲：47～87 歳）、男性の割合は 75.0%で、大部分の患者はアジア人（47.5%）又は白人（37.5%）であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.4.1 参照）。

ベースライン時では、HBV 陽性の患者の割合は 25.0%、HCV 陽性の患者の割合は 25.0%、未感染の患者の割合は 50.0%であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.12.1 参照）。

2.7.6.2.2.2.2.2　パート 2 及び 3

人口統計学的特性及び基準値の特性を表 37 に、スクリーニング時の疾患特性を表 38 に示す。

FAS における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は、試験対象集団である進行肝細胞癌患者を代表するものであり、投与群間で全体的に類似していた。

組入れ時の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：26～89 歳）で、65 歳以上の患者の割合は 47.3%であった。大部分の患者は男性（85.5%）で、白人の割合は 35.5%、アジア人の割合は 55.7%であった。

スクリーニング時では、71.7%の患者で Barcelona Clinic Liver Cancer の病期分類が C 期であり、58.7%の患者で肝外転移が認められ、25.0%の患者で大血管侵襲が認められた。ベースライン時の Child-Pugh 分類は大部分の患者で A/5（68.7%）又は A/6（28.9%）であった。スクリーニング時のウイルス検査では、HBV 陽性の患者の割合は 37.3%、HCV 陽性の患者の割合は 28.9%、未感染の患者の割合は 33.7%であった。ベースライン時の PD-L1 発現が 1%以上の患者の割合は 49.1%、1%未満の患者の割合は 38.6%、欠測の患者の割合は 12.3%であった。ソラフェニブ又は VEGFR チロシンキナーゼ阻害薬を用いた全身療法による前治療歴のある患者の割合は 66.3%であった。ソラフェニブに不耐容の患者の割合は 15.4%（D 群 14.4%、T300+D 群 16.0%、T 群 20.3%、T75+D 群 11.9%）、ソラフェニブを拒否した患者の割合は 32.8%（D 群 35.6%、T300+D 群 26.7%、T 群 36.2%、T75+D 群 32.1%）であった。予想されたとおり、ソラフェニブ又は他の承認済みのチロシンキナーゼ阻害薬による前治療歴のある患者では、未治療の患者よりも肝細胞癌が進行していた。

表 37　人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

	Number (% of patients)				
	D (N = 104)	**T300+D (N = 75)**	**T (N = 69)**	**T75+D (N = 84)**	**Total (N = 332)**
Age (years)					
Mean (standard deviation)	64.0 (10.81)	64.4 (11.24)	61.5 (10.78)	61.7 (11.10)	63.0 (11.00)
Median	64.5	66.0	62.0	61.5	64.0
Minimum, maximum	32, 89	26, 86	37, 81	28, 82	26, 89
Age group (years), n (%)					
< 65	52 (50.0)	34 (45.3)	41 (59.4)	48 (57.1)	175 (52.7)
≥ 65 – < 75	33 (31.7)	31 (41.3)	18 (26.1)	26 (31.0)	108 (32.5)
≥ 75	19 (18.3)	10 (13.3)	10 (14.5)	10 (11.9)	49 (14.8)
Sex, n (%)					
Male	92 (88.5)	65 (86.7)	57 (82.6)	70 (83.3)	284 (85.5)
Female	12 (11.5)	10 (13.3)	12 (17.4)	14 (16.7)	48 (14.5)
Region group, n (%)					
Asia (except Japan)	47 (45.2)	31 (41.3)	29 (42.0)	38 (45.2)	145 (43.7)
Rest of World (including Japan)	57 (54.8)	44 (58.7)	40 (58.0)	46 (54.8)	187 (56.3)
Race, n (%)					
White	35 (33.7)	27 (36.0)	26 (37.7)	30 (35.7)	118 (35.5)
Black or African American	10 (9.6)	4 (5.3)	2 (2.9)	5 (6.0)	21 (6.3)
Asian	55 (52.9)	44 (58.7)	39 (56.5)	47 (56.0)	185 (55.7)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (1.9)	0	1 (1.4)	0	3 (0.9)
American Indian or Alaska Native	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	2 (0.6)
Other	1 (1.0)	0	1 (1.4)	1 (1.2)	3 (0.9)
Ethnic group, n (%)					
Hispanic or Latino	5 (4.8)	4 (5.3)	4 (5.8)	5 (6.0)	18 (5.4)
Not Hispanic or Latino	99 (95.2)	71 (94.7)	65 (94.2)	79 (94.0)	314 (94.6)
Weight group (kg), n (%)					
< 70	47 (45.2)	49 (65.3)	37 (53.6)	44 (52.4)	177 (53.3)
≥ 70 – < 90	41 (39.4)	20 (26.7)	23 (33.3)	26 (31.0)	110 (33.1)
≥ 90	15 (14.4)	5 (6.7)	9 (13.0)	12 (14.3)	41 (12.3)
Missing	1 (1.0)	1 (1.3)	0	2 (2.4)	4 (1.2)
BMI group (kg/m^2), n (%)					
Underweight (< 18.5)	7 (6.7)	4 (5.3)	3 (4.3)	3 (3.6)	17 (5.1)
Normal (≥ 18.5 – < 25.0)	47 (45.2)	47 (62.7)	32 (46.4)	45 (53.6)	171 (51.5)
Overweight (≥ 25.0 – < 30.0)	32 (30.8)	17 (22.7)	21 (30.4)	22 (26.2)	92 (27.7)
Obese (≥ 30.0)	17 (16.3)	6 (8.0)	13 (18.8)	12 (14.3)	48 (14.5)
Missing	1 (1.0)	1 (1.3)	0	2 (2.4)	4 (1.2)

表 37　人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

	Number (% of patients)				
	D (N = 104)	**T300+D (N = 75)**	**T (N = 69)**	**T75+D (N = 84)**	**Total (N = 332)**
PD-L1 expression level [a]					
TIP ≥ 1%	55 (52.9)	27 (36.0)	40 (58.0)	41 (48.8)	163 (49.1)
TIP < 1%	35 (33.7)	38 (50.7)	24 (34.8)	31 (36.9)	128 (38.6)
Missing	14 (13.5)	10 (13.3)	5 (7.2)	12 (14.3)	41 (12.3)

a PD-L1 status was defined as TIP ≥ 1% if PD-L1 staining of any intensity in tumor cell membranes and/or tumor-associated immune cells covered ≥ 1% of tumor area, and TIP < 1% if PD-L1 staining of any intensity in tumor cell membranes and/or tumor-associated immune cells covered < 1% of tumor area.

Baseline was the last assessment prior to the intake of the first dose of any study drug; for patients not treated, the last assessment on or prior to allocation/randomization was used.

BMI, body mass index; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; PD-L1, programmed cell death ligand 1; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; TIP, tumor immune percentage.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

表 38　スクリーニング時の疾患特性（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

	Number (%) of patients				
	D (N = 104)	**T300+D (N = 75)**	**T (N = 69)**	**T75+D (N = 84)**	**Total (N = 332)**
ECOG PS					
Fully active (0)	52 (50.0)	46 (61.3)	45 (65.2)	51 (60.7)	194 (58.4)
Restricted in physically strenuous activity (1)	52 (50.0)	29 (38.7)	24 (34.8)	33 (39.3)	138 (41.6)
BCLC score					
Early stage (A)	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (2.9)	1 (1.2)	5 (1.5)
Intermediate stage (B)	9 (8.7)	13 (17.3)	13 (18.8)	16 (19.0)	51 (15.4)
Advanced stage (C)	80 (76.9)	58 (77.3)	42 (60.9)	58 (69.0)	238 (71.7)
Unknown	14 (13.5)	3 (4.0)	12 (17.4)	8 (9.5)	37 (11.1)
Missing	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
Etiology of liver disease [a]					
HBV-positive	40 (38.5)	27 (36.0)	27 (39.1)	30 (35.7)	124 (37.3)
HCV-positive	29 (27.9)	21 (28.0)	20 (29.0)	26 (31.0)	96 (28.9)
Uninfected	35 (33.7)	27 (36.0)	22 (31.9)	28 (33.3)	112 (33.7)
EHS					
Yes	63 (60.6)	53 (70.7)	31 (44.9)	48 (57.1)	195 (58.7)
No	26 (25.0)	19 (25.3)	32 (46.4)	25 (29.8)	102 (30.7)
MVI					
Yes	30 (28.8)	16 (21.3)	17 (24.6)	20 (23.8)	83 (25.0)
No	50 (48.1)	49 (65.3)	37 (53.6)	44 (52.4)	180 (54.2)
MVI and/or EHS					
MVI=Yes and/or EHS=Yes [b]	72 (69.2)	58 (77.3)	39 (56.5)	58 (69.0)	227 (68.4)
MVI=No and EHS=No	12 (11.5)	13 (17.3)	18 (26.1)	13 (15.5)	56 (16.9)
Missing (either MVI or EHS)	34 (32.7)	11 (14.7)	19 (27.5)	28 (33.3)	92 (27.7)
Child-Pugh class/score					
A/5	79 (76.0)	51 (68.0)	44 (63.8)	54 (64.3)	228 (68.7)
A/6	23 (22.1)	23 (30.7)	24 (34.8)	26 (31.0)	96 (28.9)
B/7	2 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.4)	4 (4.8)	8 (2.4)
Alpha-fetoprotein					
< 400 ng/mL	62 (59.6)	39 (52.0)	34 (49.3)	47 (56.0)	182 (54.8)
≥ 400 ng/mL	39 (37.5)	35 (46.7)	33 (47.8)	34 (40.5)	141 (42.5)
Missing	3 (2.9)	1 (1.3)	2 (2.9)	3 (3.6)	9 (2.7)
Prior treatment with sorafenib/VEGFR TKI					
Yes	66 (63.5)	55 (73.3)	44 (63.8)	55 (65.5)	220 (66.3)
No	38 (36.5)	20 (26.7)	25 (36.2)	29 (34.5)	112 (33.7)
Sorafenib therapy					
Intolerant to sorafenib [c]	15 (14.4)	12 (16.0)	14 (20.3)	10 (11.9)	51 (15.4)
Progressed on sorafenib	52 (50.0)	43 (57.3)	30 (43.5)	47 (56.0)	172 (51.8)
Refused sorafenib	37 (35.6)	20 (26.7)	25 (36.2)	27 (32.1)	109 (32.8)

a Etiology of liver disease was determined by virology laboratory assessments at screening.

b Includes all patients with “MVI = Yes and EHS = No/Missing”, “MVI = No/Missing and EHS = Yes”, and “MVI = Yes and EHS = Yes”.

c Includes patients who previously received sorafenib and did not tolerate it, and patients in whom sorafenib was contraindicated.

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EHS, extrahepatic spread; FAS, Full Analysis Set; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; MVI, macrovascular invasion; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; TKI, tyrosine kinase inhibitor; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

2.7.6.2.2.2.2.3　パート 4

組入れ時の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：37～84 歳）、男性の割合は 87.2%、アジア人の割合は 83.0%であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.4.4 参照）。

ベースライン時では、HBV 陽性の患者の割合は 51.1%、HCV 陽性の患者の割合は 12.8%、未感染の患者の割合は 36.2%であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.1.12.4 参照）。

2.7.6.2.2.2.3　有効性の結果

2.7.6.2.2.2.3.1　パート 1

OS を表 39 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 10 に、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR を表 40 に示す。

最終データカットオフ時点では、生存追跡調査中の生存例の割合は 12.5%であった。打ち切り例における追跡調査期間の中央値は 50.73 か月であった。OS の中央値は 12.58 か月、12 か月時点の生存割合は 52.1%、24 か月時点の生存割合は 27.4%であった。

RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR は 20.0%であり、確定奏効例 8 例における最良総合効果はいずれも PR であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.4.3.1 参照）。

奏効例における RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 DOR の中央値は 16.66 か月であり、12 か月時点の奏効持続率は 62.5%であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.6.5.1 参照）。TTR の中央値は 2.68 か月であった。

最終データカットオフ時点で、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PD 又は死亡が認められた患者の割合は 90.0%であり、PFS の中央値は 3.52 か月、TTP の中央値は 3.68 か月であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.2.1 及び表 14.2.7.2.1 参照）。

表 39　　OS（D4190C00022 試験、パート 1、FAS）

	T75+D (N = 40)
Median OS (months) (95% CI) [a]	12.58 (6.87 - 20.99)
Deaths, n (%)	31 (77.5)
Censored patients, n (%)	9 (22.5)
Still in survival follow-up [b]	5 (12.5)
Terminated prior to death [c]	4 (10.0)
Withdrawn consent	4 (10.0)
OS rate at 12 months, % (95% CI) [a]	52.1 (35.2 - 66.6)
OS rate at 18 months, % (95% CI) [a]	38.4 (23.1 - 53.5)
OS rate at 24 months, % (95% CI) [a]	27.4 (14.3 - 42.3)
Duration of follow-up in censored patients (months), median (range) [d]	50.73 (0.95 - 57.82)

a Calculated using the Kaplan-Meier technique.

b Includes patients known to be alive at the data cut-off.

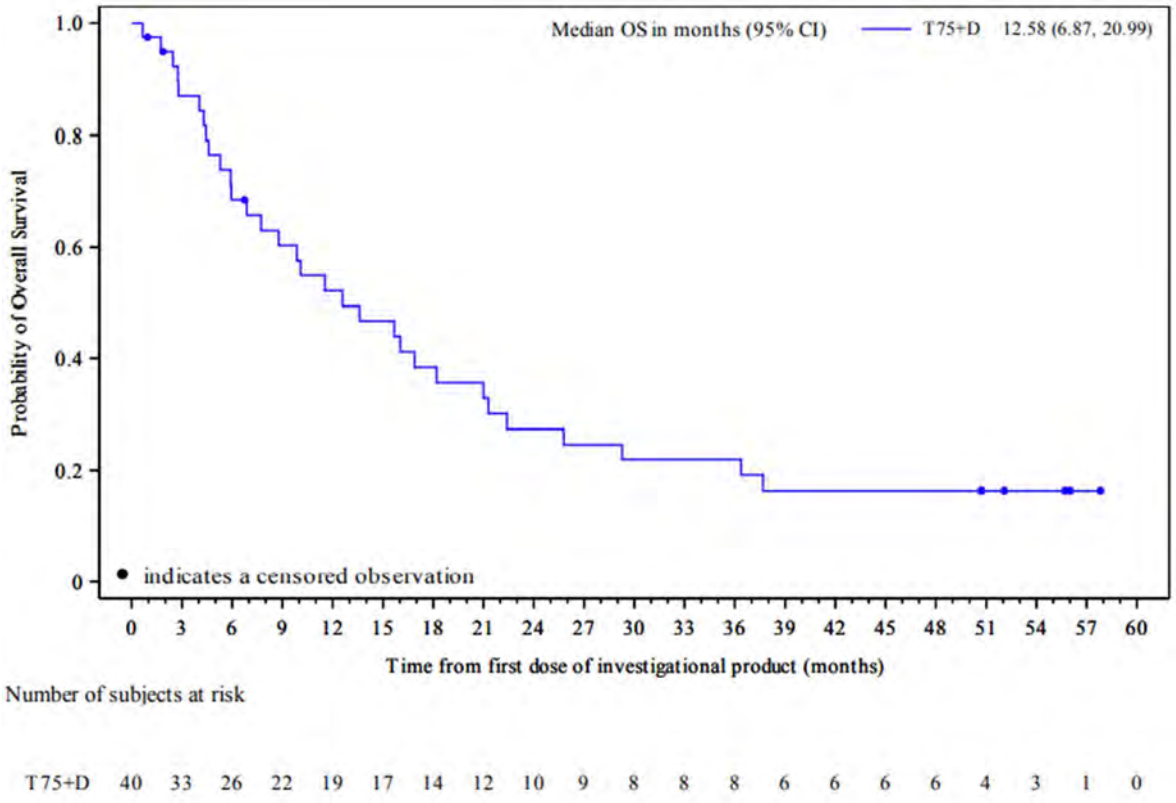
c Includes patients with unknown survival status who terminated study participation and patients who were lost to follow-up.

d Median for duration of follow-up is the arithmetic median.

CI, confidence interval; OS, overall survival; T75+D, tremelimumab 1 mg/kg × 4 doses + durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 27 から引用

図 10　　OS の Kaplan-Meier 曲線（D4190C00022 試験、パート 1、FAS）



CI, confidence interval; OS, overall survival; T75+D, tremelimumab 1 mg/kg × 4 doses + durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

表 40　　RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく確定 ORR（D4190C00022 試験、パート 1、FAS）

	T75+D (N = 40)
Patients with objective response, n (%) [a]	8 (20.0)
ORR (%)	20.0
95% exact CI	9.1, 35.6

a　Patients with confirmed complete response or confirmed partial response.

CI, confidence interval; FAS, Full Analysis Set; ORR, objective response rate; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T75+D, tremelimumab 1 mg/kg × 4 doses + durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 28 から引用

2.7.6.2.2.2.3.2 パート 2 及び 3

本項ではパート 2 とパート 3 の併合データを提示する。パート 2A の D 群、T 群及び T75+D 群並びにパート 2B の T300+D 群における用法及び用量は、パート 3 の D 群、T300+D 群、T 群及び T75+D 群と同一であるため、同じ用法及び用量の投与を受けた患者のデータを併合して解析した。例えば、パート 2A 又はパート 3 でデュルバルマブ単剤療法を受けた患者は、パート 2 及び 3 併合の D 群に含めた。

全生存期間（OS）

OS を表 41 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 11 に示す。

最終データカットオフ時点では、生存追跡調査中の生存例の割合は、D 群（19.2%）、T75+D 群（17.9%）及び T 群（17.4%）と比べて T300+D 群（30.7%）が高かった。Kaplan-Meier 法による OS の中央値は、D 群（12.91 か月）及び T75+D 群（11.30 か月）と比べて T300+D 群及び T 群（いずれも 17.05 か月）が長く、高用量のトレメリムマブが投与された群で長かった。

T300+D 群における OS の Kaplan-Meier 曲線は、ランダム割付け後約 2 か月時点で D 群から乖離し始めた。T300+D 群における OS のベネフィットは持続し、12、18 及び 24 か月時点の生存割合は、いずれも D 群より T300+D 群が数値的に高かった。

T300+D 群と T 群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、乖離前の最初の約 18 か月間は重なっていたが、24 か月時点の生存割合は T300+D 群で高く、T300+D 併用療法は T 単剤療法よりベネフィットが大きいことが示唆された。

D 群と T75+D 群の間で OS の中央値は同程度であり、Kaplan-Meier 曲線の意味のある乖離は認められず、D 単剤療法に比べて T75+D 併用療法において臨床的な追加のベネフィットは得られないことが示唆された。

表 41　　OS（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)	T75+D (N = 84)
Median OS (months) [a]	12.91	17.05	17.05	11.30
95% CI for median OS [a]	8.74-16.79	10.55-22.83	11.33-20.24	8.38-14.95
Deaths, n (%)	78 (75.0)	49 (65.3)	55 (79.7)	64 (76.2)
Censored patients, n (%)	26 (25.0)	26 (34.7)	14 (20.3)	20 (23.8)
Still in survival follow-up [b]	20 (19.2)	23 (30.7)	12 (17.4)	15 (17.9)
Terminated prior to death [c]	6 (5.8)	3 (4.0)	2 (2.9)	5 (6.0)
Lost to follow-up	0	1 (1.3)	0	2 (2.4)
Withdrawn consent	3 (2.9)	2 (2.7)	2 (2.9)	2 (2.4)
Other	3 (2.9) [d]	0	0	1 (1.2) [e]
OS rate at 12 months, % [a]	50.4	57.6	59.8	49.4
95% CI for OS rate at 12 months [a]	40.3-59.7	45.5-68.0	47.1-70.4	38.1-59.7
OS rate at 18 months, % [a]	34.0	47.8	43.3	35.5
95% CI for OS rate at 18 months [a]	24.9-43.3	35.9-58.7	31.3-54.7	25.2-45.9
OS rate at 24 months, % [a]	26.2	38.3	30.9	30.3
95% CI for OS rate at 24 months [a]	17.9-35.3	26.9-49.6	20.3-42.2	20.7-40.6
Duration of follow-up in censored patients (months), median (range) [f]	23.18 (1.84-44.29)	24.61 (0.95-35.58)	31.03 (1.81-44.02)	29.82 (0.03-43.14)

a Calculated using the Kaplan-Meier technique.

b Includes patients known to be alive at the data cut-off.

c Includes patients with unknown survival status who terminated study participation and patients who were lost to follow-up.

d ‘Other’ reasons (1 patient each): psychiatric issues and study compliance, adverse event, and patient did not receive treatment.

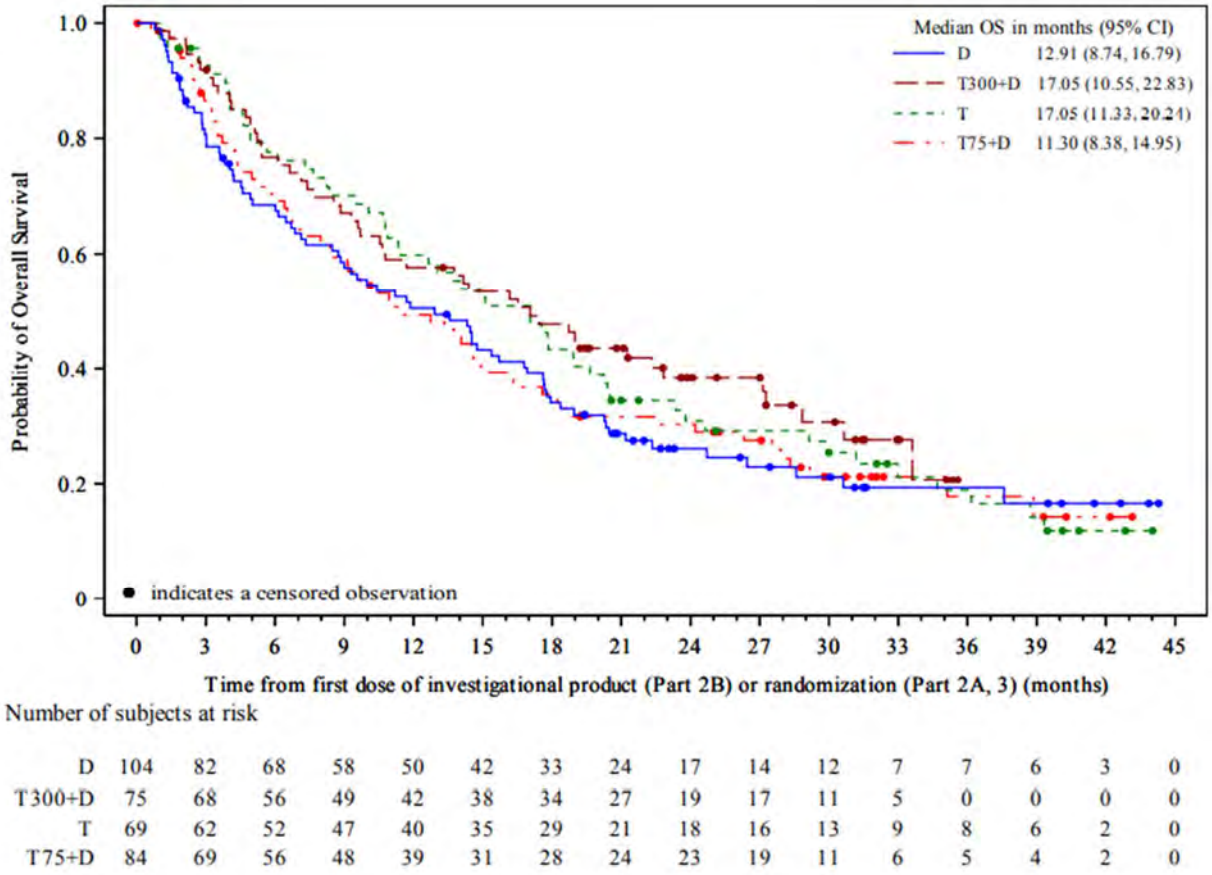
e ‘Other’ reason: patient did not receive treatment.

f Median for duration of follow-up is the arithmetic median. Duration of follow-up was calculated from date of randomization (Part 2A, Part 3) or date of first study treatment dose (Part 2B).

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 29 から引用

図 11　　OS の Kaplan-Meier 曲線（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）



Number of subjects at risk

D	104	82	68	58	50	42	33	24	17	14	12	7	7	6	3	0
T300+D	75	68	56	49	42	38	34	27	19	17	11	5	0	0	0	0
T	69	62	52	47	40	35	29	21	18	16	13	9	8	6	2	0
T75+D	84	69	56	48	39	31	28	24	23	19	11	6	5	4	2	0

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; OS, overall survival; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 10 から引用

無増悪生存期間（PFS）

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS を表 42 に、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 12 に示す。

最終データカットオフ時点では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PD 又は死亡の割合は、D 群（85.6%）、T 群（84.1%）及び T75+D 群（85.7%）と比べて T300+D 群（77.3%）が低かった。Kaplan-Meier 法による PFS の中央値は T300+D 群で 2.17 か月、D 群で 2.07 か月、T 群で 2.69 か月、T75+D 群で 1.87 か月であり、投与群間で数値的に類似していた。

表 42　RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)	T75+D (N = 84)
Median PFS (months) [a]	2.07	2.17	2.69	1.87
95% CI for median PFS [a]	1.84-2.86	1.91-5.42	1.87-5.29	1.77-2.53
Total events, n (%) [b]	89 (85.6)	58 (77.3)	58 (84.1)	72 (85.7)
RECIST progression, n (%)	79 (76.0)	52 (69.3)	53 (76.8)	64 (76.2)
Target lesions [c]	45 (43.3)	31 (41.3)	34 (49.3)	40 (47.6)
Non-target lesions [c]	42 (40.4)	31 (41.3)	31 (44.9)	39 (46.4)
New lesions [c]	34 (32.7)	20 (26.7)	16 (23.2)	18 (21.4)
Death in the absence of RECIST progression	10 (9.6)	6 (8.0)	5 (7.2)	8 (9.5)
Censored patients, n (%)	15 (14.4)	17 (22.7)	11 (15.9)	12 (14.3)
Censored RECIST progression [d]	0	0	0	0
Censored death [e]	5 (4.8)	4 (5.3)	7 (10.1)	5 (6.0)
Progression-free at time of analysis	8 (7.7)	11 (14.7)	4 (5.8)	5 (6.0)
Lost to follow-up	0	0	0	1 (1.2)
Withdrawn consent	0	2 (2.7)	0	0
Other	2 (1.9)	0	0	1 (1.2)
Duration of follow-up in censored patients (months), median (range) [f]	7.89 (0.03-42.32)	5.45 (0.03-29.54)	5.06 (0.03-40.28)	9.33 (0.03-36.80)

a Calculated using the Kaplan-Meier technique.

b Patients who had not progressed or died, or who progressed or died after 2 or more missed visits, were censored at the latest evaluable RECIST assessment, or at Day 1 if there were no evaluable visits. Patients who had no evaluable visits or did not have baseline data were censored at Day 1 unless they died within 2 visits of baseline.

c Target lesions, non-target lesions, and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

d RECIST progression event occurred after 2 or more missed visits after the last evaluable RECIST assessment (or randomization/treatment allocation).

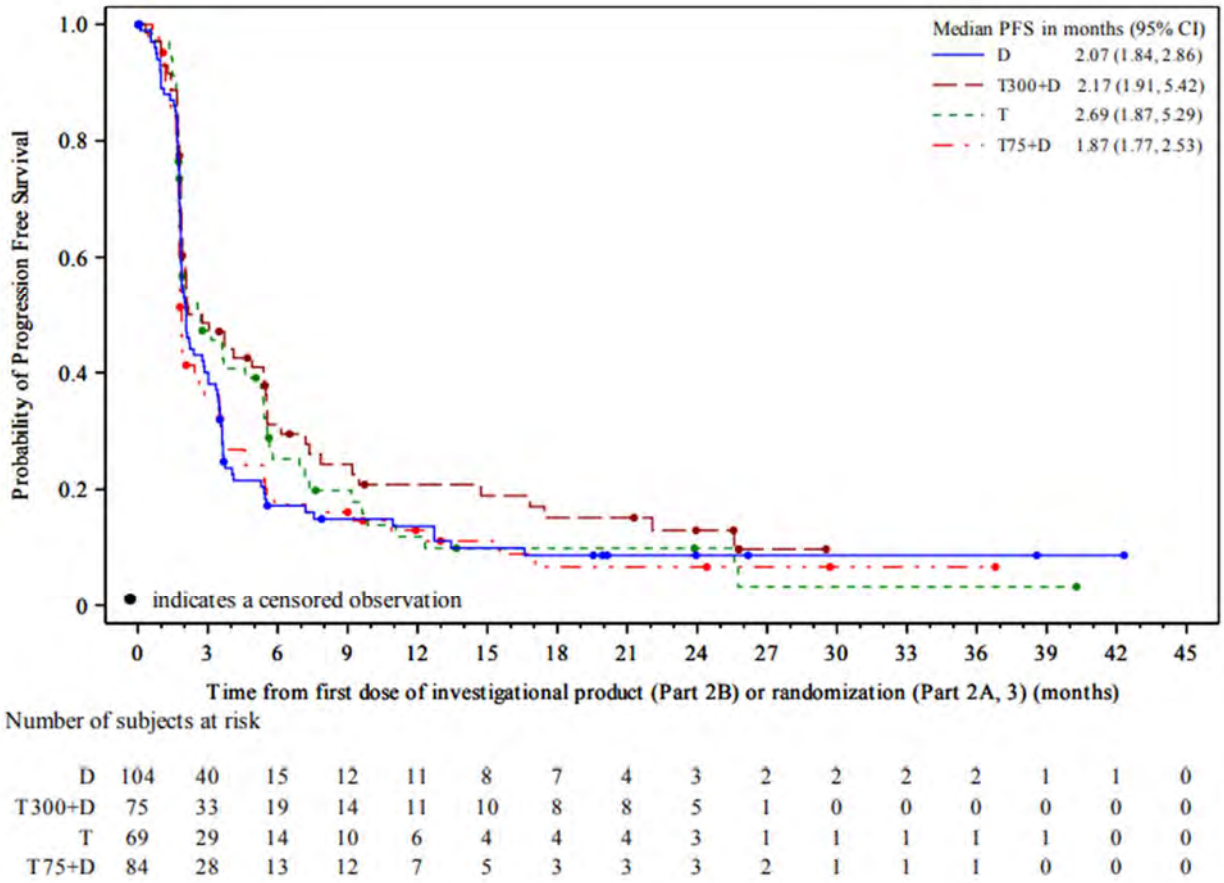
e Death occurred after 2 or more missed visits after the last evaluable RECIST assessment (or randomization/treatment allocation).

f Duration of follow-up calculated from date of randomization (Part 2A, Part 3) or date of first study treatment dose (Part 2B).

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

図 12　　RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線
（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）



CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; PFS, progression-free survival; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 12 から引用

客観的奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR を表 43 に、最良総合効果を表 44 に、DCR を表 45 に示す。

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR は、D 群（11.5%）、T 群（7.2%）及び T75+D 群（9.5%）と比べて T300+D 群（24.0%）が高かった。奏効例の多くで最良総合効果は PR（T300+D 群 22.7%、D 群 11.5%、T 群 7.2%、T75+D 群 7.1%）であり、CR は T75+D 群で 2 例（2.4%）、T300+D 群で 1 例（1.3%）に認められた。

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 DCR は、D 群（37.5%）及び T75+D 群（36.9%）と比べて T300+D 群（45.3%）及び T 群（49.3%）が高かった。

表 43 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)	T75+D (N = 84)
Patients with objective response, n (%) [a]	12 (11.5)	18 (24.0)	5 (7.2)	8 (9.5)
ORR (%)	11.5	24.0	7.2	9.5
95% exact CI	6.1, 19.3	14.9, 35.3	2.4, 16.1	4.2, 17.9

a Patients with confirmed complete response or confirmed partial response.

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; ORR, objective response rate; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 34 から引用

表 44 RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定最良総合効果（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

Response status	BOR [a]	Number (%) of patients			
		D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)	T75+D (N = 84)
Response	Total	12 (11.5)	18 (24.0)	5 (7.2)	8 (9.5)
	Complete response	0	1 (1.3)	0	2 (2.4)
	Partial response	12 (11.5)	17 (22.7)	5 (7.2)	6 (7.1)
Non-response	Total	92 (88.5)	57 (76.0)	64 (92.8)	76 (90.5)
	Stable disease	27 (26.0)	16 (21.3)	29 (42.0)	23 (27.4)
	Progression	59 (56.7)	35 (46.7)	33 (47.8)	50 (59.5)
	RECIST progression	53 (51.0)	33 (44.0)	31 (44.9)	44 (52.4)
	Death [b]	6 (5.8)	2 (2.7)	1 (1.4)	6 (7.1)
	Missing baseline assessment	0	0	1 (1.4)	0
	Not evaluable	6 (5.8)	6 (8.0)	2 (2.9)	3 (3.6)

a Patients with confirmed response.

b Deaths in patients who did not achieve confirmed complete response or confirmed partial response.

BOR, best objective response; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 39 から引用

表 45　RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 DCR（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

Disease control [a]	Number (%) of patients			
	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)	T75+D (N = 84)
Overall Disease Control Rate				
Yes [b]	39 (37.5)	34 (45.3)	34 (49.3)	31 (36.9)
No	65 (62.5)	41 (54.7)	35 (50.7)	53 (63.1)

a Patients with confirmed response.

b Disease control = confirmed complete response + confirmed partial response + stable disease.

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T, tremelimumab monotherapy 750 mg Q4W (10 mg/kg) × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 40 から引用

奏効期間（DOR）及び奏効までの期間（TTR）

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定奏効例における DOR 及び TTR を表 46 に示す。

最終データカットオフ時点では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 DOR の中央値は全ての投与群で 1 年を上回り、D 群（14.95 か月）、T300+D 群（18.43 か月）及び T75+D 群（13.21 か月）と比べて T 群（23.95 か月）が長かった。12 か月時点の奏効持続率は、T300+D 群（64.6%）、T 群（60.0%）、T75+D 群（58.3%）、D 群（56.3%）の順で高かった。

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 TTR の中央値は、T 群で 1.81 か月、T300+D 群で 2.28 か月、T75+D 群で 2.86 か月、D 群で 3.65 か月であった。

表 46　RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定奏効例における DOR 及び TTR（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)	T75+D (N = 84)
Number of patients with objective response, n (%)	12 (11.5)	18 (24.0)	5 (7.2)	8 (9.5)
Number of responders who subsequently progressed or died, n	6	9	3	4
Duration of response from onset of response (months) [a, b]				
Median	14.95	18.43	23.95	13.21
25th, 75th percentile	8.54, NR	5.59, 23.95	4.07, NR	10.15, NR
Percentage remaining in response [b]				
6 months	83.3	71.8	60.0	87.5
12 months	56.3	64.6	60.0	58.3
Time to onset of response from randomization (Parts 2A and 3)/treatment allocation (Part 2B) (months)				
Median	3.65	2.28	1.81	2.86
25th, 75th percentile	2.71, 5.59	1.81, 3.68	1.81, 1.84	1.84, 3.83

a　Duration of response is the time from the first documentation of a confirmed complete response/partial response until the date of progression, death, or the last evaluable RECIST assessment.

b　Calculated using the Kaplan-Meier technique.

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; NR, not reached; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

無増悪期間（TTP）

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく TTP を表 47 に示す。

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく TTP は、D 群（2.10 か月）、T 群（2.76 か月）及び T75+D 群（1.87 か月）と比べて T300+D 群（3.71 か月）が長かった。

表 47　RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく TTP（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、FAS）

	D (N = 104)	T300+D (N = 75)	T (N = 69)	T75+D (N = 84)
Median TTP (months) [a]	2.10	3.71	2.76	1.87
95% CI for median TTP [a]	1.87-3.52	1.91-5.55	1.87-5.42	1.81-3.48
Total events, n (%) [b]	79 (76.0)	52 (69.3)	53 (76.8)	64 (76.2)
RECIST progression, n (%)	79 (76.0)	52 (69.3)	53 (76.8)	64 (76.2)
Target lesions [c]	45 (43.3)	31 (41.3)	34 (49.3)	40 (47.6)
Non-target lesions [c]	42 (40.4)	31 (41.3)	31 (44.9)	39 (46.4)
New lesions [c]	34 (32.7)	20 (26.7)	16 (23.2)	18 (21.4)
Censored patients, n (%)	25 (24.0)	23 (30.7)	16 (23.2)	20 (23.8)
Censored RECIST progression [d]	0	0	0	0
Death in the absence of progression [e]	15 (14.4)	10 (13.3)	12 (17.4)	13 (15.5)
Progression-free at time of analysis	8 (7.7)	11 (14.7)	4 (5.8)	5 (6.0)
Lost to follow-up	0	0	0	1 (1.2)
Withdrawn consent	0	2 (2.7)	0	0
Other	2 (1.9)	0	0	1 (1.2)
Duration of follow-up in censored patients (months), median (range) [f]	3.02 (0.03-42.32)	4.11 (0.03-29.54)	3.88 (0.03-40.28)	2.97 (0.03-36.80)

a Calculated using the Kaplan-Meier technique.

b Patients who had not progressed, or who progressed after 2 or more missed visits, were censored at the latest evaluable RECIST assessment, or at Day 1 if there were no evaluable visits. Patients who had no evaluable visits or no baseline data were censored at Day 1 unless they died within 2 visits of baseline.

c Target lesions, non-target lesions, and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

d RECIST progression event occurred after 2 or more missed visits after the last evaluable RECIST assessment (or randomization/treatment allocation).

e Death occurred after 2 or more missed visits after the last evaluable RECIST assessment (or randomization/treatment allocation).

f Duration of follow-up was calculated from date of randomization (Part 2A, Part 3) or date of first study treatment dose (Part 2B).

CI, confidence interval; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; FAS, Full Analysis Set; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; TTP, time to progression.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

2.7.6.2.2.2.3.3　パート 4

OS を表 48 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 13 に、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR を表 49 に示す。

最終データカットオフ時点では、生存追跡調査中の生存例は 26 例（55.3%）であった。OS の中央値は未到達であり、12 か月時点の生存割合は 71.8%であった。

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR は 21.3%であり、確定奏効例における最良総合効果は CR が 1 例（2.1%）、PR が 9 例（19.1%）であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.4.1.4 参照）。

奏効例における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 DOR の中央値は未到達であり、12 か月時点の奏効持続率は 56.0%であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.6.1.4 参照）。TTR の中央値は 2.10 か月であった。

RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS の中央値は 4.17 か月、TTP の中央値は 4.30 か月であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.4 及び表 14.2.7.1.4 参照）。

表 48　　OS（D4190C00022 試験、パート 4、FAS）

	D1120+B15 (N = 47)
Median OS (months) (95% CI) [a]	NR (12.52 - NE)
Deaths, n (%)	18 (38.3)
Censored patients, n (%)	29 (61.7)
Still in survival follow-up [b]	26 (55.3)
Terminated prior to death [c]	3 (6.4)
Lost to follow-up	1 (2.1)
Withdrawn consent	2 (4.3)
OS rate at 12 months, % (95% CI) [a]	71.8 (56.4 - 82.6)
Duration of follow-up in censored patients (months), median (range) [d]	13.73 (4.86 - 18.00)

a Calculated using the Kaplan-Meier technique.

b Includes patients known to be alive at data cut-off.

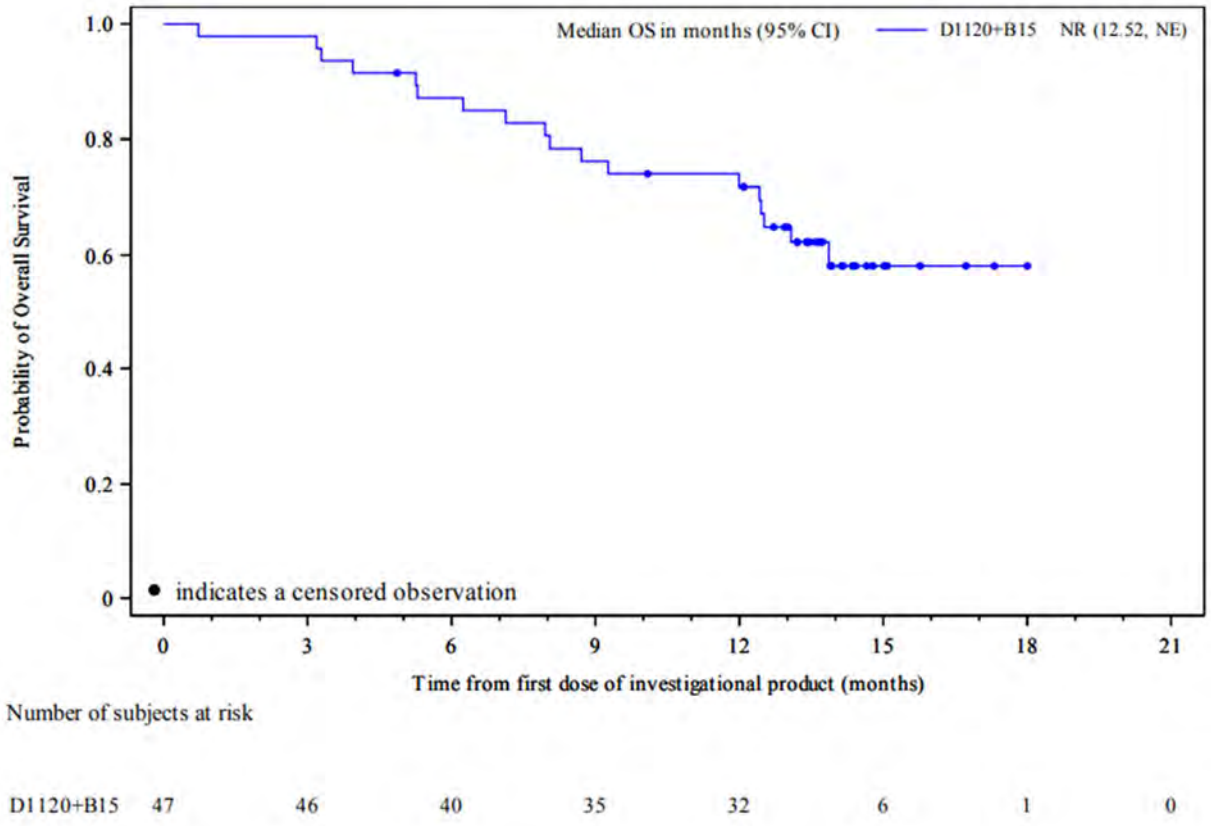
c Includes patients with unknown survival status who terminated study participation and patients who were lost to follow-up.

d Median for duration of follow-up is the arithmetic median and is calculated from the date of first dose.

CI, confidence interval; D1120+B15, durvalumab 1120 mg + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks; FAS, Full Analysis Set; NE, not estimable; NR, not reached; OS, overall survival.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 42 から引用

図 13　　OS の Kaplan-Meier 曲線（D4190C00022 試験、パート 4、FAS）



CI, confidence interval; D1120+B15, durvalumab 1120 mg + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks; NE, not estimable; NR, not reached; OS, overall survival.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 13 から引用

表 49　　RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR（D4190C00022 試験、パート 4、FAS）

	D1120+B15 (N = 47)
Patients with objective response, n (%) [a]	10 (21.3)
ORR (%)	21.3
95% exact CI	10.7, 35.7

a　Patients with confirmed complete response or confirmed partial response.

CI, confidence interval; D1120+B15, durvalumab 1120 mg + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks; FAS, Full Analysis Set; ORR, objective response rate; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 43 から引用

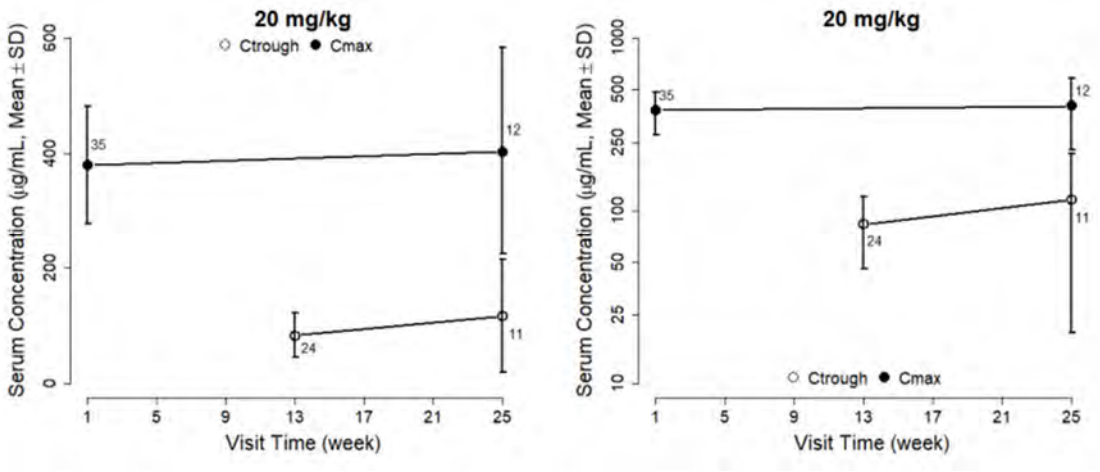
2.7.6.2.2.2.4　薬物動態の結果

2.7.6.2.2.2.4.1　パート 1

デュルバルマブ及びトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の推移をそれぞれ図 14 及び図 15 に示す。

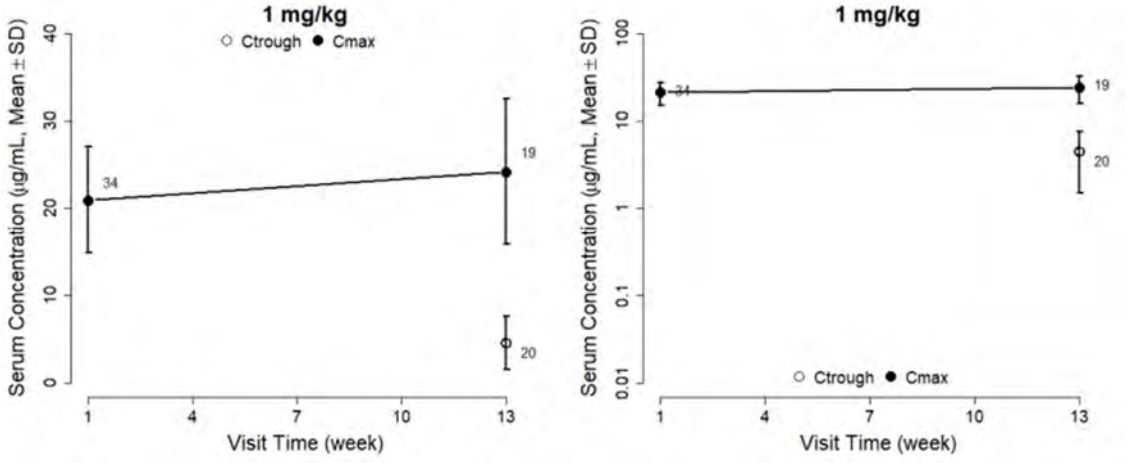
デュルバルマブの体重換算用量 20 mg/kg Q4W の反復投与後、デュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} は安定的に推移した。トレメリムマブの体重換算用量 1 mg/kg Q4W の 4 回投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} でも同様の結果が認められた。

図 14　デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 1、薬物動態解析対象集団）



Left: linear scale; right: semi-log scale.
The numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 14 から引用

図 15　トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 1、薬物動態解析対象集団）



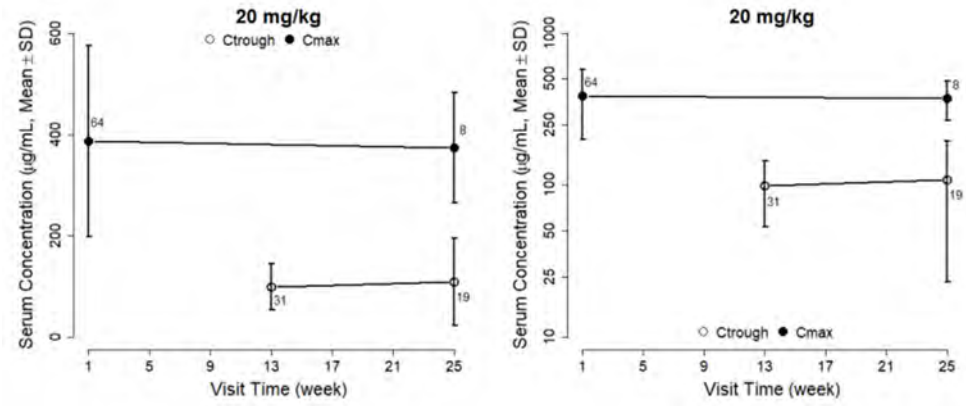
Left: linear scale; right: semi-log scale.
The numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 20 から引用

2.7.6.2.2.2.4.2　パート 2 及び 3

デュルバルマブ 20 mg/kg 及び 1500 mg の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の推移をそれぞれ図 16 及び図 17 に、デュルバルマブの薬物動態パラメータを表 50 に示す。

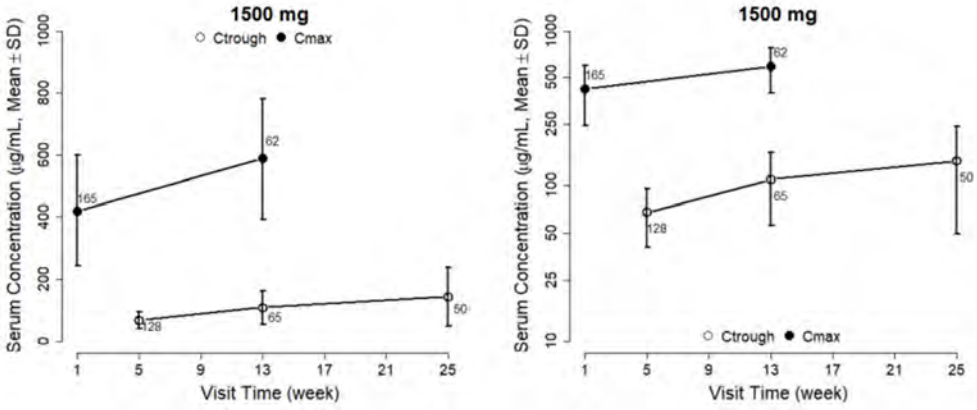
デュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} は、体重換算用量 20 mg/kg と固定用量 1500 mg との間で類似していた。デュルバルマブ 20 mg/kg の反復投与後に C_{max} 及び C_{trough} は上昇しなかった。デュルバルマブ 1500 mg Q4W の反復投与後では、累積係数を評価するための十分なデータが得られ、定常状態付近（13 週目）における初回投与時に対するデュルバルマブの累積係数は C_{max} が 1.42、C_{trough} が 1.54 であった。

図 16　デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）



Left: linear scale; right: semi-log scale.
The numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 15 から引用

図 17　デュルバルマブ 1500 mg Q4W の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）



Left: linear scale; right: semi-log scale.
The numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 16 から引用

表 50　デュルバルマブ Q4W の静脈内投与後のデュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）

Dose	PK parameters [a]	Week 1/Week 5 [b]			Week 13			Accumulation Index		Pseudo within patients %CV [c]
		N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
20 mg/kg	C_{max} (µg/mL)	64	357.2	(325.5, 392.0)	-	-	-	-	-	-
	C_{trough} (µg/mL)	-	-	-	31	87.26	(70.76, 107.6)	-	-	-
1500 mg	C_{max} (µg/mL)	165	393.8	(372.4, 416.4)	62	560.2	(517.9, 605.8)	1.42	(1.31, 1.54)	15.8%
	C_{trough} (µg/mL)	128	62.37	(57.71, 67.40)	65	96.03	(83.64, 110.3)	1.54	(1.35, 1.76)	23.4%

a　Back-transformed geometric mean and CI calculated using natural log-transformed values with CI obtained based on the t distribution.

b　Week 1 for C_{max}, Week 5 for C_{trough}.

c　Pseudo within patient % CV = 100 × sqrt((S_a^2 + S_b^2 - S_{ab} ×2)/2), where S_a^2 and S_b^2 are the estimated variances on the log scale for the 2 days, and S_{ab} is the corresponding estimated covariance, each obtained from the linear mixed effects model.

C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; CI, confidence interval; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; CV, coefficient of variation; GM, geometric mean; GMR, geometric least-squares mean ratio; N, number of patients; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 45 から引用

トレメリムマブ 1 mg/kg、10 mg/kg、75 mg、300 mg 及び 750 mg の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の推移をそれぞれ図 18、図 19、図 20、図 21 及び図 22 に、トレメリムマブの薬物動態パラメータを表 51 に、トレメリムマブ 300 mg の単回静脈内投与後に頻回採血された患者のトレメリムマブの薬物動態パラメータを表 52 に示す。

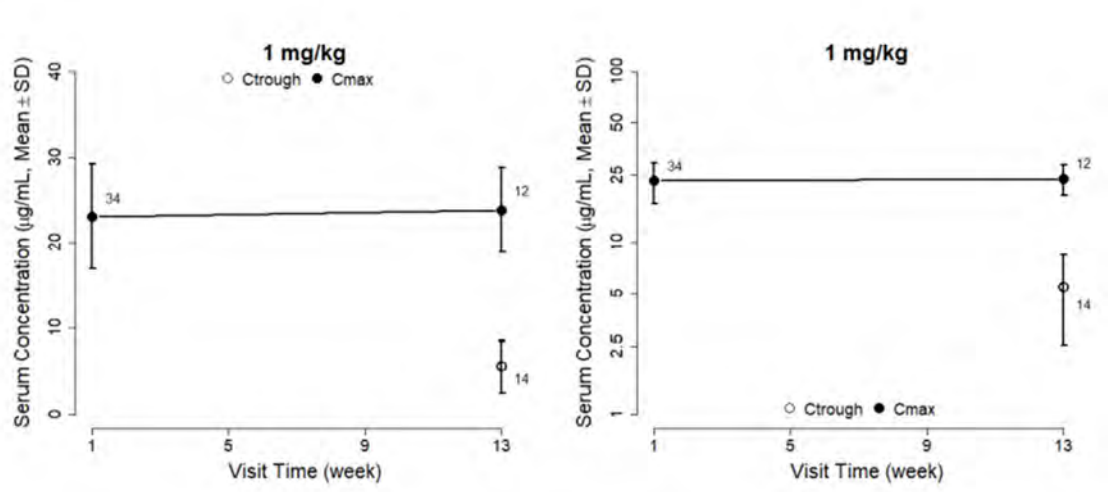
トレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} は、体重換算用量 1 mg/kg と固定用量 75 mg との間、体重換算用量 10 mg/kg と固定用量 750 mg との間のそれぞれで類似していた。トレメリムマブ 300 mg 投与後の C_{max} は、75 mg 投与後の 3.3 倍（算術平均値）及び 3.7 倍（幾何平均値）であった。体重換算用量 1～10 mg/kg 及び固定用量 75～750 mg の範囲では、トレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} は概ね用量比例的に上昇した。

頻回採血によりトレメリムマブ 300 mg の単回静脈内投与後の薬物動態を評価した 11 例では、トレメリムマブのクリアランスは 0.216 L/日、分布容積は 8.30 L、見かけの消失半減期は 27.6 日であった。

累積係数を評価するための十分なデータが得られた用量では、いずれも反復投与後に C_{max} 又は C_{trough} の累積は認められず、累積係数の幾何平均値は 0.95（C_{max}）～1.17（C_{trough}）であった。

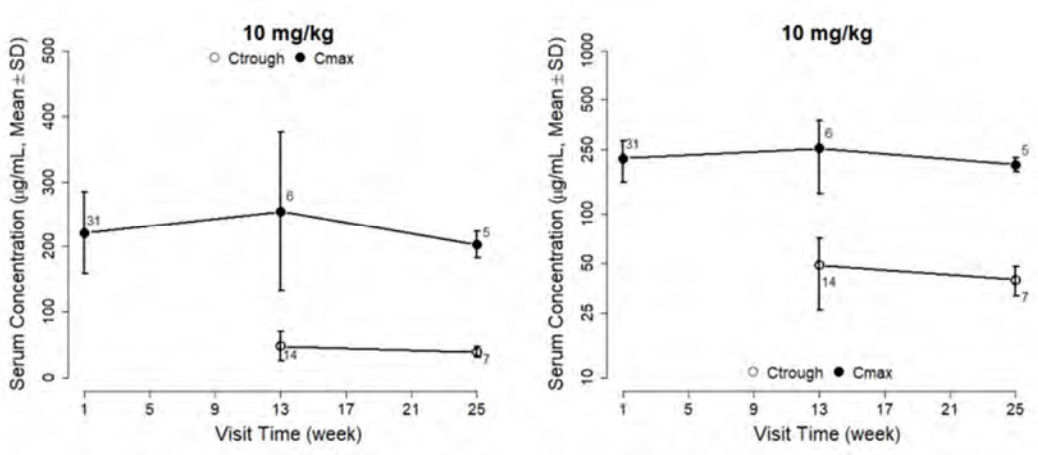
T300+D 群におけるトレメリムマブの C_{max} の幾何平均値は、T75+D 群の約 3.7 倍であった。曝露量は OS の延長と関連する可能性があるが、曝露量と有効性の関係を定量的に評価するためには、ベースライン時の交絡因子を含めた詳細な解析を実施する必要がある。

図 18　トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）



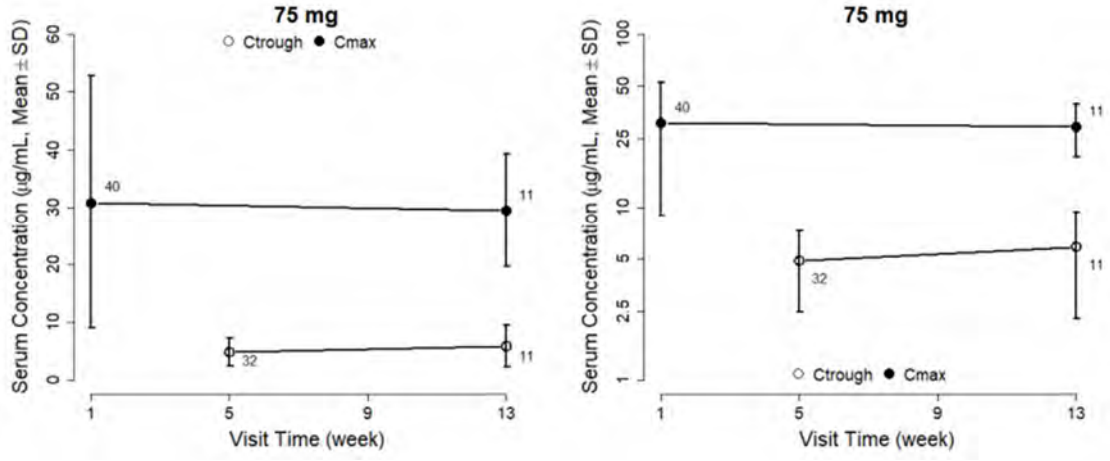
Left: linear scale; right: semi-log scale.
Numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 21 から引用

図 19　トレメリムマブ 10 mg/kg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）



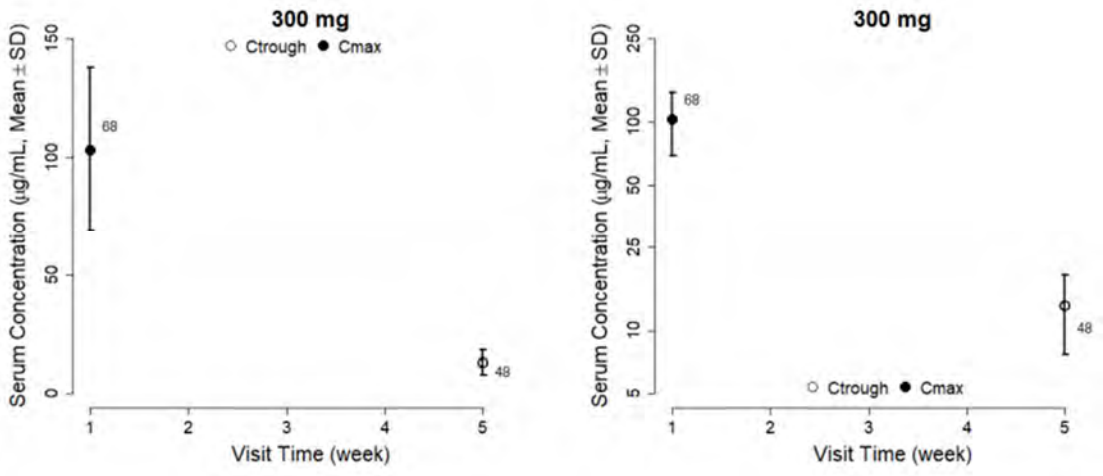
Left: linear scale; right: semi-log scale.
Numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 22 から引用

図 20　トレメリムマブ 75 mg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）



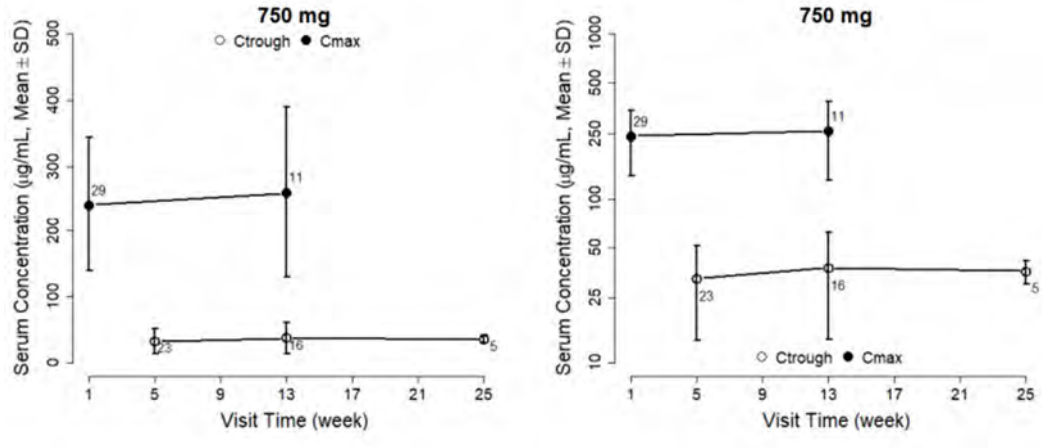
Left: linear scale; right: semi-log scale.
Numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 23 から引用

図 21　　トレメリムマブ 300 mg の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）



Left: linear scale; right: semi-log scale.
Numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 24 から引用

図 22　　トレメリムマブ 750 mg Q4W の静脈内投与後のトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）



Left: linear scale; right: semi-log scale.
Numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 25 から引用

表 51　トレメリムマブの静脈内投与後のトレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）

Dose	Summary	C_{max} (μg/mL)			C_{trough} (μg/mL)		
		Week 1	Week 13	Week 25	Week 5	Week 13	Week 25
1 mg/kg Q4W	N	34	12	-	-	14	-
	AM	23.06	23.87	-	-	5.478	-
	SD	6.175	4.964	-	-	2.964	-
	ACV (%)	26.8	20.8	-	-	54.1	-
	Median	22.95	21.95	-	-	5.720	-
	Minimum	10.30	17.40	-	-	0.7780	-
	Maximum	36.80	35.40	-	-	12.16	-
	GM	22.22	23.43	-	-	4.545	-
	GCV (%)	29.1	19.8	-	-	82.1	-
	95% CI	(20.12, 24.54)	(20.69, 26.54)	-	-	(3.003, 6.879)	-
10 mg/kg Q4W	N	31	6	5	-	14	7
	AM	221.0	255.2	203.2	-	48.61	39.56
	SD	62.82	121.6	20.24	-	22.68	7.832
	ACV (%)	28.4	47.6	10.0	-	46.7	19.8
	Median	209.1	275.0	211.7	-	41.85	42.82
	Minimum	150.2	31.80	173.3	-	15.80	24.64
	Maximum	502.0	388.0	225.2	-	93.00	47.22
	GM	214.7	203.7	202.4	-	43.90	38.78
	GCV (%)	23.3	116.5	10.3	-	50.5	22.9
	95% CI	(197.3, 233.6)	(77.08, 538.3)	(178.2, 229.9)	-	(33.34, 57.82)	(31.47, 47.78)
75 mg Q4W	N	40	11	-	32	11	-
	AM	30.91	29.54	-	4.862	5.867	-
	SD	21.96	9.870	-	2.402	3.606	-
	ACV (%)	71.0	33.4	-	49.4	61.5	-
	Med	25.65	30.00	-	4.260	7.100	-
	Min	14.10	14.10	-	0.3820	0.5740	-
	Max	129.5	42.70	-	10.52	10.42	-
	GM	26.99	27.80	-	4.178	4.113	-
	GCV (%)	49.6	39.9	-	71.1	146.0	-
	95% CI	(23.23, 31.36)	(21.47, 35.99)	-	(3.317, 5.262)	(2.006, 8.430)	-

表 51　トレメリムマブの静脈内投与後のトレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）

Dose	Summary	C_{max} (μg/mL)			C_{trough} (μg/mL)		
		Week 1	Week 13	Week 25	Week 5	Week 13	Week 25
300 mg	N	68	-	-	48	-	-
	AM	103.4	-	-	13.08	-	-
	SD	34.31	-	-	5.437	-	-
	ACV (%)	33.2	-	-	41.6	-	-
	Median	95.75	-	-	13.23	-	-
	Minimum	57.70	-	-	2.740	-	-
	Maximum	239.0	-	-	26.32	-	-
	GM	99.06	-	-	11.67	-	-
	GCV (%)	28.6	-	-	57.3	-	-
	95% CI	(92.55, 106.0)	-	-	(9.997, 13.62)	-	-
750 mg Q4W	N	29	11	-	23	16	5
	AM	241.8	260.0	-	32.43	37.79	35.96
	SD	101.9	130.1	-	18.81	23.84	5.806
	ACV (%)	42.1	50.0	-	58.0	63.1	16.1
	Median	219.7	232.0	-	26.12	34.52	33.14
	Minimum	130.3	52.00	-	4.092	4.718	30.73
	Maximum	471.0	487.5	-	83.20	98.90	44.90
	GM	224.8	225.2	-	26.69	31.25	35.61
	GCV (%)	39.0	68.2	-	81.6	78.1	15.6
	95% CI	(194.8, 259.4)	(148.7, 341.2)	-	(19.59, 36.35)	(21.63, 45.13)	(29.38, 43.16)

ACV, arithmetic coefficient of variation is calculated in the original scale with the equation: 100 × (SD/AM); AM, arithmetic mean; CI, confidence interval of the geometric mean; C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; GCV, geometric coefficient of variation is calculated in the natural log-scale; with the equation: $100 \times \sqrt{(\exp(\sigma^2) - 1)}$, where σ^2 is the observed variance on the natural log scale; GM, geometric mean; N, number of patients; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 46 から引用

表 52　投与 1 週の投与 1 日におけるトレメリムマブ 300 mg の単回静脈内投与後に頻回採血された患者のトレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、薬物動態解析対象集団）

Allocation Number	Tremelimumab PK Parameters						
	AUC_{last} (μg/mL*day)	**AUC_{inf} (μg/mL*day)**	**C_{max} (μg/mL)**	**T_{max} (h)**	**Apparent terminal $t_{1/2}$ (day)**	**CL (L/day)**	**Vz (L)**
D4190C00022/20015120016	1814	1903	102.7	1.58	28.2	0.158	6.42
D4190C00022/20015220014	1212	1469	100.9	3.24	67.9	0.204	20.0
D4190C00022/20015240015	1784	1828	73.60	1.18	23.6	0.164	5.59
D4190C00022/20016520005	1009	1022	95.40	1.01	16.0	0.293	6.76
D4190C00022/20018500022	1362	1377	68.50	1.08	25.7	0.218	8.09
D4190C00022/20021190008	1422	1636	117.8	1.25	21.7	0.183	5.73
D4190C00022/20021190009	1267	1310	89.30	1.13	24.3	0.229	8.02
D4190C00022/20021200007	1225	1728	122.1	1.22	18.3	0.174	4.59
D4190C00022/20021200010	1223	1273	84.60	1.27	19.4	0.236	6.58
D4190C00022/20021210007	1303	1597	92.10	1.06	39.4	0.188	10.7
D4190C00022/20021210011	895.5	913.5	80.30	1.13	18.6	0.328	8.83
Number of patients	11	11	11	11	11	11	11
Arithmetic mean	1320	1460	93.39	NR	27.6	0.216	8.30
Standard deviation	279.5	317.4	16.87	NR	14.8	0.0539	4.24
ACV (%)	21.2	21.7	18.1	NR	53.8	25.0	51.1
Median	1267	1469	92.10	1.18	23.6	0.204	6.76
Minimum	895.5	913.5	68.50	1.01	16.0	0.158	4.59
Maximum	1814	1903	122.1	3.24	67.9	0.328	20.0
Geometric mean	1294	1426	92.02	NR	25.1	0.210	7.64
GCV (%)	21.1	23.7	18.2	NR	43.0	23.7	41.3
95% CI	(1124, 1489)	(1219, 1668)	(81.50, 103.9)	NR	(19.1, 33.2)	(0.180, 0.246)	(5.85, 9.97)

ACV, arithmetic coefficient of variation is calculated in the original scale with the equation: 100 × (SD/AM); AM, arithmetic mean; AUC_{last}, area under the concentration versus time curve from 0 to the time of the last quantifiable sample; AUC_{inf}, area under the concentration versus time curve from 0 to infinity after dosing; CI, confidence interval of the geometric mean; CL, clearance; C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; GCV, geometric coefficient of variation is calculated in the natural log-scale with the equation: $100 \times \sqrt{(\exp(\sigma^2) - 1)}$, where σ^2 is the observed variance on the natural log scale; NR, not reported; PK, pharmacokinetic; Q4W, every 4 weeks; SD, standard deviation; $t_{1/2}$, apparent first-order terminal elimination half-life; TAD, time after dose; T_{max}, time to maximum observed serum concentration; V_z, volume of distribution during the terminal phase.

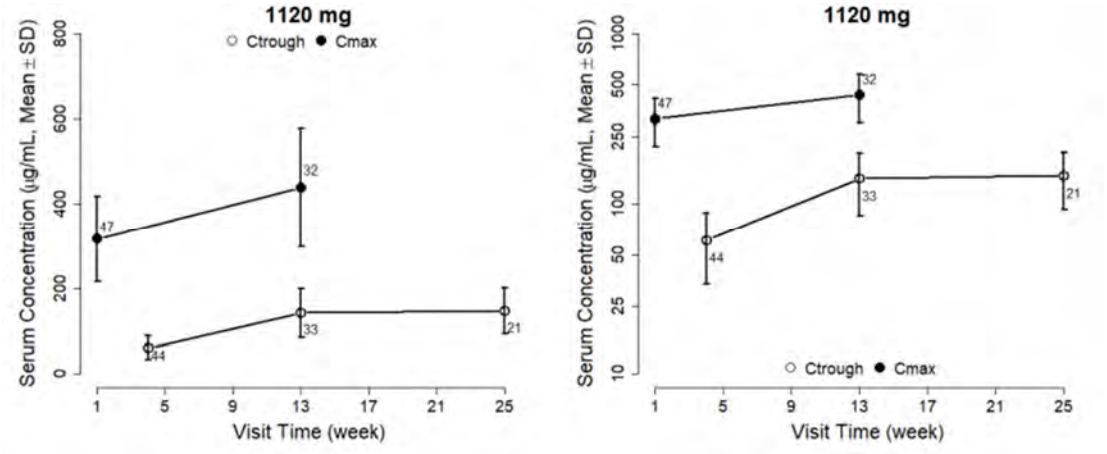
D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 47 から引用

2.7.6.2.2.2.4.3　　パート 4

デュルバルマブ及びベバシズマブの C_{max} 及び C_{trough} の推移をそれぞれ図 23 及び図 24 に示す。

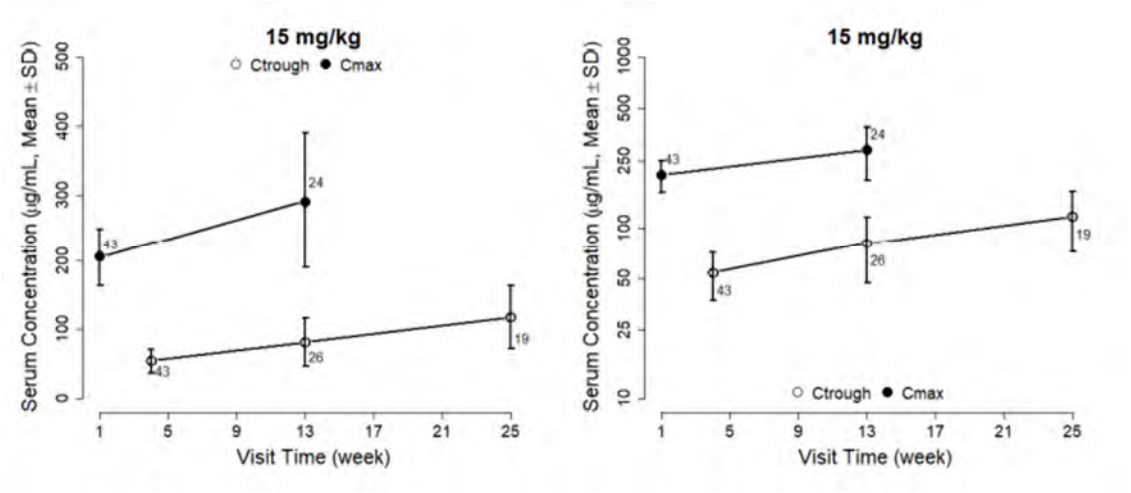
デュルバルマブの固定用量 1120 mg Q3W の反復投与後、デュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} はわずかに上昇しながら推移した。ベバシズマブの体重換算用量 15 mg/kg Q3W の反復投与後のベバシズマブの C_{max} 及び C_{trough} でも同様の結果が認められた。

図 23　　デュルバルマブ 1120 mg Q3W の静脈内投与後のデュルバルマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 4、薬物動態解析対象集団）



Left: linear scale; right: semi-log scale.
The numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q3W, every 3 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 19 から引用

図 24　　ベバシズマブ 15 mg/kg Q3W の静脈内投与後のベバシズマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（± SD）の推移（D4190C00022 試験、パート 4、薬物動態解析対象集団）



Left: linear scale; right: semi-log scale.
Numbers are the numbers of patients in that visit.
C_{max}, concentration at the end of infusion (TAD < 1 day) in that visit; C_{trough}, pre-dose concentration (40 day < TAD > 23 day) in that visit; Q3W, every 3 weeks; SD, standard deviation; TAD, time after dose.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 28 から引用

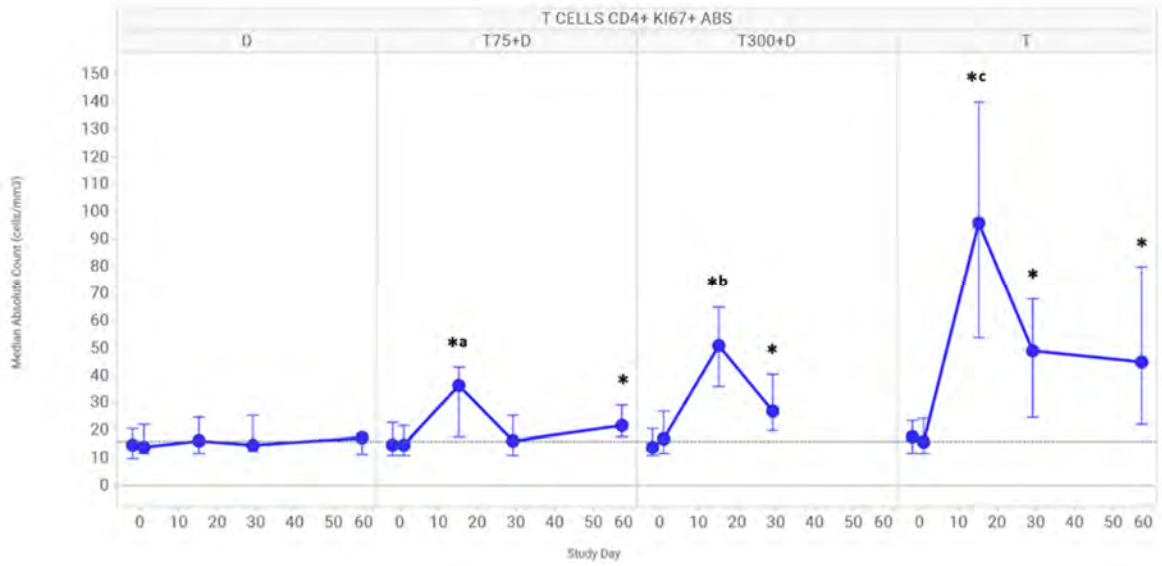
2.7.6.2.2.2.5　薬力学の結果

パート 2 及び 3 における投与群別の CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数の推移をそれぞれ図 25 及び図 26 に、最良総合効果別の投与 15 日の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数を図 27 に示す。

パート 2 及び 3 における循環性リンパ球及び増殖性 T 細胞に対するデュルバルマブとトレメリムマブの影響の評価では、いずれの投与群でも、CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数及び CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数は投与 15 日に最大値まで増加した。CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数の中央値は、ベースライン時では投与群間で同程度であったが、投与 15 日ではトレメリムマブの用量に応じて増加した。CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞数の中央値は、D 群及び T75+D 群と比べて T300+D 群及び T 群が多かった。

最良総合効果と増殖性 T 細胞の相関性の解析では、投与 15 日の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数は、PD 又は SD が認められた患者と比べて CR 又は PR が認められた患者が統計学的に有意に多かった（$p < 0.01$）。

図 25　投与群別の CD4 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数（cells/mm^3）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3）



a　Day 15 value statistically elevated ($p < 0.01$, by Wilcoxon Pair-wise comparison) above that of patients receiving D.

b　Day 15 value statistically elevated ($p < 0.01$) above that of patients receiving D or T75+D.

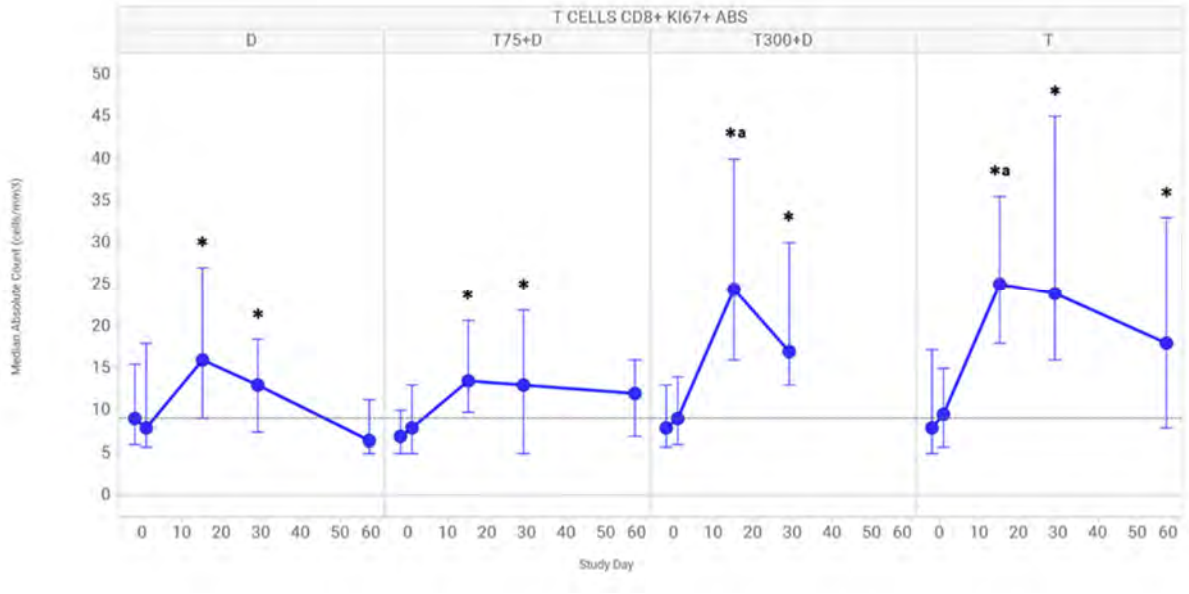
c　Day 15 value statistically elevated ($p < 0.01$) above that of patients receiving D, T300+D, or T75+D.

Black dashed lines denote median baseline value on Day 1 from all enrolled patients; * denotes statistically significant elevations above median baseline value ($p < 0.01$ by Wilcoxon Signed-Rank test).

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W durvalumab; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 29 から引用

図 26　投与群別の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数（cells/mm^3）の推移（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3）

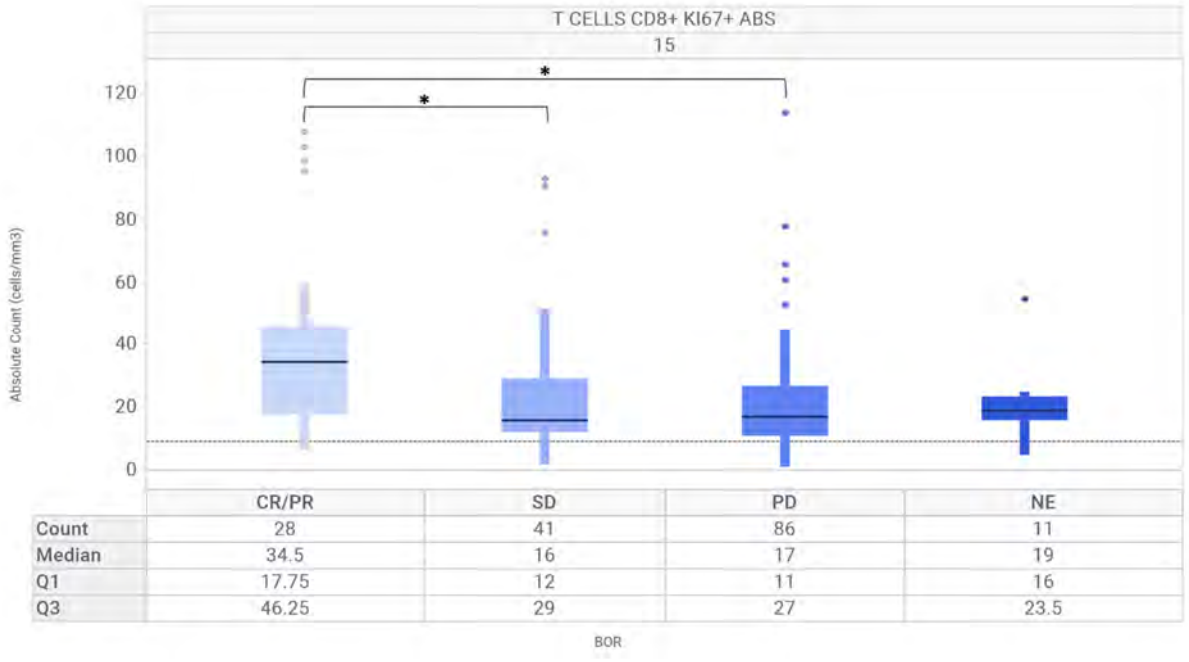


Black dashed lines denote median baseline value on Day 1 from all enrolled patients; * denotes statistically significant elevations above median baseline value ($p < 0.01$ by Wilcoxon Signed-Rank test); ** denotes values statistically significantly elevated ($p < 0.01$) above that of patients receiving D or T75+D by Wilcoxon pairwise comparisons.

D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 30 から引用

図 27　　最良総合効果別の投与 15 日の CD8 陽性 Ki67 陽性 T 細胞の絶対数（cells/mm^3）（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3）



Black dashed lines denote median baseline value on Day 1 from all enrolled patients; * denotes median of CR/PR group statistically significantly elevated compared to SD and PD groups ($p < 0.01$ by pairwise comparisons using Wilcoxon method).
CR/PR, complete response/partial response; NE, non-evaluable; PD, progressive disease; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, stable disease.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　図 31 から引用

2.7.6.2.2.2.6　免疫原性の結果

デュルバルマブに対する ADA 反応を表 53 に、トレメリムマブに対する ADA 反応を表 54 に示す。

本試験の全てのパートを通して、デュルバルマブに対する ADA 保有割合（ADA 陽性割合）及び ADA 発現割合（治験薬投与後の ADA 陽性割合）は、デュルバルマブ単剤療法及びトレメリムマブ又はベバシズマブとの併用療法のいずれにおいても、0 又は非常に低い値であった。治験薬投与後にデュルバルマブに対する ADA が陽性となった患者は 2 例（T300+D 群で 1 例、T75+D 群で 1 例）のみであったため、デュルバルマブの血清中濃度に対する ADA の影響は評価できなかった。

トレメリムマブに対する ADA 発現割合は、トレメリムマブ単剤療法で 15.6%、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法で 6.7%であった。治験薬投与後のトレメリムマブに対する ADA の発現は、トレメリムマブの血清中濃度に対して影響を及ぼさないと考えられた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.9.11 及び図 14.3.9.2 参照）。

表 53　デュルバルマブに対する ADA 反応（D4190C00022 試験、パート 1～4、安全性解析対象集団）

Category, n (%)	D (N = 101)	D+T (N = 196)	D1120+B15 (N = 47)
Durvalumab ADA evaluable patients	56 (55.4)	112 (57.1)	45 (95.7)
ADA positive at any visit (ADA prevalence) [a]	0	4 (3.6)	3 (6.7)
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence) [b]	0	2 (1.8)	0
Treatment-boosted ADA [c]	0	0	0
Treatment-induced ADA (positive post-baseline only)	0	2 (1.8)	0
ADA positive at baseline only	0	2 (1.8)	2 (4.4)
ADA positive post-baseline and positive at baseline	0	0	1 (2.2)
Persistently positive [d]	0	1 (0.9)	0
Transiently positive [e]	0	1 (0.9)	1 (2.2)
nAb positive at any time	0	0	2 (4.4)

a ADA prevalence is defined as the proportion of patients with positive ADA result at any time, baseline or post-baseline.

b Treatment-emergent ADA is defined as either treatment-induced ADA or treatment-boosted ADA. ADA incidence is the proportion of patients who were treatment-emergent ADA-positive.

c Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4-fold during the study period.

d Persistently positive is defined as having at least 2 post-baseline ADA positive measurements with at least 16 weeks (112 days) between the first and last positive measurements, or an ADA positive result at the last available assessment. The category may include patients meeting these criteria who are ADA positive at baseline.

e Transiently positive is ADA positive at baseline and having at least 1 post-baseline ADA positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive.

The denominator for ADA evaluable patients category is the number of patients in the Safety Analysis Set.

The denominator for other categories is the number of ADA evaluable patients.

ADA, antidrug antibody; D, durvalumab; D1120+B15, durvalumab 1120 mg + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks; nAb, neutralizing antibody; T, tremelimumab.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 51 から引用

表 54　トレメリムマブに対する ADA 反応（D4190C00022 試験、パート 1～3、安全性解析対象集団）

Category, n (%)	T (N = 69)	D+T (N = 196)
Tremelimumab ADA evaluable patients	32 (46.4)	104 (53.1)
ADA positive at any visit (ADA prevalence) [a]	5 (15.6)	10 (9.6)
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence) [b]	5 (15.6)	7 (6.7)
Treatment-boosted ADA [c]	1 (3.1)	0
Treatment-induced ADA (positive post-baseline only)	4 (12.5)	7 (6.7)
ADA positive at baseline only	0	2 (1.9)
ADA positive post-baseline and positive at baseline	1 (3.1)	1 (1.0)
Persistently positive [d]	5 (15.6)	8 (7.7)
Transiently positive [e]	0	0
nAb positive at any time	5 (15.6)	5 (4.8)

a ADA prevalence is defined as the proportion of patients with positive ADA result at any time, baseline or post-baseline.

b Treatment-emergent ADA is defined as either treatment-induced ADA or treatment-boosted ADA. ADA incidence is the proportion of patients who were treatment-emergent ADA-positive.

c Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4-fold during the study period.

d Persistently positive is defined as having at least 2 post-baseline ADA positive measurements with at least 16 weeks (112 days) between the first and last positive measurements, or an ADA positive result at the last available assessment. The category may include patients meeting these criteria who are ADA positive at baseline.

e Transiently positive is ADA positive at baseline and having at least 1 post-baseline ADA positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive.

The denominator for ADA evaluable patients category is the number of patients in the Safety Analysis Set.
The denominator for other categories is the number of ADA evaluable patients.
ADA, antidrug antibody; D, durvalumab; nAb, neutralizing antibody; T, tremelimumab.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 53 から引用

2.7.6.2.2.2.7　安全性の結果

2.7.6.2.2.2.7.1　曝露状況

2.7.6.2.2.2.7.1.1　パート 1

パート 1 では、全ての患者が T75+D 併用療法の投与を受け、合計投与年数はデュルバルマブが 28.4 年、トレメリムマブが 9.5 年であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.1 参照）。総投与期間の中央値はデュルバルマブが 4.6 か月、トレメリムマブが 3.6 か月であった。投与サイクル数の中央値はデュルバルマブが 5.0、トレメリムマブが 3.5 であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.4.1 参照）。

2.7.6.2.2.2.7.1.2 パート 2 及び 3

デュルバルマブの合計投与年数は、T300+D 群（46.8 年）及び T75+D 群（43.0 年）と比べて D 群（58.7 年）が長く、D 群の患者数が多いことを反映していた。T 群におけるトレメリムマブの合計投与年数は 42.6 年であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 56 参照）。

デュルバルマブの総投与期間の中央値は T300+D 群と D 群では同程度（3.7 か月）であったが、T75+D 群では短く（2.4 か月）、2018 年 11 月（治験実施計画書の改訂第 5 版）にパート 3 の T75+D 群の組入れを終了したためと考えられた。いずれの投与群でも、デュルバルマブとトレメリムマブ（反復投与時）の両方で実投与期間の中央値と総投与期間の中央値の差は小さく、休薬の影響は小さいと考えられた。

投与サイクル数の中央値は D 群及び T300+D 群のデュルバルマブ並びに T 群のトレメリムマブでは同程度（4.0）であったが、T75+D 群のデュルバルマブでは少なかった（2.5）（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 57 参照）。

T300+D 群では 6 例が T300+D 併用療法の再投与を受け、T75+D 群では 4 例が T75+D 併用療法の再投与を受けた。

2.7.6.2.2.2.7.1.3 パート 4

合計投与年数はデュルバルマブが 28.0 年、ベバシズマブが 25.0 年であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.4 参照）。総投与期間の中央値はデュルバルマブが 6.2 か月、ベバシズマブが 4.1 か月であった。投与サイクル数の中央値はデュルバルマブが 9.0、ベバシズマブが 6.0 であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.4.4 参照）。

2.7.6.2.2.2.7.2 有害事象

2.7.6.2.2.2.7.2.1 パート 1

有害事象の分類別発現状況を表 55 に、最もよく見られた（発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象を表 56 に示す。

パート 1 では 40 例の患者のほとんどに有害事象が見られ、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は 65.0%であった。治験薬に関連すると判断された有害事象の多くは CTCAE Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は 25.0%であった。2 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の治験薬に関連すると判断された有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加であり、各 2 例（5.0%）に見られた。

治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は見られず、治験薬に関連しないと判断された死亡に至った有害事象は 2 例（5.0%）に見られた。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は 17.5%、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.5%であった。用量制限毒性（パート 1A のみで評価）は見られなかった。

表 55　有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験、パート 1、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a] T75+D (N = 40)
Any AE	38 (95.0)
Any AE causally-related to treatment [b]	26 (65.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	25 (62.5)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	10 (25.0)
Any AE with outcome of death	2 (5.0)
Any AE with outcome of death, causally-related to treatment [b]	0
Any SAE (including events with outcome of death)	22 (55.0)
Any SAE (including events with outcome of death), causally-related to treatment [b]	7 (17.5)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	5 (12.5)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally-related to treatment [b]	5 (12.5)
Any AE leading to dose delay [c]	13 (32.5)
Any infusion reaction AE [b]	0
Dose limiting toxicity (Part 1A only) (DLT Evaluable Set)	0

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

b As assessed by the Investigator. Missing responses were counted as treatment-related.

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

AEs reported are all AEs with onset or worsening on or after the first dose up to 90 days after the last dose of study medication, or the initiation of subsequent anticancer therapy (date of first subsequent anticancer systemic therapy), whichever occurred first.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); DLT, dose limiting toxicity; SAE, serious adverse event; T75+D, tremelimumab 1 mg/kg × 4 doses + durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 54 から引用

表 56　最もよく見られた（発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験、パート 1、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients T75+D (N = 40)	
	Any CTCAE Grade [a] n (%)	CTCAE Grade 3 or 4 [b] n (%)
Patients with any AE	26 (65.0)	10 (25.0)
疲労	10 (25.0)	1 (2.5)
そう痒症	9 (22.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (17.5)	2 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (15.0)	2 (5.0)
食欲減退	6 (15.0)	1 (2.5)
下痢	6 (15.0)	1 (2.5)
リパーゼ増加	5 (12.5)	2 (5.0)
発疹	4 (10.0)	0
嘔吐	4 (10.0)	0
アミラーゼ増加	3 (7.5)	1 (2.5)
低アルブミン血症	3 (7.5)	0
発熱	3 (7.5)	0
大腸炎	2 (5.0)	1 (2.5)
腹痛	2 (5.0)	0
関節痛	2 (5.0)	0
寝汗	2 (5.0)	0
湿性咳嗽	2 (5.0)	0
体重減少	2 (5.0)	0

a AEs considered treatment-related by the Investigator.

b AEs considered treatment-related by the Investigator and CTCAE Grade 3 or 4.

MedDRA version 23.1.

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

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; T75+D, tremelimumab 1 mg/kg × 4 doses + durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 55 から引用

2.7.6.2.2.2.7.2.2　パート 2 及び 3

有害事象の分類別発現状況を表 57 に示す。

パート 2 及び 3 で認められた有害事象のプロファイルは、これまでの臨床開発プログラムにおけるデュルバルマブ単剤療法、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法（T75+D 併用療法）及びトレメリムマブ単剤療法の既知の安全性プロファイルと一貫していた。

死亡に至った有害事象（全ての投与群で低頻度）を除き、有害事象の分類別発現割合は、全体的に T300+D 群、T75+D 群及び D 群と比べて T 群が高かった。

- 治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、T75+D 群（70.7%）及び D 群（61.4%）と比べて T 群（84.1%）及び T300+D 群（82.4%）が高かった。
- CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T 群（66.7%）が他の 3 投与群（57.4～61.0%）と比べて高かった。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合も、T 群（43.5%）が他の 3 投与群（20.8～36.5%）と比べて高かった。
- 重篤な有害事象の発現割合は、T 群（52.2%）が他の 3 投与群（43.2～45.1%）と比べて高かった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合も、T 群（24.6%）が他の 3 投与群（10.9～18.9%）と比べて高かった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、T 群（20.3%）が他の 3 投与群（13.5～14.6%）と比べて高かった。治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も、T 群（14.5%）が他の 3 投与群（6.1～12.2%）と比べて高かった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、D 群（18.8%）と比べてトレメリムマブを投与した各群（T 群 43.5%、T75+D 群 34.1%、T300+D 群 28.4%）が高かった。

表 57　有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 101)	**T300+D (N = 74)**	**T (N = 69)**	**T75+D (N = 82)**
Any AE	95 (94.1)	73 (98.6)	67 (97.1)	80 (97.6)
Any AE causally-related to treatment [b]	62 (61.4)	61 (82.4)	58 (84.1)	58 (70.7)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	58 (57.4)	44 (59.5)	46 (66.7)	50 (61.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	21 (20.8)	27 (36.5)	30 (43.5)	21 (25.6)
Any AE with outcome of death	4 (4.0)	4 (5.4)	2 (2.9)	2 (2.4)
Any AE with outcome of death, causally-related to treatment [b]	3 (3.0)	2 (2.7)	0	1 (1.2)
Any SAE (including events with outcome of death)	45 (44.6)	32 (43.2)	36 (52.2)	37 (45.1)
Any SAE (including events with outcome of death), causally-related to treatment [b]	11 (10.9)	14 (18.9)	17 (24.6)	13 (15.9)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	14 (13.9)	10 (13.5)	14 (20.3)	12 (14.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally-related to treatment [b]	9 (8.9)	9 (12.2)	10 (14.5)	5 (6.1)
Any AE requiring treatment with systemic steroids, causally-related to treatment [b]	10 (9.9)	20 (27.0)	18 (26.1)	20 (24.4)
Any AE leading to dose delay [c]	19 (18.8)	21 (28.4)	30 (43.5)	28 (34.1)
Any infusion reaction AE [b]	1 (1.0)	1 (1.4)	2 (2.9)	1 (1.2)
Immune-mediated AEs				
Any imAE	17 (16.8)	25 (35.8)	17 (24.6)	23 (28.0)
Any imAE causally-related to treatment [b]	16 (15.8)	22 (29.7)	16 (23.2)	23 (28.0)
Any imAE of CTCAE Grade 3 or 4	6 (5.9)	10 (13.5)	11 (15.9)	10 (12.2)
Any imAE of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	6 (5.9)	9 (12.2)	11 (15.9)	10 (12.2)
Any imAE with outcome of death	2 (2.0)	0	0	0
Any imAE with outcome of death, causally-related to treatment [b]	2 (2.0)	0	0	0
Any immune-mediated SAE (including events with outcome of death)	7 (6.9)	7 (9.5)	10 (14.5)	9 (11.0)
Any immune-mediated SAE (including events with outcome of death), causally-related to treatment [b]	7 (6.9)	6 (8.1)	10 (14.5)	9 (11.0)
Any imAE leading to discontinuation of study treatment	6 (5.9)	4 (5.4)	3 (4.3)	5 (6.1)
Any imAE requiring treatment with systemic corticosteroids	8 (7.9)	22 (29.7)	16 (23.2)	16 (19.5)

表 57　有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]			
	D (N = 101)	T300+D (N = 74)	T (N = 69)	T75+D (N = 82)
Standardized MedDRA Queries of Hepatic Disorders				
Any SMQ of Hepatic Disorder	56 (55.4)	37 (50.0)	38 (55.1)	39 (47.6)
Any SMQ of Hepatic Disorder causally-related to treatment [b]	20 (19.8)	23 (31.1)	13 (18.8)	18 (22.0)
Any SMQ of Hepatic Disorder of CTCAE Grade 3 or 4	29 (28.7)	24 (32.4)	17 (24.6)	25 (30.5)
Any SMQ of Hepatic Disorder of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	7 (6.9)	12 (16.2)	7 (10.1)	10 (12.2)

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

b As assessed by the Investigator. Missing responses were counted as treatment-related.

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

AEs reported are all AEs with onset or worsening on or after the first dose up to 90 days after the last dose of study medication, or the initiation of subsequent anticancer therapy (date of first subsequent anticancer systemic therapy), whichever occurred first.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; Q4W, every 4 weeks; imAE, immune-mediated adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; SMQ, standardized MedDRA query; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 60 から引用

全ての有害事象

最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）有害事象を表 58 に示す。

いずれの投与群でも、有害事象の大部分は、器官別大分類で胃腸障害及び皮膚および皮下組織障害に分類される事象、並びに肝酵素上昇及び膵酵素上昇関連の事象であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.2.2 参照）。皮膚関連の有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

- D 群で最もよく見られた有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、これらの事象の発現割合はいずれもトレメリムマブを投与した各群と類似していた。
- トレメリムマブを投与した各群のいずれかで D 群と比べて発現割合が 10%以上高かった有害事象は、そう痒症、下痢、発疹、発熱、リパーゼ増加及び頭痛であった。また、アミラーゼ増加の発現割合は T300+D 群が D 群と比べて高く、下痢の発現割合は T 群が他の投与群と比べて高かった。

表 58　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）有害事象
（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	D (N = 101)	T300+D (N = 74)	T (N = 69)	T75+D (N = 82)
Patients with any AE	95 (94.1)	73 (98.6)	67 (97.1)	80 (97.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (25.7)	23 (31.1)	19 (27.5)	21 (25.6)
疲労	24 (23.8)	17 (23.0)	19 (27.5)	15 (18.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (22.8)	17 (23.0)	11 (15.9)	15 (18.3)
そう痒症	20 (19.8)	29 (39.2)	28 (40.6)	21 (25.6)
下痢	19 (18.8)	14 (18.9)	21 (30.4)	14 (17.1)
腹痛	17 (16.8)	12 (16.2)	15 (21.7)	11 (13.4)
背部痛	15 (14.9)	2 (2.7)	7 (10.1)	7 (8.5)
食欲減退	15 (14.9)	10 (13.5)	17 (24.6)	14 (17.1)
末梢性浮腫	15 (14.9)	12 (16.2)	5 (7.2)	12 (14.6)
発疹	13 (12.9)	28 (37.8)	20 (29.0)	14 (17.1)
咳嗽	12 (11.9)	15 (20.3)	11 (15.9)	15 (18.3)
便秘	12 (11.9)	9 (12.2)	7 (10.1)	10 (12.2)
甲状腺機能低下症	12 (11.9)	8 (10.8)	4 (5.8)	8 (9.8)
悪心	12 (11.9)	10 (13.5)	14 (20.3)	11 (13.4)
腹水	11 (10.9)	10 (13.5)	6 (8.7)	7 (8.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (10.9)	7 (9.5)	7 (10.1)	6 (7.3)
腹部膨満	10 (9.9)	8 (10.8)	6 (8.7)	5 (6.1)
血中ビリルビン増加	10 (9.9)	8 (10.8)	10 (14.5)	7 (8.5)
呼吸困難	10 (9.9)	4 (5.4)	7 (10.1)	6 (7.3)
アミラーゼ増加	8 (7.9)	12 (16.2)	8 (11.6)	8 (9.8)
関節痛	8 (7.9)	8 (10.8)	9 (13.0)	7 (8.5)
不眠症	7 (6.9)	2 (2.7)	8 (11.6)	2 (2.4)
貧血	6 (5.9)	7 (9.5)	10 (14.5)	9 (11.0)
発熱	6 (5.9)	14 (18.9)	9 (13.0)	14 (17.1)
リパーゼ増加	5 (5.0)	12 (16.2)	14 (20.3)	7 (8.5)
上気道感染	4 (4.0)	4 (5.4)	8 (11.6)	3 (3.7)
嘔吐	4 (4.0)	8 (10.8)	4 (5.8)	8 (9.8)
斑状丘疹状皮疹	3 (3.0)	2 (2.7)	8 (11.6)	6 (7.3)
頭痛	1 (1.0)	2 (2.7)	8 (11.6)	2 (2.4)

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

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the D arm.
MedDRA version 23.1.
AE, adverse event; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.
D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 61 から引用

治験薬に関連すると判断された有害事象

最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象を表 59 に示す。

D 群で最もよく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象は、そう痒症、甲状腺機能低下症、下痢及び疲労であった。そう痒症の発現割合は他の投与群でも高く、T300+D 群及び T 群における発現割合は D 群と比べて 10%以上高かった。T 群で見られた 1 件の Grade 3 の事象を除き、治験薬に関連すると判断されたそう痒症は、いずれも軽度又は中等度であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.4 参照）。

下痢の発現割合は、T 群が他の投与群と比べて高かった。甲状腺機能低下症の発現割合は、T 群が他の投与群と比べて低かった。

上記の他に、トレメリムマブを投与した各群のいずれかで D 群と比べて発現割合が 10%以上高かった治験薬に関連すると判断された有害事象は、発疹、悪心、アミラーゼ増加、食欲減退及びリパーゼ増加であった。発疹は T300+D 群で最もよく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象であり、T300+D 群で他の全ての投与群と比べて発現割合が 10%以上高かった唯一の事象であった。治験薬に関連すると判断された発疹の多くは、Grade 1 又は 2 であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.4 参照）。

表 59　最もよく見られた（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験、パート 2 及び 3、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	D (N = 101)	T300+D (N = 74)	T (N = 69)	T75+D (N = 82)
Patients with any AE [a]	62 (61.4)	61 (82.4)	58 (84.1)	58 (70.7)
そう痒症	12 (11.9)	24 (32.4)	19 (27.5)	13 (15.9)
甲状腺機能低下症	11 (10.9)	6 (8.1)	2 (2.9)	8 (9.8)
下痢	9 (8.9)	8 (10.8)	14 (20.3)	10 (12.2)
疲労	9 (8.9)	8 (10.8)	12 (17.4)	9 (11.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.9)	12 (16.2)	10 (14.5)	12 (14.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (6.9)	5 (6.8)	1 (1.4)	1 (1.2)
発疹	7 (6.9)	26 (35.1)	15 (21.7)	11 (13.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.0)	11 (14.9)	7 (10.1)	8 (9.8)
血中ビリルビン増加	3 (3.0)	4 (5.4)	2 (2.9)	4 (4.9)
悪心	3 (3.0)	2 (2.7)	9 (13.0)	2 (2.4)
アミラーゼ増加	2 (2.0)	11 (14.9)	3 (4.3)	6 (7.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (2.0)	2 (2.7)	7 (10.1)	5 (6.1)
関節痛	2 (2.0)	0	4 (5.8)	2 (2.4)
食欲減退	1 (1.0)	3 (4.1)	5 (7.2)	9 (11.0)
リパーゼ増加	1 (1.0)	9 (12.2)	9 (13.0)	5 (6.1)
甲状腺機能亢進症	1 (1.0)	6 (8.1)	0	4 (4.9)
大腸炎	0	4 (5.4)	1 (1.4)	1 (1.2)
腹痛	0	2 (2.7)	5 (7.2)	4 (4.9)
発熱	0	5 (6.8)	4 (5.8)	2 (2.4)

a AEs considered treatment-related by the Investigator.

MedDRA version 23.1.

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

Preferred terms are ordered by decreasing frequency in the D arm.

AE, adverse event; D, durvalumab monotherapy 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q4W, every 4 weeks; T, tremelimumab monotherapy 750 mg (10 mg/kg) Q4W × 7 doses followed by every 12 weeks; T75+D, tremelimumab 75 mg (1 mg/kg) × 4 doses + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W; T300+D, tremelimumab 300 mg (4 mg/kg) × 1 dose + durvalumab 1500 mg (20 mg/kg) Q4W.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 62 から引用

CTCAE Grade 3 以上の有害事象

最もよく見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、肝酵素上昇、膵酵素上昇及び胃腸障害関連の事象であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 63 及び表 64 参照）。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、全ての投与群で最もよく見られた Grade 3 又は 4 の有害事象、及び治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象であったが、D 群と比べてトレメリムマブを投与した各群で発現割合が高かった。

トレメリムマブを投与した各群のいずれかで D 群と比べて発現割合が 10%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、リパーゼ増加のみであった。Grade 3 又は 4 の下痢の発現割合は、T 群が他の投与群と比べて高かった。

いずれの投与群でも、治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象は、主に肝酵素及び膵酵素の上昇に起因する事象であった。

治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象（基本語）及びトレメリムマブを投与した各群と D 群との差の傾向は、Grade 3 又は 4 の有害事象全体の傾向と概ね一貫していた。

死亡に至った有害事象

試験対象集団である進行肝細胞癌患者に予想されるとおり、各投与群における死亡に至った有害事象の発現割合は 2.4～5.4%であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.3.1.2 参照）。安全性解析対象集団全体で治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は 6 例（1.8%）に見られ、このうち 5 件は肺又は肝臓関連の事象（D 群の肺臓炎、肝不全及び肝機能異常、T300+D 群の肺炎及び死亡、T75+D 群の肝不全）であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.3.1.3 及び表 14.3.3.2.2 参照）。1 サイクルの投与後に急速な病勢進行による原因不明の死亡が 1 例に見られたが、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は判定されなかった。

上記の死亡に至った有害事象のうち、肝不全及び肝機能異常についてはデュルバルマブの影響が否定できないものの、全ての患者が原疾患として進行肝細胞癌を有していたことを考慮すると、これらの事象は新たな安全性上の懸念にならないと考えられた。

重篤な有害事象

重篤な有害事象の多くは、器官別大分類の胃腸障害（全ての投与群）及び肝胆道系障害（D 群）であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 78 参照）。肝酵素又は膵酵素上昇関連の重篤な有害事象の発現割合は低かった。重篤な有害事象の種類及び発現割合について、T300+D 群と他の投与群との間で大きな差は認められなかった。肝機能異常の発現割合は D 群で高く、下痢の発現割合は T 群で高かった。下痢を除き、重篤な有害事象の種類及び発現割合は、トレメリムマブの投与群間で類似していた。

3 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、肝機能異常（D 群で 4 例［4.0%］）、大腸炎（T300+D 群で 3 例［4.1%］）及び下痢（T 群で 6 例［8.7%］）であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 79 参照）。例数が少ないため解釈には注意が必要であるが、下痢を除き、治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の種類及び発現割合について、トレメリムマブの投与群間で大きな差は認められなかった。

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ほとんどは CTCAE Grade 3 であり、死亡に至った事象（Grade 5）は 3 件（D 群の肝機能異常、T300+D 群の肺炎、T75+D 群の出血性卒中。肝機能異常

及び肺炎は治験薬に関連すると判断された）見られた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.5.1 及び表 14.3.5.3 参照）。

全体的に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、デュルバルマブ及びトレメリムマブのこれまでの知見と一貫していた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 80 参照）。いずれかの投与群で 3 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常（D 群で 3 例）のみであった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能異常、下垂体炎及び下痢であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.5.3 参照）。

2.7.6.2.2.2.7.2.3　パート 4

有害事象の分類別発現状況を表 60 に、最もよく見られた（発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象を表 61 に示す。

パート 4 では 47 例の患者のほとんどに有害事象が見られ、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は 70.2%であった。最もよく見られた（発現割合 10%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象は、蛋白尿、疲労及び下痢であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の治験薬に関連すると判断された有害事象は 4 例（8.5%）に見られたが（いずれも Grade 3）、2 例以上に発現した事象はなかった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.4.4 参照）。

死亡に至った有害事象は見られなかった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は 5 例（10.6%）、治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（6.4%）に見られた。

表 60　有害事象の分類別発現状況（D4190C00022 試験、パート 4、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a] D1120+B15 (N = 47)
Any AE	45 (95.7)
Any AE causally-related to treatment [b]	33 (70.2)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	20 (42.6)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, causally-related to treatment [b]	4 (8.5)
Any AE with outcome of death [c]	0
Any AE with outcome of death, causally-related to treatment [b]	0
Any SAE (including events with outcome of death)	17 (36.2)
Any SAE (including events with outcome of death), causally-related to treatment [b]	5 (10.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	5 (10.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, causally-related to treatment [b]	3 (6.4)
Any AE leading to dose delay [d]	17 (36.2)
Any infusion reaction AE [b]	1 (2.1)

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

b As assessed by the Investigator. Missing responses were counted as treatment-related.

c Excludes 1 patient with a fatal AE (pneumonia) that occurred outside the AE reporting window (approximately 6 months after the last dose of study treatment) and 1 patient whose date of death was obtained from a public registry, with no further information available regarding cause of death (Table 14.3.3.2.1.4).

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

AEs reported are all AEs with onset or worsening on or after the first dose up to 90 days after the last dose of study medication, or the initiation of subsequent anticancer therapy (date of first subsequent anticancer systemic therapy), whichever occurred first.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D1120+B15, durvalumab 1120 mg + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 88 から引用

表 61　最もよく見られた（発現割合 5%以上）治験薬に関連すると判断された有害事象（D4190C00022 試験、パート 4、安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Number (%) of patients D1120+B15 (N = 47)
Patients with any AE [a]	33 (70.2)
蛋白尿	11 (23.4)
疲労	5 (10.6)
下痢	5 (10.6)
食欲減退	4 (8.5)
高血圧	4 (8.5)
発声障害	4 (8.5)
甲状腺機能低下症	3 (6.4)
そう痒症	3 (6.4)
発疹	3 (6.4)

a AEs considered treatment-related by the Investigator.

MedDRA version 23.1.

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

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D1120+B15, durvalumab 1120 mg + bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.

D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 89 から引用

2.7.6.2.2.2.7.3　注目すべき有害事象

2.7.6.2.2.2.7.3.1　パート 2 及び 3

免疫介在性の有害事象

全ての免疫介在性の有害事象、治験薬に関連すると判断された免疫介在性の有害事象、CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象、重篤な免疫介在性の有害事象及び治験薬に関連すると判断された重篤な免疫介在性の有害事象の発現割合は、トレメリムマブを投与した各群が D 群と比べて高かった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 65 参照）。その他の免疫介在性の有害事象の分類については、例数が少ないために投与群間の比較は困難であった。治験薬の投与中止に至った免疫介在性の有害事象の発現割合は低く（各群 6 例以下）、投与群間で同程度であった。死亡に至った免疫介在性の有害事象は、D 群で 2 例（肺臓炎及び肝機能異常）に見られた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.17 参照）。

全身性コルチコステロイド又は高用量コルチコステロイドの投与を受けた患者の割合は、D 群と比べてトレメリムマブを投与した各群が高かった。各投与群の合計における最もよく見られた全身性コルチコステロイドを必要とした有害事象は、下痢（14 例）、アスパラギン酸アミノトラ

ンスフェラーゼ増加（8 例）、発疹（7 例）、肝機能異常（7 例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例）であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.3 参照）。

肝臓に関連する SMQ

肝臓に関連する SMQ の評価では、いずれの投与群でも薬物性肝障害を示唆する事象は見られなかった。

- 肝臓に関連する SMQ の有害事象（47.6～55.4%）及び Grade 3 又は 4 の有害事象（24.6～32.4%）の発現割合は、投与群間で類似していた（表 57）。
- 最もよく見られた肝臓に関連する SMQ の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、腹水及び血中アルカリホスファターゼ増加であり、これらの事象の発現割合は投与群間で類似していた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.6.1 参照）。
- 肝機能異常の発現割合は D 群で高く、食道静脈瘤出血の発現割合は T 群で高かった。
- 肝炎及び肝不全の発現割合は低く（各群 2 例以下）、肝炎の 1 例を除いていずれも Grade 3 以上であった。

2.7.6.2.2.2.7.4　臨床検査、バイタルサイン、心電図等

2.7.6.2.2.2.7.4.1　パート 1

試験期間中の臨床検査データに安全性上の懸念はなかった。血液学及び血液生化学検査の測定値及び重症度について、臨床的に重要な変化は認められなかった。ほとんどの血液学及び血液生化学検査値異常の重症度の変化は、Grade で一段階のみの変化であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.7.2.1 及び表 14.3.7.3.1 参照）。

Hy’s Law の基準に該当する可能性がある異常（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）は 3 例（7.5%）に認められた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.7.8.1 参照）。これらの 3 例は、いずれも独立した専門家による薬物性肝障害の詳細な評価を受けた。評価の結果、Hy’s Law の基準に該当する可能性がある異常が認められた際に、別の病因、肝細胞癌の進行による合併症又は胆汁うっ滞性肝損傷の存在が示唆されたことから、Hy’s Law の基準に該当すると判断された患者はいなかった。ただし、1 例でのみ、デュルバルマブ及びトレメリムマブの影響を完全に否定できなかった。

試験期間中に甲状腺機能の変化が認められたが、これらの変化による臨床的に重要な影響は認められなかった。甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症の発現割合は低く（2 例以下）、いずれも Grade 2 以下であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.2.1 及び表 14.3.5.1.1 参照）。

2.7.6.2.2.2.7.4.2　パート 2 及び 3

試験期間中の血液学及び血液生化学検査データに安全性上の懸念はなかった。血液学及び血液生化学検査の測定値及び重症度について、臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。ほとんどの血液学及び血液生化学検査値異常の重症度の変化は、Grade で一段階のみの変化であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.7.3 及び表 14.3.7.2 参照）。

Hy’s Law の基準に該当する可能性がある異常（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）は 34 例に認められ、発現割合は D 群（14.9%）がトレメリムマブを投与した各群（5.4～12.2%）と比べて高かった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表

84 参照）。また、治験薬最終投与 90 日後以降に Hy's Law の基準に該当する可能性がある異常が 1 例、ALT/AST と総ビリルビンの同時ではなく逐次的な臨床的に意味のある上昇が 2 例に認められた。これらの 37 例はいずれも独立した専門家による薬物性肝障害の詳細な評価を受けた。評価の結果、Hy's Law の基準に該当する可能性がある異常が認められた際に、別の病因、肝細胞癌の進行による合併症又は胆汁うっ滞性肝損傷の存在が示唆されたことから、Hy's Law の基準に該当すると判断された患者はいなかった。ただし、4 例において、デュルバルマブ及びトレメリムマブの影響を完全に否定できなかった。

免疫介在性の甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症は、デュルバルマブ単剤療法及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法において、重要な特定されたリスクであり、パート 2 及び 3 の全ての投与群で甲状腺機能への一定の影響が認められた。治験薬投与中に甲状腺機能亢進症を示唆する甲状腺刺激ホルモンの低下が認められた患者の割合は、T300+D 群では 33.8%であったが、他の投与群では 15.8～20.7%であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 85 参照）。いずれの投与群でも、これらの患者の多くでベースライン時の甲状腺刺激ホルモンは基準値下限を上回っていた。また、治験薬投与中に遊離サイロキシンが正常値から高値（最大値）へ変化した患者の割合は、T300+D 群（32.3%）が他の投与群（8.3～22.5%）と比べて高かった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.7.6 参照）。同様に、治験薬投与中に甲状腺刺激ホルモンが正常値から低値（最小値）へ変化した患者の割合は、T300+D 群（32.8%）が他の投与群（14.6～21.9%）と比べて高かった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.7.7 参照）。

試験期間中に甲状腺機能の変化が認められたが、これらの変化による臨床的に重要な影響は認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の治験薬に関連すると判断された甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症は各 1 例のみに認められ、治験薬の投与中止に至った甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症の発現例数は各群 1 例以下であった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.4 及び表 14.3.5.1 参照）。

バイタルサイン、心電図、Child-Pugh 分類及び ECOG PS について、臨床的に重要な変化又は投与群間の差は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.7.4.3　パート 4

試験期間中の臨床検査データに安全性上の懸念はなかった。

Hy's Law の基準に該当する可能性がある異常（ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上かつビリルビンが基準値上限の 2 倍以上）は 3 例（6.4%）に認められた（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.7.8.4 参照）。また、ALT/AST と総ビリルビンの同時ではなく逐次的な臨床的に意味のある上昇が 1 例に認められた。これらの 4 例はいずれも独立した専門家による薬物性肝障害の詳細な評価を受けた。評価の結果、Hy's Law の基準に該当する可能性がある異常が認められた際に、別の病因、肝細胞癌の進行による合併症又は胆汁うっ滞性肝損傷の存在が示唆されたことから、Hy's Law の基準に該当すると判断された患者はいなかった。

試験期間中に甲状腺機能の変化が認められたが、これらの変化による臨床的に重要な影響は認められなかった。甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症の有害事象の発現割合は低く（4 例以下）、いずれも CTCAE Grade 2 以下であり、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（D4190C00022 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.2.4 及び表 14.3.5.1.4 参照）。

2.7.6.2.2.2.8 結論

D4190C00022 試験では、T300+D 併用療法を受けた進行肝細胞癌患者におけるベネフィット・リスクプロファイルは、高用量のトレメリムマブ単剤療法及びデュルバルマブ単剤療法投与時よりも良好であった。

- デュルバルマブとトレメリムマブの単剤療法及び併用療法の安全性及び忍容性は、複数の効能又は効果におけるこれまでの臨床試験の結果と概ね一貫しており、進行肝細胞癌患者において新たな安全性の所見は認められなかった。同様に、進行肝細胞癌患者におけるデュルバルマブとベバシズマブの併用療法の忍容性は良好であり、デュルバルマブ又はベバシズマブの安全性上の懸念は特定されなかった。
- デュルバルマブとトレメリムマブ 300 mg 1 回投与の併用療法（T300+D 併用療法）のベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。T300+D 併用療法を受けた進行肝細胞癌患者における有害事象の全体的な傾向は、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の既知の安全性プロファイルと一貫しており、デュルバルマブとトレメリムマブ 75 mg 4 回投与の併用療法（T75+D 併用療法）と比較して新たな安全性のリスクは特定されなかった。有効性については、T300+D 併用療法はデュルバルマブ単剤療法と比較して臨床的に意味のある持続的なベネフィットを示した。
- 最終解析時における OS の中央値は、T300+D 群及び T 群でいずれも 17.05 か月、D 群で 12.91 か月、T75+D 群で 11.30 か月であった。TTR、DCR 及び TTP は、D 群及び T75+D 群と比べて T300+D 群及び T 群が良好なベネフィットを示したが、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく確定 ORR は、T300+D 群の 24.0%に対して、D 群で 11.5%、T 群で 7.2%、T75+D 群で 9.5%であった。

2.7.6.2.3 進行固形悪性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相試験（D4880C00010 試験）

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 62 に示した。

表 62 試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
治験の標題	日本人進行固形悪性腫瘍患者を対象としたトレメリムマブ及びトレメリムマブ・MEDI4736 併用並びに切除不能な日本人胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者を対象とした二次治療又は三次治療におけるトレメリムマブの安全性、忍容性、薬物動態及び予備的抗腫瘍効果を検討する非盲検多施設共同第 I 相試験
治験の目的	主要目的 パート A 用量漸増期： 日本人進行固形悪性腫瘍患者にトレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）を投与したときの安全性と忍容性を検討する。また、今後の臨床評価に用いる用量を決定する。 パート B 併用投与期： 日本人進行固形悪性腫瘍患者にトレメリムマブとデュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）を併用投与したときの安全性と忍容性を検討する。また、今後の臨床評価に用いる用量を決定する。 パート C 悪性中皮腫患者対象期： 日本人の切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者にトレメリムマブを投与したときの安全性と忍容性を検討する。 副次目的 パート A 用量漸増期： • 日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるトレメリムマブの薬物動態を検討する。 • 日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるトレメリムマブの免疫原性を検討する。 • 日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるトレメリムマブの抗腫瘍効果を検討する。 パート B 併用投与期： • 日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ併用投与時のトレメリムマブの薬物動態を検討する。 • 日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるデュルバルマブ併用投与時のトレメリムマブの免疫原性を検討する。 • 日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるトレメリムマブ併用投与時のデュルバルマブの薬物動態を検討する。

表 62　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

	• 日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるトレメリムマブ併用投与時のデュルバルマブの免疫原性を検討する。 • 日本人進行固形悪性腫瘍患者におけるトレメリムマブとデュルバルマブ併用投与時の抗腫瘍効果を検討する。 パート C　悪性中皮腫患者対象期： • 日本人の胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者におけるトレメリムマブの薬物動態を検討する。 • 日本人の胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者におけるトレメリムマブの免疫原性を検討する。 • 日本人の胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者におけるトレメリムマブの有効性を検討する。 <u>探索的目的</u> パート A　用量漸増期： • 組織バイオマーカーとトレメリムマブの有効性の関連性を探索する。 • 血液バイオマーカーとトレメリムマブの有効性の関連性を探索する。 パート B　併用投与期： • 組織バイオマーカーとトレメリムマブとデュルバルマブ併用投与時の有効性の関連性を探索する。 • 血液バイオマーカーとトレメリムマブとデュルバルマブ併用投与時の有効性の関連性を探索する。 パート C　悪性中皮腫患者対象期： • 適切と考えられる場合には、日本人の胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者における組織若しくは血液バイオマーカーとトレメリムマブの治療効果と転帰、臨床効果、有害事象並びに／若しくは安全性の指標との潜在的な関連性を探索する。 • 免疫療法の治療効果判定基準に従って日本人の胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者におけるトレメリムマブの抗腫瘍効果を検討する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検
選択基準	<u>パート A、B 及び C の共通項目</u> 1. 治験に関わる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られていること。自由意思による探索的研究への参加を辞退しても、探索的研究を除く本試験への参加は可能である。 2. 組入れ時（パート C では同意取得時）に年齢 20 歳以上の日本人患者。 3. パート A 及び B では、治験薬の初回投与前 2 週間に病勢悪化がなく、ECOG PS が 0～1 で、12 週間以上生存が期待される患者。パート C では、ECOG PS が 0～1 の患者。 4. パート A 及び B では、ベースライン時に CT 検査、MRI 検査又は単純 X 線検査のいずれかの方法で正確に評価され、繰り返して評価することに適した 1 つ以上の測定可能病変、及び／又は測定不能病変を有する患者。パート C では、ベースライン時に CT 検査又は MRI 検査で正確に

表 62　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

	評価され、繰り返して評価することに適した 1 つ以上の測定可能病変（胸膜中皮腫のための RECIST 又は腹膜中皮腫のための RECIST version 1.1）を有する患者。 5. パート A 及び B では、治験薬の初回投与前 7 日間以内の検査で、下記に定義する適切な骨髄機能、肝機能及び腎機能を有する患者。 − 好中球絶対数 ≥ 1.0×10^9/L − 血小板 ≥ 75×10^9/L − ヘモグロビン ≥ 9 g/dL − AST 及び ALT が ULN の 3 倍以下、又は肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下の患者。 − 血清総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下の患者。ただし、ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが ULN の 5 倍未満、肝転移がある場合は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以下であれば本試験に組入れが可能である。 − 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下、又は Cockcroft-Gault 式若しくは CrCl 決定のための 24 時間畜尿により算出した CrCl が 50 mL/min 以上の患者。 パート C では、治験薬の初回投与 14 日間以内の検査で、下記に定義する適切な骨髄機能、肝機能及び腎機能を有する患者。 − 血小板 ≥ 75000/mm3 − 好中球絶対数 ≥ 1000/mm3 − ヘモグロビン ≥ 9 g/dL − 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下の患者。ただし、ジルベール症候群の患者は総ビリルビンが ULN の 5 倍未満、肝転移がある場合はベースライン時の総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以下であれば本試験に組入れが可能である。 − AST 及び ALT が ULN の 3 倍以下、又は肝転移がある場合は ULN の 5 倍以下の患者。 − Cockcroft-Gault 式により算出した CrCl が 40 mL/min 以上の患者。 6. スクリーニング検査における HIV、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎検査結果が陰性であった患者。結果が陽性であるが真の活動性又は慢性感染を示さない患者は、治験責任（分担）医師と治験依頼者の臨床試験実施チーム医学専門家の間での検討及び合意後に本試験に組入れが可能である。 7. 妊娠可能な女性は妊娠していないこと、又は閉経後であることが治験薬投与前 28 日以内に実施した尿検査又は血清検査によって第 1 回投与の 1 日目の治療前に確認できること。 − 妊娠可能な女性はスクリーニング時から子宮内避妊器具による避妊法、ホルモン避妊法（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 14［パート C では表 15］参照）のうち少なくとも 1 つの効果的な避妊法を用い、男性パートナーは殺精子剤入りコンドームを使用し、治験薬最終投与の 90 日後（パート B では 180 日後）まで継続することに同意しなければならない。これ以降の避妊の中止については担当医師に相談すること。治験薬最終投与 90 日後（パート B では 180 日後）までは卵子を提供してはならない。

表 62　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

	− 妊娠可能な女性は、外科的避妊（両側卵管結紮、両側卵巣摘出術、又は子宮全摘）を行っていない女性、又は閉経後ではない女性と定義する（「閉経後」は、他に医学的原因なく 12 か月間無月経の場合と定義する）。 8. 初回投与から治験薬最終投与の 90 日後（パート B では 180 日後）まで、不妊手術を受けていない男性は殺精子剤入りコンドームを使用し、女性パートナーは子宮内避妊器具による避妊法、ホルモン避妊法（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 14［パート C では表 15］参照）のうち少なくとも 1 つの効果的な避妊法を用いなければならない。また、治験薬最終投与 90 日後（パート B では 180 日後）までは精子を提供してはならない。 <u>パート A 及び B の追加項目</u> 1. 標準的な治療法では効果が認められない、又は標準的な治療法が存在しない、組織学的又は細胞学的に固形悪性腫瘍であることが確認されている患者。ただし、リンパ腫の患者を除く。 2. 第 1 回投与の 1 日目から 3 日目まで、入院可能な患者。 3. 保存腫瘍サンプルが提供可能な状態の場合、サンプルを提供する意思があること。 <u>パート C の追加項目</u> 1. 組織学的及び／又は細胞学的に胸膜又は腹膜悪性中皮腫が確認されている患者。 2. 根治的手術に不適応の疾患を有する患者。 3. 進行疾患の全身治療（ペメトレキセド［又はその他の抗葉酸剤］と白金製剤との併用療法を含む）を 1 又は 2 回受けた後に進行が認められた患者。ペメトレキセドが禁忌、忍容不可又は適応外（腹膜中皮腫等）の場合は白金製剤を使用したレジメンによる一次治療を受けた患者。
除外基準	<u>パート A、B 及び C の共通項目</u> 1. PD-1、PD-L1 又は CTLA-4 に対するモノクローナル抗体による治療歴がある患者。 2. 治験薬と同様の生物学的組成の化合物又は製品の成分に対して過敏症の病歴のある患者。 3. パート A 及び C では、前治療の化学療法又は放射線療法（緩和的放射線療法を除く）の最終投与日がトレメリムマブの初回投与前の 2 週間以内であった患者。パート B では、前治療の化学療法又は放射線療法（緩和的放射線療法を除く）の最終投与日がトレメリムマブ若しくはデュルバルマブの投与前の 2 週間以内であった患者。なお、癌治療以外のホルモン療法併用治療は可とする。 4. パート A では、他の臨床試験に参加している、又はトレメリムマブ投与開始前の 4 週間以内に治験薬を投与された患者。臨床試験の生存に関する追跡期間に参加中の場合は除外しない。パート B では、他の臨床試験に参加している、又はトレメリムマブ若しくはデュルバルマブ投与開始前の 4 週間以内に治験薬を投与された患者。臨床試験の生存に関する追跡期間に参加中の場合は除外しない。パート C では、他の臨床試

表 62　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

	験に参加している、又は 4 週間以内に治験薬を投与された患者。臨床試験の生存に関する追跡期間に参加中の場合は除外しない。 5. 全身性コルチコステロイド剤若しくはその他の免疫抑制剤を投与中の患者、又はコルチコステロイド剤の長期使用が必要な医学的状態にある患者。ただし、吸入又は局所でのステロイド使用患者は組入れ可とする。（パート C では、代替のステロイド［ヒドロコルチゾン 30 mg/日又は同等以下］は、トレメリムマブ初回投与前 2 週間以上投与量が安定している場合は可とする。） 6. 治験薬投与開始前 30 日以内に弱毒化生ワクチンを投与された患者。 7. 治験薬の評価又は患者の安全性や治験の結果に関する評価に支障を来すと治験責任（分担）医師が考える状態にある患者。 8. パート A では、未治療の活動性中枢神経転移を有する患者。なお、スクリーニング時点で脳転移が確認された場合、転移に対する適切な治療を行った後、併用療法を受けていない場合は 4 週間後以降に再スクリーニングを実施することができる。パート B では、未治療の活動性中枢神経転移を有する患者。なお、スクリーニング時点で脳転移が確認された場合、転移に対する適切な治療を行った後 4 週間後以降に再スクリーニングを実施することができる。パート C では、症候性で未治療の中枢神経転移を有する患者。なお、スクリーニング時点で脳転移が確認された場合、転移に対する適切な治療を行い、コルチコステロイドの投与を終了後に再スクリーニングを実施することができる。 9. 治験薬の投与に影響を与える、コントロール不良な重篤な医学的障害、又は活動性の感染を有する患者（例えば、頻回の下痢等）。 10. パート A 及び B では、胸腺腫及び胸腺癌の病歴がある患者。治験薬の初回投与前 3 年間に、症候性疾患の慢性自己免疫疾患（アジソン病、多発性硬化症、グレーブス病、橋本甲状腺炎、関節リウマチ、下垂体炎、ブドウ膜炎等）の病歴がある患者。活動性尋常性白斑又は尋常性白斑の病歴は、除外の対象とはならない。パート C では、トレメリムマブの投与前 3 年間に、症候性の慢性炎症又は自己免疫疾患（アジソン病、多発性硬化症、グレーブス病、橋本甲状腺炎、関節リウマチ、下垂体炎、ブドウ膜炎等）の病歴がある患者。活動性尋常性白斑又は尋常性白斑の病歴は、除外の対象とはならない。 11. 下痢を伴う炎症性腸疾患（大腸炎、クローン病）、過敏性大腸疾患、セリアック病、又はその他の重篤な慢性消化管疾患の活動期にある、若しくは病歴のある患者。全身性エリテマトーデス又はウェゲナー肉芽腫症の活動期にある、若しくは病歴のある患者。 12. サルコイドーシス症候群の病歴のある患者。 13. 活動性憩室炎又は憩室炎の病歴のある患者。憩室症は組入れ可とする。 14. 他の悪性腫瘍の病歴がある患者。ただし、過去 3 年以上無病である場合は除外の対象とはならない。非浸潤性癌（上皮内癌切除後等）の病歴のある患者は組入れ可とする。 15. 過去の抗癌治療による CTCAE Grade 2 以上の慢性毒性が治験薬の初回投与時に未回復である患者。ただし、安全性にとってリスクとはみなさない脱毛症や尋常性白斑等の毒性を除く。

表 62　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

	16. パート A 及び B では、妊娠中若しくは授乳中の患者又は治験参加中に妊娠を予定している患者。パート C では、同意取得時に妊娠中又は授乳中の患者。 17. 情報の理解、同意及び治験実施計画書の要件の遵守を妨げるような状態にある患者。 18. 本試験の計画及び実施に関与する職員（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）。 19. 同種骨髄移植の既往歴を有する者、及び薬理遺伝学研究用の採血前 120 日間以内に白血球非除去全血輸血を受けた者は、任意の薬理遺伝学研究から除外する。 パート A の追加項目 1. トレメリムマブ投与開始前 30 日以内に、大手術（治験責任［分担］医師等の定義による）を受けた患者、又は過去の手術から未回復の患者。 パート B の追加項目 1. トレメリムマブ投与開始前 30 日以内に、大手術（治験責任［分担］医師等の定義による）を受けた患者、又は過去の手術から未回復の患者。 2. 免疫抑制剤の投与を受けている、又はトレメリムマブ若しくはデュルバルマブ投与開始前の 2 週間以内に免疫抑制剤の投与を受けている患者。 3. 免疫不全症候群の病歴のある患者。 4. HIV、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎検査結果が陽性であった患者。 5. 免疫療法中に Grade 3 以上の免疫介在性の有害事象が見られた患者、又は Grade 1 を超える免疫介在性の有害事象が継続している患者。 パート C の追加項目 1. 進行性悪性中皮腫に対して 3 レジメン以上の全身化学療法歴がある患者。
目標症例数	パート A　用量漸増期：最大 12 例 パート B　併用投与期：各コホート 3～6 例 パート C　悪性中皮腫患者対象期：最大約 40 例
使用薬剤	トレメリムマブ：バイアルに充填した静注溶液。1 バイアルあたり 400 mg のトレメリムマブを含む。 デュルバルマブ：バイアルに充填した凍結乾燥製剤。1 バイアルあたり 200 mg のデュルバルマブを含む。
用法及び用量	パート A　用量漸増期 （D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 1 参照） トレメリムマブの 0.9%生理食塩水注射液を 1 時間かけて静脈内に点滴投与し、投与後に観察を行った。用量の単位が mg/kg の投与群では、体重の変化が 10%未満の場合はベースラインの体重を使用して投与量を算定することとした。 パート A　用量漸増期ではトレメリムマブの 3 mg/kg 及び 10 mg/kg を評価することとし、いずれかの用量を最初の 6 回は Q4W、その後は Q12W に投与した。

表 62　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

	パート B　併用投与期 （D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 2 参照） 最初にトレメリムマブを投与し、トレメリムマブの点滴静注終了の約 1 時間後にデュルバルマブの点滴静注を開始した。デュルバルマブは、0.9%生理食塩水注射液を 1 時間かけて静脈内に点滴投与し、投与後に観察を行った。 パート B　併用投与期のスケジュール A は以下の 3 つのコホートで構成された。 コホート 1：トレメリムマブ 10 mg/kg を最初の 6 回は Q4W、次の 3 回は Q12W（6 回目の投与 4 週後に 7 回目、7 回目の投与 12 週後に 8 回目）で投与した。加えてデュルバルマブ 15 mg/kg を Q4W で 13 回投与した。 コホート 2：トレメリムマブ 1 mg/kg 及びデュルバルマブ 20 mg/kg を Q4W で 4 回投与し、その後デュルバルマブ 10 mg/kg を単剤で Q2W に最大 22 回投与した。 コホート 3：トレメリムマブ 75 mg を Q4W で 4 回投与し、デュルバルマブ 1500 mg を Q4W で 13 回投与した。 上記の 3 コホートで投与終了時に CR、PR 又は安定（SD）に到達した患者は 90 日間の安全性追跡調査期に移行した。追跡調査期に PD が確認された患者は、本試験の適格性基準を満たし、対象疾患に対して別の治療を受けていない場合には、同じ用法及び用量での治験薬の再投与が 1 回のみ可能であった。 コホート 4 の用量及び投与スケジュールは進行中の試験（D4190C00006 試験）の結果及び安全性評価委員会の同意に基づいた治験実施計画書に従って決定される予定であったものの決定されなかった。 治験実施計画書で計画されていたスケジュール B は実施されなかった。 パート C　悪性中皮腫患者対象期 （D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 3 参照） パート C　悪性中皮腫患者対象期は、パート A 用量漸増期の評価完了後に実施した。切除不能な日本人胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者で、一次治療としてのペメトレキセド（又は他の葉酸代謝拮抗薬）と白金製剤の併用療法を含む 1 レジメン又は 2 レジメンの全身化学療法歴を有する患者に、トレメリムマブ 10 mg/kg を最初の 6 回は Q4W、その後は Q12W で投与した。
試験期間	最長 28 日間のスクリーニング後、パート A　用量漸増期及びパート C　悪性中皮腫患者対象期ではトレメリムマブを Q4W で 25 週間投与後、Q12W で投与し、パート B　併用投与期では最長 12 か月間治験薬が投与された。いずれのパートも投与中止後は 90 日間の安全性追跡調査期へ移行し、患者は 30 日毎に安全性の追跡調査を受けた。また、投与中止後は 12 週毎に生存に関する追跡調査も行われた。
治験スケジュール	D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 1～3 及び表 1～13 を参照。
評価項目	パート A　用量漸増期 主要評価項目： 安全性及び忍容性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG

表 62　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

	副次評価項目： トレメリムマブの薬物動態：初回投与後（C_{max}、C_{min}、t_{max}、AUC_{0-t}）及び定常状態（$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,max}$、R_{ac}）の薬物動態パラメータ トレメリムマブの免疫原性：検知可能な抗トレメリムマブ抗体の発現例数及び発現割合 抗腫瘍効果：最良総合効果、ORR、DCR、持続的 DCR、奏効期間、PFS 及び OS <u>パート B　併用投与期</u> 主要評価項目： 安全性及び忍容性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 副次評価項目： トレメリムマブ及びデュルバルマブの薬物動態：初回投与後（C_{max}、C_{min}、t_{max}、AUC_{0-t}）及び定常状態（$C_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、$t_{ss,max}$、R_{ac}）の薬物動態パラメータ トレメリムマブ及びデュルバルマブの免疫原性：検知可能な抗トレメリムマブ抗体／抗デュルバルマブ抗体の発現例数及び発現割合 抗腫瘍効果：最良総合効果、ORR、DCR、持続的 DCR、奏効期間、PFS 及び OS <u>パート C　悪性中皮腫患者対象期</u> 主要評価項目： 安全性及び忍容性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 副次評価項目： トレメリムマブの薬物動態：トレメリムマブの血清中濃度 トレメリムマブの免疫原性：検知可能な抗トレメリムマブ抗体の発現例数及び発現割合 抗腫瘍効果：最良総合効果、ORR、DCR、持続的 DCR、奏効期間、PFS 及び OS
解析方法	データの要約及び解析はトレメリムマブ単剤のコホート別（パート A　用量漸増期及びパート C　悪性中皮腫患者対象期）及びトレメリムマブとデュルバルマブの併用のコホート別（パート B　併用投与期）で実施された。 更に、パート A　用量漸増期の用量別及びパート B　併用投与期の用法別でもデータの要約及び解析を行った。パート C　悪性中皮腫患者対象期のデータは全患者で要約し、適宜、中皮腫の部位別（胸膜及び腹膜）で評価することとした。全てのデータの一覧表を作成し、パート A　用量漸増期は用量別、パート B　併用投与期は用法別、パート C　悪性中皮腫患者対象期は中皮腫の部位別に示した。特に記載のない限り、連続変数については、患者数、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値等の記述統計を用いて要約した。 カテゴリー変数については各カテゴリーの頻度及び適切な場合には、その割合を記述統計量として算出した。

表 62　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

治験実施施設	日本 12 施設
治験期間	2014 年 5 月 22 日～2017 年 ■ 月 ■ 日（データベースロック）

2.7.6.2.3.2 試験成績

2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 63 に示す。

本試験には合計 73 例が登録され、そのうち 8 例がスクリーニングで脱落した。残りの 65 例は治験薬の投与を受け、データベースロック（2017 年 ■ 月 ■ 日）時点で全員が治験薬の投与を中止していた。全体で、有害事象による投与中止は 21 例（32.3%）、PD による投与中止は 15 例（23.1%）であった。治験実施計画書規定の試験を完了した患者は 23 例（35.4%）であり、死亡による試験中止は 35 例（53.8%）であった。

治験薬の投与を受けた全患者が、全ての解析対象集団に含まれた。

2.7.6.2.3.2.1.1 パート A　用量漸増期

パート A　用量漸増期には合計 8 例の患者が組み入れられ、トレメリムマブ 3 又は 10 mg/kg（各 4 例）を Q4W で 6 回投与後に Q12W での投与を受けた。治験実施計画書規定の試験を完了した患者は 1 例（12.5%）であり、残りの 7 例（87.5%）は死亡により中止した。

2.7.6.2.3.2.1.2 パート B　併用投与期

パート B　併用投与期には合計 16 例の患者が組み入れられ、そのうち 4 例がコホート 1、6 例がコホート 2、6 例がコホート 3 に割り付けられた。治験実施計画書規定の試験を完了した患者は 4 例（25.0%）であった。試験を中止した患者は 12 例（75.0%）であり、そのうち 11 例（68.8%）は死亡、1 例（6.3%）は同意撤回による中止であった。パート B　併用投与期のスケジュール B は実施されなかった。

2.7.6.2.3.2.1.3 パート C　悪性中皮腫患者対象期

パート C　悪性中皮腫患者対象期には合計 41 例の患者が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。治験実施計画書規定の試験を完了した患者は 18 例（43.9%）であった。試験を中止した患者は 23 例（56.1%）であり、そのうち 17 例（41.5%）は死亡、6 例（14.6%）は同意撤回による中止であった。

表 63　　患者の内訳（D4880C00010 試験）

	Number (%) of patients								
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)	Total
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg	
Patients enrolled [a]	-	-	-	-	-	-	-	-	73
Patients assigned to treatment	4	4	8	4	6	6	16	41	65
Patients who were not assigned to treatment	-	-	-	-	-	-	-	-	8
Patients who received treatment	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)	65 (100.0)
Patients who did not receive treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Patients who discontinued study treatment	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)	65 (100.0)
Adverse event	0	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (31.3)	16 (39.0)	21 (32.3)
Death	0	1 (25.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	2 (4.9)	4 (6.2)
Disease progression	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	6 (37.5)	7 (17.1)	15 (23.1)
Investigator discretion	1 (25.0)	0	1 (12.5)	0	3 (50.0)	0	3 (18.8)	8 (19.5)	12 (18.5)
Other	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	0	0	0	0	8 (19.5)	12 (18.5)
Withdrawal of consent	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	0	1 (1.5)
Patients who terminated study	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)	65 (100.0)

表 63　　患者の内訳（D4880C00010 試験）

	Number (%) of patients								
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)	Total
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg	
Completed protocol-defined end of study	0	1 (25.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (25.0)	18 (43.9)	23 (35.4)
Discontinued	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)	3 (75.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	12 (75.0)	23 (56.1)	42 (64.6)
Death	4 (100.0)	3 (75.0)	7 (87.5)	3 (75.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	11 (68.8)	17 (41.5)	35 (53.8)
Withdrawal of consent	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	6 (14.6)	7 (10.8)

a　Informed consent received.

MEDI4736: durvalumab, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.6.2.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性及び主なベースライン特性をそれぞれ表 64 及び表 65 に示す。

2.7.6.2.3.2.2.1 パートA 用量漸増期

年齢の中央値は 58.5 歳（範囲：40～72 歳）であった。ECOG PS は 0 の患者が多かった（75.0%）。全患者で BMI は 18.5～30 kg/m^2 未満の範囲内であった。

本試験への組入れ時点の罹病期間の平均値（SD）は 2.39（1.26）年であった。各患者で腫瘍の種類は異なり、それぞれ結腸癌、胆嚢癌、中部胆管癌、脂肪肉腫、脱分化型軟骨肉腫、子宮平滑筋肉腫、原発不明癌及び胸腺癌であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.2 参照）。病期は 8 例中 7 例（87.5%）がステージ IV であり、本試験への組入れ時点で 8 例中 6 例（75.0%）が直近の治療後に進行していた（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 27 参照）。

2.7.6.2.3.2.2.2 パートB 併用投与期

年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：34～74 歳）であった。ECOG PS は 0 の患者が多かった（81.3%）。BMI は 13 例（81.3%）が 18.5～30 kg/m^2 未満の範囲内であった。

本試験への組入れ時点の罹病期間の平均値（SD）は 3.12（2.61）年であった。腫瘍の種類は、結腸癌が 4 例（25.0%）、乳癌が 2 例（12.5%）であり、残りの 10 例はそれぞれ子宮頸癌、胃癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、腎細胞癌、膣癌、胸腺腫、下部胆管癌、十二指腸乳頭癌及び膵臓癌であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.2 参照）。病期は 16 例中 13 例（81.3%）がステージ IV であり、本試験への組入れ時点で 16 例中 10 例（62.5%）が直近の治療後に進行していた（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 27 参照）。

2.7.6.2.3.2.2.3 パートC 悪性中皮腫患者対象期

年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：40～79 歳）であり、高齢の患者が多かった（65～75 歳未満：46.3%、75 歳以上：19.5%）。性別は男性が多かった（87.8%）。ECOG PS は 0 の患者が約半数（51.2%）であった。BMI は 41 例中 39 例（95.1%）が 18.5～30 kg/m^2 未満の範囲内であった。

本試験への組入れ時点の罹病期間の平均値（SD）は 1.77（1.20）年であった。41 例中 39 例（95.1%）が胸膜中皮腫、2 例（4.9%）が腹膜中皮腫を有していた。病期は 41 例中 21 例（51.2%）がステージ IV であり、本試験への組入れ時点で 38 例（92.7%）が直近の治療後に進行していた（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 27 参照）。

表 64　　人口統計学的特性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients							
		Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
		TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
Demographic characteristic		(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
Age (years)	n	4	4	8	4	6	6	16	41
	Mean	63.3	51.0	57.1	54.8	57.5	62.7	58.8	65.7
	SDev	7.8	9.6	10.4	6.3	18.1	6.2	11.9	9.4
	Median	64.0	51.0	58.5	52.5	66.0	61.0	61.0	67.0
	Min	53	40	40	50	34	56	34	40
	Max	72	62	72	64	74	73	74	79
Age group (years) n (%)	<65	2 (50.0)	4 (100.0)	6 (75.0)	4 (100.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	10 (62.5)	14 (34.1)
	≥65 - <75	2 (50.0)	0	2 (25.0)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (37.5)	19 (46.3)
	≥75	0	0	0	0	0	0	0	8 (19.5)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)
Sex n (%)	Male	2 (50.0)	3 (75.0)	5 (62.5)	1 (25.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	8 (50.0)	36 (87.8)
	Female	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	3 (75.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	8 (50.0)	5 (12.2)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)
Race n (%)	Asian	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)

Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, n: number of patient, N: number of evaluable patients, SDev: standard deviations, TREME: tremelimumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 25 から引用

表 65　　ベースライン特性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients							
		Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
		TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
Patient characteristic		(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
Body Mass Index (kg/m^2)	n	4	4	8	4	6	6	16	41
	Mean	20.98	23.73	22.35	23.55	20.43	21.38	21.57	22.95
	SDev	1.10	2.55	2.34	3.64	3.64	3.33	3.51	3.15
	Median	21.00	23.55	21.70	24.05	19.35	21.00	21.00	23.40
	Min	19.8	21.4	19.8	18.7	16.6	17.3	16.6	17.4
	Max	22.1	26.4	26.4	27.4	26.7	25.5	27.4	29.4
Body Mass Index group	<18.5 kg/m^2	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (18.8)	2 (4.9)
(kg/m^2) n (%)	≥18.5 - <30 kg/m^2	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	13 (81.3)	39 (95.1)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)
ECOG PS n (%)	0	4 (100.0)	2 (50.0)	6 (75.0)	4 (100.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	13 (81.3)	21 (51.2)
	1	0	2 (50.0)	2 (25.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (18.8)	20 (48.8)
	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, n: number of patient, N: number of evaluable patients, SDev: standard deviations, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 26 から引用

2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.3.2.3.1 パートA 用量漸増期

最良の OR を表 66 に、ORR、DCR 及び持続的 DCR を表 67 に示す。

10 mg/kg 群の 4 例中 1 例（25.0%）において 12 週以上 SD が持続したものの、奏効（最良の OR が CR 又は PR）を示した患者はいなかった。その他の 7 例（3 mg/kg 群：4 例［100%］、10 mg/kg 群：3 例［75.0%］）は PD を示した（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.6.1.4 及び付録 12.2.6.1.7 参照）。

10 mg/kg 群における DCR 及び持続的 DCR は 25.0%（95% CI：0.6, 80.6）であった。

2.7.6.2.3.2.3.2 パートB 併用投与期

最良の OR を表 66 に、ORR、DCR 及び持続的 DCR を表 67 に示す。

コホート 2 の 6 例中 2 例（33.3%）（胆道癌患者［下部胆管及び十二指腸乳頭］）で奏効が認められ、そのうち 1 例は CR、1 例は PR を示した。

コホート 2 の 2 例を除く多くの患者（16 例中 14 例）が奏効を示さなかった。PD を示した患者は 10 例（コホート 1：3 例［75.0%］、コホート 2：4 例（66.7%）、コホート 3：3 例［50.0%］）であった。コホート 3 の 6 例中 2 例（33.3%）において 12 週以上 SD が持続した（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.6.1.4 及び付録 12.2.6.1.7 参照）。

コホート 2 の ORR、DCR 及び持続的 DCR は、いずれも 33.3%（95% CI：4.3, 77.7）（6 例中 2 例）であった。コホート 3 の DCR は 33.3%（95% CI：4.3, 77.7）（6 例中 2 例）であった。

コホート 2 では、標的腫瘍サイズのベースラインからの最大縮小率が 30.0%超であった患者が 2 例認められた。（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.2、付録 12.2.6.1.4 及び付録 12.2.6.1.5 参照）。

コホート 3 では、1 例の標的腫瘍サイズの最大縮小率が 48.5%であった。（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.2、付録 12.2.6.1.4 及び付録 12.2.6.1.5 参照）。

2.7.6.2.3.2.3.3 パートC 悪性中皮腫患者対象期

最良の OR を表 66 に、ORR、DCR 及び持続的 DCR を表 67 に、PFS の Kaplan-Meier 図を図 28 に、進行状況の要約を表 68 に、OS の Kaplan-Meier 図を図 29 に、生存状況の要約を表 69 に示す。

41 例中 1 例（2.4%）で奏効（PR）が認められた。残り 40 例（97.6%）では奏効が認められず、PD が認められた患者は 18 例（43.9%）、12 週以上の SD が認められた患者は 17 例（41.5%）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.6.1.4 及び付録 12.2.6.1.7 参照）。

ORR は 2.4%（95% CI：0.1, 12.9）（41 例中 1 例）、DCR は 43.9%（95% CI：28.5, 60.3）（41 例中 18 例）、持続的 DCR は 12.2%（95% CI：4.1, 26.2）（41 例中 5 例）であった。

標的腫瘍サイズのベースラインからの最大縮小率が 30.0%超であった患者は 2 例認められた。（D4880C00010 試験の治験総括報告書 付録 12.2.4.2、付録 12.2.6.1.4 及び付録 12.2.6.1.5 参照）。

進行状況において、解析時点で PD を示した患者は 26 例（63.4%）であり、死亡した患者は 4 例（9.8%）であった（表 68）。PFS の中央値は 2.9 か月（95% CI：2.8, 5.5）であった。3 か月時点の無増悪生存割合は 45.2%（95% CI：28.2, 60.8）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.4.2 参照）。

生存状況において、試験終了時点で 41 例中 17 例（41.5%）の死亡が報告されていた（表 69）。OS の中央値は 14.6 か月（95% CI：14.6, 算出せず）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.5.2 参照）。

表 66　　最良の客観的奏効（D4880C00010 試験、パート A 及びパート C：安全性解析対象集団、パート B：奏効解析対象集団）

		Number (%) of patients*					
		Dose escalation (Part A)		Combination (Part B)			Mesothelioma (Part C)
		TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	TREME 10 mg/kg
Response status	Best objective response	(N = 4)	(N = 4)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 41)
Response	Total	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (2.4)
	Complete response [a]	0	0	0	1 (16.7)	0	0
	Partial response [a]	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
Non-response	Total	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	40 (97.6)
	Stable disease ≥12 weeks	0	1 (25.0)	0	0	2 (33.3)	17 (41.5)
	Progressive disease	4 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	18 (43.9)
	Not evaluable	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	5 (12.2)

a　Response requires confirmation after 4 weeks.

*:Part A and C: Safety analysis set / Part B: Tumor response analysis set.

RECIST: Modified RECIST version 1.1 for Part A and B / RECIST version 1.1 for peritoneal mesothelioma, modified RECIST version 1.0 for pleural mesothelioma in Part C.

MEDI4736: durvalumab, N: number of evaluable patients, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 31 から引用

表 67　　ORR、DCR 及び持続的 DCR（D4880C00010 試験、パート A 及びパート C：安全性解析対象集団、パート B：奏効解析対象集団）

	Dose escalation (Part A)				Combination (Part B)						Mesothelioma (Part C)	
	TREME 3 mg/kg		TREME 10 mg/kg		TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg		TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg		TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg		TREME 10 mg/kg	
	(N = 4)		(N = 4)		(N = 4)		(N = 6)		(N = 6)		(N = 41)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Objective Response Rate (ORR) [a]	0		0		0		2 (33.3)	(4.3, 77.7)	0		1 (2.4)	(0.1, 12.9)
Disease Control Rate (DCR) [b]	0		1 (25.0)	(0.6, 80.6)	0		2 (33.3)	(4.3, 77.7)	2 (33.3)	(4.3, 77.7)	18 (43.9)	(28.5, 60.3)
Durable Disease Control Rate (Durable DCR) [c]	0		1 (25.0)	(0.6, 80.6)	0		2 (33.3)	(4.3, 77.7)	0		5 (12.2)	(4.1, 26.2)

a　ORR is defined as the proportion of patients with CR or PR.

b　DCR is defined as the proportion of patients with SD of at least 12 weeks (Day81) duration, PR, or CR.

c　Durable DCR is defined as the proportion of patients with best response of CR, PR, or SD of ≥6 month (Day 165) duration measured from date of first dose.

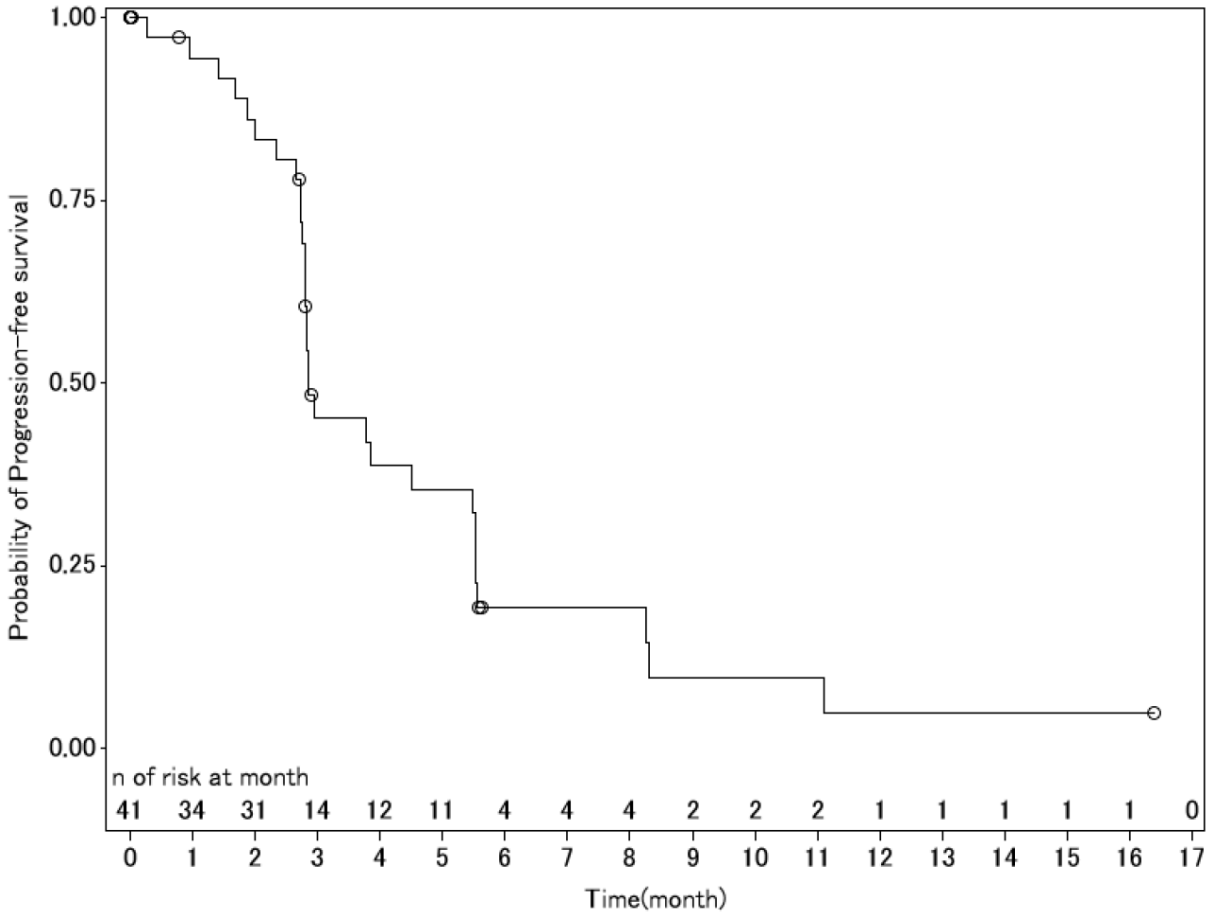
Part A and C: Safety analysis set / Part B: Tumor response analysis set.

RECIST: Modified RECIST version 1.1 for Part A and B / RECIST version 1.1 for peritoneal mesothelioma, modified RECIST version 1.0 for pleural mesothelioma in Part C.

CI: confidence interval, CR: complete response, DCR: disease control rate, MEDI4736: durvalumab, N: number of evaluable patients, ORR: objective response rate, PR: partial response, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, SD: stable disease, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

図 28　　PFS の Kaplan-Meier 図（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、安全性解析対象集団）



D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 5 から引用

表 68　評価時点の進行状況（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients
		Mesothelioma (Part C)
		TREME 10 mg/kg
Progression status	Type of Event	(N = 41)
Progression [a]	Total	30 (73.2)
	RECIST Progression	26 (63.4)
	Death [b]	4 (9.8)
No progression	Total	11 (26.8)
	Censored progression or death [c]	2 (4.9)
	Progression free at time of analysis [d]	6 (14.6)
	No baseline or post-baseline assessment	3 (7.3)

a Progression events (disease progression or death) that do not occur immediately following 2 or more non-evaluable tumor assessments.

b Death in the absence of RECIST progression.

c Progression events ≥174 days after last evaluable RECIST assessment (or first dose).

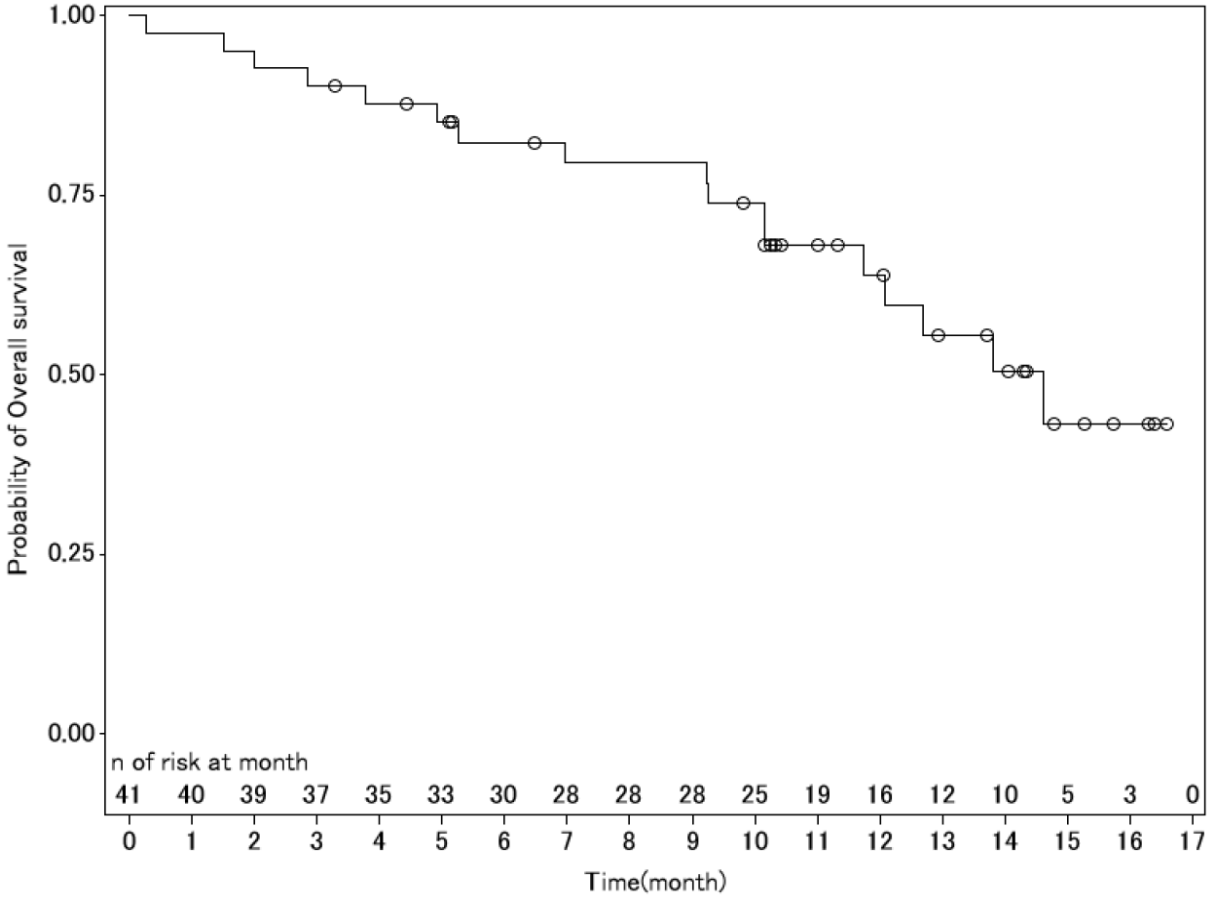
d Patients at last evaluable RECIST assessment.

RECIST version 1.1 for peritoneal mesothelioa, modified RECIST version 1.0 for pleural mesothelioma in Part C.

N: number of evaluable patients, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 34 から引用

図 29　　OS の Kaplan-Meier 図（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、安全性解析対象集団）



D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

表 69　評価時点の生存状況（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients
	Mesothelioma (Part C)
	TREME 10 mg/kg
Status	(N = 41)
Death	17 (41.5)
Terminated Prior to death [a]	24 (58.5)
Completed protocol-defined end of study	18 (43.9)
Withdrawal of consent	6 (14.6)

a　Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.
N: number of evaluable patients, TREME: tremelimumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 35 から引用

2.7.6.2.3.2.4　薬物動態の結果

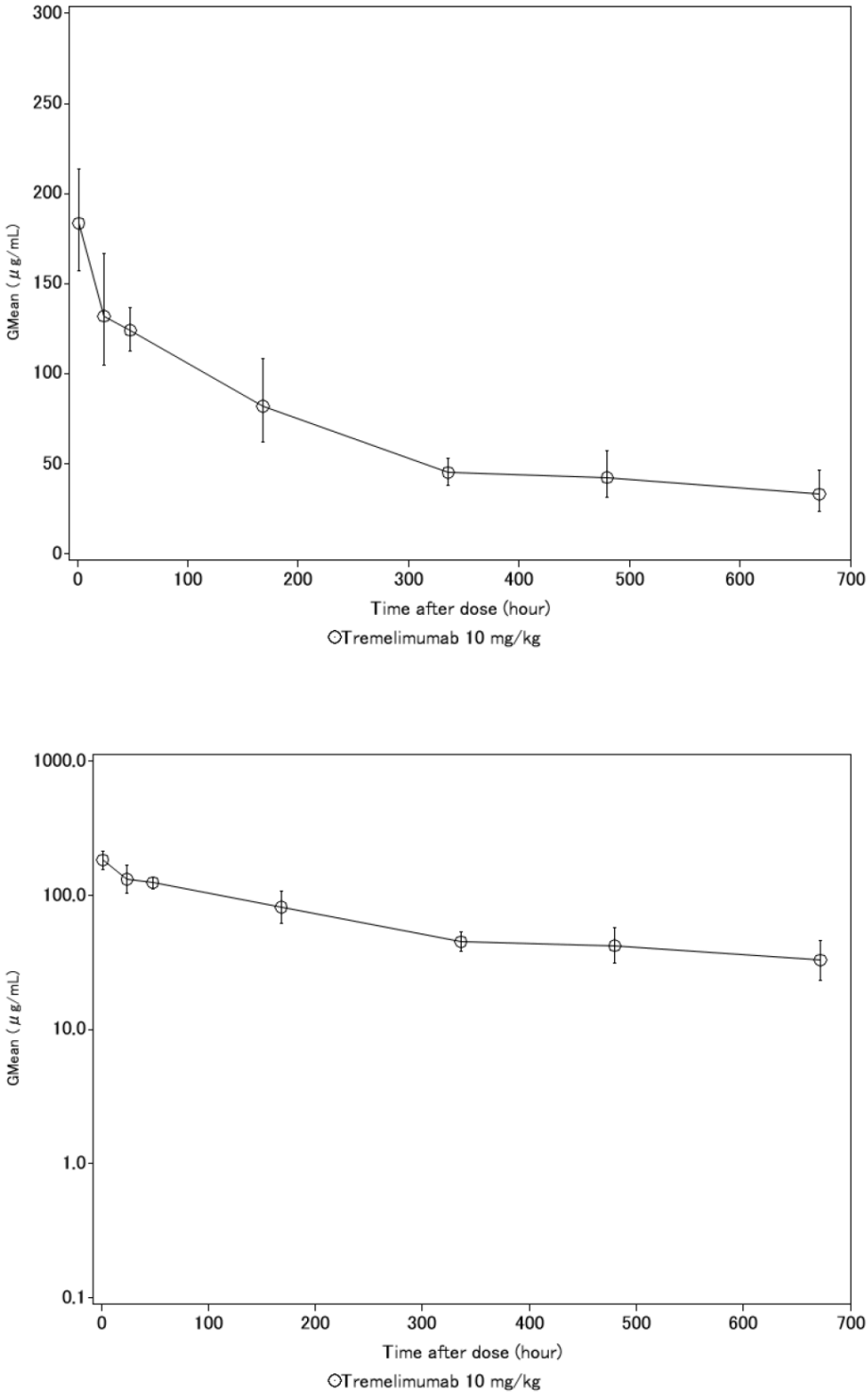
2.7.6.2.3.2.4.1　パート A　用量漸増期

3 mg/kg 群では、血清中濃度の測定値が投与のタイミングと矛盾しており、データの誤りであると考えられたことから、3 mg/kg 群の薬物動態データはノンコンパートメント解析から除外した。また、10 mg/kg 群の 1 例において単回投与時の投与 28 日の検体が採取できなかった（最終検体採取日が投与後 20.048 日であった）ことから、AUC 及び C_{min} のデータを解析から除外した。

初回投与後及び 2 回目の投与以降の血清中トレメリムマブ濃度対時間の幾何平均（SD）をそれぞれ図 30 及び図 31 に示し、トレメリムマブの薬物動態パラメータを表 70 に示す。

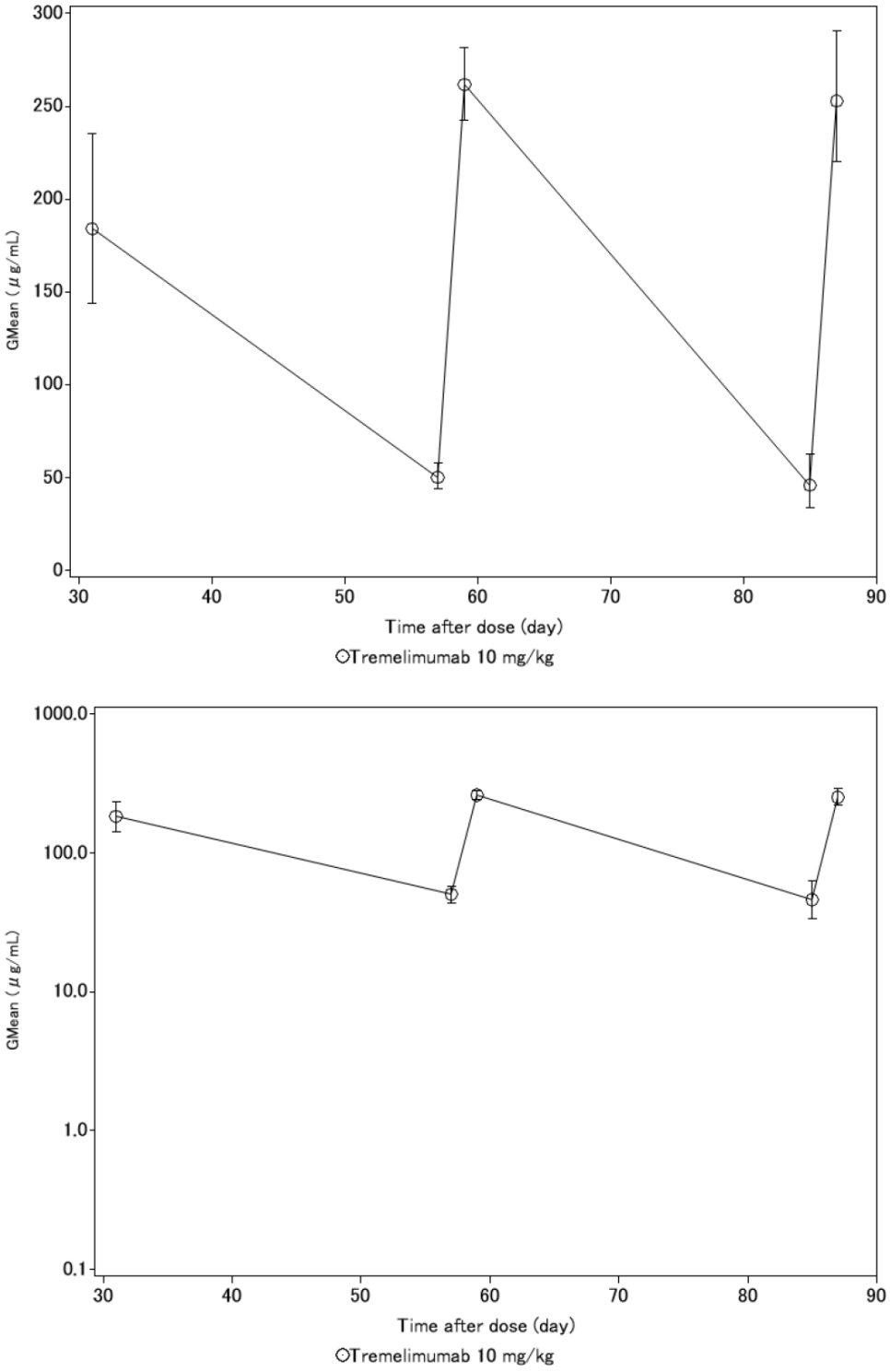
トレメリムマブの単回投与後の血清中濃度は、投与終了時点で最高値に到達した。トレメリムマブの反復投与後の蓄積は少なかった。t_{max} は単回投与時と反復投与時で同様であった。

図 30　　トレメリムマブの初回投与後の血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）
（D4880C00010 試験　パートＡ　用量漸増期、薬物動態解析対象集団）



D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 7 から引用

図 31　　トレメリムマブの 2 回目の投与以降の血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート A　用量漸増期、薬物動態解析対象集団）



D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

表 70　　トレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4880C00010 試験　パート A　用量漸増期、薬物動態解析対象集団）

Treatment Group	Variable	n	Geometric mean	Geometric CV (%)	Arithmetic mean	SDev	Min	Median	Max
Single dose									
Tremelimumab 10 mg/kg	AUC_{0-t} (day·μg/mL)	3	1850	3.12	1850	57.2	1780	1880	1890
	C_{max} (μg/mL)	4	183	15.5	185	28.3	156	186	213
	C_{min} (μg/mL)	3	33.0	35.2	34.3	11.3	23.2	33.9	45.8
	t_{max} (day)	4	0.051	14	0.051	0.0072	0.045	0.051	0.058
Multiple dose									
Tremelimumab 10 mg/kg	R_{AC} (C_{max})	3	1.34	10.2	1.34	0.132	1.19	1.41	1.42
	R_{AC} (C_{min})	2	1.13	20.5	1.14	0.229	0.975	1.14	1.30
	$C_{ss\ max}$ (μg/mL)	3	253	14.0	255	35.4	220	253	291
	$C_{ss\ min}$ (μg/mL)	2	44.4	43.4	46.3	18.7	33.1	46.3	59.6
	$t_{ss\ max}$ (day)	3	0.051	17	0.052	0.0084	0.042	0.056	0.057

AUC_{0-t}: area under serum concentration-time curve within a dosing interval, C_{max}: maximum observed serum concentration, C_{min}: minimum observed serum concentration, $C_{ss\ max}$: maximum serum concentration at steady-state, $C_{ss\ min}$: minimum serum concentration at steady-state, CV: coefficient of variation, SDev: standard deviations, R_{AC}: extent of accumulation ratio on multiple dosing, t_{max}: time of occurrence of maximum serum concentration, $t_{ss\ max}$: time to achieve $C_{ss\ max}$.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 36 から引用

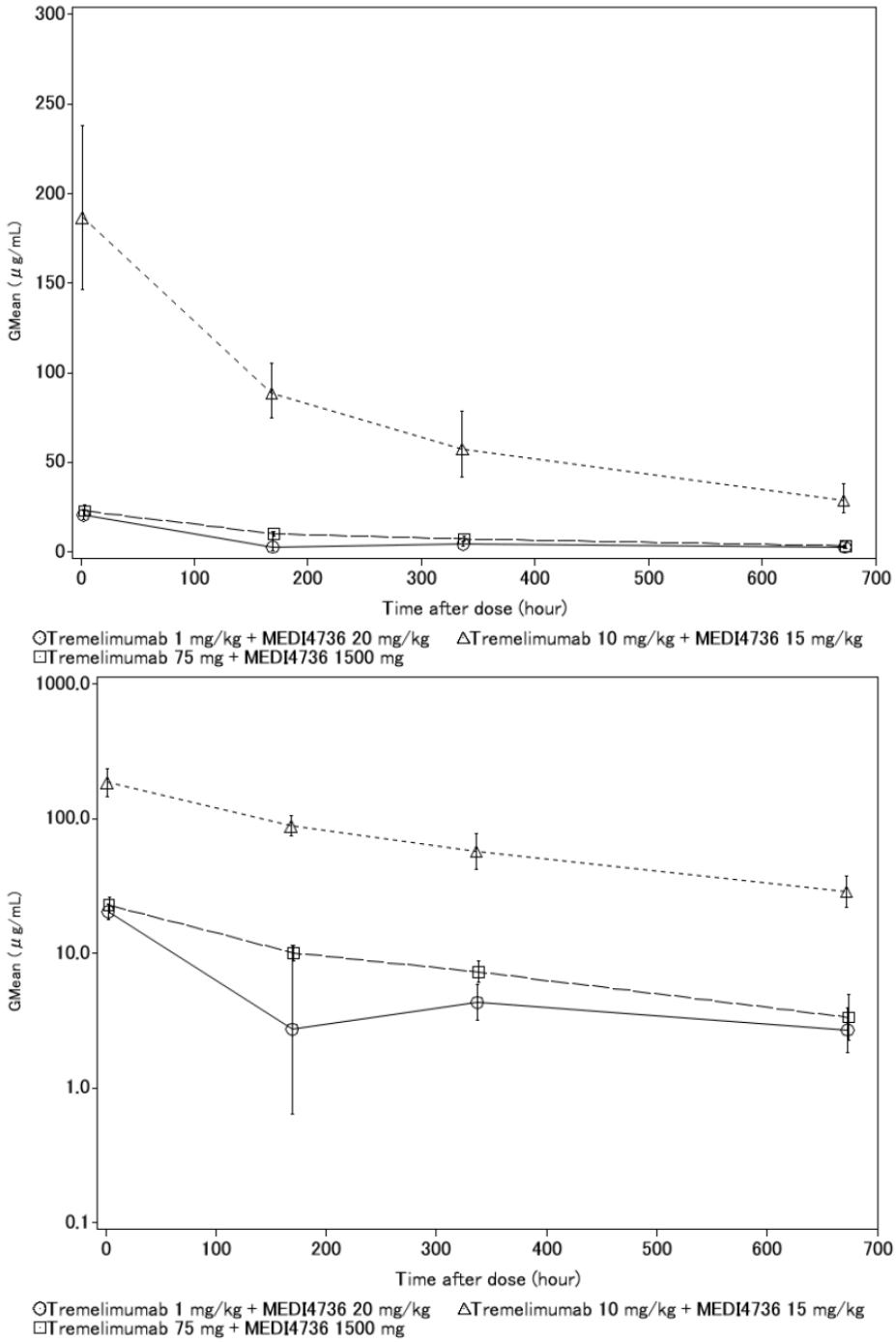
2.7.6.2.3.2.4.2　　パート B　併用投与期

治験薬の投与を継続しトラフ値の評価に必要な最低回数の評価を受けた患者が少なかったことから、コホート 1 の反復投与時の薬物動態データは薬物動態解析から除外した。また、コホート 3 の 1 例は検体採取期間が短かったことから、AUC 及び C_{min} の解析から除外した。

サイクル 1 後及びサイクル 2 以降の血清中トレメリムマブ濃度対時間の幾何平均（SD）をそれぞれ図 32 及び図 33 に示し、サイクル 1 後及びサイクル 2 以降の血清中デュルバルマブ濃度対時間の幾何平均（SD）をそれぞれ図 34 及び図 35 に示す。また、トレメリムマブの薬物動態パラメータを表 71 に、デュルバルマブの薬物動態パラメータを表 72 に示す。

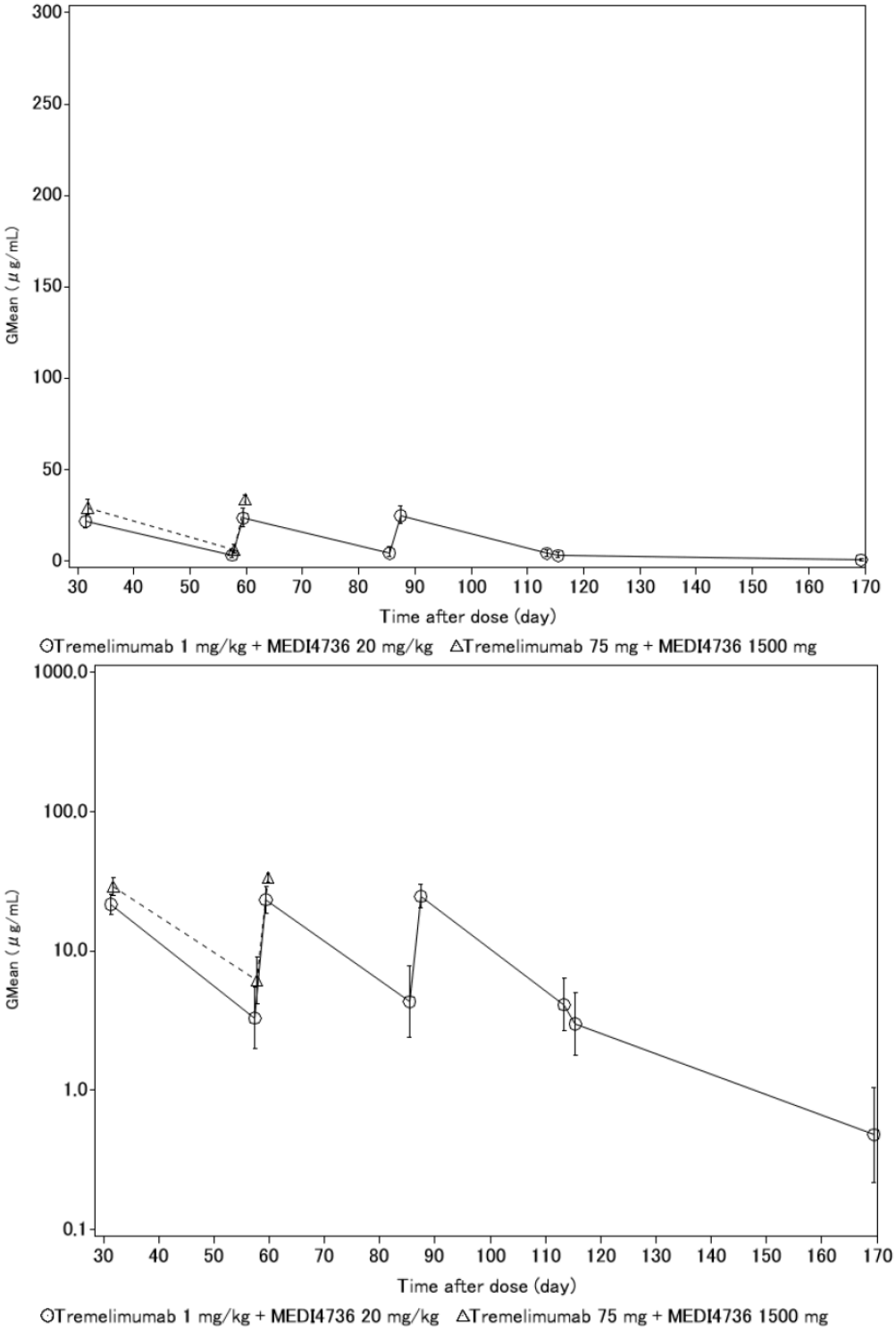
トレメリムマブ及びデュルバルマブの血清中濃度は、単回投与時及び反復投与時のいずれも投与終了時点で最高値に到達した。トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれも反復投与後の蓄積は少なかった。t_{max} は、トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれも単回投与時と反復投与時で同様であった。トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれも単回投与時及び反復投与時に AUC_{0-t} 及び C_{max} において用量比例性が認められた。コホート 1（トレメリムマブ 10 mg/kg とデュルバルマブ 15 mg/kg の併用）の AUC_{0-t}（2010［24.5］ day·μg/mL）をパート A　用量漸増期のトレメリムマブ単剤投与（トレメリムマブ 10 mg/kg）の AUC_{0-t}（1850［57.2］day·μg/mL）と比較した結果、トレメリムマブとデュルバルマブとの間に明らかな薬物相互作用は認められなかった。

図 32　　トレメリムマブのサイクル 1 からサイクル 2 の投与前までの血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）



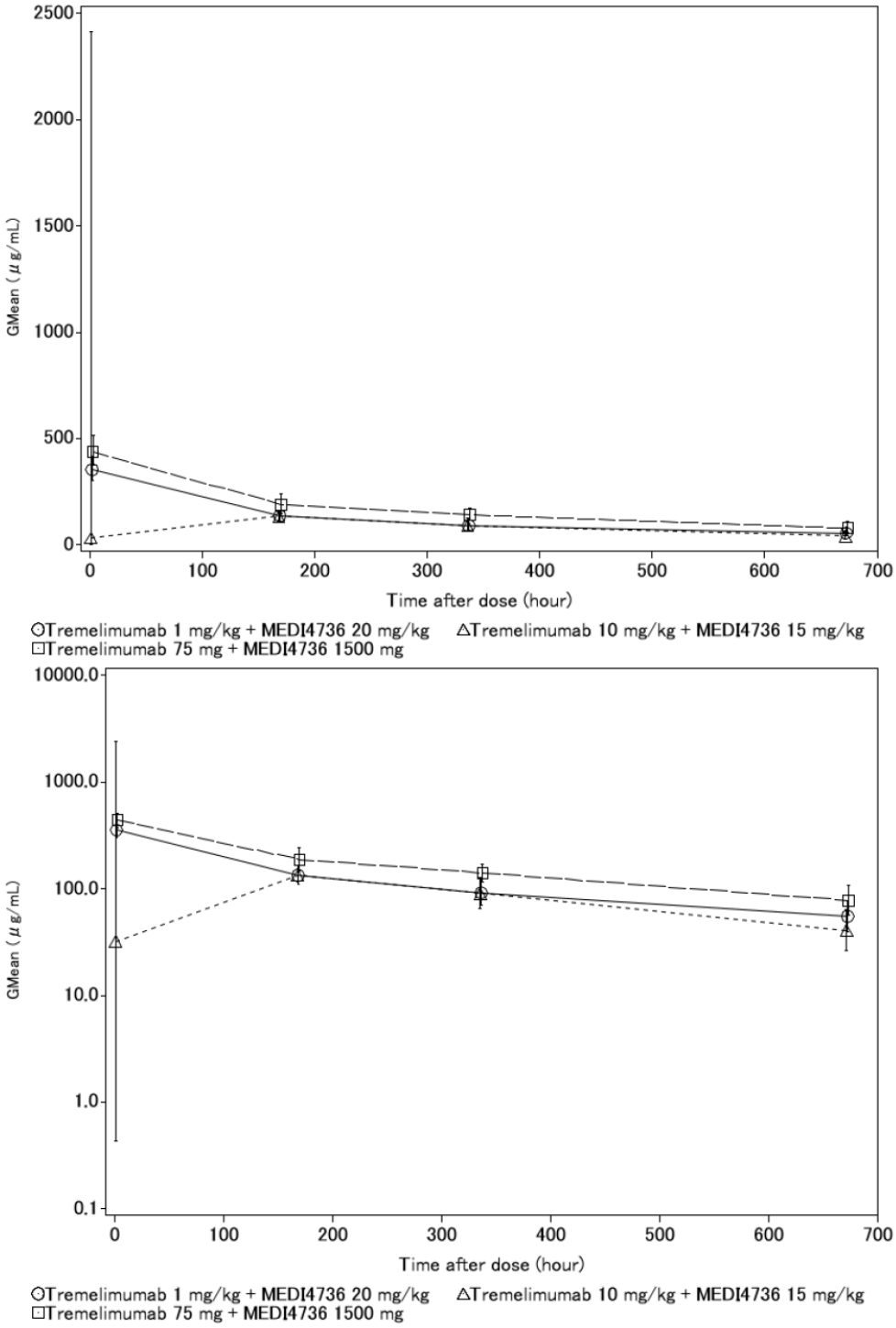
MEDI4736: durvalumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

図 33　　トレメリムマブのサイクル 2 以降の血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）
（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）



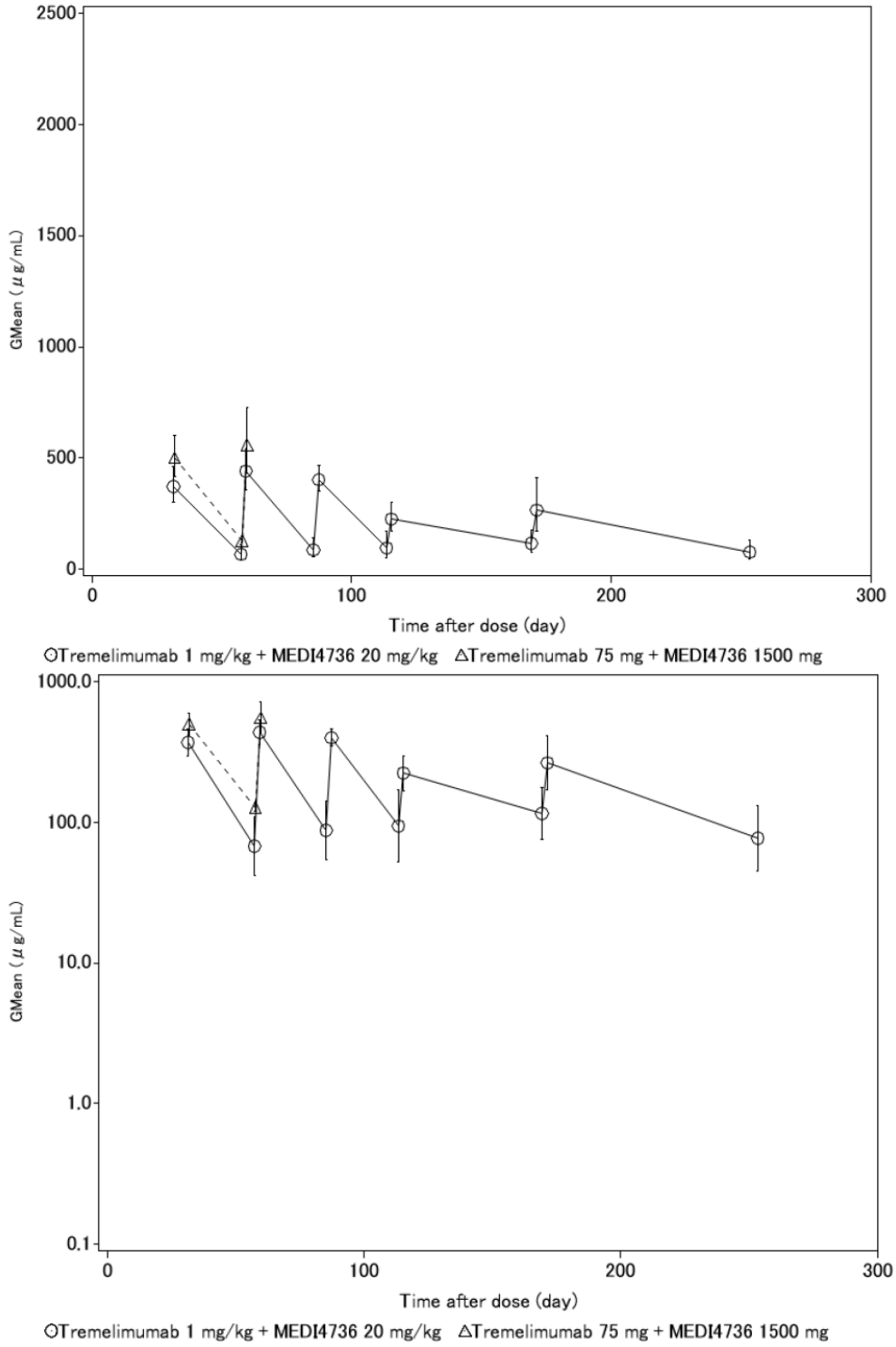
MEDI4736: durvalumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 10 から引用

図 34　　デュルバルマブのサイクル 1 からサイクル 2 の投与前までの血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）



MEDI4736: durvalumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 11 から引用

図 35　　デュルバルマブのサイクル 2 以降の血清中濃度（μg/mL）対時間の幾何平均（SD）
（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）



MEDI4736: durvalumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 12 から引用

表 71　トレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）

Treatment Group	Variable	n	Geometric mean	Geometric CV (%)	Arithmetic mean	SDev	Min	Median	Max
Single dose									
Tremelimumab 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	AUC_{0-t} (day·µg/mL)	3	2010	24.5	2050	522	1710	1800	2650
	C_{max} (µg/mL)	4	187	24.5	191	45.9	148	187	242
	C_{min} (µg/mL)	3	28.8	28.1	29.6	8.55	23.2	26.2	39.3
	t_{max} (day)	4	0.046	4.5	0.047	0.0021	0.044	0.047	0.049
Tremelimumab 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	AUC_{0-t} (day·µg/mL)	6	153	26.2	158	41.3	112	151	221
	C_{max} (µg/mL)	6	20.5	12.9	20.6	2.74	17.5	20.2	25.4
	C_{min} (µg/mL)	6	2.71	39.5	2.88	1.11	1.55	2.55	4.72
	t_{max} (day)	6	0.046	3.6	0.046	0.0016	0.044	0.046	0.048
Tremelimumab 75 mg + MEDI4736 1500 mg	AUC_{0-t} (day·µg/mL)	6	239	15.9	242	38.4	202	240	296
	C_{max} (µg/mL)	6	22.9	14.2	23.1	3.07	17.8	23.0	26.3
	C_{min} (µg/mL)	6	3.35	40.7	3.57	1.39	2.16	3.30	5.50
	t_{max} (day)	6	0.044	3.9	0.044	0.0017	0.042	0.044	0.047
Multiple dose									
Tremelimumab 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	R_{AC} (C_{max})	4	1.18	12.8	1.19	0.144	0.985	1.24	1.29
	R_{AC} (C_{min})	4	1.44	13.5	1.45	0.188	1.20	1.48	1.64
	$C_{ss\ max}$ (µg/mL)	4	24.8	20.0	25.2	4.72	19.0	25.9	30.0
	$C_{ss\ min}$ (µg/mL)	4	4.14	45.5	4.41	1.58	2.22	4.88	5.66
	$t_{ss\ max}$ (day)	4	0.045	2.8	0.046	0.0013	0.044	0.046	0.047

表 71　トレメリムマブの薬物動態パラメータ（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）

Treatment Group	Variable	n	Geometric mean	Geometric CV (%)	Arithmetic mean	SDev	Min	Median	Max
Tremelimumab 75 mg + MEDI4736 1500 mg	R_{AC} (C_{max})	2	1.39	12.1	1.40	0.167	1.28	1.40	1.51
	R_{AC} (C_{min})	2	2.03	41.5	2.11	0.819	1.53	2.11	2.69
	$C_{ss\ max}$ (μg/mL)	2	36.4	12.9	36.5	4.67	33.2	36.5	39.8
	$C_{ss\ min}$ (μg/mL)	2	9.20	12.6	9.24	1.16	8.42	9.24	10.1
	$t_{ss\ max}$ (day)	2	0.045	4.7	0.046	0.0021	0.044	0.046	0.047

$AUC_{0\text{-}t}$: area under serum concentration-time curve within a dosing interval, C_{max}: maximum observed serum concentration, C_{min}: minimum observed serum concentration, $C_{ss\ max}$: maximum serum concentration at steady-state, $C_{ss\ min}$: minimum serum concentration at steady-state, CV: coefficient of variation, Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, SDev: standard deviations, R_{AC}: extent of accumulation ratio on multiple dosing, t_{max}: time of occurrence of maximum serum concentration, $t_{ss\ max}$: time to achieve $C_{ss\ max}$.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 37 から引用

表 72　デュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）

Treatment Group	Variable	n	Geometric mean	Geometric CV (%)	Arithmetic mean	SDev	Min	Median	Max
Single dose									
Tremelimumab 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	$AUC_{0\text{-}t}$ (day·μg/mL)	3	2980	26.2	3050	812	2390	2790	3950
	C_{max} (μg/mL)	3	278	24.1	283	62.9	212	307	331
	C_{min} (μg/mL)	3	40.9	45.4	43.6	20.1	29.1	35.3	66.5
	t_{max} (day)	3	0.12	85	0.14	0.075	0.050	0.18	0.18
Tremelimumab 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	$AUC_{0\text{-}t}$ (day·μg/mL)	6	3390	22.5	3460	812	2670	3160	4790
	C_{max} (μg/mL)	6	353	16.5	357	59.6	284	339	450
	C_{min} (μg/mL)	6	55.4	33.6	58.0	19.8	39.7	49.8	86.4
	t_{max} (day)	6	0.055	11	0.056	0.0061	0.046	0.057	0.063
Tremelimumab 75 mg + MEDI4736 1500 mg	$AUC_{0\text{-}t}$ (day·μg/mL)	6	4680	15.7	4730	718	3830	4920	5630
	C_{max} (μg/mL)	6	439	15.8	443	75.0	378	422	585
	C_{min} (μg/mL)	6	77.7	33.6	81.2	26.5	55.5	78.2	119
	t_{max} (day)	6	0.052	21	0.053	0.012	0.044	0.048	0.076

表 72　デュルバルマブの薬物動態パラメータ（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、薬物動態解析対象集団）

Treatment Group	Variable	n	Geometric mean	Geometric CV (%)	Arithmetic mean	SDev	Min	Median	Max
Multiple dose									
Tremelimumab 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	R_{AC} (C_{max})	4	1.11	13.8	1.12	0.162	1.01	1.06	1.36
	R_{AC} (C_{min})	4	1.49	31.2	1.53	0.416	0.960	1.61	1.95
	$C_{ss\ max}$ (μg/mL)	4	404	14.1	407	55.5	338	417	456
	$C_{ss\ min}$ (μg/mL)	4	94.6	63.9	106	50.2	42.1	114	154
	$t_{ss\ max}$ (day)	4	0.049	15	0.049	0.0072	0.042	0.049	0.057
Tremelimumab 75 mg + MEDI4736 1500 mg	R_{AC} (C_{max})	2	2.01	0.932	2.01	0.0187	1.99	2.01	2.02
	R_{AC} (C_{min})	2	1.91	26.1	1.94	0.492	1.59	1.94	2.29
	$C_{ss\ max}$ (μg/mL)	2	847	0.726	847	6.15	843	847	851
	$C_{ss\ min}$ (μg/mL)	2	200	7.55	200	15.1	189	200	211
	$t_{ss\ max}$ (day)	2	0.043	3.3	0.043	0.0014	0.042	0.043	0.044

$AUC_{0\text{-}t}$: area under serum concentration-time curve within a dosing interval, C_{max}: maximum observed serum concentration, C_{min}: minimum observed serum concentration, $C_{ss\ max}$: maximum serum concentration at steady-state, $C_{ss\ min}$: minimum serum concentration at steady-state, CV: coefficient of variation, Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, SDev: standard deviations, R_{AC}: extent of accumulation ratio on multiple dosing, t_{max}: time of occurrence of maximum serum concentration, $t_{ss\ max}$: time to achieve $C_{ss\ max}$.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

2.7.6.2.3.2.4.3　パート C　悪性中皮腫患者対象期

血清中トレメリムマブ濃度を表 73 に示す。

トレメリムマブの単回投与後の血清中濃度は、投与終了時点で最高値に到達し、次の投与前時点で血清中に残っていたものの、反復投与後に明らかな蓄積は認められなかった。

表 73　トレメリムマブの血清中濃度（D4880C00010 試験　パート C　悪性中皮腫患者対象期、薬物動態解析対象集団）

Treatment Group	Protocol Schedule		n	#Obs ≥LOQ	Geometric mean	Geometric CV (%)	Arithmetic mean	SDev	Min	Median	Max
Tremelimumab 10 mg/kg	Week 001	Pre Infusion	41	1	NC	NC	NC	NC	NQ	NC	0.196
	Week 001	End of Infusion	41	41	176	22.8	181	44.4	109	172	344
	Week 005	Pre Infusion	38	38	26.5	27.5	27.3	6.30	12.4	28.5	38.4
	Week 013	Pre Infusion	17	17	23.5	81.0	29.1	18.7	6.36	31.5	83.3
	Week 025	Pre Infusion	5	5	36.2	28.6	37.2	9.23	23.0	41.7	45.1
	Week 025	End of Infusion	3	3	172	2.87	172	4.94	167	171	177

LOQ: 0.156.
CV: coefficient of variation, Max: maximum, Min: minimum, NC: not counted, NQ: not quantifiable, Obs ≥LOQ: observed above limit of quantification, SDev: standard deviations.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 39 から引用

2.7.6.2.3.2.5　免疫原性の結果

本試験全体のトレメリムマブ及びデュルバルマブの免疫原性をそれぞれ表 74 及び表 75 に示す。

セロコンバージョン評価には、持続的陽性（治験薬投与開始後の評価で ADA 陽性の期間が 16 週間（112 日間）以上持続又は治験薬投与開始後の最終評価時点で陽性と定義）及び一時的陽性（治験薬投与開始後の評価で 1 回以上 ADA が陽性であり、持続的陽性の条件を満たさないと定義）の 2 つのカテゴリーを定義した。

2.7.6.2.3.2.5.1　パート A　用量漸増期

3 mg/kg 群で、治験薬投与開始後に ADA が陽性となり、トレメリムマブに対する中和抗体を有した持続的陽性が 1 例（25.0%）見られた。ADA の titer は 2 回目の投与時に 16 であり（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.5.4.1 参照）、最良総合効果は PD であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.6.1.5 参照）。この患者の薬物動態パラメータは得られていない。

2.7.6.2.3.2.5.2　パート B　併用投与期

コホート 3 で、治験薬投与開始後に ADA が陽性となり、トレメリムマブに対する中和抗体を有した持続的陽性が 1 例（16.7%）見られた。ADA の titer はサイクル 4 の投与 1 日に 8 であり（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.5.4.1 参照）、最良総合効果は SD であった

（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.6.1.5 参照）。トレメリムマブの $AUC_{0\text{-}t}$ は 295.68962 day·µg/mL であり（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.6.2.1 参照）、同コホートの他の患者の幾何平均（CV%）である 239（15.9） day·µg/mL（表 71）と同程度であった。R_{ac} が低く定常状態の AUC が $AUC_{0\text{-}t}$ より高いとは考えられなかったことから、サイクル 4 時点で、この患者の定常状態の AUC は同コホートの AUC からはずれているとは考えられなかった。

コホート 1 で、治験薬投与開始後に ADA が陽性となり、デュルバルマブに対する中和抗体を有した持続的陽性が 1 例（25.0%）見られた。ADA の titer はサイクル 2 の投与 1 日に 2 であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.5.4.2 参照）。デュルバルマブの $AUC_{0\text{-}t}$ は 2792.65305 day·µg/mL であり（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.6.2.2 参照）、同コホートの他の患者の幾何平均（CV%）である 2980（26.2） day·µg/mL（表 72）と同程度であった。

2.7.6.2.3.2.5.3　パート C　悪性中皮腫患者対象期

治験薬投与開始後に ADA 陽性となり、トレメリムマブに対する中和抗体を有した患者は 4 例（10.0%）であった。そのうち、1 例（2.5%）は持続的陽性（最終投与 90 日後の ADA の titer が 32）で最良総合効果は SD であり（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.6.1.5 参照）、その他の 3 例（7.5%）は一時的陽性であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.5.4.1 参照）。パート C　悪性中皮腫患者対象期の患者において薬物動態パラメータは評価されていない。

表 74　　トレメリムマブの免疫原性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients					
	Dose escalation (Part A)		Combination (Part B)			Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	TREME 10 mg/kg
	(N = 4)	(N = 4)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 41)
Any ADA result	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	41 (100.0)
Baseline ADA result	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	41 (100.0)
ADA positive at baseline	0	0	0	0	0	0
ADA not detected post-baseline and positive at baseline	0	0	0	0	0	0
Post-baseline ADA result	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	40 (97.6)
ADA positive post-baseline	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	4 (10.0)
n	1	-	-	-	1	4
Median of maximum titer [a]	16.0	-	-	-	8.0	32.0
(Min, Max)	(16, 16)	-	-	-	(8, 8)	(8, 64)
ADA positive post-baseline and positive at baseline	0	0	0	0	0	0
ADA positive post-baseline and not detected (or missing) at baseline	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	4 (10.0)
n	1	-	-	-	1	4
Median of maximum titer [a]	16.0	-	-	-	8.0	32.0
(Min, Max)	(16, 16)	-	-	-	(8, 8)	(8, 64)
Persistent positive [b]	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.5)
n	1	-	-	-	1	1

表 74　　トレメリムマブの免疫原性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients					
	Dose escalation (Part A)		Combination (Part B)			Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	TREME 10 mg/kg
	(N = 4)	(N = 4)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 41)
Median of maximum titer [a]	16.0	-	-	-	8.0	32.0
(Min, Max)	(16, 16)	-	-	-	(8, 8)	(32, 32)
Transient positive [c]	0	0	0	0	0	3 (7.5)
n	-	-	-	-	-	3
Median of maximum titer [a]	-	-	-	-	-	32.0
(Min, Max)	-	-	-	-	-	(8, 64)
ADA positive post baseline with nAb positive post baseline	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	4 (10.0)
n	1	-	-	-	1	4
Median of maximum titer [a]	16.0	-	-	-	8.0	32.0
(Min, Max)	(16, 16)	-	-	-	(8, 8)	(8, 64)

a　Includes all post-baseline, ADA-positive assessments with reportable ADA titer results.

b　Persistent positive is defined as positive at post-baseline assessments with ≥16 weeks (112 days) between first and last positive or positive at last post-baseline assessment.

c　Transiently positive is defined as having at least one post-baseline ADA-positive assessment and not fulfilling the conditions of persistently positive.

ADA: antidrug antibody, Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, n: number of patient, N: number of evaluable patients, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 40 から引用

表 75　　デュルバルマブの免疫原性（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients		
	Combination (Part B)		
	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg
	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)
Any ADA result	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Baseline ADA result	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
ADA positive at baseline	0	0	0
ADA not detected post-baseline and positive at baseline	0	0	0
Post-baseline ADA result	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
ADA positive post-baseline	1 (25.0)	0	0
n	1	-	-
Median of maximum titer [a]	2.0	-	-
(Min, Max)	(2, 2)	-	-
ADA positive post-baseline and positive at baseline	0	0	0
ADA positive post-baseline and not detected (or missing) at baseline	1 (25.0)	0	0
n	1	-	-
Median of maximum titer [a]	2.0	-	-
(Min, Max)	(2, 2)	-	-
Persistent positive [b]	0	0	0
Transient positive [c]	1 (25.0)	0	0
n	1	-	-
Median of maximum titer [a]	2.0	-	-

表 75　　デュルバルマブの免疫原性（D4880C00010 試験　パート B　併用投与期、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients		
	Combination (Part B)		
	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg
	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)
(Min, Max)	(2, 2)	-	-
ADA positive post baseline with nAb positive post baseline	0	0	0

a　Includes all post-baseline, ADA-positive assessments with reportable ADA titer results.

b　Persistent positive is defined as positive at post-baseline assessments with ≥16 weeks (112 days) between first and last positive or positive at last post-baseline assessment.

c　Transiently positive is defined as having at least one post-baseline ADA-positive assessment and not fulfilling the conditions of persistently positive.

ADA: antidrug antibody, Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, n: number of patient, N: number of evaluable patients, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

2.7.6.2.3.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.3.2.6.1 曝露状況

試験全体のトレメリムマブへの曝露状況及びパートB 併用投与期のデュルバルマブへの曝露状況をそれぞれ表 76 及び表 77 に示す。

2.7.6.2.3.2.6.1.1 パートA 用量漸増期

トレメリムマブへの曝露期間の中央値は 71.5 日（範囲：1～338 日）であった。蓄積投与量の中央値は 3 mg/kg 群で 365.40 mg（範囲：331.8～589.2 mg）、10 mg/kg 群で 3661.50 mg（範囲：715.0～6120.0 mg）であった。

投与回数は多くの患者（8 例中 6 例［75.0%］）で 1～4 回であった。3 mg/kg 群では全員（4 例）が 2～4 回であり、10 mg/kg 群では、1～4 回及び 6 回超が各 2 例（50.0%）であった。

トレメリムマブの投与を中断した患者は 3 mg/kg 群の 1 例（有害事象による中断）であった。相対用量強度の平均値（SD）は、3 mg/kg 群で 87.50%（25.00%）、10 mg/kg 群で 100.00%（0%）であった。

2.7.6.2.3.2.6.1.2 パートB 併用投与期

曝露期間の中央値は、トレメリムマブが 44.0 日（範囲：1～87 日）、デュルバルマブが 44.0 日（範囲：1～266 日）であった。トレメリムマブ及びデュルバルマブの蓄積投与量の中央値は、コホート 1 ではそれぞれ 1199.40 mg（範囲：483.0～1410.0 mg）及び 1799.10 mg（範囲：724.5～2115.0 mg）、コホート 2 ではそれぞれ 213.00 mg（範囲：80.0～296.4 mg）及び 9268.00 mg（範囲：1600.0～10784.0 mg）、コホート 3 ではそれぞれ 187.50 mg（範囲：75.0～300.0 mg）及び 3750.00 mg（範囲：1500.0～6000.0 mg）であった。

投与回数は、トレメリムマブは 16 例中 7 例（43.8%）が 2 回、6 例（37.5%）が 4 回であり、デュルバルマブでは 6 回超の患者は 16 例中 4 例のみ（25.0%）で、残りの患者（75.0%）は 1～4 回であった。

トレメリムマブの投与を中断した患者は、各コホート 1 例ずつの合計 3 例（18.8%）であった。中断理由の内訳は、コホート 1 及び 3 の患者が有害事象、コホート 2 の患者が治験責任（分担）医師の判断であった。デュルバルマブの投与を中断した患者は合計 8 例（50.0%）であり、内訳はコホート 1 の 1 例、コホート 2 の 4 例、コホート 3 の 3 例であった。中断の理由は 8 例中 7 例が有害事象であった。

トレメリムマブ及びデュルバルマブの相対用量強度の平均値（SD）は、コホート 1 ではいずれも 87.50%（25.00%）、コホート 2 ではそれぞれ 95.83%（10.21%）及び 94.12%（10.23%）、コホート 3 ではいずれも 100.00%（0%）であった。

2.7.6.2.3.2.6.1.3 パートC 悪性中皮腫患者対象期

トレメリムマブへの曝露期間の中央値は 55.0 日（範囲：1～254 日）であった。蓄積投与量の中央値は 1633.00 mg（範囲：475.0～5124.0 mg）であった。投与回数が 6 回超の患者は 41 例中 6 例（14.6%）のみであった。トレメリムマブの投与を中断した患者は 22 例（53.7%）であり、中断の理由は 22 例中 19 例が有害事象であった。相対用量強度の平均値（SD）は 93.50%（12.64%）であった。

表 76　　トレメリムマブへの曝露状況（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients							
		Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
		TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
		(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
Total exposure (in days)	n	4	4	8	4	6	6	16	41
	Mean	57.0	150.8	103.9	30.5	66.5	47.8	50.5	60.7
	SDev	40.3	144.2	110.1	25.8	28.3	34.1	31.6	57.0
	Median	43.0	132.0	71.5	28.5	84.0	43.0	44.0	55.0
	Min	28	1	1	1	29	1	1	1
	Max	114	338	338	64	86	87	87	254
Cumulative dose (mg) of treatment	n	4	4	8	4	6	6	16	41
	Mean	412.95	3539.50	1976.23	1072.95	189.57	200.00	414.33	1752.00
	SDev	120.87	2651.13	2410.69	406.35	85.42	90.83	438.70	1036.16
	Median	365.40	3661.50	652.10	1199.40	213.00	187.50	233.10	1633.00
	Min	331.8	715.0	331.8	483.0	80.0	75.0	75.0	475.0
	Max	589.2	6120.0	6120.0	1410.0	296.4	300.0	1410.0	5124.0

表 76　　トレメリムマブへの曝露状況（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients							
		Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
		TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
		(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
Number of treatment	1	0	1 (25.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	0	1 (16.7)	2 (12.5)	8 (19.5)
	2	2 (50.0)	0	2 (25.0)	3 (75.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (43.8)	14 (34.1)
	3	1 (25.0)	0	1 (12.5)	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	9 (22.0)
	4	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	6 (37.5)	3 (7.3)
	5	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
	>6	0	2 (50.0)	2 (25.0)	0	0	0	0	6 (14.6)
Received planned starting dose	Yes	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)	41 (100.0)
Number of patients with an interruption	Any	1 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	22 (53.7)
	1	1 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	18 (43.9)
	2	0	0	0	0	0	0	0	4 (9.8)
Relative dose intensity (RDI)	n	4	4	8	4	6	6	16	41
	Mean	87.50	100.00	93.75	87.50	95.83	100.00	95.31	93.50
	SDev	25.00	0.00	17.68	25.00	10.21	0.00	13.60	12.64
	Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
	Min	50.0	100.0	50.0	50.0	75.0	100.0	50.0	50.1
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, n: number of patient, N: number of evaluable patients, SDev: standard deviation, TREME: tremelimumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 42 から引用

表 77　　デュルバルマブへの曝露状況（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients			
		Combination (Part B)			
		TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total
		(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)
Total exposure (in days)	n	4	6	6	16
	Mean	30.5	161.8	47.8	86.3
	SDev	25.8	106.3	34.1	89.4
	Median	28.5	197.0	43.0	44.0
	Min	1	29	1	1
	Max	64	266	87	266
Cumulative dose (mg) of treatment	n	4	6	6	16
	Mean	1609.43	7195.13	4000.00	4600.53
	SDev	609.52	4284.98	1816.59	3538.00
	Median	1799.10	9268.00	3750.00	3000.00
	Min	724.5	1600.0	1500.0	724.5
	Max	2115.0	10784.0	6000.0	10784.0

表 77　　デュルバルマブへの曝露状況（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients			
		Combination (Part B)			
		TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total
		(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)
Number of treatment	1	1 (25.0)	0	1 (16.7)	2 (12.5)
	2	3 (75.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (43.8)
	3	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)
	4	0	0	2 (33.3)	2 (12.5)
	>6	0	4 (66.7)	0	4 (25.0)
Received planned starting dose	Yes	4 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	16 (100.0)
Number of patients with an interruption	Any	1 (25.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	8 (50.0)
	1	1 (25.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (31.3)
	3	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (12.5)
	4	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
Relative dose intensity (RDI)	n	4	6	6	16
	Mean	87.50	94.12	100.00	94.67
	SDev	25.00	10.23	0.00	13.60
	Median	100.00	100.00	100.00	100.00
	Min	50.0	75.0	100.0	50.0
	Max	100.0	100.0	100.0	100.0

Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, n: number of patient, N: number of evaluable patients, SDev: standard deviation, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 43 から引用

2.7.6.2.3.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 78、トレメリムマブ単剤投与例で発現割合が 10%以上の有害事象を表 79、重篤な有害事象を表 80 に示す。全体として、有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に関し、3 パートの安全性プロファイルは類似していた。最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は皮膚および皮下組織障害であった。また、胃腸障害の発現割合もパート A 及びパート C で高かった。

試験全体で最も発現割合が高かった治験薬に関連すると判断された有害事象の器官別大分類は皮膚および皮下組織障害であった。

本試験では、死亡に至った有害事象は見られなかった。

2.7.6.2.3.2.6.2.1 パート A 用量漸増期

8 例中 7 例（87.5%）に有害事象が発現し、治験薬に関連すると判断された有害事象は 6 例（75.0%）に発現した。最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は胃腸障害及び皮膚および皮下組織障害で各 5 例（62.5%）に発現し、次いで代謝および栄養障害及び一般・全身障害および投与部位の状態が各 4 例（50.0%）に発現した。発現割合が高かった有害事象の基本語は、食欲減退、疲労（各 4 例、50.0%）、下痢、そう痒症（各 3 例、37.5%）、甲状腺機能低下症、脱水、悪心、発疹、斑状丘疹状皮疹及び体重減少（各 2 例、25.0%）であった。最も発現割合が高かったトレメリムマブに関連すると判断された有害事象の器官別大分類は胃腸障害及び一般・全身障害および投与部位の状態であり各 4 例（50.0%）に発現し、次いで皮膚および皮下組織障害及び代謝および栄養障害が各 3 例（37.5%）に発現した。発現割合が高かったトレメリムマブに関連すると判断された有害事象の基本語は、疲労（4 例、50.0%）、食欲減退、下痢及びそう痒症（各 3 例、37.5%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 8 例中 4 例（50.0%、3 mg/kg 群：1 例、10 mg/kg 群：3 例）に発現し、その内訳は貧血、食欲減退、脱水、発疹が各 1 例であった。そのうち、食欲減退（3 mg/kg 群）及び脱水（10 mg/kg 群）はトレメリムマブに関連すると判断された（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.7.1 参照）。

DLT は認められなかった。

死亡に至った有害事象は見られなかった。3 mg/kg 群の 1 例は対象疾患以外の理由で死亡したと報告されたが、その後の調査で有害事象の追跡調査後に脳梗塞で死亡したことが判明した。治験責任（分担）医師は、脳梗塞とトレメリムマブに関連しないと判断された（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.1 参照）。

重篤な有害事象は 8 例中 2 例（25.0%）に発現し、1 例は食欲減退（3 mg/kg 群）、1 例は脱水（10 mg/kg 群）であった。いずれの事象もトレメリムマブに関連すると判断された Grade 3 の事象であった。重篤な有害事象の叙述は D4880C00010 試験の治験総括報告書の 11.4.2 項を参照。

治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.3.2.6.2.2 パート B 併用投与期

16 例中 15 例（93.8%）に有害事象が発現し、治験薬に関連すると判断された有害事象は 14 例（87.5%）に発現した。最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は皮膚および皮下組織障害で 10 例（62.5%）に発現し、次いで一般・全身障害および投与部位の状態及び臨床検査が各 9 例（56.3%）に発現した。発現割合が高かった有害事象の基本語は、そう痒症、発熱、アラニン

アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例、31.3%）、発疹、食欲減退、倦怠感（各 4 例、25.0%）、貧血、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、高血糖、不眠症、下痢、斑状丘疹状皮疹及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 3 例、18.8%）であった。最も発現割合が高かったトレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された有害事象の器官別大分類は皮膚および皮下組織障害及び臨床検査であり 8 例（50.0%）に発現し、次いで一般・全身障害および投与部位の状態が 7 例（43.8%）に発現した。発現割合が高かったトレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された有害事象の基本語は、そう痒症（5 例、31.3%）、倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4 例、25.0%）、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、食欲減退、下痢及び斑状丘疹状皮疹（各 3 例、18.8%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 16 例中 8 例（50.0%）（コホート 1：2 例、コホート 2：3 例、コホート 3：3 例）に発現した。発現割合の高かった事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高血糖（各 3 例、18.8%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例、12.5%）であり、その他の事象の発現例数は各 1 例であった。トレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された Grade 3 以上の有害事象は 7 例（43.8%）に発現し、そのうち治験薬の投与中止に至った事象は 5 例に発現した。コホート別の治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の有害事象の発現例数は、コホート 1 が 2 例（急性肝炎［Grade 4］1 例、重症筋無力症［Grade 4］及び下垂体炎［Grade 3］1 例）、コホート 2 が 2 例（十二指腸潰瘍［Grade 3］1 例、貧血［Grade 3］1 例）、コホート 3 が 1 例（高血糖［Grade 4］）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 53 参照）。

DLT は 2 件（コホート 1 の重症筋無力症及びコホート 3 の高血糖）認められた。1 件は、コホート 1（トレメリムマブ 10 mg/kg とデュルバルマブ 15 mg/kg の併用）に割り付けられた患者で投与 12 日に発現した Grade 4 の重症筋無力症であった。この事象は重篤であり、トレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された。治験薬の投与は中止され、データベースロック時点で未回復であった。もう 1 件は、コホート 3（トレメリムマブ 75 mg とデュルバルマブ 1500 mg の併用）に割り付けられた患者で投与 15 日に発現した Grade 3 の高血糖であった。重症度は投与 19 日に Grade 4 へと悪化した後、投与 37 日に Grade 1 に改善したものの、データベースロック時点で未回復であった。この事象は重篤であり、トレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された。治験薬の投与は中止された。

死亡に至った有害事象は見られなかった。

重篤な有害事象は 16 例中 8 例（50.0%）に発現した。急性膵炎がコホート 1 及びコホート 2 の各 1 例の合計 2 例（12.5%）に発現し、その他の事象（胃腸炎、肺炎、脱水、高血糖、重症筋無力症、間質性肺疾患、十二指腸潰瘍、胆管炎、急性胆嚢炎、薬物性肝障害、急性肝炎、斑状丘疹状皮疹、発熱及び血中コルチコトロピン異常）は各 1 例に発現した。トレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された重篤な有害事象は 6 例（37.5%、コホート 1：2 例、コホート 2：1 例、コホート 3：3 例）に発現し、いずれも両方の治験薬に関連すると判断された。重篤な有害事象を発現した 8 例中 4 例が治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象の叙述は D4880C00010 試験の治験総括報告書の 11.4.2 項を参照。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 16 例中 5 例（31.3%）（コホート 1：2 例、コホート 2：2 例、コホート 3：1 例）に発現し、いずれもトレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された。このうち、貧血、高血糖、重症筋無力症、十二指腸潰瘍及び急性肝炎はトレメリムマブ及びデュルバルマブの両治験薬に関連すると判断され、下垂体炎はトレメリムマブに関連すると判断された。5 例がトレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された Grade 3 以上の有害事象により治験薬の投与を中止した。

2.7.6.2.3.2.6.2.3 パートC 悪性中皮腫患者対象期

41 例中 38 例（92.7%）に有害事象が発現し、いずれも治験薬に関連すると判断された。最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は皮膚および皮下組織障害で 29 例（70.7%）に発現し、次いで胃腸障害が 28 例（68.3%）、臨床検査が 11 例（26.8%）に発現した。発現割合が高かった有害事象の基本語は、下痢、発疹（各 17 例、41.5%）、そう痒症、便秘（各 7 例、17.1%）及び食欲減退（6 例、14.6%）であった。最も発現割合が高かったトレメリムマブに関連すると判断された有害事象の器官別大分類は皮膚および皮下組織障害であり 26 例（63.4%）に発現し、次いで胃腸障害が 23 例（56.1%）、臨床検査が 11 例（26.8%）に発現した。発現割合が高かったトレメリムマブに関連すると判断された有害事象の基本語は、発疹（16 例、39.0%）、下痢（15 例、36.6%）、そう痒症、及び食欲減退（各 6 例、14.6%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 41 例中 20 例（48.8%）に発現した。発現割合の高かった事象は下痢、発疹及びリパーゼ増加（各 3 例、7.3%）であり、下垂体機能低下症、肝機能異常、斑状丘疹状皮疹及びアミラーゼ増加は各 2 例（4.9%）に発現した。その他の事象の発現例数は各 1 例であった。トレメリムマブに関連すると判断された Grade 3 以上の有害事象は 16 例（39.0%）に発現し、そのうち治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の有害事象は 10 例（アミラーゼ増加［Grade 3］及びリパーゼ増加［Grade 4］1 例、腸炎［Grade 3］1 例、下垂体機能低下症［Grade 4］1 例、腸管穿孔［Grade 3］1 例、胃潰瘍［Grade 3］1 例、下垂体機能低下症［Grade 3］1 例、小腸炎［Grade 3］1 例、Grade 3 の発疹 1 例、下痢［Grade 3］及び肝機能異常［Grade 3］1 例、下痢［Grade 3］1 例）に発現した。（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 53 参照）。

DLT は認められなかった。

死亡に至った有害事象は見られなかった。

重篤な有害事象は 41 例中 22 例（53.7%）に発現した。下痢は 4 例（9.8%）、下垂体機能低下症は 3 例（7.3%）、肺臓炎、腸炎、急性膵炎及び発疹は各 2 例（4.9%）に発現した。トレメリムマブに関連すると判断された重篤な有害事象は 20 例（48.8%）に発現した。重篤な有害事象を発現した 22 例のうち 12 例が治験薬の投与を中止した。重篤な有害事象の叙述は D4880C00010 試験の治験総括報告書の 11.4.2 項を参照。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 41 例中 16 例（39.0%）に発現し、トレメリムマブに関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 例（36.6%）に発現した。下痢は 4 例（9.8%）、下垂体機能低下症は 3 例（7.3%）、腸炎、急性膵炎及び発疹は各 2 例（4.9%）に発現し、その他の事象の発現例数は各 1 例であった。10 例がトレメリムマブに関連すると判断された Grade 3 以上の有害事象により治験薬の投与を中止した。

表 78　　有害事象の分類別発現例数（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
AE category	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
Any AE	3 (75.0)	4 (100.0)	7 (87.5)	4 (100.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	15 (93.8)	38 (92.7)
Any AE causally related to tremelimumab [b]	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	14 (87.5)	38 (92.7)
Any AE causally related to MEDI4736 [b]	-	-	-	3 (75.0)	5 (83.3)	6 (100.0)	14 (87.5)	-
Any AE of CTCAE grade 3 or higher	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (50.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)	20 (48.8)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher, causally related to tremelimumab [b]	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (43.8)	16 (39.0)
Any AE of CTCAE grade 3 or higher, causally related to MEDI4736 [b]	-	-	-	2 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (43.8)	-
Any AE with outcome = death	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)	22 (53.7)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to tremelimumab [b]	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (37.5)	20 (48.8)
Any SAE (including events with outcome = death), causally related to MEDI4736 [b]	-	-	-	2 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (37.5)	-
Any AE leading to discontinuation of study treatment	0	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (31.3)	16 (39.0)
Any AE leading to discontinuation, causally related to tremelimumab [b]	0	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (31.3)	15 (36.6)

表 78　有害事象の分類別発現例数（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
AE category	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
Any AE leading to discontinuation, causally related to MEDI4736 [b]	-	-	-	2 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (31.3)	-
Any AESI	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	11 (68.8)	36 (87.8)
Any other significant AEs [c]	0	0	0	0	0	0	0	0

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

b As assessed by the investigator.

c Significant AEs, other than SAEs and those AEs leading to discontinuation of study treatment, which are of particular clinical importance, are identified and classified as other significant AEs (OAEs).

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication.

CTCAE = version 3.0 for Part A and C, version 4.03 for Part B.

MedDRA version 19.0.

AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MEDI4736: durvalumab, N: number of evaluable patients, SAE: serious adverse event, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 44 から引用

表 79　　トレメリムマブ単剤投与例で発現割合が 10%以上の有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
MedDRA Preferred term	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
下痢	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	17 (41.5)
発疹	0	2 (50.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	2 (33.3)	0	4 (25.0)	17 (41.5)
食欲減退	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (50.0)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (25.0)	6 (14.6)
そう痒症	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	2 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (31.3)	7 (17.1)
便秘	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	7 (17.1)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	5 (12.2)
不眠症	0	1 (25.0)	1 (12.5)	1 (25.0)	0	2 (33.3)	3 (18.8)	4 (9.8)
悪心	0	2 (50.0)	2 (25.0)	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	3 (7.3)
口内炎	1 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	4 (9.8)

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication.
Most common is defined as ≥10% incidence in total TREME monotherapy treatment group (Part A and C).
MedDRA version 19.0.
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MEDI4736: durvalumab, N: number of evaluable patients, TREME: tremelimumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 45 から引用

表 80　　重篤な有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
System organ class / MedDRA Preferred term	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
Patients with any Serious AE	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	8 (50.0)	22 (53.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	1 (2.4)
胃腸炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
肺炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	1 (2.4)
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	3 (7.3)
下垂体機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	3 (7.3)
代謝および栄養障害	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	0
食欲減退	1 (25.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
脱水	0	1 (25.0)	1 (12.5)	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	0
高血糖	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	0
神経系障害	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
重症筋無力症	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (4.9)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)

表 80　　重篤な有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
System organ class / MedDRA Preferred term	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
胃腸障害	0	0	0	1 (25.0)	2 (33.3)	0	3 (18.8)	13 (31.7)
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
下痢	0	0	0	0	0	0	0	4 (9.8)
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
腸管穿孔	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
急性膵炎	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	2 (4.9)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	1 (2.4)
胆管炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0

表 80　　重篤な有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
System organ class / MedDRA Preferred term	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
薬物性肝障害	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
急性肝炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (4.9)
発疹	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	1 (2.4)
発熱	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	1 (2.4)
臨床検査	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0
血中コルチコトロピン異常	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	0

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication.

a　Patients with multiple events are counted once for each preferred term and system organ class.

MedDRA version 19.0.

AE: adverse event, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MEDI4736: durvalumab, N: number of evaluable patients, TREME: tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 50 及び表 52 から引用

2.7.6.2.3.2.6.3 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を表 81 に示す。トレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された注目すべき有害事象はそれぞれ D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 11.3.6.3.3 及び表 11.3.6.3.4 に示した。

2.7.6.2.3.2.6.3.1 パートＡ　用量漸増期

パートＡ　用量漸増期では、注目すべき有害事象は 8 例中 6 例（75.0%）に発現し、そのうちトレメリムマブに関連すると判断された事象は 5 例（62.5%）に発現した。発現割合の高かった注目すべき有害事象は、そう痒症、下痢（各 3 例、37.5%）、甲状腺機能低下症、発疹及び斑状丘疹状皮疹（各 2 例、25.0%）であった。その他の注目すべき有害事象の発現例数は各 1 例であった。

2.7.6.2.3.2.6.3.2 パートＢ　併用投与期

パートＢ　併用投与期では、注目すべき有害事象は 16 例中 11 例（68.8%）に発現し、そのうちトレメリムマブ及びデュルバルマブに関連すると判断された事象は 9 例（56.3%）に発現した。発現割合の高かった注目すべき有害事象は、そう痒症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例、31.3%）、発疹（4 例、25.0%）、下痢、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、斑状丘疹状皮疹及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 3 例、18.8%）であった。

2.7.6.2.3.2.6.3.3 パートＣ　悪性中皮腫患者対象期

パートＣ　悪性中皮腫患者対象期では、注目すべき有害事象は 41 例中 36 例（87.8%）に発現し、そのうちトレメリムマブに関連すると判断された事象は 35 例（85.4%）に発現した。発現割合の高かった注目すべき有害事象は、下痢、発疹（各 17 例、41.5%）、そう痒症（7 例、17.1%）及び下垂体機能低下症（4 例、9.8%）であった。また、報告時点では注目すべき有害事象に含まれていなかったものの、肝機能異常が 5 例（12.2%）、腎機能障害が 2 例（4.9%）に見られた（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2 参照）。

表 81　　注目すべき有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
AESI Grouped Term / MedDRA Preferred term	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
Patients with any AESI	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	11 (68.8)	36 (87.8)
副腎機能不全	1 (25.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (25.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	5 (12.2)
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)
皮膚炎	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	2 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (31.3)	8 (19.5)
紅斑	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	1 (2.4)
多形紅斑	1 (25.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	2 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (31.3)	7 (17.1)
下痢	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	17 (41.5)
下痢	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (37.5)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	17 (41.5)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	2 (4.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	2 (4.9)

表 81　　注目すべき有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
AESI Grouped Term / MedDRA Preferred term	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	0
下垂体炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	5 (12.2)
下垂体炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	1 (2.4)
下垂体機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	4 (9.8)
甲状腺機能低下症	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (25.0)	6 (14.6)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)	3 (7.3)
甲状腺機能低下症	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	2 (4.9)
トリヨードチロニン減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
その他の稀な事象／種々の事象	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
重症筋無力症	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	2 (4.9)
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	0

表 81　　注目すべき有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
AESI Grouped Term / MedDRA Preferred term	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)
発疹	1 (25.0)	3 (75.0)	4 (50.0)	3 (75.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	7 (43.8)	20 (48.8)
発疹	0	2 (50.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	2 (33.3)	0	4 (25.0)	17 (41.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (25.0)	1 (25.0)	0	2 (33.3)	3 (18.8)	2 (4.9)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
肝臓に関連する事象	1 (25.0)	0	1 (12.5)	2 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (37.5)	4 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (31.3)	3 (7.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	5 (31.3)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (6.3)	0
薬物性肝障害	1 (25.0)	0	1 (12.5)	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (18.8)	1 (2.4)
肝炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)
急性肝炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
膵臓に関連する事象	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (18.8)	6 (14.6)

表 81　　注目すべき有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]							
	Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
	TREME 3 mg/kg	TREME 10 mg/kg	Total	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg	Total	TREME 10 mg/kg
AESI Grouped Term / MedDRA Preferred term	(N = 4)	(N = 4)	(N = 8)	(N = 4)	(N = 6)	(N = 6)	(N = 16)	(N = 41)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (12.5)	3 (7.3)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	3 (7.3)
急性膵炎	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	0	2 (12.5)	2 (4.9)
腎臓に関連する事象	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (12.5)	1 (2.4)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (12.5)	1 (2.4)

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication.
MedDRA version 19.0

a　Patients with multiple events are counted once for each preferred term and AESI grouped term.
AE: adverse event, AESI: adverse event of special interest, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, MEDI4736: durvalumab, N: number of evaluable patients, TREME: tremelimumab.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 54 から引用

2.7.6.2.3.2.6.4 臨床検査、バイタルサイン、心電図等

いずれのパートでも、血液学検査値の変化に重要な傾向は認められなかった。

尿検査の結果に安全性上の懸念はなかった。

個々の患者のバイタルサインの変化に安全性上の懸念はなかった。また、臨床的に重要な異常も認められなかった。

個々の患者の ECG の変化に安全性上の懸念はなかった。また、臨床的に重要な異常も認められなかった。

体重、身長及び ECOG PS に安全性上の懸念はなかった。

2.7.6.2.3.2.6.4.1 パートＡ 用量漸増期

血液生化学検査において、グルコース、ALT、AST、GGT、ALP、乳酸脱水素酵素、アミラーゼ、クレアチニン、ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、塩素、アルブミン、タンパク質、甲状腺刺激ホルモン、尿酸、コレステロール、トリグリセリド、CrCl、尿素窒素及びリパーゼの変化に重要な傾向は認められなかった。CRP の増加が、3 mg/kg 群の 2 回目の投与後、10 mg/kg 群の 4 回目から 7 回目の投与後に認められた。

2.7.6.2.3.2.6.4.2 パートＢ 併用投与期

血液生化学検査において、グルコース、ALT、AST、GGT、乳酸脱水素酵素、アミラーゼ、クレアチニン、ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、塩素、アルブミン、タンパク質、甲状腺刺激ホルモン、尿酸、コレステロール、トリグリセリド、CrCl、尿素窒素及びリパーゼの変化に重要な傾向は認められなかった。ALP の増加が、コホート 1 のサイクル 2 投与 1 日後及びコホート 2 のサイクル 7 投与 15 日後に認められた。CRP の増加が、コホート 1 のサイクル 1 投与 15 日後、コホート 2 のサイクル 1 投与 8 日後及びコホート 3 のサイクル 1 投与 15 日後からサイクル 2 投与 1 日後まで認められた。

QTcF が 450 ms 超を示した患者が 4 例、QTcF の 30 ms 超の増加を示した患者が 2 例、60 ms 超の増加を示した患者が 1 例認められた。

2.7.6.2.3.2.6.4.3 パートＣ 悪性中皮腫患者対象期

血液生化学検査において、グルコース、ALT、AST、GGT、ALP、乳酸脱水素酵素、アミラーゼ、クレアチニン、ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、塩素、アルブミン、タンパク質、甲状腺刺激ホルモン、CRP、尿酸、コレステロール、トリグリセリド、CrCl、尿素窒素及びリパーゼの変化に重要な傾向は認められなかった。

QTcF が 450 ms 超を示した患者が 2 例認められた。

2.7.6.2.3.2.7 結論

パートＡ 用量漸増期

固形悪性腫瘍患者において検討したトレメリムマブ 3 及び 10 mg/kg では最大耐量に達しなかったことから、推奨用量は 10 mg/kg であると判断した。

トレメリムマブの t_{max} は単回投与時と反復投与時で同様であり、蓄積は少なかった。

トレメリムマブの免疫原性は低かった。

パートＢ　併用投与期

固形悪性腫瘍患者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おいて、コホート 2（トレメリムマブ 1 mg/kg とデュルバルマブ 20 mg/kg の併用投与）及びコホート 3（トレメリムマブ 75 mg とデュルバルマブ 1500 mg の併用投与）では最大耐量に達しなかったことから、これらの併用投与量は今後の検討において適切であると判断した。

トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれも t_{max} は単回投与時と反復投与時で同様であり、定常状態における蓄積は少なかった。トレメリムマブ及びデュルバルマブのいずれも単回投与時及び反復投与時に AUC_{0-t} 及び C_{max} において用量比例性が認められた。トレメリムマブとデュルバルマブとの間に薬物相互作用は認められなかった。

トレメリムマブの免疫原性は低かった。

パートＣ　悪性中皮腫患者対象期

悪性中皮腫患者において、トレメリムマブ 10 mg/kg は忍容可能な安全性プロファイルを示した。

有効性の予備解析から、トレメリムマブ 10 mg/kg の投与を受けた悪性中皮腫患者において限定的な抗腫瘍効果が示された。

トレメリムマブの免疫原性は低かった。

2.7.6.2.4 進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 Ib 相試験（D4190C00006 試験）

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 82 に示した。

表 82 試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
治験の標題	進行非小細胞肺癌患者を対象にデュルバルマブ（MEDI4736）とトレメリムマブの併用療法の安全性及び忍容性を評価する第 Ib 相非盲検試験
治験の目的	主要目的 用量漸増期 1. デュルバルマブ及びトレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）のそれぞれの MTD を決定する。MTD が決定できなかった場合は治験実施計画書規定の最高用量を MTD とする。 2. NSCLC 患者に Q2W 又は Q4W にデュルバルマブをトレメリムマブと併用投与したときの安全性プロファイルを評価する。 規模拡大期 1. A 群：EGFR 変異又は ALK 再配列を認めない未治療の進行 NSCLC 患者にトレメリムマブとの併用でデュルバルマブを推奨用量で Q4W 投与したときの安全性プロファイルを評価する。 2. B 群（逐次併用投与）：1 回の治療歴（免疫療法を除く）を有し EGFR 変異又は ALK 再配列を認めない PD-L1 陰性の進行非扁平上皮 NSCLC 患者にトレメリムマブとの逐次併用でデュルバルマブを投与したときの抗腫瘍効果を RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づき評価する。 3. B 群（同時併用投与）：1 又は 2 回の抗癌治療歴を有する進行 NSCLC 患者にトレメリムマブとの同時にデュルバルマブを推奨用量で Q4W 投与したときの安全性プロファイルを評価する。 4. C 群：3 回以下の全身治療歴（免疫療法を含む）を有し PD-1 又は PD-L1 単剤療法不成功の進行 NSCLC 患者にトレメリムマブとの併用でデュルバルマブを推奨用量で Q4W 投与したときの安全性プロファイルを評価する。 5. C 群：3 回以下の全身治療歴（免疫療法を含む）を有し PD-1 又は PD-L1 単剤療法不成功の進行 NSCLC 患者にトレメリムマブとの併用でデュルバルマブを推奨用量で Q4W 投与したときの抗腫瘍効果を RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づき評価する。 6. 規模拡大期の投与群：デュルバルマブとトレメリムマブとの併用療法中止後に免疫介在性の有害事象を発現した患者を対象にデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルを評価する。 副次目的

表 82　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	1. 用量漸増期：進行 NSCLC 患者にトレメリムマブとの併用でデュルバルマブを投与したときの抗腫瘍効果を RECIST version 1.1 に基づき評価する。 2. 規模拡大期 A 群：未治療の進行 NSCLC 患者にトレメリムマブとの併用でデュルバルマブを推奨用量で Q4W 投与したときの抗腫瘍効果を RECIST version 1.1 に基づき評価する。 3. 規模拡大期 B 群（同時併用投与）：1 又は 2 回の抗癌治療歴を有する進行 NSCLC 患者にトレメリムマブと同時にデュルバルマブを推奨用量で Q4W 投与したときの抗腫瘍効果を RECIST version 1.1 に基づき評価する。 4. 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）：1 回の治療歴（免疫療法を除く）を有し EGFR 変異又は ALK 再配列を認めない進行非扁平上皮 NSCLC 患者（PD-L1 の有無を問わない）にトレメリムマブと逐次でデュルバルマブを推奨用量で Q4W 投与したときの抗腫瘍効果を RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づき評価する。 5. 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）：非扁平上皮 NSCLC 患者にトレメリムマブと逐次でデュルバルマブを投与したときの安全性プロファイルを評価する。 6. 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）：免疫療法を受けたことのない EGFR 変異又は ALK 再配列を認めない進行非扁平上皮 NSCLC 患者においてトレメリムマブと逐次併用したときにデュルバルマブの活性と相関の可能性のある予測及び／又は予後バイオマーカー候補を評価する。 7. 規模拡大期 C 群：PD-1 又は PD-L1 単剤療法不成功の進行 NSCLC 患者にトレメリムマブとの併用でデュルバルマブを投与したときの抗腫瘍効果を RECIST version 1.1 に基づき評価する。 8. 用量漸増期及び規模拡大期： − 進行 NSCLC 患者を対象にトレメリムマブと併用したときのデュルバルマブの薬物動態を評価する。 − 進行 NSCLC 患者を対象にトレメリムマブと併用したときのデュルバルマブの免疫原性を評価する。 − 進行 NSCLC 患者を対象にデュルバルマブと併用したときのトレメリムマブの薬物動態を評価する。 − 進行 NSCLC 患者を対象にデュルバルマブと併用したときのトレメリムマブの免疫原性を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、規模拡大
選択基準	1. 組織学的に確認された局所進行又は転移性 NSCLC 患者（扁平上皮及び非扁平上皮；国際肺癌学会 Staging Manual in Thoracic Oncology version 7）。 2. 用量漸増期、並びに規模拡大期 A 群及び B 群では、過去に免疫療法（抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4、抗 PD-1、抗 PD-L1 モノクローナル抗体、細胞療法及びがんワクチン療法等［ただしこれらに限定されない］）を受けていない患者。 3. ECOG PS が 0 又は 1 の患者。

表 82　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	4. RECIST version 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者。B 群（逐次併用投与）では、投与開始前に独立中央評価により測定可能病変が確認されていなければならない。過去に放射線照射を受けた病変は、明確に確認でき、RECIST version 1.1 に基づき測定可能であり、サイズ増大の客観的エビデンスがあり、組入れ前に患者が過去のコンピュータ断層撮影スキャンを提供することに同意する場合には標的病変とすることができる。ベースラインの画像による疾患評価は投与開始日 28 日前以内に実施可能である。 5. 用量漸増期：保存腫瘍サンプル（保存腫瘍サンプルがない場合は新鮮腫瘍生検）の採取に書面で同意できる患者。用量漸増期のいずれかの投与群に 7 例目以降に組み入れられた患者は新鮮腫瘍生検を必須とする（D4190C00006 試験の治験実施計画書 4.3.2.2 項参照）。生検は低リスクな方法で安全にアクセス可能な箇所（治験責任［分担］医師の判断に基づく）から優先的に採取し、他に生検に適した箇所がない場合を除き標的病変以外から採取しなければならない。穿刺吸引検体は不可とする。 注：新鮮腫瘍生検が必要な患者はスクリーニング時に生検を行うか、スクリーニング前 3 か月以内に採取した腫瘍サンプルを提供しなければならない（規模拡大期 C 群では、スクリーニング時の新鮮腫瘍生検で採取した組織を提供しなければならない）。 6. 規模拡大期：全ての患者は生検に同意し、スクリーニング時に生検に適した病変を 1 つ以上有していなければならない。生検は低リスクな方法で安全にアクセス可能な箇所（治験責任［分担］医師の判断に基づく）から採取しなければならない。生検を行う腫瘍病変は RECIST version 1.1 に基づく標的病変以外でなければならない。穿刺吸引検体は不可とする。転移骨病変のサンプルは、軟部組織成分が多い場合を除き通常は不可とする。 注：新鮮腫瘍生検が必要な患者はスクリーニング時に生検を行うか、スクリーニング前 3 か月以内に採取した腫瘍サンプルを提供しなければならない（規模拡大期 C 群では、スクリーニング時の新鮮腫瘍生検で採取した組織を提供しなければならない）。 7. 用量漸増期：標準療法に不応若しくは標準療法後に再発、標準療法を辞退、標準療法が忍容不可、又は標準療法に不適応な患者。過去に受けた転移性 NSCLC に対する治療は 3 回以下でなければならない。過去の 3 回の治療には標準療法及び治験薬が含まれる。 8. 規模拡大期：患者は以下のいずれかの群の適格性を満たしていなければならない。 − A 群：未治療で EGFR 変異又は ALK 再配列が陽性の腫瘍を認めない患者。 − PD-L1 発現の有無は投与開始前にスクリーニング中に確認しなければならない。未確認の場合は入手可能な組織の反復アッセイ又は生検により確認できるまで治験薬の投与を開始してはならない。PD-L1 陽性患者及び陰性患者を各 20 例組み入れるた

表 82　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	め、PD-L1 の発現状況によって除外される患者もいる。 注：過去に受けた局所的進行病変に対する白金製剤を含むアジュバント、ネオアジュバント又は根治的化学放射線療法は、治療完了後 6 か月以内に再発（局所又は転移）した場合に限り一次治療とみなす。 – B 群： – 投与開始前に独立中央評価により確認された RECIST version1.1 に基づく測定可能病変が 1 つ以上ある患者。 – 非扁平上皮 NSCLC を有し転移性病変に対する 1 回の白金製剤を含む治療後に画像により進行が確認された、免疫療法を受けたことのない患者。活性型 EGFR 変異又は ALK 再配列が認められる患者は除外する。全ての患者は活性型 EGFR 変異（例：エクソン 19 欠失、又はエクソン 21 L858R、エクソン 21 L861Q、エクソン 18 G719X 又はエクソン 20 S768I 変異）及び ALK 再配列を認めない腫瘍を有することを確認するための検査を受けなければならない。 – 投与開始前に腫瘍組織を中央検査機関が受領していることを確認しなければならない。治験実施施設又は地域のガイドラインで制限されていない限り、組織ブロックの提出が強く推奨される。PD-L1 アッセイの結果が出る前に治験薬の投与を開始してもよい。 注：1) 白金製剤を用いた 2 剤併用化学療法後の維持療法は個別の療法とはみなさない。2) 過去に受けた局所的進行病変に対する白金製剤を含むアジュバント、ネオアジュバント又は根治的化学放射線療法は、治療完了後 6 か月以内に再発（局所又は転移）した場合に限り一次治療とみなす。6 か月を超えて再発した患者は再発に対する白金製剤を用いた化学療法後に進行していなければならない。 – C 群：抗 PD-1 又は抗 PD-L1 単剤療法に難治性又はいずれかによる治療中に再発し、PD により中止基準に該当し、D4190C00006 試験の治験実施計画書 4.1.2 項の 9c に記載の基準を全て満たす患者。 9. 本試験の投与 1 日時点で、中枢神経系転移に対する治療歴のある患者では、無症候性であり、かつ以下を満たしていなければならない。 – 外科手術、放射線療法及び／又はコルチコステロイド投与等（ただしこれらに限定されない）の療法を併用していない。 – デュルバルマブ及びトレメリムマブ投与時点まで神経学的に安定している（治療薬投与前のベースラインより重大な兆候又は症状がない）。 – 放射線療法に関し、以下を満たしている患者： – 定位的放射線治療又はガンマナイフ治療の最終日から治験薬投与開始日までに 14 日以上経過している。 – 全脳放射線療法の最終日から治験薬投与開始日までに 28 日以上経過している。

表 82　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	− コルチコステロイドの最終投与日から治験薬投与開始日までに 14 日以上経過している。 注：軟膜疾患又は脊髄圧迫を有する患者は除外する。
除外基準	1. 癌治療のために化学療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法を併用している患者。癌と関連のない疾患に対するホルモン療法の併用（例：糖尿病のためのインスリン療法、ホルモン補充療法）は許容される。 注：緩和を目的とした孤立性病変の局所治療は許容される（例：局所手術又は放射線療法）。 2. デュルバルマブ又はトレメリムマブの初回投与 28 日以内に何らかの癌治療のための治験薬の投与を受けた患者。C 群の患者は抗 PD-1 又は抗 PD-L1 療法の最終投与日から本試験の治験薬投与開始日までに 14 日以上経過している場合には許容される。 3. 過去の癌治療による毒性が未回復の患者。未回復とは、脱毛症、選択基準に記載の臨床検査値、及び適切な補充療法により安定的に管理されている無症候性の内分泌系有害事象を除き、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 version 4.03 の Grade 0 又は 1 まで回復していないと定義。デュルバルマブ又はトレメリムマブによる悪化とは考えられない不可逆的な毒性（例：難聴）を有する患者の組入れは、メディカルモニターとの協議の上で判断する。 4. 免疫抑制療法を現在投与中、又はデュルバルマブ若しくはトレメリムマブ投与開始日の 14 日以内に投与された患者。コルチコステロイドの鼻腔内投与及び吸入、又は prednisone 10 mg／日若しくは同等以下の生理学的投与量での全身コルチコステロイドを除く。 5. 組入れ時点又は投与開始前 2 年以内に、自己免疫疾患又は炎症性疾患（炎症性腸疾患、憩室症を除く憩室炎、セリアック病、過敏性腸疾患、ウェゲナー症候群等）が確認された患者。脱毛症、白斑、グレーブス病、又は全身治療を必要としない乾癬（投与開始前 3 年以内）を有する患者は組入れ可とする。
症例数	用量漸増期：約 118 例 規模拡大期：約 328 例
治験薬	デュルバルマブ、トレメリムマブ
用法及び用量	<u>用量漸増期</u> 12 か月間又は PD までの期間（図 36）、デュルバルマブ及びトレメリムマブを 10 種類の用法及び用量で静脈内投与した（表 83）。 <u>規模拡大期</u> デュルバルマブ 20 mg/kg とトレメリムマブ 1 mg/kg の併用で Q4W で 4 回投与した後、デュルバルマブ 20 mg/kg を単剤で 9 回投与した。投与期間は合計 12 か月であった（図 37）。この用法及び用量は薬物動態／薬力学、安全性及び予備的臨床効果のバランスを最適化するための投与スケジュールとして選択された。
投与期間	PD 又はその他の中止基準に該当するまで（最長 12 か月）

表 82　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
試験スケジュール	D4190C00006 試験の治験実施計画書 4.2 項、付録 5～11 を参照。
評価項目	主要評価項目 1. 用量漸増期：MTD（DLT 発現例数が投与群の 6 例中 1 例以下である最高用量。MTD が決定できなかった場合は治験実施計画書に規定した各治験薬の最高用量） 2. 用量漸増期、規模拡大期 A 群、B 群（同時併用投与）及び C 群：安全性（有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図） 3. 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）及び C 群：RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく OR 副次評価項目 1. 以下の抗腫瘍効果の評価項目： − 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）及び C 群： − RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく OR − RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価及び独立中央評価に基づく奏効期間、DC 及び PFS、並びに OS − 用量漸増期、規模拡大期 A 群及び B 群（同時併用投与）： − RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価及び独立中央評価（可能な場合）に基づく OR、奏効期間、DC 及び PFS、並びに OS 2. 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）： − 安全性（有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、心電図） 3. 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における予測及び／又は予後バイオマーカー候補に関する評価項目は、以下の組織ベースのタンパク質又は遺伝子発現測定、及び周辺遺伝子シグネチャー（ただしこれらに限定されない）等を中心とする可能性が高い： − 腫瘍微小環境内の腫瘍膜及び腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 発現／分布 − 浸潤免疫細胞関連マーカーの免疫組織化学的検査値（例：CD8） − 適応反応関連の遺伝子発現シグネチャー（例：インターフェロンガンマ及び関連遺伝子） 4. デュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態：各患者の血清中濃度及び C_{max}、AUC、クリアランス、消失半減期の薬物動態パラメータ 5. デュルバルマブ及びトレメリムマブの免疫原性：検知可能な ADA の発現患者数及び発現割合
解析方法	解析対象集団 As-treated 集団： 用量にかかわらず治験薬が 1 回以上投与された全ての患者。

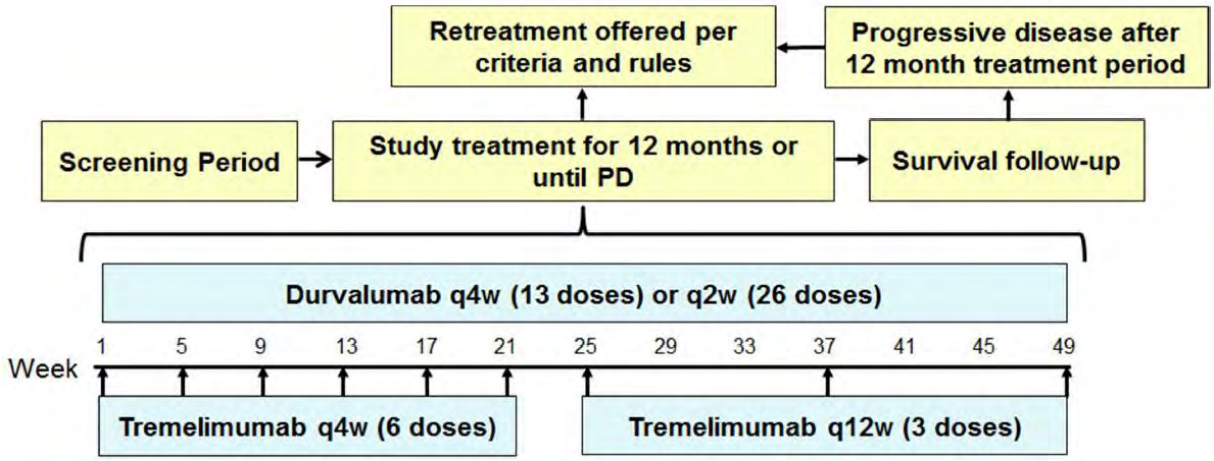
表 82　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	測定可能病変集団： As-treated 集団のうち、ベースラインに測定可能病変が認められデータカットオフ時点で追跡期間が 16 週以上（データカットオフ日の 16 週以上前に治験薬の投与を開始）の患者。 独立中央評価のデータを用いる評価項目ではベースラインの測定可能病変は独立中央評価により評価し、治験責任（分担）医師評価データを用いる評価項目ではベースラインの測定可能病変は治験責任（分担）医師が評価した。 DLT 評価可能集団： 用量漸増期に組み入れられ、治験実施計画書に既定されたデュルバルマブ及びトレメリムマブの投与を受け DLT 評価期間の安全性追跡調査を完了又は DLT 評価期間に DLT を発現した患者。 薬物動態評価可能集団： As-treated 集団のうち、治験薬投与後 1 回以上薬物動態データを収集された患者。 ADA 評価可能集団： As-treated 集団のうち、ベースライン時及び治験薬投与後 1 回以上 ADA データを収集された患者。 <u>解析方法</u> <u>主要評価項目</u> MTD： MTD は DLT 評価可能集団を対象に評価した。用量漸増期に DLT が発現した場合は発現数を用量別及び全体で示した。 安全性： 用量漸増期、並びに規模拡大期 A 群、B 群（同時併用投与）及び C 群： 有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び ECOG PS を含む安全性データは As-treated 集団を対象に、用量漸増期は用量別、併用投与群、及び全体で、規模拡大期は群別及び全体（適宜）で要約した。 B 群（逐次併用投与）では、PD-L1 の状況（PD-L1 高発現及び PD-L1 低発現／陰性）別の安全性解析も実施した。 有効性： 有効性の主要評価項目は、B 群（逐次併用投与）及び C 群の測定可能病変集団における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく ORR であった。ORR は OR（最良総合効果として RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価により CR 又は PR が確定と定義）を示した患者の割合とした。直接確率法を用い ORR の正確な両側 95% CI を算出した。

表 82　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	副次評価項目 有効性： RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく ORR の追加解析を独立中央評価に基づく ORR の解析と同様の方法で実施した。 OS を除くその他の副次評価項目（奏効期間、奏効までの期間、標的病変サイズの変化、DC、SD 期間及び PFS）は RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価（B 群［逐次併用投与］及び C 群）及び治験責任（分担）医師評価に基づき評価した。 奏効期間、奏効までの期間、SD 期間、PFS の中央値及びその 95% CI、並びに 6 か月、9 か月、12 か月時点の無増悪生存割合及びその 95% CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。 OS の中央値及びその 95% CI、並びに 6 か月、9 か月、12 か月時点の生存割合及びその 95% CI も Kaplan-Meier 法を用いて推定した。 安全性： 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）： 用量漸増期、並びに規模拡大期の A 群及び B 群（同時併用投与）の安全性解析と同様の方法で解析を実施した。 免疫原性： 免疫原性は検知可能な抗デュルバルマブ又は抗トレメリムマブ抗体を発現した患者数及び発現割合を要約して記述統計を用いて解析した。 薬物動態： デュルバルマブ及びトレメリムマブの患者毎の濃度の解析は記述統計量とともに投与群別に示した。全ての薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により推定した。ノンコンパートメント解析により推定した薬物動態パラメータの記述統計量を示した。
試験実施施設	9 か国、60 施設
試験期間	2013 年 10 月 25 日～2019 年 9 月 17 日

図 36　デュルバルマブ及びトレメリムマブの投与スケジュール（D4190C00006 試験、用量漸増期）



PD, progressive disease; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks; q12w, every 12 weeks.
D4190C00006 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

表 83　デュルバルマブ及びトレメリムマブの用法及び用量（D4190C00006 試験、用量漸増期）

Cohort [a]	Durvalumab [b]	Tremelimumab [c]	コホートの略語表記
1a	3 mg/kg Q4W	1 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D3 Q4W + T1
2a	10 mg/kg Q4W	1 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D10 Q4W + T1
3a	15 mg/kg Q4W	1 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D15 Q4W + T1
4	20 mg/kg Q4W	1 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D20 Q4W + T1
3b	10 mg/kg Q4W	3 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D10 Q4W + T3
4a	15 mg/kg Q4W	3 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D15 Q4W + T3
5a	20 mg/kg Q4W	3 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D20 Q4W + T3
5	15 mg/kg Q4W	10 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D15 Q4W + T10
8	10 mg/kg Q2W	1 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D10 Q2W + T1
9	10 mg/kg Q2W	3 mg/kg Q4W × 6, then Q12W × 3	D10 Q2W + T3

a　See CSR Appendix 16.1.1, Protocol Amendment 7, Section 3.1.3.4 for Q4W and Q2W modified zone-based designs for intermediate dosing in dose-escalation phase.

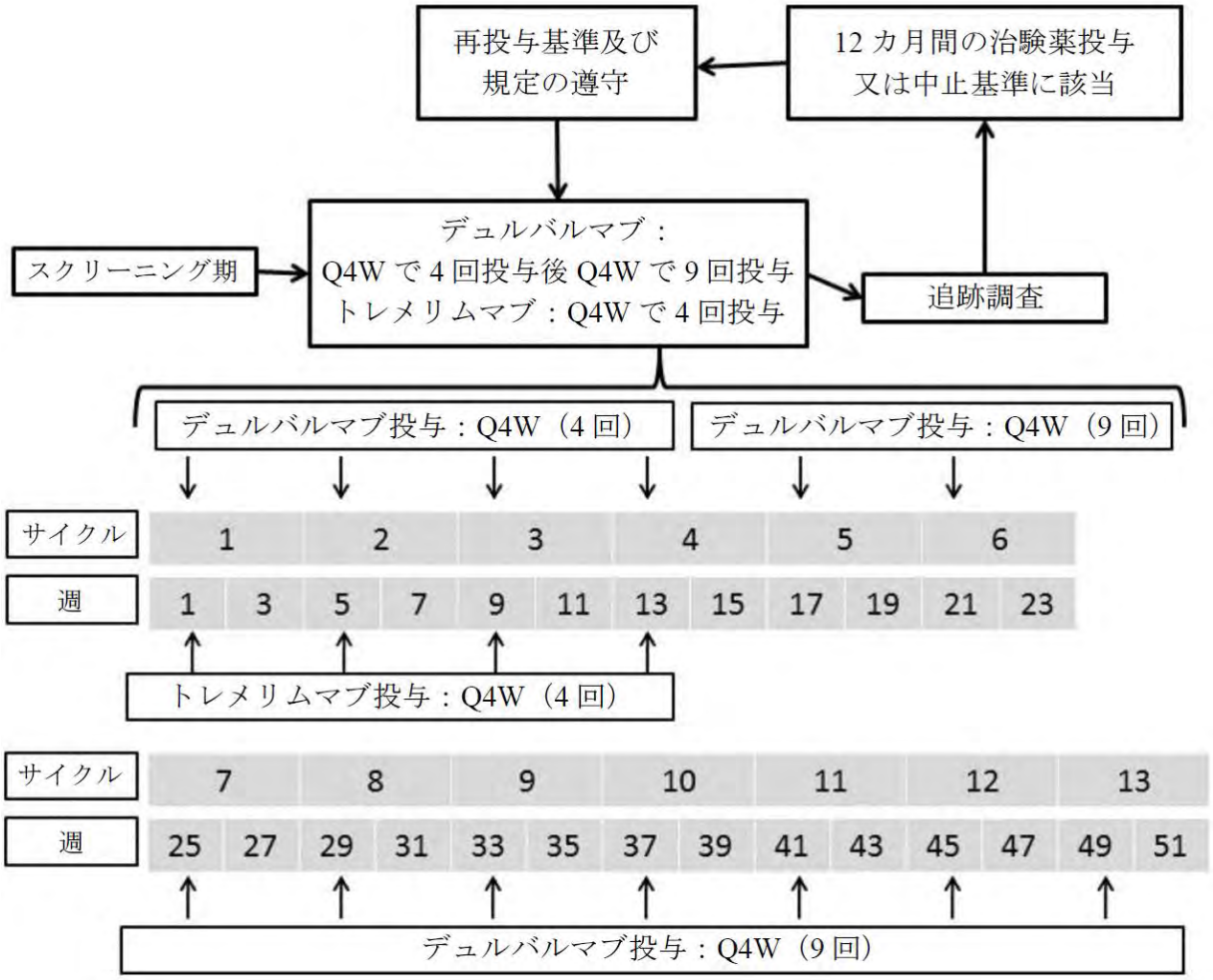
b　Durvalumab was administered Q4W for 13 doses or Q2W for 26 doses.

c　In all dose cohorts, tremelimumab was administered Q4W for 6 doses followed by Q12W for 3 doses.

CSR, clinical study report; D3, durvalumab 3 mg/kg; D10, durvalumab 10 mg/kg; D15, durvalumab 15 mg/kg; D20, durvalumab 20 mg/kg; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; T1, tremelimumab 1 mg/kg; T3, tremelimumab 3 mg/kg; T10, tremelimumab 10 mg/kg.

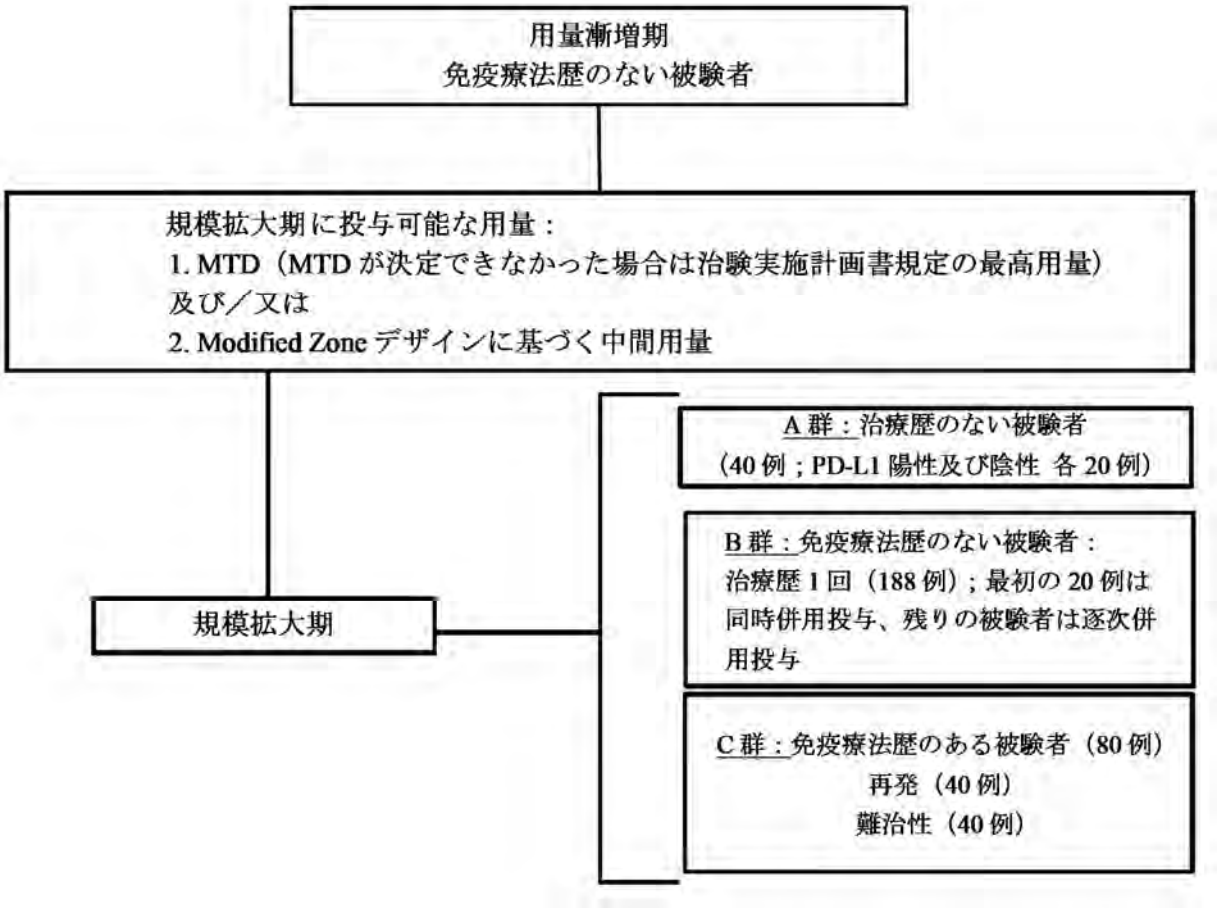
D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 6 から引用

図 37　　規模拡大期及び再投与時のフローチャート（D4190C00006 試験）



Q4W, every 4 weeks.
D4190C00006 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

図 38　　試験のフローチャート（D4190C00006 試験）



MTD, maximum tolerated dose; PD-L1, programmed cell death ligand 1.
D4190C00006 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.4.2 試験成績

2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳

2.7.6.2.4.2.1.1 用量漸増期

用量漸増期の患者の内訳を表 84 に示す。

用量漸増期には 102 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。そのうち治験薬投与を中止した患者は 91 例（89.2%）であり、主な中止理由は有害事象（31.4%）及び PD（30.4%）であった。

全ての患者が試験を中止し、最も多い中止理由は死亡（64.7%）であった。

用量漸増期全体の追跡期間の中央値は 58.1 か月（範囲：0.5～72.7 か月）であり、追跡期間が 12 か月以上の患者の割合は 80.4%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 16 参照）。

用量漸増期に組み入れられ治験薬の投与を受けた全 102 例が As-treated 集団に含まれ、100 例が DLT 評価可能集団に含まれた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 23 参照）。

表 84　　用量別の患者の内訳（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Parameter	Dose Regimen/Cohort										
	D3 Q4W + T1 (N = 3)	D10 Q4W + T1 (N = 3)	D15 Q4W + T1 (N = 18)	D10 Q4W + T3 (N = 3)	D20 Q4W + T1 (N = 18)	D15 Q4W + T3 (N = 14)	D15 Q4W + T10 (N = 9)	D20 Q4W + T3 (N = 6)	D10 Q2W + T1 (N = 17)	D10 Q2W + T3 (N = 11)	Total Escalation (N = 102)
Patients enrolled and treated	3	3	18	3	18	14	9	6	17	11	102
Patient Disposition at End of Treatment											
Patients who completed initial 12 months treatment [a]	0 (0.0%)	1 (33.3%)	2 (11.1%)	1 (33.3%)	3 (16.7%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (17.6%)	0 (0.0%)	11 (10.8%)
Patients who did not complete initial 12 months treatment	3 (100%)	2 (66.7%)	16 (88.9%)	2 (66.7%)	15 (83.3%)	13 (92.9%)	9 (100%)	6 (100%)	14 (82.4%)	11 (100%)	91 (89.2%)
Adverse event	0 (0.0%)	1 (33.3%)	5 (27.8%)	1 (33.3%)	1 (5.6%)	4 (28.6%)	6 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (23.5%)	6 (54.5%)	32 (31.4%)
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (33.3%)	0 (0.0%)	4 (22.2%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	16 (15.7%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigator discretion	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Patient non-compliant with treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Initiation of alternative therapy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Withdrawal of consent [b]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.8%)	1 (9.1%)	7 (6.9%)
Progressive disease	3 (100%)	1 (33.3%)	4 (22.2%)	1 (33.3%)	6 (33.3%)	4 (28.6%)	2 (22.2%)	0 (0.0%)	6 (35.3%)	4 (36.4%)	31 (30.4%)
Protocol violation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Patient request [c]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)

表 84　　用量別の患者の内訳（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Parameter	Dose Regimen/Cohort										
	D3 Q4W + T1 (N = 3)	D10 Q4W + T1 (N = 3)	D15 Q4W + T1 (N = 18)	D10 Q4W + T3 (N = 3)	D20 Q4W + T1 (N = 18)	D15 Q4W + T3 (N = 14)	D15 Q4W + T10 (N = 9)	D20 Q4W + T3 (N = 6)	D10 Q2W + T1 (N = 17)	D10 Q2W + T3 (N = 11)	Total Escalation (N = 102)
Patient Disposition at End of Study											
Patients who discontinued from the study	3 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	14 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	17 (100%)	11 (100%)	102 (100%)
Death	2 (66.7%)	3 (100%)	12 (66.7%)	2 (66.7%)	11 (61.1%)	10 (71.4%)	6 (66.7%)	5 (83.3%)	10 (58.8%)	5 (45.5%)	66 (64.7%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	3 (2.9%)
Withdrawal of consent	1 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)	1 (33.3%)	5 (27.8%)	2 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)	2 (18.2%)	21 (20.6%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (17.6%)	2 (18.2%)	12 (11.8%)

a　Completion of treatment as defined in the protocol.

b　Withdrawal of consent = patient withdrew consent to participate in the study including any and all follow-up visits.

c　Patient request = patient requested to stop study treatment but continued in study for follow-up visits or survival only.

D3, durvalumab 3 mg/kg; D10, durvalumab 10 mg/kg; D15, durvalumab 15 mg/kg; D20, durvalumab 20 mg/kg; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; T1, tremelimumab 1 mg/kg; T3, tremelimumab 3 mg/kg; T10, tremelimumab 10 mg/kg.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 15 から引用

2.7.6.2.4.2.1.2 規模拡大期

規模拡大期の患者の内訳を表 85 に示す。

規模拡大期には 355 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。治験薬投与を中止した患者は全体で 83.7%であり、最も多い中止理由は PD（60.6%）であった。

試験継続中（治験薬投与中又は追跡調査中）の患者はいなかった。試験を中止した患者は 351 例（98.9%）であり、最も多い中止理由は死亡（63.1%）であった。

規模拡大期全体の追跡期間の中央値は 38.7 か月（範囲：0.4～54.7 か月）であり、追跡期間が 12 か月以上の患者は 84.5%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 参照）。

規模拡大期の 5 群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例、B 群［逐次併用投与］213 例、C 群［難治性］38 例、C 群［再発］40 例）の合計 355 例が As-treated 集団に含まれた。

A 群

A 群には 45 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。治験薬投与を中止した患者は 38 例（84.4%）であり、最も多い中止理由は PD（53.3%）で、死亡は 1 例（2.2%）であった。治験実施計画書からの逸脱又は追跡不能が理由で治験薬投与を中止した患者はいなかった。ほとんどの患者（97.8%）が試験を中止し、最も多い中止理由は死亡（53.3%）であった。

A 群の追跡期間の中央値は 41.2 か月（範囲：0.4～54.7 か月）であり、追跡期間が 6 か月以上の患者は 75.6%、9 か月以上の患者は 75.6%、12 か月以上の患者は 71.1%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 参照）。

A 群に組み入れられた全 45 例が As-treated 集団に含まれた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 24 参照）。

B 群（同時併用投与）

B 群（同時併用投与）には 19 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。全ての患者が治験薬投与を中止し、最も多い中止理由は PD（68.4%）であり、死亡は 3 例（15.8%）であった。治験実施計画書からの逸脱又は追跡不能のため治験薬投与を中止した患者はいなかった。全ての患者が試験を中止し、最も多い中止理由は死亡（78.9%）であった。

B 群（同時併用投与）の追跡期間の中央値は 49.6 か月（範囲：1.6～52.0 か月）であり、追跡期間が 6 か月以上の患者は 94.7%、9 か月以上の患者は 89.5%、12 か月以上の患者は 84.2%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 参照）。

B 群（同時併用投与）に組み入れられた全 19 例が As-treated 集団に含まれた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 24 参照）。

B 群（逐次併用投与）

B 群（逐次併用投与）には 213 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。治験薬投与を中止した患者は 168 例（78.9%）であり、最も多い中止理由は PD（58.7%）で、死亡は 15 例（7.0%）であった。治験実施計画書からの逸脱又は追跡不能のため治験薬投与を中止した患者はいなかった。ほとんどの患者（98.6%）が試験を中止し、最も多い中止理由は死亡（59.2%）であった。

B 群（逐次併用投与）の追跡期間の中央値は 37.7 か月（範囲：0.5～46.0 か月）であり、追跡期間が 6 か月以上の患者は 91.5%、9 か月以上の患者は 88.7%、12 か月以上の患者は 88.3%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 参照）。

B 群（逐次併用投与）に組み入れられた全 213 例が As-treated 集団に含まれた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 24 参照）。

C 群（難治性）

C 群（難治性）には 38 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。治験薬投与を中止した患者は 35 例（92.1%）であり、最も多い中止理由は PD（76.3%）で、死亡は 2 例（5.3%）であった。治験実施計画書からの逸脱又は追跡不能のため治験薬投与を中止した患者はいなかった。全ての患者が試験を中止し、最も多い中止理由は死亡（73.7%）であった。

C 群（難治性）の追跡期間の中央値は 43.6 か月（範囲：1.7～51.7 か月）であり、追跡期間が 6、9 及び 12 か月以上の患者はいずれも 81.6%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 参照）。

C 群（難治性）に組み入れられた全 38 例が As-treated 集団に含まれた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 24 参照）。

C 群（再発）

C 群（再発）には 40 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた。治験薬投与を中止した患者は 37 例（92.5%）であり、最も多い中止理由は PD（60.0%）で、死亡は 3 例（7.5%）であった。治験実施計画書からの逸脱又は追跡不能のため治験薬投与を中止した患者はいなかった。全ての患者が試験を中止し、最も多い中止理由は死亡（77.5%）であった。

C 群（再発）の追跡期間の中央値は 41.2 か月（範囲：0.7～49.7 か月）であり、追跡期間が 6 か月以上の患者は 85.0%、9 及び 12 か月以上の患者はそれぞれ 82.5%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 参照）。

C 群（再発）に組み入れられた全 40 例が As-treated 集団に含まれた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 24 参照）。

表 85　　患者の内訳（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameter	Expansion Cohort A (N = 45)	Expansion Cohort B Co-administration (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Expansion Cohort C (Refractory) (N = 38)	Expansion Cohort C (Relapsed) (N = 40)	Total Expansion (N = 355)
Patients enrolled and treated	45	19	213	38	40	355
Patient Disposition at End of Treatment						
Patients who completed initial 12 months treatment [a]	7 (15.6%)	0 (0.0%)	45 (21.1%)	3 (7.9%)	3 (7.5%)	58 (16.3%)
Patients who did not complete initial 12 months treatment	38 (84.4%)	19 (100%)	168 (78.9%)	35 (92.1%)	37 (92.5%)	297 (83.7%)
Adverse event	6 (13.3%)	1 (5.3%)	19 (8.9%)	1 (2.6%)	5 (12.5%)	32 (9.0%)
Death	1 (2.2%)	3 (15.8%)	15 (7.0%)	2 (5.3%)	3 (7.5%)	24 (6.8%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigator discretion	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	3 (0.8%)
Patient non-compliant with treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Initiation of alternative therapy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Withdrawal of consent [b]	6 (13.3%)	1 (5.3%)	6 (2.8%)	3 (7.9%)	4 (10.0%)	20 (5.6%)
Progressive disease	24 (53.3%)	13 (68.4%)	125 (58.7%)	29 (76.3%)	24 (60.0%)	215 (60.6%)
Protocol violation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Patient request [c]	1 (2.2%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Patients who remain on initial treatment as of DCO [d]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 85　　患者の内訳（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameter	Expansion Cohort A (N = 45)	Expansion Cohort B Co-administration (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Expansion Cohort C (Refractory) (N = 38)	Expansion Cohort C (Relapsed) (N = 40)	Total Expansion (N = 355)
Patient Disposition at End of Study						
Patients who discontinued from study	44 (97.8%)	19 (100%)	210 (98.6%)	38 (100%)	40 (100%)	351 (98.9%)
Death	24 (53.3%)	15 (78.9%)	126 (59.2%)	28 (73.7%)	31 (77.5%)	224 (63.1%)
Lost to follow-up	1 (2.2%)	0 (0.0%)	6 (2.8%)	1 (2.6%)	1 (2.5%)	9 (2.5%)
Withdrawal of consent	15 (33.3%)	3 (15.8%)	26 (12.2%)	6 (15.8%)	6 (15.0%)	56 (15.8%)
Other	4 (8.9%)	1 (5.3%)	52 (24.4%)	3 (7.9%)	2 (5.0%)	62 (17.5%)

a　Completion of treatment as defined in the protocol.

b　Withdrawal of consent = patient withdrew consent to participate in the study including any and all follow-up visits.

c　Patient request = patient requested to stop study treatment but continued in study for follow-up visits or survival only.

d　DCO = Data cut-off date (19 November 2019) is the final database lock date.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

2.7.6.2.4.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.6.2.4.2.2.1 用量漸増期

トレメリムマブの用量別に併合した用量漸増期の投与群の人口統計学的特性及び基準値の特性を表 86 に示す。

トレメリムマブの用量別に併合した各投与群（As-treated 集団）の年齢の中央値は 65.0～67.0 歳であった。T1 群及び T10 群では男女比は類似しており、T3 群では男性（64.7%）の方が多かった。全群で患者のほとんどが白人（93.1%）、非ヒスパニック／ラテン系（97.1%）、元喫煙者（79.4%）及び 1 日 10 箱を超える喫煙歴を有する患者（91.3%）であった。ベースライン時の ECOG PS は全ての患者で 0 又は 1 であり、ECOG PS が 1 の患者が過半数（67.6%）であった。

用量漸増期（As-treated 集団）の初回診断時から試験組入れ時までの期間の中央値は 17.0 か月（範囲：1.1～128.2 か月）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 27 参照）。初回診断時（68.6%）及び試験組入れ時（98.0%）ともに、各群の患者の疾患は主にステージ IV であった。組織学的に、ほとんどの患者（90.2%）で非扁平上皮 NSCLC が認められた。ALK 再配列は 1 例（1.0%）、EGFR 変異は 14 例（13.7%）、*KRAS* 変異は 16 例（15.7%）に認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 27 参照）。

表 86　トレメリムマブの用量別の人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Parameter	Escalation D10-20 Q4/2W + T1 (N = 56)	Escalation D10-20 Q4/2W + T3 (N = 34)	Escalation D15 Q4W + T10 (N = 9)	Total Escalation (N = 102)
Age (years)				
n	56	34	9	102
Mean (SD)	65.7 (8.1)	64.2 (12.2)	63.7 (7.3)	65.3 (9.6)
Median	67.0	67.0	65.0	67.0
(Min, Max)	(43, 78)	(22, 86)	(54, 77)	(22, 86)
< 50	3 (5.4%)	4 (11.8%)	0 (0.0%)	7 (6.9%)
≥ 50 to < 65	13 (23.2%)	10 (29.4%)	4 (44.4%)	27 (26.5%)
≥ 65 to < 75	34 (60.7%)	16 (47.1%)	4 (44.4%)	56 (54.9%)
≥ 75	6 (10.7%)	4 (11.8%)	1 (11.1%)	12 (11.8%)
< 65	16 (28.6%)	14 (41.2%)	4 (44.4%)	34 (33.3%)
≥ 65	40 (71.4%)	20 (58.8%)	5 (55.6%)	68 (66.7%)
Sex				
n	56	34	9	102
Female	28 (50.0%)	12 (35.3%)	5 (55.6%)	47 (46.1%)
Male	28 (50.0%)	22 (64.7%)	4 (44.4%)	55 (53.9%)
Race [a]				
n	56	34	9	102
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	2 (3.6%)	3 (8.8%)	0 (0.0%)	5 (4.9%)

表 86　トレメリムマブの用量別の人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Parameter	Escalation D10-20 Q4/2W + T1 (N = 56)	Escalation D10-20 Q4/2W + T3 (N = 34)	Escalation D15 Q4W + T10 (N = 9)	Total Escalation (N = 102)
Black or African American	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
White	53 (94.6%)	30 (88.2%)	9 (100%)	95 (93.1%)
Other	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
Ethnicity				
n	56	34	9	102
Hispanic or Latino	2 (3.6%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)
Not Hispanic or Latino	54 (96.4%)	33 (97.1%)	9 (100%)	99 (97.1%)
Weight (kg)				
n	56	34	9	102
Mean (SD)	72.20 (16.5)	74.67 (14.3)	76.57 (22.3)	73.40 (16.2)
Median	69.4	75.2	71.6	71.0
(Min, Max)	(35.5, 104.6)	(52.5, 100.7)	(52.0, 113.1)	(35.5, 113.1)
Height (cm)				
n	56	34	9	102
Mean (SD)	167.21 (8.5)	167.71 (10.3)	169.07 (10.4)	167.46 (9.2)
Median	167.3	168.8	170.6	167.6
(Min, Max)	(154.9, 190.5)	(151.0, 193.0)	(154.9, 182.9)	(151.0, 193.0)
ECOG status [b]				
n	56	34	9	102
0	21 (37.5%)	11 (32.4%)	1 (11.1%)	33 (32.4%)
1	35 (62.5%)	23 (67.6%)	8 (88.9%)	69 (67.6%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Smoking history				
n	56	34	9	102
Current smoker	2 (3.6%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)	4 (3.9%)
Former smoker	47 (83.9%)	24 (70.6%)	8 (88.9%)	81 (79.4%)
Never smoked	7 (12.5%)	8 (23.5%)	1 (11.1%)	17 (16.7%)
Number of packs/year				
n	46	24	8	80
Mean (SD)	42.2 (29.6)	41.7 (20.4)	40.1 (18.0)	41.9 (25.5)
Median	33.0	40.0	40.0	37.5
(Min, Max)	(2, 140)	(6, 104)	(18, 60)	(2, 140)
≤ 10 pack years	6 (13.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	7 (8.8%)

表 86　トレメリムマブの用量別の人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Parameter	Escalation D10-20 Q4/2W + T1 (N = 56)	Escalation D10-20 Q4/2W + T3 (N = 34)	Escalation D15 Q4W + T10 (N = 9)	Total Escalation (N = 102)
> 10 pack years	40 (87.0%)	23 (95.8%)	8 (100%)	73 (91.3%)

a Each race category counts patients who selected only that category.

b ECOG Baseline Status: 0 = Asymptomatic; 1 = Symptomatic but completely ambulatory; 2 = Ambulatory but unable to work.

D10-20, durvalumab 10-20 mg/kg; D15, durvalumab 15 mg/kg; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; max, maximum; min, minimum; Q4W, every 4 weeks; Q4/2W, every 4 weeks or every 2 weeks; SD, standard deviation; T1, tremelimumab 1 mg/kg; T3, tremelimumab 3 mg/kg; T10, tremelimumab 10 mg/kg.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 25 から引用

2.7.6.2.4.2.2.2　規模拡大期

規模拡大期の人口統計学的特性及び基準値の特性を表 87 に、ベースライン時の疾患特性を表 88 に示す。

規模拡大期（As-treated 集団）の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：35～87 歳）であり、患者は主に男性（60.0%）、白人（74.2%）、非ヒスパニック／ラテン系（95.1%）であった。患者のほとんどは元喫煙者（71.8%）及び 1 日 10 箱を超える喫煙歴を有する患者（84.0%）であった。ベースライン時の ECOG PS はほとんどの患者で 0（27.0%）又は 1（72.7%）であった。

規模拡大期（As-treated 集団）の初回診断時から試験組入れ時までの期間の中央値は 11.6 か月（範囲：0.8～226.4 か月）であり、患者の疾患は主にステージ IV（初回診断時 66.8%、試験組入れ時 94.1%）であった。規模拡大期全体で非扁平上皮 NSCLC が 91.3%の患者に認められた。*KRAS* 変異は 77 例（21.7%）の患者に認められた。ALK 再配列は認められず、EGFR 変異は 4 例（1.1%）に認められた。

A 群

A 群（As-treated 集団）の人口統計学的特性及び基準値の特性は規模拡大期全体と同様であった。

A 群（As-treated 集団）のベースライン時の疾患特性は、初回診断時から試験組入れ時までの期間の中央値が短かったことを除き（A 群 2.6 か月、規模拡大期全体 11.6 か月；未治療であった患者数の差であると考えられる）、規模拡大期全体と同様であった。

B 群（同時併用投与）

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）の人口統計学的特性及び基準値の特性は、女性の割合が高いことを除き（女性 63.2%、男性 36.8%）、規模拡大期全体と同様であった。

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）のベースライン時の疾患特性は、規模拡大期全体と同様であった。

B 群（逐次併用投与）

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）の人口統計学的特性及び基準値の特性は規模拡大期全体と同様であった。

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）のベースライン時の疾患特性は、規模拡大期全体と同様であった。

C 群（難治性）

C 群（難治性）（As-treated 集団）の人口統計学的特性及び基準値の特性は、年齢の中央値（69.0 歳）及び ECOG PS が 1 の患者の割合（84.2%）が高いことを除き、規模拡大期全体と同様であった。

C 群（難治性）（As-treated 集団）のベースライン時の疾患特性は、初回診断時から試験組入れ時までの期間の中央値が長かったことを除き（C 群［難治性］21.4 か月、規模拡大期全体 11.6 か月；疾患の状態の差であると考えられる）、規模拡大期全体と同様であった。

C 群（再発）

C 群（再発）（As-treated 集団）の人口統計学的特性及び基準値の特性は、規模拡大期全体と同様であった。

C 群（再発）（As-treated 集団）のベースライン時の疾患特性は、初回診断時から試験組入れ時までの期間の中央値が長かったことを除き（C 群［再発］20.4 か月、規模拡大期全体 11.6 か月；疾患の状態の差であると考えられる）、規模拡大期全体と同様であった。

表 87　規模拡大期における人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameter	Expansion Cohort A (N = 45)	Expansion Cohort B Co-admin (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Expansion Cohort C Refractory (N = 38)	Expansion Cohort C Relapsed (N = 40)	Total Expansion (N = 355)
Age (years)						
n	45	19	213	38	40	355
Mean (SD)	68.4 (8.3)	62.8 (10.5)	61.2 (10.4)	66.5 (8.2)	62.3 (8.0)	62.9 (10.0)
Median	68.0	66.0	61.0	69.0	62.5	64.0
(Min, Max)	(47, 87)	(37, 78)	(35, 81)	(45, 79)	(44, 76)	(35, 87)
< 50	1 (2.2%)	2 (10.5%)	28 (13.1%)	2 (5.3%)	2 (5.0%)	35 (9.9%)
≥ 50 to < 65	10 (22.2%)	7 (36.8%)	98 (46.0%)	13 (34.2%)	23 (57.5%)	151 (42.5%)
≥ 65 to < 75	25 (55.6%)	9 (47.4%)	69 (32.4%)	17 (44.7%)	13 (32.5%)	133 (37.5%)
≥ 75	9 (20.0%)	1 (5.3%)	18 (8.5%)	6 (15.8%)	2 (5.0%)	36 (10.1%)
< 65	11 (24.4%)	9 (47.4%)	126 (59.2%)	15 (39.5%)	25 (62.5%)	186 (52.4%)
≥ 65	34 (75.6%)	10 (52.6%)	87 (40.8%)	23 (60.5%)	15 (37.5%)	169 (47.6%)

表 87　規模拡大期における人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameter	Expansion Cohort A (N = 45)	Expansion Cohort B Co-admin (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Expansion Cohort C Refractory (N = 38)	Expansion Cohort C Relapsed (N = 40)	Total Expansion (N = 355)
Sex						
n	45	19	213	38	40	355
Female	21 (46.7%)	12 (63.2%)	80 (37.6%)	12 (31.6%)	17 (42.5%)	142 (40.0%)
Male	24 (53.3%)	7 (36.8%)	133 (62.4%)	26 (68.4%)	23 (57.5%)	213 (60.0%)
Race [a]						
n	45	19	206	38	37	345
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	2 (4.4%)	0 (0.0%)	64 (31.1%)	2 (5.3%)	3 (8.1%)	71 (20.6%)
Black or African American	1 (2.2%)	1 (5.3%)	2 (1.0%)	1 (2.6%)	2 (5.4%)	7 (2.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	2 (0.6%)
White	42 (93.3%)	17 (89.5%)	133 (64.6%)	34 (89.5%)	30 (81.1%)	256 (74.2%)
Other	0 (0.0%)	1 (5.3%)	6 (2.9%)	1 (2.6%)	1 (2.7%)	9 (2.6%)
Ethnicity						
n	45	18	206	37	38	344
Hispanic or Latino	2 (4.4%)	1 (5.6%)	12 (5.8%)	1 (2.7%)	1 (2.6%)	17 (4.9%)
Not Hispanic or Latino	43 (95.6%)	17 (94.4%)	194 (94.2%)	36 (97.3%)	37 (97.4%)	327 (95.1%)
Weight (kg)						
n	45	19	213	38	40	355
Mean (SD)	73.29 (15.2)	77.18 (15.9)	71.01 (15.7)	76.20 (18.6)	74.49 (15.8)	72.58 (16.1)
Median	74.10	77.30	69.00	76.95	76.55	71.00
(Min, Max)	(45.6, 99.1)	(46.9, 107.2)	(38.0, 125.1)	(45.0, 113.6)	(42.7, 117.2)	(38.0, 125.1)
Height (cm)						
n	45	19	212	38	40	354
Mean (SD)	168.70 (10.0)	168.44 (7.7)	168.27 (10.2)	169.45 (9.1)	169.40 (11.3)	168.59 (10.0)
Median	169.0	170.0	168.6	170.8	168.8	169.2
(Min, Max)	(142.2, 186.0)	(153.0, 181.4)	(139.4, 198.0)	(143.9, 183.5)	(147.3, 193.0)	(139.4, 198.0)

表 87　規模拡大期における人口統計学的特性及び基準値の特性（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameter	Expansion Cohort A (N = 45)	Expansion Cohort B Co-admin (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Expansion Cohort C Refractory (N = 38)	Expansion Cohort C Relapsed (N = 40)	Total Expansion (N = 355)
ECOG status [b]						
n	45	19	213	38	40	355
0	11 (24.4%)	7 (36.8%)	61 (28.6%)	6 (15.8%)	11 (27.5%)	96 (27.0%)
1	34 (75.6%)	12 (63.2%)	151 (70.9%)	32 (84.2%)	29 (72.5%)	258 (72.7%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Smoking history						
n	45	19	212	38	40	354
Current smoker	6 (13.3%)	2 (10.5%)	23 (10.8%)	4 (10.5%)	8 (20.0%)	43 (12.1%)
Former smoker	34 (75.6%)	16 (84.2%)	150 (70.8%)	29 (76.3%)	25 (62.5%)	254 (71.8%)
Never smoked	5 (11.1%)	1 (5.3%)	39 (18.4%)	5 (13.2%)	7 (17.5%)	57 (16.1%)
Number of packs/year						
n	40	17	167	33	31	288
Mean (SD)	37.0 (29.6)	31.6 (28.9)	34.6 (22.7)	33.2 (25.4)	30.6 (18.5)	34.2 (24.0)
Median	30.0	30.0	30.0	30.0	35.0	30.0
(Min, Max)	(1, 126)	(1, 88)	(0, 105)	(5, 102)	(1, 62)	(0, 126)
≤ 10 pack years	7 (17.5%)	7 (41.2%)	18 (10.8%)	7 (21.2%)	7 (22.6%)	46 (16.0%)
> 10 pack years	33 (82.5%)	10 (58.8%)	149 (89.2%)	26 (78.8%)	24 (77.4%)	242 (84.0%)

a Each race category counts patients who selected only that category.

b ECOG Baseline Status: 0 = Asymptomatic; 1 = Symptomatic but completely ambulatory; 2 = Ambulatory but unable to work.

Note: ECOG status 2 was an exclusion criteria per Protocol Amendment 7.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; max, maximum; min, minimum; SD, standard deviation.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 26 から引用

表 88　　規模拡大期におけるベースライン時の疾患特性（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameter	Expansion Cohort A (N = 45)	Expansion Cohort B Co-administration (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Expansion Cohort C (Refractory) (N = 38)	Expansion Cohort C (Relapsed) (N = 40)	Total Expansion (N = 355)
Time from initial diagnosis to study entry (months)						
n	45	19	213	38	40	355
Mean (SD)	10.7 (17.0)	32.0 (47.0)	14.8 (15.8)	31.7 (32.4)	30.6 (35.7)	18.8 (24.7)
Median	2.6	13.2	9.5	21.4	20.4	11.6
(Min, Max)	(0.8, 67.0)	(3.8, 183.8)	(2.0, 124.4)	(5.2, 189.8)	(7.2, 226.4)	(0.8, 226.4)
Stage at initial diagnosis						
0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
I	4 (8.9%)	2 (10.5%)	7 (3.3%)	4 (10.5%)	0 (0.0%)	17 (4.8%)
II	2 (4.4%)	1 (5.3%)	16 (7.5%)	10 (26.3%)	5 (12.5%)	34 (9.6%)
IIIa	3 (6.7%)	3 (15.8%)	20 (9.4%)	5 (13.2%)	3 (7.5%)	34 (9.6%)
IIIb	1 (2.2%)	0 (0.0%)	24 (11.3%)	0 (0.0%)	5 (12.5%)	30 (8.5%)
IV	35 (77.8%)	13 (68.4%)	144 (67.6%)	18 (47.4%)	27 (67.5%)	237 (66.8%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
Stage at study entry						
I	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
II	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
IIIa	1 (2.2%)	1 (5.3%)	6 (2.8%)	4 (10.5%)	0 (0.0%)	12 (3.4%)
IIIb	1 (2.2%)	0 (0.0%)	7 (3.3%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	9 (2.5%)
IV	43 (95.6%)	18 (94.7%)	200 (93.9%)	33 (86.8%)	40 (100%)	334 (94.1%)
Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 88　　規模拡大期におけるベースライン時の疾患特性（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameter	Expansion Cohort A (N = 45)	Expansion Cohort B Co-administration (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Expansion Cohort C (Refractory) (N = 38)	Expansion Cohort C (Relapsed) (N = 40)	Total Expansion (N = 355)
Histology						
Non-squamous	33 (73.3%)	17 (89.5%)	212 (99.5%)	31 (81.6%)	31 (77.5%)	324 (91.3%)
Squamous	12 (26.7%)	2 (10.5%)	1 (0.5%)	7 (18.4%)	9 (22.5%)	31 (8.7%)
EGFR mutation positive	2 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)	1 (2.5%)	4 (1.1%)
ALK rearrangement positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
KRAS mutation positive	9 (20.0%)	9 (47.4%)	44 (20.7%)	7 (18.4%)	8 (20.0%)	77 (21.7%)

ALK, anaplastic lymphoma kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; *KRAS*, v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; max, maximum; min, minimum; SD, standard deviation.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 28 から引用

2.7.6.2.4.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.4.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.2.4.2.3.1.1 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく客観的奏効（OR）

規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく OR を表 89 に示す。

規模拡大期 B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく ORR は 16.9%（36/213 例、95% CI：12.1～22.6%）であった。

表 89 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく客観的奏効（OR）（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameters	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)
ORR, n (%) (95% CI)	36 (16.9%) (12.1% - 22.6%)
Best Overall Response, n (%)	
CR	3 (1.4%)
PR	33 (15.5%)
SD	73 (34.3%)
Unconfirmed PR	2 (0.9%)
PD	83 (39.0%)
Non-evaluable	21 (9.9%)

CI, confidence interval; CR, complete response; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 33 から引用

2.7.6.2.4.2.3.1.2 規模拡大期 C 群における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく客観的奏効（OR）

規模拡大期 C 群における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく OR を表 90 に示す。

規模拡大期 C 群（難治性）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく ORR は 5.3%（2/38 例、95% CI：0.6～17.7%）であった。

表 90　規模拡大期 C 群における RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく客観的奏効（OR）（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Parameters	Expansion Cohort C Refractory (N = 38)	Expansion Cohort C Relapsed (N = 40)
ORR, n (%) (95% CI)	2 (5.3%) (0.6% - 17.7%)	0 (0.0%) (0.0% - 8.8%)
Best Overall Response, n (%)		
CR	1 (2.6%)	0 (0.0%)
PR	1 (2.6%)	0 (0.0%)
SD	9 (23.7%)	16 (40.0%)
Unconfirmed PR	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PD	20 (52.6%)	21 (52.5%)
Non-evaluable	7 (18.4%)	3 (7.5%)

Total escalation includes 3 patients treated with D3 mg/kg (Q4W) + T 1 mg/kg not displayed in combined dose levels.

CI, confidence interval; CR, complete response; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; Q4W, every 4 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease; T1, tremelimumab 1 mg/kg.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 34 から引用

2.7.6.2.4.2.3.2　副次評価項目

2.7.6.2.4.2.3.2.1　用量漸増期

治験責任（分担）医師評価による客観的奏効（OR）

用量漸増期（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく ORR は 16.7%（17/102 例、95% CI：10.0～25.3%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 35 参照）。トレメリムマブの用量別に併合した投与群では、D10-20 Q4/2W + T3 群及び D15 Q4W + T10 群で CR は認められなかった。トレメリムマブ増量による ORR への明らかな影響は認められなかった。また、用量漸増期に認められた 2 例の CR は、いずれも T1 群（D15 Q4W + T1 群及び D20 Q4W + T1 群）であった。

奏効までの期間及び奏効期間

用量漸増期（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく奏効までの期間の中央値は 7.1 週（範囲：6.7～25.6 週）であり、中央値 58.05 か月（範囲：0.5～72.7 か月）の追跡期間後の奏効期間の中央値は 126.1 週であった。奏効例のうち、奏効期間が 16 週以上であった割合は 82.4%、24 週以上は 58.8%であった。データカットオフ時点では、奏効例の 58.8%（10/17 例）で奏効が持続していた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 16 及び表 36 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群では、奏効までの期間の中央値は 7.1～7.3 週であったが、T10 群の奏効例は 1 例のみであったため、他群との比較は困難であった。奏効期間 16 週以上の奏効例及び奏効期間 24 週以上の奏効例の割合はいずれも、T1 群の方が T3 群よりも高

かったが、データカットオフ時点で奏効が持続していた患者の割合は両群で同程度であった（T1群 55.6%、T3 群 57.1%）（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 36 参照）。

標的病変サイズのベースラインからの変化（腫瘍縮小）

用量漸増期（As-treated 集団）102 例のうち 90 例では、ベースライン時点及びベースライン後の観察時点（1 時点以上）で治験責任（分担）医師評価に基づく標的病変が認められた。RECIST version 1.1 を用いて評価した腫瘍縮小は、トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群で認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.1 参照）。

ベースラインの疾病状況を表す代用マーカーとして、RECIST version 1.1 を用いて評価した標的病変の直径の合計を用いた。用量漸増期（As-treated 集団）では、治験責任（分担）医師評価に基づき評価した標的病変の直径の合計の中央値は 63.0 mm（範囲：11.0～225.0 mm）であった。治験責任（分担）医師評価に基づき評価した標的病変サイズのベースラインからの最大変化率の中央値は、–2.7%（範囲：–100.0～93.5%）であったが、デュルバルマブの用量と病変サイズの変化に明らかな相関は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.1 参照）。トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群では、標的病変の直径の合計の中央値は 61.5～69.3 mm であった。ベースラインからの最大変化率の中央値は、T1 群で–0.8%、T3 群で–5.2%、T10 群で–2.8%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.1 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

用量漸増期（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく DCR は 47.1%（95% CI：37.1～57.2%）であり、16 週以上の DCR は 40.2%、24 週以上の DCR は 33.3%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 37 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群では、DCR の範囲は 50.0%（T1 群及び T3 群）～33.3%（T10 群）であった。投与群間に重要な相違は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 37 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

用量漸増期（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS の中央値は、2.6 か月（95% CI：1.7～4.8 か月）であった。無増悪生存割合は、6 か月時点で 33.4%、12 か月時点で 17.3%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 38 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群では、PFS の中央値は T1 群で 2.8 か月、T3 群で 4.6 か月、T10 群で 1.6 か月であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 38 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 58.05 か月（範囲：0.5～72.7 か月）の追跡期間で、用量漸増期（As-treated 集団）の OS の中央値は 14.6 か月であった（95% CI：8.7～23.0 か月）。また、生存割合は、6 か月時点で 69.6%、9 か月時点で 58.5%、12 か月時点で 53.2%、18 か月時点で 43.9%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 16 及び表 39 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群では、OS の中央値は T1 群で 14.6 か月、T3 群で 16.7 か月、T10 群で 10.3 か月であった。6 か月時点、9 か月時点、12 か月時点及び 18 か月時点の生存割合は投与群間で差が見られたが、例数が少なく評価困難であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 39 参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2.2 規模拡大期 A 群

治験責任（分担）医師評価に基づく客観的奏効（OR）

A 群（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく ORR は 15.6%（7/45 例、95% CI：6.5～29.5%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書 表 40 参照）。

奏効までの期間及び奏効期間

A 群（As-treated 集団）では、治験責任（分担）医師評価に基づく奏効までの期間の中央値は 7.3 週（範囲：7.0～31.4 週）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 42 参照）。

中央値 41.2 か月（範囲：0.4～54.7 か月）の追跡期間後の奏効期間の中央値は 24.4 週（95% CI: 14.9 週～推定不能）であった。奏効例のうち、奏効期間が 16 週以上であった割合は 85.7%、24 週以上は 71.4%であった。奏効例の 1 例（14.3%）で奏効が持続していた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 及び表 42 参照）。

標的病変サイズのベースラインからの変化（腫瘍縮小）

A 群（As-treated 集団）45 例のうち 39 例では、ベースライン時点及びベースライン後の観察時点（1 時点以上）で治験責任（分担）医師評価に基づく標的病変が認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

A 群（As-treated 集団）では、治験責任（分担）医師評価に基づき評価した標的病変の直径の合計の中央値は 67.0 mm（範囲：17.0～241.0 mm）で、ベースラインからの最大変化率の中央値は–5.8%（範囲：–88.9～45.0%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

A 群（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく DCR は 57.8%（26/45 例、95% CI：42.2～72.3%）であった。16 週以上の DCR は 46.7%、24 週以上の DCR は 31.1%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 44 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

A 群（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS の中央値は 3.5 か月（95% CI：1.7～7.2 か月）であった。無増悪生存割合は、6 か月時点で 38.8%、12 か月時点で 6.6%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 46 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 41.2 か月の追跡期間（範囲：0.4～54.7 か月）では、A 群（As-treated 集団）の OS の中央値は 22.1 か月（95% CI：14.0～29.8 か月）であった。生存割合は、6 か月時点で 83.6%、9 か月時点で 74.7%、12 か月時点で 71.6%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 及び表 47 参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2.3 規模拡大期 B 群（同時併用投与）

治験責任（分担）医師評価に基づく客観的奏効（OR）

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）19 例では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく OR は認められなかった。最良総合効果は、SD が 9 例（47.4%）に認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 40 参照）。

奏効までの期間及び奏効期間

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）19 例では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく OR は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 40 参照）。

標的病変サイズのベースラインからの変化（腫瘍縮小）

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）19 例のうち 14 例で、ベースライン時点及びベースライン後の観察時点（1 時点以上）で治験責任（分担）医師評価に基づく標的病変が認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）では、治験責任（分担）医師評価に基づき評価した標的病変の直径の合計の中央値は 69.0 mm（範囲：10.0～209.0 mm）であり、標的病変サイズのベースラインからの最大変化率の中央値は 3.7%（範囲：–25.8～60.0%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく DCR は 47.4%（95% CI：24.4～71.1%）であり、16 週以上の DCR は 31.6%、24 週以上の DCR は 15.8%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 44 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく PFS の中央値は、2.8 か月（95% CI：1.6～4.7 か月）であった。B 群（同時併用投与）では、6 か月及び 12 か月時点の無増悪生存は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 46 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 49.6 か月の追跡期間（範囲：1.6～52.0 か月）で、B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）の OS の中央値は 7.6 か月（95% CI：4.4～17.9 か月）であった。生存割合は、6 か月時点で 56.1%、9 か月時点で 38.5%、12 か月時点で 38.5%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 及び表 47 参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2.4　規模拡大期 B 群（逐次併用投与）

治験責任（分担）医師評価に基づく客観的奏効（OR）

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく ORR は 19.7%（42/213 例、95% CI：14.6～25.7%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 40 参照）。

奏効までの期間及び奏効期間

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）では、独立中央評価に基づく奏効までの期間の中央値は 7.3 週（範囲：5.1～73.0 週）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 41 参照）。

中央値 37.7 か月（範囲：0.5～46.0 か月）の追跡期間後の奏効期間の中央値は 123 週（範囲：53.9 週～推定不能）であった。奏効例のうち、奏効期間が 16 週以上であった割合は 94.4%、24 週以上は 83.3%であった。奏効例の 58.3%（21/36 例）で奏効が持続していた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 及び表 41 参照）。

標的病変サイズのベースラインからの変化（腫瘍縮小）

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）213 例のうち 190 例で、ベースライン時点及びベースライン後の観察時点（1 時点以上）で RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく標的病変が認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）では、治験責任（分担）医師評価に基づき評価した標的病変の直径の合計の中央値は 57 mm（範囲：11～327 mm）で、治験責任（分担）医師評価に基づき評価したベースラインからの最大変化率の中央値は–2.3%（範囲：–100～166.3%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく DCR は 51.2%（95% CI：44.3～58.1%）であった。16 週以上の DCR は 46.9%、24 週以上の DCR は 33.8%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 43 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS の中央値は 3.5 か月（95% CI：1.7～3.6 か月）であった。無増悪生存割合は、6 か月時点で 29.6%、12 か月時点で 21.3%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 45 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 37.7 か月の追跡期間（範囲：0.5～46.0 か月）では、B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）の OS の中央値は 14.3 か月（95% CI：10.0～18.9 か月）であった。生存割合は、6 か月時点で 68.9%、9 か月時点で 59.8%、12 か月時点で 53.7%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 及び表 47 参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2.5　規模拡大期 C 群（難治性）

治験責任（分担）医師評価に基づく客観的奏効（OR）

C 群（難治性）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく ORR は 7.9%（3/38 例、95% CI：1.7～21.4%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 40 参照）。

奏効までの期間及び奏効期間

C 群（難治性）（As-treated 集団）では、独立中央評価に基づく奏効までの期間の中央値は 19.1 週（範囲：15.1～23.1 週）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 41 参照）。

中央値 43.6 か月（範囲：1.7～51.7 か月）の追跡期間後の奏効期間の中央値は未到達であった。奏効例 2 例では、いずれも 24 週以上奏効が持続していた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 及び表 41 参照）。

標的病変サイズのベースラインからの変化（腫瘍縮小）

C 群（難治性）（As-treated 集団）38 例のうち 34 例で、ベースライン時点及びベースライン後の観察時点（1 時点以上）で RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく標的病変が認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

C 群（難治性）（As-treated 集団）では、治験責任（分担）医師評価に基づき評価した標的病変の直径の合計の中央値は 66.5 mm（範囲：10～216 mm）で、治験責任（分担）医師評価に基づき評価したベースラインからの最大変化率の中央値は 7.3%（範囲：–67.6～48.7%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

C 群（難治性）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく DCR は 28.9%（95% CI：15.4～45.9%）であった。16 週以上の DCR は 18.4%、24 週以上の DCR は 18.4%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 43 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

C 群（難治性）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS の中央値は 1.7 か月（95% CI：1.6～2.6 か月）であった。無増悪生存割合は、6 か月時点で 17.7%、12 か月時点で 8.8%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 45 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 43.6 か月の追跡期間（範囲：1.7～51.7 か月）では、C 群（難治性）（As-treated 集団）の OS の中央値は 8.3 か月（95% CI：6.0～10.4 か月）であった。生存割合は、6 か月時点で 70.3%、9 か月時点で 46.9%、12 か月時点で 30.1%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 及び表 47 参照）。

2.7.6.2.4.2.3.2.6　規模拡大期 C 群（再発）

治験責任（分担）医師評価に基づく客観的奏効（OR）

C 群（再発）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく ORR は 5.0%（2/40 例、95% CI：0.6～16.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 40 参照）。

奏効までの期間及び奏効期間

C 群（再発）（As-treated 集団）40 例では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく OR は認められなかった。

標的病変サイズのベースラインからの変化（腫瘍縮小）

C 群（再発）（As-treated 集団）40 例のうち 37 例で、ベースライン時点及びベースライン後の観察時点（1 時点以上）で RECIST version 1.1 を用いた治験責任（分担）医師評価に基づく標的病変が認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

C 群（再発）（As-treated 集団）では、治験責任（分担）医師評価に基づき評価した標的病変の直径の合計の中央値は 79.5 mm（範囲：19～228.5 mm）で、治験責任（分担）医師評価に基づき評価したベースラインからの最大変化率の中央値は 3.4%（範囲：–60～124.3%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.2 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

C 群（再発）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく DCR は 40.0%（95% CI：24.9～56.7%）であった。16 週以上の DCR は 27.5%、24 週以上の DCR は 25.0%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 43 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

C 群（再発）（As-treated 集団）では、RECIST version 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS の中央値は 2.0 か月（95% CI：1.6～3.1 か月）であった。無増悪生存割合は、6 か月時点で 14.3%、12 か月時点で 3.8%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 45 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 41.2 か月の追跡期間（範囲：0.7～49.7 か月）では、C 群（再発）（As-treated 集団）の OS の中央値は 8.5 か月（95% CI：4.0～14.3 か月）であった。生存割合は、6 か月時点で 60.7%、9 か月時点で 48.2%、12 か月時点で 38.6%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 18 及び表 47 参照）。

2.7.6.2.4.2.4　薬物動態の結果

データカットオフ時点で、薬物動態評価可能集団でのデュルバルマブ（347 例）及びトレメリムマブ（353 例）の薬物動態データを、デュルバルマブ Q4W（3、10、15 又は 20 mg/kg）又は Q2W（10 mg/kg）とトレメリムマブ Q4W（1、3 又は 10 mg/kg）を併用した用量漸増期及び規模拡大期から収集した。用量漸増期及び規模拡大期の初回投与後及び定常状態時の血清中デュルバルマブ濃度及び血清中トレメリムマブ濃度を用いてノンコンパートメント解析を行った。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの併用で初回静脈内投与後、デュルバルマブ Q4W（3～20 mg/kg）及びトレメリムマブ Q4W（1～10 mg/kg）の用量範囲で、デュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態パラメータの値（C_{max} 及び投与 1～29 日の AUC［$AUC_{0\text{-}28}$］）は、用量にある程度比例して増加した（用量で補正した薬物動態パラメータを評価した）（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 52 及び表 53 参照）。

デュルバルマブ Q4W（3～20 mg/kg）及びトレメリムマブ Q4W（1～10 mg/kg）の用量範囲で、定常状態における C_{max} 及び C_{trough} の平均蓄積率は、デュルバルマブが 1.26～1.40 及び 1.45～2.04、トレメリムマブが 0.86～1.69 及び 1.50～1.87 であった。定常状態には投与 85 日程度（Q4W で 3 回投与後）で到達し、デュルバルマブ及びトレメリムマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均蓄積率は、上述の用量範囲で、概ね用量に比例して上昇した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 52 及び表 53 参照）。

2.7.6.2.4.2.5　免疫原性の結果

ベースライン時及び治験薬投与後 1 回以上有効な ADA データを有する 312 例（ADA 評価可能集団）から得た免疫原性データを解析した。

デュルバルマブに対する ADA

デュルバルマブに対する ADA 保有割合（時期を問わず ADA を保有している患者の割合）又は発現割合（治験薬投与後に ADA 陽性となった又は抗体価がベースラインから 4 倍以上増加した患者の割合）とデュルバルマブの用量との間に明らかな関連性は認められなかった。しかし、20 mg/kg Q4W 群以外の用量群の ADA 陽性患者は少なかったため、結論を得るには至らなかった。デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W 群の ADA 保有割合は 7.3%（18/247 例）、ADA 発現割合は 2.0%（5/247 例）であった。また、ADA 陽性患者で中和抗体が陽性であった患者は 1 例（0.4%）認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 54 参照）。

トレメリムマブに対する ADA

トレメリムマブに対する ADA 保有割合又は発現割合とトレメリムマブの用量との間に明らかな関連性は認められなかった。しかし、1 mg/kg Q4W 群以外の用量群の ADA 陽性患者は少な

かったため、結論を得るには至らなかった。トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W 群の ADA 保有割合は 8.1%（17/211 例）、ADA 発現割合は 6.6%（14/211 例）であった。ADA 陽性患者で中和抗体が陽性であった患者の割合は 4.7%（10/211 例）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 55 参照）。

ADA の薬物動態への影響

ADA 又は中和抗体の発現は、デュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態に臨床的に重要な影響を与えなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_8.6.1.1、表 14.2_8.6.1.2、表 14.2_8.6.2.1 及び表 14.2_8.6.2.2 参照）。

ADA の安全性への影響

ADA 発現割合は低かったが、試験データから、治験薬投与により発現した ADA はデュルバルマブ及びトレメリムマブの安全性プロファイルに影響しないと考えられる（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_8.5.1.1 及び表 14.2_8.5.1.2 参照）。

ADA の有効性への影響

治験薬投与により発現した ADA の発現例数が少なかったため（デュルバルマブ 5 例、トレメリムマブ 14 例）、治験薬投与により発現した ADA がデュルバルマブ又はトレメリムマブの臨床的有効性に与える影響を評価することができなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_8.7.2.1 及び表 14.2_8.7.2.2 参照）。

2.7.6.2.4.2.6　安全性の結果

2.7.6.2.4.2.6.1　曝露状況

2.7.6.2.4.2.6.1.1　用量漸増期

デュルバルマブの曝露状況

用量漸増期（As-treated 集団）では、デュルバルマブの曝露期間の中央値は 12.0 週（範囲：2.0～60.1 週）であり、患者の多くでデュルバルマブの投与期間は 2 週間以上 16 週間未満であった。投与回数の中央値は 3.0 回（範囲：1.0～26.0 回）、相対用量強度の中央値は 100%であった。デュルバルマブの曝露量に用法又は用量別の傾向は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 56 参照）。

トレメリムマブの曝露状況

用量漸増期（As-treated 集団）では、トレメリムマブの曝露期間の中央値は 12.0 週（範囲：2.0～66.1 週）であり、トレメリムマブの投与期間が 16 週間以上であった患者の割合は 40.2%（41/102 例）であった。投与回数の中央値は 3.0 回（範囲：1.0～9.0 回）、相対用量強度の中央値は 100%であった。トレメリムマブの曝露量に用法又は用量別の傾向は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 58 参照）。

2.7.6.2.4.2.6.1.2　規模拡大期

デュルバルマブの曝露状況

規模拡大期（As-treated 集団）では、デュルバルマブの曝露期間の中央値は 15.7 週（範囲：1.3～66.0 週）であり、デュルバルマブの投与期間が 16 週間以上であった患者の割合は 49.0%（174/355 例）であった。投与回数の中央値は 3.0 回（範囲：1.0～15.0 回）、相対用量強度の中央値は 100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 57 参照）。

規模拡大期の各群では、デュルバルマブの曝露期間及び投与回数の中央値は、規模拡大期全体と同程度であった。相対用量強度の中央値は全群とも100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 57 参照）。

トレメリムマブの曝露状況

規模拡大期（As-treated 集団）では、トレメリムマブの曝露期間の中央値は 12.0 週（範囲：1.3～20.4 週）であり、患者の 40.8%でトレメリムマブの投与期間は 16 週間以上であった。投与回数の中央値は 3.0 回（範囲：1.0～4.0 回）、相対用量強度の中央値は 100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 59 参照）。

規模拡大期の各群では、トレメリムマブの曝露期間の中央値は、A 群（14.0 週）と B 群（逐次併用投与）（15.7 週）で同程度であったが、B 群（同時併用投与）（8.4 週）、C 群（難治性）（8.1 週）及び C 群（再発）（8.9 週）では短かった。投与回数の中央値は各群でわずかな違いが認められたが、相対用量強度の中央値は全群とも 100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 59 参照）。

2.7.6.2.4.2.6.2　有害事象

本試験では病勢進行も有害事象又は重篤な有害事象として報告された可能性がある。

2.7.6.2.4.2.6.2.1　用量漸増期（As-treated 集団）

用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）

DLT は D20 Q4W + T3 群の 2 例に 4 件認められ、そのうちの 3 件の DLT（いずれも Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）が 1 例に発現し、1 件の DLT（Grade 3 のアミラーゼ増加）が 1 例に発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 91 参照）。

2 例に DLT が認められた D20 Q4W + T3 群は MTD を超えており、これより低い用量（D15 Q4W + T3 群又は D20 Q4W + T1 群）が MTD であると判断した。したがって、規模拡大期では、デュルバルマブ 20 mg/kg とトレメリムマブ 1 mg/kg を Q4W で 4 回投与し、その後デュルバルマブ 20 mg/kg を Q4W で 9 回投与する用法及び用量を選択した。

有害事象

用量漸増期（As-treated 集団）では、101 例（99.0%）に有害事象が発現した。

最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）は、下痢（44.1%）、疲労（37.3%）、悪心（27.5%）、呼吸困難（25.5%）、そう痒症（25.5%）、発疹（21.6%）、食欲減退（21.6%）、発熱（20.6%）、貧血（19.6%）、アミラーゼ増加（19.6%）、咳嗽（18.6%）及び嘔吐（15.7%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 68 参照）。

Grade 3 以上の有害事象

102 例中 78 例（76.5%）に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。Grade 3 又は 4 で発現割合の高かった有害事象（発現割合 5%以上）は、下痢（13.7%）、大腸炎（8.8%）、リパーゼ増加（8.8%）、アミラーゼ増加（6.9%）、呼吸困難（5.9%）及び高血糖（5.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 70 参照）。

Grade 3 は 51.0%、Grade 4 は 5.9%の患者にそれぞれ発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_2.2.5.1 参照）。

治験薬に関連すると判断された有害事象

102 例中 86 例（84.3%）に治験薬に関連すると判断された有害事象が発現した。治験薬に関連すると判断された有害事象で最もよく見られた（発現割合 15%以上）のは、下痢（36.3%）、疲労（23.5%）、そう痒症（21.6%）及びアミラーゼ増加（16.7%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 72 参照）。

用量漸増期全体で、47 例（46.1%）に治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象で最もよく見られた（発現割合 5%以上）のは下痢（12.7%）、大腸炎（8.8%）、リパーゼ増加（7.8%）及びアミラーゼ増加（5.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 73 参照）。

死亡

102 例中 66 例（64.7%）に死亡が認められ、このうち最終投与後 90 日以内の死亡は 27 例（26.5%）であった。主な死因は病勢進行（61/66 例）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 77 参照）。

死亡に至った有害事象は 24 例（23.5%）に見られ、このうち 14 例は病勢進行であった。その他の 10 例のうち、心嚢液貯留、多発性筋炎及びニューロミオパチー（各 1 例）は治験薬に関連すると判断された（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 65、表 78 及び表 79 参照）。

重篤な有害事象

102 例中 68 例（66.7%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象で最もよく見られた（発現割合 5%超）のは、非小細胞肺癌（10.8%）、大腸炎（9.8%）、下痢（9.8%）及び呼吸困難（5.9%）であった。39 例（38.2%）に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象が発現し、そのうち最もよく見られた（発現割合 5%超）のは、大腸炎（9.8%）及び下痢（8.8%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 83 及び表 84 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

102 例中 33 例（32.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象で最もよく見られた（発現割合 5%以上）のは、大腸炎（9.8%）、下痢（5.9%）及び肺臓炎（5.9%）であった。31 例（30.4%）に治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し、そのうち最もよく見られた（発現割合 5%以上）のは、大腸炎（9.8%）、下痢（5.9%）及び肺臓炎（5.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 87 及び表 14.3.1_2.5.2.1 参照）。

<u>トレメリムマブの用量別に併合した用量漸増期の投与群</u>

有害事象

用量漸増期における有害事象の分類別発現例数（トレメリムマブ用量別）を表 91 に示す。

T1 群で最もよく見られた有害事象（発現割合 15%以上）は、下痢（41.1%）、疲労（35.7%）、悪心（26.8%）、呼吸困難（25.0%）、そう痒症（25.0%）、食欲減退（23.2%）、発熱（21.4%）、アミラーゼ増加（19.6%）、発疹（17.9%）、リパーゼ増加（17.9%）、貧血（16.1%）及び咳嗽（16.1%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 68 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が 10%以上発現割合が高かった有害事象は、便秘、腹痛、大腸炎、下痢、嘔吐、疲労、血中クレアチニン増加、食欲減退、高血糖、関節痛、筋痙

縮、頭痛、咳嗽、肺臓炎、皮膚乾燥、そう痒症、血中甲状腺刺激ホルモン減少、斑状丘疹状皮疹及び発疹であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 68 参照）。

Grade 3 以上の有害事象

T1 群では、56 例中 40 例（71.4%）に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。発現割合の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%以上）は、下痢（10.7%）、リパーゼ増加（10.7%）、呼吸困難（7.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.4%）、アミラーゼ増加（5.4%）、貧血（5.4%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（5.4%）及び非小細胞肺癌（5.4%）であった。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象は 20 例（35.7%）に発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 70 及び表 73 参照）。

T1 群では、Grade 3 は 26 例（46.4%）、Grade 4 は 2 例（3.6%）の患者にそれぞれ発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_2.2.5.1 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が 10%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、大腸炎、肺臓炎、斑状丘疹状皮疹、血中トリグリセリド増加、浮腫及び中枢神経系病変であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 70 参照）。

治験薬に関連すると判断された有害事象

T1 群では、56 例中 45 例（80.4%）に治験薬に関連すると判断された有害事象が発現した。T1 群で発現した治験薬に関連すると判断された有害事象で最もよく見られた（発現割合 15%以上）のは、下痢（32.1%）、そう痒症（21.4%）、疲労（19.6%）、悪心（17.9%）及びアミラーゼ増加（16.1%）であった。T1 群で発現した治験薬に関連すると判断された有害事象は主に Grade 2 又は 3 であり、Grade 3 は 15 例（26.8%）、Grade 4 は 3 例（5.4%）、Grade 5 は 2 例（3.6%）に発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 72 及び表 14.3.1_2.2.6.1 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が 10%以上発現割合が高かった治験薬に関連すると判断された有害事象は、大腸炎、下痢、疲労、血中甲状腺刺激ホルモン減少、肺臓炎、皮膚乾燥、そう痒症及び発疹であった。トレメリムマブの用量増加に伴い発現割合が上昇した治験薬に関連すると判断された有害事象は、下痢、口内乾燥、血中クレアチニン増加、筋肉痛、疲労、血中甲状腺刺激ホルモン減少、肺臓炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、頭痛及び皮膚剥脱であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 72 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が発現割合が高かった治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象は、大腸炎、下痢、疲労、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低リン酸血症、肺臓炎及びアミラーゼ増加であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 73 参照）。

死亡

死亡の発現割合は T1 群、T3 群及び T10 群で同程度であった。治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象は、T1 群の 2 例（心嚢液貯留及び多発性筋炎）、T3 群の 1 例（ニューロミオパチー）に見られた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 77 及び表 79 参照）。

重篤な有害事象

T1 群では、56 例中 32 例（57.1%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象で最もよく見られた（発現割合 5%以上）のは、非小細胞肺癌（10.7%）、呼吸困難（7.1%）及び下痢（5.4%）であった。14 例（25.0%）に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象が発現し、そのうち発現割合の高かった（発現割合 5%以上）のは、下痢（5.4%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 83 及び表 84 参照）。

併合した用量漸増期の投与群全体で最も発現割合の高かった重篤な有害事象は、大腸炎及び下痢であった。T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が 10%以上発現割合が高かった重篤な有害事象は、大腸炎、下痢、発熱、肺腺癌、脱水、肺臓炎及び斑状丘疹状皮疹であり、そのうちトレメリムマブの用量増加に伴い発現割合が上昇したのは大腸炎、下痢、発熱、肺臓炎及び肺腺癌であった。T3 群（52.9%）及び T10 群（77.8%）の方が T1 群よりも治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合が高かった。T1 群に比べて T3 群及び T10 群の方が発現割合が高かった治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、大腸炎、下痢及び肺臓炎であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 83 及び表 84 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

T1 群では、56 例中 12 例（21.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。下痢（7.1%）は最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 87 及び表 88 参照）。

T3 群及び T10 群の方が T1 群よりも治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は高かった（T1 群 21.4%、T3 群 47.1%、T10 群 55.6%）（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 87 参照）。

2.7.6.2.4.2.6.2.2　規模拡大期（As-treated 集団）

有害事象

規模拡大期における有害事象の分類別発現例数を表 92 に示す。

規模拡大期では、355 例中 349 例（98.3%）に有害事象が発現した。

最もよく見られた有害事象（発現割合 20%超）は、疲労（32.1%）、呼吸困難（30.4%）、下痢（26.8%）、食欲減退（26.5%）、便秘（21.7%）及び悪心（21.7%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 69 参照）。

Grade 3 以上の有害事象

355 例中 231 例（65.1%）に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。発現割合の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象（発現割合 5%超）は、非小細胞肺癌（11.5%）、呼吸困難（8.5%）、貧血（6.8%）、肺炎（6.8%）、リパーゼ増加（6.2%）及びアミラーゼ増加（5.4%）であった。このうち、治験薬に関連すると判断された有害事象は、アミラーゼ増加 10 例、貧血 6 例及び呼吸困難 3 例であった。規模拡大期全体で 91 例（25.6%）に治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 71 及び表 67 参照）。

規模拡大期の各群では、Grade 3 又は 4 の各有害事象の発現割合は、ほとんどが同程度で発現割合の群間差は 10%未満であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 71 参照）。

治験薬に関連すると判断された有害事象

355 例中 266 例（74.9%）に治験薬に関連すると判断された有害事象が発現した。治験薬に関連すると判断された有害事象で最もよく見られた（発現割合 15%以上）のは、下痢及び疲労であった。規模拡大期の各群では、治験薬に関連すると判断された各有害事象の発現割合は、ほとんどが同程度で発現割合の群間差は 10%未満であった。治験薬に関連すると判断された Grade 3 又は 4 の各有害事象の発現割合は、規模拡大期の各群で同程度であり、規模拡大期全体で最もよく見られたのはリパーゼ増加であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 74 及び表 75 参照）。

死亡

355 例中 224 例（63.1%）に死亡が認められ、このうち治験薬最終投与後 90 日以内の死亡は 94 例（26.5%）であった。主な死因は病勢進行（202/224 例）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 80 参照）。

死亡に至った有害事象は 76 例に見られ、このうち 67 例は病勢進行であった。病勢進行以外の死亡に至った有害事象は 10 例に見られ、このうち低酸素症 1 例（B 群［逐次併用投与］）は治験薬に関連すると判断された（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 67、表 81 及び表 82 参照）。

重篤な有害事象

355 例中 199 例（56.1%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象で最もよく見られた（発現割合 5%以上）のは、非小細胞肺癌（19.4%）及び肺炎（6.5%）であった。57 例（16.1%）に治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象が発現し、そのうち発現割合の高かった（発現割合 2%以上）のは、大腸炎（3.7%）、下痢（2.5%）及び肺臓炎（2.3%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 85 及び表 86 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

355 例中 36 例（10.1%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象で最もよく見られた（発現割合 1%以上）のは、大腸炎（1.7%）、下痢（1.4%）及び肺臓炎（1.1%）であった。治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象が 27 例（7.6%）に発現し、そのうち最もよく見られたのは大腸炎（1.7%）、下痢（1.4%）及び肺臓炎（1.1%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 89 及び表 14.3.1_2.5.2.2 参照）。

規模拡大期の各群で見られた治験薬の投与中止に至った各有害事象の発現割合の群間差は、ほとんどが 2%未満であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 89 参照）。

表 91　有害事象の分類別発現例数（トレメリムマブ用量別）（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Category [a] n (%)	Escalation D10-20 Q4/2W + T1 (N = 56)	Escalation D10-20 Q4/2W + T3 (N = 34)	Escalation D15 Q4W + T10 (N = 9)	Total Escalation (N = 102)
At least 1 AE	55 (98.2%)	34 (100%)	9 (100%)	101 (99.0%)
At least 1 related AE	45 (80.4%)	32 (94.1%)	8 (88.9%)	86 (84.3%)
At least 1 Grade 3/4 [b] AE	40 (71.4%)	29 (85.3%)	8 (88.9%)	78 (76.5%)
At least 1 related Grade 3/4 [b] AE	20 (35.7%)	19 (55.9%)	7 (77.8%)	47 (46.1%)
Death due to AE	15 (26.8%)	7 (20.6%)	2 (22.2%)	24 (23.5%)
Death due to related AE	2 (3.6%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)
At least 1 SAE	32 (57.1%)	27 (79.4%)	8 (88.9%)	68 (66.7%)
At least 1 related SAE	14 (25.0%)	18 (52.9%)	7 (77.8%)	39 (38.2%)
At least 1 AE leading to D/C	12 (21.4%)	16 (47.1%)	5 (55.6%)	33 (32.4%)
At least 1 related AE leading to D/C	10 (17.9%)	16 (47.1%)	5 (55.6%)	31 (30.4%)

表 91　有害事象の分類別発現例数（トレメリムマブ用量別）（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Category [a] n (%)	Escalation D10-20 Q4/2W + T1 (N = 56)	Escalation D10-20 Q4/2W + T3 (N = 34)	Escalation D15 Q4W + T10 (N = 9)	Total Escalation (N = 102)
At least 1 AE leading to dose interruption [c]	1 (1.8%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c]	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
At least 1 AE leading to dose omission/delay	16 (28.6%)	11 (32.4%)	3 (33.3%)	30 (29.4%)
At least 1 related AE leading to dose omission/delay	10 (17.9%)	7 (20.6%)	2 (22.2%)	19 (18.6%)
At least 1 AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	16 (28.6%)	11 (32.4%)	3 (33.3%)	30 (29.4%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	10 (17.9%)	7 (20.6%)	2 (22.2%)	19 (18.6%)

Total escalation includes 3 patients treated with durvalumab 3 mg/kg (Q4W) + T1 mg/kg not displayed in combined dose levels.

a Patients were counted once for each category regardless of the number of events.

b Grade 3: severe, Grade 4: life-threatening, Grade 5: fatal.

c Dose interruption was defined as the entire dose was not administered as scheduled during the infusion.

AE, adverse event; D/C, discontinuation (of study treatment); D10-20, durvalumab 10-20 mg/kg; D15, durvalumab 15 mg/kg; Q4W, every 4 weeks; Q4/2W, every 4 weeks or every 2 weeks; SAE, serious adverse event; T1, tremelimumab 1 mg/kg; T3, tremelimumab 3 mg/kg; T10, tremelimumab 10 mg/kg.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 64 から引用

表 92　有害事象の分類別発現例数（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団）

Category n (%) [a]	Expansion Cohort A (N = 45)	Expansion Cohort B Co-administration (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Expansion Cohort C (Refractory) (N = 38)	Expansion Cohort C (Relapsed) (N = 40)	Total Expansion (N = 355)
At least 1 AE	44 (97.8%)	19 (100%)	211 (99.1%)	37 (97.4%)	38 (95.0%)	349 (98.3%)
At least 1 related AE	34 (75.6%)	14 (73.7%)	162 (76.1%)	27 (71.1%)	29 (72.5%)	266 (74.9%)
At least 1 Grade 3/4 [b] AE	27 (60.0%)	13 (68.4%)	138 (64.8%)	25 (65.8%)	28 (70.0%)	231 (65.1%)
At least 1 related Grade 3/4 [b] AE	13 (28.9%)	9 (47.4%)	47 (22.1%)	8 (21.1%)	14 (35.0%)	91 (25.6%)
Death due to AE	3 (6.7%)	6 (31.6%)	48 (22.5%)	9 (23.7%)	10 (25.0%)	76 (21.4%)
Death due to related AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
At least 1 SAE	20 (44.4%)	11 (57.9%)	120 (56.3%)	26 (68.4%)	22 (55.0%)	199 (56.1%)
At least 1 related SAE	7 (15.6%)	5 (26.3%)	31 (14.6%)	6 (15.8%)	8 (20.0%)	57 (16.1%)
At least 1 AE leading to D/C	8 (17.8%)	2 (10.5%)	20 (9.4%)	1 (2.6%)	5 (12.5%)	36 (10.1%)
At least 1 related AE leading to D/C	6 (13.3%)	2 (10.5%)	14 (6.6%)	0 (0.0%)	5 (12.5%)	27 (7.6%)
At least 1 AE leading to dose interruption [c]	1 (2.2%)	1 (5.3%)	7 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	10 (2.8%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c]	1 (2.2%)	1 (5.3%)	7 (3.3%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	10 (2.8%)
At least 1 AE leading to dose omission/delay	10 (22.2%)	7 (36.8%)	69 (32.4%)	6 (15.8%)	15 (37.5%)	107 (30.1%)
At least 1 related AE leading to dose omission/delay	7 (15.6%)	5 (26.3%)	44 (20.7%)	3 (7.9%)	9 (22.5%)	68 (19.2%)
At least 1 AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	11 (24.4%)	8 (42.1%)	75 (35.2%)	6 (15.8%)	15 (37.5%)	115 (32.4%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	8 (17.8%)	6 (31.6%)	50 (23.5%)	3 (7.9%)	9 (22.5%)	76 (21.4%)

a Patients were counted once for each category regardless of the number of events.

b Grade 3: severe, Grade 4: life-threatening, Grade 5: fatal

c Dose interruption was defined as the entire dose was not administered as scheduled during the infusion.

AE, adverse event; D/C, discontinuation (of study treatment); SAE, serious adverse event.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 66 から引用

2.7.6.2.4.2.6.2.3 注目すべき有害事象

用量漸増期

用量漸増期では、102 例中 84 例（82.4%）に注目すべき有害事象が発現した。注目すべき有害事象で最もよく見られた基本語（発現割合 20%以上）は、下痢（44.1%）、そう痒症（25.5%）及び発疹（21.6%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 94 及び表 95 参照）。

免疫介在性の有害事象の発現割合は 46.1%であった。免疫介在性の有害事象で最もよく見られた基本語（発現割合 10%以上）は、下痢（18.6%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 94 及び表 96 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した用量漸増期の投与群

注目すべき有害事象の発現割合は、T1 群、T3 群及び T10 群で同程度であったが、有害事象の分類別で見た場合のほとんどのカテゴリー（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等）において、注目すべき有害事象の発現割合は、T1 群に比べて T3 群及び T10 群の方が大幅に（発現割合 10%超の差）高く、トレメリムマブの用量増加に伴い注目すべき有害事象の重症度が上昇することが示唆された（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 94 参照）。

免疫介在性の有害事象の発現割合は、投与延期又は中断に至った有害事象を除く全ての有害事象のカテゴリーで、T1 群に比べて T3 群及び T10 群の方が大幅に（発現割合 10%超の差）高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 94 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が大幅に（発現割合 10%超の差）高かった注目すべき有害事象（グループ化事象）は、肺臓炎、下痢／大腸炎、1 型糖尿病、甲状腺機能亢進症に関連する事象、腎臓に関連する事象、皮膚炎／発疹及びその他の稀な事象／種々の事象であり、これらの群間差は、グループ化事象に含まれる基本語である肺臓炎、大腸炎、下痢、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中クレアチニン増加、そう痒症、発疹及び関節痛の発現割合の差によるものと考えられる（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 95 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が大幅に発現割合が高かった（発現割合 10%超の差）免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、肺臓炎、下痢／大腸炎及び皮膚炎／発疹であり、これらの群間差は、グループ化事象に含まれる基本語である大腸炎、下痢、斑状丘疹状皮疹及び肺臓炎の発現割合の差によるものと考えられる。その他、群間で明らかに発現割合が異なる免疫介在性の有害事象は見られなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 96 参照）。

規模拡大期

規模拡大期では、355 例中 269 例（75.8%）に注目すべき有害事象が発現した。注目すべき有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の事象は 24.2%に発現した。治験薬に関連すると判断された注目すべき有害事象は 61.7%に発現し、そのうち Grade 3 又は 4 であった事象は 17.7%に発現した。治験薬に関連すると判断された注目すべき有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は 6.2%に発現し、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象は 17.2%に発現した。死亡に至った注目すべき有害事象は 2 例（0.6%）に発現したが、いずれも治験薬に関連しないと判断された（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 97 参照）。

注目すべき有害事象が発現した 269 例中 115 例（115/355 例、32.4%）に免疫介在性の有害事象が発現した。免疫介在性の有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の事象は 47 例（13.2%）に発現した。治験薬の投与中止に至った免疫介在性の有害事象は 5.6%に発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 98 参照）。

注目すべき有害事象で最もよく見られたグループ化事象（発現割合 20%超）は、皮膚炎／発疹、下痢／大腸炎及びその他の稀な事象／種々の事象であり、注目すべき有害事象で最もよく見られた基本語（発現割合 10%超）は、下痢、そう痒症、関節痛、発疹、アミラーゼ増加及び、甲状腺機能低下症であった。治験薬に関連すると判断された注目すべき有害事象は 219 例（61.7%）に発現し、そのなかで発現割合の高かった有害事象（発現割合 10%超）は、下痢（19.2%）及びそう痒症（14.6%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 99 及び表 14.3.1_2.6.3.2 参照）。

免疫介在性の有害事象で最もよく見られたグループ化事象（発現割合 10%超）は、下痢／大腸炎であり、免疫介在性の有害事象で最もよく見られた基本語（発現割合 2%超）は、甲状腺機能低下症、下痢、大腸炎、肺臓炎及び甲状腺機能亢進症であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 100 参照）。

2.7.6.2.4.2.6.3　臨床検査値

用量漸増期及び規模拡大期に測定されたほとんどの臨床検査項目では、ベースラインからの変化量の中央値に臨床的な重要性は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.6.4　バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.2.4.2.6.4.1　バイタルサイン

用量漸増期及び規模拡大期に測定されたほとんどのバイタルサインでは、ベースラインからの変化量の中央値に臨床的な重要性は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.6.4.2　心電図

全ての心電図パラメータの結果は、治験薬の投与開始時及び定常状態で同程度であり、臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.2.4.2.7　結論

用量漸増期において、デュルバルマブ 20 mg/kg とトレメリムマブ 3 mg/kg の Q4W の用法及び用量では MTD を超えたため、規模拡大期では、デュルバルマブ 20 mg/kg とトレメリムマブ 1 mg/kg を Q4W で 4 回投与し、その後デュルバルマブ 20 mg/kg を Q4W で 9 回投与する用法及び用量を選択した。

規模拡大期の併用療法で認められた安全性プロファイルは、管理可能であり、抗 PD-L1/PD-1 抗体製剤で見られる既知の安全性プロファイルと同様であった。免疫介在性の有害事象も管理可能で、ほとんどが可逆的であり、治験薬の投与中止に至ることはまれであった。

デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の臨床的有効性は、用量漸増期（進行 NSCLC 患者）、規模拡大期 A 群（未治療の NSCLC 患者［PD-L1 の有無別］）及び規模拡大期 B 群（逐次併用投与）（1 回の治療歴を有する非扁平上皮 NSCLC 患者）で認められた。

治験薬投与後の ADA 発現割合は、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W を投与された患者で 2.0%（5/247 例）、トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W を投与された患者で 6.6%（14/211 例）であり、いずれの ADA もデュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態に影響を及ぼさなかった。