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

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 6
2.7.1.1.2.1 トレメリムマブ 6
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 11
2.7.1.1.4.2.3 バイオマーカー用の生体試料分析法 19
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.1.2.1 臨床試験一覧 21
2.7.1.2.2 個々の試験の説明 21
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.1.4 付録 22
2.7.1.4.1 生物薬剤学的試験の要約表 22
2.7.1.4.2 臨床試験で使用した製剤ロット 22
2.7.1.4.3 臨床試験で使用した生体試料分析法 24
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 26
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 30

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 8
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 9
表 4 トレメリムマブに対する nAb 分析法のバリデーション結果 10
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 12
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 18
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 20

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 21
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 23
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 24
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 24
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 24
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 24
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 25
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 25
表 17　各臨床試験で sPD-L1 の測定に用いた分析法 25
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 25
表 19　ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted] 社）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 27
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） 29
表 22　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 31
表 23　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 33
表 24　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） 36
表 25　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 37
表 26　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（BAL-17-078-230 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果 39

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
ALK	Anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
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
EGFR	Epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
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
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-1	Programmed cell death 1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
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
UC	Urothelial carcinoma：尿路上皮癌
w/v	weight/volume

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

アストラゼネカ社は、トレメリムマブ（MEDI1123）とデュルバルマブ（イミフィンジ、MEDI4736）との併用投与又はデュルバルマブの単独投与による免疫療法を、NSCLC、SCLC 及び UC を含む複数の進行固形癌に対する治療法として開発している。

トレメリムマブは CTLA-4 を標的としたヒト IgG2 mAb である。CTLA-4 は免疫応答に続く T 細胞の増殖及び活性化に対する重要な抑制的調節シグナルであり、T 細胞の恒常性を維持するブレーキとして機能する。T 細胞の活性化過程において T 細胞は CTLA-4 を誘導する。CTLA-4 はリガンドである抗原提示細胞上の CD80 及び CD86 に結合し、抑制性シグナルを伝達して CD28 を介する T 細胞の共刺激を阻害することで T 細胞の活性化を制限する。トレメリムマブはこれらを阻害することで T 細胞の増殖及び活性化を延長及び増強する。また抗体依存性細胞障害作用を示さない。

PD-L1 は炎症性シグナルにより発現が誘導され、腫瘍微小環境において腫瘍細胞及び腫瘍に浸潤する免疫細胞の両方に発現する。PD-L1 は PD-1 又は CD80（B7.1）と結合することで T 細胞の機能及び活性化を阻害する。PD-1 又は CD80（B7.1）との結合により、PD-L1 は細胞障害性 T 細胞の活性、増殖及びサイトカイン放出を抑制する。デュルバルマブはヒト IgG1κ mAb であり、PD-L1 に結合し、PD-L1 と PD-1 又は CD80（B7.1）との相互作用を阻害することで免疫応答の抑制を阻害し、また抗体依存性細胞障害作用を示さない。

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 日に米国 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 UC 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 日に米国 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。

本申請は、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC に対する一次治療として、トレメリムマブをデュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法との併用による適応取得を目的とするものである。本臨床概要では、トレメリムマブ及びデュルバルマブの製剤並びに臨床試験で用いた生体試料分析法について要約する。

トレメリムマブとデュルバルマブを IV 投与したときの薬物動態については、第 III 相試験 3 試験（D419MC00004 試験［POSEIDON 試験］、D419AC00001 試験［MYSTIC 試験］、D419AC00003 試験［NEPTUNE 試験］）、並びに第 I/Ib 相試験 2 試験（D4880C00010 試験、D4190C00006 試験）にて評価した。また、母集団薬物動態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。

POSEIDON 試験及び D4880C00010 試験は本申請の評価資料であり、その他の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。また、一部の臨床

試験ではトレメリムマブ単剤投与群及びデュルバルマブ単剤投与群の一方又は両方を設定した。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薬物動態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

POSEIDON 試験、D4880C00010 試験、D4190C00006 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験では、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

POSEIDON 試験、D4190C00006 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 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 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。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。

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 and D4190C00006	POSEIDON, D4190C00006, MYSTIC and NEPTUNE

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

血清中のトレメリムマブ及びデュルバルマブ濃度測定並びに ADA 及び nAb の定量に用いる生体試料中濃度分析法を確立し、バリデーション試験を実施した。

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 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）。

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。標準検量用試料、QC 試料及び試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モノクローナル抗体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。標準検量用試料は、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 試料及び試験試料は最終血清濃度が 5%となるように希釈した。

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）。

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 No.	LLOQ ng/mL	Range ng/mL	Inter assay %bias range	Inter assay %CV range	Intra assay %bias range	Intra assay %CV range
IC-P-1354	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	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

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

%CV, percent coefficient of variation; LLOQ, lower limit of quantification; SD, standard deviation.

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。

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 5.3.1.4.2 項の試験 AR4785 補遺 2 参照）。

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 抗トレメリムマブ抗体分析法

ブリッジング ECL イムノアッセイ法を用いた ADA 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 5.3.1.4.5 項の試験 EWZ2［正常ヒト集団］、第 5 部 5.3.1.4.6 項の試験 EWZ5［中皮腫を含む癌の適応］及び第 5 部 5.3.1.4.7 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 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 5.3.5.3.1 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
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.

%CV, percent 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 中和抗体分析法

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 5.3.1.4.8 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 5.3.5.3.1 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 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 cancer [b] 0.81
Assay false-positive rate (%)	1
Assay LOD (ng/mL)	750
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, percent coefficient of variation; LOD, limit of detection; NSCLC, non-small cell lung cancer; RLU, relative light units; SD, standard deviation; 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。ストレプトアビジンをコーティングした [redacted] 社（以下 [redacted] 社、[redacted], [redacted], USA）製の標準 96 ウェルプレートにビオチン標識抗デュルバルマブ抗体（抗イディオタイプ抗体（クローン AB0470011）を固定し、標準試料、対照試料及び試験試料を添加して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）及び分析法番号 BAL-17-078-230（[redacted] 社）］又は 50～1600 ng/mL［分析法番号 GCL-399（[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。

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	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	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
BAL-17-078-230	BAL-17-078-230-REP	50.00	50.00 to 3200.00	-9.0 to 2.6	5.7 to 8.6	-20.1 to 12.7	1.2 to 8.0

[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, percent 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] 社及び [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 抗デュルバルマブ抗体の分析法

ヒト血清中で抗デュルバルマブ抗体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。

抗デュルバルマブ抗体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）、陰性対照及び試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シグナルの比（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アッセイ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	Validation at AstraZeneca Hayward	Cross-validation at AstraZeneca Mountain View	Validation at [redacted]	Validation at [redacted]
Screening assay cut point [a,b]	1.14	1.24	1.23	1.59
Screening assay false-positive rate (%)	1	1	5	5
Assay LOD (ng/mL) [b]	21.40	27.16	3.85	8.22
Assay detectable range (ng/mL)	21.40 to 100000	NA	3.85 to 100000	8.22 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 ≥ 247 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab	Assay can detect ≥ 82.3 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab
Inter-assay precision (%CV)	17 to 21	6 to 7	6.8 to 19.4	15.6 to 27.0 [c]
Intra-assay precision (%CV)	2 to 5	NR	5.5 to 17.8	1.94 to 3.80
Confirmatory assay cut point (% inhibition) [d]	22.11	23.14	32.2	29.40
Confirmatory assay false-positive rate (%)	0.1	0.1	0.1	0.1
Method number	V-IM-0077	V-IM-0077 Addendum 1	GCL-387	ICDIM 166
Validation report number	V-IM-0077	V-IM-0077 Addendum 1	SC-14/128-004	RAVC2
Screening cut point statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-002	CTL-MEDI4736-JZ-004	CTL-MEDI4736-JZ-012	CTL-MEDI4736-JZ-009
Confirmatory cut point statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-003	CTL-MEDI4736-JZ-005	CTL-MEDI4736-JZ-013	CTL-MEDI4736-JZ-010
Clinical studies	D4880C00010 and D4190C00006	D4190C00006	MYSTIC	POSEIDON, NEPTUNE

[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.

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

%CV, percent coefficient of variation; LOD, limit of detection; NA, not applicable; NR, not reported.

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、本分析法は drug tolerant であることが示された。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抗デュルバルマブ抗体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 3.85 ng/mL 及び 1.23 であった。確認分析のカットポイントは 32.2%阻害と規定され、本分析法は良好な drug tolerant アッセイであることが示された。また、100 µg/mL のデュルバルマブ共存下で 247 ng/mL 以上の陽性対照抗体が検出可能であった。

[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 tolerant アッセイであることが示された。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。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 中和抗体の分析法

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）、及び [redacted] 社（[redacted], [redacted], 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 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 アッセイは [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アッセイ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	[redacted]
Assay cut point[a]	1.42	1.22	1.20
Assay false-positive rate (%)	1	1	1
Assay LOD (ng/mL)	289	198.9	220.69
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	Assay can detect ≥ 2000 ng/mL of positive control in the presence of 1000 ng/mL of durvalumab in 100% serum
Inter-assay precision (%CV)	23.0 to 26.0	4.86 to 10.8	7.91 to 18.3 (based on signal to noise ratio)
Intra-assay precision (%CV)	0.4 to 16.0[b]	3.0[c]	2.3 to 10.3
Validation report number	V-IM-0085	V-IM-0085 Addendum 1	RJRG2
Statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-011	CPD-MEDI4736-JZ-001	CPD-MEDI4736-JZ-002
Clinical studies	D4880C00010, D4190C00006, MYSTIC, NEPTUNE	MYSTIC, NEPTUNE	POSEIDON

[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, percent coefficient of variation; 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モノクローナル抗体）を陰性対照に添加した試料をアッセイ陽性対照とした。アッセイカットポイント（nAb 陽性試料と nAb 陰性試料との閾値）及びアッセイ 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）。アッセイ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アッセイ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 1.22 が使用された。これに応じて、LOD 濃度は 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。

[redacted] の分析施設では、LOD 及びアッセイカットポイントはそれぞれ 220.69 ng/mL 及び 1.20 であった。Drug tolerance の判定評価から、純血清中で 1000 ng/mL のデュルバルマブ共存下で 2000 ng/mL 以上の陽性対照が検出可能であった。

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。これらのアッセイは当初、[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], [redacted], USA］、[redacted]［[redacted], UK］、及び [redacted]［[redacted]］）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、アッセイ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 5.3.1.4.11 項の A089、並びに技術移転報告書である第 5 部 5.3.1.4.13 項の ADL T129.1、第 5 部 5.3.1.4.14 項の ADL T129.2、及び第 5 部 5.3.1.4.15 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 POSEIDON 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 材料（[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 No.	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]; %CV, percent coefficient of variation; NK, natural killer; [redacted]; SD, standard deviation.

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] and subsequently transferred to clinical testing laboratories ([redacted]) for the analysis of samples.
[redacted]; %CV, percent coefficient of variation; NK, natural killer; [redacted]; SD, standard deviation.

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

デュルバルマブとトレメリムマブは 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。薬物動態評価を行うため、本申請に含まれる 5 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。薬物動態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]	POSEIDON	A Phase III, randomized, multi-center, open-label, comparative global study to determine the efficacy of durvalumab or durvalumab and tremelimumab in combination with platinum-based chemotherapy for first-line treatment in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)	5.3.5.1.1 5.3.5.1.2
[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	5.3.5.2.1
[redacted]	[redacted]	D4190C00006	A Phase Ib open-label study to evaluate the safety and tolerability of durvalumab (MEDI4736) in combination with tremelimumab in subjects with advanced non-small cell lung cancer	5.3.5.2.2
[redacted]	[redacted]	MYSTIC	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 non-small cell lung cancer (NSCLC)	5.3.5.1.3
[redacted]	[redacted]	NEPTUNE	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 non small-cell lung cancer (NSCLC) (NEPTUNE)	5.3.5.1.4

ALK, anaplastic lymphoma kinase; CSR, clinical study report; EGFR TK, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase; MEDI4736, durvalumab; NA, not applicable; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-L1, programmed cell death ligand-1; SCLC, small cell lung cancer; SCCHN, squamous cell carcinoma of the head and neck.

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
POSEIDON	[redacted]	IC-P-1354
D4880C00010	[redacted]	IC-P-1354
D4190C00006	[redacted]	IC-P-1354
MYSTIC	[redacted]	IC-P-1354
NEPTUNE	[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
POSEIDON	[redacted]	ICDIM 153
D4880C00010	[redacted]	ICDIM 153
D4190C00006	[redacted]	ICDIM 153
MYSTIC	[redacted]	ICDIM 153
NEPTUNE	[redacted]	ICDIM 153

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
POSEIDON	[redacted]	ICDIM 189
D4880C00010	[redacted]	ICDIM 189
D4190C00006	[redacted]	ICDIM 189
MYSTIC	[redacted]	ICDIM 189
NEPTUNE	[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
POSEIDON	[redacted]	IC-P-1284, BAL-17-078-230
D4880C00010	[redacted]	IC-P-1284
D4190C00006	[redacted]	IC-P-1284
MYSTIC	[redacted]	GCL-399
NEPTUNE	[redacted]	GCL-399

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
POSEIDON	[redacted]	ICDIM 166
D4880C00010	Hayward	V-IM-0077
D4190C00006	Hayward, Mountain View	V-IM-0077, V-IM-0077 Addendum 1
MYSTIC	[redacted]	GCL-387
NEPTUNE	[redacted]	ICDIM 166

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
POSEIDON	[redacted]	ICDIM 324
D4880C00010	Mountain View	V-IM-0085
D4190C00006	Mountain View	V-IM-0085
MYSTIC	Mountain View, South San Francisco	V-IM-0085, V-IM-0085 Addendum 1
NEPTUNE	Mountain View, South San Francisco	V-IM-0085, V-IM-0085 Addendum 1

表 17 各臨床試験で sPD-L1 の測定に用いた分析法

Study	Laboratory	Method
POSEIDON	NA	NA
D4880C00010	NA	NA
D4190C00006	[redacted]	IC-P-1499
MYSTIC	NA	NA
NEPTUNE	NA	NA

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
POSEIDON	NA	NA
D4880C00010	NA	NA
D4190C00006	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]	ADL-V089 and V129
MYSTIC	NA	NA
NEPTUNE	NA	NA

NA, not applicable; [redacted], [redacted] ([redacted], [redacted], USA); [redacted], [redacted] ([redacted], UK); [redacted], [redacted] (Singapore).

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（[redacted]社）のライフサイクルに関する情報を表 19 に示す。バリデーションの結果を表 20 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 21 に示す。

表 19 ヒト血清中トレメリムマブ濃度の測定法（IC-P-1354 法、[redacted]社）を確立して以降のライフサイクルに関する情報

	Method Validation #1
Analyte	Tremelimumab
Validation type	Full
Method ID	IC-P-1354
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted]-present
Bioanalytical site	[redacted], [redacted], [redacted], USA
Matrix	Human serum
Platform	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
Stock reference, lot number, expiration date	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
Matrix study population	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.
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.

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, amendments, and hyperlinks	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 450nm with wavelength correction set to 650 nm.
Materials used for standard 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
Materials used for quality controls (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.

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

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ:	6	Table 10-2 of Report AR4785
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ:	0.4 to 4.9	Table 10-2 of Report AR4785
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%bias):	−18.6 to 17.8	Table 10-6 of Report AR4785
	Inter-batch accuracy (%bias):	−8.7 to −2.3	Table 10-5 of Report AR4785
	Intra-batch precision (%CV):	2.5 to 19.8	Table 10-6 of Report AR4785
	Inter-batch precision (%CV):	5.0 to 19.4	Table 10-5 of Report AR4785
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 VR4785 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

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

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	Table 10-10 of Report AR4785
Long-term storage	Tremelimumab is stable in human serum for 733 days at -70°C ± 10°C Tremelimumab is stable in human serum for 121 days at -20°C ± 5°C	Table 2 of Report AR4785 Addendum 2 Table 3 of Report AR4785 Addendum 2
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carryover	Not applicable	Not applicable

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; %CV, percent 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; MQC, mid-QC; muIg, murine immunoglobulin; QC, quality control; 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, amendments, and hyperlinks	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	**Partial and cross validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	6	Table 1 of Report AR4785 Addendum 3
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	0.5 to 7.4	Table 1 of Report AR4785 Addendum 3

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）

Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%bias):	−6.2 to 17.4	Table 3 of Report AR4785 Addendum 3
	Inter-batch accuracy (%bias):	−10.3 to 7.3	Table 2 of Report AR4785 Addendum 3
	Intra-batch precision (%CV):	2.9 to 12.2	Table 3 of Report AR4785 Addendum 3
	Inter-batch precision (%CV):	3.5 to 7.0	Table 2 of Report AR4785 Addendum 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		Addendum Notes Report AR4785 Addendum 3
List other parameters	Not applicable		Not applicable

%CV, percent coefficient of variation; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; LLOQ, lower limit of quantitation; QC, quality control; 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）及び GCL-399（[redacted] 社）のライフサイクルに関する情報を表 22 に示す。

IC-P-1284 法（[redacted] 社）のバリデーションの結果を表 23 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 24 に示す。

GCL-399 法（[redacted] 社）のバリデーションの結果を表 25 に示す。

BAL-17-078-230（[redacted] 社）のバリデーションの結果を表 26 に示す。

表 22　　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
Method ID	IC-P-1284	GCL-399	BAL-17-078-230
Duration of time method is in use	[redacted] 20[redacted]-present	[redacted] 20[redacted]-present	[redacted] 20[redacted]-present
Bioanalytical site	[redacted], USA	[redacted] Inc. [redacted] USA	[redacted], USA
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 3200 ng/mL in 100% human serum
Matrix study population	Normal serum, disease state serum	Disease state serum	Normal serum, disease state serum
Link to reports and applicable amendments	Validation: Report AR4646 Tremelimumab interference: Report AR4646 Addendum 1 Cross-validation: Report AR4646 Addendum 2 Long-term stability: Report AR4646 Addendum 5	Validation: Report SC-14/128-005 Tremelimumab interference: Report SC-14/128-005 Addendum 1 Long-term stability: Report SC-14/128-005 Addendum 5	Validation: Report BAL-17-078-230-REP

表 22　　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: 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	None

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

表 23 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, amendments, and hyperlinks	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] [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 quality controls (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

表 23 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

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	7	Table 1 of Report AR4646
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ(excluding anchor points):	-2.8 to 2.4	Table 1 of Report AR4646
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	2.0 to 10.4	Table 1 of Report AR4646
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%RE):	−3.6 to 17.9	Table 2 of Report AR4646
	Inter-batch accuracy (%RE):	0.5 to 12.1	Table 2 of Report AR4646
	Intra-batch precision (%CV):	0.0 to 9.4	Table 2 of Report AR4646
	Inter-batch precision (%CV):	2.0 to 3.2	Table 2 of Report AR4646
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: 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 3 and Table 4 of Report AR4646 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

表 23　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

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	Table 5 of Report AR4646
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

%CV, percent 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 24　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, amendments, and hyperlinks	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] 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 runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	7	Table 1 of Report AR4646 Addendum 2
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	-1.6 to 8.3	Table 1 of Report AR4646 Addendum 2
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	0.0 to 7.9	Table 1 of Report AR4646 Addendum 2
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%RE):	-4.7 to 21.3	Table 2 of Report AR4646 Addendum 2
	Inter-batch accuracy (%RE):	-0.5 to 9.3	Table 2 of Report AR4646 Addendum 2
	Intra-batch precision (%CV):	0.9 to 11.5	Table 2 of Report AR4646 Addendum 2
	Inter-batch precision (%CV):	3.7 to 9.0	Table 2 of Report AR4646 Addendum 2
Cross-validation	On [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.		Background Section of Report AR4646 Addendum 2
List other parameters	Not applicable		Not applicable

%CV, percent coefficient of variation; ECL, electrochemiluminescent; LLOQ, lower limit of quantitation; QC, quality control; %RE, percent relative error; 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（GCL-399 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	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).		
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 standard 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)		
Materials used for quality controls (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 runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	7	Table 2 of Report SC-14/128-005
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	-7.5 to 6.2	Table 2 of Report SC-14/128-005
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	1.9 to 4.6	Table 2 of Report SC-14/128-005

表 25 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

Performance of QCs during accuracy and precision runs [a]	Intra-batch accuracy (%RE):	-32.6 to 19.0	Table 3 to Table 7 of Report SC-14/128-005
	Inter-batch accuracy (%RE):	-14.8 to -0.3	Table 3 to Table 7 of Report SC-14/128-005
	Intra-batch precision (%CV):	0.9 to 7.4	Table 3 to Table 7 of Report SC-14/128-005
	Inter-batch precision (%CV):	11.6 to 15.8	Table 3 to Table 7 of Report SC-14/128-005
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
Carryover	Not applicable		Not applicable

[a] 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, percent coefficient of variation; ECL, electrochemiluminescence; HQC, high QC; LLOQ, lower limit of quantitation; LQC, low QC; MQC, mid QC; MRD, minimum required dilution; [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（BAL-17-078-230 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an ECL Method for the Quantification of MEDI4736 in Human Serum (Report BAL-17-078-230-REP)
Method description	[redacted] Streptavidin Multi Array 96-well Plates were blocked with 200 µL/well Blocking Buffer for approximately 1 to 4 hours at room temperature. Plates were then washed 3 times with ~300 µL/well of [redacted] wash buffer. After the washing step, the plates were coated at 50 µL/well with 2 µg/mL biotinylated anti-drug antibody, clone AB0470011, prepared in Assay Buffer (Capture Solution) and incubated for 30 minutes ± 5 minutes with shaking at approximately 400 rpm at room temperature. Plates were washed 3 times with ~300 µL/well of [redacted] wash buffer after incubation. After washing, 30 µL/well of standards, controls, and/or samples prepared at the minimum required dilution of 1:20 were added to the wells. Plates were incubated for 1 hour ± 10 minutes, with shaking at approximately 400 rpm at room temperature. Unbound materials were removed after approximately 1 hour of incubation by washing 3 times with ~300 µL/well of [redacted] wash buffer. Ruthenylated mouse anti-human IgG Fc, (anti-TM clone A8) at 1 µg/mL prepared in Assay Buffer was added (30 µL/well) and incubated for approximately 1 hour ± 10 minutes at room temperature in the dark. Excess ruthenylated reagent was removed by washing 3 times with ~300 µL/well of [redacted] wash buffer after incubation and 150 µL/well of 1X [redacted] Read Buffer T was added. ECL signal for each plate well was measured by an [redacted] within 15 minutes
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 ng/mL, and 320 ng/mL (calibration points of 1.25 and 320 ng/mL were used as anchor points).
Validated assay range	50.0 to 3200 ng/mL in undiluted human serum
Materials used for quality controls (QCs) and concentration	Durvalumab in human serum at 50, 100, 400, 2000, 3200 ng/mL prior to dilution (2.50, 5.00, 20.0, 100, and 160 ng/mL following minimum required dilution)
Minimum required dilutions	1:20
Source and lot of reagents	Durvalumab (MedImmune) Lot: [redacted] Biotinylated anti-durvalumab capture antibody clone AB0470011 Lot: [redacted] Ruthenylated anti-TM detection antibody ([redacted]) Lot: [redacted] Human Serum ([redacted]) Lot: [redacted] (pool)
Regression model and weighting	5 parameter logistic curve with $1/Y^2$ weighting

表 26　ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（BAL-17-078-230 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Validation parameters	Method validation summary		Source location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	7	Table 5 of Report BAL-17-078-230-REP
	Cumulative accuracy (%RE) from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	-3.0 to 4.3	Table 5 of Report BAL-17-078-230-REP
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ (excluding anchor points):	0.7 to 4.4	Table 5 of Report BAL-17-078-230-REP
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Intra-batch accuracy (%RE):	-20.1 to 12.7	Table 6 of Report BAL-17-078-230-REP
	Inter-batch accuracy (%RE):	-9.0 to 2.6	Table 7 of Report BAL-17-078-230-REP
	Intra-batch precision (%CV):	1.2 to 8.0	Table 6 of Report BAL-17-078-230-REP
	Inter-batch precision (%CV):	5.7 to 8.6	Table 7 of Report BAL-17-078-230-REP
Selectivity and matrix effect	The assay demonstrated selectivity for durvalumab in normal human serum at the high spiked concentration of 2000 ng/mL in 10 of 10 (100%) human serum samples and at the LLOQ spiked concentration of 50 ng/mL in 10 of 10 (100%) human serum samples, where recoveries ranged from 101.8% to 118.4% of the spiked concentration with CVs between 0.1% to 7.9%. The assay also demonstrated selectivity for durvalumab in disease states with 92% of the unspiked values below the LLOQ, a 96% pass rate for the high spike, and 80% pass rate for the LLOQ spikes.		Table 9 of Report BAL-17-078-230-REP Table 10 of Report BAL-17-078-230-REP
Interference and specificity	Interference of tremelimumab: The assay demonstrated specificity for durvalumab as all samples spiked with tremelimumab within the quantifiable range of the assay had recoveries between 100.6% and 112.5% with %CVs of 0.1% to 8.2%. No interference from tremelimumab was detected in the assay		Table 11 of Report BAL-17-078-230-REP
Hemolysis effect	Two of the three 100% hemolyzed samples under recovered at both the high spike and the LLOQ. This could be due to a possible suppression of ECL signal from the high amounts of free hemoglobin. The visually hemolyzed samples (50% diluted) recovered within 82.0% to 92.3% and are more representative of serum samples. the assay shows suitable recovery in visually hemolyzed samples, but not in 100% hemolyzed samples.		Table 12 of Report BAL-17-078-230-REP

表 26 ヒト血清中デュルバルマブ濃度の測定法（BAL-17-078-230 法、[redacted] 社）のバリデーションの結果

Lipemic effect	Lipemic matrices recovered within 78.8% to 95.2%. The assay showed suitable recovery in lipemic samples	Table 12 of Report BAL-17-078-230-REP
Dilution linearity and hook effect	Dilutional linearity and prozone effect were assessed by spiking 4 individual lots of neat human serum with 1.01 mg/mL of drug product (above the highest calibrator concentration). Each spiked sample was diluted in pooled human serum at seven dilutions. Each dilution of each lot of human serum was diluted 20-fold in Assay Buffer prior to analysis and was run in replicates of 5 in one run. Linearity was observed within the quantitation range at dilutions of serum up to 129280-fold, with recoveries ranging from 80.6% to 118.7% and %CVs between 0.7% to 7.8% across all dilutions. The data do not suggest that there is a prozone (hook) effect in the assay, as no decrease in signal was detected with increasing drug concentrations.	Table 13 of Report BAL-17-078-230-REP Figure 2 of Report BAL-17-078-230-REP
Bench-top/process stability	24 hours 15 minutes in human serum at room temperature	Table 14 of Report BAL-17-078-230-REP
Freeze-thaw stability	6 cycles frozen at -80°C ± 15°C and thawed to room temperature	Table 15 of Report BAL-17-078-230-REP
Long-term storage	Ongoing	Not applicable
Parallelism	Not assessed	Not applicable
Carryover	Not assessed	Not applicable

%CV, percent coefficient of variation; ECL, electrochemiluminescence; Ig, immunoglobulin; LLOQ, lower limit of quantitation; [redacted]; QC, quality control; %RE, percent relative error; 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 8
2.7.2.1 背景及び概観 11
2.7.2.1.1 緒言 11
2.7.2.1.1.1 臨床試験の概観 11
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1 臨床試験の概要表 13
2.7.2.2.2 試験の記述的要約 16
2.7.2.2.2.1 評価資料 16
2.7.2.2.2.1.1 D419MC00004 試験（POSEIDON 試験） 16
2.7.2.2.2.1.2 D4880C00010 試験 20
2.7.2.2.2.2 参考資料－第 I 相試験 23
2.7.2.2.2.2.1 D4190C00006 試験 23
2.7.2.2.2.3 参考資料－第 II 相試験及び第 III 相試験 28
2.7.2.2.2.3.1 D419AC00001 試験（MYSTIC 試験） 28
2.7.2.2.2.3.2 D419AC00003 試験（NEPTUNE 試験） 29
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 31
2.7.2.3.1 患者におけるトレメリムマブの PK 31
2.7.2.3.1.1 トレメリムマブの PK の試験を通した比較 31
2.7.2.3.1.2 トレメリムマブの PPK 解析 32
2.7.2.3.1.2.1 トレメリムマブの PPK モデル 32
2.7.2.3.1.2.2 固定用量と体重換算用量の比較 40
2.7.2.3.1.3 トレメリムマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 41
2.7.2.3.1.3.1 人種 41
2.7.2.3.1.3.2 年齢 42
2.7.2.3.1.3.3 腎機能障害 42
2.7.2.3.1.3.4 肝機能障害 42
2.7.2.3.1.3.5 性別 42
2.7.2.3.1.3.6 体重 42
2.7.2.3.1.3.7 ECOG Performance Status 43
2.7.2.3.1.3.8 喫煙 43
2.7.2.3.1.3.9 併用化学療法 43
2.7.2.3.1.3.10 ADA 44
2.7.2.3.1.4 日本人及び外国人におけるトレメリムマブの PK の比較 44
2.7.2.3.2 患者におけるデュルバルマブの PK 49
2.7.2.3.2.1 デュルバルマブの PK の試験を通した比較 49
2.7.2.3.2.2 デュルバルマブの PPK 解析 50
2.7.2.3.2.2.1 デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデル 50
2.7.2.3.2.2.2 POSEIDON 試験のデータを用いたモデルの更新 51
2.7.2.3.2.2.3 1500 mg Q3W と Q4W のレジメン間の比較 56

2.7.2.3.2.3 デュルバルマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響 56
2.7.2.3.2.3.1 人種 57
2.7.2.3.2.3.2 年齢 57
2.7.2.3.2.3.3 腎機能障害 57
2.7.2.3.2.3.4 肝機能障害 57
2.7.2.3.2.3.5 性別 57
2.7.2.3.2.3.6 体重 58
2.7.2.3.2.3.7 ECOG/WHO Performance Status 59
2.7.2.3.2.3.8 喫煙 59
2.7.2.3.2.3.9 併用化学療法 59
2.7.2.3.2.3.10 ADA 59
2.7.2.3.3 薬力学 59
2.7.2.3.3.1 sPD-L1 59
2.7.2.3.3.2 増殖性 T 細胞 60
2.7.2.3.4 曝露－反応解析 60
2.7.2.3.4.1 曝露－有効性解析 60
2.7.2.3.4.1.1 OS 60
2.7.2.3.4.1.2 PFS 65
2.7.2.3.4.1.3 マッチングによる解析 70
2.7.2.3.4.1.4 ORR 73
2.7.2.3.4.2 曝露－安全性解析 74
2.7.2.3.4.3 有効性及び安全性評価指標に及ぼす体重の影響 76
2.7.2.3.4.4 濃度－QTc 関係 77
2.7.2.3.4.5 曝露－反応解析の結論 79
2.7.2.3.5 薬物相互作用 79
2.7.2.3.6 用量設定根拠 80
2.7.2.4 特別な試験 83
2.7.2.4.1 トレメリムマブの免疫原性 83
2.7.2.4.1.1 トレメリムマブの免疫原性のリスク評価 83
2.7.2.4.1.2 トレメリムマブの製剤ロットのトレーサビリティ 83
2.7.2.4.1.3 トレメリムマブの免疫原性の検討方法 83
2.7.2.4.1.4 トレメリムマブの免疫原性の結果 83
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 83
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 87
2.7.2.4.2 デュルバルマブの免疫原性 90
2.7.2.4.2.1 デュルバルマブの免疫原性のリスク評価 90
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 90
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 90
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 91
2.7.2.4.2.3 デュルバルマブの免疫原性の検討方法 92
2.7.2.4.2.3.1 臨床試験における ADA 測定方針の概要 92
2.7.2.4.2.3.2 臨床試験におけるデュルバルマブに関する生体試料分析法 93
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 94
2.7.2.4.2.4 デュルバルマブの免疫原性の結果 94
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 94
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 98

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 .. 101
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 101
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 101
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 102
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 102
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 103
2.7.2.4.2.6.1 デュルバルマブの免疫原性の結論 103
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 104
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 104
2.7.2.5 付録 104

表目次

表 1 臨床試験一覧 13
表 2 血清中トレメリムマブ濃度（μg/mL） 18
表 3 血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL） 19
表 4 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薬物動態パラメータ（D4190C00006 試験） 24
表 5 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薬物動態パラメータ（D4190C00006 試験） 25
表 6 血清中トレメリムマブ濃度の要約（薬物動態解析対象集団） 31
表 7 トレメリムマブ 1500 mg Q3W IV 投与時の曝露量のシミュレーション値（体重の四分位別） 43
表 8 日本人と外国人におけるトレメリムマブの PK の比較に用いた患者背景の要約 44
表 9 日本人患者及び外国人患者におけるデュルバルマブ併用下でトレメリムマブ 1、3 及び 10 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） ... 46
表 10 血清中デュルバルマブ濃度の要約（薬物動態解析対象集団） 49
表 11 デュルバルマブ 1500 mg Q3W IV 投与時の曝露量のシミュレーション値に及ぼす体重の影響 58
表 12 OS の Cox 比例ハザードモデルにおけるパラメータの要約 65
表 13 PFS の Cox 比例ハザードモデルにおけるパラメータの要約 70
表 14 $C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ の第 1 四分位サブグループと SoC 群における OS 及び PFS の HR 71
表 15 ベースラインの体重の四分位で層別化した有害事象発現割合 77
表 16 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 78
表 17 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 78
表 18 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 84
表 19 トレメリムマブに対する ADA の要約 88
表 20 臨床試験で使用したデュルバルマブの製剤ロット番号 92

表 21 デュルバルマブの ADA を分析した検査機関 93
表 22 デュルバルマブの nAb を分析した検査機関 93
表 23 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 95
表 24 デュルバルマブに対する ADA の要約 99
表 25 個々の試験のトレメリムマブの主要な薬物動態パラメータ 105
表 26 個々の試験のトレメリムマブの AUC（幾何平均値） 108
表 27 個々の試験のデュルバルマブの主要な薬物動態パラメータ 109
表 28 個々の試験のデュルバルマブの AUC（幾何平均値） 112
表 29 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 113
表 30 デュルバルマブに対する ADA の初回発現の要約 115
表 31 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 116
表 32 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 117

図目次

図 1 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） 24
図 2 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） 26
図 3 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） 28
図 4 トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルに対する診断プロット（実測値対予測値） 34
図 5 トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルに対する診断プロット（残差対時間及び残差対モデル予測値） 35
図 6 トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルに対する VPC（POSEIDON 試験） . 36
図 7 トレメリムマブの CL に及ぼす共変量の影響 37
図 8 トレメリムマブの V_1 に及ぼす共変量の影響 38
図 9 トレメリムマブの AUC に及ぼす共変量の影響 39
図 10 トレメリムマブの C_{max} に及ぼす共変量の影響 40
図 11 トレメリムマブ 75 mg Q3W 及び 1 mg/kg Q3W 投与時の血清中濃度推移の比較 41
図 12 日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブ 1、3 及び 10 mg/kg Q4W IV 投与時の 84 日目までのトレメリムマブの平均（±標準偏差）血清中濃度推移 45

図 13 日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブの初回投与後の $AUC_{0\text{-}28}$ 及び C_{max} と体重換算用量（mg/kg）の関係 47
図 14 日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブの初回投与後の $AUC_{0\text{-}28}$ 及び C_{max} と実際の投与量（mg/body）の関係 47
図 15 日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブの初回投与後の用量補正 C_{max} と患者背景（体重及び年齢）の関係 48
図 16 日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブの初回投与後の用量補正 $AUC_{0\text{-}28}$ と患者背景（体重及び年齢）の関係 48
図 17 デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルに対する診断プロット 52
図 18 デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルに対する VPC（POSEIDON 試験、片対数表示） 53
図 19 デュルバルマブの CL_{ss} に及ぼす共変量の影響 54
図 20 デュルバルマブの V_1 に及ぼす共変量の影響 54
図 21 デュルバルマブの AUC_{ss} に及ぼす共変量の影響 55
図 22 デュルバルマブの $C_{max,ss}$ に及ぼす共変量の影響 55
図 23 デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及び 1500 mg Q4W 投与時の血清中濃度推移の比較 56
図 24 初回投与後のデュルバルマブ曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線 61
図 25 定常状態のデュルバルマブ曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線 62
図 26 初回投与後のトレメリムマブ曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線 63
図 27 5 回目投与後のトレメリムマブ曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線 64
図 28 初回投与後のデュルバルマブ曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線 66
図 29 定常状態のデュルバルマブ曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線 67
図 30 初回投与後のトレメリムマブ曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線 68
図 31 5 回目投与後のトレメリムマブ曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線 69
図 32 OS の Kaplan-Meier 曲線（マッチングなし） 71
図 33 OS の Kaplan-Meier 曲線（マッチングあり） 72
図 34 PFS の Kaplan-Meier 曲線（マッチングなし） 72
図 35 PFS の Kaplan-Meier 曲線（マッチングあり） 73

図 36 レスポンダー（CR 又は PR）となる確率とデュルバルマブ及びトレメリムマブの初回投与後の AUC との関係 74
図 37 Grade 3 以上の因果関係を否定できない有害事象を発現する確率とデュルバルマブ及びトレメリムマブの初回投与後の AUC との関係 76
図 38 免疫測定法による結果判定のフローチャート 92
図 39 ADA 発現有無別のデュルバルマブの曝露量 101
図 40 デュルバルマブに対する ADA 発現有無で層別した OS の Kaplan-Meier 曲線（POSEIDON 試験 T+D+SoC 群） 102
図 41 デュルバルマブに対する ADA 発現有無で層別した PFS の Kaplan-Meier 曲線（POSEIDON 試験 T+D+SoC 群） 103

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
AE	Adverse event：有害事象
AESI	Adverse event of special interest：注目すべき有害事象
ALB	Serum albumin：血清中アルブミン
ALK	Anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve：血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28}$	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
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the serum concentration-time curve from time zero to t hours：投与後 0 時間から t 時間までの AUC
$AUC_{Dose\ 1\ Durva}$	Area under the serum concentration-time curve for durvalumab following the 1st dose：デュルバルマブの初回投与後の AUC
$AUC_{Dose\ 1\ Treme}$	Area under the serum concentration-time curve for tremelimumab following the 1st dose：トレメリムマブの初回投与後の AUC
$AUC_{Dose\ 5\ Treme}$	Area under the serum concentration-time curve for tremelimumab following the 5th dose：トレメリムマブの 5 回目投与後の AUC
AUC_{ss}	Area under the serum concentration-time curve at steady state：定常状態における AUC
$AUC_{ss\ Durva}$	Area under the serum concentration-time curve at steady state for durvalumab：デュルバルマブの定常状態における AUC
BICR	Blinded independent central review ：盲検下での独立中央評価
BLQ	Below the limit of quantitation：定量下限未満
BTC	Biliary tract carcinoma：胆道癌
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
$C_{max,\ Dose\ 1\ Durva}$	Maximum serum concentration for durvalumab following the 1st dose：デュルバルマブの初回投与後の C_{max}
$C_{max,\ Dose\ 1\ Treme}$	Maximum serum concentration for tremelimumab following the 1st dose：トレメリムマブの初回投与後の C_{max}
$C_{max,\ Dose\ 5\ Treme}$	Maximum serum concentration for tremelimumab following the 5th dose：トレメリムマブの 5 回目投与後の C_{max}
$C_{max,ss}$	Maximum serum concentration at steady state：定常状態における C_{max}
$C_{max,ss\ Durva}$	Maximum serum concentration for durvalumab at steady state：デュルバルマブの定常状態における C_{max}

略語及び専門用語	用語の説明
$C_{max,wX}$	Maximum serum concentration at Week X：Week X における C_{max}
C_{min}	Minimum serum concentration：最低血清中濃度
$C_{min, Dose\ 1\ Durva}$	Minimum serum concentration for durvalumab following the 1st dosing cycle：デュルバルマブの初回投与後の C_{min}
$C_{min, Dose\ 1\ Treme}$	Minimum serum concentration for tremelimumab following the 1st dosing cycle：トレメリムマブの初回投与後の C_{min}
$C_{min, Dose\ 5\ Treme}$	Minimum serum concentration for tremelimumab following the 5th dosing cycle：トレメリムマブの 5 回目投与後の C_{min}
$C_{min,ss}$	Minimum serum concentration at steady state：定常状態における C_{min}
$C_{min,ss\ Durva}$	Minimum serum concentration for durvalumab at steady state：デュルバルマブの定常状態における C_{min}
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 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
$C_{trough,wX}$	Trough serum concentration at Week X：Week X における C_{trough}
CV	Coefficient of variation：変動係数
CWRES	Conditional weighted residuals
D	Durvalumab：デュルバルマブ
EC	Esophageal carcinoma：食道癌
ECL	Electrochemiluminescence：電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HR	Hazard ratio：ハザード比
irRC	Immune-related response criteria：免疫療法の治療効果判定基準
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
IV	Intravenous(ly)：持続静脈内（投与）
IWRES	Individual weighted residuals
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
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
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
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
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

略語及び専門用語	用語の説明
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
Q3W	Every 3 weeks：3 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
SAE	Serious adverse event：重篤な有害事象
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
TC	Tumor cell：腫瘍細胞
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
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
WHO	World Health Organization：世界保健機関

2.7.2.1 背景及び概観

アストラゼネカ社は、トレメリムマブ（MEDI1123）とデュルバルマブ（イミフィンジ、MEDI4736）との併用投与又はデュルバルマブの単独投与による免疫療法を、NSCLC、SCLC 及び UC を含む複数の進行固形癌に対する治療法として開発している。

トレメリムマブは CTLA-4 を標的としたヒト IgG2 mAb である。CTLA-4 は免疫応答に続く T 細胞の増殖及び活性化に対する重要な抑制的調節シグナルであり、T 細胞の恒常性を維持するブレーキとして機能する。T 細胞の活性化過程において T 細胞は CTLA-4 を誘導する。CTLA-4 はリガンドである抗原提示細胞上の CD80 及び CD86 に結合し、抑制性シグナルを伝達して CD28 を介する T 細胞の共刺激を阻害することで T 細胞の活性化を制限する。トレメリムマブはこれらを阻害することで T 細胞の増殖及び活性化を延長及び増強する。また抗体依存性細胞障害作用を示さない。

PD-L1 は炎症性シグナルにより発現が誘導され、腫瘍微小環境において TC 及び腫瘍に浸潤する免疫細胞の両方に発現する。PD-L1 は PD-1 又は CD80（B7.1）と結合することで T 細胞の機能及び活性化を阻害する。PD-1 又は CD80（B7.1）との結合により、PD-L1 は細胞障害性 T 細胞の活性、増殖及びサイトカイン放出を抑制する。デュルバルマブはヒト IgG1κ mAb であり、PD-L1 に結合し、PD-L1 と PD-1 又は CD80（B7.1）との相互作用を阻害することで免疫応答の抑制を阻害し、また抗体依存性細胞障害作用を示さない。

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 日に米国 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 UC 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 日に米国 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。

本申請は、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC に対する一次治療として、トレメリムマブをデュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法との併用による適応取得を目的とするものである。

2.7.2.1.1 緒言

本概要では、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC 患者の一次治療でトレメリムマブをデュルバルマブ及び白金製剤を含む化学療法との併用による適応を取得するための臨床薬理データについてまとめている。デュルバルマブの PK と薬力学は十分特徴付けられており、現行の添付文書に要約されている。本申請では、トレメリムマブ及びデュルバルマブの最新の PK、薬力学及び免疫原性、並びに PPK 解析及び曝露－反応解析を要約する。

2.7.2.1.1.1 臨床試験の概観

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、第 III 相試験 3 試験（D419MC00004 試験［POSEIDON 試験］、D419AC00001 試験［MYSTIC 試験］、D419AC00003

試験［NEPTUNE 試験］）、並びに第 I/Ib 相試験 2 試験（D4880C00010 試験、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。POSEIDON 試験及び D4880C00010 試験は本申請の評価資料であり、その他の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。

各評価資料及び参考資料から得られた PK、薬力学及び免疫原性に関するデータを 2.7.2.2 項に要約する。

本概要には、以下の項目に関する詳細な要約を記載する。

- トレメリムマブ、デュルバルマブ及び SoC を併用したときの PK、薬力学及び免疫原性を検討した試験（POSEIDON 試験）、トレメリムマブ及びデュルバルマブを併用したときの PK、薬力学及び免疫原性を検討した試験（D4880C00010 試験及び参考資料）（2.7.2.2 項）。
- 全試験を通しての結果の比較と解析
  - トレメリムマブ及びデュルバルマブの PK（それぞれ 2.7.2.3.1.1 項及び 2.7.2.3.2.1 項）
  - トレメリムマブを単独又はデュルバルマブとの併用で投与した試験のデータを用いて実施し、後に POSEIDON 試験のデータを追加して更新したトレメリムマブの PPK 解析（内因性及び外因性要因がトレメリムマブの PK に及ぼす影響の評価を含む）（2.7.2.3.1.2 項）
  - POSEIDON 試験のデータを追加して更新したデュルバルマブの PPK 解析（内因性及び外因性要因がデュルバルマブの PK に及ぼす影響の評価を含む）（2.7.2.3.2.2 項）
  - POSEIDON 試験において、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（2.7.2.3.4 項）
  - 評価資料及び参考資料におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブの免疫原性（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	PK DCO	Objectives of study	Study design and type of control	Route of administration and dosage regimen
Pivotal study				
POSEIDON A Phase III, randomized, multi-center, open-label, comparative global study to determine the efficacy of durvalumab or durvalumab and tremelimumab in combination with platinum-based chemotherapy for first-line treatment in patients with metastatic NSCLC	12 Mar 2021	Efficacy, PK, immunogenicity, safety, and tolerability	Open-label, randomized, active comparator	D + SoC: Durvalumab IV 1500 mg Q3W for 4 doses + SoC then durvalumab IV 1500 mg Q4W until PD
				T + D + SoC: Durvalumab IV 1500 mg Q3W for 4 doses + SoC then durvalumab IV 1500 mg Q4W until PD AND Tremelimumab IV 75 mg Q3W for 4 doses and 1 additional dose at Week 16
				Standard of care: Abraxane + carboplatin, pemetrexed + cisplatin or carboplatin, or gemcitabine + cisplatin or carboplatin

表 1　　臨床試験一覧

Study	PK DCO	Objectives of study	Study design and type of control	Route of administration and dosage regimen
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
Supportive studies - Phase I studies				
D4190C00006 A 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	Combination therapy; dose-escalation phase: Durvalumab IV 3-20 mg/kg Q4W or 10 mg/kg Q2W AND Tremelimumab IV 1-10 mg/kg Q4W for 6 doses, then Q12W for 3 doses
				Combination therapy; dose-expansion phase: Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W for 4 doses then IV 20 mg/kg Q4W for 9 doses AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses

表 1　　臨床試験一覧

Study	PK DCO	Objectives of study	Study design and type of control	Route of administration and dosage regimen
Supportive studies - Phase II and III studies				
MYSTIC A Phase III, randomized, open-label, multi-center, global study of durvalumab monotherapy and durvalumab in combination with tremelimumab compared to SoC in patients with advanced or metastatic NSCLC	04 Oct 2018	Efficacy	Open-label, randomized, active comparator	Durvalumab monotherapy: Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W
				Combination therapy: Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W for 4 doses then IV 20 mg/kg Q4W until PD AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses
NEPTUNE 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 non small-cell lung cancer (NSCLC) (NEPTUNE)	24 Jun 2019	Efficacy, PK, immunogenicity, safety, and tolerability	Open-label, randomized, active comparator	Combination therapy: Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W for 4 doses then IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses

[a] 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.

AUC, area under the serum concentration-time curve; D, durvalumab; DCO, data cutoff; IV, intravenous; NCA, non-compartmental analysis; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD, progression of disease; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; TK, tyrosine kinase.

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 D419MC00004 試験（POSEIDON 試験）

標題：転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する一次治療においてデュルバルマブ単剤又はデュルバルマブ + トレメリムマブに白金製剤を含む化学療法を併用した場合の有効性を検討する第 III 相無作為化非盲検国際多施設共同比較試験

目的

デュルバルマブ＋SoC 併用の有効性を PFS 及び OS を 2 つの主要評価項目として SoC と比較し評価すること。

本試験の重要な副次的及び探索的目的には以下が含まれる。

- デュルバルマブ＋トレメリムマブ＋SoC 併用の有効性を PFS 及び OS を評価項目として SoC と比較し評価すること。
- デュルバルマブ＋トレメリムマブ併用時及びデュルバルマブ単剤投与時の PK を評価すること。
- デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露量と臨床転帰、有効性、有害事象、安全性評価項目及びバイオマーカーとの関係を評価すること（適切と見なされた場合）。
- デュルバルマブ及びトレメリムマブの免疫原性を評価すること。
- デュルバルマブ及びトレメリムマブ併用時の SoC（アブラキサン及びゲムシタビン）の PK を評価すること。

試験デザイン

POSEIDON 試験は第 III 相無作為化非盲検国際多施設共同比較試験であり、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC 患者の一次治療として、デュルバルマブ＋トレメリムマブ＋SoC 併用又はデュルバルマブ＋SoC 併用の有効性及び安全性を SoC と比較することを目的とした。SoC は、アブラキサン＋カルボプラチン、ペメトレキセド＋シスプラチン又はカルボプラチン、ゲムシタビン＋シスプラチン又はカルボプラチンのいずれかとした。

約 1000 例の転移性 NSCLC 患者を 1:1:1 の比率で T+D+SoC 群、D+SoC 群及び SoC 群に無作為化した。各群約 333 例とし、PD-L1 を発現する TC が 50%未満（PD-L1 TC < 50%）の患者を各群 250 例以上含めた。層別因子は PD-L1 発現状態（PD-L1 TC ≥ 50%及び PD-L1 TC < 50%）、病期（ステージ IVA 及び IVB）並びに組織型（非扁平上皮及び扁平上皮）とした。クロスオーバーは許可しなかった。

D+SoC 群の患者は、SoC の併用下でデュルバルマブを 1500 mg Q3W を IV 投与し（Week 0、3、6 及び 9 の 4 回）、化学療法の終了後は Week 12 以降 PD が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与した。T+D+SoC 群の患者は、SoC の併用下でデュルバルマブを 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を IV 投与し（Week 0、3、6 及び 9 の 4 回）、化学療法の終了後は、Week 16 にトレメリムマブ 75 mg を追加で投与し、Week 12 以降 PD が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与した。SoC 群の患者は以下のレジメンのいずれかの投与を受けた。

- アブラキサン＋カルボプラチン：1 サイクルを 21 日間とし、4～6 サイクルの間、アブラキサン 100 mg/m^2 を各サイクルの Day 1、8 及び 15 に IV 投与、カルボプラチン AUC 5 又は 6 を Day 1 に IV 投与。

- ゲムシタビン＋シスプラチン：1 サイクルを 21 日間とし、4～6 サイクルの間、ゲムシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2 を各サイクルの Day 1、8 に IV 投与、シスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に IV 投与。
- ゲムシタビン＋カルボプラチン：1 サイクルを 21 日間とし、4～6 サイクルの間、ゲムシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2 を各サイクルの Day 1、8 に IV 投与、カルボプラチン AUC 5 又は 6 を Day 1 に IV 投与。
- ペメトレキセド＋シスプラチン：1 サイクルを 21 日間とし、4～6 サイクルの間、ペメトレキセド 500 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を Day 1 に IV 投与；その後は医師が禁忌と判断しない限り PD が認められるまでペメトレキセド 500 mg/m^2 を維持投与可能。
- ペメトレキセド＋カルボプラチン：1 サイクルを 21 日間とし、4～6 サイクルの間、ペメトレキセド 500 mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 5 又は 6 を Day 1 に IV 投与；その後は医師が禁忌と判断しない限り PD が認められるまでペメトレキセド 500 mg/m^2 を維持投与可能。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの PK 評価用試料は Week 0（投与終了時点）、Week 3（投与前）、Week 12（投与前）に採取した。トレメリムマブの最終投与後 3 カ月に PK 評価用試料を追加で採取した。アブラキサン及びゲムシタビンの PK 評価用試料は特定の施設のみで Day 1 に採取した。各治験薬の免疫原性（ADA）評価用試料は PK と同じスケジュールで採取した。

薬物動態の結果及び結論

トレメリムマブの薬物動態

トレメリムマブの PK データは T+D+SoC 群の 327 例から得た。

本試験ではスパースサンプリングを行ったため、正式なノンコンパートメント解析は実施しなかった。

SoC 及びデュルバルマブ 1500 mg Q3W との併用でトレメリムマブ 75 mg Q3W を IV 投与したときの Week 0 の C_{max} の幾何平均値（例数、幾何 CV）は 23.17 µg/mL（294 例、65.62%）であった（表 2）。Week 3、Week 12 及び追跡調査（3 カ月後）の C_{trough} の幾何平均値（例数、幾何 CV）はそれぞれ 4.16 µg/mL（285 例、80.83%）7.82 µg/mL（183 例、75.68%）及び 0.86 µg/mL（105 例、87.65%）であった。トレメリムマブ 75 mg Q3W を IV 投与時の血清中濃度は予想された範囲内であった。

表 2　　血清中トレメリムマブ濃度（μg/mL）

Nominal time	Concentration (μg/mL)	T + D + SoC N = 327
		Geometric mean (n, geometric %CV)
Week 0	Peak concentration	23.17 (n = 294, 65.62%)
Week 3	Trough concentration	4.16 (n = 285, 80.83%)
Week 12	Trough concentration	7.82 (n = 183, 75.68%)
Follow-up	Last valid dose + 3 months	0.86 (n = 105, 87.65%)

Trough concentrations on Weeks 3 and 12 are the pre-infusion concentrations of Weeks 3 and 12, respectively.
Peak concentration on Week 0 is the post-infusion concentration of Week 0.
Only PK visits as per protocol are summarized.
Data cutoff: 12 March 2021.
CV, coefficient of variation; D, durvalumab; n, number of samples; N, total number of patients with tremelimumab PK data; PK, pharmacokinetic(s); SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.
Source: Table 60, POSEIDON CSR, Module 5.3.5.1.

<u>デュルバルマブの薬物動態</u>

デュルバルマブの PK データは T+D+SoC 群の 327 例及び D+SoC 群の 330 例から得た。

本試験ではスパースサンプリングを行ったため、正式なノンコンパートメント解析は実施しなかった。

SoC 及びトレメリムマブとの併用でデュルバルマブ 1500 mg Q3W を IV 投与したときの Week 0 の C_{max} の幾何平均値（例数、幾何 CV）は 418.80 μg/mL（286 例、164.20%）であった（表 3）。Week 3、Week 12 及び追跡調査（3 カ月後）の C_{trough} の幾何平均値（例数、幾何 CV）はそれぞれ 82.08 μg/mL（284 例、84.38%）、195.62 μg/mL（218 例、58.65%）及び 13.42 μg/mL（59 例、166.36%）であった。デュルバルマブ 1500 mg Q3W を IV 投与時の血清中濃度は予想された範囲内であった。

SoC との併用でデュルバルマブ 1500 mg Q3W を IV 投与したときの Week 0 の C_{max} の幾何平均値（例数、幾何 CV）は 505.01 μg/mL（303 例、48.76%）であった（表 3）。Week 3、Week 12 及び追跡調査（3 カ月後）の C_{trough} の幾何平均値（例数、幾何 CV）はそれぞれ 91.53 μg/mL（285 例、100.58%）、212.11 μg/mL（226 例、60.37%）及び 16.06 μg/mL（53 例、249.88%）であった。デュルバルマブ 1500 mg Q3W を IV 投与時の血清中濃度は予想された範囲内であった。

概してデュルバルマブの PK は T+D+SoC 群と D+SoC 群で同様であり、トレメリムマブ又は SoC との併用はデュルバルマブの PK に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 3　　血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）

Nominal time	Concentration (μg/mL)	T + D + SoC (N = 327)	D + SoC (N = 330)
		Geometric mean (n, geometric %CV)	
Week 0	Peak concentration	418.80 (n = 286, 164.20%)	505.01 (n = 303, 48.76%)
Week 3	Trough concentration	82.08 (n = 284, 84.38%)	91.53 (n = 285, 100.58%)
Week 12	Trough concentration	195.62 (n = 218, 58.65%)	212.11 (n = 226, 60.37%)
Follow-up	Last valid dose + 3 months	13.42 (n = 59, 166.36%)	16.06 (n = 53, 249.88%)

Trough concentrations on Weeks 3 and 12 are the pre-infusion concentrations of Weeks 3 and 12, respectively.
Peak concentration on Week 0 is the post-infusion concentration of Week 0.
Only PK visits as per protocol are summarized.
Data cutoff: 12 March 2021.
CV, coefficient of variation; D, durvalumab; n, number of samples; N, total number of patients with durvalumab PK data; PK, pharmacokinetic(s); T, tremelimumab; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Table 59, POSEIDON CSR, Module 5.3.5.1.

ゲムシタビン及びアブラキサンの薬物動態

ゲムシタビン及びその代謝物（2',2'-ジフルオロデオキシウリジン）の PK データは、T+D+SoC 群の 6 例、D+SoC 群の 5 例、SoC 群の 5 例の計 16 例から得た。SoC 群の 1 例及び D+SoC 群の 2 例は全時点でゲムシタビン及び 2',2'-ジフルオロデオキシウリジンの濃度が BLQ（0.05 μg/mL 未満）であった。T+D+SoC 群の 1 例及び D+SoC 群の 1 例は、全時点でゲムシタビン濃度が BLQ（0.05 μg/mL 未満）であったが 2',2'-ジフルオロデオキシウリジンは低濃度であった。

例数が少ないため、濃度データのばらつきは大きかった。概してゲムシタビン及び 2',2'-ジフルオロデオキシウリジンの PK プロファイルは T+D+SoC 群、D+SoC 群及び SoC 群で同様であり、IV 投与終了時点の平均ゲムシタビン濃度は約 14～16 μg/mL であった。また、ゲムシタビン濃度は速やかに低下して投与終了 1 時間後には 1 μg/mL 未満となり、投与 3～8 時間後には BLQ となった。

アブラキサンの PK データは、T+D+SoC 群の 6 例、D+SoC 群の 6 例、SoC 群の 3 例の計 15 例から得た。T+D+SoC 群の 1 例は全時点でアブラキサンの濃度が BLQ（0.01 μg/mL 未満）であった。SoC 群の 1 例は、投与終了時点と投与 48 時間後のアブラキサン濃度が BLQ であったが、投与 8 時間後は 0.0691 μg/mL であった。

概してアブラキサンの PK プロファイルは T+D+SoC 群、D+SoC 群及び SoC 群で同様であり、IV 投与終了時点の平均アブラキサン濃度は約 2.1～5.2 μg/mL であった。また、アブラキサン濃度は速やかに低下して投与 8 時間後には 0.05～0.09 μg/mL となり、投与 48 時間後にはほぼ BLQ となった。

免疫原性の結果及び結論

トレメリムマブの免疫原性

トレメリムマブの免疫原性データは T+D+SoC 群の 278 例（84.2%）から得た。T+D+SoC 群の ADA 検出率（ADA 解析対象集団において全時点のいずれかの時点で ADA 陽性）及び ADA 発現率（ADA 解析対象集団において投与開始後のいずれかの時点で ADA 陽性）はそれぞれ 15.8%（278 例中 44 例）及び 13.7%（278 例中 38 例）であり、大部分の患者は投与開始後の時点で ADA 陽性となったことを示している。

44 例の ADA 陽性患者のうち、22 例は持続的な ADA 陽性を示し、18 例は一過性の ADA 陽性を示した。残り 4 例はベースラインのみ ADA 陽性であった。トレメリムマブに対する nAb 陽性は 11.2%（278 例中 31 例）であった。

3 例はトレメリムマブ及びデュルバルマブの両方に対して ADA 陽性であった。

トレメリムマブに対する ADA 検出率及び ADA 発現率は他試験の結果の範囲内であった。ADA 陽性患者の大部分は投与開始後のいずれかの時点で ADA 陽性かつ nAb 陽性であり、過去の結果と一貫していた。

デュルバルマブの免疫原性

デュルバルマブの免疫原性データは T+D+SoC 群の 286 例（86.7%）及び D+SoC 群の 285 例（85.3%）から得た。T+D+SoC 群及び D+SoC 群の ADA 検出率はそれぞれ 14.7%（286 例中 42 例）及び 11.6%（285 例中 33 例）、ADA 発現率はそれぞれ 10.1%（286 例中 29 例）及び 6.7%（285 例中 19 例）であった。ADA 検出率と ADA 発現率はいずれも T+D+SoC 群及び D+SoC 群で同程度であり、トレメリムマブの併用はデュルバルマブの免疫原性に明らかな影響は与えないことが示唆された。

T+D+SoC 群及び D+SoC 群のいずれも、ADA 陽性患者のうち持続的な ADA 陽性を示した患者は少なく（それぞれ 42 例中 8 例及び 33 例中 7 例）、大多数は一過性の ADA 陽性又はベースラインのみ ADA 陽性であった。デュルバルマブに対する nAb 陽性は両群とも約 1%であった。

低い ADA 抗体価及び低頻度な nAb 陽性を伴う一過性の ADA 反応を示すデュルバルマブの免疫原性プロファイルは、過去の結果と一貫していた。

POSEIDON 試験の免疫原性についてのさらなる結果と結論は 2.7.2.4 項を参照のこと。

2.7.2.2.2.1.2 D4880C00010 試験

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

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、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。

薬物動態の結果及び結論

トレメリムマブの薬物動態

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。

デュルバルマブの薬物動態

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。

2.7.2.2.2.2 参考資料－第 I 相試験

2.7.2.2.2.2.1 D4190C00006 試験

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

本試験の目的及びデザインの詳細は治験総括報告書を参照のこと。

薬物動態の結果及び結論

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 などの主要な薬物動態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。

トレメリムマブの薬物動態

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 4）。反復投与後の曝露量は、初回投与後の薬物動態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 1 に示す。

表 4　　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薬物動態パラメータ（D4190C00006 試験）

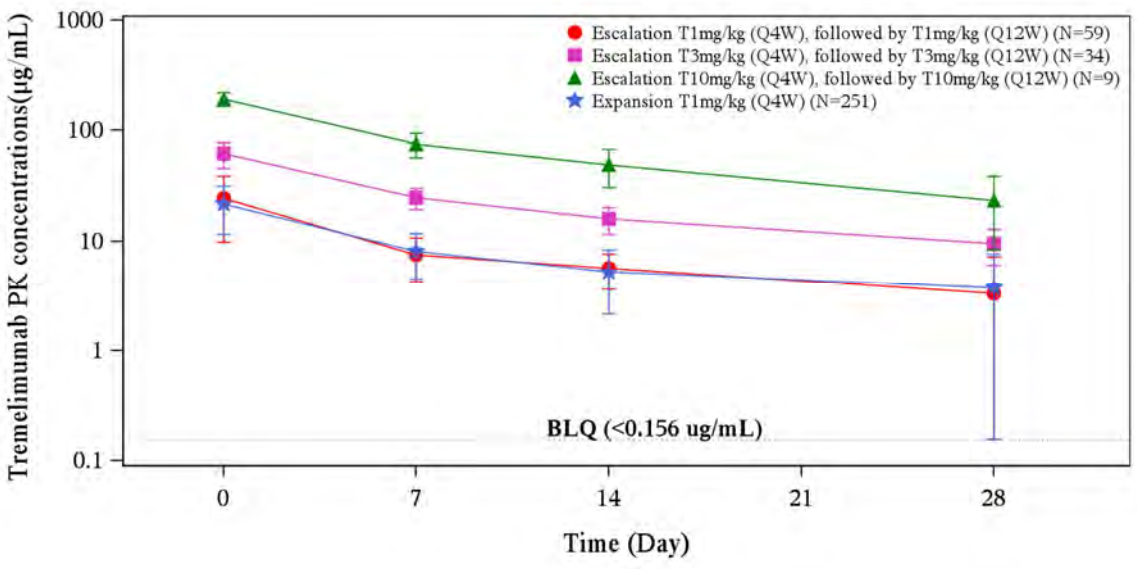
Dose level	Tremelimumab geometric mean (n, geometric %CV)	
	C_{max}_D (μg/mL/mg)	AUC_{0-28}_D (μg·day/mL/mg)
T1 Q4W Escalation (N = 59)	0.319 (55, 37.8)	2.82 (36, 39.3)
T3 Q4W Escalation (N = 34)	0.258 (32, 60.7)	2.83 (17, 21.1)
T10 Q4W Escalation (N = 9)	0.261 (9, 26.1)	2.45 (9, 32.2)
T1 Q4W Expansion (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_{0-28}_D, dose-normalized area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 29; 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, Module 5.3.5.2.

図 1　　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, Module 5.3.5.2.

デュルバルマブの薬物動態

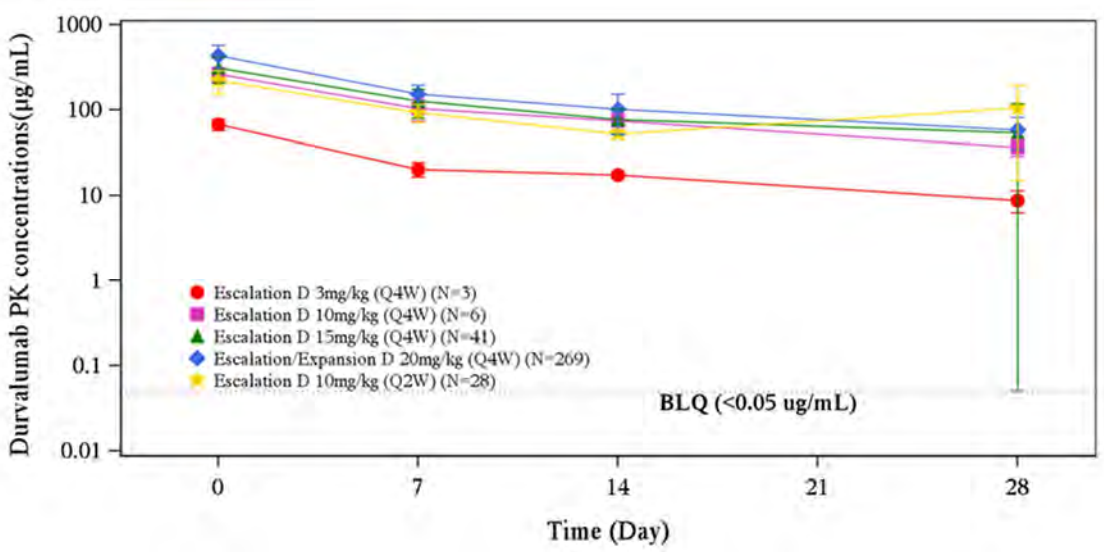
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、用量漸増期及び規模拡大期の計 347 例の患者について、デュルバルマブの PK データが利用可能であった。トレメリムマブ Q4W との併用下でデュルバルマブ 3～20 mg/kg Q4W 又は Q2W を投与したとき、デュルバルマブの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}28}$）は概ね用量比例的な増加を示した（表 5）。反復投与後の曝露量は、初回投与後の薬物動態パラメータから推定される累積と一貫していた。デュルバルマブの血清中濃度推移を図 2 に示す。

表 5　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薬物動態パラメータ（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)
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.
$AUC_{0\text{-}28}$_D, dose-normalized area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 29;
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, Module 5.3.5.2.

図 2　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, Module 5.3.5.2.

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

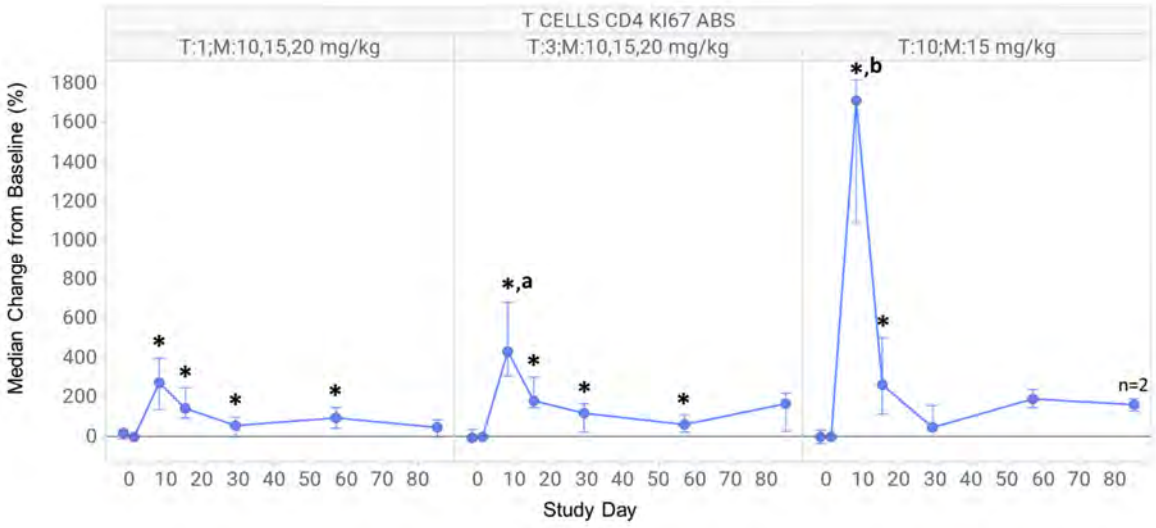
がベースライン後に ADA 陽性を発現した。したがって、ADA 発現率は 2.0%（247 例中 5 例）であった。ADA 陽性患者 1 例（0.4%）が nAb 陽性であった。

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 3）。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 3）。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 3　　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）



CD cluster of differentiation; M MEDI4736 or durvalumab; T tremelimumab.

Note: ABS: absolute count values.

* 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 ($p<0.01$).

Source: Figure 49, D4190C00006 CSR, Module 5.3.5.2.

2.7.2.2.2.3　参考資料－第 II 相試験及び第 III 相試験

2.7.2.2.2.3.1 D419AC00001 試験（MYSTIC 試験）

標題：進行性又は転移性 NSCLC 患者に対する一次治療における MEDI4736＋トレメリムマブの併用療法又は MEDI4736 単剤療法を白金製剤を用いた標準化学療法と比較する第 III 相無作為化非盲検国際多施設共同試験

本試験の目的及びデザインの詳細は治験総括報告書を参照のこと。

薬物動態の結果及び結論

<u>トレメリムマブの薬物動態</u>

2018 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点で、T+D 群の計 366 例の患者について PK データが利用可能であった。

デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W との併用下でトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W を投与したとき、トレメリムマブの $C_{max,w0}$ 及び $C_{max,w12}$ の幾何平均値（例数、CV）は、それぞれ 20.8 µg/mL（359 例、39.1%）及び 21.7 µg/mL（180 例、71.7%）であった。トレメリムマブの $C_{trough,w12}$ は 3.8 µg/mL（187 例、93.3%）であった。

<u>デュルバルマブの薬物動態</u>

2018 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点で、D 群の計 361 例の患者について PK データが利用可能であった。

デュルバルマブ単剤を 20 mg/kg Q4W で投与したとき、$C_{max,w0}$、$C_{max,w12}$ 及び $C_{max,w24}$ の幾何平均値（例数、CV）は、それぞれ 453 µg/mL（353 例、37.1%）、538 µg/mL（177 例、58.9%）及び 539 µg/mL（135 例、47.3%）であった。デュルバルマブの $C_{trough,w12}$ 及び $C_{trough,w24}$ はそれぞれ 114 µg/mL（185 例、66.7%）及び 135 µg/mL（136 例、58.2%）であった。

2018 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点で、T+D 群の計 366 例の患者について PK データが利用可能であった。

トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W との併用下でデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W を投与したとき、デュルバルマブの $C_{max,w0}$、$C_{max,w12}$ 及び $C_{max,w24}$ の幾何平均値（例数、CV）は、それぞれ 415 µg/mL（349 例、44.1%）、437 µg/mL（179 例、72.1%）及び 503 µg/mL（123 例、54.3%）であった。デュルバルマブの $C_{trough,w12}$ 及び $C_{trough,w24}$ は、それぞれ 96.6 µg/mL（187 例、116%）及び 142 µg/mL（123 例、88.4%）であった。

免疫原性の結果及び結論

トレメリムマブの免疫原性

2018 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点で、T+D 群の計 219 例の患者（ADA 解析対象集団）について、トレメリムマブの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 検出率は 15.1%（219 例中 33 例）であった。ADA 発現率は 12.8%（219 例中 28 例）であり、ベースライン後の ADA 誘導は 28 例、ベースライン後の ADA 増加は 0 例であった。11.4%（219 例中 25 例）で持続的な ADA 陽性を示し、1.8%（219 例中 4 例）で一過性の ADA 陽性を示した。全例中 11.4%（219 例中 25 例）がトレメリムマブに対する nAb 陽性を示した。

デュルバルマブの免疫原性

2018 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点で、D 群の計 212 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 検出率は 8.0%（212 例中 17 例）であった。ADA 発現率は 3.8%（212 例中 8 例）であり、ベースライン後の ADA 誘導は 8 例、ベースライン後の ADA 増加は 0 例であった。3.8%（212 例中 8 例）で持続的な ADA 陽性を示し、1.4%（212 例中 3 例）で一過性の ADA 陽性を示した。全例中 0.9%（212 例中 2 例）がデュルバルマブに対する nAb 陽性を示した。

2018 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点で、T+D 群の計 223 例の患者（ADA 解析対象集団）について、デュルバルマブの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 検出率は 6.3%（223 例中 14 例）であった。ADA 発現率は 3.6%（223 例中 8 例）であり、ベースライン後の ADA 誘導は 8 例、ベースライン後の ADA 増加は 0 例であった。4.0%（223 例中 9 例）で持続的な ADA 陽性を示し、一過性の ADA 陽性は生じなかった。全例中 0.4%（223 例中 1 例）がデュルバルマブに対する nAb 陽性を示した。

2.7.2.2.2.3.2 D419AC00003 試験（NEPTUNE 試験）

標題：進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する一次治療における MEDI4736＋トレメリムマブの併用療法を白金製剤を用いた標準化学療法と比較する第 III 相無作為化非盲検国際多施設共同試験

本試験の目的及びデザインの詳細は治験総括報告書を参照のこと。

薬物動態の結果及び結論

2019 年 6 月 24 日のデータカットオフ時点で、T+D 群の計 405 例の患者について PK データが利用可能であった。

トレメリムマブの薬物動態

デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W との併用下でトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W を投与したとき、トレメリムマブの $C_{max,w0}$ 及び $C_{max,w12}$ の幾何平均値（例数、CV）は、それぞれ 20.3 µg/mL（398 例、38.7%）及び 20.8 µg/mL（236 例、67.4%）であった。トレメリムマブの $C_{trough,w12}$ は 3.4 µg/mL（241 例、99.6%）であった。追跡調査時の血清中トレメリムマブ濃度の幾何平均値は算出不能（46 例、BLQ 26 例）であった。

デュルバルマブの薬物動態

トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W との併用下でデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W を投与したとき、デュルバルマブの $C_{max,w0}$ 及び $C_{max,w12}$ の幾何平均値（例数、CV）は、それぞれ 419 µg/mL（399 例、74.8%）及び 434 µg/mL（236 例、106%）であった。デュルバルマブの $C_{trough,w12}$ 及び $C_{trough,w24}$ はそれぞれ 77.5 µg/mL（239 例、138%）及び 109 µg/mL（129 例、95.7%）であった。追跡調査時の血清中デュルバルマブ濃度は 8.8 µg/mL（48 例、254%）であった。

免疫原性の結果及び結論

2019 年 6 月 24 日のデータカットオフ時点で、T+D 群の計 265 例（ADA 解析対象集団）のトレメリムマブ免疫原性データ及び計 266 例の患者（ADA 解析対象集団）のデュルバルマブ免疫原性データが利用可能であった。

トレメリムマブの免疫原性

トレメリムマブに対する ADA 検出率は 18.5%（265 例中 49 例）、ADA 発現率は 14.0%（265 例中 37 例）であった。37 例中 29 例で持続的な ADA 陽性を、11 例で一過性の ADA 陽性を示した。全例中 12.5%（265 例中 33 例）がトレメリムマブに対する nAb 陽性を示した。

デュルバルマブの免疫原性

デュルバルマブに対する ADA 検出率は 9.8%（266 例中 26 例）、ADA 発現率は 4.5%（266 例中 12 例）であった。12 例中 11 例で持続的な ADA 陽性を、2 例で一過性の ADA 陽性を示した。全例中 1.1%（266 例中 3 例）がデュルバルマブに対する nAb 陽性を示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、評価資料（POSEIDON 試験）及び参考資料から得られたデュルバルマブ及びトレメリムマブの 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、デュルバルマブ及びトレメリムマブの PK に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響並びに POSEIDON 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

本申請では、デュルバルマブ併用時（SoC 併用／非併用）のトレメリムマブの PK データを提示している（2.7.2.2.2 項）。これら試験の多くではスパースサンプリングのみにより PK を評価した。主な PK 解析の結果を表 25 に示す。頻回の PK 採血を実施した試験で得られた AUC の要約を表 26 に示す。概して、トレメリムマブのピーク及びトラフの濃度は同一レジメンの試験間で同程度であった。

トレメリムマブを 1 mg/kg Q4W 及び 75 mg Q3W の用量で IV 投与した参考資料の併合データ、並びにデュルバルマブ及び SoC との併用で 75 mg Q3W の用量で IV 投与した POSEIDON 試験単独のデータ及び POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の併合データにおけるトレメリムマブのピーク及びトラフの濃度の比較結果を表 6 に示す。なお、CASPIAN 試験は既提出のため本申請の臨床データパッケージに含まれず、T+D pan-tumor pool にも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。初回投与時の C_{max} は 75 mg 投与時と 1 mg/kg 投与時で同程度であり、これは代表的な患者の体重が 75 kg とすると 75 mg は 1 mg/kg に相当するためと考えられた。POSEIDON 試験における 75 mg Q3W 投与時の C_{max}（初回投与終了時の濃度）の幾何平均値は、T+D pan-tumor pool における 1 mg/kg Q4W 投与時よりも約 12%高かった。また、POSEIDON 試験単独のデータ及び POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の併合データにおける 75 mg Q3W 投与時の定常状態における C_{trough}（Day 84）の幾何平均値は、T+D pan-tumor pool における 1 mg/kg Q4W 投与時よりも約 86%高く、これは投与間隔あたりの用量が高いためと考えられた。

表 6　　血清中トレメリムマブ濃度の要約（薬物動態解析対象集団）

Visit, timepoint	Geometric mean, µg/mL (geometric %CV) [n]			
	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 327)	POSEIDON + CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 584)	T + D Pan-Tumor Pool	
			20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2056)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 118)
Week 0, pre-infusion	- (-) [0]	- (-) [0]	BLQ (NA) [58]	BLQ (NA) [5]
Week 0, post-infusion	23.2 (65.62) [294]	23.0 (59.75) [530]	20.7 (38.19) [1849]	25.6 (-) [1]
Week 3, pre-infusion	4.2 (80.83) [285]	4.2 (81.12) [512]	- (-) [0]	- (-) [0]

表 6　　血清中トレメリムマブ濃度の要約（薬物動態解析対象集団）

Visit, timepoint	Geometric mean, µg/mL (geometric %CV) [n]			
	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 327)	POSEIDON + CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 584)	T + D Pan-Tumor Pool	
			20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2056)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 118)
Week 3, post-infusion	23.4 (8.41) [2]	23.4 (8.41) [2]	- (-) [0]	- (-) [0]
Week 12, pre-infusion	7.8 (75.68) [183]	7.8 (75.68) [183]	4.2 (88.82) [815]	3.9 (97.99) [55]
Week 12, post-infusion	- (-) [0]	- (-) [0]	21.7 (63.08) [653]	22.4 (67.63) [49]
3-month follow-up	0.9 (88.65) [105]	0.9 (88.65) [105]	BLQ (NA) [91]	- (-) [0]

BLQ, below the lower limit of quantification; CV, coefficient of variation; D, durvalumab; N, number of patients; n, sample size; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

Source: Table 2.7.4.10.2, Module 5.3.5.3.

(ASTRAZENECA\DURVALUMAB\KZA35994\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\COMBO\PC100B.SAS] [redacted]20[redacted]:10:34)

2.7.2.3.1.2　トレメリムマブの PPK 解析

トレメリムマブの初期の PPK 解析は、トレメリムマブを単独又はデュルバルマブとの併用で投与した試験（D4190C00002 試験、D4190C00006 試験、D4190C00010 試験、DETERMINE 試験及び D4884C00001 試験［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］）のデータを用いて実施された。トレメリムマブとデュルバルマブ及び SoC の併用時（POSEIDON 試験）と過去の試験とのトレメリムマブの PK の一貫性を評価するために、既構築の PPK モデルを用いて POSEIDON 試験で得られたトレメリムマブの PK データを追加し再解析した。本項では以降、POSEIDON 試験を含めて再解析した際の結果を示す。

2.7.2.3.1.2.1 トレメリムマブの PPK モデル

様々な癌種の進行固形癌患者から得られた PK の併合データを用いて PPK 解析を実施した。その目的は、トレメリムマブの PK 及びそのばらつきの評価及び個体間変動を説明する要因の同定であった。

トレメリムマブを投与された患者から得られた計 5455 点のデータを解析に用いた（プラセボを投与された患者は解析から除外した）。計 178 点（3.3%）の BLQ データを解析から除外した。39 点（0.7%）のデータは基本モデルの構築過程において外れ値として特定された。データセットに含まれた患者数は 1605 例であり、それ以降のモデル構築過程でさらに除外された患者はいなかった。

NONMEM version 7.4.3 及び Perl speaks-NONMEM version 4.8.1 を解析に用いた。ベースモデル構築過程では様々な構造のコンパートメントモデルを検討した。腫瘍サイズに関連する可能性が

ある時間依存的な CL を検討に含めた。指数誤差又は加法誤差モデルを用いてパラメータの個体間変動を表現した。残差のモデルは加法誤差、比例誤差及び混合誤差を検討した。

トレメリムマブの PK に影響を及ぼす共変量として検討したものは体重、年齢、性別、人種、地域、ALB、LDH、CL_{CR}、併用療法、肝機能障害（NCI-ODWG 基準）、NLR、ECOG performance status、癌種、組織型、喫煙歴及び ADA 発現であった。共変量選択はステップワイズ法により行い、増加時は $P < 0.01$ 及び減少時は $P < 0.001$ を基準とした。モデル評価の完了後、曝露量（AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$）の個別値をシミュレーションした。

最終モデルは、線形 CL 及びデュルバルマブと併用した被験者のみ時間依存的な CL を加えた 2-コンパートメントモデルであり、以下の共変量が含まれた。

- 体重：CL 及び V_1
- 性別：CL 及び V_1
- ALB：CL
- 癌種（2 グループ：BTC 又は EC、それら以外）：CL
- 併用化学療法の有無：CL

個体間変動は CL、V_1、V_2 及び T_{max} に含め、CL、V_1、V_2 間の相関を考慮した。

CL 及び V_1 のモデル式を以下に示す。

$$CL_{cat.cov} = 1_{male} \cdot (1 - 0.134_{female}) \cdot 1_{other\ indications} \cdot \left(1 - 0.153_{BTC/EC}\right) \cdot 1_{no\ chemotherapy} \cdot \left(1 - 0.115_{SoC\ chemotherapy}\right)$$

$$CL_{cont.cov} = \left(\frac{ALB_i}{38.3}\right)^{-0.809} \cdot \left(\frac{WT_i}{70.2}\right)^{0.370}$$

$$CL_{T,i} = 0.309 \cdot CL_{cat.cov}.CL_{cont.cov} \cdot exp\left(\frac{T_{max} \cdot \exp(\eta_{Tmaxi}) \cdot t}{TC_{50} + t}\right) \cdot \exp(\eta_{CLi})$$

$$CL_{,i} = 0.309 \cdot CL_{cat.cov}.CL_{cont.cov} \cdot \exp(\eta_{CLi})$$

$CL_{cat.cov}$、$CL_{cont.cov}$、$CL_{T,i}$ 及び $CL_{,i}$ はそれぞれ分類変数の影響、連続変数の影響、時間依存的な CL を含む個々の CL（デュルバルマブと併用した被験者のみ）及び時間依存的な CL を含まない個々の CL（トレメリムマブ単独の被験者のみ）である。

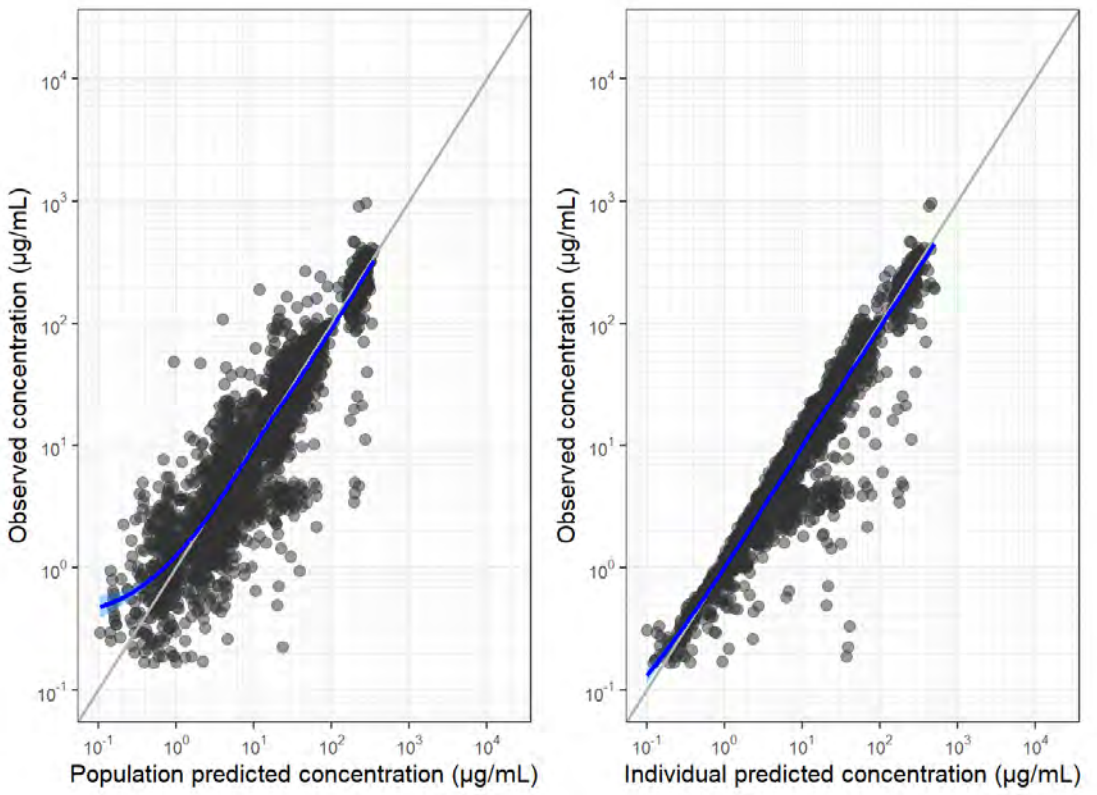
$$V1_i = 3.72 \cdot \left(\frac{WT_i}{70.2}\right)^{0.453} \cdot 1_{male} \cdot \left(1 - 0.149_{female}\right) \cdot \exp\left(\eta_{V1i}\right)$$

ALB_i はベースラインの ALB、WT_i はベースラインの体重である。

PPK 解析の最終モデルのパラメータの推定値を表 31 に示す。CL、V_1、V_2 及び Q の母集団推定値はそれぞれ 0.309 L/day、3.72 L、2.61 L 及び 0.454 L/day であった。共変量で説明されなかった個体間変動（%CV）はベースモデルに比べて CL で 6%低下及び V_1 で 1%低下した。

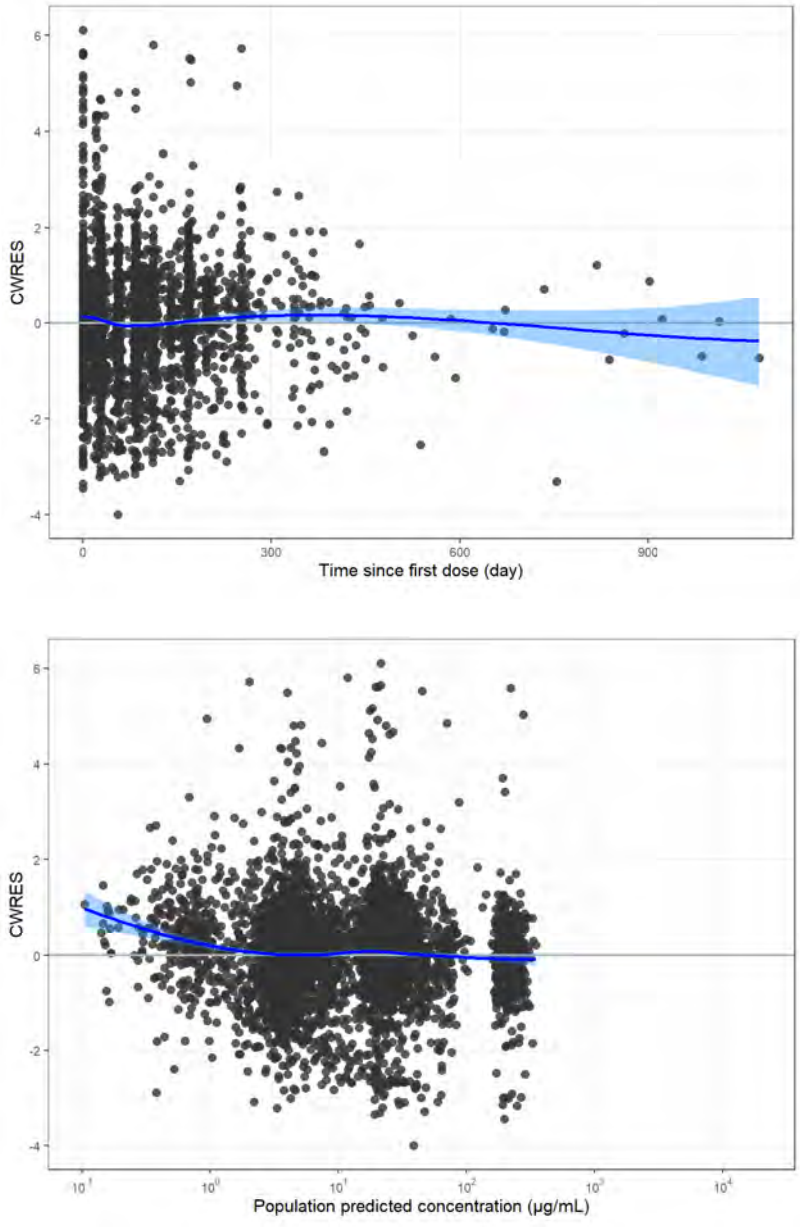
診断プロットを図 4 及び図 5 に示す。CWRES 及び IWRES は概して正規分布に従っていた。POSEIDON 試験の患者についての VPC を図 6 に示す。

図 4　　トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルに対する診断プロット（実測値対予測値）



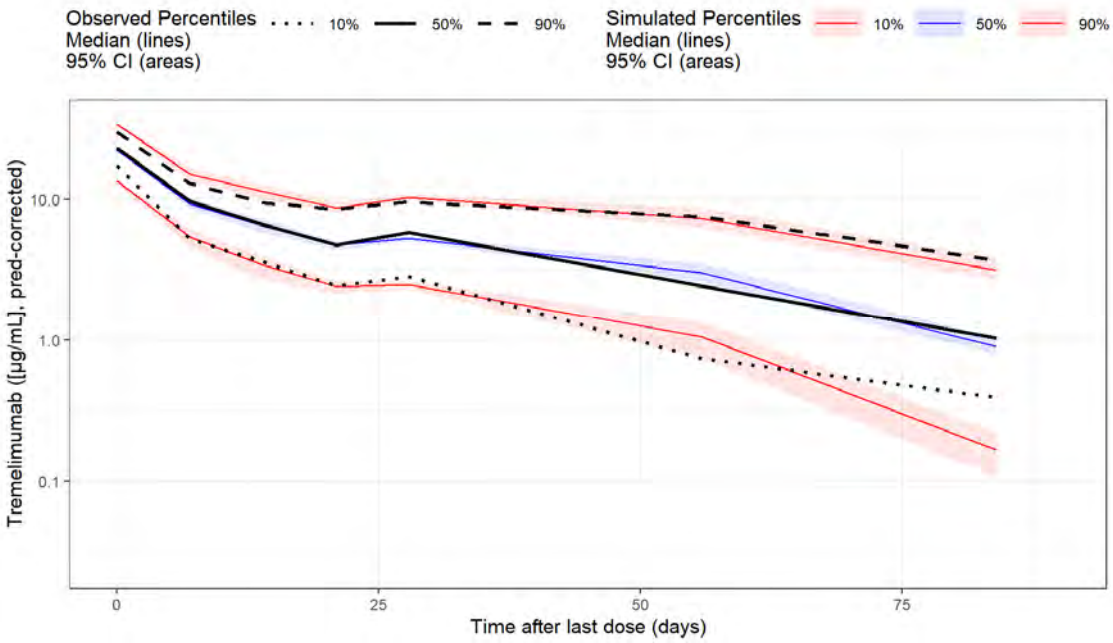
Note: Dots are individual data; the gray solid lines are lines of identity. Blue solid lines are smoothed LOESS lines, with confidence areas shown as light blue areas. Predictions BLQ are not shown.
BLQ, below the limit of quantitation; GOF, goodness-of-fit; LOESS; locally estimated scatterplot smoothing; PK, pharmacokinetic(s).
Source: Figure 45, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 5　　トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルに対する診断プロット（残差対時間及び残差対モデル予測値）



Note: Dots are individual data; the gray solid lines mark x=0. Blue solid lines are smoothed LOESS lines, with confidence areas shown as light blue areas. Predictions BLQ are not shown.
BLQ, below the limit of quantitation; CWRES, conditional weighted residuals; GOF, goodness-of-fit, LOESS; locally estimated scatterplot smoothing; PK, pharmacokinetic(s).
Source: Figure 46, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 6　　トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルに対する VPC（POSEIDON 試験）



Note: the solid and dashed lines represent the median, 10th, and 90th percentiles of the observations. Red and blue lines are the respective model-predicted percentiles, and the shaded red and blue areas represent the 95% CIs around these predictions. The x-axis is truncated to 90 days, as observed data get too sparse thereafter.
CI, confidence interval; TAD, time after dose; PK, pharmacokinetic(s); VPC, visual predictive check.
Source: Figure 48, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルは、VPC 及び感度分析から頑健であると考えられた。

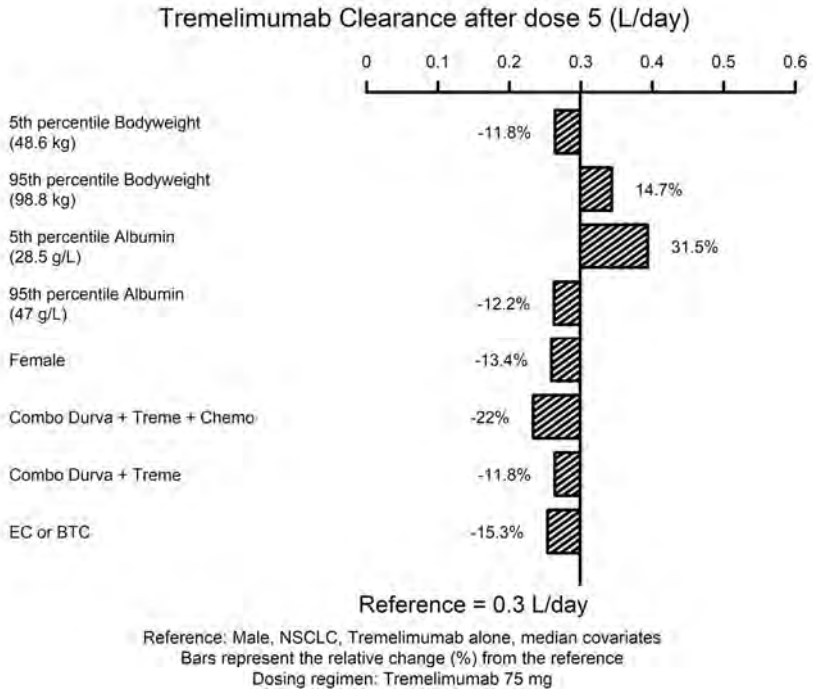
トレメリムマブの PK プロファイルは他のヒト mAb と一致しており、CL は低く、全身循環外への分布は限定的であった。

いずれの固定効果及び変量効果も推定精度は良好であった（< 25% RSE）。CL、V_1、V_2 及び T_{max} の個体間変動はそれぞれ 33%、20%、46%及び 87%と推定された。想定された通り、V_2 及び T_{max} の shrinkage は高かった。V_2 の個体間変動の組み込みは、血清中濃度データが詳細に得られている試験のデータから支持されたのみであるが、これら試験のデータに適切に当てはめるために必要であった。T_{max} はデュルバルマブとトレメリムマブを併用した被験者のデータのみに当てはめて推定しており、トレメリムマブを単独で投与した被験者のデータは推定に用いていない。そのため T_{max} の個体間変動の shrinkage は高かったが、モデルの安定性が向上し T_{max} の推定精度が改善したためモデルに含めた。

統計的に有意な共変量は、CL に対する体重、ALB、性別、併用療法及び癌種（図 7）並びに V_1 に対する体重及び性別（図 8）であった。地域（大陸）も CL に対する有意な共変量として選択され得たが、すべての大陸において異なった CL が十分な精度で推定されたわけではなく、意義のあるグルーピングではないと考えられたことから、地域はモデルに含めなかった。癌種の係数の多くは同程度であったためカテゴリを併合したところ、BTC 患者及び EC 患者のみが他の患者と比べて有意に異なる CL を示した。D4190C00002 試験のみが BTC 患者及び EC 患者を組み入れているため、試験の効果、すなわちこれら集団と本試験の手順との交絡は否定できない。併用

療法については、SoC 化学療法を併用している被験者では SoC 化学療法を併用していない被験者に比べて線形 CL が低かった。デュルバルマブとトレメリムマブを併用している被験者に対して時間依存性 CL を追加したところ、トレメリムマブを単独投与している被験者とデュルバルマブとトレメリムマブを併用している被験者とで線形 CL は同程度であった。

図 7　　トレメリムマブの CL に及ぼす共変量の影響

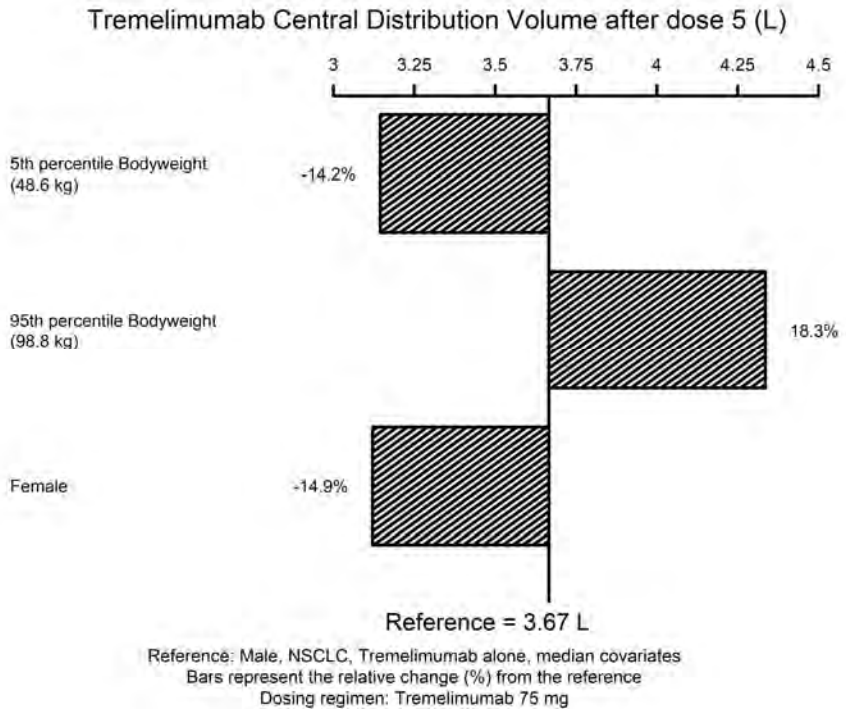


Note: Covariate effects were expressed as a percentage change from the typical value of the reference patient. For continuous covariates, bars represent the range of individual clearance values between the 5th and 95th percentiles, respectively, of the median observed covariate values.

BTC, biliary tract carcinoma; Chemo, chemotherapy; Combo, combination; Durva, durvalumab; EC, esophagus carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic(s); Treme, tremelimumab.

Source: Figure 49, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 8　　トレメリムマブの V_1 に及ぼす共変量の影響



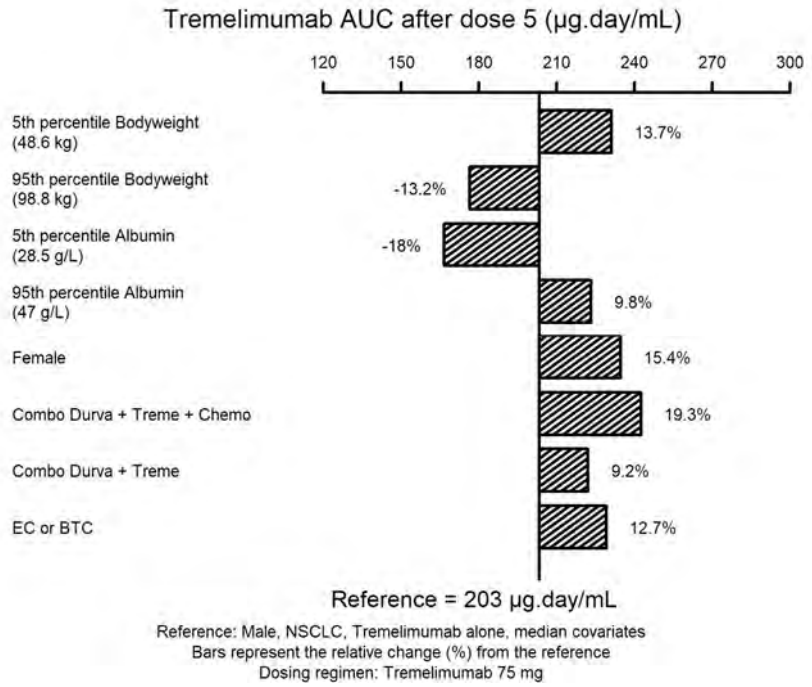
Note: Covariate effects were expressed as a percentage change from the typical value of the reference patient. For continuous covariates, bars represent the range of individual central volumes of distribution between the 5th and 95th percentiles, respectively, of the median observed covariate values.

NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic(s).

Source: Figure 50, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

いずれの共変量の効果量も低～中程度であった。体重の CL 及び V_1 に及ぼす影響は 20%未満であった（体重の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルと全体集団との比較）。生理的な ALB の範囲における影響は小さかったが、それよりも低い範囲では影響は増加した。ALB の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル（それぞれ 29 及び 47 g/L）では、全体集団と比較して CL が 32%高値及び 12%低値を示した。トレメリムマブの曝露量に対する ALB の影響は 20%未満であった（図 9 及び図 10）分類変数の係数はいずれも 15%未満であり、臨床的な意義はないと考えられた。

図 9　　トレメリムマブの AUC に及ぼす共変量の影響

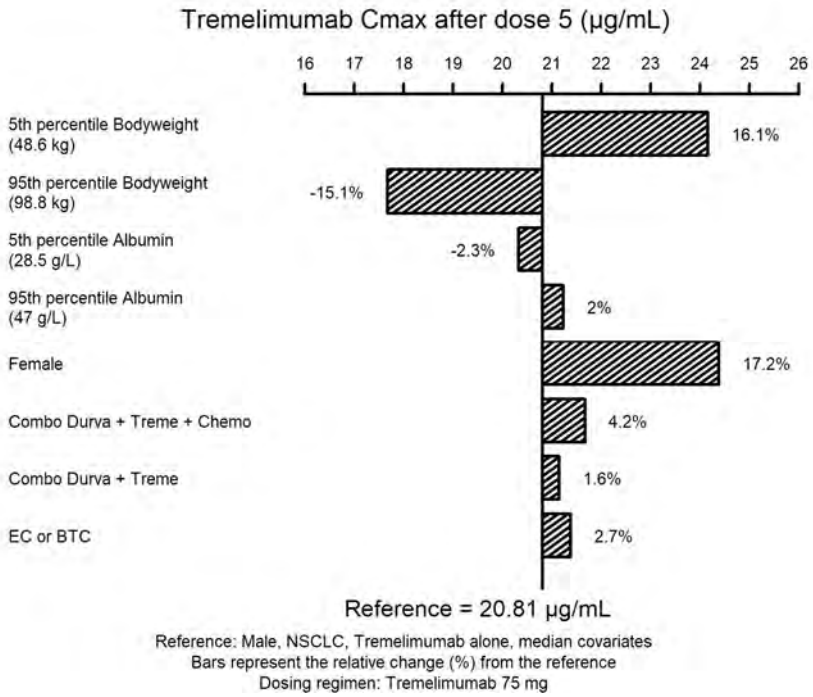


Note: Covariate effects were expressed as a percentage change from the typical value of the reference patient. For continuous covariates, bars represent the range of individual CL values between the 5th and 95th percentiles, respectively, of the median observed covariate values.

AUC, area under the serum concentration-time curve; BTC, biliary tract carcinoma; Chemo, chemotherapy; CL, clearance; Combo, combination; Durva, durvalumab; EC, esophagus carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic(s); Treme, tremelimumab.

Source: Figure 51, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 10　　トレメリムマブの C_{max} に及ぼす共変量の影響



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 CL values between the 5th and 95th percentiles, respectively, of the median observed covariate values.

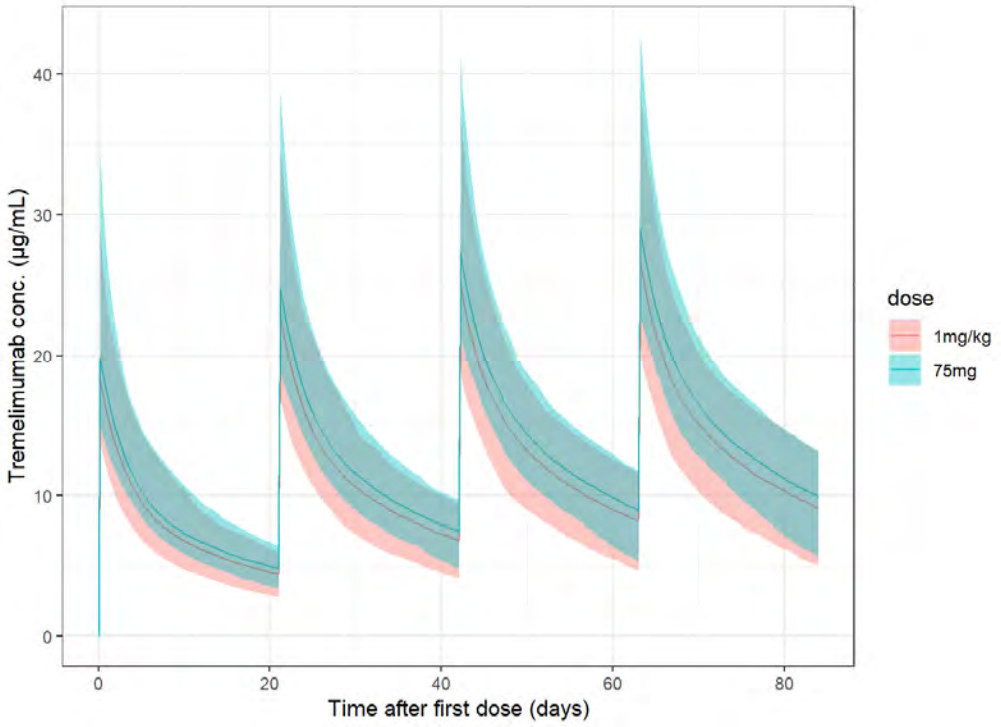
BTC, biliary tract carcinoma; Chemo, chemotherapy; CL, clearance; C_{max}, maximum serum concentration; Combo, combination; Durva, durvalumab; EC, esophagus carcinoma; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic(s); Treme, tremelimumab.

Source: Figure 52, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.1.2.2 固定用量と体重換算用量の比較

トレメリムマブの固定用量と体重換算用量の適合性を評価するために、トレメリムマブ 75 mg Q3W 又は 1 mg/kg 投与時の予測曝露量を比較した。血清中トレメリムマブ濃度の予測には POSEIDON 試験の患者のパラメータの個別推定値を用いた。血清中濃度推移を図 11 に示す。両レジメン投与時の血清中濃度推移はほぼ重なっていた。AUC、C_{max} 及び C_{min} の差は小さく（20%未満）、体重のサブグループ間でも概して重複した分布を示した。したがって固定用量レジメンは妥当と考えられた。

図 11　　トレメリムマブ 75 mg Q3W 及び 1 mg/kg Q3W 投与時の血清中濃度推移の比較



Note: The blue and red areas represent the 90% prediction interval of the simulated concentrations; the blue and red line represent the median concentration profiles.
Conc, concentration; PK, pharmacokinetic(s); Q3W, every 3 weeks.
Source: Figure 67, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.1.3　トレメリムマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

トレメリムマブの PK に及ぼす内因性要因（人種、年齢、腎機能障害、肝機能障害、性別及び体重）の影響を PPK 解析により検討した（2.7.2.3.1.2.1 項）。PPK 解析の最終モデルによる検討結果を要約すると、患者のベースライン特性（年齢、人種、腎機能、及び肝機能）はトレメリムマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。PPK 解析により幾つかの統計的に有意な共変量（CL に対する体重、ALB、性別、併用療法及び癌種並びに V_1 に対する体重及び性別）が特定されたが、いずれの共変量もトレメリムマブの曝露量に及ぼす影響は 20%未満であり、臨床的な意義は認められなかった。

PPK 解析に関する以上の結果から、これらの内因性及び外因性要因に基づくトレメリムマブの用量調整は必要ないと結論された。

2.7.2.3.1.3.1 人種

トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、人種は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.1.2.1 項及び第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 61 を参照）。POSEIDON 試験の多くの患者は白人（55.9%）であり、他の人種グループにおける患者数は非常に限られていた（アジア人 34.6%、アメリカンインディアン又はアラスカ先住民 3.8%、その他 3.7%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2.0%並びにハワイ先住民又は他の太平洋諸島の住民 0.2%）。

2.7.2.3.1.3.2 年齢

トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、年齢は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.1.2.1 項及び第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 60 を参照）。

2.7.2.3.1.3.3 腎機能障害

トレメリムマブは典型的な mAb であり、その分子量の大きさから腎臓からは消失しない。トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、CL_{CR} は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.1.2.1 項及び第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 64 を参照）

2.7.2.3.1.3.4 肝機能障害

トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、肝機能（NCI-ODWG 基準）は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.1.2.1 項及び第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 65 を参照）。

2.7.2.3.1.3.5 性別

トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、性別がトレメリムマブの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として同定された（2.7.2.3.1.2.1 項）。POSEIDON 試験の患者についての最終モデルを用いた検討において、CL_{ss} 及び V_1 は全体集団と比較して女性患者ではそれぞれ 13.4%及び 14.9%低値を示した（図 7 及び図 8）。POSEIDON 試験において曝露－安全性関係及び曝露－有効性関係が認められなかったことを考慮すると（2.7.2.3.4 項）、CL_{ss} 及び V_1 のわずかな違い（20%未満）は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.1.3.6 体重

トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、体重がトレメリムマブの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として同定された（2.7.2.3.1.2.1 項）。最終モデルを用いて CL_{ss} 又は V_1 に及ぼす体重の影響を検討した結果、体重分布の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルと全体集団との差は、CL_{ss} について-11.8%～+14.7%の範囲内（図 7）、V_1 について-14.2%～+18.3%の範囲内であった（図 8）。

定常状態におけるトレメリムマブの曝露量をシミュレートした結果を表 7 に示す。体重が最も大きい四分位（Q4）では、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の各シミュレーション値（幾何平均値）が、バリデーションに用いた症例全体のシミュレーション値（幾何平均値）と比較してそれぞれ 8.68%、13.7%及び 7.53%低かった。一方、体重が最も小さい四分位（Q1）では、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ が、バリデーションに用いた症例全体のシミュレーション値（幾何平均値）と比較してそれぞれ 9.12%、14.6%及び 10.5%高かった（表 7）。POSEIDON 試験では、曝露－有効性関係及び曝露－安全性関係のいずれも認められなかったことを考慮すると（2.7.2.3.4 項）、シミュレートされた曝露量におけるこれらの違いは、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。さらに、POSEIDON 試験では固定用量（75 mg）のトレメリムマブが投与されているが、有効性又は安全性の評価項目について体重との間に明らかな関係性はみられなかった（2.7.2.3.4 項）。この結果から、体重の違いによるトレメリムマブの PK の変化は、臨床的有効性又は安全性のいずれにも影響しなかったことが確認された。

表 7　　トレメリムマブ 1500 mg Q3W IV 投与時の曝露量のシミュレーション値（体重の四分位別）

	Q1	Q2	Q3	Q4
Individuals				
N	84	81	80	81
Body weight (kg)				
Geometric mean (%CV)	51.4 (12.3)	63.4 (4.50)	73.1 (3.81)	90.2 (12.5)
Median [min-max]	53.6 [34.0-58.0]	63.7 [58.5-68.2]	73.0 [68.5-78.5]	87.0 [78.6-134]
AUC Fifth dose				
Geometric mean (%CV)	285 (15.9)	266 (15.0)	257 (17.2)	239 (13.4)
Median [min-max]	291 [173-520]	266 [174-362]	256 [188-755]	241 [163-396]
%change	9.12	1.64	-1.61	-8.68
Cmax Fifth dose				
Geometric mean (%CV)	29.9 (16.0)	27.5 (20.8)	25.0 (20.3)	22.5 (19.1)
Median [min-max]	30.0 [20.9-44.7]	26.2 [20.4-62.6]	24.0 [16.2-49.7]	21.9 [15.6-48.6]
%change	14.6	5.15	-4.35	-13.7
Cmin Fifth dose				
Geometric mean (%CV)	8.29 (23.8)	7.39 (26.6)	7.44 (26.8)	6.94 (26.4)
Median [min-max]	8.73 [3.93-19.1]	7.61 [2.80-12.0]	7.63 [3.84-32.2]	7.21 [1.68-14.5]
%change	10.5	-1.60	-0.919	-7.53

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

AUC, area under the serum concentration-time curve; C_{max}, maximum serum concentration; C_{min}, minimum serum concentration; CV, coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; N, number of patients; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile.

Source: Table 25, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.1.3.7 ECOG Performance Status

トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、ECOG Performance Status は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.1.2.1 項）。

2.7.2.3.1.3.8　喫煙

PPK 解析の最終モデルを用いて喫煙歴（非喫煙者、過去喫煙者又は現行喫煙者）について検討したところ、CL 及び V_1 の個体間変動との間に有意な相関は認められなかった。この結果から、喫煙はトレメリムマブの PK に影響しないことが示唆された。

2.7.2.3.1.3.9 併用化学療法

POSEIDON 試験では、トレメリムマブをデュルバルマブ並びに SoC（アブラキサン及びカルボプラチン、ゲムシタビン及びシスプラチン、ゲムシタビン及びカルボプラチン、ペメトレキセド及びカルボプラチン、又はペメトレキセド及びシスプラチン）併用下で 4 回投与した後、維持療法としてデュルバルマブ単独療法を実施している。POSEIDON 試験のデータも含めて構築されたトレメリムマブの PPK 解析の最終モデルでは、トレメリムマブの時間依存性 CL がデュルバルマ

ブとの併用時のみ存在する（トレメリムマブ単独投与時には存在しない）ことが示唆された（2.7.2.3.1.2.1 項）。

2.7.2.3.1.3.10 ADA

POSEIDON 試験のデータも含めて構築されたトレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて投与後の ADA 発現（陽性、陰性又は欠測）の影響を評価した（2.7.2.3.1.2.1 項及び第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 66 を参照）。トレメリムマブに対する ADA は解析に用いた 6 試験すべて、計 104 例（6.5%）の被験者で認められた。投与後の ADA 発現を共変量として変数増減法で評価したところ、CL に対する有意な影響は認められなかった。投与後に ADA が認められた患者が少ないことが影響した可能性がある。

2.7.2.3.1.4 日本人及び外国人におけるトレメリムマブの PK の比較

日本人（D4880C00010 試験）及び外国人（D4190C00006 試験）の間で、トレメリムマブを 1、3 又は 10 mg/kg の用量で Q4W 投与したときの薬物動態パラメータを比較した。

この 2 試験の年齢の分布及び性別の割合は同様であったが、日本人の体重は外国人よりも低かった（表 8）。

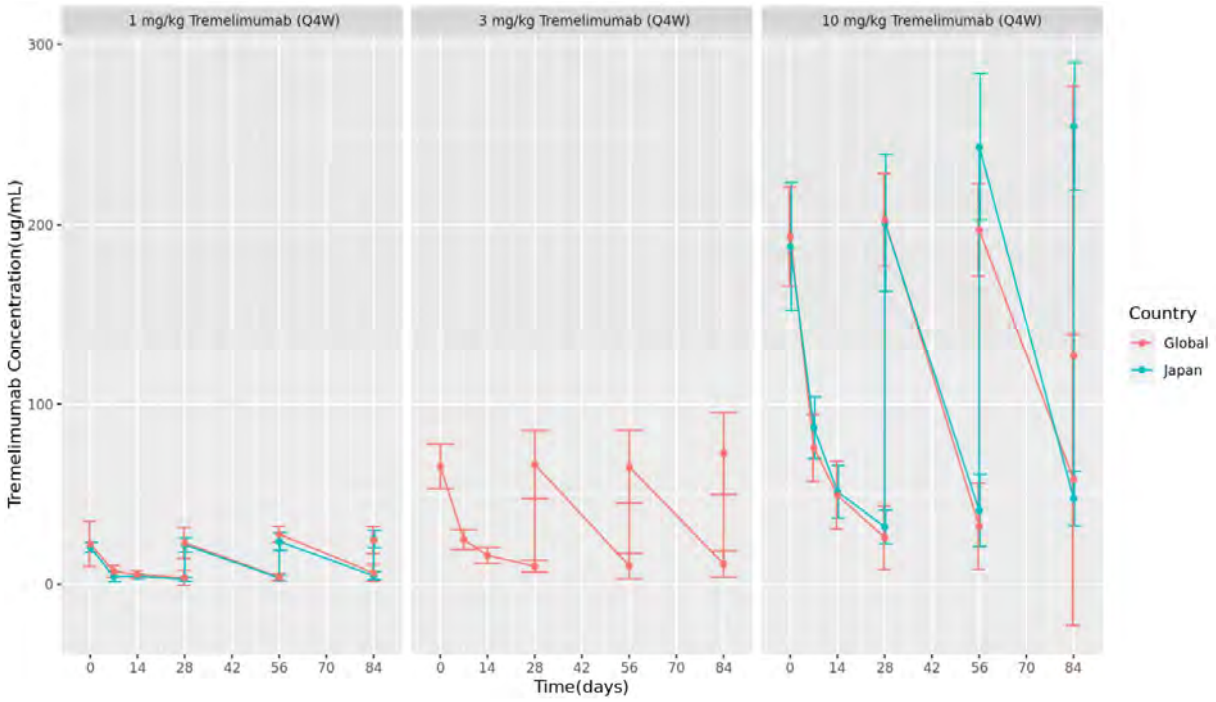
表 8 日本人と外国人におけるトレメリムマブの PK の比較に用いた患者背景の要約

	Japanese T1, T10, 75 mg (N = 20)	Non-Japanese Escalation D10-20 Q4/2W + T1 (N = 56)	Non-Japanese Escalation D10-20 Q4/2W + T3 (N = 34)	Non-Japanese Escalation D15 Q4W + T10 (N = 9)
Age(years)				
n	20	56	34	9
Mean (SD)	58.2 (11.0)	65.7 (8.1)	64.2 (12.2)	63.7 (7.3)
Median (Min, Max)	59.0 (34, 74)	67.0 (43.0, 78.0)	67.0 (22.0, 86.0)	65.0 (54.0, 77.0)
Sex				
n	20	56	34	9
Female	9(45.0%)	28 (50.0%)	12 (35.3%)	5 (55.6%)
Male	11(55.0%)	28 (50.0%)	22 (65.7%)	4 (44.4%)
Race				
n	20	56	34	9
Asian	20(100%)	2 (3.6%)	3 (8.8%)	0 (0.0%)
Black or African American	0 (0.0%)	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
White	0 (0.0%)	53 (94.6%)	30 (88.2%)	9 (100%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
Ethnicity				
n	20	56	34	9
Japanese	20 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Non-Japanese	0 (100%)	56 (100%)	34 (100%)	9 (100%)
Weight (kg)				
n	20	56	34	9
Mean (SD)	56.7 (10.6)	72.2 (16.5)	74.7 (14.3)	76.6 (22.3)
Median (Min, Max)	55.8 (40.0, 78.5)	69.4 (35.5, 105)	75.2 (52.5,101)	71.6 (52.0, 113)

D10-20 = durvalumab 10-20 mg/kg; D15 = durvalumab 15 mg/kg; 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.

日本人（D4880C00010 試験）及び外国人（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブ 1、3 及び 10 mg/kg Q4W 投与時のトレメリムマブの平均血清中濃度推移を図 12 に示す。概して、日本人と外国人におけるトレメリムマブの曝露量は一貫して重なっていた。

図 12　　日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブ 1、3 及び 10 mg/kg Q4W IV 投与時の 84 日目までのトレメリムマブの平均（±標準偏差）血清中濃度推移



IV = Intravenous(ly); Q4W = every 4 weeks

日本人患者及び外国人患者におけるトレメリムマブ 1、3 及び 10 mg/kg Q4W IV 投与時のトレメリムマブの薬物動態パラメータを表 9.に示す。

表 9　日本人患者及び外国人患者におけるデュルバルマブ併用下でトレメリムマブ 1、3 及び 10 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Treme Dose	Study		PK Variable					
			AUC_{0-28} (day*µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	$C_{max,ss}$ (µg/mL)	C_{trough} (µg/mL)	$C_{trough,ss}$ (µg/mL)	T_{max} (hr)
1 mg/kg (Q4W)	D4190C00006 (Global)[a]	N	50	255	35	62	45	255
		Geomean	212.8	20.7	22.8	2.8	5.6	-
		Min	90.2	3.3	1.4	0.6	1.2	0.03
		Median	232.4	20.7	24.7	3.0	5.6	0.05
		Max	1077.3	119	35.7	26.8	28.3	0.13
	D4880C00010 (Japan)	N	6	6	4	6	4	6
		Geomean	153.2	20.5	24.9	2.7	4.1	-
		Min	111.9	17.5	19	1.6	2.2	0.04
		Median	151.1	20.2	25.9	2.6	4.9	0.05
		Max	221.1	25.4	30	4.7	5.7	0.05
3 mg/kg (Q4W)	D4190C00006 (Global)	N	17	32	8	22	8	32
		Geomean	625.2	57.5	67.4	9.5	13.9	-
		Min	378.9	3.88	43.8	4.8	8.2	0.04
		Median	642.3	64.9	69.7	10.3	12.7	0.05
		Max	862.2	91.6	98.4	16.4	23.8	0.06
10 mg/kg (Q4W)	D4190C00006 (Global)	N	9	9	1	6	1	9
		Geomean	1797.8	191.8	233	19.5	44.7	-
		Min	1098.1	138	233	3.5	44.7	0.04
		Median	1805.4	192	233	23.5	44.7	0.05
		Max	2475.5	234	233	53.8	44.7	0.06
	D4880C00010 (Japan)[b]	N	6	8	3	6	2	8
		Geomean	1928.5	185.1	253	30.8	44.4	-
		Min	1706.0	148.4	220	23.2	33.1	0.04
		Median	1837.1	185.6	253.2	30.1	46.3	0.05
		Max	2651.7	241.6	290.8	45.8	59.6	0.06

AUC_{0-28} = area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 28; C_{max} = maximum serum concentration after the first dose; $C_{max,ss}$ = maximum serum concentration at steady state; C_{trough} = trough serum concentration in the first dosing interval; $C_{trough,ss}$ = trough serum concentration at steady state; T_{max} = time to C_{max}; Q4W = every 4 weeks

[a] Combined data from escalation and expansion cohorts in D4190C00006 study.

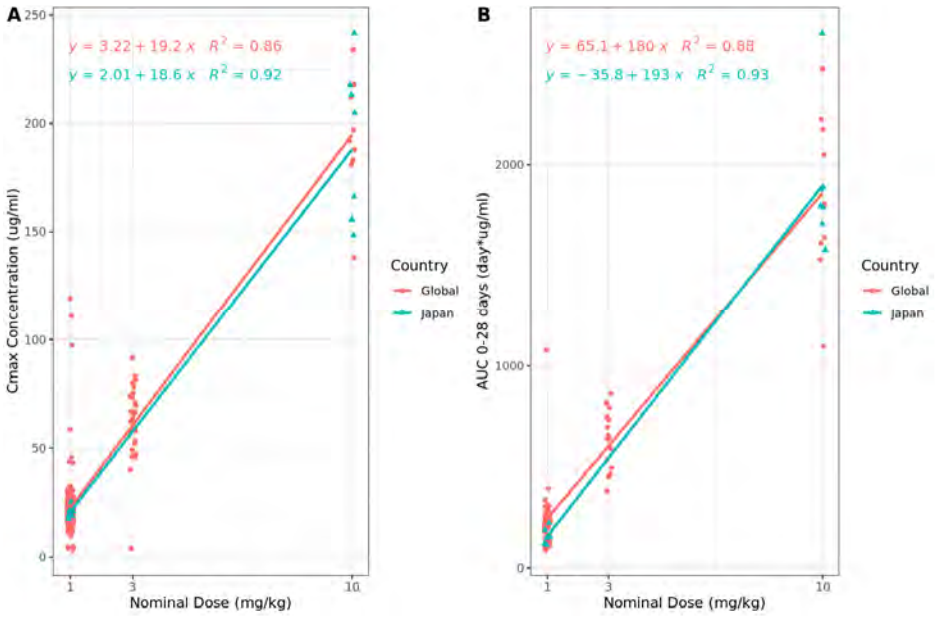
[b] Combined data from tremelimumab monotherapy and combination therapy with durvalumab

トレメリムマブの初回投与後、血清中トレメリムマブ濃度は日本人と外国人のいずれも投与終了時点（1 時間前後）で最大となった。検討した 1、3 及び 10 mg/kg Q4W の用量範囲において、トレメリムマブの平均曝露量（AUC_{0-28} 及び C_{max}）は用量比例的に増加した（図 13）。

1 mg/kg Q4W 及び 10 mg/kg Q4W 群の薬物動態パラメータは日本人と外国人で同程度であった。薬物動態パラメータの全体的な分布（図 13 及び図 14）においても同様に、日本人と外国人における初回投与後の曝露量が類似していることが示されている。AUC_{0-28} 及び C_{max} の体重換算用量（mg/kg）に対する分布（図 13）、AUC_{0-28} 及び C_{max} の実際の投与量（mg/body、体重換算用量［mg/kg］×体重［kg］）に対する分布（図 14）はいずれも日本人と外国人で同程度であっ

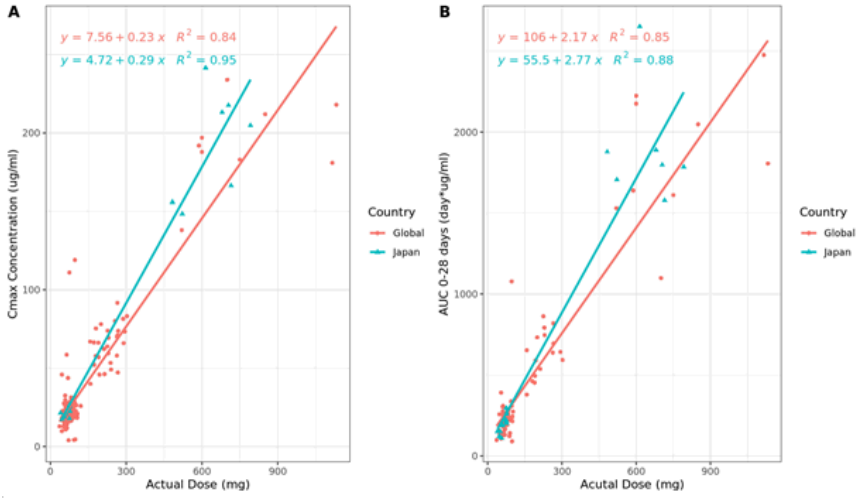
た。また、同様の傾向は実際の投与量で補正した AUC_{0-28} 及び C_{max} の体重及び年齢に対する散布図においても認められ（図 15 及び図 16）、日本人と外国人の曝露量は重なっており明確には区別できなかった。

図 13　　日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブの初回投与後の AUC_{0-28} 及び C_{max} と体重換算用量（mg/kg）の関係



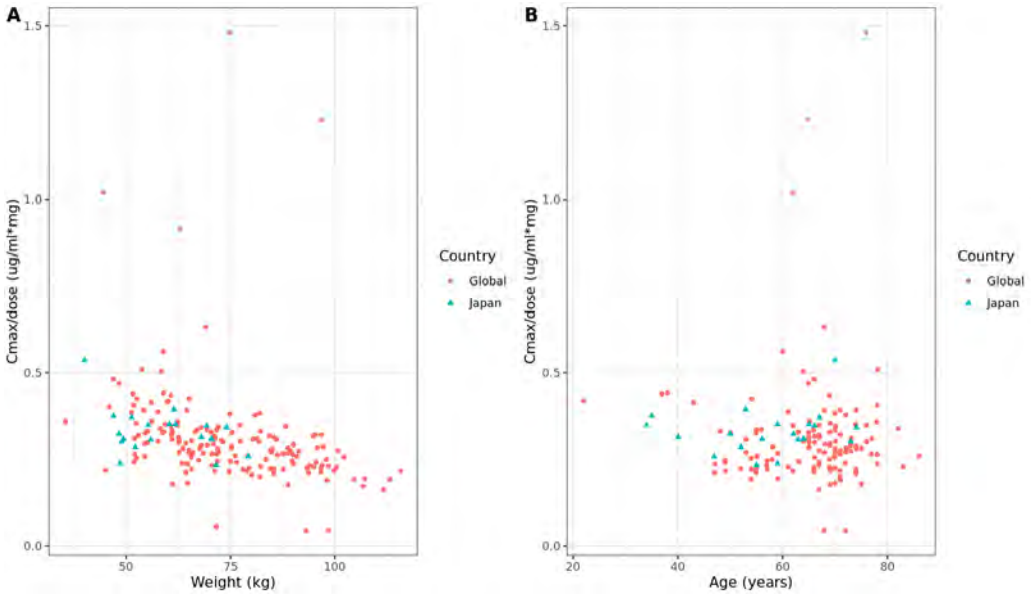
AUC_{0-28} or AUC 0-28 days = area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 28;
C_{max} = maximum serum concentration after the first dose; IV = Intravenous(ly);

図 14　　日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）におけるトレメリムマブの初回投与後の AUC_{0-28} 及び C_{max} と実際の投与量（mg/body）の関係



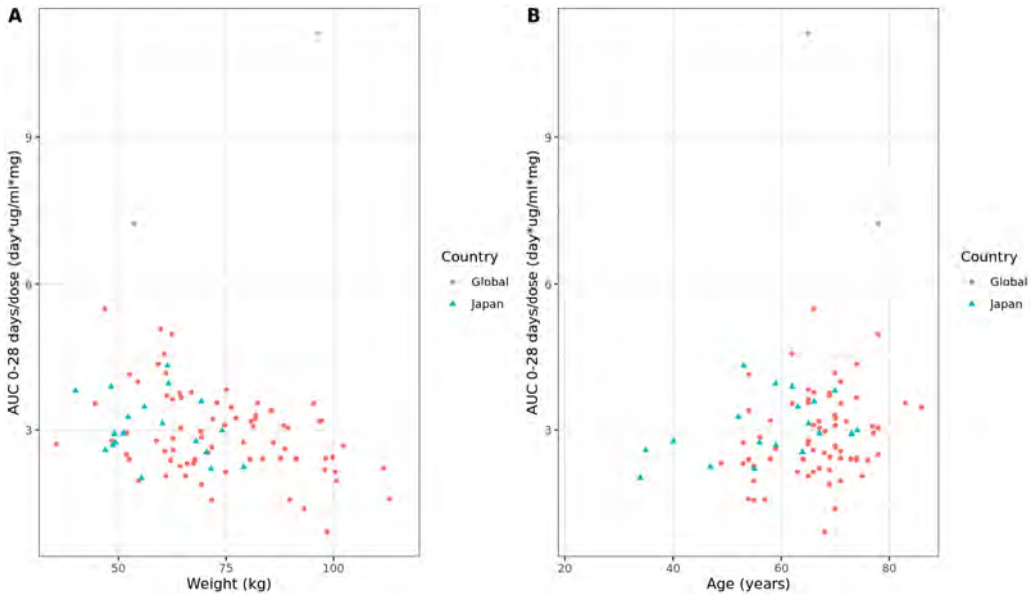
AUC_{0-28} or AUC 0-28 days = area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 28;
C_{max} = maximum serum concentration after the first dose; IV = Intravenous(ly);

図 15　　日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）における
トレメリムマブの初回投与後の用量補正 C_{max} と患者背景（体重及び年齢）の関係



C_{max} = maximum serum concentration after the first dose; IV = Intravenous(ly);

図 16　　日本人患者（D4880C00010 試験）及び外国人患者（D4190C00006 試験）における
トレメリムマブの初回投与後の用量補正 AUC_{0-28} と患者背景（体重及び年齢）の関係



AUC_{0-28} or AUC 0-28 days = area under the serum concentration-time curve from Day 1 to Day 28;
IV = Intravenous(ly);

概して、日本人におけるトレメリムマブの曝露量は外国人で認められた範囲内であり、臨床的に意義のある PK プロファイルの差はないと考えられた。また、ノンコンパートメント解析の結果に基づく本比較は、トレメリムマブの PPK 解析の最終モデルにおいて人種は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.1.3.1 項）ことと一貫していた。

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 デュルバルマブの PK の試験を通した比較

固形癌患者に 0.1～10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 及び 20 mg/kg Q4W の用量でデュルバルマブを単独で投与したときの PK は十分に特徴づけられている（CD-ON-MEDI4736-1108 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験）。また、デュルバルマブを EP と併用したときのスパースサンプリング PK データが CASPIAN 試験にて得られている。これらの結果は過去の申請時に提出済みである。

本申請では、POSEIDON 試験、D4880C00010 試験及び参考資料から得られたデュルバルマブ単独投与時及びデュルバルマブとトレメリムマブ併用時（SoC 併用／非併用）の PK データを提示している（2.7.2.2.2 項）。これら試験の多くではスパースサンプリングのみにより PK を評価した。主な PK 解析の結果を表 27 に示す。頻回の PK 採血を実施した試験で得られた AUC の要約を表 28 に示す。概して、デュルバルマブのピーク及びトラフの濃度は同一レジメンの試験間で同程度であった。

デュルバルマブを 1500 mg/kg Q3W 又は 20 mg/kg Q4W の用量で IV 投与した参考資料の併合データ、並びに SoC との併用で 1500 mg Q3W の用量で IV 投与した POSEIDON 試験、並びにトレメリムマブ及び SoC との併用で 1500 mg Q3W の用量で IV 投与した POSEIDON 試験単独のデータ及び POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の併合データにおけるデュルバルマブのピーク及びトラフの濃度の比較結果を表 10 に示す。なお、CASPIAN 試験は既提出のため本申請の臨床データパッケージに含まれず、T+D pan-tumor pool にも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。代表的な患者の体重が 75 kg とすると 1500 mg は 20 mg/kg に相当するにもかかわらず、初回投与時の C_{max} は 1500 mg 投与時では 20 mg/kg 投与時に比べて高かった。POSEIDON 試験の T+D+SoC 群における 1500 mg Q3W 投与時の C_{max}（初回投与終了時の濃度）の幾何平均値は、20 mg/kg Q4W 投与時よりも 11%高く、T+D pan-tumor pool における 1500 mg Q3W 投与時よりも 80%高かった。また、POSEIDON 試験における 1500 mg Q3W 投与時の定常状態（Day 84）における C_{trough} の幾何平均値は、20 mg/kg Q4W 投与時よりも 117%高く、T+D pan-tumor pool における 1500 mg Q3W 投与時よりも 204%高かった。

表 10　　血清中デュルバルマブ濃度の要約（薬物動態解析対象集団）

Visit, timepoint	Geometric mean, µg/mL (geometric %CV) [n]				
	POSEIDON D + SoC 1500 mg Q3W D (N = 330)	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 327)	POSEIDON + CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 584)	T + D Pan-Tumor Pool	
				20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2056)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 118)
Week 0, pre-infusion	- (-) [0]	- (-) [0]	- (-) [0]	BLQ (NA) [124]	BLQ (NA) [6]
Week 0, post-infusion	505.0 (48.76) [303]	418.8 (164.20) [286]	431.5 (123.76) [525]	379.0 (78.38) [1787]	232.1 (657.84) [16]

Visit, timepoint	Geometric mean, µg/mL (geometric %CV) [n]				
	POSEIDON D + SoC 1500 mg Q3W D (N = 330)	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 327)	POSEIDON + CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 584)	T + D Pan-Tumor Pool	
				20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2056)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 118)
Week 3, pre-infusion	91.5 (100.58) [285]	82.1 (84.38) [284]	86.3 (80.14) [516]	- (-) [0]	- (-) [0]
Week 3, post-infusion	271.6 (33.61) [2]	443.3 (1.58) [2]	443.3 (1.58) [2]	- (-) [0]	- (-) [0]
Week 12, pre-infusion	212.1 (60.37) [226]	194.6 (58.31) [218]	196.4 (54.46) [391]	89.5 (111.26) [753]	64.1 (81.01) [53]
Week 12, post-infusion	- (-) [0]	- (-) [0]	- (-) [0]	424.4 (84.11) [579]	387.9 (51.08) [12]
3-month follow-up	16.1 (249.88) [53]	12.5 (193.11) [59]	12.5 (193.11) [59]	11.6 (274.12) [305]	- (-) [0]

BLQ, below the lower limit of quantification; CV, coefficient of variation; D, durvalumab; N, number of patients; n, sample size; NA, not applicable; PK, pharmacokinetic; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

Source: Table 2.7.4.10.1, Module 5.3.5.3.

(ASTRAZENECA\DURVALUMAB\KZA35994\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\COMBO\PC100A.SAS] [redacted] 20[redacted]:10:34)

2.7.2.3.2.2 デュルバルマブの PPK 解析

デュルバルマブの PPK 解析は、デュルバルマブを単独で投与した試験（CD-ON-MEDI4736-1108 試験、ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験）のデータを用いて実施されており、過去の申請時に提出済みである。本申請では、既提出のデュルバルマブ単独で投与した試験、既提出の化学療法との併用試験（CASPIAN 試験）及びトレメリムマブと SoC との併用試験（POSEIDON 試験）におけるデュルバルマブの PK の一貫性を評価するために、各試験のデータを併合して既存の PPK モデルを更新した。

2.7.2.3.2.2.1 デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデル

デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデルは、時間依存性 CL を伴う線形 2-コンパートメントモデルであった。このモデルは当初、CD-ON-MEDI4736-1108 試験及び ATLANTIC 試験で得られたデータに基づいて構築され、その後、PACIFIC 試験で得られたデータ及び CD-ON-MEDI4736-1108 試験で得られた追加データを用いた外部検証法によりバリデートされた。これらの試験においてデュルバルマブを 10 mg/kg Q2W、15 mg/kg Q3W 及び 20 mg/kg Q4W の用量で IV 投与したときの PK プロファイルは、このモデルにより適切に記述された。

PPK 解析の最終モデルでは、デュルバルマブの PK に影響を及ぼす 12 の共変量が特定された。これら共変量とパラメータとの関係を表す式を以下に示す。

$$CL_i = \theta_1 \cdot CLCOV1 \cdot CLCOV2 \cdot exp(\eta_{CL,i}) \cdot exp\left(\frac{\left(\theta_{18}+\eta_{Tmax,i}\right) \cdot time^{\theta_{20}}}{{\theta_{19}}^{\theta_{20}} + time^{\theta_{20}}}\right)$$

$$CLCOV1 = exp\left(\frac{ALB}{38}\right)^{\theta_6} \cdot exp\left(\frac{LDH}{240}\right)^{\theta_9} \cdot exp\left(\frac{SPDL1}{124.75}\right)^{\theta_{11}} \cdot exp\left(\frac{WT}{69.15}\right)^{\theta_{14}} \cdot (1 + \theta_7 \cdot (CRCL - 87.32))$$

$$CLCOV2 = (1 + \theta_5 \cdot ADA_{positive}) \cdot (1 + \theta_8 \cdot ECOG_0) \cdot (1 + \theta_{10} \cdot female) \cdot (1 + \theta_{12} \cdot Tumor_{other}) \cdot (1 + \theta_{13} \cdot Tumor_{bladder})$$

$$V_{1,i} = \theta_2 \cdot (1 + \theta_{15} \cdot female) \cdot exp\left(\frac{WT}{69.15}\right)^{\theta_{16}} \cdot exp(\eta_{V1,i})$$

$$V_{2,i} = \theta_3 \cdot (1 + \theta_{17} \cdot female)$$

$$Q_i = \theta_4$$

連続的な共変量の分布における極限部分（10 及び 90 パーセンタイル）又はカテゴリカルな共変量について関心のあるサブグループで得られたパラメータを代表的な患者で得られた値と比較した。これら有意な共変量（$p < 0.001$）の影響はいずれも 30%以内であったため、デュルバルマブの PK に及ぼす影響は、臨床的に重要でないと考えられた。

PPK モデルの構築及びバリデーションの詳細は、過去の申請時に提出済みである。

2.7.2.3.2.2.2 POSEIDON 試験のデータを用いたモデルの更新

2827 例から得られた計 11683 点のデータを用いて既存のデュルバルマブの PPK 解析の最終モデルを更新した。プラセボを投与された患者及びデュルバルマブの投与量が 3 mg/kg 未満の患者は解析から除外した。定量下限超の投与前データ、生理的に不可能な ALB、CL_{CR} 又は sPD-L1 値に関連する計 21 点（0.2%）、加えて 133 点（1.1%）の BLQ データを解析から除外した。解析データセットには、CD-ON-MEDI4736-1108 試験、ATLANTIC 試験、PACIFIC 試験、CASPIAN 試験及び POSEIDON 試験から、デュルバルマブを 1 回以上投与され、投与開始後に 1 点以上の定量可能なデュルバルマブの PK データを有する計 2827 例が含まれた。

更新した解析データセットに基づき、デュルバルマブの PK は時間依存性 CL を伴う線形 2-コンパートメントモデルにより適切に記述できた。CL、V_1 及び T_{max} の個体間変動はそれぞれ 28%、24%及び 25%であった。

CL、V_1、V_2 及び Q の母集団推定値はそれぞれ 0.297 L/day、3.40 L、2.07 L 及び 0.451 L/day であった（表 32）。

共変量とパラメータとの関係を表す式を以下に示す。

$$CL_{cat.cov} = 1_{comb=0} \cdot (1 - 0.166_{comb=1}) \cdot (1 - 0.0958_{comb=2}) \cdot 1_{ECOGbin=0} \cdot (1 - 0.505_{ECOGbin=1}) \cdot 1_{male} \cdot \left(1 - 0.168_{female}\right)$$

$$CL_{cont.cov} = \left(\frac{alb_i}{39}\right)^{-0.605} \cdot \left(\frac{CrCL_i}{85.66}\right)^{0.112} \cdot \left(\frac{LDH_i}{247}\right)^{0.0492} \cdot \left(\frac{WT_i}{69.4}\right)^{0.337}$$

$$CL_{T,i} = 0.297 \cdot CL_{cat.cov}.CL_{cont.cov} \cdot exp\left(\frac{T_{max} \cdot t}{TC_{50} + t}\right) \cdot \exp(\eta_i)$$

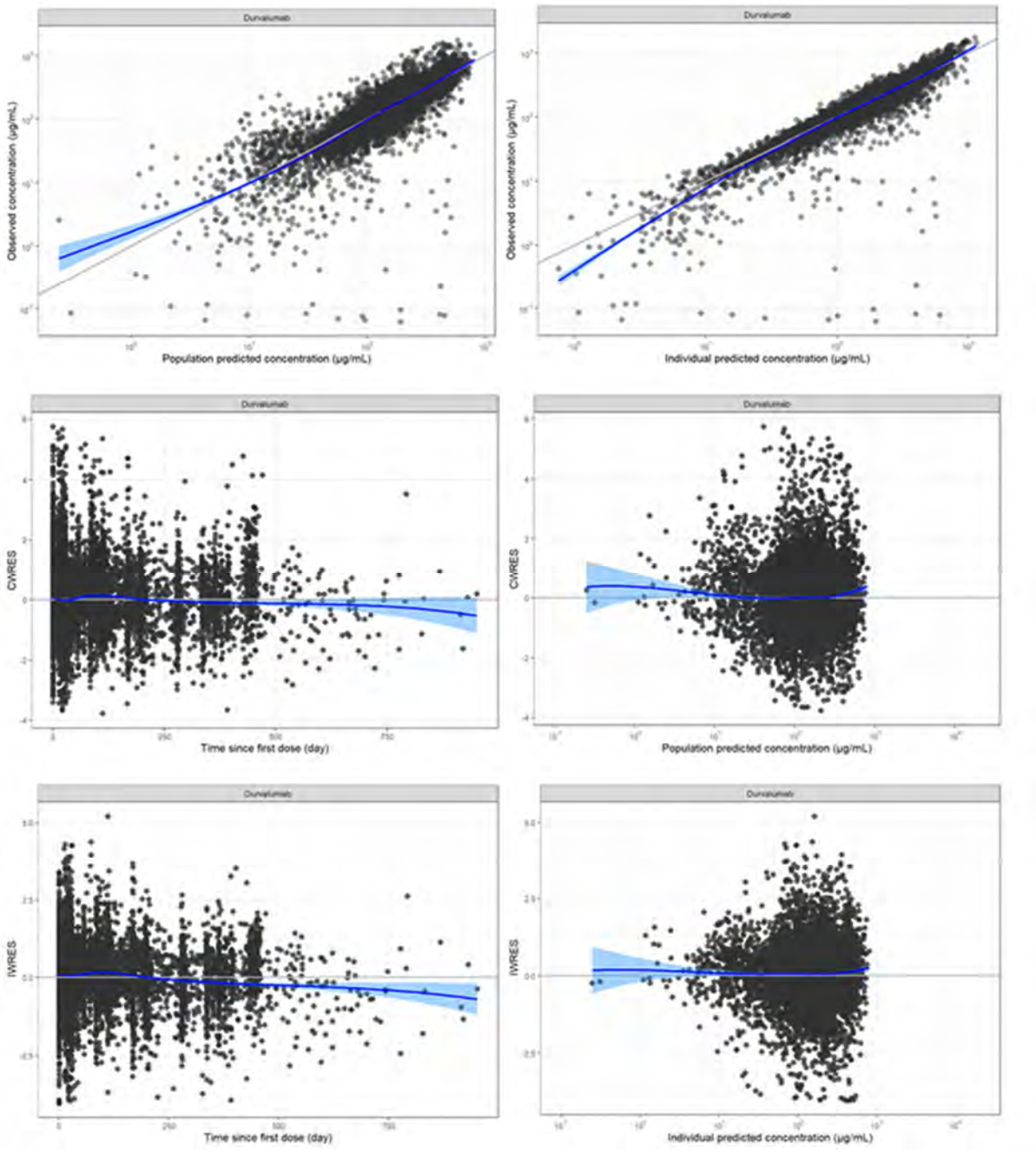
$CL_{cat.cov}$、$CL_{cont.cov}$ 及び $CL_{T,i}$ はそれぞれ分類変数の影響、連続変数の影響、時間依存的な CL を含む個々の CL である。

$$V_{c,i} = 3.40 \cdot \left(\frac{WT_i}{69.4}\right)^{0.494} \cdot 1_{male} \cdot \left(1 - 0.141_{female}\right)$$

ALB_i はベースラインの ALB、$CrCL_i$ はベースラインの CL_{CR}、LDH_i はベースラインの LDH、WT_i はベースラインの体重である。

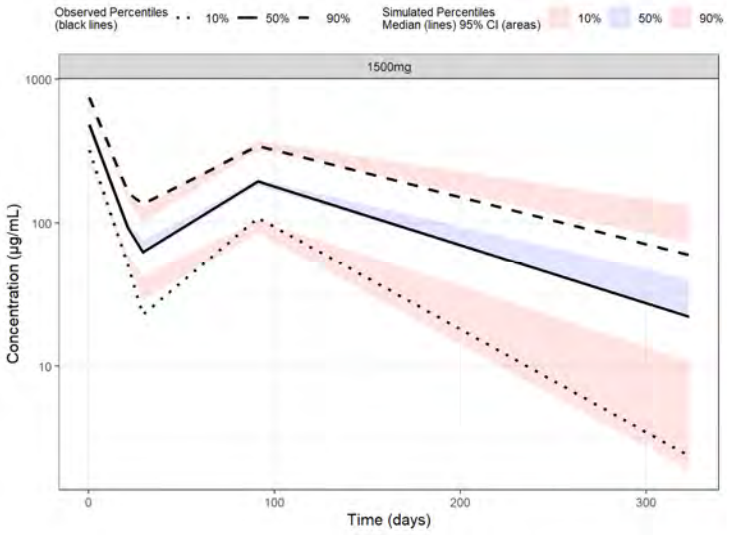
標準的な診断プロットにおいて、血清中デュルバルマブ濃度の実測値とモデル推定値は良好に一致した（図 17）。pcVPC において、個々の用量及び試験の血清中デュルバルマブ濃度の実測値とモデル推定値は良好に一致した。POSEIDON 試験に対する pcVPC を図 18 に示す。

図 17　　デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルに対する診断プロット



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; GOF, goodness-of-fit; IWRES, individual weighted residuals; PK, pharmacokinetic(s); PopPK, population pharmacokinetic(s).
Source: Figure 8, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 18　デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルに対する VPC（POSEIDON 試験、片対数表示）

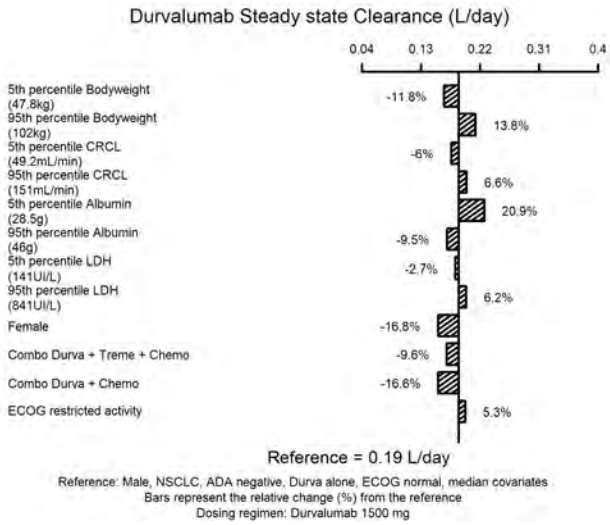


Note: The solid and dashed lines represent the median, 10th, and 90th percentiles of the observations; the shaded red and blue areas represent the 95% CI of the median, 5th, and 95th percentiles predicted by the model.
CI, confidence interval; pcVPC, prediction-corrected visual predictive check; PK, pharmacokinetic(s).
Source: Figure 10, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

ステップワイズ法により、ALB、CL_{CR}、ECOG performance status、LDH、性別、体重及び併用療法が CL に対する有意な共変量として選択され（図 19）、性別及び体重が V_1 に対する有意な共変量として選択された（図 20）。

概して、いずれの共変量もモデルパラメータ並びに AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ に対して意義のある影響は及ぼさなかった。ALB、性別及び併用療法の影響は最も大きく、CL_{ss} に対する影響は最大でそれぞれ+20%（ALB の 5 パーセンタイル）、-17%（女性）及び-17%（化学療法と併用）であった。体重の V_1 に対する影響は限定的であり、その影響は最大で+20.9%（体重の 95 パーセンタイル）であった。これらの共変量によるモデルパラメータへの限定的な影響は AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ に対する影響にも反映されていた（図 21 及び図 22）。女性では男性に比べて AUC_{ss} が 20.1%高く、デュルバルマブを化学療法と併用すると AUC_{ss} が 19.7%高かった。

図 19　デュルバルマブの CL_{ss} に及ぼす共変量の影響

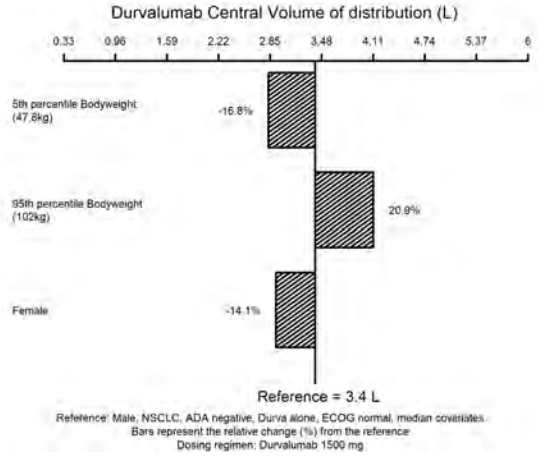


Note: The dashed area represents the percentage change of model parameter for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).

ADA, anti-drug antibody; Chemo, chemotherapy; CL, clearance; Combo, combination; CRCL, creatinine clearance; Durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic(s); Treme, tremelimumab.

Source: Figure 11, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 20　デュルバルマブの V_1 に及ぼす共変量の影響

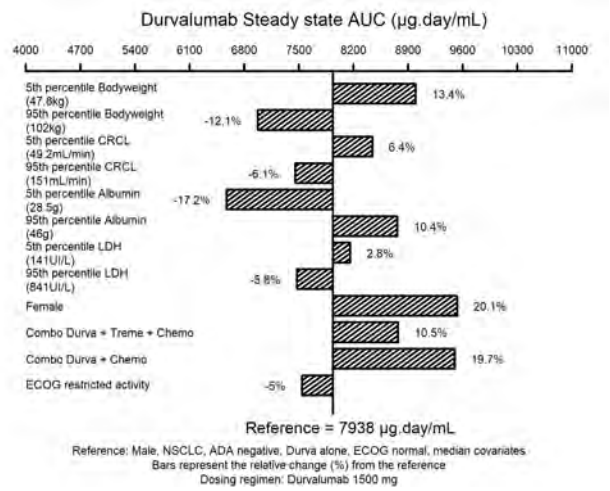


Note: The dashed area represents the percentage change of model parameter for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).

ADA, anti-drug antibody; Durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic(s).

Source: Figure 12, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 21　デュルバルマブの AUC_{ss} に及ぼす共変量の影響

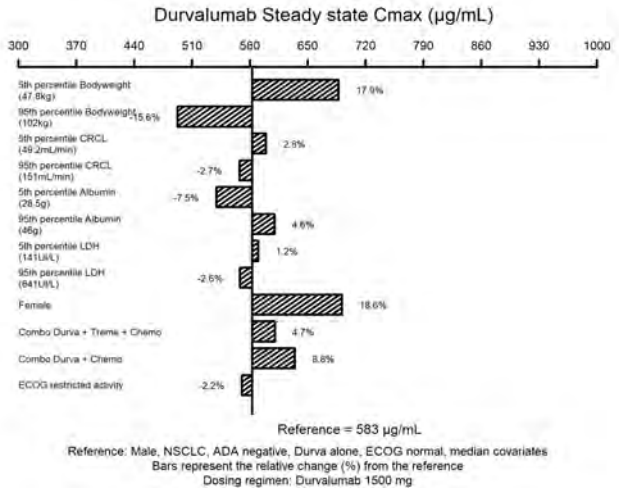


Note: The dashed area represents the percentage change of model parameter for the 5th and 95th percentile of the relevant covariates relative to the median parameter estimates (for continuous covariates), or relative to the most frequent category (for categorical covariates).

ADA, anti-drug antibody; AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{ss}, area under the serum concentration-time curve at steady state; Chemo, chemotherapy; Combo, combination; CRCL, creatinine clearance; Durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic(s); Treme, tremelimumab.

Source: Figure 13, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 22　デュルバルマブの $C_{max,ss}$ に及ぼす共変量の影響



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).

ADA, anti-drug antibody; Chemo, chemotherapy; C_{max}, maximum serum concentration; $C_{max,ss}$, maximum serum concentration at steady state; Combo, combination; CRCL, creatinine clearance; Durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; LDH, lactate dehydrogenase; NSCLC, non-small cell lung cancer; PK, pharmacokinetic(s); Treme, tremelimumab.

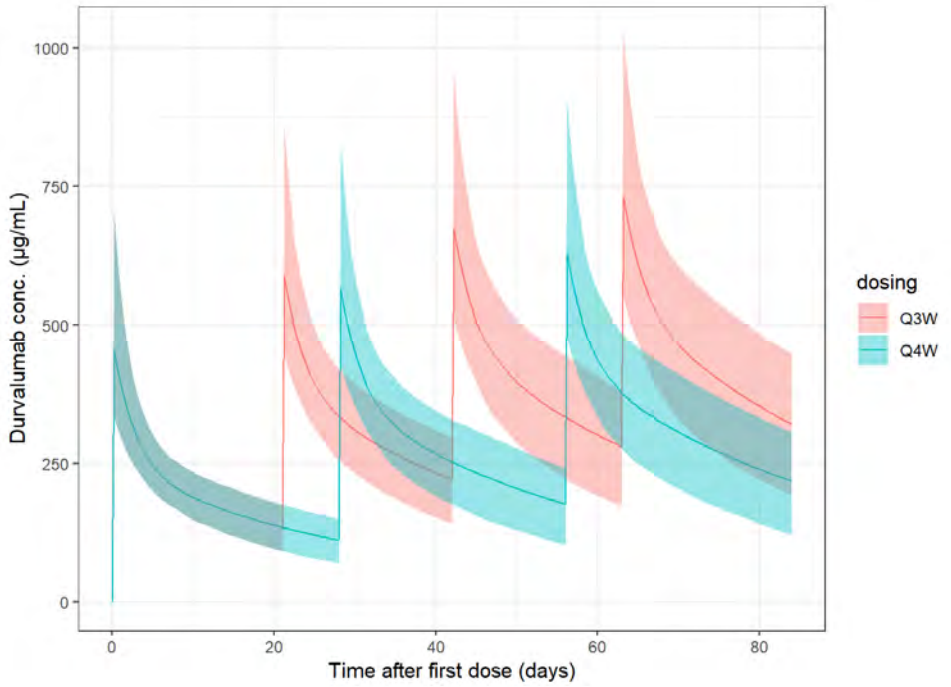
Source: Figure 14, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

デュルバルマブの PPK 解析の詳細は第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書に示す。

2.7.2.3.2.2.3 1500 mg Q3W と Q4W のレジメン間の比較

デュルバルマブ 1500 mg Q3W 投与と 1500 mg Q4W 投与との曝露量の差を検討するためにシミュレーションを実施した。PPK 解析の最終モデルにおける個々の患者のパラメータの事後推定値を用い、POSEIDON 試験の患者について血清中デュルバルマブ濃度を推定した。血清中濃度推移を図 23 に示す。想定された通り、Q3W 投与時の C_{max} 及び C_{min} は Q4W 投与時に比べて高く、所与のサイクルの曝露量（Q3W の 4 回目及び Q4W の 3 回目）は同程度であった。

図 23　　デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及び 1500 mg Q4W 投与時の血清中濃度推移の比較



Note: The blue and red areas represent the 90% prediction interval of the simulated concentrations; the blue and red line represent the median concentration profiles.
conc, concentration; PK, pharmacokinetic(s); Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks.
Source: Figure 35, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.2.3　デュルバルマブの PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

デュルバルマブの PK に及ぼす内因性要因（人種、年齢、腎機能障害、肝機能障害、性別及び体重）の影響については、既存の PPK モデルで検討されている。その結果は過去の申請時に提出済みである。

PPK 解析の最終モデル（2.7.2.3.2.2 項）において、ステップワイズ法により、ALB、CL_{CR}、ECOG performance status、LDH、性別、体重及び併用療法が CL に対する有意な共変量として選択され、性別及び体重が V_1 に対する有意な共変量として選択された。さらに、個々の患者背景を用いて共変量の影響を単変量解析及び多変量解析したところ、POSEIDON 試験の患者においていずれの共変量もデュルバルマブの曝露量に意義のある影響を及ぼさなかった。

PPK 解析の最終モデルによる検討結果を要約すると、患者のベースライン特性（年齢、人種、腎機能、及び肝機能）はデュルバルマブの PK に影響を及ぼさないことが示された。PPK 解析により幾つかの統計的に有意な共変量（ALB、CL_{CR}、ECOG performance status、LDH、性別、体重及び併用療法）が特定されたが、定常状態におけるデュルバルマブの主要な曝露量パラメータに対して臨床的に重要な影響を及ぼすものではなかった。

PPK 解析に関する以上の結果から、これらの内因性及び外因性要因に基づくデュルバルマブの用量調整は必要ないと結論された。

2.7.2.3.2.3.1 人種

デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、人種は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.2.2.2 項及び第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 29 を参照）。POSEIDON 試験の多くの患者は白人（55.9%）であり、他の人種グループにおける患者数は非常に限られていた（アジア人 34.6%、アメリカンインディアン又はアラスカ先住民 3.8%、その他 3.7%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2.0%並びにハワイ先住民又は他の太平洋諸島の住民 0.2%）。

2.7.2.3.2.3.2 年齢

デュルバルマブの PPK 解析の最終モデルにおいて、年齢は有意な共変量ではなかった（2.7.2.3.2.2.2 項及び第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 28 を参照）。

2.7.2.3.2.3.3 腎機能障害

デュルバルマブは典型的な mAb であり、その分子量の大きさから腎臓からは消失しない。デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデルでは、CL_{CR} が統計学的に有意な共変量として同定されたが、その曝露量に及ぼす影響は限定的で、臨床的に重要ではないと考えられた（2.7.2.3.2.2.1 項）。POSEIDON 試験で得られたデータに基づいて更新された PPK モデルでも、CL に及ぼす CL_{CR} の影響が適切に記述されることが確認された（2.7.2.3.2.2.2 項）。POSEIDON 試験において曝露－安全性関係が認められなかったことを考慮すると（2.7.2.3.4 項）、CL_{ss} のわずかな低下は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.2.3.4 肝機能障害

デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデルでは、デュルバルマブの PK に及ぼす AST、ALT 又は総ビリルビンの影響はいずれもないことが確認されている（2.7.2.3.2.2.1 項）。POSEIDON 試験で得られたデータに基づいて更新された PPK モデルでも、肝機能障害の指標と CL の個体間変動との間に有意な相関は認められなかったことから、肝機能障害はデュルバルマブの PK に影響しないことが示唆された（2.7.2.3.2.2.2 項及び第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 33 を参照）。

2.7.2.3.2.3.5 性別

デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデルでは、性別がデュルバルマブの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として同定されたが、その曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないことが示されている（2.7.2.3.2.2.1 項）。POSEIDON 試験で得られたデータを用いて更新された PPK モデルに基づくと、CL_{ss} 及び V_1 は全体集団と比較して女性患者ではそれぞれ 16.8%及び 14.1%低値を示した（図 21 及び図 22）。しかし、POSEIDON 試験において曝露－安全性関係が認められなかったことを考慮すると（2.7.2.3.4 項）、CL_{ss} 及び V_1 のわずかな違い（20%未満）は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.2.3.6 体重

デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデルでは、体重がデュルバルマブの PK に影響を及ぼす統計学的に有意な共変量として同定されたが、その曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないことが示されている（2.7.2.3.2.2.1 項）。更新された PPK モデルに基づいて CL_{ss} 又は V_1 に及ぼす体重の影響を検討した結果、体重分布の上下各 5 パーセンタイルと全体集団との差は、CL_{ss} について-11.8%～+13.8%の範囲内、V_1 について-16.8%～+20.9%の範囲内であった（図 21 及び図 22）。

POSEIDON 試験でデュルバルマブ 1500 mg Q3W を IV 投与後に得られたデータに基づいて、定常状態におけるデュルバルマブの曝露量をシミュレートした結果を表 11 に示す。体重が最も大きい四分位（Q4）では、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ の各シミュレーション値（幾何平均値）が、バリデーションに用いた症例全体のシミュレーション値（幾何平均値）と比較してそれぞれ 1.67%、2.95%及び 1.35%低かった。一方、体重が最も小さい四分位（Q1）では、AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ が、バリデーションに用いた症例全体のシミュレーション値（幾何平均値）と比較してそれぞれ 1.32%低値、0.0981%高値及び 2.23%低値を示した（表 11）。POSEIDON 試験では、曝露－有効性関係及び曝露－安全性関係がいずれも認められなかったことを考慮すると（2.7.2.3.4 項）、シミュレートされた曝露量におけるこれらの違いは、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。さらに、POSEIDON 試験では固定用量（1500 mg）のデュルバルマブが投与されているが、有効性又は安全性の評価項目について体重との間に明らかな関係性はみられなかった（2.7.2.3.4 項）。この結果から、体重の違いによるデュルバルマブの PK の変化は、臨床的有効性又は安全性のいずれにも影響しなかったことが確認された。

表 11　デュルバルマブ 1500 mg Q3W IV 投与時の曝露量のシミュレーション値に及ぼす体重の影響

	Q1	Q2	Q3	Q4
Individuals				
N	163	167	158	161
Body weight (kg)				
Geometric mean (%CV)	50.2 (11.6)	62.7 (5.04)	72.8 (3.84)	89.0 (11.5)
Median [min-max]	51.2 [33.0-57.2]	63.0 [57.3-68.0]	72.6 [68.1-78.0]	86.4 [78.1-134]
AUC_{ss}				
Geometric mean (%CV)	12400 (23.2)	12800 (23.1)	12800 (22.5)	12400 (24.5)
Median [min-max]	12700 [6710-21300]	12800 [6670-21600]	12900 [6150-22700]	12600 [6470-22700]
%change	-1.32	1.45	1.57	-1.67
$C_{max,ss}$				
Geometric mean (%CV)	782 (20.5)	793 (21.1)	793 (19.3)	759 (20.3)
Median [min-max]	780 [457-1420]	781 [430-1550]	774 [458-1220]	749 [470-1340]
%change	0.0981	1.41	1.47	-2.95
$C_{min,ss}$				
Geometric mean (%CV)	302 (31.9)	314 (30.4)	314 (30.7)	305 (33.5)
Median [min-max]	316 [132-578]	322 [143-603]	322 [118-656]	314 [120-660]
%change	-2.23	1.79	1.85	-1.35

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

AUC, area under the serum concentration-time curve; 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, coefficient of variation; max, maximum; min, minimum; N, number of patients; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile.
Source: Table 17, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.2.3.7 ECOG/WHO Performance Status

デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデルによると、ベースラインにおける Performance Status が正常な患者（ECOG = 0）では、Performance Status が悪化した患者（ECOG/WHO = 1 又は 2）と比較して CL が有意に低下していたが、この差は臨床的に重要ではなかった（2.7.2.3.2.2.1 項）。POSEIDON 試験で得られたデータに基づいて更新された PPK モデルでは、Performance Status が悪化した患者では CL_{ss} が 5.3%高かった（図 21）。この CL_{ss} のわずかな違い（20%未満）は、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.2.3.8 喫煙

デュルバルマブの既存の PPK 解析の最終モデルでは、ベースラインでの喫煙歴について、デュルバルマブの PK に及ぼす影響は評価していない。POSEIDON 試験で得られたデータに基づいて更新された PPK モデルにより、喫煙歴（非喫煙者、過去喫煙者又は現行喫煙者）について検討したところ、CL 及び V_1 の個体間変動との間に有意な相関は認められなかった。この結果から、喫煙は、デュルバルマブの PK に影響しないことが示唆された。

2.7.2.3.2.3.9 併用化学療法

POSEIDON 試験では、デュルバルマブを SoC（アブラキサン及びカルボプラチン、ゲムシタビン及びシスプラチン、ゲムシタビン及びカルボプラチン、ペメトレキセド及びカルボプラチン、又はペメトレキセド及びシスプラチン）併用下で 4 回投与した後、維持療法としてデュルバルマブ単独療法を実施している。更新された PPK モデルでは、POSEIDON 試験の D+SoC 群の患者において CL_{ss} が 16.6%低かった（図 21）。

また、POSEIDON 試験では、デュルバルマブはトレメリムマブ及び SoC 併用下で 4 回投与した後、維持療法としてデュルバルマブ単独療法を実施している。更新された PPK モデルでは、POSEIDON 試験の T+D+SoC 群の患者において CL_{ss} の幾何平均値が 9.6%低かった（図 21）。

POSEIDON 試験では曝露－有効性関係及び曝露－安全性関係がいずれも認められなかったことを考慮すると（2.7.2.3.4 項）、これら CL_{ss} のわずかな違い（20%未満）は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.2.3.10 ADA

ADA 発現（陽性、陰性又は欠測）を分類変数の共変量として CL、V_1 及び T_{max} の事後推定値との関連性について、探索的な視覚的評価を行った。アンバランスなデータであったことから ADA 発現はステップワイズ法による共変量モデリングに含めなかった。そのため POSEIDON 試験の患者における ADA 発現の分類変数別の曝露量（AUC）を比較したが、デュルバルマブの曝露量に対する影響は認められなかった（2.7.2.4.2.5.1 項の図 39）。

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。

2.7.2.3.4 曝露－反応解析

本項では、POSEIDON 試験において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及びトレメリムマブの予測曝露量と有効性及び安全性との関係性、並びに有効性及び安全性の評価項目に及ぼす体重の影響について考察する。POSEIDON 試験では、デュルバルマブ 1500 mg Q3W、トレメリムマブ 75 mg Q3W 及び SoC の併用投与を 4 サイクル実施後、Week 16 にトレメリムマブ 75 mg を 1 回追加投与し、デュルバルマブを 1500 mg Q4W で病勢が進行するまで単独で投与されている。

曝露－反応解析の詳細は第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書を参照。

2.7.2.3.4.1 曝露－有効性解析

POSEIDON 試験から得られた有効性データ（OS、PFS 及び ORR）を用いて曝露－有効性解析を実施した。曝露量を算出可能な患者を解析対象とした。T+D+SoC 群 326 例、D+SoC 群 322 例及び SoC 群 333 例の患者を曝露－有効性解析に含めた。

BICR により評価された OS 及び PFS は Kaplan-Meier 法及び Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。BICR により評価された未確定 ORR は視覚的に評価し、ロジスティック回帰により解析した。

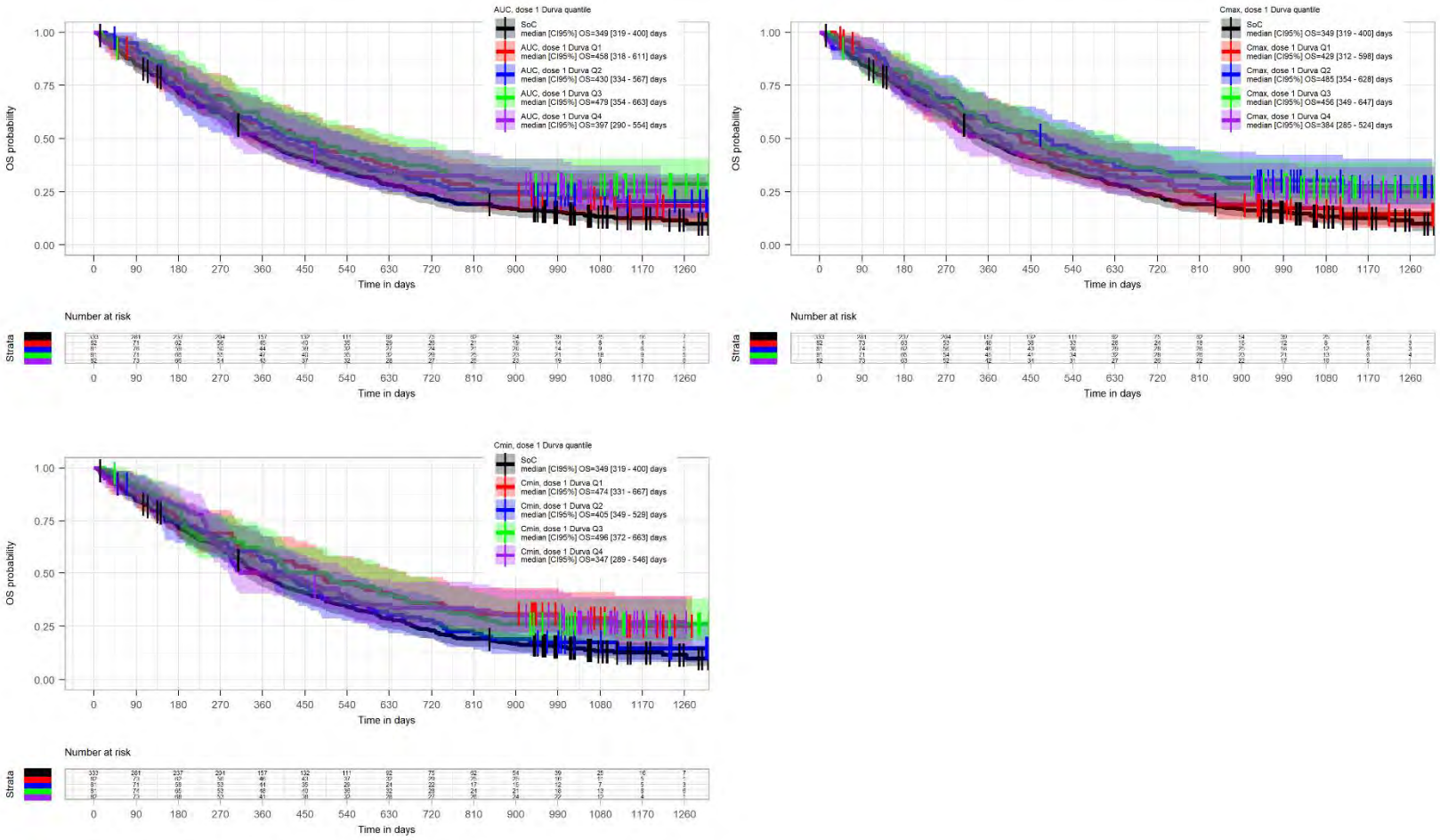
2.7.2.3.4.1.1 OS

T+D+SoC 群の患者について、モデルで推定した曝露量の四分位ごとに層別化した OS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線を、SoC 群の患者と重ねて図 24～図 27 に示す。6 種のデュルバルマブの曝露量（$AUC_{Dose\ 1\ Durva}$、$C_{min,\ Dose\ 1\ Durva}$、$C_{max,\ Dose\ 1\ Durva}$、$AUC_{ss\ Durva}$、$C_{min,ss\ Durva}$ 及び $C_{max,ss\ Durva}$）並びに 6 種のトレメリムマブの曝露量（$AUC_{Dose\ 1\ Treme}$、$C_{min,\ Dose\ 1\ Treme}$、$C_{max,\ Dose\ 1\ Treme}$、$AUC_{Dose\ 5\ Treme}$、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ 及び $C_{max,\ Dose\ 5\ Treme}$）の計 12 の曝露量指標について検討した。図 24 及び図 25 はデュルバルマブ、図 26 及び図 27 はトレメリムマブの曝露量で層別した Kaplan-Meier 曲線である。

全てのデュルバルマブの曝露量のいずれの四分位においても、SoC 群に比べて OS が延長する明確な傾向が認められた。しかし、各四分位は同程度の OS を示しており、POSEIDON 試験で用いられたデュルバルマブのレジメンにおける曝露－反応関係は認められなかった（図 24 及び図 25）。

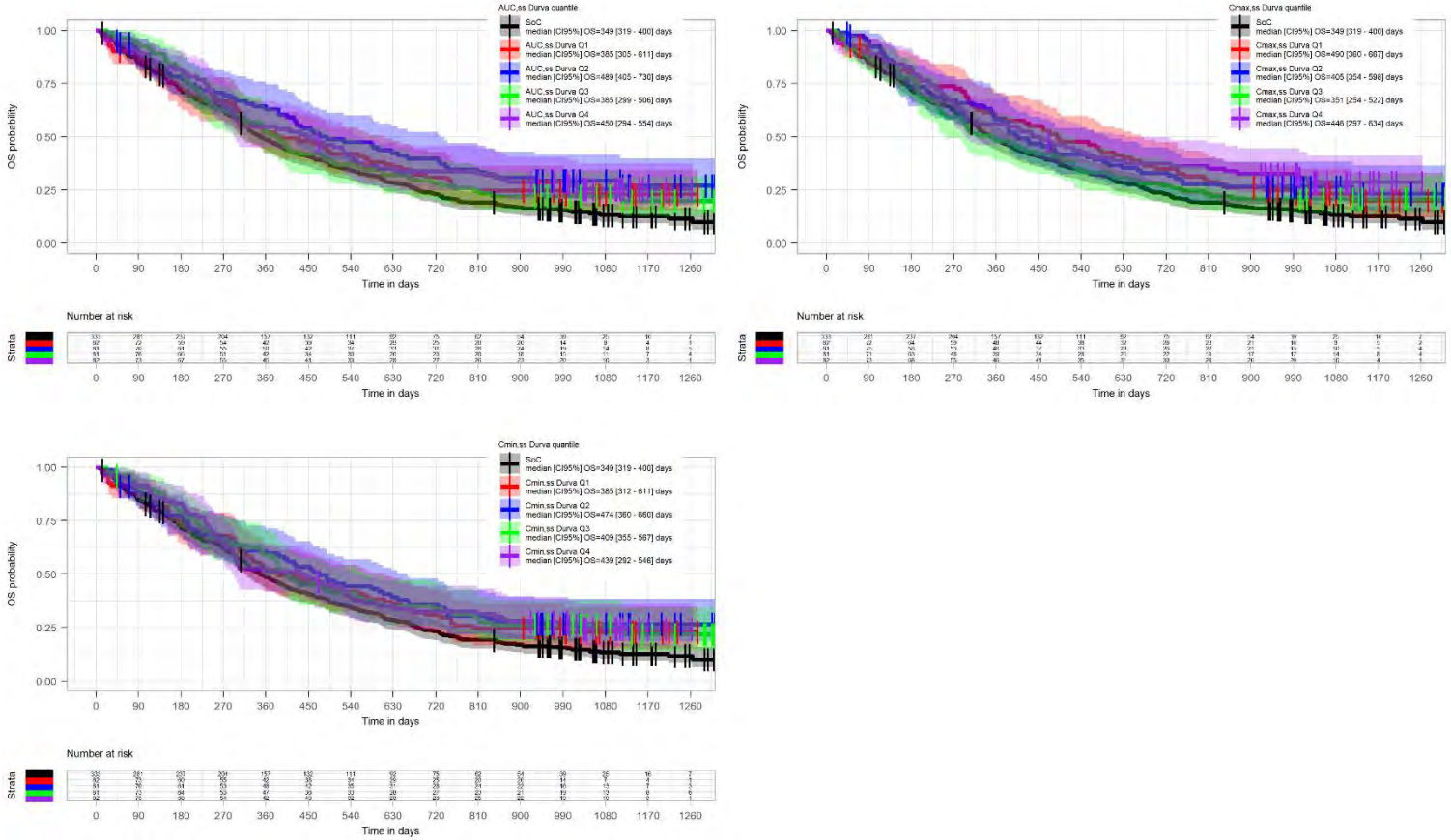
トレメリムマブの $AUC_{Dose\ 5\ Treme}$、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ 及び $C_{min,\ Dose\ 1\ Treme}$ について、第 1 四分位では第 2 四分位に比べて OS が短い傾向が認められた（図 26 及び図 27）。同様に、第 2 四分位では第 3 四分位に比べて OS が短い傾向が認められたが、第 3 四分位と第 4 四分位には差は認められなかった。さらに、第 1 四分位以外では Kaplan-Meier 曲線が SoC 群よりも上に位置していた。第 1 四分位において SoC 群よりも OS が悪化したことを交絡因子により説明可能か検討するために、マッチングによる解析を行った（2.7.2.3.4.1.3 項）。

図 24　　初回投与後のデュルバルマブ曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線



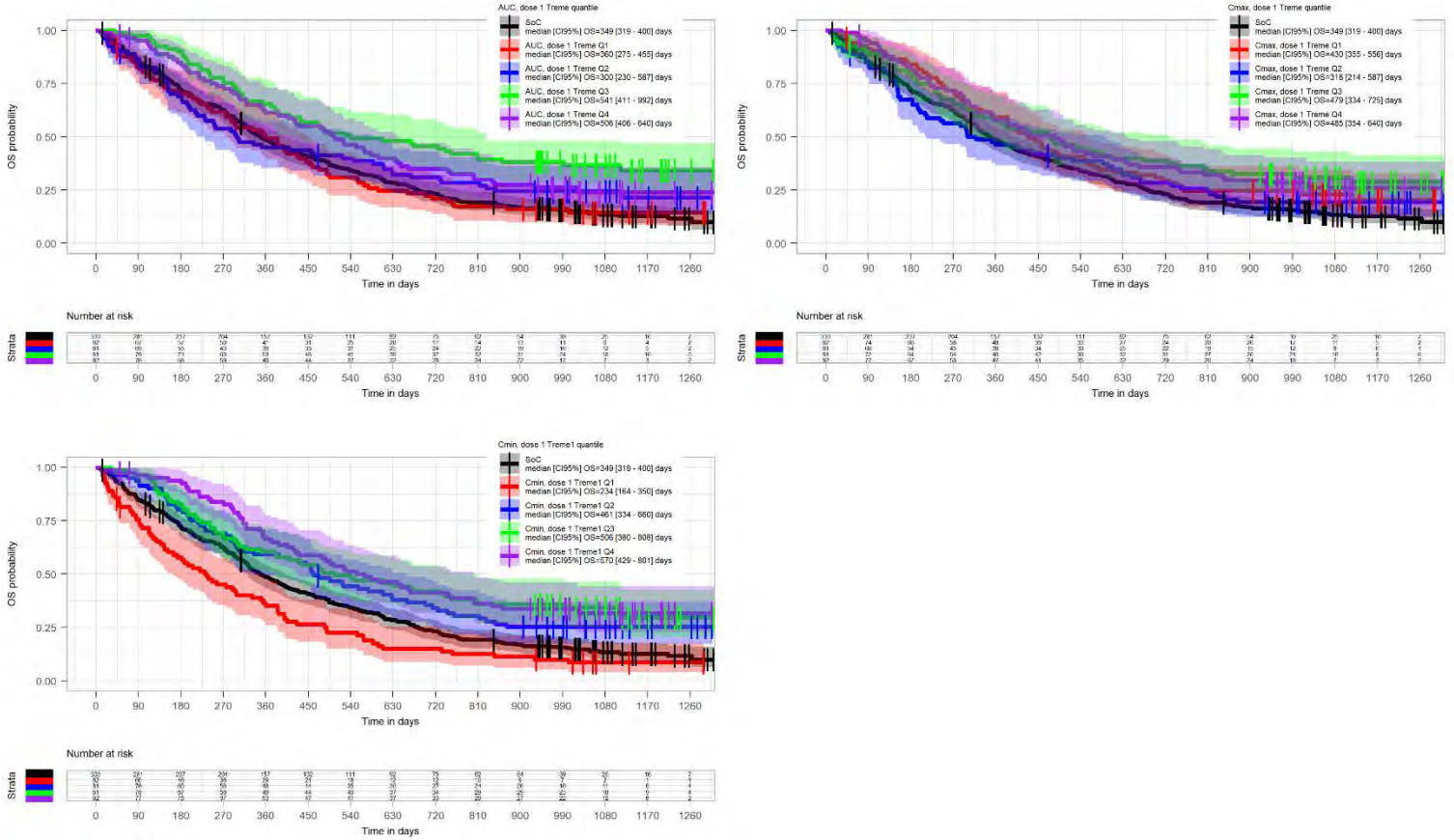
Note: Shaded areas are the 95% CI around the Kaplan-Meier curves. Vertical ticks represent the right censoring.
AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; C_{max}, maximum serum concentration; C_{min}, minimum serum concentration; durva, durvalumab; OS, overall survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 71, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 25　　定常状態のデュルバルマブ曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線



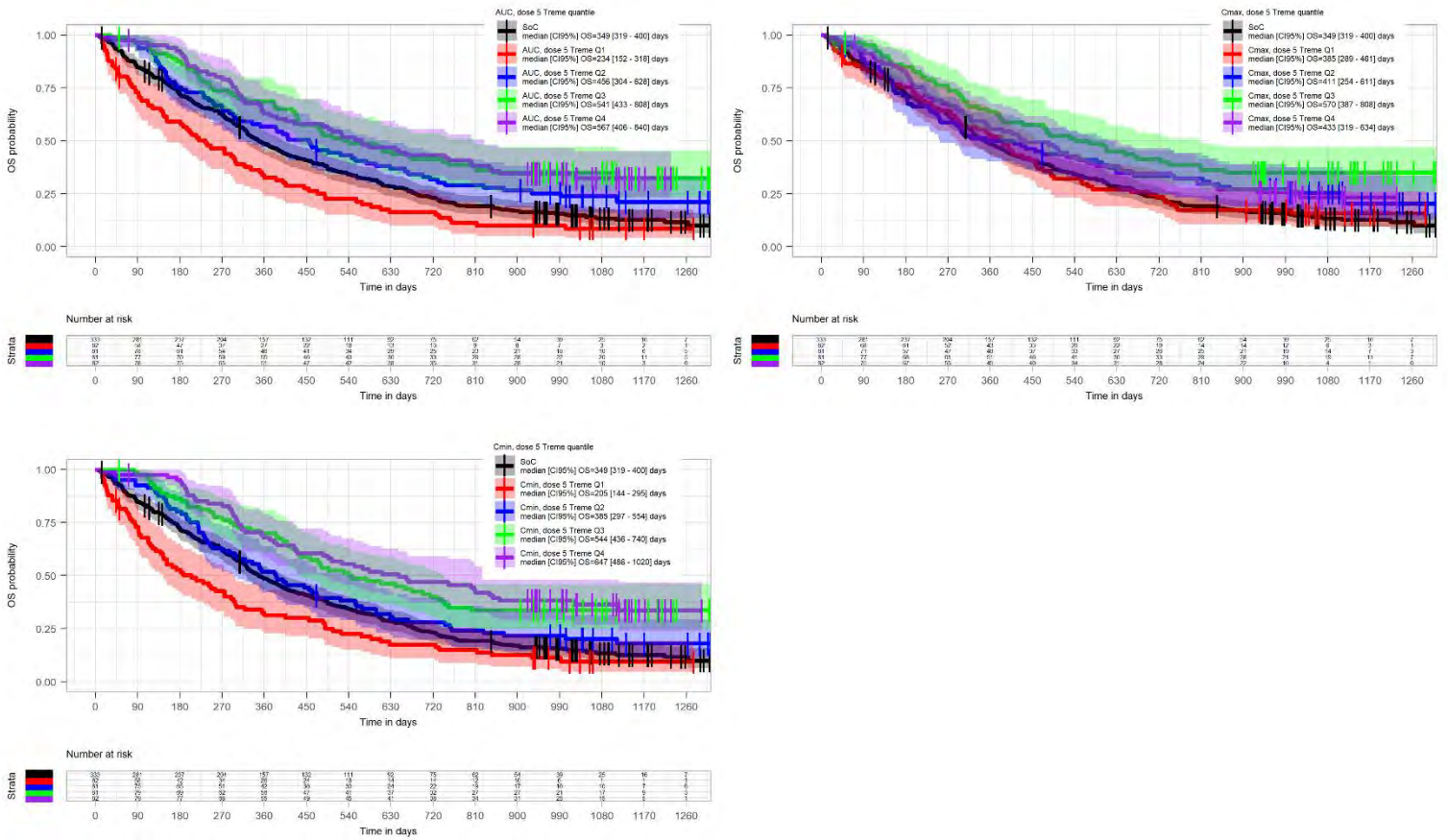
Note: Shaded areas are the 95% CI around the Kaplan-Meier curves. Vertical ticks represent the right censoring.
AUC_{ss}, area under the serum concentration-time curve at steady state; CI, confidence interval; $C_{max,ss}$ maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ minimum serum concentration at steady state; durva, durvalumab; OS, overall survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 72, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 26　　初回投与後のトレメリムマブ曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線



Note: Shaded areas are the 95% CI around the Kaplan-Meier curves. Vertical ticks represent the right censoring.
AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; C_{max}, maximum serum concentration; C_{min}, minimum serum concentration; OS, overall survival; PK pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile; SoC, standard of care chemotherapy; treme, tremelimumab.
Source: Figure 73, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 27　　5 回目投与後のトレメリムマブ曝露量の四分位ごとに層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線



Note: Shaded areas are the 95% CI around the Kaplan-Meier curves. Vertical ticks represent the right censoring.
AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; C_{max} maximum serum concentration; C_{min} minimum serum concentration; OS, overall survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile; SoC, standard of care chemotherapy; treme, tremelimumab.
Source: Figure 74, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

POSEIDON 試験の T+D+SoC 群 326 例に基づき OS に関する曝露－反応関係の 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、ステップワイズ法（変数増加時：P<0.01、変数減少時：P<0.001）により変数選択を行った結果、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ 及び癌種が最終モデルに含まれた。

$hi(t)=h0(t)\cdot exp(\beta 1\cdot C_{min,\ Dose\ 5\ Tremei}+\beta 2\cdot \text{Tumor type}_i)$

$hi(t)$ は時間 t における患者 i のハザード関数、h0(t)はベースラインハザード関数、β1 は Pki に対する係数、Pki は患者 i における共変量の値であり、Tumor type（組織型）は非扁平上皮癌又は扁平上皮癌である。

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 12 に示す。非扁平上皮癌の患者及び $C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ が高い患者では OS が有意に延長することが示唆されたが、C_{min} の分布は狭い一方で外れ値も認められており、観察された関係の一部が外れ値によるものであった可能性がある。

表 12　　OS 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	exp(β)	95% CI β	p-value	AIC
PCMINSST	-0.1929841	0.8244951	[-0.272; -0.114]	< 0.001	2490.77
TUMTYP22	0.5396068	1.7153323	[0.280; 0.799]	< 0.001	

Note: p-value from Wald test.

β, coefficient of the final CPH model, AIC, Akaike information criterion; CI, confidence interval; $C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$, minimum serum concentration for tremelimumab following the 5th dosing cycle; CPH, Cox proportional-hazards; exp(β), hazard ratio; OS, overall survival; PCMINSST, predicted $C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$; PK, pharmacokinetic(s); TUMTYP22, tumor type (squamous cells).

Source: Table 28, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

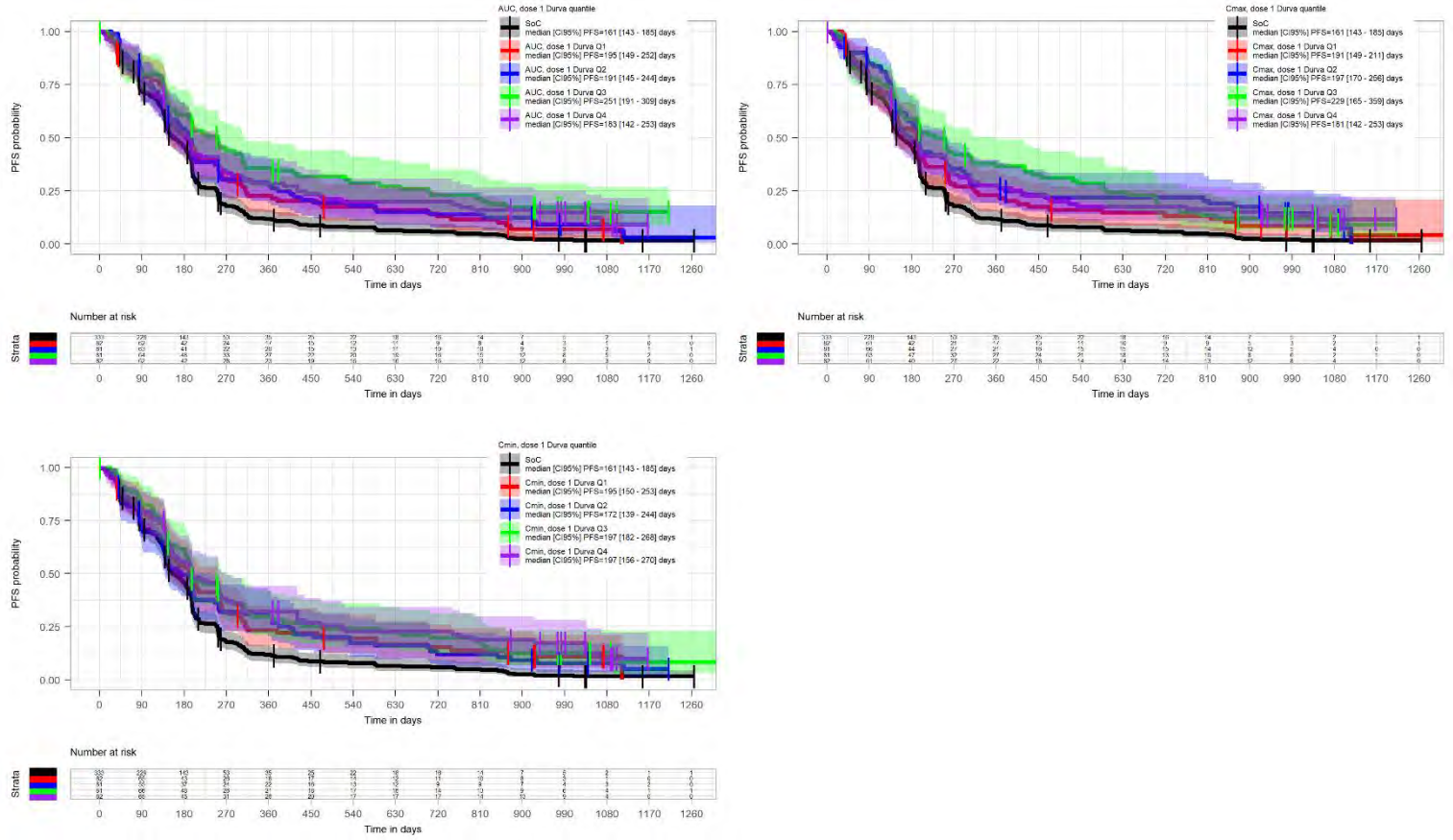
2.7.2.3.4.1.2 PFS

T+D+SoC 群の患者について、モデルで推定した曝露量の四分位ごとに層別化した PFS（BICR 評価）の Kaplan-Meier 曲線を、SoC 群の患者と重ねて図 28～図 31 に示す。図 28 及び図 29 はデュルバルマブ、図 30 及び図 31 はトレメリムマブの曝露量で層別した Kaplan-Meier 曲線である。

全てのデュルバルマブの曝露量のいずれの四分位においても、SoC 群に比べて PFS が延長する明確な傾向が認められた。しかし、各四分位は同程度の PFS を示しており、曝露－反応関係は認められなかった（図 28 及び図 29）。

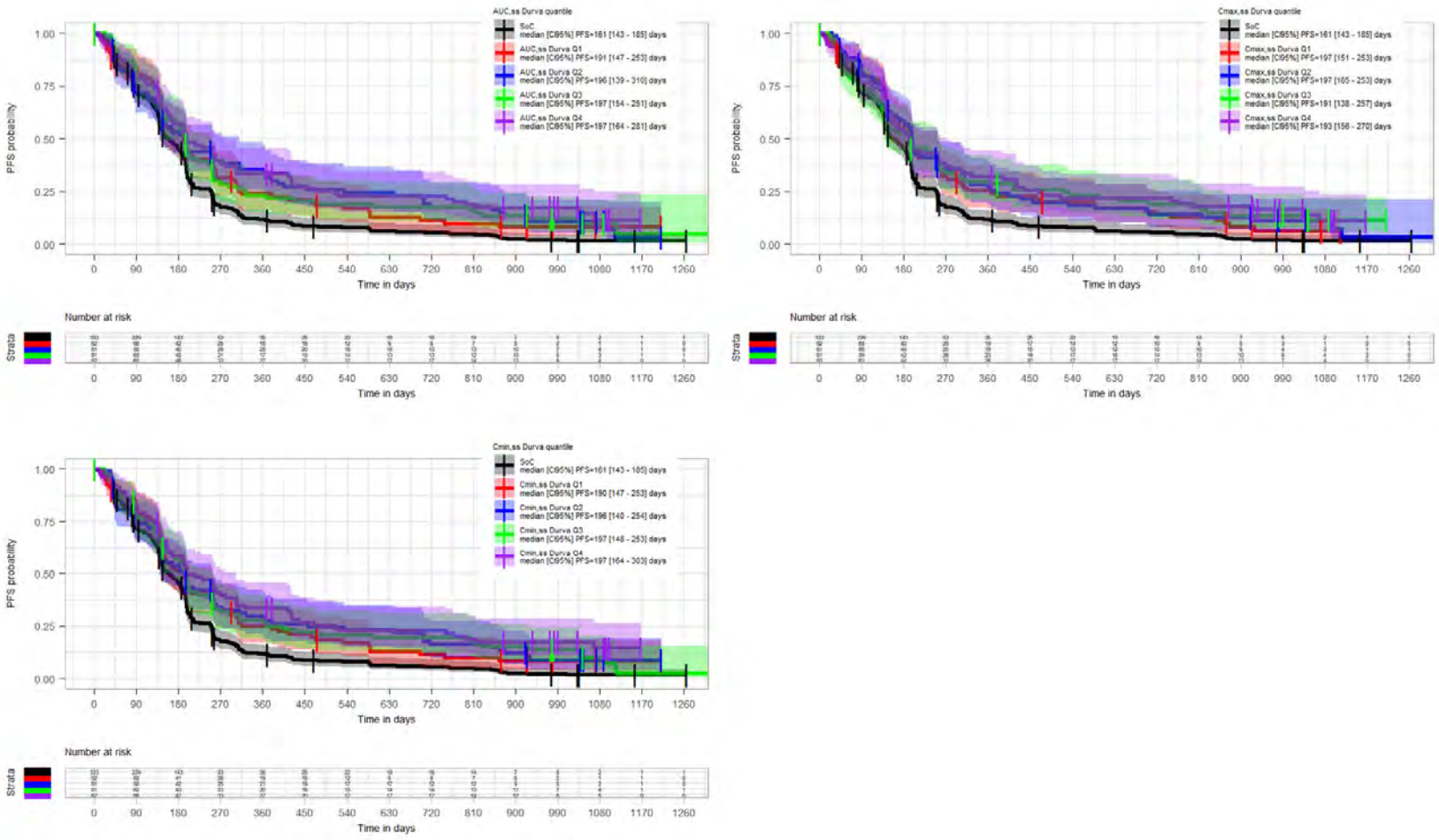
OS と同様に、トレメリムマブの $AUC_{Dose\ 5\ Treme}$、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ 及び $C_{min,\ Dose\ 1\ Treme}$ について、第 1 四分位以外の全ての四分位では Kaplan-Meier 曲線が SoC 群よりも上に位置していた（図 30 及び図 31）。この結果を交絡因子により説明可能か検討するために、マッチングによる解析を行った（2.7.2.3.4.1.3 項）。

図 28　　初回投与後のデュルバルマブ曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線



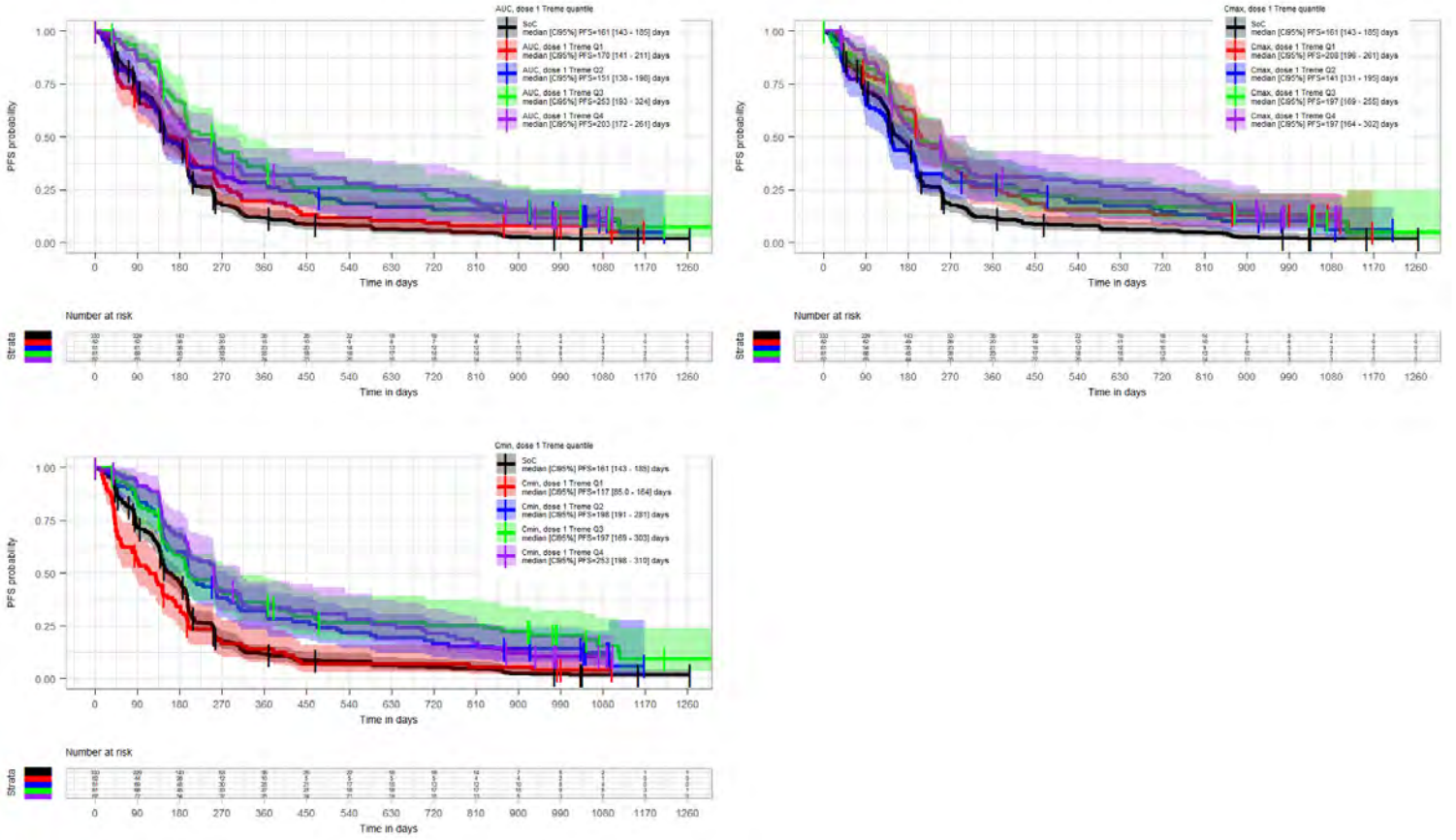
Note: Shaded areas are the 95% CI around the Kaplan-Meier curves. Vertical ticks represent the right censoring.
AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; C_{max}, maximum serum concentration; C_{min}, minimum serum concentration; durva, durvalumab; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 77, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 29　　定常状態のデュルバルマブ曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線



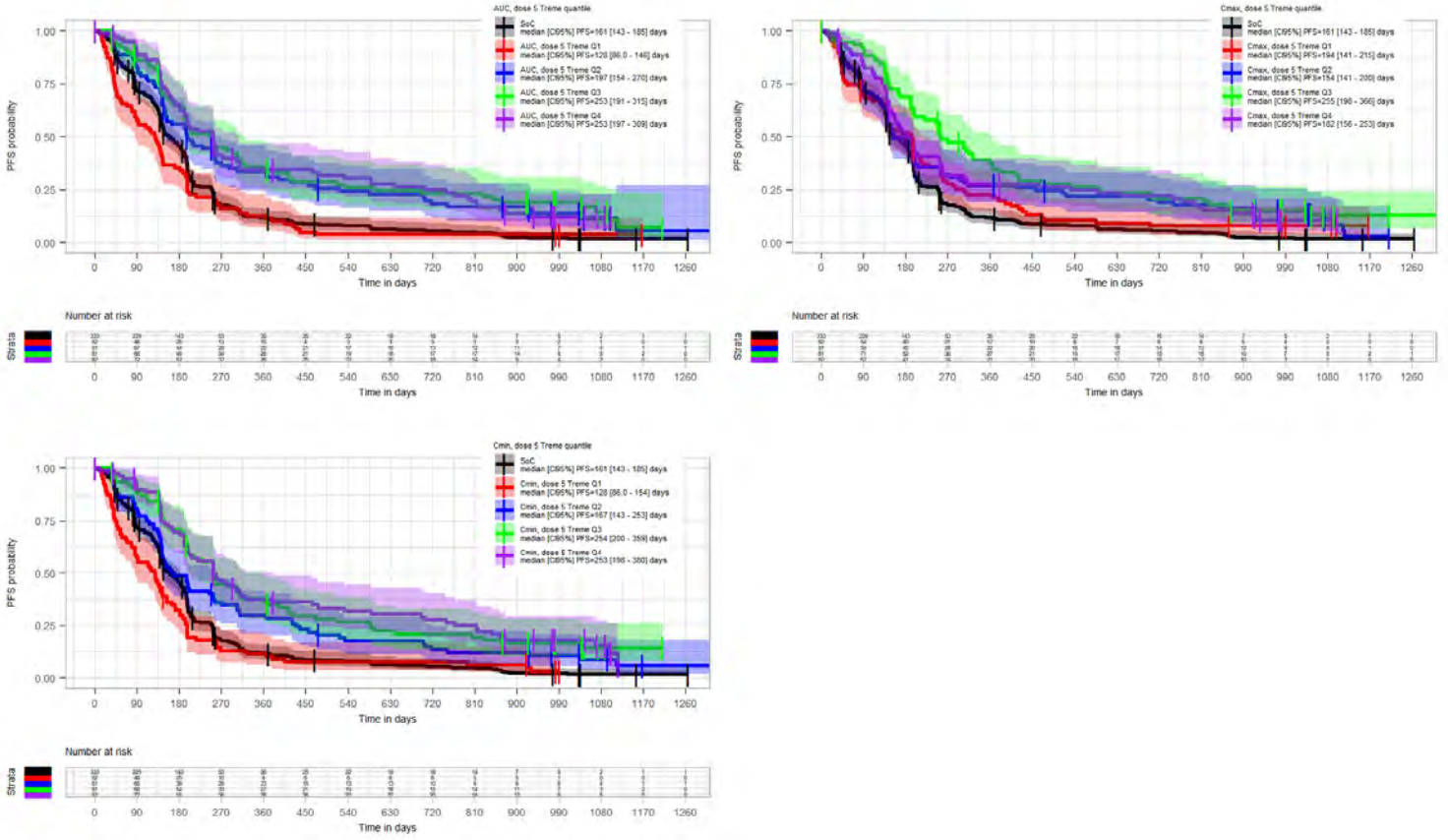
Note: Shaded areas are the 95% CI around the Kaplan-Meier curves. Vertical ticks represent the right censoring.
AUC_{ss}, area under the serum concentration-time curve at steady state; CI, confidence interval; $C_{max,ss}$ maximum serum concentration at steady state; $C_{min,ss}$ minimum serum concentration at steady state; durva, durvalumab; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 78, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 30　　初回投与後のトレメリムマブ曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線



Note: Shaded areas are the 95% CI around the Kaplan-Meier curves. Vertical ticks represent the right censoring.
AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; C_{max}, maximum serum concentration; C_{min}, minimum serum concentration; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile; SoC, standard of care chemotherapy; treme, tremelimumab.
Source: Figure 79, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 31　　5 回目投与後のトレメリムマブ曝露量の四分位ごとに層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線



Note: Shaded areas are the 95% CI around the Kaplan-Meier curves. Vertical ticks represent the right censoring.
AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; C_{max} maximum serum concentration; C_{min} minimum serum concentration; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile; SoC, standard of care chemotherapy; treme, tremelimumab.

POSEIDON 試験の T+D+SoC 群 326 例に基づき PFS に関する曝露－反応関係の 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、ステップワイズ法（変数増加時：P<0.01、変数減少時：P<0.001）により変数選択を行った結果、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$、NLR、PD-L1 発現 TC（< 1%、< 25%及び< 50%）、遺伝子変異量（100 万塩基あたり 12、16 及び 20 変異以上）並びに組織型（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）が最終モデルに含まれた。

PFS 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 13 に示す。非扁平上皮癌、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ 高値、NLR 低値、PD-L1 が TC < 25%に発現及び遺伝子変異量が 100 万塩基あたり 12 変異未満の患者では PFS が有意に延長した。C_{min} には外れ値が認められており、最終モデルのパラメータの推定値に影響を及ぼしたり、観察された関係の一部が外れ値によるものであった可能性がある。

表 13　　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	exp(β)	95% CI β	p-value	AIC
PCMINSST	-0.1184131	0.8883290	[-0.190; -0.0472]	0.00113	2696.95
TUMTYP22	0.7480232	2.1128192	[0.489; 1.01]	< 0.001	
logNLR	0.4365548	1.5473671	[0.209; 0.664]	< 0.001	
PDTC251	-0.5192562	0.5949629	[-0.781; -0.257]	< 0.001	
TMB1221	0.2904671	1.3370519	[0.0281; 0.553]	0.0300	
TMB1222	-0.3820577	0.6824557	[-0.741; -0.0233]	0.0369	

β, coefficient of the final CPH model, AIC, Akaike information criterion; CI, confidence interval; $C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$, minimum serum concentration for tremelimumab following the 5th dosing cycle; CPH, Cox proportional-hazards; exp(β), hazard ratio; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PCMINSST, predicted $C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$; PD-L1, programmed cell death ligand-1; PDTC, PD-L1 tumor cells; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetic(s); TMB, tumor mutational burden; TUMTYP, tumor type.

Source: Table 29, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.1.3 マッチングによる解析

OS 及び PFS をトレメリムマブの曝露量で層別した探索的解析において、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ の第 1 四分位では SoC 群と比較して生存率が低いことが示されたが、この結果は交絡の影響を受けている可能性が考えられた。

OS 及び PFS の Cox 比例ハザードモデルによる解析を補足するために、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ の第 1 四分位に属する T+D+SoC 群の患者に対して SoC 群の患者をマッチさせた。マッチングは 10 の疾患に関連する共変量の分布に基づいて実施した。共変量として、ベースラインの腫瘍サイズ、ベースラインの ECOG Performance Status、AST、ALB、LDH、NLR、遺伝子変異量（100 万塩基あたり 12 変異未満又は超）、組織型（非扁平上皮癌又は扁平上皮癌）、PD-L1 発現 TC（25%未満又は超）及び SoC として用いた化学療法（アブラキサン、ゲムシタビン又はペメトレキセド）を用いた。第 1 四分位に属する計 82 例の患者各々に対して SoC 群から計 82 例の患者がマッチし、いずれの共変量についてもマッチング実施後にはバランスが取れていた。

第 1 四分位サブグループとマッチした SoC 群との HR は、OS は 1.04（95%信頼区間：0.76～1.44）及び PFS は 0.99（95%信頼区間：0.72～1.36）であった（表 14）。これらの結果はマッチングを行わない集団の結果である OS の HR 1.42（95%信頼区間：1.10～1.84）及び PFS の HR 1.23（95%信頼区間：0.95～1.58）と異なっていた。PFS の HR の 95%信頼区間はマッチングの有無によらず 1 を含んでおり、Kaplan-Meier 曲線には統計的に有意で明確な差はないことを示唆している。OS の HR の 95%信頼区間はマッチングを行った場合 1 を含んでいた。したがって、OS

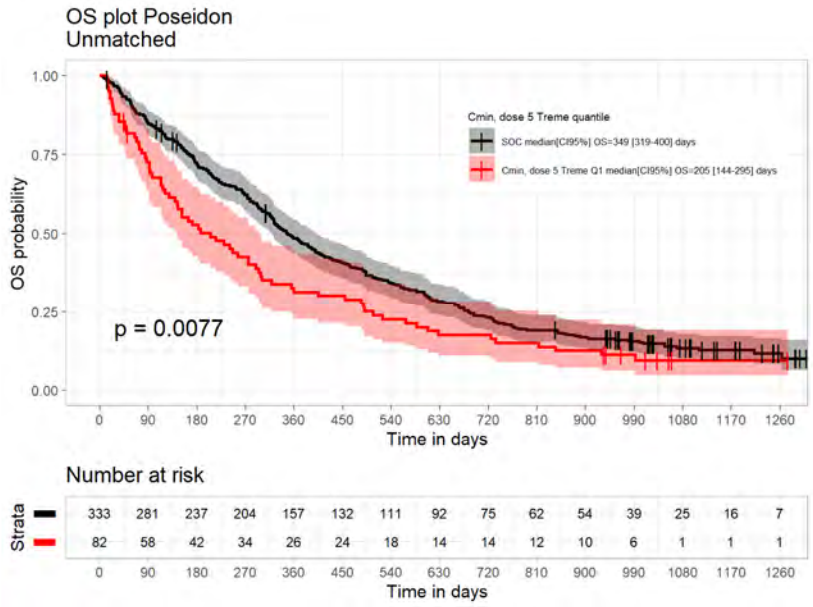
及び PFS の Kaplan-Meier 曲線は SoC 群と第 1 四分位サブグループで異ならないと考えられた（図 32、図 33、図 34 及び図 35）。

表 14　　$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ の第 1 四分位サブグループと SoC 群における OS 及び PFS の HR

Endpoint	Analysis	Median survival (days)		HR (95% CI)
		SoC	$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$	
OS	Unmatched	n = 333 349	n = 82 205	1.42 (1.10-1.84)
OS	Matched with disease-related covariates	n = 82 242	n = 82 205	1.04 (0.76-1.44)
PFS	Unmatched	n = 333 161	n = 82 128	1.23 (0.95-1.58)
PFS	Matched with disease-related covariates	n = 82 133	n = 82 128	0.99 (0.72-1.36)

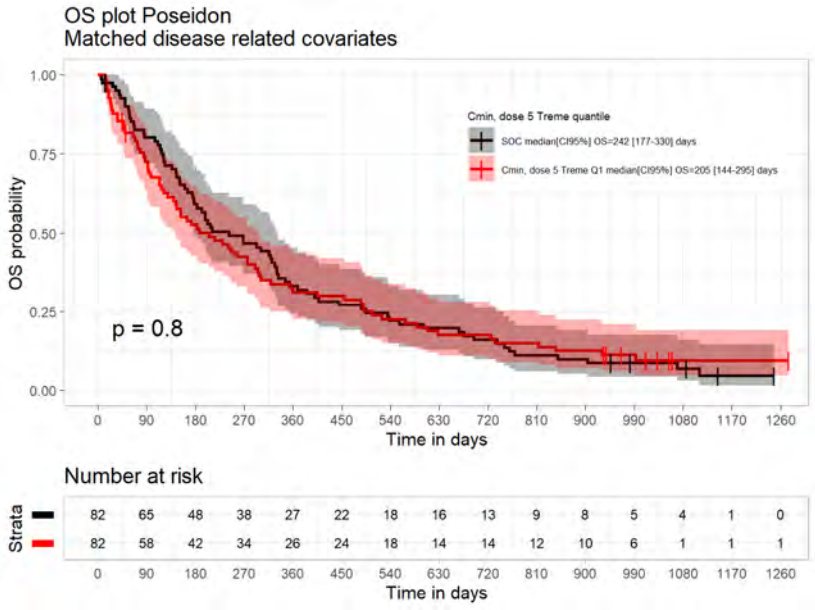
CI, confidence interval; $C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$, minimum serum concentration for tremelimumab following the 5th dosing cycle; HR, hazard ratio, n, number of patients in subgroup; OS, overall survival, PFS, progression-free survival, PK, pharmacokinetic(s); Q1, 1st quantile, SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Table 30, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 32　　OS の Kaplan-Meier 曲線（マッチングなし）



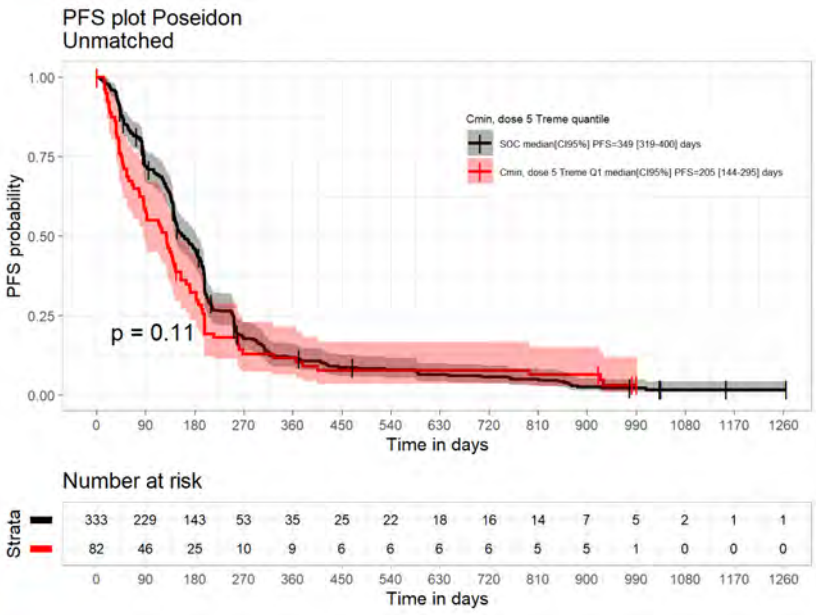
$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$, minimum serum concentration for tremelimumab following the 5th dosing cycle; CI, confidence interval; OS, overall survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1, 1st quantile; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 84, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 33　　OS の Kaplan-Meier 曲線（マッチングあり）



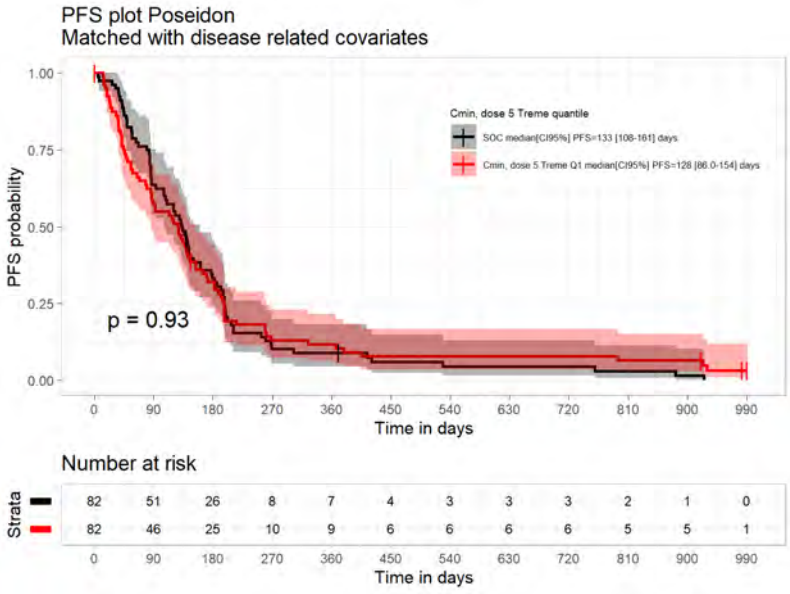
$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$, minimum serum concentration for tremelimumab following the 5th dosing cycle; CI, confidence interval; OS, overall survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1, 1st quantile; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 85, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 34　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（マッチングなし）



$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$, minimum serum concentration for tremelimumab following the 5th dosing cycle; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1, 1st quantile; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 86, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 35　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（マッチングあり）



$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$, minimum serum concentration for tremelimumab following the 5th dosing cycle; CI, confidence interval; PFS, progression-free survival; PK, pharmacokinetic(s); Q1, 1st quantile; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 87, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

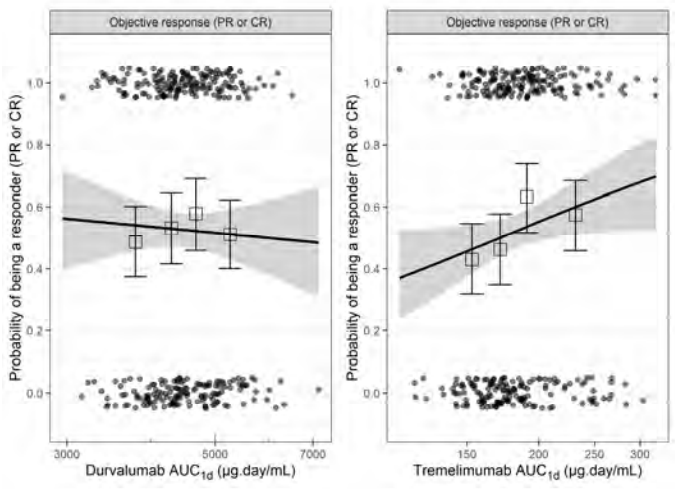
2.7.2.3.4.1.4 ORR

ORR（BICR 評価、未確定）の解析では、CR 又は PR をレスポンダー、SD 又は PD をノンレスポンダーとし、ロジスティック回帰モデルを用いてデュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露量との関連性を解析した。本解析では T+D+SoC 群で投与を受けた 330 例を対象とした。評価不能であった 8 例を解析から除外した。残る 322 例のうち、3 例はデュルバルマブの曝露量のデータが得られず、4 例はトレメリムマブの曝露量のデータが得られなかった。したがって、デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露量の影響を検討するロジスティック回帰はそれぞれ 319 例及び 318 例に基づいている。

概して、デュルバルマブの曝露量とレスポンダーとなる確率との間に明確な傾向は認められなかった。トレメリムマブについては、曝露量の上昇に伴いレスポンダーとなる確率が上昇することが示唆された（図 36）。しかしながら、いずれの曝露量の影響もレスポンダーとなる確率に対して統計的に有意ではなかった（事前に規定した有意水準は 0.001）。トレメリムマブについては、$AUC_{Dose\ 5\ Treme}$、$C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ 及び $C_{min,\ Dose\ 1\ Treme}$ の分布はやや狭く、外れ値の可能性があるデータが数点認められた。

概して、レスポンダーとなる確率と共変量との間には明確な傾向は認められなかった。

図 36　レスポンダー（CR 又は PR）となる確率とデュルバルマブ及びトレメリムマブの初回投与後の AUC との関係



Note: The black solid circles are the observed probability of Response and the error bars are the standard errors for quartiles (25%, 50% and 75%, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile). The black lines the logistic regression between 2 variables and the gray area represents the associated CI.

AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; CR, complete response; PK, pharmacokinetic(s); PR, partial response.

Source: Figure 90, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

他の曝露量を用いたさらなる詳細な検討は第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 6.3.4 項に示す。

2.7.2.3.4.2　曝露－安全性解析

検討した安全性の評価指標には、Grade 3 以上の因果関係を否定できない有害事象、Grade 3 以上の注目すべき有害事象、デュルバルマブの投与中止に至った有害事象及びトレメリムマブの投与中止に至った有害事象を含めた。本解析は T+D+SoC 群を対象とした。T+D+SoC 群の 330 例のうち、3 例はデュルバルマブの曝露量のデータが得られず、4 例はトレメリムマブの曝露量のデータが得られなかった。したがって、デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露量の影響を検討するロジスティック回帰はそれぞれ 327 例及び 326 例に基づいている。

種々のデュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露量の四分位ごとに各有害事象を発現する確率は第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書に示した。Grade 3 以上の因果関係を否定できない有害事象は Figure 95～Figure 100 を、Grade 3 以上の注目すべき有害事象は Figure 101～Figure 106 を、デュルバルマブの投与中止に至った有害事象は Figure 107～Figure 112 を、トレメリムマブの投与中止に至った有害事象は Figure 113～Figure 118 をそれぞれ参照のこと。これらの図にはロジスティック回帰のモデル推定値を重ね書きしている。Grade 3 以上の因果関係を否定できない有害事象を発現する確率とデュルバルマブ及びトレメリムマブの初回投与後の AUC との関係を図 37 に示した。他の曝露量及び安全性評価項目を用いたさらなる詳細な検討及び図は第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 6.3.5 項に示す。

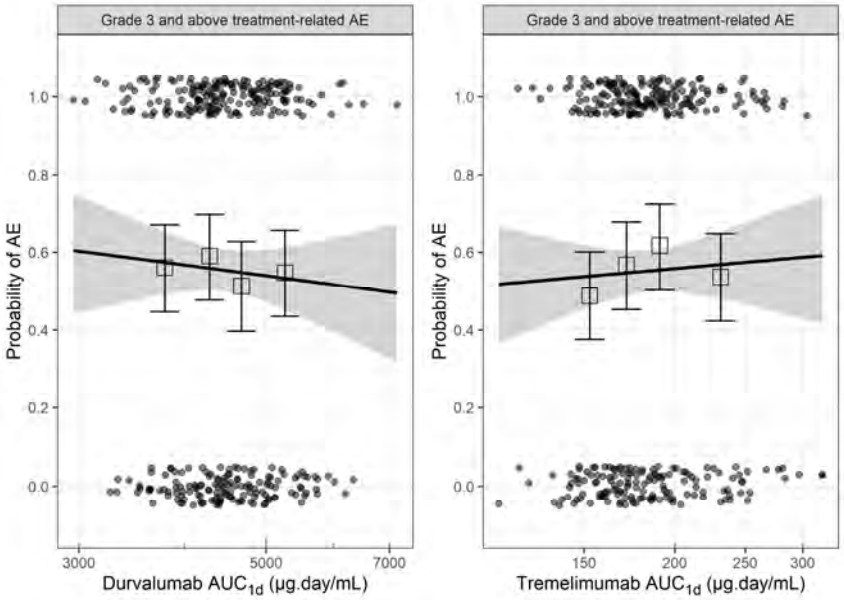
概して、デュルバルマブの曝露量と有害事象の発現確率との間に明確な傾向は認められなかった。曝露量の影響は統計的に有意ではなかった（事前に規定した有意水準は 0.001）（第 5 部

5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Table 33～Table 36 参照）。統計的に有意ではなかったものの、Grade 3 以上の因果関係を否定できない有害事象の発現確率に対するデュルバルマブの曝露量の係数は負であり、曝露量の上昇に伴い有害事象の発現確率が低下するとの直観に反した結果であったことには注目すべきであるが、これらの効果は小さく統計的に有意でもなかった。概して、有害事象が発現した集団と発現しなかった集団の曝露量の分布は明らかに重なっており、曝露量と有害事象の発現確率との間に明確な関係がないことが示唆された（第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 161～Figure 172 参照）。

トレメリムマブの $C_{min,\ Dose\ 5\ Treme}$ 及び $C_{min,\ Dose\ 1\ Treme}$ の分布は狭かった（第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 115 及び Figure 117 参照）。そのため、曝露量の上昇に伴い有害事象の発現確率が低下するとの予期せぬ方向性が観察された可能性がある。さらに、外れ値の可能性があるデータが数点認められたことも影響した可能性がある。

有害事象の発現確率と事前に規定した共変量との関係を探索的に評価した。体重に対しては明確な傾向は認められなかった（2.7.2.3.4.3 項）。Grade 3 以上の因果関係を否定できない有害事象に対する共変量の影響の視覚的な検討は第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 173～Figure 192 に示した。概して、いずれの共変量についても明確な関連は認められなかった。被験者数が少ないカテゴリもあり、それらの結果は注意して解釈すべきである。Grade 3 以上の注目すべき有害事象は第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書 Figure 193～Figure 212 を、デュルバルマブの投与中止に至った有害事象は同 Figure 213～Figure 232 を、トレメリムマブの投与中止に至った有害事象は同 Figure 233～Figure 252 をそれぞれ参照のこと。いずれも共変量と有害事象との強い関係は示唆されなかった。

図 37　Grade 3 以上の因果関係を否定できない有害事象を発現する確率とデュルバルマブ及びトレメリムマブの初回投与後の AUC との関係



Note: The black solid circles are the observed probability of Response and the error bars are the standard errors for quartiles (25%, 50% and 75%, green vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quartile). The black lines the logistic regression between 2 variables and the gray area represents the associated CI.
AE, adverse event; AUC, area under the serum concentration-time curve; CI, confidence interval; PK, pharmacokinetic(s).
Source: Figure 96, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

2.7.2.3.4.3　有効性及び安全性評価指標に及ぼす体重の影響

体重の四分位で層別した有害事象の発現割合を表 15 に示す。各四分位における有害事象の発現割合は同程度若しくは単調な増加又は減少を示しており、体重の増加と有害事象の発現割合には明確な傾向は認められなかった。

表 15　　ベースラインの体重の四分位で層別化した有害事象発現割合

AE type	Body weight quartiles			
	Q1 (N = 75) [34-57 kg]	Q2 (N = 80) [57.3-67.15 kg]	Q3 (N = 80) [67.5-77 kg]	Q4 (N = 92) [77.4-134.1 kg]
AE leading to durvalumab treatment discontinuation	18.67% (14/61)	15% (12/68)	17.5% (14/66)	16.3% (15/77)
AE leading to tremelimumab treatment discontinuation	10.67% (8/67)	10% (8/72)	11.25% (9/71)	9.78% (9/83)
Grade 3 and above AESI	18.67% (14/61)	11.25% (9/71)	13.75% (11/69)	7.61% (7/85)
Grade 3 and above treatment-related AE	66.67% (50/25)	51.25% (41/39)	58.75% (47/33)	47.83% (44/48)

AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; N, number of patients; PK, pharmacokinetic(s); Q1/2/3/4, 1st, 2nd, 3rd, 4th quartile.
Source: Table 32, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

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カテゴリカルな集計を行い、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 16）。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 16）。

表 16　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, Module 5.3.5.2.

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 17）。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 17　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, Module 5.3.5.2.

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

POSEIDON 試験の T+D+SoC 群においては、デュルバルマブの曝露量と OS 又は PFS の関連性は認められなかった。曝露－有効性解析では、POSEIDON 試験の患者における OS 及び PFS に対して Cycle 5 投与後のトレメリムマブの C_{min} が最も有意に影響を及ぼす曝露量であることが示された。トレメリムマブの曝露量に加えて OS 及び PFS に影響を及ぼす共変量として特定されたものは、癌種（OS 及び PFS の両方）、NLR（PFS のみ）、PD-L1 発現 TC＜25%（PFS のみ）及び遺伝子変異量（PFS のみ）であった。マッチングによる解析により、トレメリムマブの曝露量との間に認められた関係は疾患関連の共変量と交絡している可能性が示唆された。

T+D+SoC 群の ORR に対するロジスティック回帰において、デュルバルマブ及びトレメリムマブのいずれの曝露量も ORR に影響を及ぼさなかった。

ロジスティック回帰モデルを用いた曝露－安全性解析では、いずれのデュルバルマブ又はトレメリムマブの曝露量も、検討した安全性の評価指標（Grade 3 以上の因果関係を否定できない有害事象、Grade 3 以上の注目すべき有害事象、デュルバルマブの投与中止に至った有害事象及びトレメリムマブの投与中止に至った有害事象）への影響は認められなかった。

濃度－QTc 解析及び心電図パラメータの統計解析では、組織学的に確定診断された局所進行又は転移性 NSCLC 患者の集団において、トレメリムマブとデュルバルマブの併用投与は QTcF 及び他の心電図パラメータに影響を及ぼさないことが示唆された。

POSEIDON 試験にいて、デュルバルマブ及びトレメリムマブのいずれの曝露量とも安全性との明確な関連は認められなかった。加えて、体重と有効性又は安全性リスクとの明確な関連も認められなかった。これら結果は、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC 患者（体重が 30 kg 以上）におけ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固定用量レジメン（デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、Week 16 にトレメリムマブ 75 mg を 1 回追加投与するとともに、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与）の適切性を支持している。

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、薬物動態学的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。

POSEIDON 試験においてデュルバルマブ及びトレメリムマブを SoC と併用した際、臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められなかった。

- SoC で用いられる各薬剤（アブラキサン及びゲムシタビン）の PK は、SoC 群、D+SoC 群及び T+D+SoC 群との間で類似していたことから、SoC の PK に及ぼすデュルバルマブ及びトレメリムマブの影響はないことが示唆された。

2.7.2.3.6　用量設定根拠

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。

その後の開発により、デュルバルマブは CASPIAN 試験の結果に基づき進展型 SCLC の適応で「デュルバルマブ 1500 mg Q3W を EP との併用下で 4 サイクル投与後、デュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与」の用法及び用量で承認された。このデュルバルマブ 1500 mg Q3W は CASPIAN 試験の化学療法のスケジュールに合わせて選択されており、PK のモデル解析により Q3W と Q4W の用法間では臨床的に意義のある曝露量の差はないことが示された（2.7.2.3.2.2.3 項）。

上述した設定根拠に基づき、POSEIDON 試験のデュルバルマブの用法及び用量は、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を 4 サイクル投与後デュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で投与とした。この用法及び用量は、用量設定試験（D4190C00006 試験）及び CASPIAN 試験の結果に合致している。

トレメリムマブの用量 1 mg/kg は用量設定試験（D4190C00006 試験）の結果に基づき選択された。D4190C00006 試験では、デュルバルマブ 20 mg/kg とトレメリムマブ 1 mg/kg の併用群は許容可能な忍容性及び安全性を示し、用量制限毒性を生じず、臨床活性の強いエビデンスを示した。デュルバルマブの単剤療法に比べ、トレメリムマブ 1 mg/kg との併用では薬理活性の増強が認められた。

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（第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露ー反応解析報告書の 6.2.6 項）。トレメリムマブの固定用量の適切性をさらに評価するために、トレメリムマブの曝露量を体重の四分位範囲ごとに層別して比較した。各四分位範囲でのトレメリムマブの曝露量（AUC、C_{max} 及び C_{min}）の差は小さく（20%未

満）、分布も概ね重なっていたことから、トレメリムマブの固定用量レジメンは妥当と考えられた（2.7.2.3.1.3.6 項）。

トレメリムマブとデュルバルマブの併用により、増殖性 T 細胞が有意に増加した（D4190C00006 試験）（2.7.2.3.3.2 項）。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。トレメリムマブ 1 mg/kg とデュルバルマブ 15 又は 20 mg/kg との併用は増殖性 T 細胞の有意な増加をもたらすために十分であった。

上記の根拠に基づき、POSEIDON 試験ではデュルバルマブ 1500 mg Q4W 及びトレメリムマブ 75 mg Q4W が選択されたが、併用する SoC の投与間隔（Q3W）と一致させるため、SoC との併用時はデュルバルマブ 1500 mg 及びトレメリムマブ 75 mg を Q3W で投与することとした。デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W は、最適なベネフィットを得るための目標曝露量が得られるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W 投与時と同等以上の曝露量を確保するために選択された。デュルバルマブ 1500 mg Q3W による曝露量の増加は一時的なものであること（デュルバルマブは、最長 12 週間のデュルバルマブ、トレメリムマブ及び SoC 併用療法後にデュルバルマブ 1500 mg Q4W 単独療法に変更され、病勢進行又は許容できない毒性発現まで投与される）を考慮すると、曝露量の増加による安全性のリスクの上昇はないと考えられた。細胞傷害性の化学療法はトレメリムマブが T 細胞に及ぼす作用を減弱させる可能性を考慮し、SoC 完了後の Week 16 にトレメリムマブを 1 回追加投与することとした。

POSEIDON 試験においてデュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、Week 16 にトレメリムマブ 75 mg を 1 回追加投与するとともに、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与した結果、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC 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。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。
- トレメリムマブの C_{max1} 及び投与 12 週時の C_{trough} の幾何平均値は、1 mg/kg Q4W で投与した他試験の併合データと比較してそれぞれ 12%及び 86%高かった。したがって、トレメリムマブ 1 mg/kg Q4W 投与時に認められた薬力学的反応に関連する目標曝露量は 75 mg Q3W 投与時にも達成されることが確認された。
- T+D+SoC 群（デュルバルマブ 1500 mg Q3W）におけるデュルバルマブの C_{max1} 及び投与 12 週時の C_{trough} の幾何平均値は、20 mg/kg Q4W で投与した他試験の併合データと比較してそれぞれ 11%及び 117%高かった。したがって、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W 投与時に認められた臨床的ベネフィットに関連する目標曝露量は 1500 mg Q3W 投与時にも達成されることが確認された。
- 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ず、NSCLC 患者における用量調整は不要であることが示された。
- PPK モデルによる共変量解析の結果、体重（30 kg 超）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、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－反応データから、EGFR 活性化変異及び ALK 融合遺伝子のない転移性 NSCLC 患者（体重 30 kg 超）におけ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用法及び用量として「デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を白金製

剤を含む SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、Week 16 にトレメリムマブ 75 mg を 1 回追加投与するとともに、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与」の適切性が支持された。

なお、POSEIDON 試験では体重が 30 kg 超の患者のみを組み入れたため、体重が 30 kg 以下の患者における固定用量の安全性プロファイルは不明である。したがって、体重が 30 kg 以下の患者では、過剰な曝露量を避ける観点から、体重が 30 kg を超えるまで体重に基づく用量、すなわち「デュルバルマブ 20 mg/kg Q3W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg を SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、Week 16 にトレメリムマブ 1 mg/kg を 1 回追加投与するとともに、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W を単独で IV 投与」を用いることを推奨する。

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。デュルバルマブ及びトレメリムマブに対する ADA 陽性検体はさらに詳細に分析し、デュルバルマブと sPD-L1 又はトレメリムマブと CTLA-4 との相互作用に対する ADA の干渉（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 ISI は全てを 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 ISI を参照のこと。

2.7.2.4.1.1 トレメリムマブの免疫原性のリスク評価

患者又は製剤に関連するトレメリムマブの免疫原性についてのリスク因子は ISI を参照のこと。

2.7.2.4.1.2 トレメリムマブの製剤ロットのトレーサビリティ

製剤ロットは ISI 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は ISI 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

本項には簡潔な要約を示す。トレメリムマブの免疫原性の全試験を通した比較については ISI を参照のこと。ISI には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解析及びトレメリムマブの免疫原性についての全ての考察が含まれる。

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

本申請の臨床データパッケージに含まれる試験について、個々の試験のデザイン、対象集団及び主な免疫原性の結果は 2.7.2.2.2 項に示した。表 18 にそれらの要約を示す。

表 18　　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			
POSEIDON DCO: 12 Mar 2021	T + D + SoC: Durvalumab IV 1500 mg Q3W for 4 doses then durvalumab IV 1500 mg Q4W until PD AND Tremelimumab IV 75 mg Q3W for 4 doses and 1 additional dose at Week 16 AND SoC	Predose: W0, W3, W12 + 3-month FU	ADA prevalence was 15.8% (44/278). ADA incidence was 13.7% (38/278). 11.2% (31/278) patients were nAb positive
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 18　　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]
Supportive studies – Phase I studies			
D4190C00006 DCO: 19 Nov 2019 (immunogenicity) DCO: [redacted] (Interim dataset analysis, PK) [c]	Dose-escalation phase Durvalumab 3-20 mg/kg Q4W IV or 10 mg/kg Q2W AND Tremelimumab 1-10 mg/kg Q4W IV for 6 doses, then Q12W for 3 doses Dose-expansion phase Durvalumab 20 mg/kg Q4W IV for 4 doses then 20 mg/kg Q4W IV for 9 doses AND Tremelimumab 1 mg/kg Q4W IV 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.
Supportive studies – Phase II and III studies			
MYSTIC DCO: 04 Oct 2018	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W for 4 doses then IV 20 mg/kg Q4W until PD AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Predose: W0, W12 + 3- and 6-month FU	The ADA prevalence was 15.1% (33/219). The ADA incidence was 12.8% (28/219). Twenty-five patients (11.4%) were nAb positive.
NEPTUNE DCO: 24 Jun 2019	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W for 4 doses then IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Predose: W0, W12 + 3- and 6-month FU	ADA prevalence was 18.5% (49/265). The ADA incidence was 14.0% (37/265). Thirty-three patients (12.5%) were nAb positive.

[a] In D4190C00006 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 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).

[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; IV, intravenous; nAb, neutralizing antibody; NCA, non-compartmental analysis; PD, progression of disease; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; 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

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。

POSEIDON 試験では、T+D+SoC 群（デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、Week 16 にトレメリムマブ 75 mg を 1 回追加投与するとともに、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与）のうち 278 例のトレメリムマブに対する ADA 解析対象集団において、ADA 検出率（ADA 解析対象集団において全時点のいずれかの時点で ADA 陽性）及び ADA 発現率（ADA 解析対象集団において投与開始後のいずれかの時点で ADA 陽性）はそれぞれ 15.8%（44 例）及び 13.7%（38 例）であり、nAb 陽性率は 11.2%（31 例）であった（表 19）。

POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の T+D+SoC 群併合データ（デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を SoC との併用下で 4 サイクル IV 投与後、デュルバルマブ 1500 mg Q4W を単独で IV 投与）のうち 456 例のトレメリムマブに対する ADA 解析対象集団において、ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 9.4%（43 例）及び 7.2%（33 例）であった（表 19）。

その他の試験を併合した T+D pan tumor pool のうち 1337 例のトレメリムマブに対する ADA 解析対象集団において、ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 10.7%（143 例）及び 8.9%（119 例）であった（表 19）。

さらなる詳細は ISI を参照のこと。

表 19　　トレメリムマブに対する ADA の要約

ADA category	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 330) n (%)	POSEIDON + CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 596) n (%)	D +T Pan-tumor Pool		
			20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2153) n (%)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 127) n (%)	Total (N = 2280) n (%)
ADA-evaluable patients	278 (84.2)	456 (76.5)	1288 (59.8)	49 (38.6)	1337 (58.6)
ADA prevalence[a]	44 (15.8)	55 (12.1)	168 (13.0)	3 (6.1)	171 (12.8)
Median of maximum titer	16.0	8.0	8.0	128.0	8.0
ADA incidence[b]	38 (13.7)	43 (9.4)	140 (10.9)	3 (6.1)	143 (10.7)
Median of maximum titer	16.0	16.0	8.0	128.0	8.0
ADA-positive post-baseline and positive at baseline	5 (1.8)	5 (1.1)	9 (0.7)	0 (0.0)	9 (0.7)
Median of maximum titer	32.0	32.0	16.0	NA	16.0
ADA-positive post-baseline only, or treatment-induced ADA	35 (12.6)	40 (8.8)	139 (10.8)	3 (6.1)	142 (10.6)
Median of maximum titer	16.0	12.0	8.0	128.0	8.0
ADA-positive at baseline only	4 (1.4)	10 (2.2)	20 (1.6)	0 (0.0)	20 (1.5)
Median of maximum titer	4.5	8.0	4.0	NA	4.0
Treatment-boosted ADA[c]	3 (1.1)	3 (0.7)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
Median of maximum titer	256.0	256.0	8.0	NA	8.0
Persistently positive ADA[d]	22 (7.9)	26 (5.7)	115 (8.9)	3 (6.1)	118 (8.8)
Median of maximum titer	16.0	16.0	8.0	128.0	8.0
Transiently positive ADA[e]	18 (6.5)	19 (4.2)	33 (2.6)	0 (0.0)	33 (2.5)
Median of maximum titer	12.0	16.0	4.0	NA	4.0
nAb positive at any visit	31 (11.2)	33 (7.2)	119 (9.2)	0 (0.0)	119 (8.9)
Median of maximum titer	16.0	16.0	8.0	NA	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.

Note: 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.

Note: If a patient had more than one titer result, the maximum titer result was used whether it was baseline or post-baseline. Titer results < 1 were excluded.

ADA, anti-drug antibody; D, durvalumab; N, number of patients in treatment group; n, number of patients; NA, not applicable; nAb, neutralizing antibody; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

Source: Table 2.7.4.9.1.2, Module 5.3.5.3.

(ASTRAZENECA\DURVALUMAB\KZA35994\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\COMBO\AD201B.SAS] [redacted] [redacted]20[redacted]:16:59)

トレメリムマブに対する ADA の発現はトレメリムマブの PK に影響を及ぼさなかった。POSEIDON 試験では、トレメリムマブに対する ADA 発現が有効性又は安全性に影響を及ぼす明確な根拠は認められなかった。概して、これら結果はトレメリムマブの免疫原性リスクが低いことを支持している。トレメリムマブの免疫原性の全試験を通した比較については ISI を参照のこと。ISI には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解析及びトレメリムマブの免疫原性についての全ての考察が含まれる。

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。

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 20 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。

POSEIDON 試験、MYSTIC 試験、NEPTUNE 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 20　　臨床試験で使用したデュルバルマブの製剤ロット番号

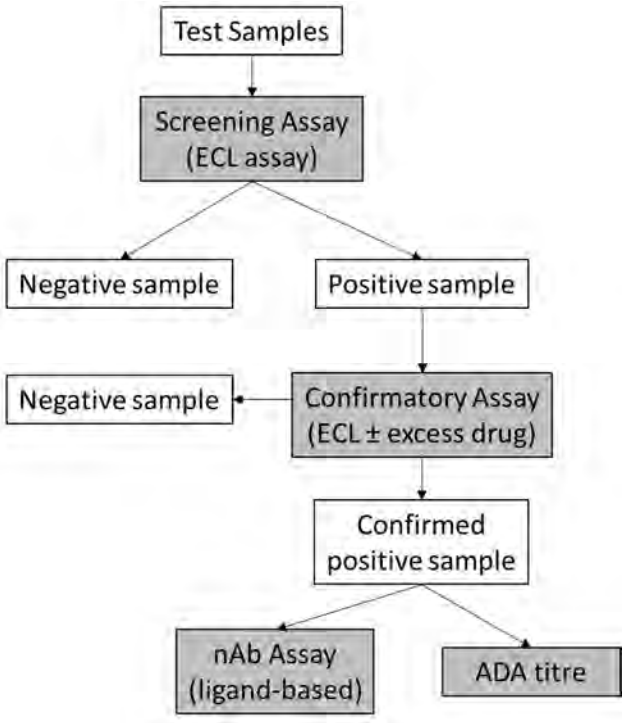
Study	Durvalumab lot number
POSEIDON	[redacted]
D4880C00010	[redacted]
D4190C00006	[redacted]
MYSTIC	[redacted]
NEPTUNE	[redacted]

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 38）。生体試料分析法並びに PK、ADA 及び nAb 用の試料採取スケジュールをそれぞれ 2.7.2.4.2.3.2 項及び 2.7.2.4.2.3.3 項に記載する。

図 38　　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 23 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、臨床概要 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均質化されたブリッジング 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 21）。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 22）。

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 22）。

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臨床概要 2.7.1 項を参照のこと。

表 21　　デュルバルマブの ADA を分析した検査機関

Testing Facility	AstraZeneca, Hayward	AstraZeneca, Mountain View	[redacted]	[redacted]
Clinical study	D4880C00010, D4190C00006	D4190C00006	MYSTIC	POSEIDON, NEPTUNE
Validation report number	V-IM-0077	V-IM-0077 Addendum 1	SC-14/ 128-004	RAVC2
Screening cut point statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-002	CTL-MEDI4736-JZ-004	CTL-MEDI4736-JZ-012	CTL-MEDI4736-JZ-009
Confirmatory cut point statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-003	CTL-MEDI4736-JZ-005	CTL-MEDI4736-JZ-013	CTL-MEDI4736-JZ-010

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

表 22　　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	[redacted]
Clinical study	D4880C00010, MYSTIC, D4190C00006, NEPTUNE	MYSTIC, NEPTUNE	POSEIDON
Validation report number	V-IM-0085	V-IM-0085 Addendum 1	RJRG2
Statistical report number	CTL-MEDI4736-JZ-011	CPD-MEDI4736-JZ-001	CPD-MEDI4736-JZ-002

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 23）。

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

本申請の臨床データパッケージに含まれる試験について、個々の試験のデザイン、対象集団及び主な免疫原性の結果は 2.7.2.2.2 項に示した。表 23 にそれらの要約を示す。

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 23　　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
Pivotal study			
POSEIDON DCO: 12 Mar 2021	T + D + SoC: Durvalumab IV 1500 mg Q3W for 4 doses then durvalumab IV 1500 mg Q4W until PD AND Tremelimumab IV 75 mg Q3W for 4 doses and 1 additional dose at Week 16 AND SoC	Predose: W0, W3, W12 + 3-month FU	ADA prevalence was 14.7% (42/286). ADA incidence was 10.1% (29/286). 1.0% (3/286) patients were nAb positive.
	D + SoC: Durvalumab IV 1500 mg Q3W for 4 doses then durvalumab IV 1500 mg Q4W until PD AND SoC	Predose: W0, W3, W12 + 3-month FU	ADA prevalence was 11.6% (33/285). ADA incidence was 6.7% (19/285). 1.1% (3/285) patients were nAb positive.
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	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	Combination phase (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 23　　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
Supportive studies – Phase I studies			
D4190C00006 DCO: 19 Nov 2019 (immunogenicity) DCO: [redacted] 20[redacted] (Interim dataset analysis, PK) [b]	Dose-escalation phase Durvalumab 3-20 mg/kg Q4W IV or 10 mg/kg Q2W AND Tremelimumab 1-10 mg/kg Q4W IV for 6 doses, then Q12W for 3 doses Dose-expansion phase Durvalumab 20 mg/kg Q4W IV for 4 doses then 20 mg/kg Q4W IV for 9 doses AND Tremelimumab 1 mg/kg Q4W IV 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	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.
Supportive studies – Phase II and III studies			
MYSTIC DCO: 04 Oct 2018	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W until PD	Predose: W0, W12, W24 + 3- and 6-month FU	The ADA prevalence was 8.0% (17/212). The ADA incidence was 3.8% (8/212). Two (0.9%) patients were nAb positive.
	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W for 4 doses then IV 20 mg/kg Q4W until PD AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Predose: W0, W12, W24 + 3- and 6-month FU	The ADA prevalence was 6.3% (14/223). The ADA incidence was 3.6% (8/223). One (0.4%) patient was nAb positive.
NEPTUNE DCO: 24 Jun 2019	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W for 4 doses then IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Predose: W0, W12, W24 + 3- and 6-month FU	ADA prevalence was 9.8% (26/266). The ADA incidence was 4.5% (12/266). Three patients (1.1%) were nAb positive.

[a] In D4190C00006 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 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.

ADA, anti-drug antibody; AUC, area under the serum concentration-time curve; D, durvalumab; DCO, data cutoff; EOT, end-of-treatment; FU, follow-up; IV, intravenous; nAb, neutralizing antibody; NCA, non-compartmental analysis; PD, progression of disease; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; 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

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。

ADA 解析対象集団は、ベースライン及び 1 点以上のベースライン後のデュルバルマブに対する ADA の結果を有する集団と定義した。デュルバルマブに対する ADA の結果は、POSEIDON 試験の D+SoC 群及び T+D+SoC 群を示し、さらに POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の T+D+SoC 群併合データを示した。

デュルバルマブとトレメリムマブ併用療法時（SoC は併用せず）のデュルバルマブに対する ADA の結果は、10 試験（D4190C00002 試験、D4190C00010 試験、D4190C00006 試験、D4190C00022 試験、CONDOR 試験、ARCTIC 試験、EAGLE 試験、MYSTIC 試験、D4884C00001 試験及び NEPTUNE 試験）において、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W 若しくはデュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を投与したデータを併合して（T+D pan tumor pool）、POSEIDON 試験の D+SoC 群及び T+D+SoC 群並びに POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の T+D+SoC 群併合データと比較した。

POSEIDON 試験の ADA 解析対象集団では、D+SoC 群のデュルバルマブに対する ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 6.7%（285 例中 19 例）及び 1.1%（285 例中 3 例）であり、T+D+SoC 群のデュルバルマブに対する ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 10.1%（286 例中 29 例）及び 1.0%（286 例中 3 例）であった（表 24）。

POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の T+D+SoC 群併合データの ADA 解析対象集団では、デュルバルマブに対する ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 6.1%（477 例中 29 例）及び 0.8%（477 例中 4 例）であった。T+D pan tumor pool では、デュルバルマブに対する ADA 検出率、ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 6.2%（1379 例中 86 例）、2.5%（1379 例中 35 例）及び 0.7%（1379 例中 9 例）であった（表 24）。

個々の被験者における試験治療下で発現した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、概して最小の希釈率の 4 倍（抗体価 4）であり、pan tumor pool のデュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W 群の 1 例のみ抗体価 8 であった（表 24）。

POSEIDON 試験の T+D+SoC 群におけるデュルバルマブに対する ADA の検出率及び発現率は、いずれも POSEIDON 試験の D+SoC 群並びに POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の T+D+SoC 群併合データに比べて高かった。T+D+SoC 群、D+SoC 群並びに T+D+SoC 群併合データにおける ADA 検出率はそれぞれ 14.7%、11.6%及び 10.1%であり、ADA 発現率はそれぞれ 10.1%、6.7%及び 6.1%であった（表 24）。

nAb 陽性率はいずれの群でも低く、POSEIDON 試験の D+SoC 群では 1.1%、POSEIDON 試験の T+D+SoC 群では 1.0%、POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の T+D+SoC 群併合データでは 0.8%であった（表 24）

表 24　　デュルバルマブに対する ADA の要約

ADA category	POSEIDON D + SoC 1500 mg Q3W D (N = 334) n (%)	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 330) n (%)	POSEIDON + CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 596) n (%)	D + T Pan-tumor pool		
				20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2153) n (%)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 127) n (%)	Total (N = 2280) n (%)
ADA-evaluable patients	285 (85.3)	286 (86.7)	477 (80.0)	1327 (61.6)	52 (40.9)	1379 (60.5)
ADA prevalence[a]	33 (11.6)	42 (14.7)	48 (10.1)	84 (6.3)	2 (3.8)	86 (6.2)
Median of maximum titer	4.0	4.0	4.0	2.0	5.0	2.0
ADA incidence[b]	19 (6.7)	29 (10.1)	29 (6.1)	34 (2.6)	1 (1.9)	35 (2.5)
Median of maximum titer	4.0	4.0	4.0	4.0	8.0	4.0
ADA-positive post-baseline and positive at baseline	2 (0.7)	7 (2.4)	7 (1.5)	5 (0.4)	0 (0.0)	5 (0.4)
Median of maximum titer	5.0	32.0	32.0	9.0	NA	9.0
ADA-positive post-baseline only, or treatment-induced ADA	18 (6.3)	27 (9.4)	27 (5.7)	34 (2.6)	1 (1.9)	35 (2.5)
Median of maximum titer	4.0	4.0	4.0	4.0	8.0	4.0
ADA-positive at baseline only	13 (4.6)	8 (2.8)	14 (2.9)	45 (3.4)	1 (1.9)	46 (3.3)
Median of maximum titer	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Treatment-boosted ADA[c]	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median of maximum titer	8.0	528.0	528.0	NA	NA	NA
Persistently positive ADA[d]	7 (2.5)	8 (2.8)	8 (1.7)	35 (2.6)	1 (1.9)	36 (2.6)
Median of maximum titer	2.0	6.0	6.0	4.0	8.0	4.0
Transiently positive ADA[e]	13 (4.6)	26 (9.1)	26 (5.5)	4 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.3)
Median of maximum titer	8.0	6.0	6.0	4.0	NA	4.0
nAb positive at any visit	3 (1.1)	3 (1.0)	4 (0.8)	9 (0.7)	0 (0.0)	9 (0.7)
Median of maximum titer	4.0	32.0	24.0	8.0	NA	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.

Note: 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.

Note: If a patient had more than one titer result, the maximum titer result was used whether it was baseline or post-baseline. Titer results < 1 are excluded.

ADA, anti-drug antibody; D, durvalumab; N, number of patients in treatment group; n, number of patients; NA, not applicable; nAb, neutralizing antibody; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

Source: ISS Table 2.7.4.9.1.1, Module 5.3.5.3.

(ASTRAZENECA\DURVALUMAB\KZA35994\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\COMBO\AD201A.SAS] [redacted] [redacted]20[redacted]:16:59)

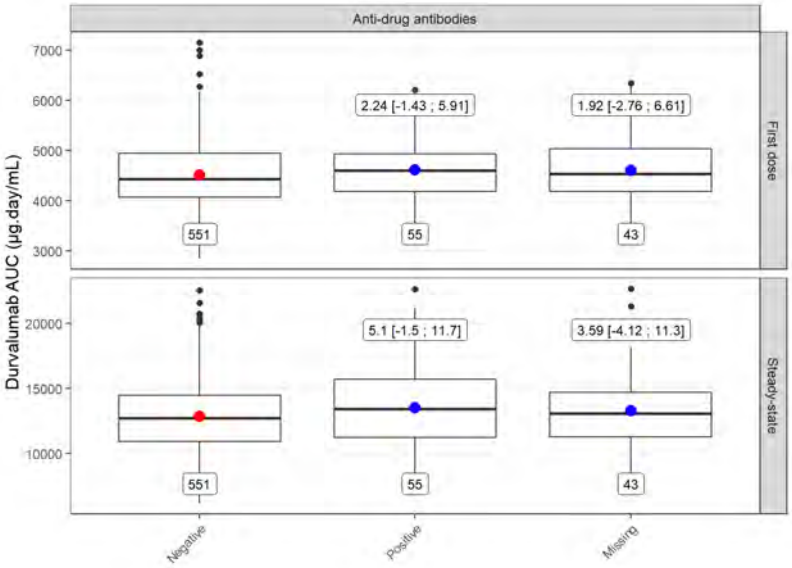
デュルバルマブに対する ADA 陽性患者及び抗体価を POSEIDON 試験、POSEIDON 試験及び CASPIAN 試験の併合データ並びに pan-tumor pool ごとに測定時点ごとに表 29 に示し、デュルバルマブに対する ADA の初発を表 30 に示した。デュルバルマブに対する ADA は早ければ Week 3 で認められた。デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及びトレメリムマブ 75 mg Q3W を SoC と併用した患者と SoC を併用しなかった患者でデュルバルマブに対する ADA 反応の動態は、投与開始後の ADA 陽性患者数がどちらも少なく、共通の測定時点が少なかったために検討できなかった。

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

デュルバルマブに対する ADA がデュルバルマブの PK に及ぼす影響は、POSEIDON 試験、CASPIAN 試験、PACIFIC 試験、CD-ON-MEDI4736-1108 試験及び ATLANTIC 試験（既提出の試験を含む）のデータを用いた PPK 解析において評価した（2.7.2.3.2.2.2 項）。ADA 発現（陽性、陰性又は欠測）を分類変数の共変量として CL、V_1 及び T_{max} との関連性を視覚的に評価した。アンバランスなデータであったことから ADA 発現はステップワイズ法による共変量モデリングに含めなかった。そのため POSEIDON 試験の患者における ADA 発現とデュルバルマブの曝露量（AUC）を精査したが、デュルバルマブの曝露量に対する影響は認められなかった（図 39）。

図 39　　ADA 発現有無別のデュルバルマブの曝露量



Notes: 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.
Source: Figure 34, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

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

POSEISON 試験、POSEIDON 試験及び CASPIAN 試験の併合データ並びに T+D pan tumor pool において、デュルバルマブを投与され、かつデュルバルマブに対する ADA 陽性を示した患者について、AE、SAE、他の一覧表及び重要な安全性の叙述をレビューした。その結果、いずれもデュルバルマブに対する ADA 陽性を示した患者においては Grade 3 又は重篤な注入に伴う反応は認められなかった（ISS の Table 2.7.4.9.5.1 を参照）。POSEIDON 試験では、注入に伴う反応（グループ化事象）の AESI が T+D+SoC 群の 13 例、D+SoC 群の 7 例及び SoC 群の 5 例に認められた。これら事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であったが、T+D+SoC 群の 1 例（0.3%）は CTCAE Grade 3 の注入に伴う反応の AESI を生じた（POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.2.3.12 項を参照）。

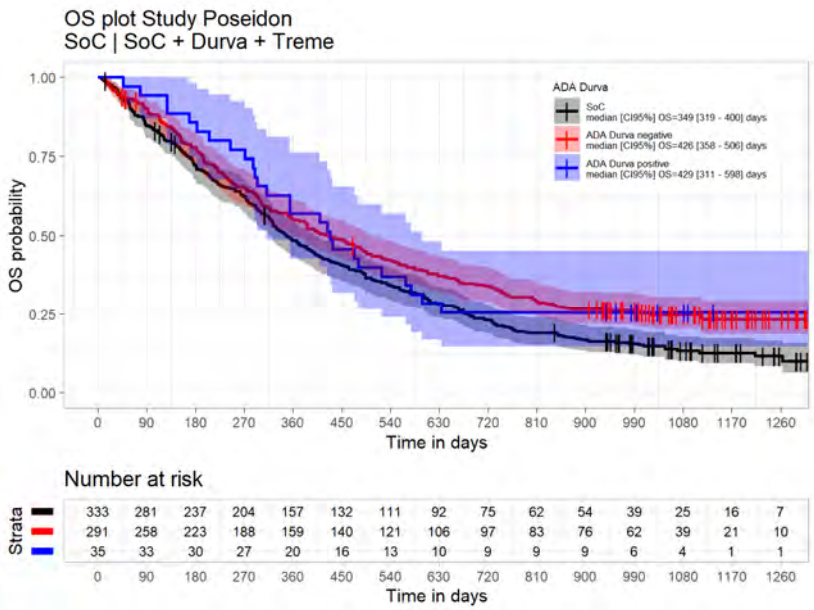
デュルバルマブに対する ADA 陽性（デュルバルマブに対する nAb 陽性を含む）患者で認められた AE はデュルバルマブに対する ADA 陰性患者と概して同様であった。デュルバルマブに対する ADA 陽性により臨床的安全性の懸念を生じるような予期せぬ AE の特徴は認められなかった（ISS の Table 2.7.4.9.4.1、Table 2.7.4.9.5.1 及び Table 2.7.4.9.6 を参照）。

概して、これら試験においてデュルバルマブの免疫原性がデュルバルマブの安全性に影響を及ぼす根拠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

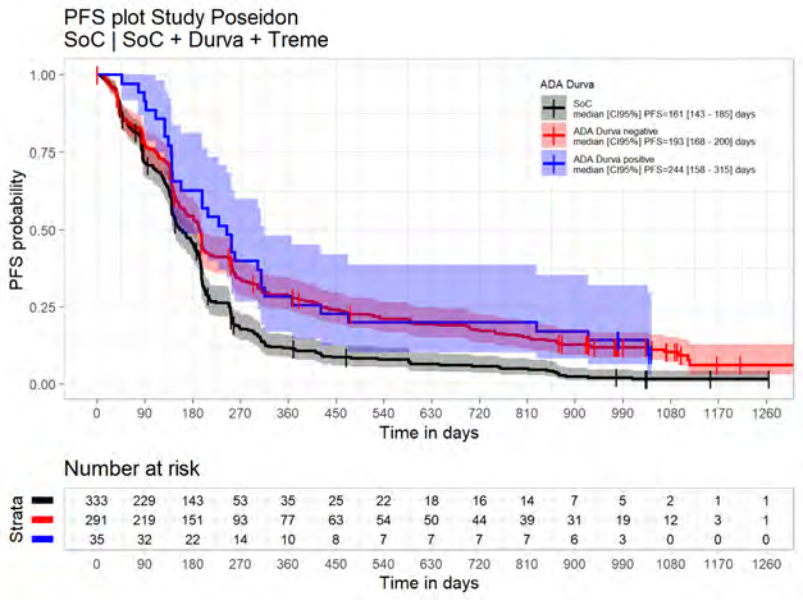
ADA 発現状況がデュルバルマブの有効性に及ぼす影響を曝露－反応解析の一環として評価した。ADA と OS（図 40）、ADA と PFS（図 41）及び ADA と ORR（第 5 部 5.3.3.5.1 項 PPK 解析及び曝露－反応解析報告書の Figure 150）の間に関連は認められなかったが、ADA 陽性と確定した患者の割合が低いため、これら結果は注意して取り扱う必要がある。

図 40　　デュルバルマブに対する ADA 発現有無で層別した OS の Kaplan-Meier 曲線（POSEIDON 試験 T+D+SoC 群）



ADA, anti-drug antibody; CI, confidence interval; Durva, durvalumab; OS, overall survival; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 120, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

図 41　　デュルバルマブに対する ADA 発現有無で層別した PFS の Kaplan-Meier 曲線（POSEIDON 試験 T+D+SoC 群）



ADA, anti-drug antibody; CI, confidence interval; Durva, durvalumab; PFS, progression-free survival; SoC, standard of care chemotherapy.
Source: Figure 125, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

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。

POSEIDON 試験の D+SoC 群では、デュルバルマブに対する ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 6.7%及び 1.1%であり、T+D+SoC 群ではそれぞれ 10.1%及び 1.0%であった。対して POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の T+D+SoC 群併合データでは、デュルバルマブに対する ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 6.1%及び 0.8%であり、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W を投与した T+D pan tumor pool では、デュルバルマブに対する ADA 発現率及び nAb 陽性率はそれぞれ 2.6%及び 0.7%であった。

デュルバルマブに対する ADA 反応の程度は強くはなく、POSEIDON 試験、POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の併合データ、並びにデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W 及びトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W を投与した T+D pan tumor pool において、ADA を発現した患者における ADA 抗体価の中央値は 4 であった。デュルバルマブに対する ADA 発現状況はデュルバルマブの曝露量及び sPD-L1 の抑制を指標とした薬力学的作用に対して影響を及ぼさなかった。デュルバルマブに対する

ADA 又は nAb がデュルバルマブの安全性に影響を及ぼす明確な根拠は認められなかった。概して、これら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（POSEIDON 試験及び D4880C00010 試験）及び参考資料 3 試験（D4190C00006 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験）におけるトレメリムマブの主要な薬物動態パラメータを表 25 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 26 に示す。

評価資料（POSEIDON 試験及び D4880C00010 試験）及び参考資料 3 試験（D4190C00006 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験）におけるデュルバルマブの主要な薬物動態パラメータを表 27 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 28 に示す。

POSEIDON 試験、POSEIDON 試験と CASPIAN 試験の併合データ及び pan tumor pool 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 29 に、デュルバルマブに対する ADA の初回発現の要約を表 30 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 31 及び表 32 にそれぞれ示す。

表 25　　個々の試験のトレメリムマブの主要な薬物動態パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
POSEIDON Efficacy versus SoC Open-label, randomized DCO: 12 Mar 2021	Patients with metastatic NSCLC with tumors that lack activating EGFR mutations and ALK fusions 1013 (770/243) 64.0 y (27-87 y)	T + D + SoC: Durvalumab IV 1500 mg Q3W for 4 doses then durvalumab IV 1500 mg Q4W until PD AND Tremelimumab IV 75 mg Q3W for 4 doses and 1 additional dose at Week 16 AND SoC	Tremelimumab PK concentrations were within the expected exposure range following 75 mg Q3W. T + D + SoC: C_{max1}: 23.17 µg/mL $C_{trough,ss}$: 4.16 µg/mL (Week 3), 7.82 µg/mL (Week 12) Follow-up (last dose + 3 months): 0.86 µg/mL

表 25　　個々の試験のトレメリムマブの主要な薬物動態パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
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 (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	<u>3 mg/kg Q4W (Part A)</u> Not reported <u>10 mg/kg Q4W (Part A)</u> C_{max1}: 183 µg/mL $C_{max,ss}$: 253 µg/mL $C_{trough,ss}$: 44.4 µg/mL <u>10 mg/kg Q4W (Part B)</u> C_{max1}: 187 µg/mL $C_{max,ss}$: Not reported $C_{trough,ss}$: Not reported <u>1 mg/kg Q4W (Part B)</u> C_{max1}: 20.5 µg/mL $C_{max,ss}$: 24.8 µg/mL $C_{trough,ss}$: 4.14 µg/mL <u>75 mg Q4W (Part B)</u> C_{max1}: 22.9 µg/mL $C_{max,ss}$: 36.4 µg/mL $C_{trough,ss}$: 9.20 µg/mL <u>10 mg/kg Q4W (Part C)</u> 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)
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	<u>1 mg/kg Q4W (expansion)</u>: C_{max1}: 20.3 µg/mL $C_{max,ss}$: 20.5 µg/mL $C_{trough,ss}$: 5.59 µg/mL

表 25　　個々の試験のトレメリムマブの主要な薬物動態パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
MYSTIC Efficacy versus SoC Open-label, randomized DCO: 04 Oct 2018	Advanced or metastatic NSCLC 372 (266/106) 66 y (28-87 y)	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Tremelimumab concentrations were consistent with the expected concentrations based on previous studies. 1 mg/kg Q4W: C_{max1}: 20.8 µg/mL $C_{max,ss}$: 21.7 µg/mL $C_{trough,ss}$: 3.8 µg/mL
NEPTUNE Efficacy Open-label, randomized DCO: 24 Jun 2019	Patients with EGFR and ALK wild-type advanced or metastatic NSCLC 410 (297/113) 63 y (27-83 y)	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Tremelimumab concentrations were similar to those observed in previous studies. 1 mg/kg Q4W: C_{max1}: 20.3 µg/mL $C_{max,ss}$: 20.8 µg/mL $C_{trough,ss}$: 3.4 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.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; 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; EGFR, epidermal growth factor receptor; IV, intravenous; M, male; N, total number of patients; NCA, non-compartmental analysis; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD, progression of disease; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; y, years.

表 26　　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)
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_{last} is provided for D4880C00010, AUC_{0-28} after the first dose are provided for D4190C00006.

%CV, coefficient of variation (percentage); AUC, area under the serum concentration-time curve; AUC_{last}, area under the serum concentration-time curve from time zero to the last observed concentration; AUC_{0-28}, area under the serum concentration-time curve from time zero to 28 days; F, female; IV, intravenous; M, male; N, total number of patients; n, number of patients; NSCLC, non-small cell lung cancer; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q12W, every 12 weeks; y, years.

表 27　　個々の試験のデュルバルマブの主要な薬物動態パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
POSEIDON Efficacy versus SoC Open-label, randomized DCO: 12 Mar 2021	Patients with metastatic NSCLC with tumors that lack activating EGFR mutations and ALK fusions 1013 (770/243) 64.0 y (27-87 y)	T + D + SoC: Durvalumab IV 1500 mg Q3W for 4 doses then durvalumab IV 1500 mg Q4W until PD AND tremelimumab IV 75 mg Q3W for 4 doses and 1 additional dose at Week 16 AND SoC	Durvalumab PK concentrations were within the expected exposure range following 1500 mg Q3W. Overall, PK profiles of durvalumab were similar between the T + D + SoC and D + SoC arms, suggesting tremelimumab or SoC chemotherapy do not have an impact on PK of durvalumab when administered as combination therapy T + D + SoC: C_{max1}: 418.80 µg/mL $C_{trough,ss}$: 82.08 µg/mL (Week 3), 195.62 µg/mL (Week 12) Follow-up (last dose + 3 months): 13.42 µg/mL D + SoC: C_{max1}: 505.01 µg/mL $C_{trough,ss}$: 91.53 µg/mL (Week 3), 212.11 µg/mL (Week 12) Follow-up (last dose + 3 months): 16.06 µg/mL
		D + SoC: Durvalumab IV 1500 mg Q3W for 4 doses then durvalumab IV 1500 mg Q4W until PD AND SoC	
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	15 mg/kg Q4W (Part B) C_{max1}: 278 µg/mL $C_{max,ss}$: Not reported $C_{trough,ss}$: Not reported 20 mg/kg Q4W (Part B) C_{max1}: 353 µg/mL $C_{max,ss}$: 404 µg/mL $C_{trough,ss}$: 94.6 µg/mL 1500 mg Q4W (Part B) C_{max1}: 439 µg/mL $C_{max,ss}$: 847 µg/mL $C_{trough,ss}$: 200 µg/mL

表 27　　個々の試験のデュルバルマブの主要な薬物動態パラメータ

Study Primary objectives Design Data cutoff date	Patient type N (M/F) Age (median [range])	Dosing regimen	Key pharmacokinetic results and conclusions
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	The PK concentrations of durvalumab were consistent with previous clinical studies at the same dosing regimen. 20 mg/kg Q4W (escalation and expansion): C_{max1}: 409 µg/mL $C_{max,ss}$: 509 µg/mL $C_{trough,ss}$: 119 µg/mL
MYSTIC Efficacy versus SoC Open-label, randomized DCO: 04 Oct 2018	Advanced or metastatic NSCLC 374 (256/118) 65 y (28-84 y)	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W	Durvalumab concentrations were similar to those observed in previous studies. 20 mg/kg Q4W: C_{max1}: 453 µg/mL $C_{max,ss}$: 538 to 539 µg/mL $C_{trough,ss}$: 114 to 135 µg/mL
	Advanced or metastatic NSCLC 372 (266/106) 66 y (28-87 y)	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Durvalumab concentrations were similar to those observed in previous studies. 20 mg/kg Q4W: C_{max1}: 415 µg/mL $C_{max,ss}$: 437 to 503 µg/mL $C_{trough,ss}$: 96.6 to 142 µg/mL
NEPTUNE Efficacy Open-label, randomized DCO: [redacted] 20[redacted]	Patients with EGFR and ALK wild-type advanced or metastatic NSCLC 410 (297/113) 63 y (27-83 y)	Durvalumab IV 20 mg/kg Q4W AND Tremelimumab IV 1 mg/kg Q4W for 4 doses	Durvalumab concentrations were similar to those observed in previous studies. 20 mg/kg Q4W: C_{max1}: 419 µg/mL $C_{max,ss}$: 434 µg/mL $C_{trough,ss}$: 77.5 to 109 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.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; 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; EGFR, epidermal growth factor receptor; IV, intravenous; M, male; N, total number of patients; NCA, non-compartmental analysis; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD, progression of disease; PK, pharmacokinetics; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; y, years.

表 28　　個々の試験のデュルバルマブの 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 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)
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_{last} was reported for D4880C00010. $AUC_{0\text{-}28}$ was reported for D4190C00006.

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

表 29　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

Timepoint	POSEIDON D + SoC 1500 mg Q3W D (N = 334) n (%)	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 330) n (%)	POSEIDON+ CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 596) n (%)	D + T Pan-tumor Pool	
				20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2153) n (%)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 127) n (%)
Baseline ADA-evaluable, n [a]	285	286	477	1327	52
ADA-positive patients, n (%) [b]	15 (5.3)	15 (5.2)	21 (4.4)	50 (3.8)	1 (1.9)
Median titer	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Week 3 ADA-evaluable, n [a]	272	278	278	0	0
ADA-positive patients, n (%) [b]	15 (5.5)	31 (11.2)	31 (11.2)	0	0
Median titer	8.0	4.0	4.0	NA	NA
Week 4 ADA-evaluable, n [a]	0	0	0	23	30
ADA-positive patients, n (%) [b]	0	0	0	1 (4.3)	1 (3.3)
Median titer	NA	NA	NA	16.0	8.0
Week 12 ADA-evaluable, n [a]	211	210	331	604	26
ADA-positive patients, n (%) [b]	1 (0.5)	3 (1.4)	3 (0.9)	7 (1.2)	0
Median titer	8.0	4.0	4.0	2.0	NA
Week 24 ADA-evaluable, n [a]	0	0	7	378	18
ADA-positive patients, n (%) [b]	0	0	0	4 (1.1)	0
Median titer	NA	NA	NA	17.0	NA
Week 36 ADA-evaluable, n [a]	0	0	5	16	0
ADA-positive patients, n (%) [b]	0	0	0	0	0
Median titer	NA	NA	NA	NA	NA
Week 48 ADA-evaluable, n [a]	0	0	4	51	0
ADA-positive patients, n (%) [b]	0	0	0	0	0
Median titer	NA	NA	NA	NA	NA

表 29　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

Timepoint	POSEIDON D + SoC 1500 mg Q3W D (N = 334) n (%)	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 330) n (%)	POSEIDON+ CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 596) n (%)	D + T Pan-tumor Pool	
				20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2153) n (%)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 127) n (%)
Week 60 ADA-evaluable, n [a]	0	0	0	1	0
ADA-positive patients, n (%) [b]	0	0	0	0	0
Median titer	NA	NA	NA	NA	NA
Month 3 FU ADA-evaluable, n [a]	66	63	63	357	11
ADA-positive patients, n (%) [b]	4 (6.1)	3 (4.8)	3 (4.8)	9 (2.5)	0
Median titer	1.5	4.0	4.0	8.0	NA
Month 6 FU ADA-evaluable, n [a]	0	0	0	183	0
ADA-positive patients, n (%) [b]	0	0	0	11 (6.0)	0
Median titer	NA	NA	NA	4.0	NA

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

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

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

ADA, anti-drug antibody; D, durvalumab; FU, Follow-up; N, number of patients in treatment group; n, number of patients; NA, not applicable; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

Source: Table 2.7.4.9.2.1, Module 5.3.5.3.

(ASTRAZENECA\DURVALUMAB\KZA35994\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\COMBO\AD203A.SAS] [redacted] 20[redacted]:14:38)

表 30　デュルバルマブに対する ADA の初回発現の要約

Timepoint	POSEIDON D + SoC 1500 mg Q3W D (N = 334) n (%)	POSEIDON T + D + SoC 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 330) n (%)	POSEIDON+ CASPIAN T + D + SoC Pool 1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 596) n (%)	D + T Pan-tumor Pool	
				20 mg/kg Q4W D + 1 mg/kg Q4W T (N = 2153) n (%)	1500 mg Q3W D + 75 mg Q3W T (N = 127) n (%)
ADA-evaluable, n [a]	285	286	477	1327	52
Week 3 first time ADA-positive patients, n [b]	15 (5.3)	31 (10.8)	31 (6.5)	0	0
Median titer	8.0	4.0	4.0	NA	NA
Week 4 first time ADA-positive patients, n [b]	0	0	0	1 (0.1)	1 (1.9)
Median titer	NA	NA	NA	16.0	8.0
Week 12 first time ADA-positive patients, n [b]	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.4)	7 (0.5)	0
Median titer	8.0	16.5	16.5	2.0	NA
Week 24 first time ADA-positive patients, n [b]	0	0	0	3 (0.2)	0
Median titer	NA	NA	NA	2.0	NA
Week 36 first time ADA-positive patients, n [b]	0	0	0	0	0
Median titer	NA	NA	NA	NA	NA
Week 48 first time ADA-positive patients, n [b]	0	0	0	0	0
Median titer	NA	NA	NA	NA	NA
Week 60 first time ADA-positive patients, n [b]	0	0	0	0	0
Median titer	NA	NA	NA	NA	NA
Month 3 FU first time ADA-positive patients, n [b]	4 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.2)	8 (0.6)	0
Median titer	1.5	1.0	1.0	8.0	NA
Month 6 FU first time ADA-positive patients, n [b]	0	0	0	10 (0.8)	0
Median titer	NA	NA	NA	4.0	NA

[a] Number of ADA-evaluable patients (those 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.

[b] Number of patients with first time ADA-positive results observed by this visit. The denominator for all percentages is the number of ADA-evaluable patients in the treatment group.

Note: 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; FU, Follow-up; N, number of patients in treatment group; n, number of patients; NA, not applicable; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

Source: Table 2.7.4.9.3.1, Module 5.3.5.3.

(ASTRAZENECA\DURVALUMAB\KZA35994\BIOSTATISTICS\PRODUCTION\TABLES\COMBO\AD204A.SAS] [redacted] 20[redacted]:09:43)

表 31　　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	0.309	1.56	[0.298; 0.342]	--	L/day
V_1	3.72	0.869	[3.63; 3.78]	--	L
Q	0.454	1.37	[0.378; 2.38]	--	L/day
V_2	2.61	1.56	[2.38; 3.60]	--	L
T_{max} change CL	-0.218	15.4	[-0.385; -0.127]	--	--
TC_{50} change CL	81.5	3.18	[35.9; 191]	--	days
Covariate					
Body weight on V_1	0.453	6.31	[0.401; 0.520]	--	--
Sex on V_1	-0.149	9.27	[-0.181; -0.123]	--	--
Body weight on CL	0.370	10.6	[0.271; 0.477]	--	--
Albumin on CL	-0.809	6.66	[-0.938; -0.666]	--	--
Sex on CL	-0.134	14.2	[-0.174; -0.0905]	--	--
Comb2 on CL	-0.115	20.7	[-0.162; -0.0634]	--	--
Primary indication 6 or 7 on CL	-0.153	19.4	[-0.210; -0.0877]	--	--
Inter-individual variability					
ETA CL	0.111	7.94	[0.0908; 0.137]	19.2	--
Covariance CL-V_1	0.0520	14.2	[0.0361; 0.0642]	--	--
ETA V_1	0.0402	16.4	[0.0277; 0.0531]	25.3	--
Covariance CL-V_2	0.0649	24.5	[0.0312; 0.133]	--	--
Covariance V_1-V_2	0.0782	23.9	[0.0393; 0.102]	--	--
ETA V_2	0.215	18.4	[0.128; 0.316]	37.1	--
ETA T_{max}	0.754	25.3	[0.283; 1.40]	68.8	--
Residual variability					
Proportional component	0.279	2.47	[0.264; 0.293]	15.9	--
Additive component	0.146	15.2	[0.0796; 0.198]	15.9	µg/mL

CI, confidence interval; CL, clearance; Comb2, durvalumab, tremelimumab and chemotherapy (SoC); ETA, random effect; PK, pharmacokinetic(s); PopPK, population pharmacokinetic(s); primary indication 6, biliary tract carcinoma; primary indication 7, esophagus carcinoma; Q, inter-compartmental clearance; RSE, relative standard error; SoC, standard of care chemotherapy; TC_{50} change CL, time to 50% clearance reduction; T_{max} change CL, maximum change of CL over time; V_1, central volume of distribution; V_2, peripheral volume of distribution.

Source: Table 24, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

表 32　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	0.297	1.57	[0.281; 0.313]	--	L/day
V_1	3.40	0.737	[3.35; 3.45]	--	L
V_2	2.07	3.04	[1.92; 2.22]	--	L
Q	0.451	4.98	[0.376; 0.543]	--	L/day
T_{max} change CL	-0.487	5.01	[-0.542; -0.423]	--	--
TC_{50} change CL	68.9	7.32	[47.8; 100]	--	day
LAM	1.00	--	--	--	--
Covariate					
Albumin on CL	-0.605	15.5	[-0.824; -0.449]	--	--
CRCL on CL	0.112	19.5	[0.0626; 0.151]	--	--
ECOG status on CL	-0.0505	27.3	[-0.0770; -0.0221]	--	--
LDH on CL	0.0492	25.1	[0.0246; 0.0730]	--	--
Sex on CL	-0.168	7.83	[-0.195; -0.140]	--	--
COMB1 on CL	-0.166	9.87	[-0.202; -0.133]	--	--
COMB2 on CL	-0.0958	25.4	[-0.141; -0.0505]	--	--
Body weight on CL	0.337	10.5	[0.268; 0.420]	--	--
Sex on V_1	-0.141	8.76	[-0.163; -0.119]	--	--
Body weight on V_1	0.494	6.07	[0.438; 0.554]	--	--
Inter-individual variability					
ETA CL	0.0801	6.18	[0.0694; 0.0898]	19.2	--
Cov CL-V_1	0.0358	7.72	[0.0303; 0.0415]	--	--
ETA V_1	0.0565	8.35	[0.0480; 0.0647]	26.0	--
ETA T_{max}	0.0644	17.1	[0.0419; 0.0933]	56.3	--
Residual variability					
Proportional component	0.248	1.85	[0.239; 0.256]	13.6	-
Additive component	5.12	12.6	[3.86; 6.38]	13.6	µg/mL

CI, confidence interval; CL, clearance; COMB1, durvalumab+SoC; COMB2, durvalumab + tremelimumab + SoC; Cov; covariance; CRCL, creatinine clearance, ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ETA, random effect; LAM, Hill factor; LDH, lactate dehydrogenase; PopPK, population pharmacokinetic(s);
Q, inter-compartmental clearance; RSE, relative standard error; SoC, standard of care chemotherapy; TC_{50} change CL, time to 50% change of CL over time; T_{max} change CL, maximum change of CL over time; V_1, central volume of distribution; V_2, peripheral volume of distribution.

Source: Table 16, Population PK and Exposure-Response Report, Module 5.3.3.5.

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 5
取決め 7
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 NSCLC 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臨床試験の目的及び範囲 8
2.7.3.1.1.1 アンメット・メディカル・ニーズ 8
2.7.3.1.1.2 申請効能・効果の有効性を評価する臨床試験（評価資料）の目的及び範囲 9
2.7.3.1.1.3 申請効能・効果の根拠となる臨床試験 9
2.7.3.1.2 POSEIDON 試験（評価資料）の試験デザイン及び方法の要約 13
2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン 13
2.7.3.1.2.2 対象患者 15
2.7.3.1.2.3 用量及びレジメンの設定根拠 15
2.7.3.1.2.4 対照薬の選択 16
2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目の定義 16
2.7.3.1.2.6 解析方法 18
2.7.3.1.2.6.1 解析対象集団 18
2.7.3.1.2.6.2 統計手法 18
2.7.3.1.2.7 試験開始後の重要な試験デザインの変更 19
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧 20
2.7.3.2.2 個々の試験の要約 23
2.7.3.2.2.1 第 III 相試験：POSEIDON 試験（評価資料） 23
2.7.3.2.2.2 第 III 相試験：MYSTIC 試験（参考資料） 24
2.7.3.2.2.3 第 III 相試験：NEPTUNE 試験（参考資料） 24
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.3.3.1 POSEIDON 試験の被験者背景 25
2.7.3.3.2 POSEIDON 試験の有効性の結果の要約 26
2.7.3.3.2.1 多重検定手順 26
2.7.3.3.2.2 FAS における全生存期間 29
2.7.3.3.2.2.1 全生存期間の感度解析（FAS） 33
2.7.3.3.2.2.2 全生存期間のサブグループ解析（FAS） 33
2.7.3.3.2.2.3 PD-L1 解析対象集団における全生存期間 40
2.7.3.3.2.3 FAS における無増悪生存期間 46
2.7.3.3.2.3.1 無増悪生存期間の感度解析 49
2.7.3.3.2.3.2 無増悪生存期間のサブグループ解析 52
2.7.3.3.2.3.3 PD-L1 解析対象集団における無増悪生存期間 56
2.7.3.3.2.4 客観的奏効率及び最良総合効果 58
2.7.3.3.2.5 奏効期間 59

2.7.3.3.2.6 無作為割付け後 2 回目の病勢進行（PD）までの期間 60
2.7.3.3.2.7 患者報告アウトカム 60
2.7.3.3.2.7.1 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の回答率 60
2.7.3.3.2.7.2 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 のベースライン時のスコア 60
2.7.3.3.2.7.3 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の悪化までの期間 60
2.7.3.3.2.7.4 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の改善率 60
2.7.3.3.2.7.5 WHO/ECOG Performance Status の変化 61
2.7.3.3.2.7.6 患者報告アウトカムの探索的解析 61
2.7.3.3.3 参考資料とした試験の有効性の結果の概要 61
2.7.3.3.3.1 MYSTIC 試験 62
2.7.3.3.3.1.1 PD-L1 TC≥25%解析対象集団における全生存期間 62
2.7.3.3.3.1.2 PD-L1 TC≥25%解析対象集団における無増悪生存期間 64
2.7.3.3.3.2 NEPTUNE 試験 64
2.7.3.3.3.2.1 bTMB≥20 解析対象集団における全生存期間 64
2.7.3.3.4 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用 65
2.7.3.3.4.1 T + D + SoC 併用療法における化学療法の作用 67
2.7.3.3.4.2 T + D + SoC 併用療法に対するデュルバルマブの作用 68
2.7.3.3.4.3 T + D + SoC 併用療法におけるトレメリムマブの作用 74
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 80
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 81

表目次

表 1 海外における効能・効果（案） 8
表 2 有効性の評価に用いた臨床試験のデザインの概要 11
表 3 本概要で結果を示した POSEIDON 試験の有効性評価項目の定義 17
表 4 トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の有効性評価に用いた各試験の結果の概要 21
表 5 POSEIDON 試験における全生存期間（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 30
表 6 POSEIDON 試験における全生存期間（FAS、PD-L1 解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 41
表 7 POSEIDON 試験における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 47
表 8 POSEIDON 試験における無増悪生存期間の感度解析（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 49
表 9 POSEIDON 試験における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS 及び PD-L1 解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 57
表 10 POSEIDON 試験における客観的奏効率（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 58
表 11 POSEIDON 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の主な類似点及び相違点 61
表 12 MYSTIC 試験（参考資料）における全生存期間及び無増悪生存期間（PD-L1 TC≥25%解析対象集団） 63

表 13 NEPTUNE 試験（参考試験）における全生存期間（bTMB≥20 解析対象集団） 64
表 14 POSEIDON 試験における各有効成分の作用 65

図目次

図 1 POSEIDON 試験のデザイン 14
図 2 多重検定手順に基づいた試験結果 28
図 3 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 32
図 4 POSEIDON 試験における全生存期間のサブグループ別のフォレストプロット（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 34
図 5 非扁平上皮型の患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 38
図 6 扁平上皮型の患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 39
図 7 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 TC<50% 解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 43
図 8 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 TC<25% 解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 44
図 9 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 TC<1%解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 45
図 10 POSEIDON 試験における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 48
図 11 POSEIDON 試験における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）のフォレストプロット、主要解析及び感度解析（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 51
図 12 POSEIDON 試験における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）のサブグループ別のフォレストプロット（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 53
図 13 POSEIDON 試験における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群） 69
図 14 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、D + SoC 群 vs SoC 群） 71
図 15 POSEIDON 試験における全生存期間のフォレストプロット（PD-L1 解析対象集団、D + SoC 群 vs SoC 群） 73
図 16 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群） 76
図 17 POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 TC<1%解析対象集団、全投与群） 78

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
APF12	alive and progression free at 12 months：（無作為割付け後）12 カ月時点の無増悪生存割合
AUC	area under the serum concentration-time curve：血清中濃度-時間曲線下面積
BOR	best objective response：最良総合効果
bTMB	blood tumor mutational burden：血中腫瘍遺伝子変異量
bTMB≥12	Blood tumor mutational burden ≥12 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 12 変異以上
bTMB≥16	Blood tumor mutational burden ≥16 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 16 変異以上
bTMB≥20	Blood tumor mutational burden ≥20 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 20 変異以上
CCTG	Canadian Cancer Trials Group
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum serum concentration：最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration：最低血清中濃度
CR	complete response：完全奏効（CR）
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
D	durvalumab：デュルバルマブ
DCO	data cut-off：データカットオフ
DoR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic case report form：電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimension, 5 level health state utility index
FAS	full analysis set：最大解析対象集団
HR	hazard ratio：ハザード比
MEDI1123	tremelimumab：トレメリムマブの開発コード名
MEDI4736	durvalumab：デュルバルマブの開発コード名
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	progression of disease：（病勢）進行（PD）
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1

略語及び専門用語	用語の説明
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
PFS2	time from randomisation to second progression：無作為割付け後 2 回目の（病勢）進行までの期間
PR	partial response：部分奏効（PR）
PS	performance status
Q2W	every 2 weeks：2 週間毎（の投与）
Q3W	every 3 weeks：3 週間毎（の投与）
Q4W	every 4 weeks：4 週間毎（の投与）
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-LC13	13-item lung cancer quality of life questionnaire：13 項目の肺癌に関する生活の質の質問
QoL	quality of life：生活の質
RECIST（1.1）	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (, version 1.1)：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（、バージョン 1.1）
SD	stable disease：安定（SD）
SoC	standard of care：標準化学療法
T	tremelimumab：トレメリムマブ
TC	tumor cell：腫瘍細胞
TMB	tumour mutational burden：腫瘍の遺伝子変異量
UC	urothelial carcimnoma：尿路上皮癌

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

臨床に関する概括評価及び臨床概要では、治験成分記号 MEDI4736 及び MEDI1123 の代わりに一般名であるデュルバルマブ及びトレメリムマブを用いる。ただし、治験実施計画書などの試験固有の文書では、治験成分記号が使用されている場合がある。

他の文書の相互参照

今回の医薬品製造販売承認申請のための国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）の他の項及びモジュールを相互参照する際には、モジュール番号及び本文中の項番号を記載する。例えば、臨床薬理試験の 2 項を指す場合には、「臨床薬理試験 2.7.2.2 項参照」と記載する。また、図表の相互参照では図表番号と文書名を引用し、「臨床的安全性　表 5 参照」のように記載する。治験総括報告書の内容を相互参照する際には、「POSEIDON 試験の治験総括報告書 表 5 参照」のように記載する。治験総括報告書の付録（治験実施計画書等）を相互参照する際には、「治験実施計画書（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.1）参照」のように記載する。他の出力文書を相互参照する際には、「Integrated Summary of Safety（ISS）の表 1 参照」のように記載する。

投与群の名称

投与群	名称
トレメリムマブとデュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法	T + D + SoC 群 [a]
デュルバルマブと標準化学療法の併用療法	D + SoC 群
デュルバルマブ	D 群
標準化学療法	SoC 群

[a] 解析帳票及び承認申請資料中のいくつかの文書では「D + T + SoC 群」と表示されている場合もあるが、同義である。

2.7.3.1 背景及び概観

本概要では、表 1 に示すトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法による併用療法の申請効能・効果を支持するための有効性データを提示する。なお、日本における効能・効果（案）は本概要補遺 1 項の表 1 を参照のこと。

表 1　　海外における効能・効果（案）

Tremelimumab in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy[a] is indicated for the first-line treatment of adult patients with metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC), with no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations.

[a] Refer to the prescribing information for the chemotherapy agents administered in combination with durvalumab for posology and method of administration.

2.7.3.1.1 NSCLC 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臨床試験の目的及び範囲

2.7.3.1.1.1 アンメット・メディカル・ニーズ

非小細胞肺癌（NSCLC）は急速に進行する、不均一で致死的な疾患である。過去 20 年間で、分子医学の進展により NSCLC の病態生理の理解が向上した。その結果、転移性 NSCLC に対する一次治療は根本的に変化した。バイオマーカーを標的とした治療により、ドライバー遺伝子変異のある腫瘍を有する患者において、意義のある長期の臨床的ベネフィットが得られるようになった。しかしながら、ドライバー遺伝子変異は NSCLC 患者の 3 分の 1 で検出されるに過ぎない。したがって、NSCLC 患者の多くはこれらのオプションを利用できず、免疫療法を基にした治療が一次治療の主となる。特に programmed cell death 1（PD-1）及び programmed cell death ligand 1（PD-L1）を標的とした免疫チェックポイント阻害剤では、進行性又は転移性の NSCLC に対して持続的な有効性が示されている。免疫チェックポイント阻害剤は、再発又は難治性 NSCLC に対する治療薬としての役割を獲得した後、急速に一次治療に進出し、現在は確立された標準治療となっている（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。

現時点で転移性 NSCLC に対する一次治療として承認されている免疫療法は、免疫療法単独レジメン又は免疫療法と化学療法の併用療法のいずれかに大きく分類される。これら全ての免疫療法を基にした治療は、白金製剤併用化学療法よりも優れていることが示されたため規制当局により承認されたが、現時点で前向きの直接的な免疫チェックポイント阻害剤間の有効性の比較は実施されていない。それにもかかわらず、一般的に推奨されているレジメンが存在する（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。進行期の NSCLC 患者において、腫瘍細胞（TC）の PD-L1 発現は、依然として抗 PD-1/PD-L1 抗体への反応に対する最も頑健な臨床的予測因子である。PD-L1 高発現の患者（すなわち PD-L1 が TC の 50%以上に発現［以下、PD-L1 TC≥50%］）に対しては、ペムブロリズマブ又はアテゾリズマブの単剤療法が一次治療として推奨されている。免疫療法と化学療法の併用療法、及び免疫療法を組み合わせた併用療法の有効性が複数この集団で示されたが、これらの併用療法により、ペムブロリズマブ又はアテゾリズマブの単剤療法を超える更なるベネフィットが得られるかは明らかとなっていない。PD-L1 低発現の患者（すなわち PD-L1 が TC の 1～49%に発現）では、一次治療として、様々な化学療法と免疫

療法の併用療法、ペムブロリズマブ単剤療法、ニボルマブとイピリムマブの併用療法が選択肢となっている。

このような治療状況の進展にもかかわらず、最新の方法で治療された患者の多くが十分にベネフィットを受けていないという厳しい現実がある。免疫チェックポイント阻害剤の奏効率はレジメン及び状況により異なる。最も高い奏効率が得られるのは、利用可能な分子バイオマーカーを有さない PD-L1≥50%の患者の一次治療である（奏効率は免疫療法単独で約 40%、免疫療法と化学療法の併用で約 60%）。しかし、PD-L1≥50%の転移性 NSCLC の患者は約 30%である。PD-L1 発現状態は免疫バイオマーカーとして広く用いられているが、PD-L1 低発現の患者で免疫療法に反応がみられる場合もあれば、高発現の患者で反応がみられない場合もある。

進行性 NSCLC の病態生理は複雑であり、免疫療法の状況は進展し続けている。初回診断後の 5 年生存率は、全ての肺癌患者では約 25%である。転移性 NSCLC の場合、細胞傷害性化学療法を受けている患者の 5 年相対生存率は、約 6%とさらに低い（ESMO Guidelines Committee 2019、NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。さらに、現行の免疫療法に基づく治療は、長期の生存期間の延長をごく一部の患者にもたらすに過ぎない（Peters et al 2019、Grant et al 2021）。以上より、免疫療法戦略の可能性を探索し、より広範囲な患者集団にベネフィットをもたらす新たな治療の選択肢が必要である。

NSCLC 患者におけるアンメット・メディカル・ニーズの詳細、並びにトレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法との併用の根拠及び作用機序については、臨床に関する概括評価 2.5.1 項を参照のこと。

2.7.3.1.1.2 申請効能・効果の有効性を評価する臨床試験（評価資料）の目的及び範囲

評価資料とした D419MC00004 試験（POSEIDON 試験）は、転移性 NSCLC 患者の一次治療におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブと白金製剤を含む化学療法（詳細は 2.7.3.1.2.4 項を参照）又はデュルバルマブと白金製剤を含む化学療法を併用したときの有効性を評価した無作為化、非盲検、第 III 相試験である。主要目的は、全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）（2 つの主要評価項目）を指標として、デュルバルマブ + 標準化学療法（以下、D + SoC）の併用療法の有効性を標準化学療法の単独療法（以下、SoC）との比較により評価することである。重要な副次的目的[1]は、OS 及び PFS を指標として、トレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法（以下、T + D + SoC）の併用療法の有効性を SoC との比較により評価することである。

表 1 に示した申請効能・効果に関連するデータを本概要に示し（主に最大解析対象集団［FAS］の結果）、全ての試験結果は POSEIDON 試験の治験総括報告書に示した。

2.7.3.1.1.3 申請効能・効果の根拠となる臨床試験

申請効能・効果における有効性を裏付けるエビデンスは、評価資料とした POSEIDON 試験の有効性データの解析に基づいている（重要な副次的目的）。

申請者の臨床プログラムからの MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の 2 試験は、POSEIDON 試験と関連のある患者集団で実施された。これらの試験の主要有効性解析結果について以下に要約する。

[1] 主要目的に準じて、目標イベント数及び検出力などの統計学的設定を行い、多重調整戦略に含めた副次的目的を重要な副次的目的とした。

- **D419AC00001 試験（MYSTIC 試験）：**上皮成長因子受容体（EGFR）及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）野生型の進行性又は転移性 NSCLC 患者に対する一次治療における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との併用療法と白金製剤を用いた標準化学療法を比較する無作為化、非盲検、第 III 相試験である。主要解析対象集団である PD-L1 TC≥25%解析対象集団の有効性の結果を本概要に要約し、全ての試験結果は MYSTIC 試験の治験総括報告書を参照のこと。
- **D419AC00003 試験（NEPTUNE 試験）：**EGFR 及び ALK 野生型の進行性又は転移性 NSCLC 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併用療法と白金製剤を用いた標準化学療法を比較する無作為化、非盲検、第 III 相試験である。主要解析対象集団である血中腫瘍遺伝子変異量（bTMB）≥20 解析対象集団の有効性の結果を本概要に要約し、全ての試験結果は NEPTUNE 試験の治験総括報告書を参照のこと。

トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の有効性の評価に用いた臨床試験（評価資料及び参考資料）のデザインの概要を表 2 に示した。評価資料とした POSEIDON 試験の試験デザインと方法の要約は 2.7.3.1.2 項及び 2.7.3.2.2 項に示した。MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の試験デザインと方法の詳細は、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 2　　有効性の評価に用いた臨床試験のデザインの概要

Study Data cutoff date	Study design	Patient population	No of patients randomized [a]	Durvalumab + tremelimumab dose and treatment schedule
Pivotal study				
Study D419MC00004 (POSEIDON) Final analysis: 24 July 2019 (PFS) 12 March 2021 (OS)	Phase III Randomized Open-label Multicenter International 3 arms: - T + D + SoC chemotherapy - D + SoC chemotherapy - SoC chemotherapy	NSCLC, Stage IV, first-line metastatic, EGFR and ALK wild-type	T + D + SoC chemotherapy: N=338 D + SoC chemotherapy: N=338 SoC chemotherapy: N=337	Durvalumab 1500 mg IV Q3W + tremelimumab 75 mg IV Q3W during chemotherapy (up to 4 cycles), followed by durvalumab 1500 mg IV Q4W until clinical or radiological disease progression and 1 dose of tremelimumab 75 mg IV at Week 16
Supportive studies				
Study D419AC00001 (MYSTIC) Final analysis: 01 June 2017 (PFS) 04 October 2018 (OS)	Phase III Randomized Open-label Multicenter International 3 arms: - D + T - D - SoC chemotherapy	NSCLC, Stage IV, EGFR and ALK wild-type, first-line	D + T: N=372 SoC chemotherapy: N=372	Durvalumab 20 mg/kg IV Q4W + tremelimumab 1 mg/kg IV Q4W for up to 4 doses/cycles and then durvalumab 20 mg/kg IV Q4W until worsening of the disease under investigation

表 2　　有効性の評価に用いた臨床試験のデザインの概要

Study Data cutoff date	Study design	Patient population	No of patients randomized [a]	Durvalumab + tremelimumab dose and treatment schedule
Study D419AC00003 (NEPTUNE) Final analysis: 24 June 2019	Phase III Randomized Open-label Multicenter International 2 arms: - D + T - SoC chemotherapy	NSCLC, Stage IV, EGFR and ALK wild-type, first-line	D + T: N=410 SoC chemotherapy: N=413	Durvalumab 20 mg/kg IV Q4W + tremelimumab 1 mg/kg IV Q4W for up to 4 doses/cycles and then durvalumab 20 mg/kg IV Q4W until disease progression

[a] Full analysis set.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; D, durvalumab; EGFR, epidermal growth factor receptor; IV, intravenous; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; QxW, every x weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

2.7.3.1.2 POSEIDON 試験（評価資料）の試験デザイン及び方法の要約

2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン

POSEIDON 試験は、転移性 NSCLC 患者の一次治療におけるトレメリムマブとデュルバルマブ又はデュルバルマブを、白金製剤を含む化学療法と併用したときの有効性及び安全性を評価する無作為化、非盲検、多施設、国際共同、第 III 相比較試験である。全体として、ヨーロッパ、アジア、北アメリカ、ラテンアメリカ及びアフリカ（合計 18 カ国）から 1807 例が本試験に組み入れられ、1013 例が無作為化された。無作為化された患者数が多かった国は、ロシア（151 例）、韓国（122 例）、ウクライナ（114 例）及びブラジル（83 例）であった。国別の患者組入れについては、POSEIDON 試験の治験総括報告書 10.1 項に示した。

本試験では、1013 例の患者を 1：1：1 の比で以下の投与群に無作為に割付けた。

- 投与群 1：T + D + SoC 群（N=338）
- 投与群 2：D + SoC 群（N=338）
- 投与群 3：SoC 群（N=337）

患者は、PD-L1 発現状態（PD-L1 TC≥50% vs PD-L1 TC<50%、以下 TC≥50% vs TC<50%）、病期（IVA 期 vs IVB 期、International Association for the Study of Lung Cancer［IASLC］ Staging Manual in Thoracic Oncology 2016 の Version 8 に基づく）、及び組織型（非扁平上皮 vs 扁平上皮）により層別無作為化された。ベースライン時に、VENTANA PD-L1（SP263）免疫組織化学検査法を用いて PD-L1 発現状態を中央検査機関で測定した。

併用療法期では、トレメリムマブ 75 mg + デュルバルマブ 1500 mg + 標準化学療法、デュルバルマブ 1500 mg + 標準化学療法、又は標準化学療法を 3 週間毎（Q3W）で投与した（化学療法の詳細は 2.7.3.1.2.4 項を参照）。併用療法期の標準化学療法は、T + D + SoC 群及び D + SoC 群では 4 サイクルまでとし、SoC 群では 6 サイクルまでとした。化学療法終了後（維持療法期）では、T + D + SoC 群及び D + SoC 群の患者には、許容できない毒性、同意撤回、又は他の中止基準に該当しない限り、客観的な病勢進行（PD）が認められるまでデュルバルマブ 1500 mg を 4 週間毎（Q4W）で投与した。T + D + SoC 群の患者には、化学療法終了後の投与 16 週にトレメリムマブを追加投与した。併用療法期にペメトレキセド + カルボプラチン／シスプラチンの投与を受けた患者には、治験担当医師の判断及び地域の標準療法に基づいて、客観的な病勢進行（PD）が認められるまで治験担当医師が禁忌と判断しない限り、ペメトレキセド維持療法を行った。

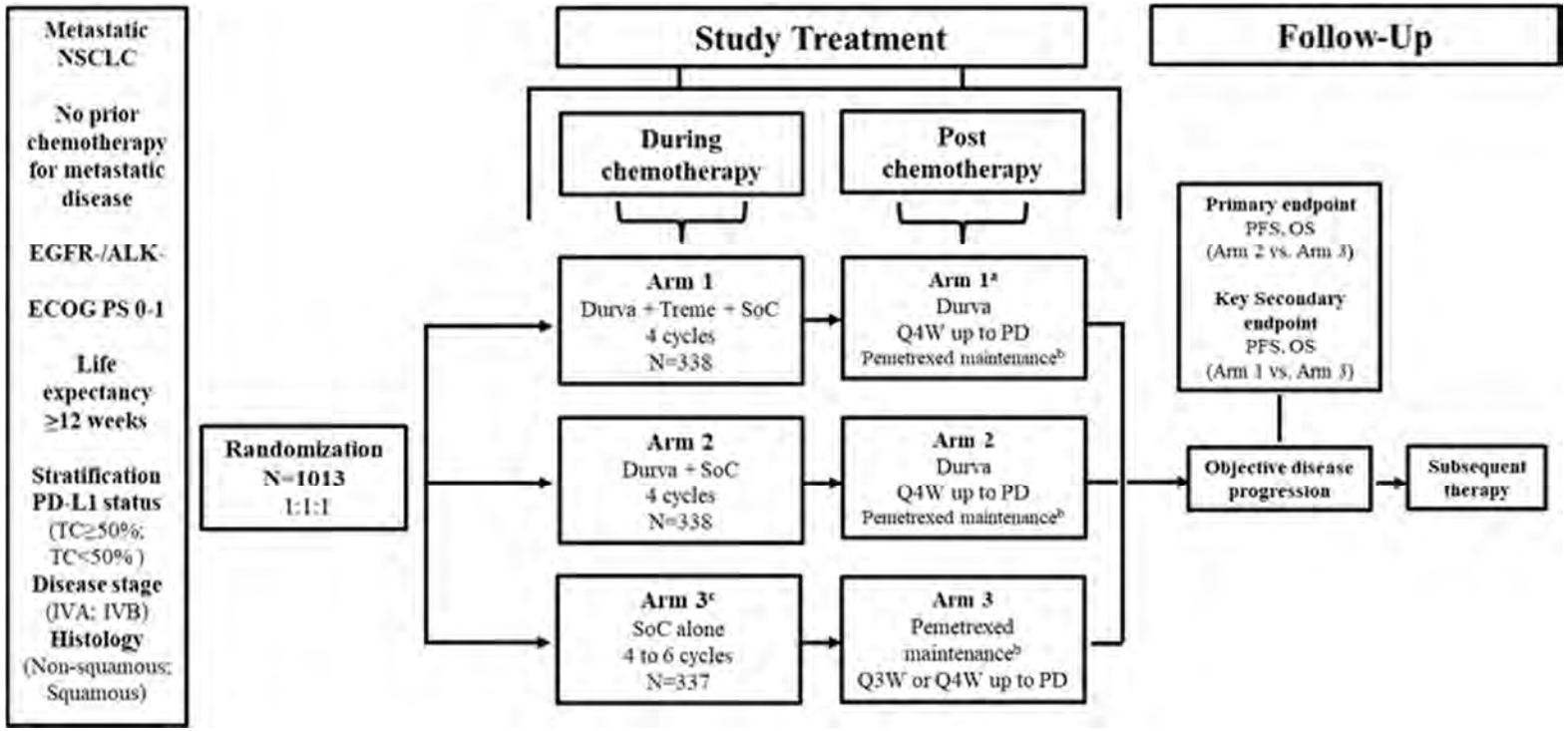
用法・用量についての詳細は、POSEIDON 試験の治験総括報告書 9.2 項を参照のこと。病勢進行（PD）後の投与及び再投与は、T + D + SoC 群及び D + SoC 群の患者では特定の条件下で可能としたが、SoC 群の患者では不可とした。

腫瘍評価のための画像検査は、スクリーニング時に実施し、これをベースラインとした。以降は無作為割付け日を起点として投与 6 ± 1 週、投与 12 ± 1 週、それ以降は客観的な病勢進行（PD）が認められるまで 8± 1 週で実施した。

本概要で示した解析は、2019 年 7 月 24 日（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン［RECIST］に基づく全ての評価項目）及び 2021 年 3 月 12 日（その他の全ての評価項目）のデータカットオフ（DCO）時点の解析に基づくものである。

試験デザインの概略を図 1 に示した。試験デザインの詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書 9 項に示した。

図 1　　POSEIDON 試験のデザイン



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

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

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

ALK, anaplastic lymphoma kinase; Durva, durvalumab; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; N, number of patients in treatment group; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; PD, progressive disease; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; PS, performance status; Q4W, every 4 weeks; Q3W, every 3 weeks; SoC, standard of care chemotherapy; TC, tumor cell; Treme, tremelimumab; vs, versus.

2.7.3.1.2.2 対象患者

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

選択基準及び除外基準の一覧は POSEIDON 試験の治験総括報告書 9.3.1 項及び 9.3.2 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.3 用量及びレジメンの設定根拠

POSEIDON 試験のデュルバルマブ及びトレメリムマブの用量及びレジメンの詳細は 2.7.3.4 項及び臨床薬理試験 2.7.2.3.6 項を参照のこと。

NSCLC に対する用量設定試験である第 Ib 相試験（D4190C00006 試験）では、用量漸増期にデュルバルマブ 3～20 mg/kg Q4W とトレメリムマブ 1～10 mg/kg Q4W を併用投与した。規模拡大期では、デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W とトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W を併用投与した。

D4190C00006 試験の薬物動態及び安全性データに基づき、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験ではデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W とトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W の用量が選択された。用量及びレジメンの設定の詳細については、治験実施計画書（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.1）を参照のこと。

臨床現場では投与が簡便で投薬過誤を減らせる固定用量が好まれることから、POSEIDON 試験ではトレメリムマブ及びデュルバルマブの用量を固定用量とした。化学療法を併用しない場合のデュルバルマブの標準的な固定用量は 1500 mg Q4W（75 kg の患者で 20 mg/kg Q4W に相当、詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.6 項を参照）である。しかし、POSEIDON 試験では化学療法スケジュールに合わせるため、T + D + SoC 群及び D + SoC 群ともにデュルバルマブの投与を Q3W とした（トレメリムマブは固定用量 75 mg、75 kg の患者で 1 mg/kg に相当、詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.1.2.2 項を参照）。デュルバルマブの曝露量が相対的に増加する Q4W から Q3W への投与間隔の変更は、デュルバルマブの毒性に用量依存性は認められていないこと、及び薬物動態モデリングより Q3W 投与と Q4W 投与の間で薬物濃度に意味のある差はない（詳細は臨床薬理試験 2.7.2.3.2.2.3 項を参照）と考えられることからも支持されている。以上のことから、POSEIDON 試験ではデュルバルマブ及びトレメリムマブは固定用量とし、デュルバルマブは併用療法期では 1500 mg Q3W、維持療法期では 1500 mg Q4W で投与した。

デュルバルマブ ＋ トレメリムマブの併用療法は化学療法との併用下で Q3W で 4 回投与し、その後デュルバルマブ単剤療法を病勢進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで Q4W で継続した。化学療法終了後にデュルバルマブ ＋ トレメリムマブの併用投与を 1 回追加した。これは、T 細胞のトレメリムマブへの反応が、細胞毒性を有する化学療法により抑制される可能性を考慮したためである。

デュルバルマブ + トレメリムマブと化学療法の併用は、固形腫瘍に対して様々な化学療法レジメンとデュルバルマブ + トレメリムマブを併用したときの安全性及び忍容性を検討した第 I/Ib 相の 2 試験（アストラゼネカ社 internal study［D419SC00001］及び Canadian Cancer Trials Group［CCTG］試験［NCT02537418］）、及び POSEIDON 試験（治験実施計画書 1.2.2 項［POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.1］参照）より支持されている。

2.7.3.1.2.4 対照薬の選択

POSEIDON 試験の対照薬は治験担当医師が選択した標準化学療法とした。

以下の治験実施計画書で規定した標準化学療法は、3 投与群の全てで投与可能とした。

- アブラキサン + カルボプラチン（扁平上皮癌及び非扁平上皮癌患者）：21 日間の各サイクルの 1 日目、8 日目及び 15 日目にアブラキサン 100 mg/m^2 を点滴静注により投与し、各サイクルの 1 日目にカルボプラチン AUC 5 又は 6 を点滴静注により投与した。T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクルとした。
- ゲムシタビン + シスプラチン（扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2 を点滴静注により投与し、各サイクルの 1 日目にシスプラチン 75 mg/m^2 を点滴静注により投与した。T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクルとした。
- ゲムシタビン + カルボプラチン（扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2 を点滴静注により投与し、各サイクルの 1 日目にカルボプラチン AUC 5 又は 6 を点滴静注により投与した。T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクルとした。
- ペメトレキセド + カルボプラチン（非扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 5 又は 6 を点滴静注により投与した。T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクルとした。継続投与するペメトレキセドの維持療法は 500 mg/m^2 とし、T + D + SoC 群及び D + SoC 群では Q4W とした。SoC 群では、治験担当医師の判断と地域の標準療法に従い、Q3W 又は Q4W で投与した。治験担当医師により禁忌とされない限り、客観的な病勢進行（PD）が認められるまで投与を継続できることとした。
- ペメトレキセド + シスプラチン（非扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を点滴静注により投与した。T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクルとした。継続投与するペメトレキセドの維持療法は 500 mg/m^2 とし、T + D + SoC 群及び D + SoC 群では Q4W とした。SoC 群では、治験担当医師の判断と地域の標準療法に従い、Q3W 又は Q4W で投与した。治験担当医師により禁忌とされない限り、客観的な病勢進行（PD）が認められるまで投与を継続できることとした。

POSEIDON 試験で可能な標準化学療法には、NSCLC で一般的に使用される薬剤（アブラキサン、ゲムシタビン又はペメトレキセドをカルボプラチン又はシスプラチンと併用）が含まれる。5 つの基本的な化学療法レジメン（用量の選択肢あり）から選択することより、治験担当医師は、これまでの経験と地域の標準療法に応じ、各患者のニーズに合わせて治療を柔軟に調整できた。

2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目の定義

POSEIDON 試験の有効性評価項目の定義を表 3 に示した。

表 3　　本概要で結果を示した POSEIDON 試験の有効性評価項目の定義

評価項目	定義
全生存期間（OS）	無作為割付け日から死亡（原因を問わない）までの期間
無増悪生存期間（PFS）[a]	無作為割付けされた治療を中止したか否か、あるいは病勢進行（PD）前に他の抗癌療法を受けたか否かに関わらず、無作為割付け日から客観的な病勢進行（PD）又は死亡（原因を問わず、病勢進行［PD］と関連のない全ての場合）までの期間
客観的奏効率（ORR）[a]	1 回以上の来院で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた患者の割合
奏効期間（DoR）[a]	奏効が最初に認められた日から病勢進行（PD）が最初に認められた日又は病勢進行（PD）を認めずに死亡した日までの期間
最良総合効果（BOR）[a]	無作為割付け日以降その後の抗癌療法開始前で、RECIST 1.1 に基づく病勢進行（PD）が認められるまで、あるいは RECIST 1.1 に基づく病勢進行（PD）が認められない場合は最後の評価可能な評価時点までの期間における、独立中央評価に基づく個々の患者の最良奏効
APF12 [a]	12 カ月時点の PFS の Kaplan-Meier 推定値
PFS2 [b]	無作為割付け日から、PFS の評価に用いた病勢進行（PD）以降の最も早い病勢進行（PD）又は死亡までの期間
患者報告アウトカム（EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, EQ-5D-5L, PRO-CTCAE）	EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-LC13：悪化までの時間、症状の改善率、健康関連 QoL／機能の改善率 EQ-5D-5L：健康状態指数 PRO-CTCAE：特定の CTCAE（有害事象共通用語規準）症状の有害事象
医療資源利用度	医療資源利用度：全般

[a] According to RECIST 1.1 as assessed using BICR assessments.

[b] Defined by local clinical practice.

AE(s), adverse event(s); APF12, proportion of patients alive and progression free at 12 months from randomization; BOR, best overall response; CR, complete response; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoR, duration of response; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L, EuroQol 5-Dimension, 5 level health state utility index; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; PFS2, time from randomization to second progression; PRO-CTCAE, patient-reported outcomes version of the CTCAE; QLQ-C30, 30-item Core Quality of Life Questionnaire; QLQ-LC13, 13-item Lung Cancer Quality of Life Questionnaire; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1.

胸部と腹部の画像検査は、スクリーニング／ベースライン及び試験中の選択された時点で、コンピュータ断層撮影（CT）（推奨）又は磁気共鳴画像（MRI）により、可能であれば静注造影剤を用いてそれぞれ実施した。個々の患者の徴候と症状に基づいて、肝臓全体と両副腎、及び疾患に関連するその他の部位の画像検査を実施した。画像の独立中央評価を実施した。全ての放射線画像について RECIST 1.1 に従い独立中央評価を実施し、PFS、客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DoR）、最良総合効果（BOR）、及び（無作為割付け後）12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）を評価した。

POSEIDON 試験では、D + SoC と SoC の比較における OS と PFS を 2 つの主要評価項目とした。また、T + D + SoC と SoC との比較における OS と PFS を重要な副次的評価項目とした。投

与群間の差が十分に大きく、臨床的ベネフィットを示すために臨床的に重要であると予測される場合、PFS は OS の代替評価項目となりうるため（FDA Guidance 2015、Paz-Ares et al 2013、Pazdur 2008）、PFS は当初、主要評価項目として選択された。状況によっては、評価項目としての生存の有用性に後治療が交絡する可能性もある。具体的には、POSEIDON 試験の実施中に PD-1/PD-L1 経路を標的とするペムブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブをはじめとする多数の薬剤が、NSCLC の治療に利用可能であった。患者が後治療としてこれらの免疫療法薬の投与を受けた場合に、OS に対する治験薬の効果を完全に明らかにすることが難しい状況になる。以上のことから、当初 OS ではなく PFS が主要評価項目として選択された。

ただし、OS は依然として免疫療法の評価項目における「ゴールドスタンダード」であり、試験が進むにつれて、新たなデータより、化学療法と併用したときの PD-1/PD-L1 に対する OS の重要性が示された（Gandhi et al [KEYNOTE-189] 2018、Paz-Ares et al 2018）。以上のことから、計画された解析を変更し、D + SoC と SoC の比較に、主要評価項目として PFS に加えて OS を含めた。また、この変更は、多重検定手順のレベル 2 の重要な副次的評価項目にも反映し、OS と PFS の 2 つの指標に対して T + D + SoC と SoC を比較する解析を実施することとした。OS と PFS の 2 つの評価項目を設定することにより、統計学的に有意であった場合に、より頑健な結果となる。

2.7.3.1.2.6 解析方法

POSEIDON 試験は、申請効能・効果に対する有効性の実質的なエビデンスを示す、適切に十分コントロールされた試験である。この POSEIDON 試験の解析方法の主な特徴を以下に示す。解析方法の詳細については、統計解析計画書（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9）を参照のこと。

参考資料とした試験のデータは、本承認申請を裏付けるエビデンスとして用いた。これらの試験の解析方法の詳細については、統計解析計画書（MYSTIC 試験の治験総括報告書　付録 12.1.9、NEPTUNE 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9）を参照のこと。

2.7.3.1.2.6.1 解析対象集団

本概要で用いた有効性解析の解析対象集団の定義を以下に示す。

FAS（intent-to-treat 集団）：無作為割付けされた全ての患者を対象とし、intent-to-treat の原則（患者は無作為割付けされた治験薬に基づいて含められる）に従った。

その他の解析対象集団の定義は POSEIDON 試験の治験総括報告書 9.8.2 項、及び統計解析計画書（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9）を参照のこと。

POSEIDON 試験の全ての詳細な目的及び評価項目は POSEIDON 試験の治験総括報告書 8 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.6.2 統計手法

本申請では、PFS の最終解析（DCO：2019 年 7 月 24 日）及び OS の最終解析（DCO：2021 年 3 月 12 日）のデータを示した。多重検定手順及びその結果の詳細については 2.7.3.3.2.1 項、POSEIDON 試験の治験総括報告書 9.8.3 項、及び統計解析計画書（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9）を参照のこと。

イベント発現までの期間に関する変数（OS、PFS）は、PD-L1 発現状態（TC≥50% vs TC<50%）、病期（IVA 期 vs IVB 期）及び組織型（非扁平上皮 vs 扁平上皮）で調整した層別ログランク検定を用いて解析した。ハザード比（HR）及び信頼区間（CI）は層別 Cox 比例ハザー

ドモデルから推定した。サブグループ解析は未層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。奏効率はロジスティック回帰を用いて比較した。

2.7.3.1.2.7 試験開始後の重要な試験デザインの変更

POSEIDON 試験では治験実施計画書の変更により試験デザインの変更が行われた。これらの変更は、試験への組入れ開始後、解析実施前に行われた。以下に概要を示す。

- ペメトレキセド維持療法のスケジュールについて地域差を考慮して変更し、SoC 群では Q3W 又は Q4W で投与可能とした（治験実施計画書　改訂#1、2017 年 12 月 12 日）。
- 重要な副次的目的であった PD-L1 TC<50%集団における OS の検出力を十分なものにするため、被験者数を 801 例から 1000 例に増やし、OS 最終解析時のイベント発現割合を 75%から 80%に高めた（治験実施計画書　改訂#2、2018 年 3 月 16 日）。なお、その後の変更で、重要な副次的目的を変更し、PD-L1 TC<50%集団の解析を削除した。
- 主要評価項目及び副次的評価項目の変更に伴い、PFS の中間解析の時点に OS の中間解析を 1 回追加した（治験実施計画書　改訂#3、2018 年 9 月 25 日）。
- 患者選択において TMB はバイオマーカーとして重要な役割を担うという CHECKMATE 227 試験の結果に基づき、bTMB 高値のサブグループにおける有効性の評価を探索的評価項目から副次的評価項目に変更した。中間解析 1（DCO：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータベースロック前に最終化された統計解析計画書で血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 20 変異以上（bTMB≥20）、16 変異以上（bTMB≥16）、12 変異以上（bTMB≥12）のサブグループにおける T + D + SoC 群と SoC 群との OS の比較を多重検定手順に含めた（治験実施計画書　改訂#3、2018 年 9 月 25 日）。
- 同時に、PFS を指標として SoC と比較して T + D + SoC の有効性を評価することを主要評価項目から重要な副次的目的に変更した。また、試験実施中に PD-L1 発現だけでは免疫チェックポイント阻害剤で治療された患者における OS のベネフィットを完全に決定することができないことが明らかとなったことから（Carbone et al 2017、Hui et al 2017）、重要な副次的解析であった PD-L1 TC<50%集団における OS 及び PFS の評価を多重検定手順から削除した（治験実施計画書　改訂#3、2018 年 9 月 25 日）。
- 2 つの主要評価項目のうち 1 つを変更した。変更前は、T + D + SoC 群と SoC 群で PFS を比較すること及び D + SoC 群と SoC 群で PFS を比較することが 2 つの主要評価項目であった。治験実施計画書第 4.0 版では、前者を重要な副次的評価項目であった D + SoC 群と SoC 群との OS の比較に変更した。この変更は OS は依然として免疫療法のゴールドスタンダードとなる評価項目であり、新たなデータ（KEYNOTE-189、KEYNOTE-407）より、化学療法と組み合わせたときの PD-1/PD-L1 の生存ベネフィットが示されたことによるものであった（治験実施計画書　改訂#3、2018 年 9 月 25 日）。

試験開始後に行われた変更の詳細は、POSEIDON 試験の治験総括報告書 9.9 項を参照のこと。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性評価に用いた試験について、重要なデザインの特徴を 2.7.3.1.1.3 項に一覧表で示し、有効性の結果の要約を 2.7.3.2.1 項に一覧表で示した。

各試験の要約を 2.7.3.2.2 項に示した。各試験の詳細は個々の試験のまとめ 2.7.6 項及び治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.2.1 臨床試験の一覧

トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の有効性評価に用いた各試験について、FAS における結果の概要を表 4 に示した。

表 4　　トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法の有効性評価に用いた各試験の結果の概要

Study identifier, status	Treatment group/cohort	N (randomized) /n (primary efficacy analysis)	Primary efficacy analysis set	Overall survival (months) Median (95% CI) [treatment comparison vs SoC chemotherapy]	Progression-free survival (months) Median (95% CI) [treatment comparison vs SoC chemotherapy]	Objective response rate (% of patients) [a] [treatment comparison vs SoC chemotherapy]
Pivotal study in NSCLC						
POSEIDON Final PFS analysis: 24 July 2019 Final OS analysis: 12 March 2021	T + D + SoC chemotherapy	338/338	Full analysis set	14.0 (11.7, 16.1) [HR 0.77; 95% CI: 0.650, 0.916; 2-sided p-value 0.00304]	6.2 (5.0, 6.5) [a] [HR 0.72; 95% CI: 0.600, 0.860; 2-sided p-value 0.00031]	38.8 [a, b] (n=335) [OR 2.00; 95% CI 1.428, 2.807; 2-sided p-value <0.001]
	D + SoC chemotherapy	338/338		13.3 (11.4, 14.7) [HR 0.86; 95% CI: 0.724, 1.016; 2-sided p-value 0.07581]	5.5 (4.7, 6.5) [a] [HR 0.74; 95% CI: 0.620, 0.885; 2-sided p-value 0.00093]	41.5 [a, b] (n=330) [OR 2.26; 95% CI 1.611, 3.185; 2-sided p-value <0.001]
	SoC chemotherapy	337/337		11.7 (10.5, 13.1)	4.8 (4.6, 5.8) [a]	24.4 [a, b] (n=332)
Supportive studies in NSCLC						
MYSTIC Final PFS analysis: 01 June 2017 Final OS analysis: 04 October 2018	D + T	372/163	PD-L1 TC ≥25% analysis set	11.9 (9.0, 17.7) [HR 0.85; 98.77% CI: 0.611, 1.173; 2-sided p-value 0.202]	3.9 (2.8, 5.0) [a] [HR 1.05; 99.5% CI: 0.722, 1.534; 2-sided p-value 0.705]	34.4 [a, c] (n=163) [OR 0.87; 95% CI: 0.549, 1.363; 2-sided p-value 0.534]
	D	374/163		16.3 (12.2, 20.8) [HR 0.76; 97.54% CI: 0.564, 1.019; 2-sided p-value 0.036]	4.7 (3.1, 6.3) [a] [HR 0.87; 99.5% CI: 0.593, 1.285; 2-sided p-value 0.324]	35.6 [a, c] (n=163) [OR 0.91; 95% CI: 0.582, 1.437; 2-sided p-value 0.698]
	SoC chemotherapy	372/162		12.9 (10.5, 15.0)	5.4 (4.6, 5.8) [a]	33.7 [a, c] (n=162)
NEPTUNE Final analysis (24 June 2019)	D + T	410/69	bTMB ≥20 mut/Mb analysis set	11.7 (8.6, 15.2) [HR 0.71; 95% CI: 0.485, 1.045; 2-sided p-value 0.0808]	4.2 (2.7, 5.6) [d] [HR 0.77; 95% CI: 0.514, 1.146; 2-sided p-value 0.1975]	27.5 [c, d] (n=69) [OR 0.50; 95% CI: 0.236, 1.030; 2-sided p-value 0.0602]
	SoC chemotherapy	413/60		9.1 (7.8, 12.6)	5.1 (4.2, 5.6) [d]	43.3 [c, d] (n=60)

[a] By BICR assessment, using RECIST 1.1.
[b] Confirmed responses (post-hoc analysis).
[c] Unconfirmed responses.
[d] By investigator assessment, using RECIST 1.1.

bTMB ≥20 mut/Mb, blood tumor mutational burden ≥20 mutations per megabase; BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; N, number of patients in treatment arm; n, number of patients or events in analysis; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OR, odds ratio; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; TC, tumor cell.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.1、表 14.2.3.1.1、第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.1.3、表 14.2.2.1.1、第 5 部 5.3.5.1.3 項　MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 12、表 29、表 31、表 33、第 5 部 5.3.5.1.4 項　NEPTUNE 試験の治験総括報告書　表 18、表 22、表 28、表 31 から引用

2.7.3.2.2 個々の試験の要約

POSEIDON 試験及び参考資料とした試験の要約を以下に示す。試験デザインの特徴、患者集団及び試験結果の解釈に用いた統計手法の詳細については、各試験の治験総括報告書を参照のこと。治験総括報告書の概要は個々の試験のまとめ 2.7.6 項に示した。

2.7.3.2.2.1 第 III 相試験：POSEIDON 試験（評価資料）

POSEIDON 試験の全般的な結論を以下に示した。試験デザインの特徴、患者集団及び試験結果の解釈に用いた統計手法の詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書及び個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。

結論：

- SoC 群と比較して、T + D + SoC 群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS 及び PFS（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）の延長が示され、SoC 群と比較した T + D + SoC 群の OS の HR は 0.77（95% CI：0.650～0.916、p=0.00304）であった。T + D + SoC 群と SoC 群の生存曲線の乖離が遅れて認められ、比例ハザード性の仮説が否定された（p=0.039）。そのため、OS の HR は化学療法による初期段階における生存期間延長及びトレメリムマブ及びデュルバルマブによる長期のベネフィットからなる曲線全体のベネフィット評価における 1 つの平均推定値として解釈されるべきである。
  - T + D + SoC 群の生存ベネフィットは長期に維持され、24 カ月時点の生存割合（T + D + SoC 群 32.9%、SoC 群 22.1%、以下同順）及び 36 カ月時点の生存割合（25.3%、13.3%）は SoC 群と比較して高かった。
  - T + D + SoC 群の進行（PD）又は死亡のリスクは SoC 群と比較して平均 28%低下した（PFS の HR：0.72、95% CI：0.600～0.860、p=0.00031）。事後解析では、T + D + SoC 群の確定 ORR（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）は、SoC 群を 14.4%上回る増加が認められた。SoC 群と比較して奏効が長く持続することが認められた。確定 ORR が認められた患者のうち、12 カ月時点まで奏効が持続していた患者の割合は、SoC 群の 21.4%に対して T + D + SoC 群では 49.7%であり、DoR の中央値は T + D + SoC 群では 9.5 カ月、SoC 群では 5.1 カ月であった。
- D + SoC 群は SoC 群と比較して OS の数値上の延長を示したが、投与群間の比較では統計学的に有意な結果は得られなかった（HR：0.86、95% CI：0.724～1.016、p=0.07581、有意水準：2.879%）。しかし、24 カ月時点の生存割合は SoC 群の 22.1%に対して D + SoC 群で 29.6%、36 カ月時点の生存割合は SoC 群の 13.3%に対して D + SoC 群で 20.3%であり、SoC 群と比較して D + SoC 群で長期生存ベネフィットが得られる患者の割合が高かった。D + SoC 群は SoC 群と比較して統計学的に有意で臨床的に意味のある PFS の延長を示した（HR：0.74、95% CI：0.620～0.885、p=0.00093）。APF12 の Kaplan-Meier 推定値（D + SoC 群 24.4%、SoC 群 13.1%）から、SoC 群と比較して D + SoC 群で投与期間を通して持続的な効果が示された。
- T + D + SoC 群では統計学的に有意な OS の延長が認められ、健康関連 QoL の評価では悪化が遅くなることが示された。患者報告による全般的な健康状態／生活の質（QoL）及び全ての機能尺度及び症状尺度については、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で悪化までの時間が長く、改善した患者の割合も高かった。

- いずれの投与群においても、全般的な安全性所見は、トレメリムマブとデュルバルマブの併用、デュルバルマブ及び個々の化学療法の既知の安全性プロファイルと一致していた。また、トレメリムマブ及びデュルバルマブを追加することにより、化学療法の治療の継続に対する悪影響はなかった。新たな安全性の懸念は認められなかった。
- 結論として、全体のエビデンスから、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用は、転移性 NSCLC 患者に対する一次治療として良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。

2.7.3.2.2.2 第 III 相試験：MYSTIC 試験（参考資料）

MYSTIC 試験の全般的な結論を以下に示した。試験デザインの特徴、患者集団及び試験結果の解釈に用いた統計手法の詳細については、MYSTIC 試験の治験総括報告書及び個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。

結論：

- PD-L1 TC≥25%主要有効性解析対象集団において、T＋D 群と SoC 群の OS の比較では、統計学的に有意な差は認められなかった（OS の中央値：T＋D 群 11.9 カ月、SoC 群 12.9 カ月、HR：0.85［98.77% CI：0.611～1.173］、p=0.202）。非比例ハザード性を示す Kaplan-Meier 曲線の交差が認められたが、HR が 0.85 であったことから、SoC 群と比較して T＋D 群が優れている傾向が示された。これは、12 カ月以降の生存割合の結果からも裏付けられ、生存割合は 18 カ月時点で T＋D 群 42.4%、SoC 群 33.6%、24 カ月時点で T＋D 群 35.4%、SoC 群 22.7%であった。
- PD-L1 TC≥25%主要有効性解析対象集団において、SoC 群と比較して T＋D 群で PFS（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）の延長は認められなかった（PFS の中央値：T＋D 群 3.9 カ月、SoC 群 5.4 カ月、HR：1.05［99.5% CI：0.722～1.534、p=0.705］）。しかし、APF12 は SoC 群（14.3%）と比較して T＋D 群（25.8%）で高く、主要評価項目である OS の解析で認められた、特定の患者集団における長期のベネフィットを支持する結果であった。
- PD-L1 TC≥25%主要有効性解析対象集団において、SoC 群と比較して D 群で臨床的に意味のある OS の延長が認められたが、統計学的に有意ではなかった（OS の中央値：D 群 16.3 カ月、SoC 群 12.9 カ月、HR：0.76［97.54% CI：0.564～1.019、p=0.036］）。他の PD-1/PD-L1 単剤療法と化学療法との比較でみられたように、非比例ハザード性を示す Kaplan-Meier 曲線の交差が認められたが、HR が 0.76 であったことから、SoC 群と比較して D 群で OS が延長する傾向が示された。これは、12 カ月以降の生存割合が、SoC 群と比較して D 群で高いことからも裏付けられた。
- 安全性の結果は、デュルバルマブ及びデュルバルマブとトレメリムマブ併用の既知の安全性プロファイルと一致しており、これらの患者集団で許容できる、管理可能な安全性プロファイルであることが示された。

2.7.3.2.2.3 第 III 相試験：NEPTUNE 試験（参考資料）

NEPTUNE 試験の全般的な結論を以下に示した。試験デザインの特徴、患者集団及び試験結果の解釈に用いた統計手法の詳細については、NEPTUNE 試験の治験総括報告書及び個々の試験のまとめ 2.7.6 項を参照のこと。

結論：

- bTMB≥20 主要有効性解析対象集団（129 例）において、治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して、デュルバルマブとトレメリムマブの併用で臨床的に意味のある OS の延長が認められ、T＋D 群で死亡リスクが 29%減少した。しかし、bTMB≥20 解析対象集団の例数（T＋D 群 69 例、SoC 群 60 例）は少なく、検出力不足のため統計学的に有意ではなかった（HR：0.71、95% CI：0.485～1.045、p=0.0808）。
  - 24 カ月時点の生存割合の推定値は、T＋D 群 26.1%、SoC 群 13.6%であり、T＋D 群で長期の持続的な効果が示された。
- bTMB≥20 解析対象集団における副次的評価項目の解析では、SoC 群と比較して T＋D 群で PFS（治験担当医師による評価）の延長が認められ（HR：0.77）、OS の結果と一貫していた。ORR は、SoC 群（43.3%）と比較して T＋D 群（27.5%）で低かったが、DoR の中央値は T＋D 群で 11.6 カ月、SoC 群で 4.2 カ月であり、12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合は T＋D 群で 44.4%、SoC 群で 9.5%であった。PFS2 は SoC 群と比較して T＋D 群で延長していた（HR：0.72、95% CI：0.494～1.058）。
- 全体として、デュルバルマブとトレメリムマブの併用は忍容性が良好であり、管理可能な安全性プロファイルであることが示された。本試験でみられた安全性プロファイルは、デュルバルマブとトレメリムマブ併用の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、評価資料とした POSEIDON 試験の FAS（全患者集団における有効性を支持）及び PD-L1 解析対象集団（各有効成分の作用を支持）における結果の要約を示した（2.7.3.3.1 項及び 2.7.3.3.2 項参照）。

参考資料とした MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験については、主要有効性解析対象集団の結果の要約を 2.7.3.3.3 項に示した。

2.7.3.3.1 POSEIDON 試験の被験者背景

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

年齢の中央値は 64 歳（範囲：27～87 歳）であり、約 47%の患者が 65 歳以上であった。患者の多くは男性（76.0%）及び白人（55.9%）で、約 3 分の 1 はアジア人（34.6%）であった。本患者集団で予想されていたとおり、大半の患者は喫煙者又は元喫煙者（78%）であり、喫煙未経験者は 21.9%であった[2]。適格性基準に従い、組入れ時点で正常な活動性（ECOG PS 0：33.4%）又は制限された活動性（ECOG PS 1：66.5%）を示し[3]、組入れ時点の病期は IVA 期（50.0%）又は IVB 期（49.6%）であった[4]。ほとんどの患者は PD-L1 TC<50%であった。非扁平上皮型の NSCLC は 62.9%、扁平上皮型は 36.9%であった[5]。ベースライン時の脳／中枢神経系転移は、患者の

[2] 1 例は喫煙有無が不明であった。
[3] 1 例はベースライン時の ECOG 状態が不明であった。
[4] IIIA 期 1 例、IIIB 期 2 例、病期不明 1 例が含まれていた。
[5] 2 例は組織型がその他又は不明であった。

10.5%で報告された。重要な治験実施計画書からの逸脱の全体の頻度は低く（<3%）、全般的な治験の実施や結果の解釈に影響を及ぼさないものと考えられた。

D + SoC 群及び SoC 群と比較して、T + D + SoC 群で女性患者の割合（T + D + SoC 群 20.4%、D + SoC 群 25.1%、SoC 群 26.4%、以下同順）、アジア人の割合（29.3%、36.4%、38.0%）、及び喫煙未経験者の割合（17.5%、24.9%、23.4%）が低く、数値的に投与群間で差がみられたが、これらの差は全体の結果に影響を及ぼさなかったと判断した（2.7.3.3.2.2.1 項参照）。

POSEIDON 試験の被験者背景の詳細は、個々の試験のまとめ 2.7.6 項及び POSEIDON 試験の治験総括報告書 10 項を参照のこと。

2.7.3.3.2 POSEIDON 試験の有効性の結果の要約

本項では、申請効能・効果の裏付けとなるトレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法の有効性に関する臨床データを示す。評価資料とした POSEIDON 試験と参考資料とした MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験は投与レジメン及び試験デザインが異なるため、併合解析は実施していない。

2.7.3.3.2.1 多重検定手順

第一種の過誤率を 5%（両側）に厳密に制御するため、2 つの主要評価項目及び多重検定手順に含まれる副次的評価項目を通じて、ゲートキーピング法による多重検定手順を用いた。

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

中間解析及び最終解析に割り当てる有意水準は、O'Brien Fleming 型の Lan DeMets 法によるアルファ消費関数を用いて調整した（Lan and DeMets 1983）。中間解析に割り当てる有意水準は、解析時点で利用可能な情報量、すなわち中間解析時点の実際の PFS イベント数及び OS イベント数、イベント発現割合に基づき決定した。中間解析及び最終解析に割り当てる Lan DeMets（O'Brien Fleming 型）消費関数は、OS 及び PFS に対して、それぞれ算出した。

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

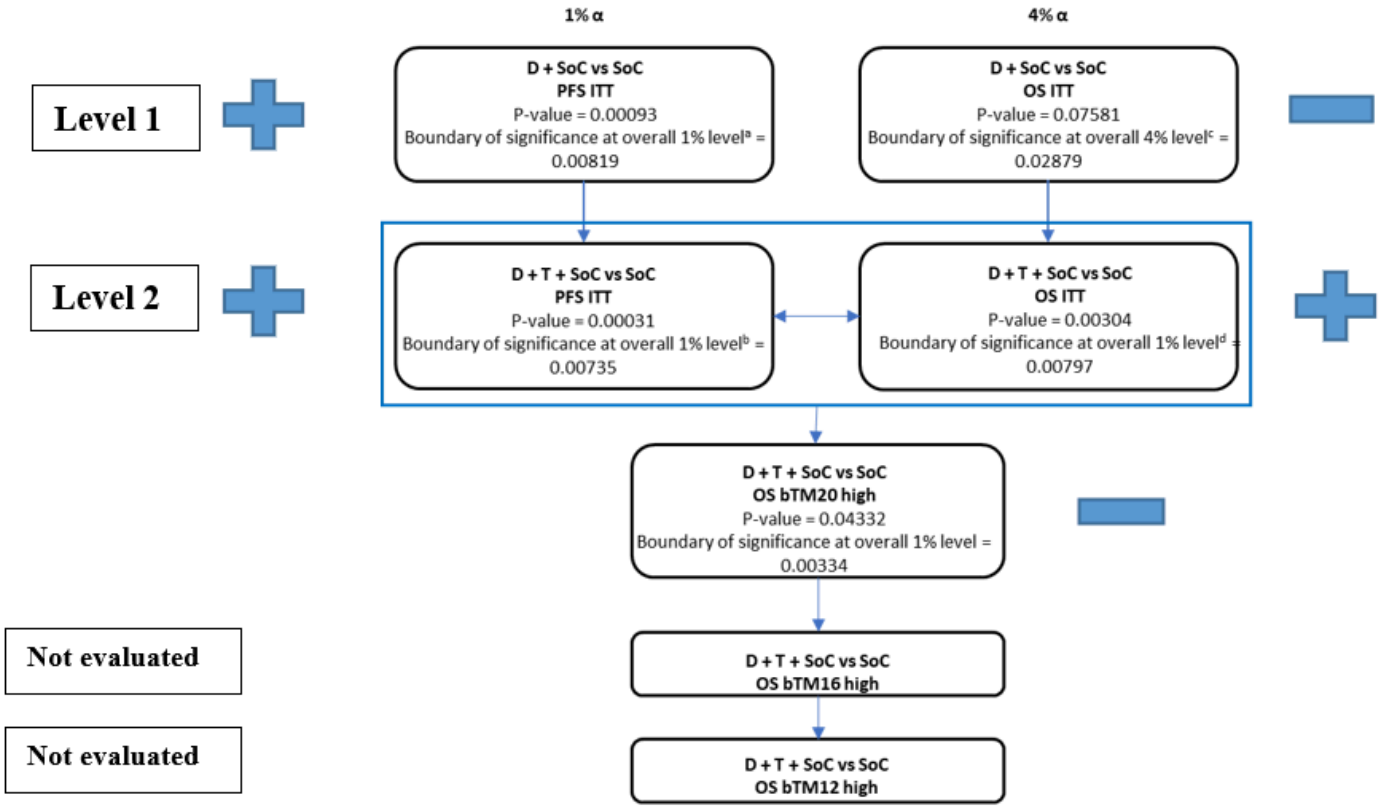
- 主要評価項目の PFS の解析が有意であった場合、有意水準 1%を重要な副次的評価項目の PFS の比較（T + D + SoC 群 vs SoC 群、図 1）に再利用することが可能であった。
- 主要評価項目の OS の解析が有意であった場合は、有意水準 4%を重要な副次的評価項目の OS の比較（T + D + SoC 群 vs SoC 群、図 1）に再利用することが可能であった。
- 重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群の PFS の比較が有意であった場合、有意水準 1%を重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較に再利用することが可能であった。

- 重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較が有意であった場合、有意水準 4%を重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群の PFS の比較に再利用することが可能であった。
- 重要な副次的評価項目である T + D + SoC 群と SoC 群との PFS 及び OS の比較がいずれも有意であった場合、利用可能な有意水準を bTMB≥20 解析対象集団での T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較に再利用することが可能であった。当該比較が有意であった場合、利用可能な有意水準を bTMB≥16 解析対象集団での T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較に再利用することが可能であった。さらに当該比較が有意であった場合、利用可能な有意水準を bTMB≥12 解析対象集団での T + D + SoC 群と SoC 群の OS の比較に再利用することが可能であった。

詳細は、統計解析計画書 4.2.1 項（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9）を参照のこと。

多重検定手順の評価項目及び多重検定手順に基づいた試験結果を図 2 に示す。

図 2　　多重検定手順に基づいた試験結果



[a,b,c,d] Based on a Lan and DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events observed.
bTMB20, blood tumor mutational burden ≥20 mut/Mb; bTMB16, blood tumor mutational burden ≥16 mut/Mb; bTMB12, blood tumor mutational burden ≥12 mut/Mb; D, durvalumab; ITT, intent-to-treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

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

結論：

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

2.7.3.3.2.2 FAS における全生存期間

POSEIDON 試験では、FAS における T + D + SoC 群と SoC 群との OS の比較を重要な副次的評価項目とした（表 5 及び図 3）。

DCO（2021 年 3 月 12 日）時点で、FAS において合計 675 例中 536 例（発現割合 79.4%）が死亡し、投与群別では T + D + SoC 群 251 例（74.3%）、SoC 群 285 例（84.6%）であった。OS の最終解析は、事前に規定した T + D + SoC 群と SoC 群の比較における統計学的有意性の基準を満

たした（有意水準両側 0.797%：FAS の T + D + SoC 群と SoC 群との PFS の比較で有意となった検定結果から再利用した 1%に対する有意水準）（2.7.3.3.2.1 項参照）。

無作為化された患者のうち、DCO 時点で生存状況の追跡調査を継続中の患者は T + D + SoC 群で 80 例（23.7%）、SoC 群で 40 例（11.9%）であった（表 5）。打ち切り例における追跡調査期間の中央値は 3 投与群全体で 34.89 カ月（範囲：0.0～44.5）であり、T + D + SoC 群で 35.09 カ月（範囲：1.5～43.9）、SoC 群で 34.18 カ月（範囲：0～43.9）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.2.1 参照）。

FAS において、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で統計学的に有意な OS の延長が認められ（HR：0.77、95% CI：0.650～0.916、p=0.00304）、死亡のリスクが平均 23%低下した（表 5）。

OS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 14.0 カ月、SoC 群で 11.7 カ月であり、T + D + SoC 群で 2.3 カ月長かった。FAS（主要解析）における SoC 群の結果は想定されたとおりであり、OS の中央値は公表された臨床データと一貫していた（Hellman et al [CheckMate-227] 2019、Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021、Reck et al [ESMO] 2014）。

OS の Kaplan-Meier 曲線において、無作為割付け後約 3 カ月の時点から SoC 群と比較して T + D + SoC 群に優位な分岐が確認され、約 10 カ月の時点で明確な乖離が認められるようになった（図 3）。曲線の乖離が遅いことから、非比例ハザード性の存在が示唆された（p=0.039）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.2.1 参照）。したがって、OS の HR はベネフィットの平均的な推定値として解釈すべきであり、複数の時点における生存割合及び持続的な奏効により全体的な臨床的ベネフィットがさらに示されている。10 カ月以降、乖離は投与期間を通して持続し、これは 12 カ月、18 カ月、24 カ月、36 カ月時点の生存割合が SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値的に高いことからも裏付けられた。T + D + SoC 群及び SoC 群の各時点の生存割合は、12 カ月でそれぞれ 54.8%及び 49.1%、同様に 18 カ月で 41.3%及び 34.1%、24 カ月で 32.9%及び 22.1%、36 カ月で 25.3%及び 13.3%であった（表 5）。

表 5　　POSEIDON 試験における全生存期間（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	Number (%) of patients	
	T + D + SoC (N = 338)	SoC (N = 337)
HR [a,b], D + T + SoC vs SoC	0.77	
95% CI for HR	0.650, 0.916	
2-sided p-value [c]	0.00304	
Death, n (%)	251 (74.3)	285 (84.6)
Censored patients, n (%)	87 (25.7)	52 (15.4)
Still in survival follow-up [d]	80 (23.7)	40 (11.9)
Terminated prior to death [e]	7 (2.1)	12 (3.6)
Lost to follow-up	2 (0.6)	2 (0.6)
Withdrawn consent	5 (1.5)	10 (3.0)
Other	0	0
Median OS (months) [f] (95% CI) [h]	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)
OS rate at 12 months (%) [f] (95% CI) [h]	54.8 (49.3, 60.0)	49.1 (43.6, 54.4)
OS rate at 18 months (%) [f] (95% CI) [h]	41.3 (36.0, 46.5)	34.1 (29.0, 39.2)

表 5　　POSEIDON 試験における全生存期間（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	Number (%) of patients	
	T + D + SoC (N = 338)	SoC (N = 337)
OS rate at 24 months (%) [f] (95% CI) [h]	32.9 (27.9, 37.9)	22.1 (17.8, 26.8)
OS rate at 36 months (%) [f] (95% CI) [h]	25.3 (20.8, 30.2)	13.3 (9.8, 17.4)

[a] The HR and CI are estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] A HR <1 favors T + D + SoC chemotherapy to be associated with a longer OS than SoC chemotherapy alone.

[c] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[d] Includes patients known to be alive at data cutoff.

[e] Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

[f] Calculated using Kaplan-Meier technique.

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

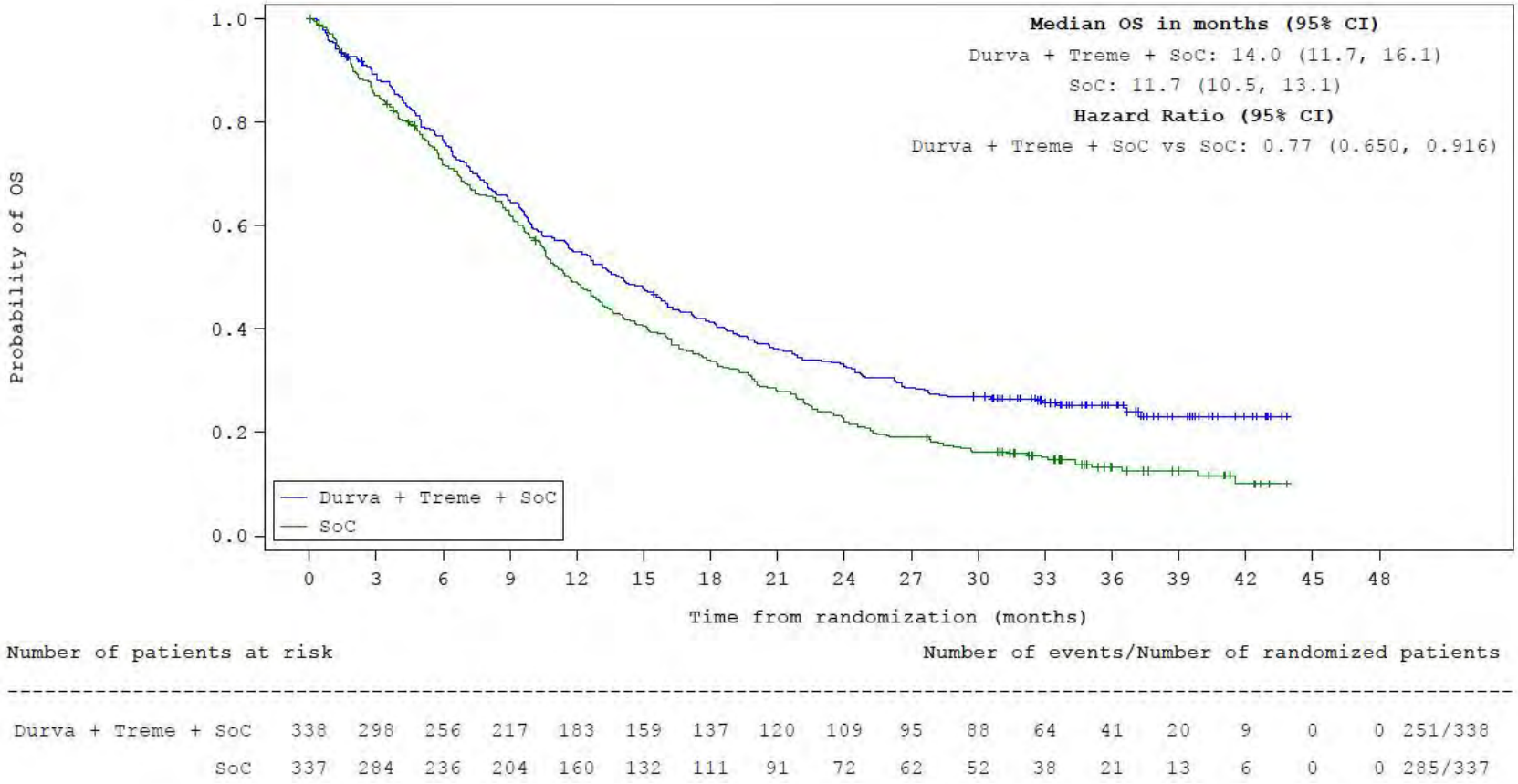
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

Data cutoff: 12MAR2021.

CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.1 から引用

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



+ indicates a censored observation.
Data cutoff: 12MAR2021.
CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; OS, overall survival; SoC, standard of care chemotherapy; T/Treme, tremelimumab; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.1.1 から引用

2.7.3.3.2.2.1 全生存期間の感度解析（FAS）

OS の感度解析は、病期（IVA 期 vs IVB 期）、組織型（非扁平上皮 vs 扁平上皮）、PD-L1 発現状態（TC≥50% vs TC<50%）の電子症例報告書（eCRF）から得られる層別変数で調整して実施した。感度解析の結果、HR の推定値は 0.79（95% CI：0.667～0.940、p=0.008）であり、主要解析の結果と一貫していた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.3 参照）。

解析には 2 つの多変量 cox モデルを用いた。モデル 1 は投与と層別因子のみで調整し、モデル 2 は投与と層別因子及び事前に規定した追加の共変量（無作為割付け時の年齢［65 歳未満 vs 65 歳以上］、性別［男性 vs 女性］、喫煙歴［喫煙者、元喫煙者、喫煙未経験者］及び人種［アジア人 vs アジア人以外］）で調整した。結果は、概して主要解析の結果と一貫していた（モデル 1 の HR：0.78［95% CI：0.658～0.925］、モデル 2 の HR：0.76［95% CI：0.635～0.903］）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.4 参照）。

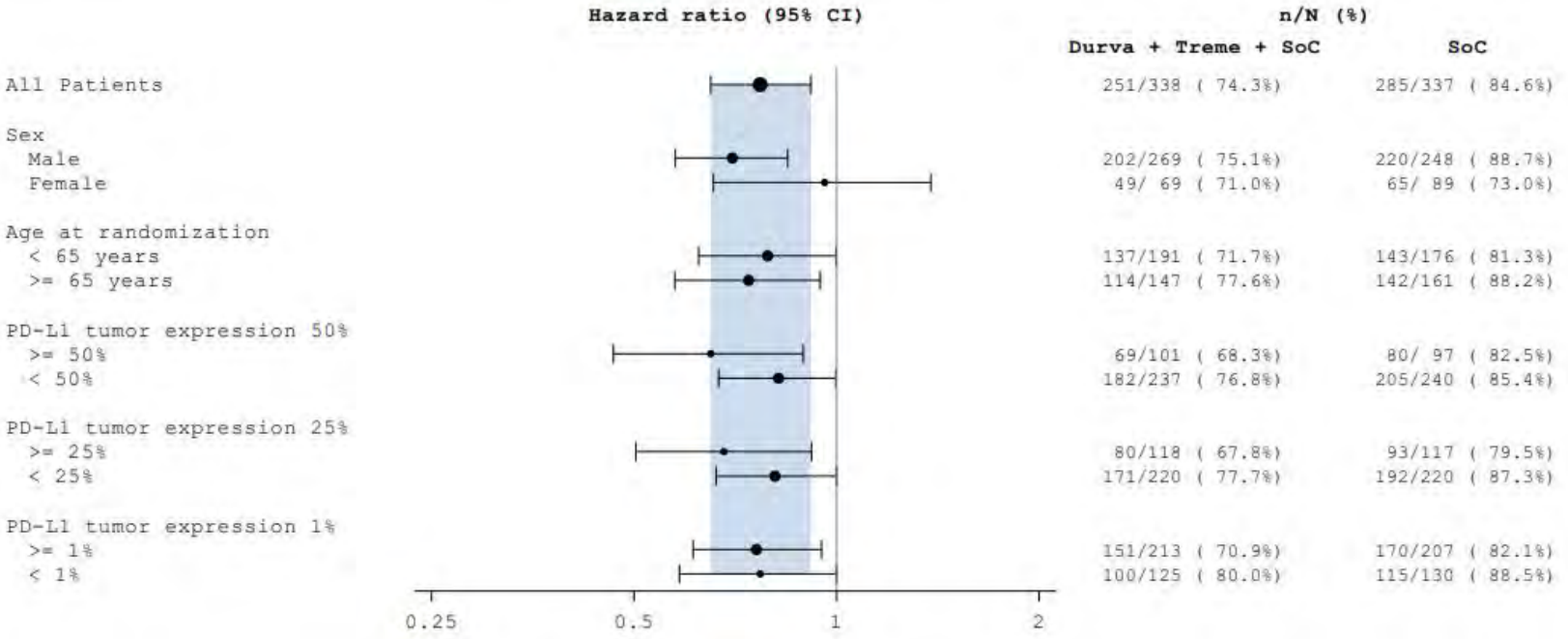
非比例ハザード性の影響を評価するため、3 つのコンポーネントを用いた感度解析及び主要解析と同じ層別因子を用いた層別化 max-combo 検定を行った。さらに、曲線下面積アプローチの Restricted mean survival time（RMST）を行った（Fleming and Harrington 2005、Karrison 2016）。これらの解析の結果は、概して主要解析の結果と一貫していた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.7.1 及び表 14.2.2.7.2 参照）。

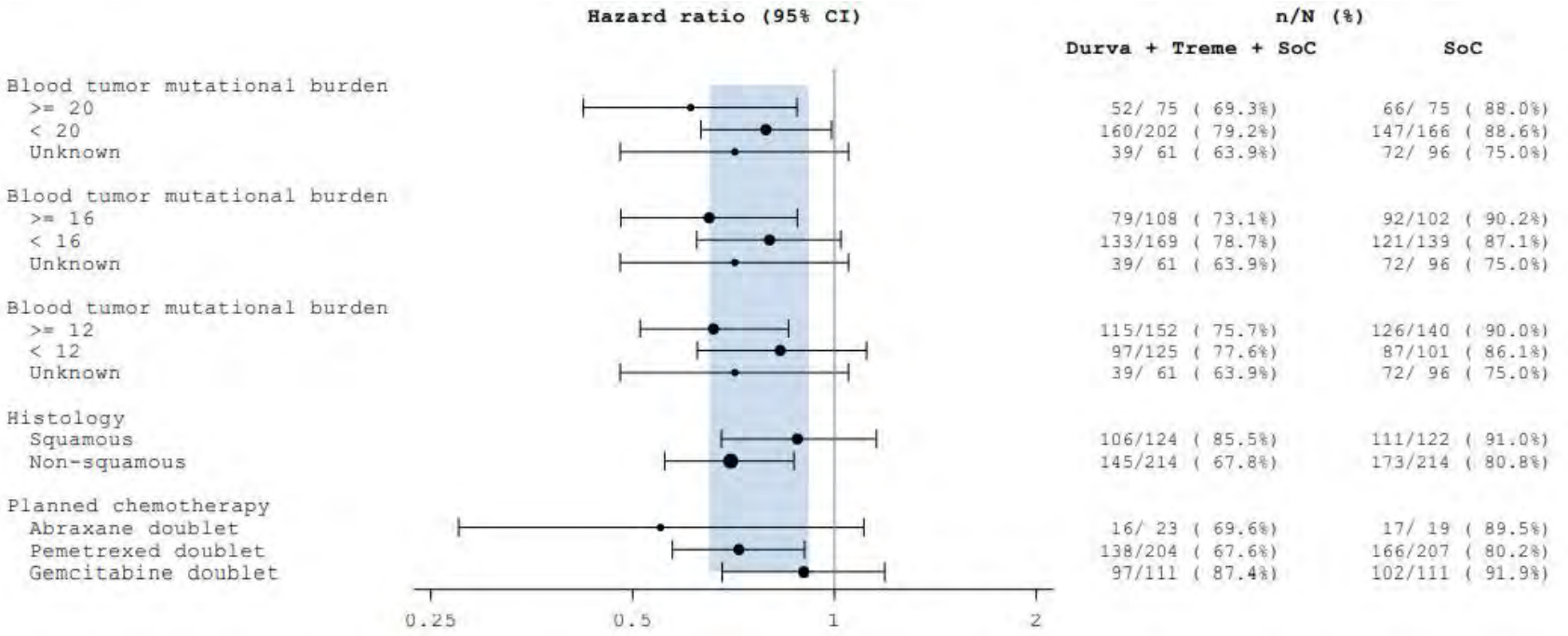
2.7.3.3.2.2.2 全生存期間のサブグループ解析（FAS）

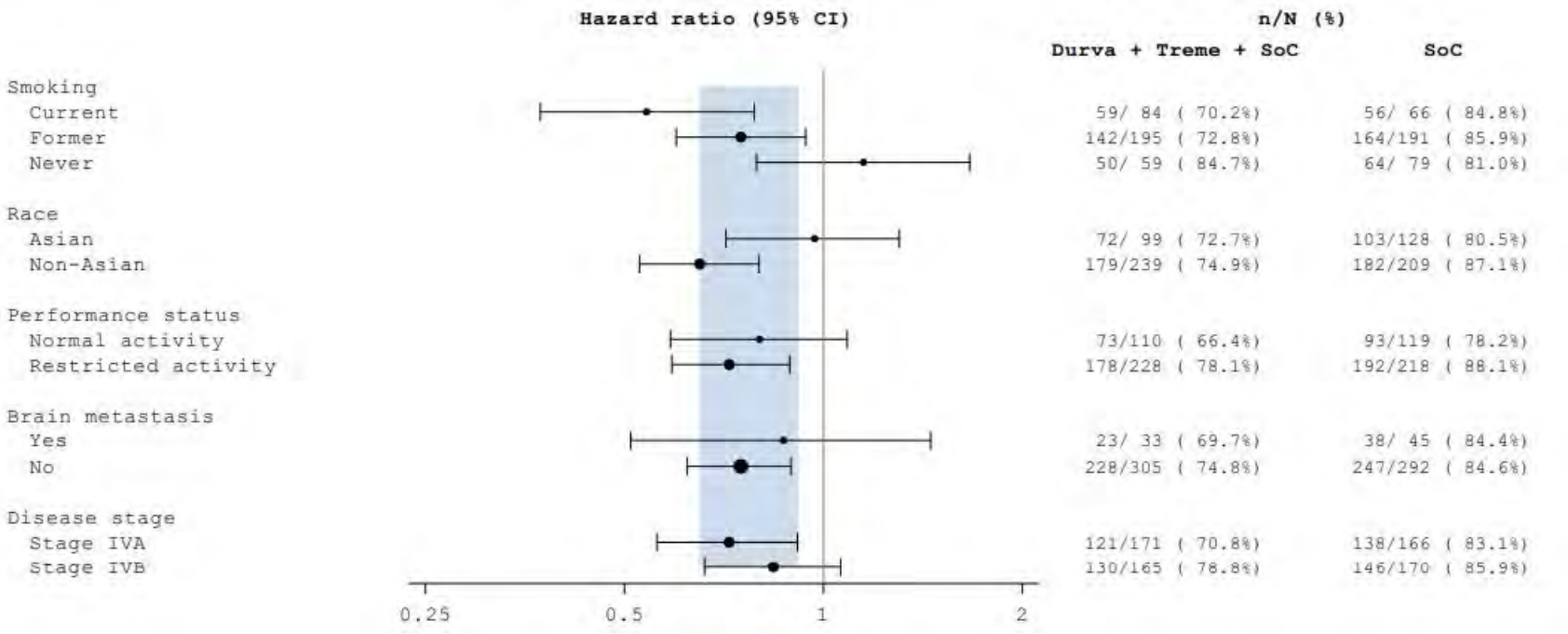
本試験では各サブグループの評価のための患者数を設定しておらず、サブグループ解析に対する多重性の調整は実施していない。そのため、各サブグループの患者数及びイベント数が少なく、点推定値の不確実性が大きいこと及び CI の幅が広いことを考慮すると、サブグループ解析結果の解釈には注意が必要である。

事前に規定したサブグループでの OS の解析結果は、喫煙未経験者を除き、主要解析の結果と一貫していた（図 4）。ただし、喫煙未経験者のサブグループの患者数が少なく、信頼区間の幅が広く 1 を含んでいるため、結果の解釈には注意が必要である。PD-L1 発現が重要な確立された免疫バイオマーカー（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）であることを考慮し、事前に規定したサブグループには PD-L1 発現状態に基づくサブグループ（PD-L1 TC 50%、25%及び 1%）も含めた。PD-L1 発現状態に基づく全てのサブグループの OS の結果は、主要解析の結果と一貫していた。

図 4　　POSEIDON 試験における全生存期間のサブグループ別のフォレストプロット（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）




Hazard ratio (95% CI)
n/N (%)
Durva + Treme + SoC
SoC
Blood tumor mutational burden
>= 20 52/ 75 (69.3%) 66/ 75 (88.0%)
< 20 160/202 (79.2%) 147/166 (88.6%)
Unknown 39/ 61 (63.9%) 72/ 96 (75.0%)
Blood tumor mutational burden
>= 16 79/108 (73.1%) 92/102 (90.2%)
< 16 133/169 (78.7%) 121/139 (87.1%)
Unknown 39/ 61 (63.9%) 72/ 96 (75.0%)
Blood tumor mutational burden
>= 12 115/152 (75.7%) 126/140 (90.0%)
< 12 97/125 (77.6%) 87/101 (86.1%)
Unknown 39/ 61 (63.9%) 72/ 96 (75.0%)
Histology
Squamous 106/124 (85.5%) 111/122 (91.0%)
Non-squamous 145/214 (67.8%) 173/214 (80.8%)
Planned chemotherapy
Abraxane doublet 16/ 23 (69.6%) 17/ 19 (89.5%)
Pemetrexed doublet 138/204 (67.6%) 166/207 (80.2%)
Gemcitabine doublet 97/111 (87.4%) 102/111 (91.9%)
0.25
0.5
1
2



All patients: same model as in the main analysis while the hazard ratio and 95% CI for each subgroup level are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties.

A hazard ratio <1 favors Durva + Treme + SoC to be associated with a longer overall survival than SoC alone.

Size of the circles is proportional to the number of events.

The grey band represents the 95% confidence interval for the primary analysis hazard ratio.

Data cutoff: 12MAR2021.

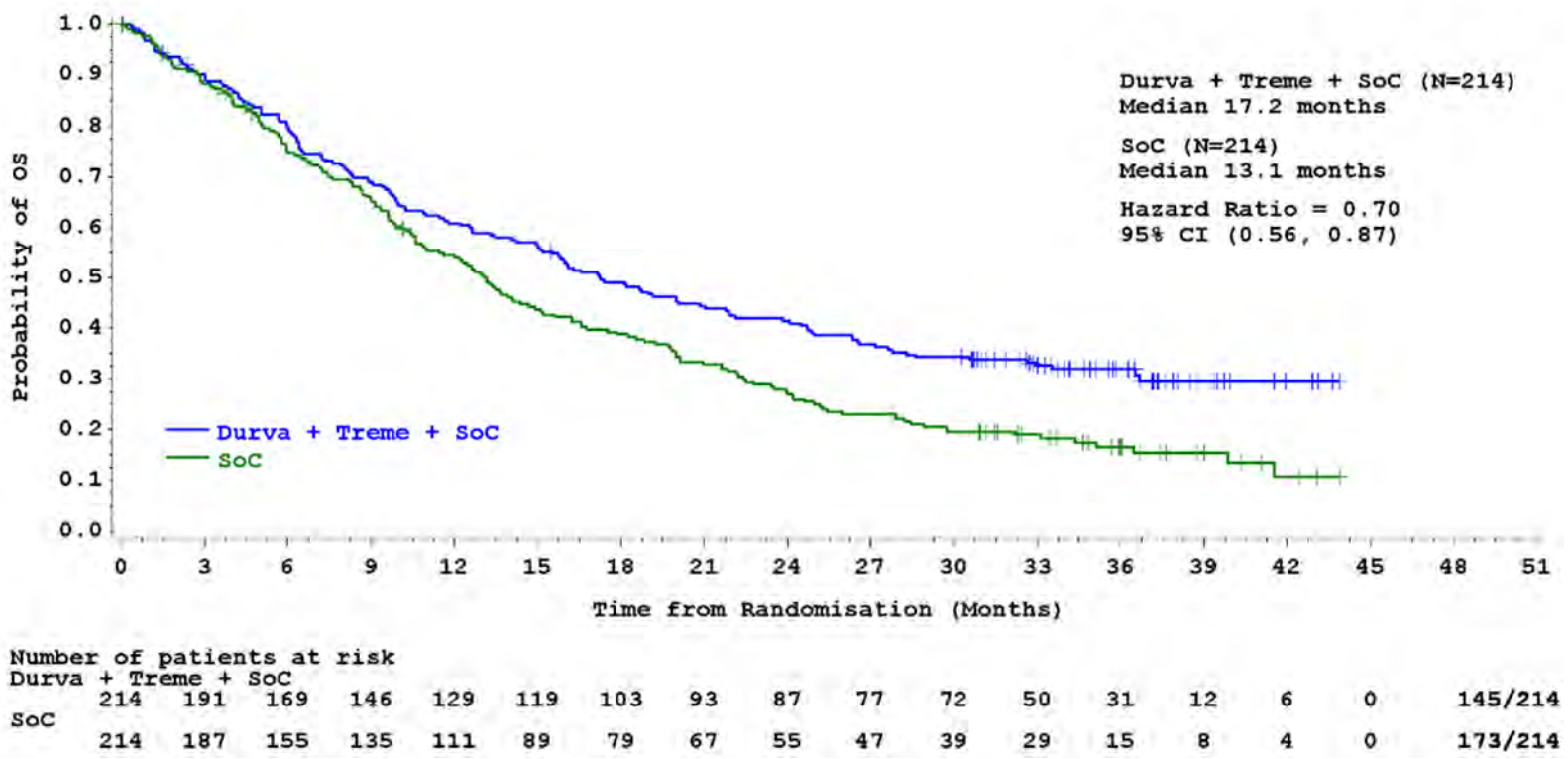
CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; PD-L1, programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy T/Treme, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.5.1 から引用

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

POSEIDON 試験がデザインされた時点で組織型に基づき患者を組み入れた比較試験が数試験実施中であったが（KEYNOTE-189 [non-squamous］；KEYNOTE-407 [squamous]）、POSEIDON 試験では組織型に関係なく患者を組み入れた（CHECKMATE-227、CHECKMATE-9LA 試験と類似）。組織型別の OS の結果は、扁平上皮癌及び非扁平上皮癌患者ともに HR が 1 未満であり、扁平上皮癌患者（HR：0.88、95% CI：0.678～1.155）と比較して非扁平上皮癌患者（HR：0.70、95% CI：0.558～0.870）でより良好であった（図 5 及び図 6）。

図 5　　非扁平上皮型の患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



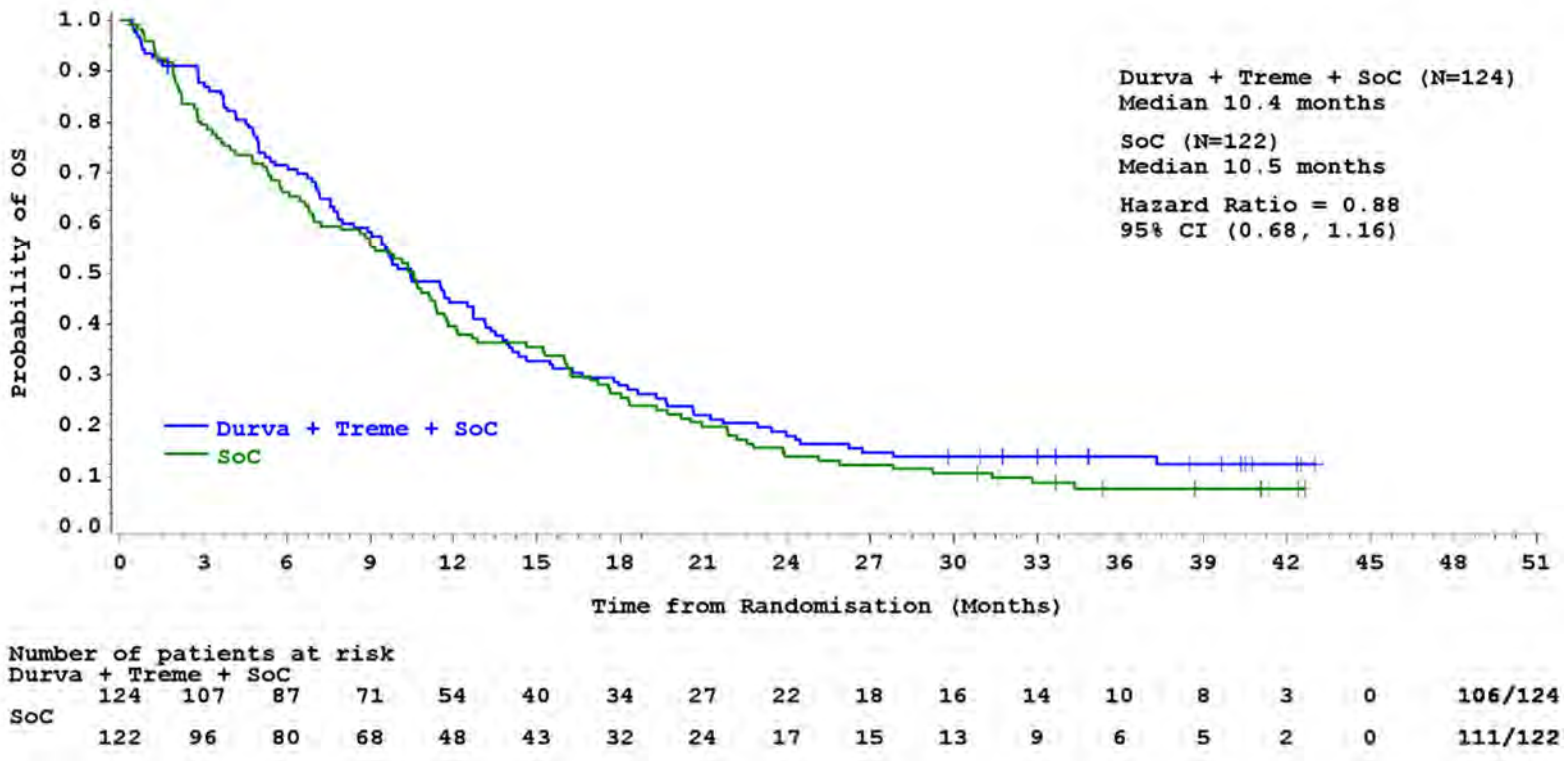
+ indicates a censored observation.　The hazard ratio and CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

CI Confidence interval; Durva Durvalumab; OS Overall survival; SoC Standard-of-care chemotherapy; Treme Tremelimumab.

Data cutoff: 12 March 2021.

社内資料から引用

図 6　　扁平上皮型の患者における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



+ indicates a censored observation.　The hazard ratio and CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

CI Confidence interval; Durva Durvalumab; OS Overall survival; SoC Standard-of-care chemotherapy; Treme Tremelimumab.

Data cutoff: 12 March 2021.

社内資料から引用

2.7.3.3.2.2.3 PD-L1 解析対象集団における全生存期間

POSEIDON 試験では、PD-L1 TC<50%、PD-L1 TC<25%、PD-L1 TC<1%解析対象集団における T + D + SoC 群と SoC 群との OS の比較を副次的評価項目とした。全ての PD-L1 解析対象集団において、OS は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で優れていた（HR<1）（表 6、図 7、図 8 及び図 9）。HR は、PD-L1 TC<50%解析対象集団で 0.82（95% CI：0.673～1.006）、PD-L1 TC<25%解析対象集団で 0.83（95% CI：0.674～1.020）、PD-L1 TC<1%解析対象集団で 0.75（95% CI：0.568～0.980）であった。

表 6　　POSEIDON 試験における全生存期間（FAS、PD-L1 解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	Number (%) of patients							
Analysis set	Full analysis set		PD-L1 TC <50%		PD-L1 TC <25%		PD-L1 TC <1%	
	T + D + SoC (N = 338)	SoC (N = 337)	T + D + SoC (N = 237)	SoC (N = 240)	T + D + SoC (N = 220)	SoC (N = 220)	T + D + SoC (N = 125)	SoC (N = 130)
HR, D + T + SoC vs SoC [a, b]	0.77		0.82		0.83		0.75	
95% CI for HR	0.650, 0.916		0.673, 1.006		0.674, 1.020		0.568, 0.980	
2-sided p-value	0.00304 [c]		0.057 [d]		0.077 [d]		0.035 [d]	
Death, n (%)	251 (74.3)	285 (84.6)	182 (76.8)	205 (85.4)	171 (77.7)	192 (87.3)	100 (80.0)	115 (88.5)
Censored patients, n (%)	87 (25.7)	52 (15.4)	55 (23.2)	35 (14.6)	49 (22.3)	28 (12.7)	25 (20.0)	15 (11.5)
Still in survival follow-up [e]	80 (23.7)	40 (11.9)	49 (20.7)	26 (10.8)	43 (19.5)	20 (9.1)	21 (16.8)	10 (7.7)
Terminated prior to death [f]	7 (2.1)	12 (3.6)	6 (2.5)	9 (3.8)	6 (2.7)	8 (3.6)	4 (3.2)	5 (3.8)
Lost to follow-up	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (1.6)	0
Withdrawn consent	5 (1.5)	10 (3.0)	4 (1.7)	7 (2.9)	4 (1.8)	6 (2.7)	2 (1.6)	5 (3.8)
Other	0	0	0	0	0	0	0	0
Median OS (months) [g] (95% CI) [g]	14.0 (11.7, 16.1)	11.7 (10.5, 13.1)	13.3 (10.3, 15.7)	12.0 (10.6, 14.1)	13.1 (10.0, 15.5)	12.2 (10.6, 14.4)	12.7 (9.9, 15.5)	11.0 (8.7, 12.7)
Survival rate at 12 months (%) [g] (95% CI) [g]	54.8 (49.3, 60.0)	49.1 (43.6, 54.4)	53.1 (46.5, 59.2)	50.2 (43.7, 56.4)	52.6 (45.7, 59.0)	50.8 (43.9, 57.3)	53.3 (44.1, 61.6)	46.1 (37.2, 54.5)
Survival rate at 18 months (%) [g] (95% CI) [g]	41.3 (36.0, 46.5)	34.1 (29.0, 39.2)	39.7 (33.5, 45.9)	34.2 (28.2, 40.3)	38.2 (31.8, 44.7)	33.9 (27.6, 40.2)	37.0 (28.6, 45.5)	27.5 (20.0, 35.5)
Survival rate at 24 months (%) [g] (95% CI) [g]	32.9 (27.9, 37.9)	22.1 (17.8, 26.8)	29.8 (24.1, 35.8)	22.5 (17.4, 28.1)	28.0 (22.2, 34.1)	21.6 (16.4, 27.4)	23.9 (16.8, 31.7)	17.8 (11.7, 25.0)
Survival rate at 36 months (%) [g] (95% CI) [g]	25.3 (20.8, 30.2)	13.3 (9.8, 17.4)	22.6 (17.4, 28.2)	12.3 (8.3, 17.0)	21.5 (16.2, 27.3)	10.5 (6.7, 15.3)	19.8 (13.3, 27.2)	8.6 (4.4, 14.4)

[a] The HR and CI are estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] A HR <1 favors T + D + SoC chemotherapy to be associated with a longer OS than SoC chemotherapy alone.

[c] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[d] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[e] Includes patients known to be alive at data cutoff.

[f] Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

[g] Calculated using Kaplan-Meier technique.

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

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1. PD-L1 defining patient population was based on eCRF data.

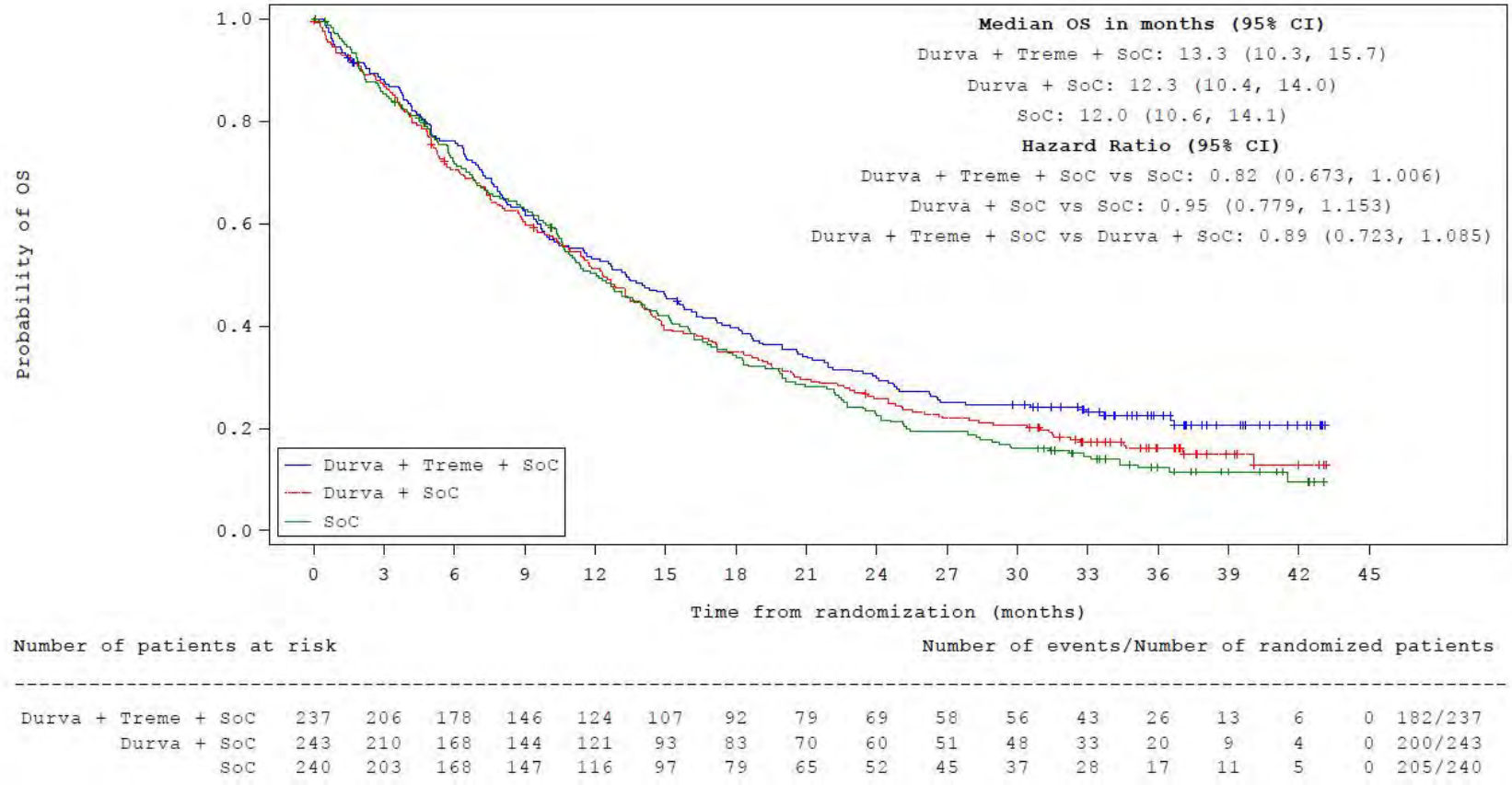
Data cutoff: 12MAR2021.

OS in the full analysis set is also presented for context of the PD-L1 analysis sets.

CI, confidence interval; D, durvalumab; eCRF, electronic case report form; HR, hazard ratio; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.1、表 14.2.2.1.2、表 14.2.2.1.3、表 14.2.2.1.4 から引用

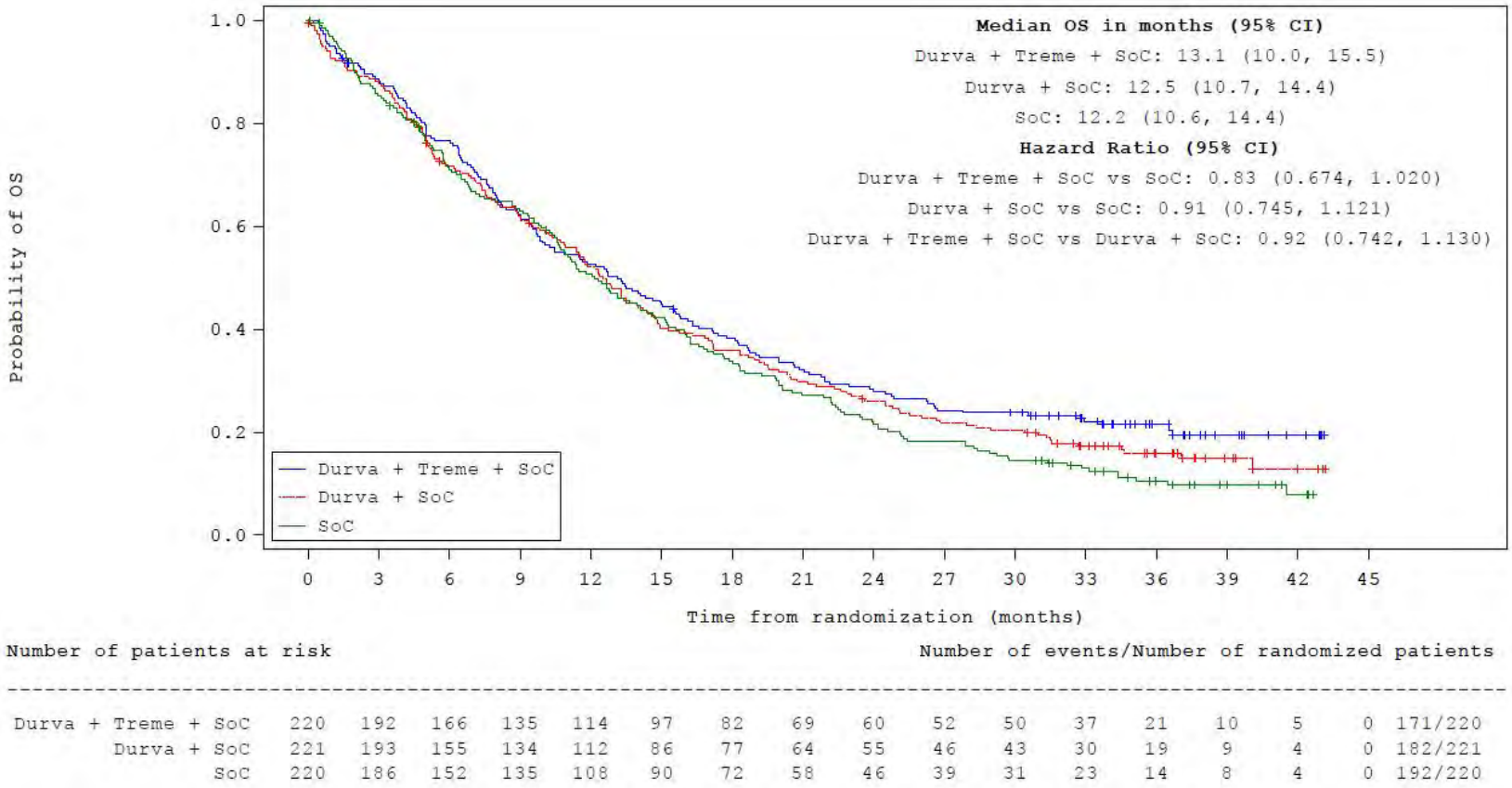
図 7　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 TC<50%解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



Number of patients at risk																Number of events/Number of randomized patients
Durva + Treme + SoC	237	206	178	146	124	107	92	79	69	58	56	43	26	13	6	0	182/237
Durva + SoC	243	210	168	144	121	93	83	70	60	51	48	33	20	9	4	0	200/243
SoC	240	203	168	147	116	97	79	65	52	45	37	28	17	11	5	0	205/240

+ indicates a censored observation.
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1. PD-L1 defining patient population is based on eCRF data.
Data cutoff: 12MAR2021.
CI, confidence interval; Durva, durvalumab; eCRF, electronic case report form; OS, overall survival; PD-L1; programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy; TC, tumor cells; Treme, tremelimumab; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.2 から引用

図 8　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 TC<25%解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



+ indicates a censored observation.

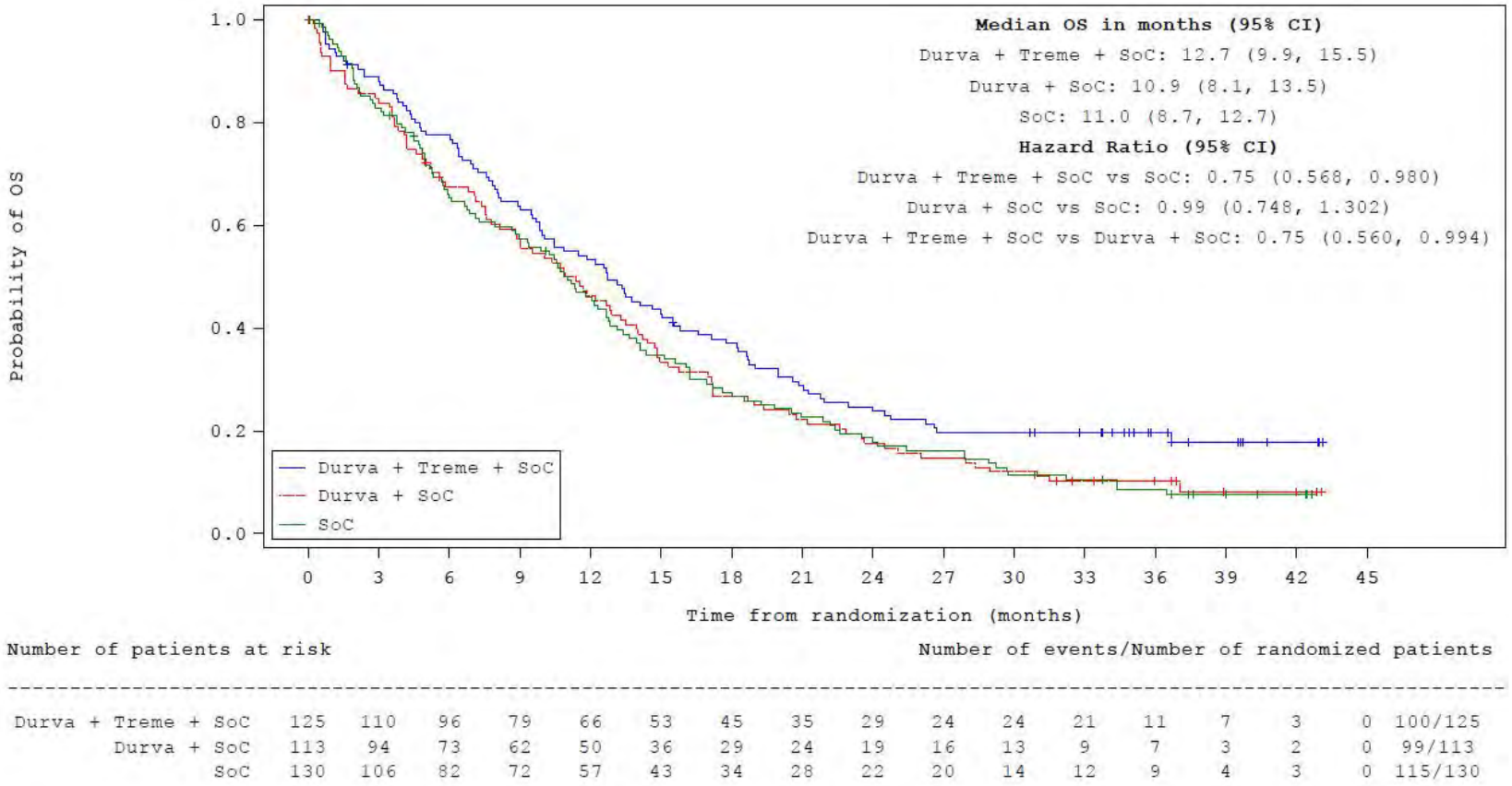
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1. PD-L1 defining patient population is based on eCRF data.

Data cutoff: 12MAR2021.

CI, confidence interval; Durva, durvalumab; eCRF, electronic case report form; OS, overall survival; PD-L1; programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy; TC, tumor cells; Treme, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.4 から引用

図 9　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 TC<1%解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1. PD-L1 defining patient population is based on eCRF data.
Data cutoff: 12MAR2021.

CI, confidence interval; Durva, durvalumab; eCRF, electronic case report form; OS, overall survival; PD-L1; programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy; TC, tumor cells; Treme, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.3 から引用

2.7.3.3.2.3 FAS における無増悪生存期間

POSEIDON 試験では、T + D + SoC 群と SoC 群との PFS の比較を重要な副次的評価項目とした。FAS における、RECIST 1.1 に基づく独立中央評価による PFS の結果を表 7 に示した。APF12 は POSEIDON 試験の副次的評価項目であり、この結果も本項に示した。

最終解析（DCO：2019 年 7 月 24 日）時点で、T + D + SoC 群及び SoC 群で合計 496 例に PFS イベントが認められた（発現割合 73.5%）（表 7）。PFS の最終解析は、事前に規定した T + D + SoC 群と SoC 群の比較における統計学的有意性の基準を満たした（有意水準両側 0.735%：FAS の D + SoC 群と SoC 群との PFS の比較で有意となった検定結果から再利用した 1%に対する有意水準）（2.7.3.3.2.1 項参照、多重検定手順）。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で統計学的に有意な PFS の延長が認められ（HR：0.72、95% CI：0.600～0.860、p=0.00031）、病勢進行（PD）又は死亡のリスクが 28%低下した。PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は SoC 群（4.8 カ月［95% CI：4.6～5.8］）と比較して、T + D + SoC 群（6.2 カ月［95% CI：5.0～6.5］）で長かった。打ち切り症例における追跡期間の中央値は、3 投与群全体で 10.33 カ月（範囲：0.0～23.1）であり、T + D + SoC 群で 11.99 カ月（範囲：0.0～23.1）、SoC 群で 5.55 カ月（範囲：0.0～22.8）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.8 参照）。

PFS の Kaplan-Meier 曲線において、無作為割付け後約 2 カ月の時点から SoC 群と比較して T + D + SoC 群に優位な分岐が認められた（図 10）。乖離は投与期間を通して持続し、これは APF12 の推定値からも裏付けられた。APF12 は、T + D + SoC 群で 26.6%、SoC 群で 13.1%であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 10%超高かった（表 7 及び図 10）。補足的な PFS の対数-対数プロットより、非比例ハザード性が示唆された（p=0.049）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.2.1 参照）。

表 7　POSEIDON 試験における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	Number (%) of patients	
	T + D + SoC (N = 338)	SoC (N = 337)
HR [a,b] vs D + T + SoC vs SoC	0.72	
95% CI [a]	0.600, 0.860	
2-sided p-value [c]	0.00031	
Total number of events, n (%) [d]	238 (70.4)	258 (76.6)
RECIST 1.1 progression	174 (51.5)	202 (59.9)
Death in the absence of progression	64 (18.9)	56 (16.6)
Censored patients, n (%)	100 (29.6)	79 (23.4)
Censored RECIST progression [e]	0	2 (0.6)
Censored death [f]	11 (3.3)	24 (7.1)
Progression-free at time of analysis	83 (24.6)	43 (12.8)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	4 (1.2)	9 (2.7)
Discontinued study	2 (0.6)	1 (0.3)
Median progression-free survival (months) [g] (95% CI) [g]	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
Progression-free survival rate at 12 months (%) [g] (95% CI) [g]	26.6 (21.7, 31.7)	13.1 (9.3, 17.6)

[a] The HR and CI are estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] A HR <1 favors T + D + SoC chemotherapy to be associated with a longer PFS than SoC chemotherapy alone.

[c] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[d] 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 or no baseline data and patient did not die within 2 visits of baseline.

[e] RECIST progression event occurred after 2 or more missed visits or within 2 visits of baseline without any evaluable visits or baseline data.

[f] Death occurred after 2 or more missed visits in the absence of progression.

[g] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

RECIST version 1.1 based on BICR assessment.

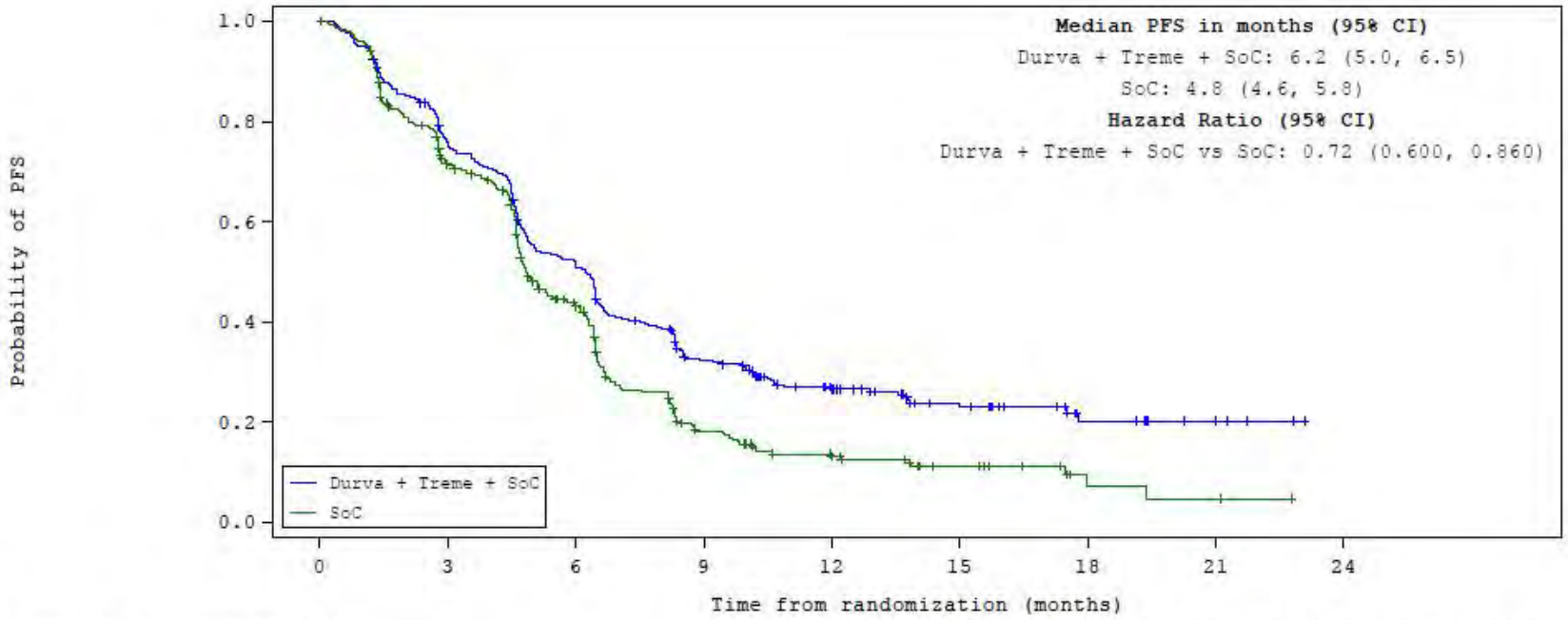
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

Data cutoff: 24JUL2019.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.1 から引用

図 10　　POSEIDON 試験における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



+ indicates a censored observation.
RECIST Version 1.1 based on BICR assessment.
Data cutoff: 24JUL2019.
BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T/Treme, tremelimumab; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.1.1 から引用

2.7.3.3.2.3.1 無増悪生存期間の感度解析

PFS 評価における潜在的なバイアスに対する PFS の結果の頑健性を評価するための感度解析を実施した。潜在的なバイアスには、評価時間バイアス、脱落バイアス、確認バイアス、及び eCRF から得た変数の利用が含まれる。PFS の感度解析の結果は主要解析の結果と一貫しており、PFS を用いて評価した治療効果推定の頑健性が示された（感度解析の HR の範囲：0.66～0.74）（表 8 及び図 11）。

解析には 2 つの多変量 cox モデルを用いた。モデル 1 は投与と層別因子のみで調整し、モデル 2 は投与と層別因子及び事前に規定した共変量で調整した。モデル 1 の HR は 0.71（95% CI：0.598～0.854）、モデル 2 の HR は 0.70（95% CI：0.585～0.845）であり、主要解析の結果と一貫していた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.4 参照）。

表 8　POSEIDON 試験における無増悪生存期間の感度解析（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	Number (%) of patients with events	Median PFS (months) [a]	HR [b]	95% CI [b]	2-sided p-value [c]
Analysis to assess possible evaluation-time bias [d, e, f]	T + D + SoC: 238/338 (70.4%)	5.5	0.72	0.600, 0.860	<0.001
	SoC chemotherapy: 258/337 (76.6%)	4.1			
Analysis to assess possible attrition bias [d, g]	T + D + SoC: 238/338 (70.4%)	6.3	0.74	0.614, 0.883	<0.001
	SoC chemotherapy: 248/337 (73.6%)	4.9			
Analysis to assess possible ascertainment bias [e, h]	T + D + SoC: 247/338 (73.1%)	6.4	0.66	0.552, 0.786	<0.001
	SoC chemotherapy: 284/337 (84.3%)	5.3			
Using eCRF-derived stratification variables [d, e, i]	T + D + SoC: 238/336 (70.8%)	6.2	0.72	0.603, 0.865	<0.001
	SoC chemotherapy: 258/336 (76.8%)	4.8			

[a] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

[b] The HR and CI are estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach. A hazard ratio <1 favors D +T + SoC or D + SoC to be associated with a longer PFS than SoC chemotherapy.

[c] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[d] Progression is determined by BICR assessment, RECIST 1.1.

[e] Patients who have not progressed or died, or who progress or die after 2 or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment or at Day 1 if there are no evaluable visits or no baseline data and patient did not die within 2 visits of baseline.

[f] The midpoint between the time of progression and the previous evaluable RECIST assessment (using the final date of the assessment) is analyzed.

[g] Patients who have not progressed or died will be censored at the time of the latest date of assessment from their last evaluable RECIST assessment, or at Day 1 if there are no evaluable visits. In addition, patients initiating subsequent therapy prior to their last evaluable RECIST assessment, progression or death in absence of progression, will be censored at their last evaluable assessment prior to starting subsequent therapy.

[h] Progression is determined by site investigator assessment, RECIST 1.1.

[i] Covariates used in the statistical model are derived from eCRF data rather than using the values from IVRS.

RECIST version 1.1 based on BICR assessment.

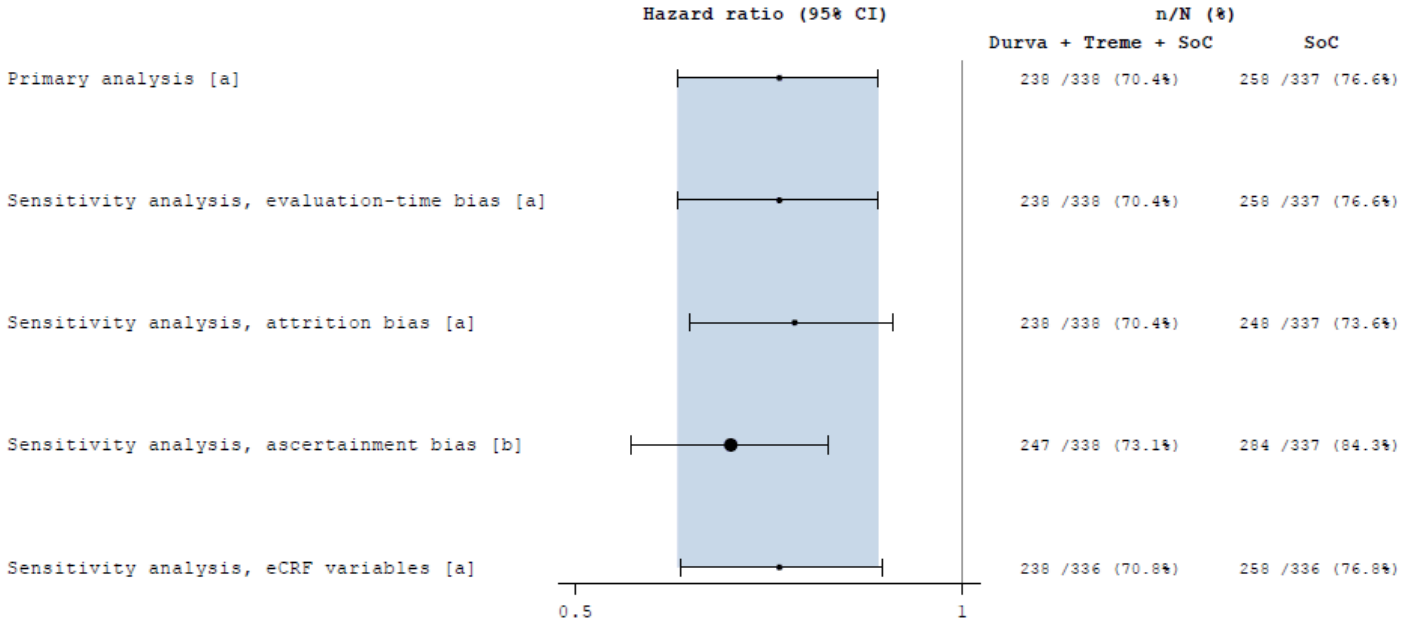
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1

Data cutoff: 24JUL2019.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; eCRF, electronic case report form; HR, hazard ratio; IVRS, interactive voice response system; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.3 から引用

図 11　　POSEIDON 試験における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）のフォレストプロット、主要解析及び感度解析（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）



[a] Progression is determined by BICR assessment, RECIST 1.1.

[b] Progression is determined by site investigator assessment, RECIST 1.1.

A HR <1 favors Treme + Durva + SoC to be associated with a longer progression-free survival than SoC chemotherapy alone.

Size of the circles is proportional to the number of events.

The grey band represents the 95% CI for the primary analysis HR.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

Data cutoff: 24JUL2019.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; HR, hazard ratio; eCRF, electronic case report form; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T/Treme, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.5、図 14.2.1.3.1 から引用

病勢進行（PD）の評価に関する治験担当医師と独立中央評価の相違については POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.9、治験担当医師の評価による PFS の結果については POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.8 及び図 14.2.1.1.9 を参照のこと。

2.7.3.3.2.3.2　無増悪生存期間のサブグループ解析

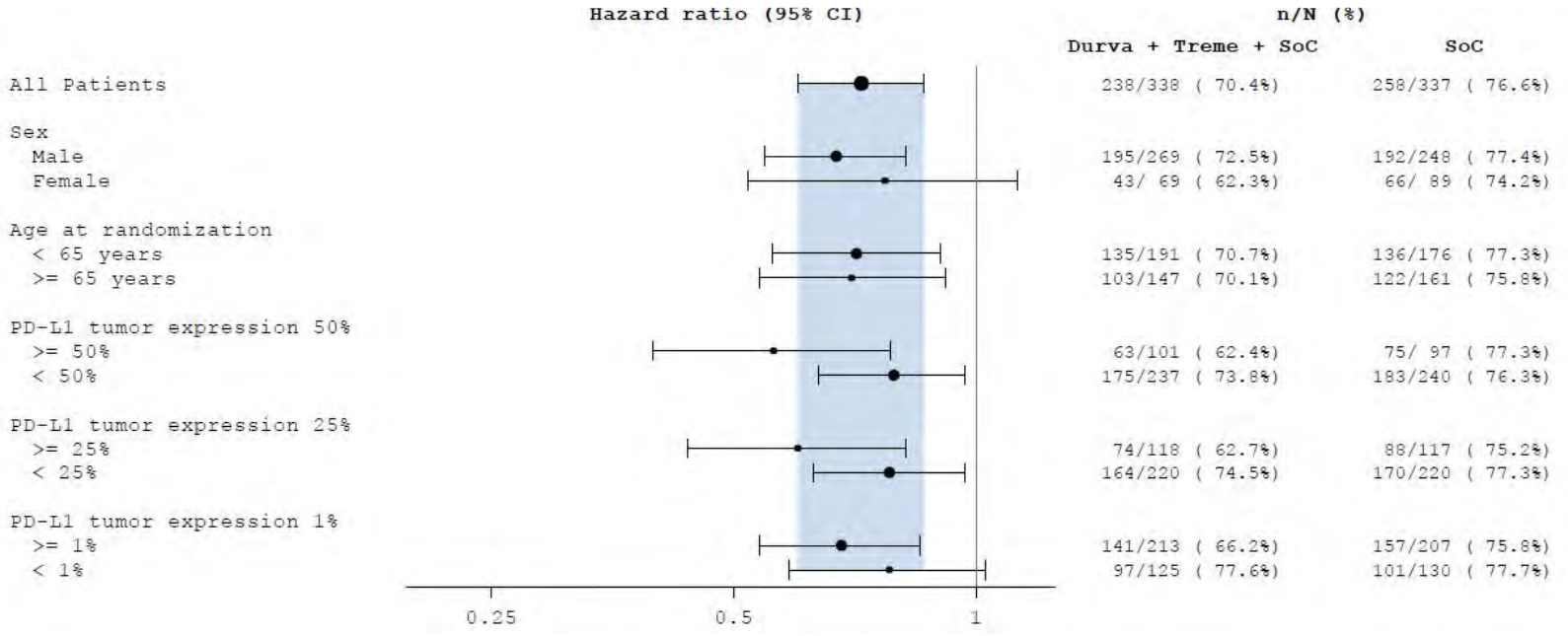
事前に規定した層別因子、人口統計学的特性、計画された化学療法及びベースライン時の疾患特性の治療効果の一貫性について評価するため、サブグループ解析を事前に規定し実施した。

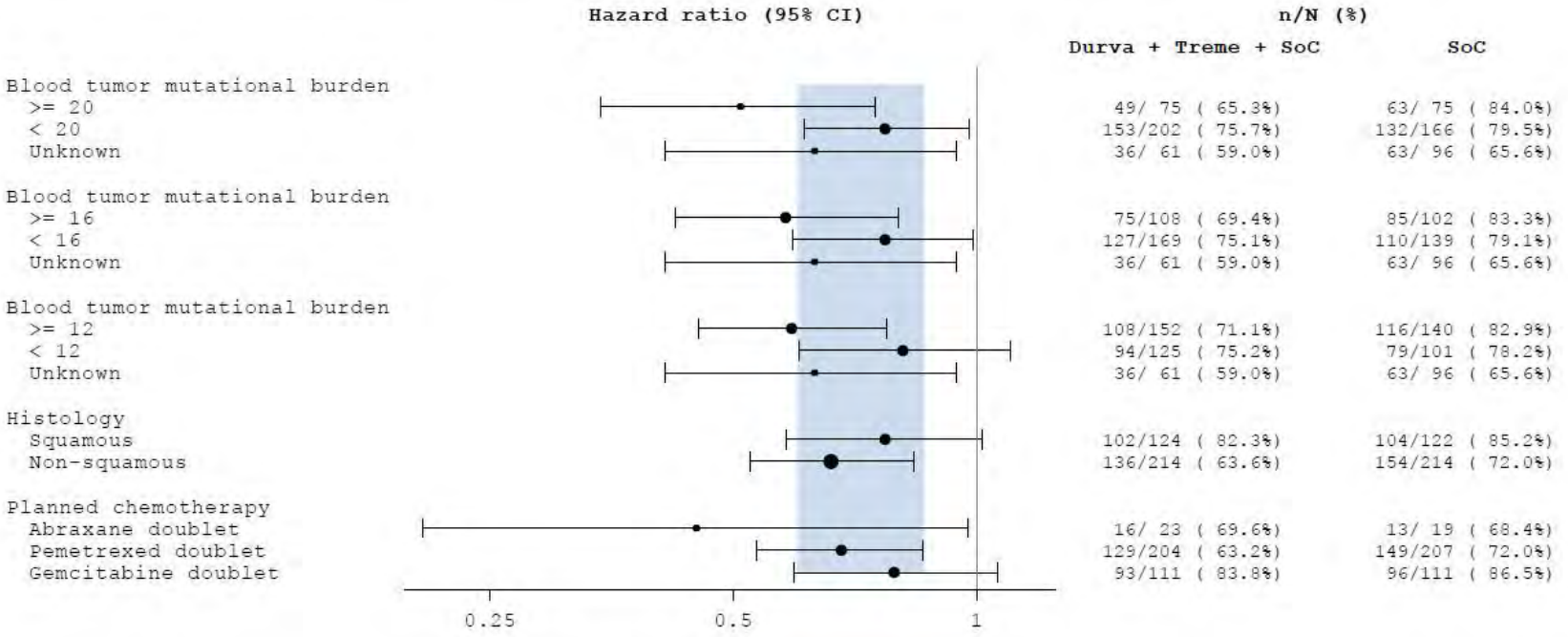
全ての事前に規定したサブグループで、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で PFS のベネフィットが示された（図 12、POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.5 参照）。全ての HR の推定値は T + D + SoC 群が優れていることを示し（HR<1）、全体の PFS の HR の結果と一貫していた。

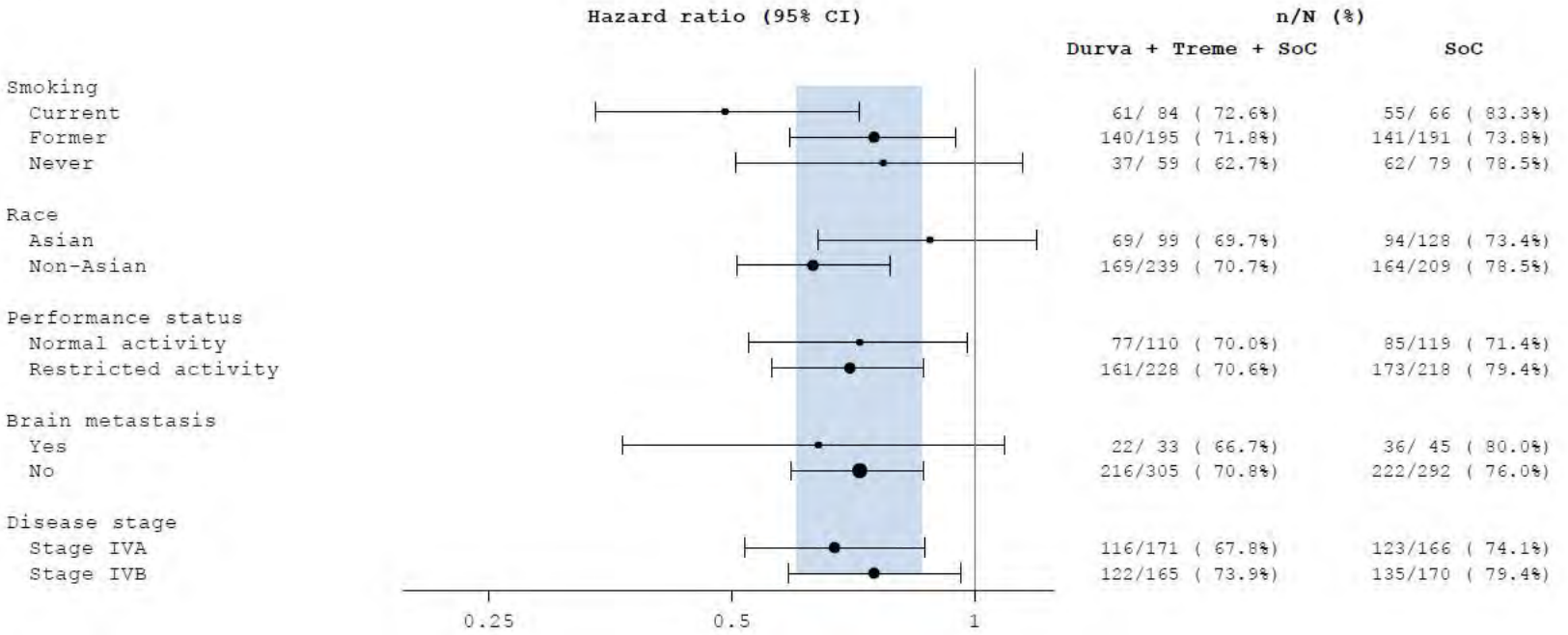
事前に統計解析計画書で規定したように、投与との交互作用についての正式な検定を用いて評価した結果、PD-L1 発現状態（TC≥50% vs TC<50%）、組織型（扁平上皮 vs 非扁平上皮）、及び病期（IVA 期 vs IVB 期）の層別因子について、有意な質的な交互作用は認められなかった（全ての因子で p=0.500）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.6.1 参照）。

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

図 12　　POSEIDON 試験における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価）のサブグループ別のフォレストプロット（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）




Hazard ratio (95% CI)
n/N (%)
Durva + Treme + SoC
SoC
Blood tumor mutational burden
>= 20 49/ 75 (65.3%) 63/ 75 (84.0%)
< 20 153/202 (75.7%) 132/166 (79.5%)
Unknown 36/ 61 (59.0%) 63/ 96 (65.6%)
Blood tumor mutational burden
>= 16 75/108 (69.4%) 85/102 (83.3%)
< 16 127/169 (75.1%) 110/139 (79.1%)
Unknown 36/ 61 (59.0%) 63/ 96 (65.6%)
Blood tumor mutational burden
>= 12 108/152 (71.1%) 116/140 (82.9%)
< 12 94/125 (75.2%) 79/101 (78.2%)
Unknown 36/ 61 (59.0%) 63/ 96 (65.6%)
Histology
Squamous 102/124 (82.3%) 104/122 (85.2%)
Non-squamous 136/214 (63.6%) 154/214 (72.0%)
Planned chemotherapy
Abraxane doublet 16/ 23 (69.6%) 13/ 19 (68.4%)
Pemetrexed doublet 129/204 (63.2%) 149/207 (72.0%)
Gemcitabine doublet 93/111 (83.8%) 96/111 (86.5%)
0.25
0.5
1



All patients: same model as in the main analysis while the hazard ratio and 95% CI for each subgroup level are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties.

A hazard ratio <1 favors T + D + SoC to be associated with a longer progression-free survival than SoC alone.

Size of the circles is proportional to the number of events. The grey band represents the 95% CI for the primary analysis HR.

Patients who did not progress or die, 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 or no baseline data and patient did not die within 2 visits of baseline.

RECIST version 1.1.

Data cut-off date: 24JUL2019.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; n, number of patients with events; N, number of patients in treatment arm in that subgroup or overall; PD-L1, programmed cell death ligand 1; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T/Treme, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.5.1 から引用

2.7.3.3.2.3.3 PD-L1 解析対象集団における無増悪生存期間

全ての PD-L1 解析対象集団において、PFS は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で優れていた（HR<1）（表 9、POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.2、図 14.2.1.1.3 及び図 14.2.1.1.4 参照）。PFS において PD-L1 発現の増加に伴う明らかな傾向は認められなかった。

表 9　　POSEIDON 試験における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS 及び PD-L1 解析対象集団、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

Analysis set	Full analysis set		PD-L1 TC <50%		PD-L1 TC <25%		PD-L1 TC <1%	
	T + D + SoC (N = 338)	SoC (N = 337)	T + D + SoC (N = 237)	SoC (N = 240)	T + D + SoC (N = 220)	SoC (N = 220)	T + D + SoC (N = 125)	SoC (N = 130)
HR [a,b] vs D + T + SoC vs SoC	0.72 [a, b]		0.77 [b, c]		0.79 [b, c]		0.74 [b, c]	
95% CI	0.600, 0.860 [a]		0.627, 0.957 [c]		0.632, 0.978 [c]		0.554, 0.986 [c]	
2-sided p-value	0.00031 [d]		0.018 [e]		0.031 [e]		0.040 [e]	
Total events, n (%) [f]	238 (70.4)	258 (76.6)	175 (73.8)	183 (76.3)	164 (74.5)	170 (77.3)	97 (77.6)	101 (77.7)
Median PFS (months) [g] (95% CI) [g]	6.2 (5.0, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)	6.0 (4.7, 6.5)	4.8 (4.6, 6.1)	6.0 (4.7, 6.5)	4.8 (4.6, 6.1)	6.1 (4.6, 6.5)	4.7 (4.6, 6.2)
PFS rate at 12 months (%) [g] (95% CI) [g]	26.6 (21.7, 31.7)	13.1 (9.3, 17.6)	22.9 (17.4, 28.8)	14.6 (9.9, 20.1)	21.7 (16.2, 27.8)	23.0 (17.3, 29.1)	20.5 (13.5, 28,6)	13.7 (7.8, 21.2)

[a] The HR and CI were estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] A HR <1 favors T + D + SoC chemotherapy to be associated with a longer PFS than SoC chemotherapy alone.

[c] The HR and CI are estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors histology (squamous vs non squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[d] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[e] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[f] Patients who have not progressed or died, or who progress or die after 2 or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment or at Day 1 if there are no evaluable visits or no baseline data and patient did not die within 2 visits of baseline.

[g] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

RECIST version 1.1 based on BICR assessment.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored on Day 1; Data cutoff: 24JUL2019.

PFS in the full analysis set is also presented for context of the PD-L1 analysis sets.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; TC, tumor cell; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.1、表 14.2.1.1.2、表 14.2.1.1.3、表 14.2.1.1.4 から引用

2.7.3.3.2.4 客観的奏効率及び最良総合効果

POSEIDON 試験の ORR については、（a）治験実施計画書で規定された奏効の確定を必要としない解析、及び（b）完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）の最初の判定から 4 週間以上経過後に奏効の確定を必要とする事後解析の 2 つの解析を実施した。FAS におけるこれらの解析の結果を表 10 に示した。

（a）事前に規定した解析（独立中央評価による未確定の奏効）では、ORR は SoC 群（33.4%）と比較して T + D + SoC 群（46.3%）で 10%以上高く、オッズ比は 1.72（95% CI：1.260～2.367、p<0.001［名目上］）であった（表 10）。

（b）事後解析（独立中央評価による確定した奏効）では、確定 ORR は、SoC 群（24.4%）と比較して T + D + SoC 群（38.8%）で 14.4%高く、オッズ比は 2.00（95% CI：1.428～2.807、p<0.001［名目上］）であった（表 10）。

表 10　POSEIDON 試験における客観的奏効率（FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	RECIST 1.1			
	Unconfirmed responses		Confirmed responses only	
	T + D + SoC (N = 335)	SoC (N = 332)	T + D + SoC (N = 335)	SoC (N = 332)
ORR				
ORR, n (%)	155 (46.3)	111 (33.4)	130 (38.8)	81 (24.4)
Odds ratio [a], D + T + SoC vs SoC	1.72		2.00	
95% CI for odds ratio	1.260, 2.367		1.428, 2.807	
2-sided p-value	<0.001		<0.001	
Best overall response, n (%)				
Complete response [b]	2 (0.6)	0		
Partial response [b]	153 (45.7)	111 (33.4)		
Stable disease ≥6 weeks [c]	120 (35.8)	150 (45.2)		
Disease progression	48 (14.3)	61 (18.4)		
Not evaluable	12 (3.6)	10 (3.0)		
Duration of response				
Number of responders who subsequently progressed/died	87	84	65	60
DoR from onset of response (months)				
Median (25th, 75th percentiles) [d,e]	7.4 (3.5, NR)	4.2 (3.0, 6.9)	9.5 (5.0, NR)	5.1 (3.7, 7.5)
Percentage remaining in response [e]				
6 months	57.2	31.0	67.0	40.4
12 months	42.5	16.4	49.7	21.4
18 months	34.7	NR	40.7	NR

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

[b] Response does not require confirmation.

[c] In practice, considering '5 weeks' as threshold to allow for the 1-week permitted time-window.

[d] DoR is the time from the first documentation of complete response or partial response until the date of progression, death in absence of progression, or the last evaluable RECIST assessment for patients who progress or die after 2 or more missed visits.

[e] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

The analysis was performed using logistic regression adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB), with the CI calculated using a profile likelihood approach and the p-value calculated based on twice the change in log-likelihood resulting from the addition of a treatment factor to the model.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

RECIST version 1.1, based on BICR assessments.

Data cutoff: 24JUL2019.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; DoR, duration of response; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; NR, not reached; ORR, objective response rate; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.3.1.1、表 14.2.3.1.8、表 14.2.3.3.1、表 14.2.4.1.1、表 14.2.4.1.8 から引用

T + D + SoC 群における BOR は、完全奏効（CR）が 2 例（0.6%）、部分奏効（PR）が 153 例（45.7%）、安定（SD）（6 週間以上）が 120 例（35.8%）であった。BOR が進行（PD）であった 48 例（14.3%）の患者のうち（表 10）、26 例（7.8%）では RECIST 1.1 に基づく病勢進行（PD）が認められ、22 例（6.6%）は死亡であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.3.3.1 参照）。

SoC 群では、BOR が完全奏効（CR）の患者は認められず、部分奏効（PR）が 111 例（33.4%）、安定（SD）（6 週間以上）が 150 例（45.2%）であった。BOR が進行（PD）であった 61 例（18.4%）の患者のうち、36 例（10.8%）では RECIST 1.1 に基づく病勢進行（PD）が認められ、25 例（7.5%）は死亡であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.3.3.1 参照）。

治験担当医師の評価による ORR 及び BOR の解析については POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.3.2.1 及び表 14.2.3.4 を参照のこと。

2.7.3.3.2.5 奏効期間

DoR はベースライン時に測定可能病変を有する患者を対象とした。

DCO（2019 年 7 月 24 日）時点の独立中央評価による未確定奏効の患者を対象とした事前に規定した解析において、DoR の中央値は、T + D + SoC 群で 7.4 カ月、SoC 群で 4.2 カ月であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で持続的な奏効が認められた。12 カ月時点まで奏効が持続していた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 42.5%、SoC 群で 16.4%であった（表 10）。

DCO（2019 年 7 月 24 日）時点の独立中央評価による確定 ORR の患者を対象とした事後解析において、DoR の中央値は、T + D + SoC 群で 9.5 カ月、SoC 群で 5.1 カ月であった。12 カ月時点まで奏効が持続していた患者の割合の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 49.7%、SoC 群で 21.4%であった（表 10）。

DoR の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後約 2 カ月の時点から SoC 群と比較して T + D + SoC 群で優位な分岐が認められ、乖離は投与期間を通して持続した（POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.4.1.1 参照）。

2.7.3.3.2.6 無作為割付け後 2 回目の病勢進行（PD）までの期間

DCO（2021 年 3 月 12 日）の時点で、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で PFS2 の延長が認められた。PFS2 の HR は 0.75（95% CI：0.632～0.883、p<0.001［名目上］）であり、T + D + SoC 群が優れていることが示された（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1.1 参照）。

PFS2 の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付け後約 2 カ月の時点から SoC 群と比較して T + D + SoC 群に優位な分岐が確認された。約 10 カ月の時点で明確な乖離が認められ、乖離は投与期間を通して持続した（POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.5.1.1 参照）。

2.7.3.3.2.7 患者報告アウトカム

DCO（2021 年 3 月 12 日）の時点で、全般的に、健康関連 QoL の悪化が認められたが、T + D + SoC 群で意義のある OS の延長が認められた。患者報告による全般的な健康状態／QoL の悪化までの時間は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で長く、全ての機能尺度及び症状尺度は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で優れていることが示された。患者報告による全般的な健康状態／QoL、及び全ての機能尺度及び症状尺度において、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で改善率が高かった。

2.7.3.3.2.7.1 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の回答率

European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の生活の質に関する中心的な 30 項目の質問（QLQ-C30）及び 13 項目の肺癌に関する生活の質の質問（QLQ-LC13）の回答率は、T + D + SoC 群でそれぞれ 73.0%及び 72.8%、SoC 群で 65.0%及び 64.8%であった。いずれの投与群においても回答率は概ね経時的に低下し、T + D + SoC 群と比較して SoC 群で低かった。EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 の許容可能な良好な回答率（60%超）は、T + D + SoC 群では投与 88 週まで、SoC 群では投与 24 週まで認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.4 参照）。

2.7.3.3.2.7.2 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 のベースライン時のスコア

ベースライン時の EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 スコアは両投与群で同程度であった。両投与群でベースライン時のスコアが高かった症状（平均スコアが 100 点中 25 点以上）は、疲労、疼痛（EORTC QLQ-C30）、呼吸困難（EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13）、不眠及び咳嗽であった。両投与群でベースライン時のスコアが低かった症状（平均スコアが 100 点中 10 点未満）は、悪心／嘔吐、下痢、喀血、口内炎、嚥下障害及び脱毛症であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.1 参照）。

2.7.3.3.2.7.3 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の悪化までの期間

患者報告による全般的な健康状態／QoL、及び全ての機能尺度及び症状尺度の悪化までの期間は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で長かった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.2 及び図 14.2.8.2.1 参照）。

2.7.3.3.2.7.4 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の改善率

患者報告による全般的な健康状態／QoL、及び全ての機能尺度及び症状尺度の改善率は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.3 及び図 14.2.8.3.1 参照）。

2.7.3.3.2.7.5 WHO/ECOG Performance Status の変化

WHO/ECOG PS の要約は POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.1.18 を参照のこと。

2.7.3.3.2.7.6 患者報告アウトカムの探索的解析

全体の EuroQoL 5 dimension, 5 level health state utility index（EQ-5D-5L）の回答率は SoC 群（64.7%）と比較して T + D + SoC 群（72.8%）で高く、許容可能な良好な回答率（60%超）は、T + D + SoC 群では投与 56 週まで、SoC 群では投与 32 週まで認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.11.3 参照）。

両投与群で EQ-5D-5L のスコア及び視覚アナログスコアは、全体的に安定しているか、経時的な改善が認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.11.1 及び表 14.2.11.2 参照）。

Patient-reported outcomes version of the CTCAE（PRO-CTCAE）の記述統計より、検討した症候性の有害事象（発疹、脱毛、手足症候群、皮膚の痒み、腕又は脚のむくみ、吐き気、嘔吐、下痢、腕又は足のしびれ又はピリピリ感、口の中又は喉の痛み、震え又は寒気、注射又は点滴部位の痛み・腫れ・発赤、めまい）は、両投与群で報告されなかったか、発現が少なかった。また、これらの事象はいずれも軽度であり、患者の通常又は日常の活動への支障は限定的であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.9.1 参照）。

医療資源利用度（入院、受診、集中治療室入室、救急病院受診）の要約は POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.8.2.1 を参照のこと。

患者による全般的変化の評価（PGIC）及び患者ごとの入院理由の要約は、それぞれ POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.10.1 及び表 14.3.8.2.2 を参照のこと。

2.7.3.3.3 参考資料とした試験の有効性の結果の概要

申請者の臨床プログラムからの MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の 2 試験は、POSEIDON 試験と関連のある患者集団で実施された。評価資料とした POSEIDON 試験と参考資料とした MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験との主な類似点及び相違点を表 11 に示した。これらの試験の主要有効性解析結果について以下に要約する。

表 11　POSEIDON 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の主な類似点及び相違点

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

表 11　　POSEIDON 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の主な類似点及び相違点

	POSEIDON	MYSTIC	NEPTUNE
投与群	• T + D + SoC • D + SoC • SoC	• T + D • D • SoC	• T + D • SoC

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

2.7.3.3.3.1　MYSTIC 試験

MYSTIC 試験の主要有効性解析は、PD-L1 TC≥25%の患者における T + D 群と SoC 群との OS 及び PFS の比較とした。

2.7.3.3.3.1.1　PD-L1 TC≥25%解析対象集団における全生存期間

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、SoC 群と比較してデュルバルマブ単剤療法で臨床的に意味のある OS の延長が認められたが（HR：0.76、97.54% CI：0.564～1.019、p=0.036）、3 つの主要評価項目で分割した有意水準（2.46%：本評価項目に対する有意性を示す境界）を用いた多重検定手順に基づく投与群間の比較では統計学的有意性の基準を満たさなかった。OS の中央値は、D 群 16.3 カ月（95% CI：12.2～20.8）、SoC 群 12.9 カ月（95% CI：10.5～15.0）であった。18 カ月及び 24 カ月の生存割合は、SoC 群（18 カ月：33.6%、24 カ月：22.7%）と比較して D 群（18 カ月：47.8%、24 カ月：38.3%）で高く、デュルバルマブの長期のベネフィットの改善が示された（表 12）。MYSTIC 試験でのデュルバルマブの効果は、この疾患に対する他の PD-L1 阻害剤での報告と一致していた（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021）。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、SoC 群と比較して T + D 群の OS が優れている傾向が認められたが（HR：0.85、98.77% CI：0.611～1.173、p=0.202）、3 つの主要評価項目で分割した有意水準（1.23%：本評価項目に対する有意性を示す境界）を用いた多重検定手順に基づく投与群間の比較では統計学的有意性の基準を満たさなかった。非比例ハザード性を示す Kaplan-Meier 曲線の交差が認められたが、HR が 0.85 であったことから、SoC 群と比較して T + D 群が優れている傾向が示された。この結果は、12 カ月以降の生存割合が SoC 群と比較して T + D 群で高かったことからも裏付けられた。OS の中央値は、T + D 群（11.9 カ月、95% CI：9.0～17.7）と SoC 群（12.9 カ月、95% CI：10.5～15.0）で同程度であった。18 カ月及び 24 カ月の生存割合は、SoC 群（18 カ月：33.6%、24 カ月：22.7%）と比較して T + D 群（18 カ月：42.4%、24 カ月：35.4%）で高く、トレメリムマブ + デュルバルマブ併用療法の長期のベネフィットの改善が示された（表 12）。

OS の有効性の詳細は MYSTIC 試験の治験総括報告書 7.1 項を参照のこと。

表 12　MYSTIC 試験（参考資料）における全生存期間及び無増悪生存期間（PD-L1 TC≥25%解析対象集団）

Efficacy parameter	PD-L1 TC ≥25%		
	D + T	D	SoC
	N = 163	N = 163	N = 162
Overall survival			
HR [a, b, c], D + T vs SoC	0.85		
98.77% CI for HR	0.611, 1.173		
2-sided p-value	0.202		
HR [a, b, c], D vs SoC		0.76	
97.54% CI for HR		0.564, 1.019	
2-sided p-value		0.036	
Total events, n (%)	113 (69.3)	108 (66.3)	128 (79.0)
Median OS (95% CI), months [d]	11.9 (9.0, 17.7)	16.3 (12.2, 20.8)	12.9 (10.5, 15.0)
OS at 18 months (95% CI), % [d]	42.4 (34.7, 49.9)	47.8 (39.9, 55.3)	33.6 (26.4, 41.0)
OS at 24 months (95% CI), % [d]	35.4 (28.1, 42.8)	38.3 (30.7, 45.7)	22.7 (16.5, 29.5)
Progression-free survival			
HR [e, f, g], D + T vs SoC	1.05		
99.5% CI for HR	0.722, 1.534		
2-sided p-value	0.705		
HR [e, f, g], D vs SoC		0.87	
99.5% CI for HR		0.593, 1.285	
2-sided p-value		0.324	
Total events, n (%) [h]	118 (72.4)	106 (65.0)	112 (69.1)
Median PFS (95% CI), months [d]	3.9 (2.8, 5.0)	4.7 (3.1, 6.3)	5.4 (4.6, 5.8)
PFS at 12 months (95% CI) [d]	25.8 (18.9, 33.1)	32.3 (24.8, 39.9)	14.3 (8.4, 21.7)

[a] The HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for histology (squamous vs non-squamous), with ties handled by the Breslow approach.

[b] The 2-sided p-value was calculated using a stratified log-rank test adjusting for histology (squamous vs non squamous), with ties handled by the Breslow approach.

[c] The adjusted alpha levels for the treatment comparison were derived based upon the exact number of OS events using the Lan and DeMets approach that approximates the O'Brien Fleming spending function.

[d] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

[e] The analysis was performed using stratified log-rank test adjusting for histology (squamous vs non squamous), with ties handled by the Breslow approach.

[f] The HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for histology (squamous vs non-squamous), with ties handled by the Breslow approach.

[g] An HR of <1 favors D + T or D to be associated with a longer PFS than SoC.

[h] Patients who have not progressed or died, or who progress or die after 2 or more missed visits, are censored at the latest evaluable RECIST assessment, or day 1 if there are no evaluable visits. Patients with a RECIST progression within 2 visits of baseline who do not have any evaluable visits or do not have a baseline assessment are censored at Day 1.

Data cutoff for OS: 04OCT2018.

Data cutoff: for PFS: 01JUN2017.

PFS is based on BICR assessment using RECIST 1.1.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PD-L1 programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SoC, standard of care; T, tremelimumab; TC, tumor cell; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.3 項　MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 29、表 31 から引用

2.7.3.3.3.1.2　PD-L1 TC≥25%解析対象集団における無増悪生存期間

SoC 群と比較して、T + D 群で PFS の延長は認められなかった（HR：1.05、99.5% CI：0.722～1.534、p=0.705）。多重検定手順に従い、本主要評価項目の有意水準は 0.5%とした。PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T + D 群で 3.9 カ月（95% CI：2.8～5.0）、SoC 群で 5.4 カ月（95% CI：4.6～5.8）であった。APF12 は SoC 群（14.3%）と比較して T + D 群（25.8%）で高く、PD-L1 TC≥25%の患者における長期のベネフィットを支持する結果であった（表 12）。

デュルバルマブ単剤療法では、SoC 群と比較して PFS の延長は認められなかった（HR：0.87、99.5% CI：0.593～1.285、p=0.324）。PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、D 群で 4.7 カ月（95% CI：3.1～6.3）、SoC 群で 5.4 カ月（95% CI：4.6～5.8）であった。APF12 は SoC 群（14.3%）と比較して D 群（32.3%）で高かった（表 12）。

PFS の有効性の詳細は MYSTIC 試験の治験総括報告書の 7.1 項及び 7.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.3.2　NEPTUNE 試験

2.7.3.3.3.2.1　bTMB≥20 解析対象集団における全生存期間

bTMB≥20 解析対象集団において、SoC 群と比較して T + D 群で臨床的に意味のある OS の延長が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった（HR：0.71、95% CI：0.485～1.045、p=0.0808）。OS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、SoC 群（9.1 カ月、95% CI：7.8～12.6）と比較して T + D 群（11.7 カ月、95% CI：8.6～15.2）で長かった。生存割合の推定値は 12 カ月時点、18 カ月時点、及び 24 カ月時点で SoC 群と比較して T + D 群で高く、24 カ月時点の生存割合の推定値は T + D 群で 26.1%、SoC 群で 13.6%であった（表 13）。T + D 群と SoC 群の Kaplan-Meier 曲線は、約 5 カ月まで同様であったが、5 カ月時点より分岐し、15 カ月の時点まで SoC 群と比較して T + D 群が優位な状態で平行のまま乖離が持続した（NEPTUNE 試験の治験総括報告書　図 8 参照）。

表 13　　NEPTUNE 試験（参考試験）における全生存期間（bTMB≥20 解析対象集団）

	bTMB ≥20 analysis set	
	D + T	SoC
Efficacy parameter	N = 69	N = 60
HR (95% CI), D + T vs SoC	0.71 (0.485, 1.045) [a,b,c]	
2-sided p-value	0.0808	
Total events, n (%)	54 (78.3)	53 (88.3)
Median OS (95% CI), months [d]	11.7 (8.6, 15.2)	9.1 (7.8, 12.6)
OS at 12 months (95% CI), (%) [d]	49.3 (37.1, 60.4)	40.8 (28.3, 52.9)
OS at 18 months (95% CI), (%) [d]	36.2 (25.1, 47.4)	20.4 (11.3, 31.4)
OS at 24 months (95% CI), (%) [d]	26.1 (16.4, 36.8)	13.6 (6.4, 23.6)

[a] A HR <1 favors D + T combination therapy to be associated with a longer OS than SoC.

[b] The HR and CI were calculated using an unstratified Cox proportional hazards model, with ties handled by the Efron approach.
[c] The 2-sided p-value was calculated using an unstratified log-rank test.
[d] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

Data cutoff: 24JUN2019.

bTMB, blood tumor mutational burden; CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PD-L1 programmed cell death ligand 1; SoC standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.4 項　NEPTUNE 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.3.3.4 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用

併用投与レジメンでは、米国食品医薬品局のガイダンスにおいて、各有効成分の治療効果全体に対する効果を実証することが推奨されている。評価資料とした POSEIDON 試験の 3 投与群を用いた試験デザインにより、本承認申請を支持する各有効成分、すなわち化学療法、トレメリムマブ及びデュルバルマブの作用を明確に評価することが可能である。本項では、FAS 及び PD-L1 低発現解析対象集団の結果を基に作用について示す。

POSEIDON 試験の各有効成分の作用に関連する有効性評価項目の概要を表 14 に示した。

表 14　POSEIDON 試験における各有効成分の作用

Efficacy measure	Treatment arm		
	T + D + SoC	D + SoC	SoC
Overall survival [a]			
N	338	338	337
HR [b, c], T + D + SoC vs SoC (95% CI)	0.77 (0.650, 0.916)		
2-sided p-value [d]	0.00304		
HR [b, e], D + SoC vs SoC (95% CI)		0.86 (0.724, 1.016)	
2-sided p-value [d]		0.07581	
HR [b, f], T + D + SoC vs D + SoC (95% CI)	0.92 (0.776, 1.100)		
2-sided p-value [d]	0.373		
Death, n (%)	251 (74.3)	264 (78.1)	285 (84.6)
Median OS (months) [g] (95% CI) [g]	14.0 (11.7, 16.1)	13.3 (11.4, 14.7)	11.7 (10.5, 13.1)
OS rate (%) at 12 months [g] (95% CI) [g]	54.8 (49.3, 60.0)	53.2 (47.7, 58.4)	49.1 (43.6, 54.4)
OS rate (%) at 18 months [g] (95% CI) [g]	41.3 (36.0, 46.5)	38.1 (32.9, 43.3)	34.1 (29.0, 39.2)
OS rate (%) at 24 months [g] (95% CI) [g]	32.9 (27.9, 37.9)	29.6 (24.8, 34.6)	22.1 (17.8, 26.8)
OS rate (%) at 36 months [g] (95% CI) [g]	25.3 (20.8, 30.2)	20.3 (16.1, 25.0)	13.3 (9.8, 17.4)
Progression-free survival [h, i]			
N	338	338	337

表 14　POSEIDON 試験における各有効成分の作用

Efficacy measure	Treatment arm		
	T + D + SoC	D + SoC	SoC
HR [b, c], T + D + SoC vs SoC (95% CI)	0.72 (0.600, 0.860)		
2-sided p-value [d]	0.00031		
HR [b, e], D + SoC vs SoC (95% CI)		0.74 (0.620, 0.885)	
2-sided p-value [d]		0.00093	
HR [b, f], T + D + SoC vs D + SoC (95% CI)	0.97 (0.815, 1.166)		
2-sided p-value [d]	0.796		
Total events, n (%)	238 (70.4)	253 (74.9)	258 (76.6)
Median (months) [g] (95% CI) [g]	6.2 (5.0, 6.5)	5.5 (4.7, 6.5)	4.8 (4.6, 5.8)
PFS rate (%) at 12 months [g] (95% CI) [g]	26.6 (21.7, 31.7)	24.4 (19.7, 29.5)	13.1 (9.3, 17.6)
Objective response rate [h, i, j, k]			
N	**335**	**330**	**332**
Number (%) of patients with a confirmed response	130 (38.8)	137 (41.5)	81 (24.4)
Odds ratio [l], T + D + SoC vs SoC (95% CI)	2.00 (1.428, 2.807)		
2-sided p-value	<0.001		
Odds ratio [l], D + SoC vs SoC (95% CI)		2.26 (1.611, 3.185)	
2-sided p-value		<0.001	
Odds ratio [m], D + T + SoC vs D + SoC (95% CI)	0.89 (0.646, 1.218)		
2-sided p-value	0.461		
Duration of response (confirmed)			
N	**130**	**137**	**81**
Number of responders who subsequently progressed or died	65	83	60
Duration of response from onset of response (months) [g, k, n]			
Median (25th, 75th percentiles)	9.5 (5.0, NR)	7.0 (3.9, NR)	5.1 (3.7, 7.5)
Percentage remaining in response [g]			
At 6 months	67.0	57.7	40.4
At 12 months	49.7	38.9	21.4
At 18 months	40.7	29.6	NR

[a] Data cutoff: 12MAR2021.

[b] The HR and CI are estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 tumor expression (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[c] A HR <1 favors T + D + SoC to be associated with a longer OS or PFS than SoC chemotherapy alone.

[d] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 tumor expression (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[e] A HR <1 favors D + SoC to be associated with a longer OS or PFS than SoC chemotherapy alone.

[f] A HR < 1 favors T + D + SoC to be associated with a longer OS or PFS than D + SoC.

[g] Calculated using Kaplan-Meier technique.

[h] Data cutoff: 24JUL2019.

[i] Based on BICR assessments according to RECIST 1.1.

[j] Post-hoc analysis.

[k] The analysis was performed using logistic regression adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous vs non-squamous), and disease stage (Stage IVA vs Stage IVB), with the CI calculated using a profile likelihood approach and the p-value calculated based on twice the change in log-likelihood resulting from the addition of a treatment factor to the model.

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

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

[n] Duration of response is the time from the first documentation of complete response or partial response until the date of progression, death in absence of progression, or the last evaluable RECIST assessment for patients who progress or die after 2 or more missed visits.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; NR, not reached; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

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

2.7.3.3.4.1　T + D + SoC 併用療法における化学療法の作用

POSEIDON 試験では、T + D + SoC 併用療法における化学療法の作用を標準化学療法単独で認められた臨床的ベネフィットに基づき明らかにした。

POSEIDON 試験は、国際的な治療ガイドラインに合わせて、組織型及び治験担当医師の意向に基づいて柔軟に化学療法を選択することが可能であった。T + D + SoC 群では、化学療法を最大 4 サイクル投与できることとした。SoC 群では、化学療法を最大 6 サイクル（すなわち治験担当医師が臨床的に必要と判断した場合 2 サイクル追加）投与できることとした。SoC 群の併用療法期では、白金製剤を含む化学療法は 74.2%（247/333 例）の患者に 4 サイクル以上投与され、27.3%（91/333 例）の患者では 5 サイクル以上、23.1%（77/333 例）の患者では 6 サイクル投与された。

SoC 群では、OS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は 11.7 カ月（95% CI：10.5～13.1）、PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は 4.8 カ月（95% CI：4.6～5.8）、確定 ORR は 24.4%、確定奏効の患者の DoR の中央値は 5.1 カ月、12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合は 21.4%であった（表 14）。

POSEIDON 試験の SoC 群における主な有効性評価項目の結果は、臨床文献での報告と一致していた（Reck et al [ESMO] 2014）。MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験は POSEIDON 試験と関連のある患者集団で実施され、SoC 群の奏効も、既知の文献での報告と一貫していた（MYTSIC 試験及び NEPTUNE 試験の治験総括報告書参照）。さらに、転移性 NSCLC に対するこれらの化学

療法レジメンの臨床的有用性も、比較試験により裏付けられている（Hellman et al [CheckMate-227] 2019、Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021）。

全般的に、標準化学療法は従来どおり早期における奏効をもたらした（図 3 及び図 10）。しかし、SoC 群における長期の持続的奏効の達成は限られており、確定 ORR が得られた患者のうち 12 カ月時点まで奏効が持続していた割合は SoC 群で 21.4%であり、T + D + SoC 群（49.7%）と比較して低かった（表 14）。

2.7.3.3.4.2 T + D + SoC 併用療法に対するデュルバルマブの作用

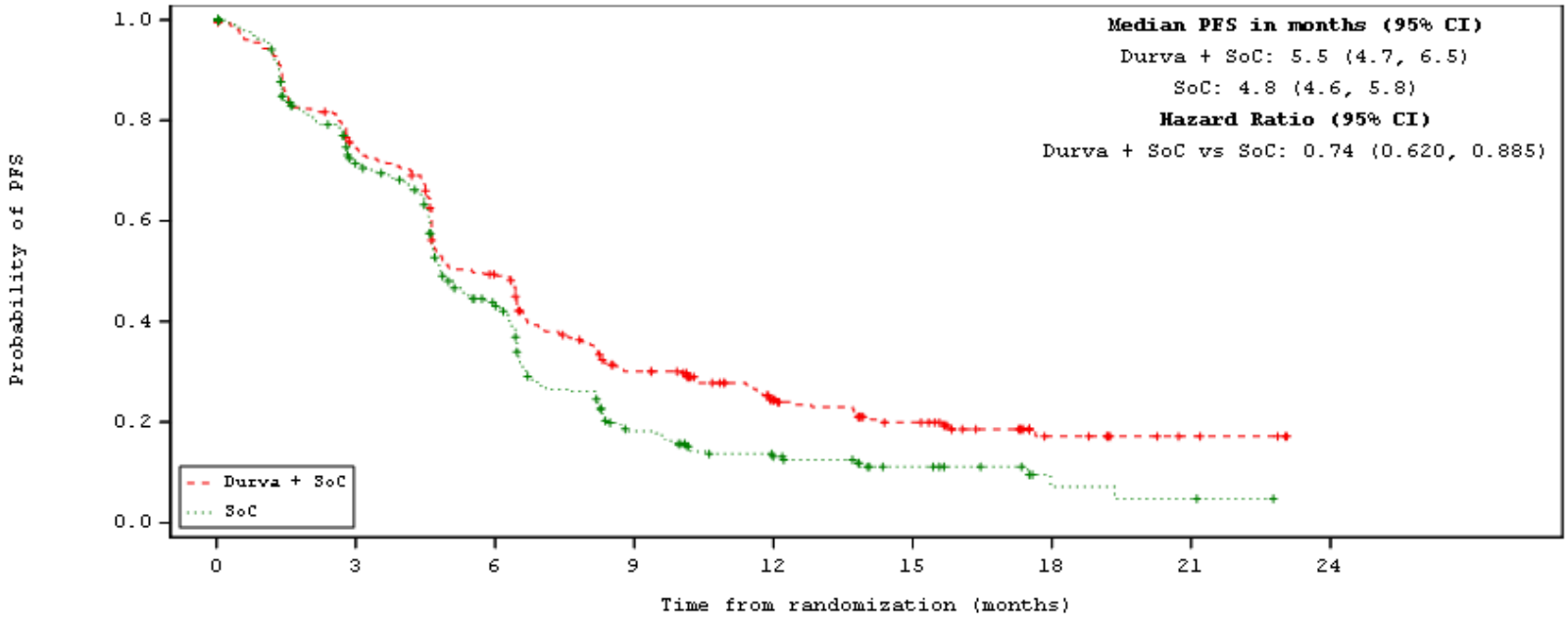
POSEIDON 試験（評価資料）

POSEIDON 試験では、T + D + SoC 併用療法に対するデュルバルマブの作用を、D + SoC 群及び SoC 群で認められた臨床的ベネフィットに基づき明らかにした。

FAS

標準化学療法にデュルバルマブを上乗せすることにより、SoC 群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められ（HR：0.74、95% CI：0.620～0.885、p=0.00093）、病勢進行（PD）及び死亡のリスクが D + SoC 群で 26%減少した。PFS の中央値は、D + SoC 群で 5.5 カ月（95% CI：4.7～6.5）、SoC 群で 4.8 カ月（95% CI：4.6～5.8）であった。APF12 は SoC 群（13.1%）と比較して D + SoC 群（24.4%）で数値的に高く、SoC 群と比較して D + SoC 群が優位な状態での PFS のベネフィットが長期間持続した（表 14 及び図 13）。

図 13　　POSEIDON 試験における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群）



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

+ indicates a censored observation.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

Data cutoff: 24JUL2019.

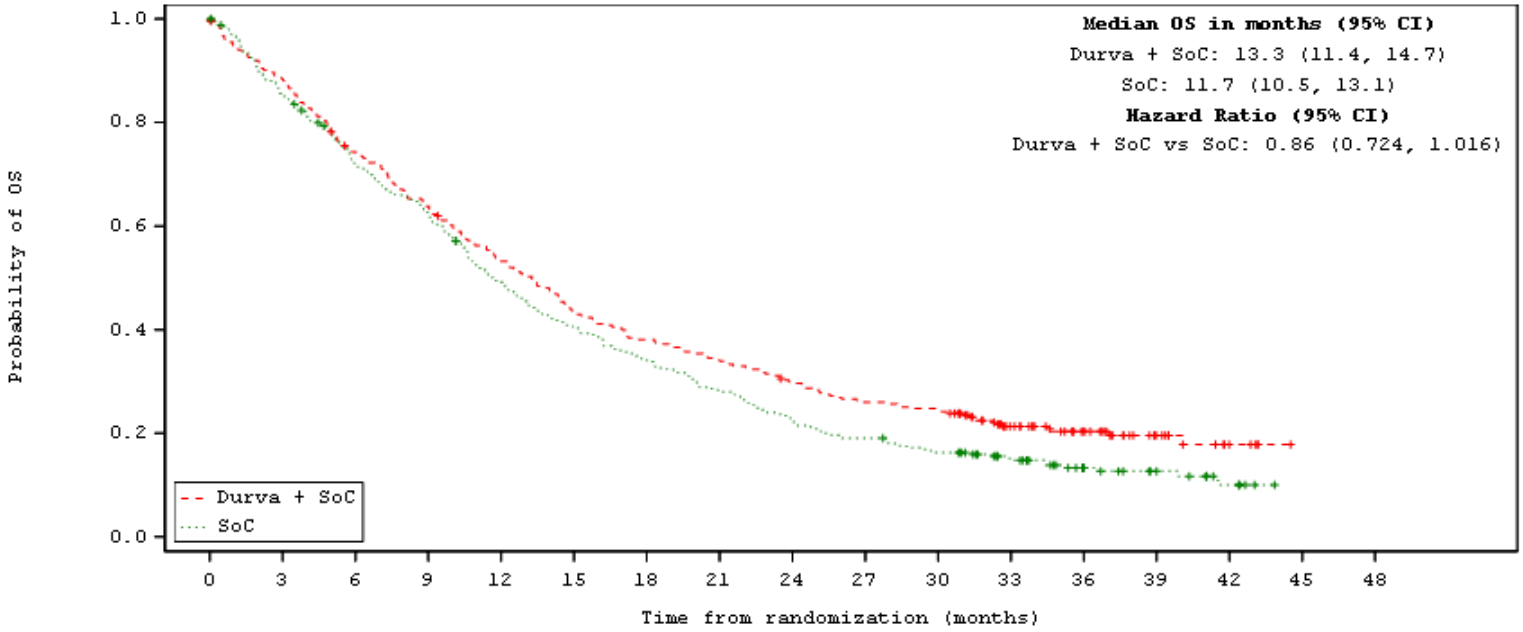
BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.1.2 から引用

確定 ORR が得られた患者の割合は、SoC 群（24.4%）と比較して D + SoC 群（41.5%）で 15%超高かった。DoR の中央値は D + SoC 群で 7.0 カ月、SoC 群で 5.1 カ月であり、SoC 群と比較して D + SoC 群で持続的な奏効がみられた。確定奏効がみられた患者のうち 12 カ月時点まで奏効が持続していた割合は、D + SoC 群で 38.9%、SoC 群 21.4%であり、D + SoC 群で高かった（表 14）。

標準化学療法にデュルバルマブを上乗せすることにより、SoC 群と比較して OS の数値的な延長が認められた（HR：0.86、95% CI：0.724～1.016、p=0.07581）。OS の中央値は D + SoC 群で 13.3 カ月（95% CI：11.4～14.7）、SoC 群で 11.7 カ月（95% CI：10.5～13.1）であった。この投与群の比較では、事前に規定した統計学的有意性の基準を満たさなかったが、標準化学療法にデュルバルマブを上乗せすることにより、平均死亡リスクが 14%減少した。OS の Kaplan-Meier 曲線では、D + SoC 群に優位な乖離が約 11 カ月の時点で認められ、SoC 群と比較して優位な状態が投与期間を通して持続した。SoC 群と比較して D + SoC 群における効果は長期にわたり持続し、24 カ月及び 36 カ月の生存割合は SoC 群（24 カ月：22.1%、36 カ月：13.3%）と比較して D + SoC 群（24 カ月：29.6%、36 カ月：20.3%）で数値的に高かった（表 14 及び図 14）。

図 14　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、D + SoC 群 vs SoC 群）



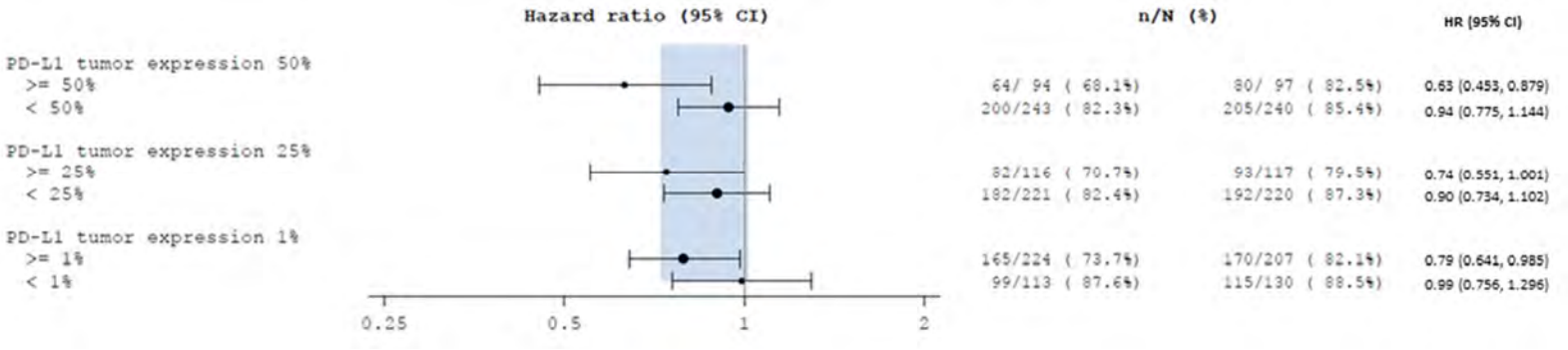
Number of patients at risk																	Number of events/Number of randomized patients
Durva + SoC	338	296	247	212	176	142	126	112	97	85	81	51	33	15	5	0	0	264/338
SoC	337	284	236	204	160	132	111	91	72	62	52	38	21	13	6	0	0	285/337

+ indicates a censored observation.
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.
Data cutoff: 12MAR2021
CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; OS, overall survival; SoC, standard of care chemotherapy; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.1.2 から引用

PD-L1 TC サブグループ解析対象集団

D + SoC 群と SoC 群との OS の比較において、PD-L1 TC<1%サブグループの HR は 0.99（95% CI：0.756～1.296）であったが、PD-L1 TC≥50%サブグループの HR は 0.63（95% CI：0.453～0.879）であり、SoC 群と比較して D + SoC 群で OS のベネフィットが最も大きかった（図 15）。本解析において OS の HR の観点から不利益となる結果は認められなかったが、これらの解析対象集団で標準化学療法に対するデュルバルマブの作用が最も大きかったのは、PD-L1 高発現の患者であることが示された。

図 15　　POSEIDON 試験における全生存期間のフォレストプロット（PD-L1 解析対象集団、D + SoC 群 vs SoC 群）



Same model as in the main analysis while the hazard ratio and 95% CI for each subgroup level are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties.

A hazard ratio <1 favors D + SoC to be associated with a longer overall survival than SoC alone.

Size of the circles is proportional to the number of events.

The grey band represents the 95% CI for the primary analysis hazard ratio.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

Data cutoff: 12MAR2021.

CI, confidence interval; D, durvalumab; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; PD-L1, programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.5、図 14.2.2.5.2 から引用

MYSTIC 試験（参考資料）

MYSTIC 試験の PD-L1 サブグループで認められた D 群の OS の延長傾向は、POSEIDON 試験の標準化学療法へのデュルバルマブの上乗せで認められた結果と類似していた。SoC 群と比較して D 群で OS が最も延長したのは PD-L1 TC≥25%サブグループ（HR：0.76、97.54% CI：0.564～1.019、p=0.036）であり、PD-L1 TC<1%サブグループでは OS の延長は認められなかった（HR：1.18、95% CI：0.856～1.618）（MYSTIC 試験の治験総括報告書　7.2.1.1 項参照）。

T + D + SoC 併用療法に対するデュルバルマブの作用のまとめ

全体として、POSEIDON 試験における標準化学療法へのデュルバルマブの上乗せ投与は、FAS における PFS、ORR 及び OS について、標準化学療法の単独投与を上回るベネフィットをもたらした。また、この作用は長期にわたり持続した。PD-L1 サブグループにおける標準化学療法に対するデュルバルマブの作用は PD-L1 高発現の患者で顕著であり、SoC 群と比較したときの T + D + SoC 群の OS のベネフィットは、PD-L1 TC≥50%サブグループで最も大きく、PD-L1 TC<1%サブグループでは小さかった。

MYSTIC 試験では、PD-L1 解析対象集団における SoC 群と比較したときの D 群の有効性は PD-L1 高発現の患者で顕著であり、PD-L1 TC≥25%サブグループで OS のベネフィットが最も大きく、PD-L1 TC<1%サブグループでは OS のベネフィットは認められなかった。

以上のとおり、これらの試験において、標準化学療法に対するデュルバルマブの作用が示され、これは PD-L1 高発現の患者で顕著であった。PD-L1 低発現の患者では、デュルバルマブの臨床的ベネフィットは、トレメリムマブと併用しない場合は限定的であることが示された（2.7.3.3.4.3 項参照）。

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

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用療法の全般的なベネフィットにおけるトレメリムマブの作用を以下により明らかにした。

- POSEIDON 試験でトレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法を標準化学療法単独と比較した際の生存ベネフィット（FAS 及び PD-L1 TC<1%解析対象集団）
- POSEIDON 試験でトレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法をデュルバルマブ + 標準化学療法と比較した際の臨床的ベネフィット（FAS 及び PD-L1 TC<1%解析対象集団）
- MYSTIC 試験（参考資料）でトレメリムマブ + デュルバルマブをデュルバルマブと比較した際の臨床的ベネフィット（PD-L1 TC≥25%及び PD-L1 TC<1%解析対象集団）

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

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用により、1%有意水準（中間解析に割り当てる有意水準はアルファ消費関数を用いて 1%［両側］に厳密に制御するため調整した）を利用したにもかかわらず、標準化学療法と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS 及び PFS の延長が認められた。SoC 群と比較して、T + D + SoC 群の死亡の全般的リスクは平均 23%低下し、T + D + SoC 群の生存期間の中央値は 2.3 カ月長かった。細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）阻害及び PD-L1 阻害の既知のメカニズムと合致して、T + D + SoC 群と SoC 群の生存曲線の乖離が遅れて認められ、比例ハザード性の仮説が否定された（p=0.039）。そのため、OS の HR は化学療法による初期段階における生存期間延長及びトレメリムマブ及びデュル

バルマブによる長期のベネフィットからなる曲線全体のベネフィット評価における 1 つの平均推定値として解釈されるべきである（図 3）。24 カ月及び 36 カ月時点の生存割合は、SoC 群（24 カ月：22.1%、36 カ月：13.3%）と比較して T + D + SoC 群（24 カ月：32.9%、36 カ月：25.3%）で高く、T + D + SoC 群の生存ベネフィットは長期間持続した（2.7.3.3.2.2 項参照）。PD- L1 解析対象集団において、SoC 群と比較して T + D + SoC 群の OS が優れていた（HR<1）（表 6 及び図 9）。

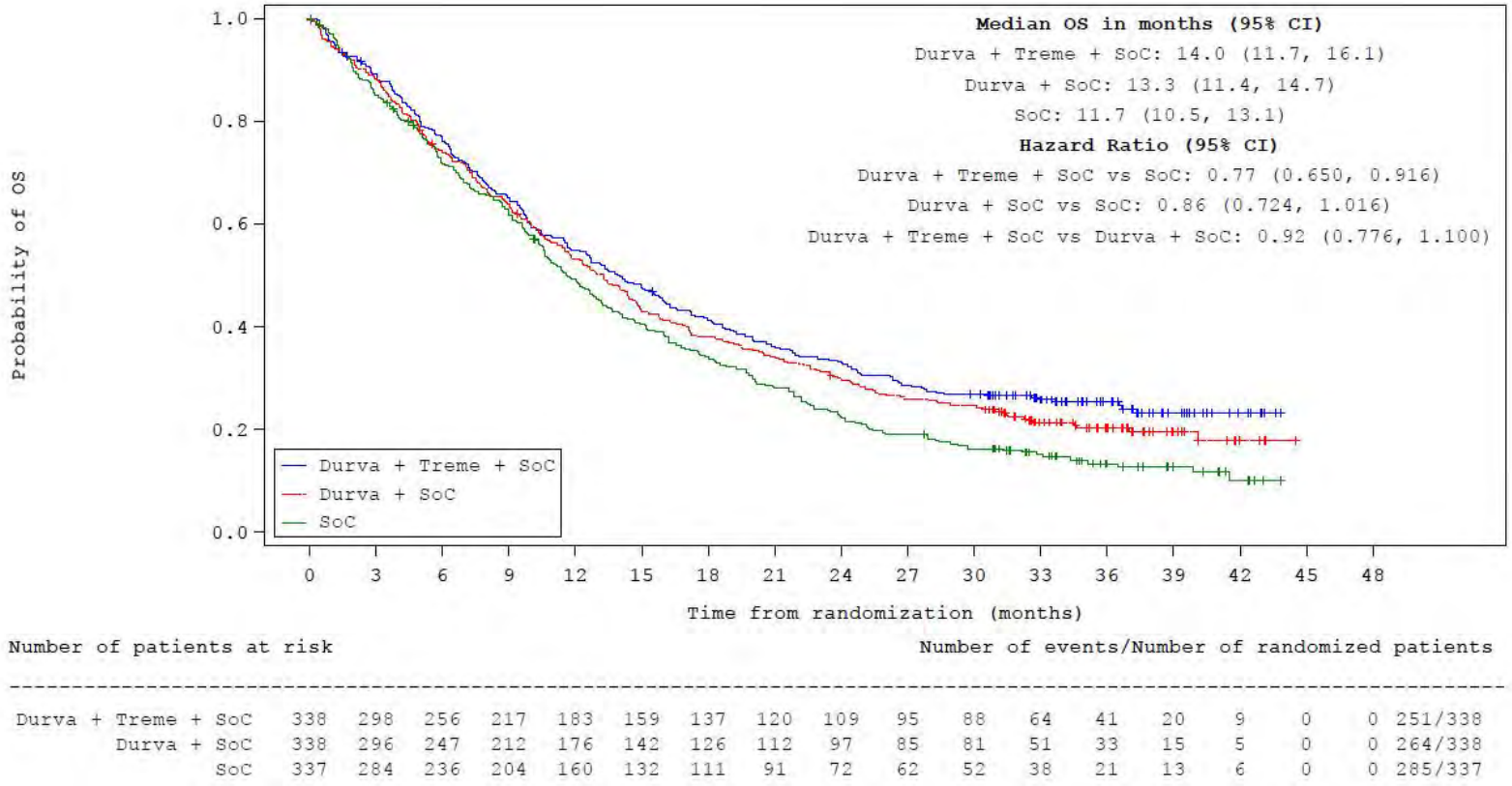
さらに、SoC 群と比較して、T + D + SoC 群の病勢進行（PD）又は死亡の全般的リスクは平均 28%低下し（2.7.3.3.2.3 項参照）、確定 ORR は 14.4%高かった（2.7.3.3.2.4 項参照）。
T + D + SoC 群では SoC 群と比較して持続的な奏効が認められた。確定 ORR が得られた患者のうち 12 カ月時点で奏効が持続していた割合は、T + D + SoC 群で 49.7%、SoC 群で 21.4%であった（2.7.3.3.2.5 項参照）。

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

事前に規定した多重検定手順には、T + D + SoC 群と D + SoC 群との有意水準を調整した比較は含まれていなかった（2.7.3.3.2.1 項、図 2）。したがって、これらの投与群の比較は記述統計に基づくものである。

デュルバルマブ + 標準化学療法へのトレメリムマブの上乗せにより、FAS において OS の延長が認められた（HR：0.92、95% CI：0.776～1.100）（表 14）。この延長は OS の Kaplan-Meier 曲線でも認められ、特に長期で顕著であり、24 カ月及び 36 カ月時点の生存割合は、D + SoC 群（24 カ月：29.6%、36 カ月：20.3%）と比較して T + D + SoC 群（24 カ月：32.9%、36 カ月：25.3%）群で数値的に高かった（表 14 及び図 16）。Kaplan-Meier 曲線の乖離が遅れて認められるため、T + D + SoC 併用療法の全体的な臨床的ベネフィットは、OS の HR を基に、長期的な生存指標及び持続的な奏効で認められる臨床的ベネフィットと併せることで適切に評価することができる。

図 16　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群）



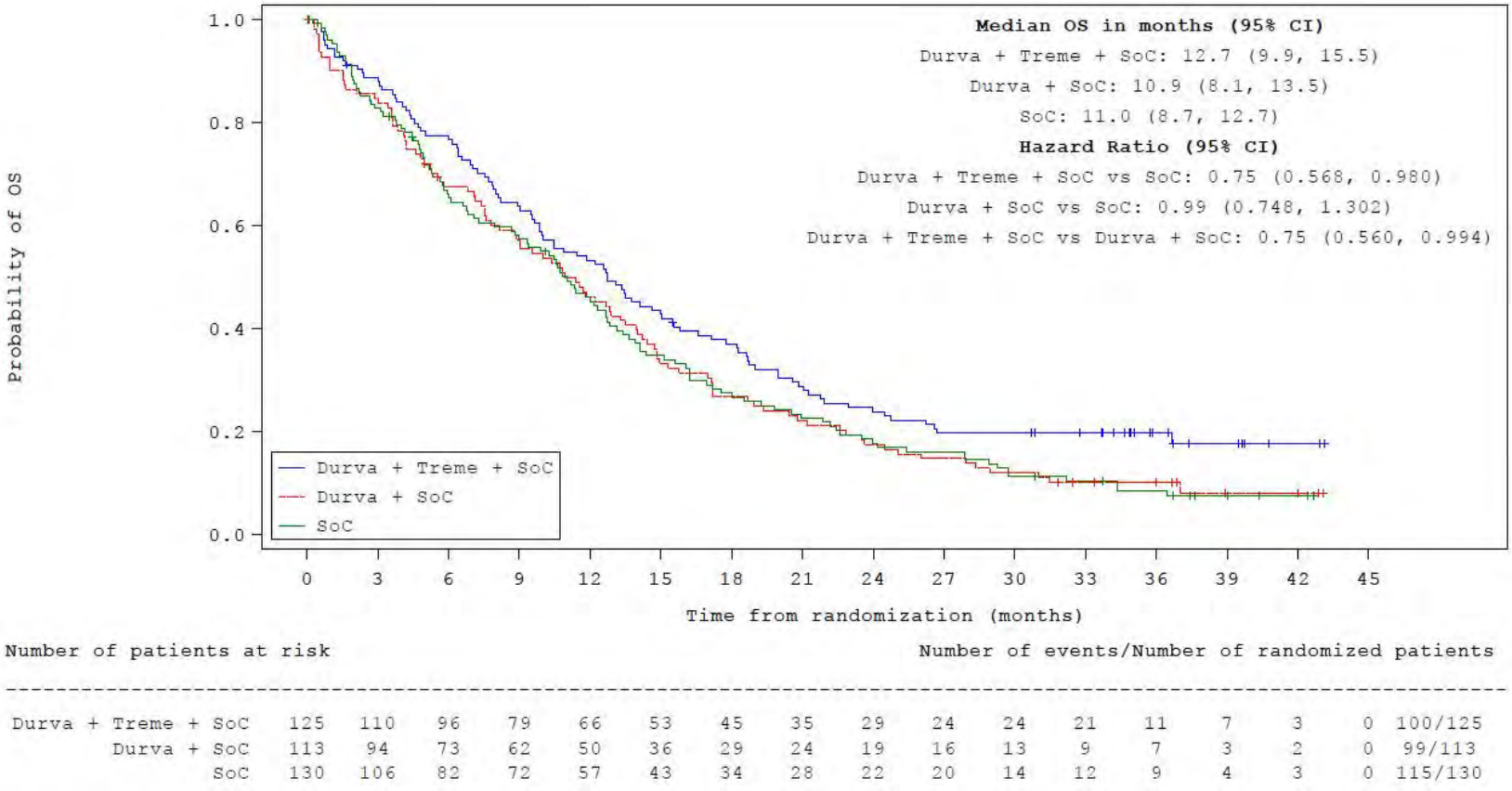
+ indicates a censored observation.
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.
Data cutoff: 12MAR2021.
CI, confidence interval; D/Durva, durvalumab; OS, overall survival; SoC, standard of care chemotherapy; T/Treme, tremelimumab; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.1 から引用

確定 ORR（RECIST 1.1 に基づく）は T + D + SoC 群（38.8%）と D + SoC 群（41.5%）で同程度であったが、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で持続的な奏効が示された（表 14）。確定奏効が得られた患者における事後分析の結果、DoR の中央値は T + D + SoC 群で 9.5 カ月、D + SoC 群で 7.0 カ月であり、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群でより持続的な奏効が示された。奏効が持続していた患者の割合は、12 カ月時点では T + D + SoC 群で 49.7%、D + SoC 群で 38.9%、18 カ月時点では T + D + SoC 群で 40.7%、D + SoC 群で 29.6%であった（表 14）。

さらに、PD-L1 TC<50%（HR：0.89、95% CI：0.723～1.085）、PD-L1 TC<25%（HR：0.92、95% CI：0.742～1.130）及び PD-L1 TC<1%（HR：0.75、95% CI：0.560～0.994）の患者集団において、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で OS の延長が認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.2、表 14.2.2.1.3、表 14.2.2.1.4 参照）。OS の HR の数値から判断した場合、デュルバルマブ + 標準化学療法へのトレメリムマブ併用の作用は PD-L1 TC<1%の患者で顕著であり（図 17）、D + SoC 群と T + D + SoC 群を比較したときの OS の HR は 0.75、36 カ月時点の生存割合は T + D + SoC 群で 19.8%、D + SoC 群で 10.2%であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.3 参照）。これは、PD-L1 TC<1%の患者において、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で未確定 ORR（RECIST 1.1 に基づく）が数値的に高かったことからも裏付けられた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.3.1.3 参照）。

この結果は、デュルバルマブの追加で十分な効果が得られなかった PD-L1 低発現の患者において、トレメリムマブとの併用により有効性が増強されたことを裏付け、PD-L1 阻害及び CTLA-4 阻害の既知の作用機序と一致するものである。

図 17　　POSEIDON 試験における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（PD-L1 TC<1%解析対象集団、全投与群）



+ indicates a censored observation.
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1. PD-L1 defining patient population is based on eCRF data.
Data cutoff: 12MAR2021.
CI, confidence interval; Durva, durvalumab; eCRF, electronic case report form; OS, overall survival; PD-L1; programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy; TC, tumor cells; Treme, tremelimumab.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.3 から引用

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

デュルバルマブへのトレメリムマブの上乗せ（トレメリムマブ + デュルバルマブ）により、PD-L1 TC<1%の患者で OS の延長（HR：0.62、95% CI：0.442～0.876）が認められたが、PD-L1 TC≥25%の患者では延長は認められなかった（HR：1.09、95% CI：0.836～1.421）（MYSTIC 試験の治験総括報告書　7.2.3.4 項参照）。

これらの結果は、PD-L1 TC<1%解析対象集団で D 群（9.5%）と比較して T + D 群（22.4%）で ORR が数値的に高かったことからも裏付けられた（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 11.2.6.1.6 参照）。

これらのデータより、特に PD-L1 低発現の患者において、併用療法の有効性を支持するトレメリムマブの役割が示された。

T + D + SoC 併用療法に対するトレメリムマブの作用のまとめ

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

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

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

POSEIDON 試験の結果は、デュルバルマブの追加で十分な効果が得られなかった PD-L1 低発現の患者において、トレメリムマブとの併用により有効性が増強されたことを裏付け、PD-L1 阻害及び CTLA-4 阻害の既知の作用機序と一致するものである。PD-L1 低発現の腫瘍では T 細胞の浸潤が十分ではない傾向にある。トレメリムマブを介した CTLA-4 阻害は T 細胞免疫反応をプライミングし、腫瘍への浸潤を増強する。デュルバルマブによる PD-L1 の継続的な阻害によって、T 細胞の機能はさらに増強され抗腫瘍反応の持続を支持する。腫瘍細胞死及びネオ抗原の放出を引き起こす化学療法にトレメリムマブを追加することにより、免疫プライミングを増強しアウトカムが改善される可能性がある。POSEIDON 試験の結果は、MYSTIC 試験で PD-L1 高発現の患者でデュルバルマブの臨床的ベネフィットが大きかった結果からも裏付けられ、PD-L1 低発現の患者においても、デュルバルマブ単剤と比較して、トレメリムマブとデュルバルマブの併用で大きなベネフィットが示された。併用療法の有効性に対するトレメリムマブの作用は、これらの患者において最も顕著であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

デュルバルマブ 10 mg/kg 2 週間毎（Q2W）の単剤療法は、尿路上皮癌（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。当該承認用法・用量であるデュルバルマブ 10 mg/kg Q2W は、臨床及び非臨床データに基づき、UC 患者及び III 期 NSCLC 患者において有効性及び安全性の観点から適切なベネフィット・リスクプロファイルが示されている。

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により臨床現場で好まれることから、最適なデュルバルマブの用法・用量として投与頻度の減少（Q4W）及び固定用量（1500 mg）への変更が実施され、承認された。母集団薬物動態解析によりデュルバルマブ 1500 mg Q4W の固定用量を 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最高血清中濃度（C_{max}）及びトラフ濃度の中央値はわずかに異なるものの 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 AUC、C_{max} 及び C_{min} は、CD-ON-MEDI4736-1108 試験及び進行固形悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験（D4190C00002 試験）で可溶型 PD-L1 の完全な抑制を示した用量である 20 mg/kg Q4W と同様であるため（臨床薬理試験 2.7.2.3.3.1 項参照）、1500 mg Q4W 投与により可溶型 PD-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実施中の第 III 相試験におけるデュルバルマブの用法・用量として、1500 mg Q4W が選択された。

その後のデュルバルマブの開発で、D419QC00001 試験（CASPIAN 試験）の結果を基に、進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者における 4 サイクルのデュルバルマブ 1500 mg Q3W とエトポシド及び白金製剤の化学療法（EP）の併用療法及びその後のデュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法が承認された。CASPIAN 試験では、デュルバルマブの投与間隔を化学療法スケジュール（Q3W）と一致させ、デュルバルマブ 1500 mg Q3W を投与し、薬物動態モデリングの結果から、Q3W と Q4W で薬物濃度に意味のある差はないことが示された。

POSEIDON 試験のデュルバルマブの用量は、前述した根拠を基に、用量設定試験 D4190C00006 試験の結果及び CASPIAN 試験（デュルバルマブ 1500 mg Q3W と化学療法との併用療法を 4 サイクル後、デュルバルマブ 1500 mg Q4W 単剤療法）に合わせた。

デュルバルマブ 1500 mg Q3W は BR.34 及び CCTG（NCT02537418）第 II 相試験でもトレメリムマブ及び化学療法との併用で評価された。

上記の根拠を基に、POSEIDON 試験における用法・用量は、デュルバルマブ 1500 mg Q3W とトレメリムマブ及び化学療法との併用療法 4 サイクル及びその後のデュルバルマブ 1500 mg Q4W の単剤療法とした。

トレメリムマブは単剤療法又は併用療法として承認されていない。用量設定試験 D4190C00006 試験ではトレメリムマブ 1 mg/kg が選択され、デュルバルマブ 20 mg/kg +トレメリムマブ 1 mg/kg 群の患者において、用量制限毒性が認められることなく、忍容できる安全性プロファイルが示され、かつ強い臨床活性のエビデンスが示された。また、デュルバルマブ単剤療法にトレメリムマブ 1 mg/kg を併用することにより、薬力学的活性の増大が示された。

トレメリムマブの母集団薬物動態解析には、D4190C00010 試験、D4190C00002 試験、D4190C00006 試験、D4884C00001 試験、D4880C00003 試験（DETERMINE 試験）及び POSEIDON 試験のデータを用いた（N=1605、用量：1～10 mg/kg、75 mg Q4W 又は 12 週間毎

［Q12W］）。母集団薬物動態解析より、トレメリムマブの薬物動態に対する体重の軽微な影響が示唆された。トレメリムマブの血清中濃度は、POSEIDON 試験の患者の母集団薬物動態解析の最終モデルから得られた個々の事後推定値を基にシミュレーションした。推定血清中濃度を用いて、体重当たりの用量（1 mg/kg Q4W）と固定用量（75 mg Q4W、体重の中央値約 75 kg より算出）を比較した。体重当たりの用量と固定用量で血清中濃度推移は概して重なっていた。さらに、トレメリムマブの C_{min}、C_{max} 及び AUC の個別値の分布を体重当たりの用量と固定用量で比較した結果、トレメリムマブの曝露量が類似していることが示された。

POSEIDON 試験の用法・用量は、トレメリムマブ 75 mg Q3W（静脈内投与）をデュルバルマブ 1500 mg Q3W 及び化学療法と 4 サイクル併用後、病勢進行（PD）又は許容できない毒性までデュルバルマブ 1500 mg Q4W 単剤を投与することとした（化学療法の維持療法を実施可能）。トレメリムマブに応答する T 細胞の能力が細胞毒性化学療法の存在下で弱くなる可能性を考慮し、化学療法後の投与 16 週にトレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法を 1 回追加した。この D4190C00006 試験及び CASPIAN 試験とも一致するトレメリムマブの用法・用量が選択された。

POSEIDON 試験においてトレメリムマブ 75 mg Q3W、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 及び化学療法の併用療法を 4 サイクル投与後、デュルバルマブ 1500 mg Q4W 単剤療法、さらに追加のトレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法を実施した結果、転移性 NSCLC 患者における適切な用法・用量であることが示された。その根拠を以下に示す。

- 臨床的に意味のある有効性及び管理可能な安全性プロファイルが認められた。
- 参考資料とした試験を含む併合データと比較した結果、デュルバルマブ 1500 mg Q3W の初回投与終了時の濃度及び投与 12 週のトラフ濃度の幾何平均値は、20 mg/kg Q4W 投与時と比較してそれぞれ 11%及び 117%高かった。したがって、デュルバルマブ 1500 mg Q3W 投与は、臨床的なベネフィットが得られる目標曝露量である 20 mg/kg Q4W 投与時の曝露量を維持することが示された。
- 参考資料とした試験を含む併合データと比較した結果、トレメリムマブ 75 mg Q3W の初回投与終了時の濃度及び投与 12 週のトラフ濃度の幾何平均値は、1 mg/kg Q4W 投与時と比較してそれぞれ 12%及び 86%高かった。したがって、トレメリムマブ 75 mg Q3W 投与は、薬力学的反応が得られる目標曝露量である 1 mg/kg Q4W 投与時の曝露量を維持することが示された。
- 本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ず、転移性 NSCLC 患者におけるトレメリムマブ及びデュルバルマブの用量調整は不要であることが示された。
- トレメリムマブ及びデュルバルマブの母集団薬物動態解析において共変量を評価した結果、体重（30 kg 超）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、POSEIDON 試験で用いたトレメリムマブ及びデュルバルマブの固定用量は適切であることが示された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

主要評価項目である OS 及び PFS はイベント発現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。有効性の副次的評価項目である ORR 及び DoR についてはそれぞれ 2.7.3.3.2.4 項及び 2.7.3.3.2.5 項に記載した。

トレメリムマブ、デュルバルマブ及びSoCの併用療法により、持続的な生存ベネフィットが得られた。確定ORRが得られた患者において、12カ月時点まで奏効が持続していた患者の割合はT＋D＋SoC群で49.7%、SoC群で21.4%であった。OSのKaplan-Meier曲線の乖離は投与期間を通して持続し、24カ月及び36カ月の生存割合の推定値からも裏付けられた。24カ月及び36カ月の生存割合は、SoC群（24カ月：22.1%、36カ月：13.3%）と比較してT＋D＋SoC群（24カ月：32.9%、36カ月：25.3%）で10%超高く、長期における生存割合が2倍近いことが示された。

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　補遺
トレメリムマブ／デュルバルマブ

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概要補遺内での取決め 6
本概要補遺の位置づけ 6
本概要補遺で取扱う臨床試験 6
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 NSCLC 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臨床試験の目的及び範囲 7
2.7.3.1.1.1 アンメット・メディカル・ニーズ 7
2.7.3.1.1.2 申請効能・効果の有効性を評価する臨床試験（評価資料）の目的及び範囲 7
2.7.3.1.1.3 申請効能・効果の根拠となる臨床試験 7
2.7.3.1.2 POSEIDON 試験（評価資料）の試験デザイン及び方法の要約 9
2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン 9
2.7.3.1.2.2 対象患者 9
2.7.3.1.2.3 用量及びレジメンの設定根拠 9
2.7.3.1.2.4 対照薬の選択 9
2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目の定義 9
2.7.3.1.2.6 解析方法 9
2.7.3.1.2.6.1 解析対象集団 9
2.7.3.1.2.6.2 統計手法 9
2.7.3.1.2.7 試験開始後の重要な試験デザインの変更 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧 9
2.7.3.2.2 個々の試験の要約 11
2.7.3.2.2.1 第 III 相試験：POSEIDON 試験（評価資料） 11
2.7.3.2.2.2 第 III 相試験：MYSTIC 試験（参考資料） 11
2.7.3.2.2.3 第 III 相試験：NEPTUNE 試験（参考資料） 11
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.3.3.1 POSEIDON 試験の被験者背景 11
2.7.3.3.2 POSEIDON 試験の有効性の結果の要約 12
2.7.3.3.2.1 多重検定手順 12
2.7.3.3.2.2 FAS における全生存期間 12
2.7.3.3.2.2.1 全生存期間の感度解析（FAS） 15
2.7.3.3.2.2.2 全生存期間のサブグループ解析（FAS） 15
2.7.3.3.2.2.3 PD-L1 解析対象集団における全生存期間 15
2.7.3.3.2.3 FAS における無増悪生存期間 15
2.7.3.3.2.3.1 無増悪生存期間の感度解析 18
2.7.3.3.2.3.2 無増悪生存期間のサブグループ解析 18

2.7.3.3.2.3.3 PD-L1 解析対象集団における無増悪生存期間 18
2.7.3.3.2.4 客観的奏効率及び最良総合効果 18
2.7.3.3.2.5 奏効期間 19
2.7.3.3.2.6 無作為割付け後 2 回目の病勢進行（PD）までの期間 20
2.7.3.3.2.7 患者報告アウトカム 20
2.7.3.3.2.7.1 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の回答率 20
2.7.3.3.2.7.2 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 のベースライン時のスコア 20
2.7.3.3.2.7.3 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の悪化までの期間 20
2.7.3.3.2.7.4 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の改善率 20
2.7.3.3.2.7.5 WHO/ECOG Performance Status の変化 20
2.7.3.3.2.7.6 患者報告アウトカムの探索的解析 20
2.7.3.3.3 参考資料とした試験の有効性の結果の概要 20
2.7.3.3.3.1 MYSTIC 試験 20
2.7.3.3.3.1.1 PD-L1 TC≥25%解析対象集団における全生存期間 21
2.7.3.3.3.1.2 PD-L1 TC≥25%解析対象集団における無増悪生存期間 21
2.7.3.3.3.2 NEPTUNE 試験 21
2.7.3.3.3.2.1 bTMB≥20 解析対象集団における全生存期間 21
2.7.3.3.4 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用 21
2.7.3.3.4.1 T + D + SoC 併用療法における化学療法の作用 21
2.7.3.3.4.2 T + D + SoC 併用療法に対するデュルバルマブの作用 21
2.7.3.3.4.3 T + D + SoC 併用療法におけるトレメリムマブの作用 21
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 21
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 21

表目次

表 1 本邦でのデュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における効能・効果及び用法・用量の追記（案） 7
表 2 本邦でのトレメリムマブの医薬品製造販売承認申請における効能・効果及び用法・用量（案） 7
表 3 日本人集団の有効性の評価に用いた臨床試験のデザインの概要 8
表 4 日本人集団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有効性評価に用いた試験の結果の概要 10
表 5 POSEIDON 試験の日本人集団における全生存期間（FAS） 13
表 6 POSEIDON 試験の日本人集団における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS） 16
表 7 POSEIDON 試験の日本人集団における客観的奏効率（FAS） 18

図目次

図 1 POSEIDON 試験の日本人集団における全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS） 14
図 2 POSEIDON 試験の日本人集団における無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS） 17

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
BOR	best objective response：最良総合効果
bTMB≥20	Blood tumor mutational burden ≥20 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が 100 万塩基対あたり 20 変異以上
CI	confidence interval：信頼区間
CR	complete response：完全奏効（CR）
D	durvalumab：デュルバルマブ
DCO	data cut-off：データカットオフ
DoR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FAS	full analysis set：最大解析対象集団
HR	hazard ratio：ハザード比
NSCLC	non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
NR	not reached：到達せず
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progression of disease：（病勢）進行（PD）
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
PFS2	time from randomisation to second progression：無作為割付け後 2 回目の（病勢）進行までの期間
PR	partial response：部分奏効（PR）
PS	performance status
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-LC13	13-item lung cancer quality of life questionnaire：13 項目の肺癌に関する生活の質の質問
RECIST（1.1）	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (, version 1.1)：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（、バージョン 1.1）
SD	stable disease：安定（SD）
SoC	standard of care：標準化学療法
T	tremelimumab：トレメリムマブ
TC	tumor cell：腫瘍細胞

本概要補遺内での取決め

本概要補遺においても、本概要本体の「取決め」項の記載が同様に適用される。

本概要補遺の位置づけ

本概要本体は、海外申請用に作成した全体集団データに基づくグローバル国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）である。本概要補遺は、2.7.3.1 項の表 1 及び表 2 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用する、本邦におけるデュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及びトレメリムマブの医薬品製造販売承認申請のために本概要本体を補足するものである。

本概要補遺で取扱う臨床試験

本概要補遺で提示するのは、評価資料である D419MC00004 試験（POSEIDON 試験）の日本人集団における臨床的有効性の要約である。当該日本人解析集計表は、POSEIDON Japanese Output から引用した。なお、日本人集団とは、本邦の治験実施医療機関で組み入れられた患者からなる集団と定義した。

2.7.3.1 背景及び概観

本概要本体の 2.7.3.1 項に下記を追加する。

本邦のデュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における効能・効果及び用法・用量の追記（案）及びトレメリムマブの医薬品製造販売承認申請における効能・効果及び用法・用量（案）は、以下の表 1 及び表 2 に示す通りである。

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

効能・効果（案）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量（案）	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。

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

効能・効果（案）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量（案）	デュルバルマブ（遺伝子組換え）及びがん化学療法との併用療法として、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）1 回 75mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。投与開始 16 週後に、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の 6 回目の投与との併用において、トレメリムマブ（遺伝子組換え）75mg の 5 回目の投与を 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 1mg/kg（体重）とする。

2.7.3.1.1 NSCLC 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臨床試験の目的及び範囲

2.7.3.1.1.1 アンメット・メディカル・ニーズ

本概要本体の 2.7.3.1.1.1 項への追加事項はない。

2.7.3.1.1.2 申請効能・効果の有効性を評価する臨床試験（評価資料）の目的及び範囲

本概要本体の 2.7.3.1.1.2 項への追加事項はない。

2.7.3.1.1.3 申請効能・効果の根拠となる臨床試験

本概要本体の 2.7.3.1.1.3 項に下記を追記する。

POSEIDON 試験の日本人集団の患者数を表 3 に示した。

表 3　　日本人集団の有効性の評価に用いた臨床試験のデザインの概要

Study Data cutoff date	Study design	Patient population	No of patients randomized [a]	Durvalumab + tremelimumab dose and treatment schedule
Pivotal study				
Study D419MC00004 (POSEIDON) Final analysis: 24 July 2019 (PFS) 12 March 2021 (OS)	Phase III Randomized Open-label Multicenter International <u>3 arms:</u> - T + D + SoC chemotherapy - D + SoC chemotherapy - SoC chemotherapy	NSCLC, Stage IV, first-line metastatic, EGFR and ALK wild-type	Overall T + D + SoC chemotherapy: N=338 D + SoC chemotherapy: N=338 SoC chemotherapy: N=337 Japanese T + D + SoC chemotherapy: N=21 D + SoC chemotherapy: N=21 SoC chemotherapy: N=28	Durvalumab 1500 mg IV Q3W + tremelimumab 75 mg IV Q3W during chemotherapy (up to 4 cycles), followed by durvalumab 1500 mg IV Q4W until clinical or radiological disease progression and 1 dose of tremelimumab 75 mg IV at Week 16

[a] Full analysis set.

ALK, anaplastic lymphoma kinase; D, durvalumab; EGFR, epidermal growth factor receptor; IV, intravenous; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; QxW, every x weeks; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

2.7.3.1.2 POSEIDON 試験（評価資料）の試験デザイン及び方法の要約

2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン

本概要本体の 2.7.3.1.2.1 項への追加事項はない。

2.7.3.1.2.2 対象患者

本概要本体の 2.7.3.1.2.2 項への追加事項はない。

2.7.3.1.2.3 用量及びレジメンの設定根拠

本概要本体の 2.7.3.1.2.3 項への追加事項はない。

2.7.3.1.2.4 対照薬の選択

本概要本体の 2.7.3.1.2.4 項への追加事項はない。

2.7.3.1.2.5 有効性の評価項目の定義

本概要本体の 2.7.3.1.2.5 項への追加事項はない。

2.7.3.1.2.6 解析方法

本概要本体の 2.7.3.1.2.6 項に下記を追加する。

日本人集団の例数が少ないため、解析には治療のみを共変量として含めた層調整していない Cox 比例ハザードモデルを用い、p 値は示していない。

2.7.3.1.2.6.1 解析対象集団

本概要本体の 2.7.3.1.2.6.1 項への追加事項はない。

2.7.3.1.2.6.2 統計手法

本概要本体の 2.7.3.1.2.6.2 項への追加事項はない。

2.7.3.1.2.7 試験開始後の重要な試験デザインの変更

本概要本体の 2.7.3.1.2.7 項への追加事項はない。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本概要本体の 2.7.3.2 項への追加事項はない。

2.7.3.2.1 臨床試験の一覧

本概要本体の 2.7.3.2.1 項に下記を追加する。

POSEIDON 試験の日本人集団の結果の概要を表 4 に示した。

表 4　　日本人集団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有効性評価に用いた試験の結果の概要

Study identifier, status	Treatment group/cohort	N (randomized) /n (primary efficacy analysis)	Primary efficacy analysis set	Overall survival (months) Median (95% CI) [treatment comparison vs SoC chemotherapy]	Progression-free survival (months) Median (95% CI) [treatment comparison vs SoC chemotherapy]	Objective response rate (% of patients) [treatment comparison vs SoC chemotherapy]
Pivotal study in NSCLC						
POSEIDON Final PFS analysis: 24 July 2019 Final OS analysis: 12 March 2021	T + D + SoC chemotherapy	21/21	Full analysis set	19.3 (8.0, NR) [HR 0.86; 95% CI: 0.431, 1.670]	8.2 (3.6, NR) [a] [HR 0.52; 95% CI: 0.243, 1.081]	57.1 [a, b] [OR 1.67; 95% CI: 0.531, 5.389]
	D + SoC chemotherapy	21/21		23.6 (14.4, NR) [HR 0.63; 95% CI: 0.310, 1.244]	11.6 (5.7, 13.8) [a] [HR 0.45; 95% CI: 0.220, 0.889]	65.0 [a, b] [OR 2.32; 95% CI: 0.719, 7.961]
	SoC chemotherapy	28/28		21.2 (9.9, 25.2)	6.2 (3.1, 6.5) [a]	44.4 [b, c]

[a] By BICR assessment, using RECIST 1.1.

[b] Confirmed responses (post-hoc analysis).

[c] Responses include unconfirmed responses.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; N, number of patients in treatment arm; n, number of patients or events in analysis; NR, not reached; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OR, odds ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab.

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

2.7.3.2.2 個々の試験の要約

本概要本体の 2.7.3.2.2 項への追加事項はない。

2.7.3.2.2.1 第 III 相試験：POSEIDON 試験（評価資料）

本概要本体の 2.7.3.2.2.1 項への追加事項はない。

2.7.3.2.2.2 第 III 相試験：MYSTIC 試験（参考資料）

本概要本体の 2.7.3.2.2.2 項への追加事項はない。

2.7.3.2.2.3 第 III 相試験：NEPTUNE 試験（参考資料）

本概要本体の 2.7.3.2.2.3 項への追加事項はない。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本概要本体の 2.7.3.3 項に下記を追加する。

本項には POSEIDON 試験の日本人集団における有効性の結果を記載する。POSEIDON 試験、MYSTIC 試験及び NEPTUNE 試験の全体集団における有効性の結果については、本概要本体の 2.7.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3 項を参照のこと。

2.7.3.3.1 POSEIDON 試験の被験者背景

本概要本体の 2.7.3.3.1 項に下記を追加する。

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

日本人集団全体における併用化学療法は、ペメトレキセド 2 剤併用療法が 58.8%、アブラキサン 2 剤併用療法が 25.0%、ゲムシタビン 2 剤併用療法が 16.2%であった。ペメトレキセド 2 剤併用療法を受けた患者のうち、ペメトレキセドの維持療法受けた患者の割合は 62.5%であった。

後治療を受けた患者の割合は、トレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法（以下、T + D + SoC）群で 47.6%、デュルバルマブ + 標準化学療法（以下、D + SoC）群で 57.1%、標準化学療法の単独療法（以下、SoC）群で 71.4%であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群及び D + SoC 群で低かった。全身療法を受けた患者の割合は T + D + SoC 群で 38.1%、D + SoC 群で 47.6%、SoC 群で 71.4%であった。細胞傷害性化学療法を受けた患者の割合は T + D + SoC 群で 38.1%、D + SoC 群で 42.9%、SoC 群で 46.4%、免疫療法を受けた患者の割合は T + D + SoC 群で 9.5%、D + SoC 群で 9.5%、SoC 群で 64.3%であった。これらの結果は全体集団と概ね一貫していたが、SoC 群で免疫療法を受けた患者の割合は、全体集団（33.2%）と比較して日本人集団（64.3%）で高かった。

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

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は全体集団と比較して数値的な差異が一部の項目でみられたものの（ECOG PS 0：日本人集団 41.4% > 全体集団 33.4%、脳／中枢神経系転移あり：日本人集団 5.7% <全体集団 10.5%、肝転移あり：日本人集団 10.0% <全体集団 20.8%）、全体集団と概ね一貫していた。

2.7.3.3.2 POSEIDON 試験の有効性の結果の要約

本概要本体の 2.7.3.3.2 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.1 多重検定手順

本概要本体の 2.7.3.3.2.1 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.2 FAS における全生存期間

本概要本体の 2.7.3.3.2.2 項に下記を追加する。

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

日本人集団の SoC 群との比較における全生存期間（OS）のハザード比（HR）は、T + D + SoC 群で 0.86（95%信頼区間［CI］：0.431～1.670）、D + SoC 群で 0.63（95%CI：0.310～1.244）であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群及び D + SoC 群で OS の延長傾向が示唆された（表 5、図 1）。

日本人集団の T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較における OS の HR は 1.37（95%CI：0.639～2.951）であった（POSEIDON Japanese Output の表 14.2.2.1.1 参照）。

日本人集団の OS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 19.3 カ月（95% CI：8.0～到達せず［NR］）、D + SoC 群で 23.6 カ月（95% CI：14.4～NR）、SoC 群で 21.2 カ月（95% CI：9.9～25.2）であった（表 5 及び図 1）。日本人集団では、T + D + SoC 群と比較して D + SoC 群で OS の中央値が長かったが、同様の傾向は全体集団では認められなかった。この原因として、日本人集団では T + D + SoC 群と比較して D + SoC 群で予後不良な患者の割合が低く無作為化されたことが影響した可能性がある。日本人集団における各投与群間で患者背景に関するいくつかの項目（ECOG PS 1、病期 IVB 期、及び肝転移ありの患者の割合）に不均衡が認められたが（本概要補遺 2.7.3.3.1 項参照）、これらの背景因子は一般的に不良な生命予後と関連している。

ただし、日本人集団における患者数及びイベント数が少ないため、明確な結論を出すことは困難である。

表 5 POSEIDON 試験の日本人集団における全生存期間（FAS）

	Number (%) of patients		
	T + D + SoC (N = 21)	D + SoC (N = 21)	SoC (N = 28)
HR [a,b], D + T + SoC vs SoC	0.86		
95% CI for HR	0.431, 1.670		
HR [a,b], D + SoC vs SoC	0.63		
95% CI for HR	0.310, 1.244		
HR [a,b], D + T + SoC vs D + SoC	1.37		
95% CI for HR	0.639, 2.951		
Death, n (%)	14 (66.7)	13 (61.9)	22 (78.6)
Censored patients, n (%)	7 (33.3)	8 (38.1)	6 (21.4)
Still in survival follow-up [c]	7 (33.3)	7 (33.3)	4 (14.3)
Terminated prior to death [d]	0	1 (4.8)	2 (7.1)
Lost to follow-up	0	1 (4.8)	1 (3.6)
Withdrawn consent	0	0	1 (3.6)
Other	0	0	0
Median OS (months) [e] (95% CI) [e]	19.3 (8.0, NR)	23.6 (14.4, NR)	21.2 (9.9, 25.2)
OS rate at 12 months (%) [e] (95% CI) [e]	57.1 (33.8, 74.9)	81.0 (56.9, 92.4)	67.9 (47.3, 81.8)
OS rate at 18 months (%) [e] (95% CI) [e]	52.4 (29.7, 70.9)	61.9 (38.1, 78.8)	53.6 (33.8, 69.8)
OS rate at 24 months (%) [e] (95% CI) [e]	38.1 (18.3, 57.8)	47.6 (25.7, 66.7)	42.9 (24.6, 60.0)
OS rate at 36 months (%) [e] (95% CI) [e]	33.3 (14.9, 53.1)	37.5 (17.7, 57.4)	20.1 (7.6, 36.8)

[a] The hazard ratio and CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] A HR <1 favors T + D + SoC or D + SoC to be associated with a longer OS than SoC alone. A HR < 1 favors T + D + SoC to be associated with a longer OS than D + SoC.

[c] Includes patients known to be alive at data cutoff.

[d] Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

[e] Calculated using Kaplan-Meier technique.

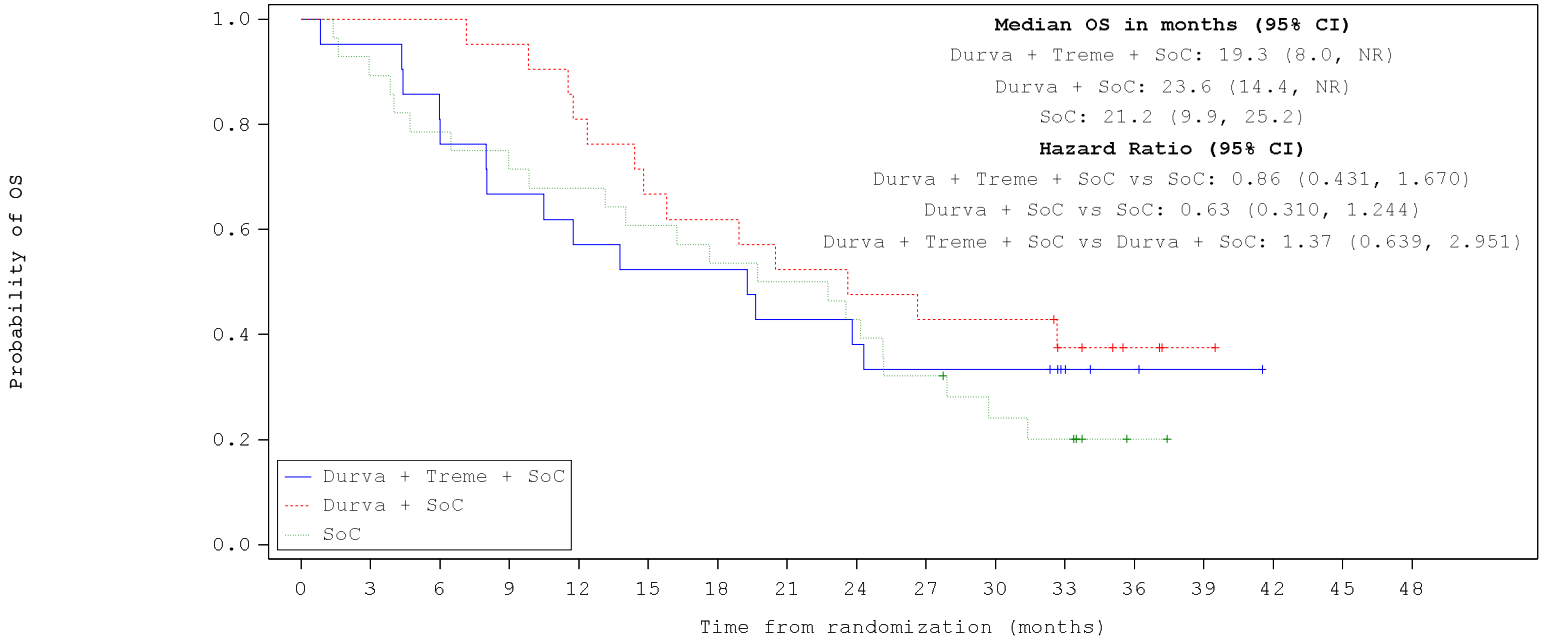
Patients not known to have died at the time of analysis were censored based on the last recorded date on which the patient was known to be alive.

Data cutoff: 12MAR2021.

CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; NR, Not reached; OS, overall survival; PD-L1, programmed cell death ligand 1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output の表 14.2.2.1.1 から引用

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



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

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

+ indicates a censored observation.
Data cutoff: 12MAR2021.
CI, confidence interval; Durva, durvalumab; NR, Not reached; OS, overall survival; SoC, standard of care chemotherapy; Treme, tremelimumab; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output の図 14.2.2.1.1 から引用

2.7.3.3.2.2.1 全生存期間の感度解析（FAS）

本概要本体の 2.7.3.3.2.2.1 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.2.2 全生存期間のサブグループ解析（FAS）

本概要本体の 2.7.3.3.2.2.2 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.2.3 PD-L1 解析対象集団における全生存期間

本概要本体の 2.7.3.3.2.2.3 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.3 FAS における無増悪生存期間

本概要本体の 2.7.3.3.2.3 項に下記を追加する。

日本人集団では、DCO 時点（2019 年 7 月 24 日）で T + D + SoC 群で 21 例中 12 例（57.1%）、D + SoC 群で 21 例中 15 例（71.4%）、SoC 群で 28 例中 20 例（71.4%）に無増悪生存期間（PFS）イベント（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、バージョン 1.1［RECIST 1.1］に基づく独立中央評価）が認められた（表 6）。打ち切り例における追跡調査期間の中央値は、T + D + SoC 群で 12.0 カ月、D + SoC 群で 14.9 カ月、SoC 群で 5.6 カ月であり（POSEIDON Japanese Output の表 14.2.1.1.1 参照）、全体集団（T + D + SoC 群 12.0 カ月、D + SoC 群 12.0 カ月、SoC 群 5.6 カ月、本概要本体 2.7.3.3.2.3 項参照）と同様であった。

日本人集団の SoC 群との比較における PFS の HR は、T + D + SoC 群で 0.52（95%CI：0.243～1.081）、D + SoC 群で 0.45（95%CI：0.220～0.889）であり、SoC 群と比較して T + D + SoC 群及び D + SoC 群で PFS の延長傾向が示唆された（表 6 及び図 2）。

日本人集団の T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較における PFS の HR は 1.09（95%CI：0.500～2.347）であった（表 6 及び図 2）。

日本人集団の PFS の中央値の Kaplan-Meier 推定値は、T + D + SoC 群で 8.2 カ月（95% CI：3.6～NR）、D + SoC 群で 11.6 カ月（95% CI：5.7～13.8）、SoC 群で 6.2 カ月（95% CI：3.1～6.5）であった（表 6 及び図 2）。

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

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

表 6 POSEIDON 試験の日本人集団における無増悪生存期間（RECIST 1.1 に基づく独立中央評価、FAS）

	Number (%) of patients		
	T + D + SoC (N = 21)	D + SoC (N = 21)	SoC (N = 28)
HR [a,b], D + T + SoC vs SoC	0.52		
95% CI for HR [a]	0.243, 1.081		
HR [a,b], D + SoC vs SoC	0.45		
95% CI for HR [a]	0.220, 0.889		
HR [a,b], D + T + SoC vs D + SoC	1.09		
95% CI for HR [a]	0.500, 2.347		
Total number of events, n (%) [c]	12 (57.1)	15 (71.4)	20 (71.4)
RECIST 1.1 progression	9 (42.9)	13 (61.9)	17 (60.7)
Death in the absence of progression	3 (14.3)	2 (9.5)	3 (10.7)
Censored patients, n (%)	9 (42.9)	6 (28.6)	8 (28.6)
Censored RECIST progression [d]	0	0	0
Censored death [e]	1 (4.8)	0	2 (7.1)
Progression-free at time of analysis	8 (38.1)	6 (28.6)	6 (21.4)
Lost to follow-up	0	0	0
Withdrawn consent	0	0	0
Discontinued study	0	0	0
Median progression-free survival (months) [f] (95% CI) [f]	8.2 (3.6, NR)	11.6 (5.7, 13.8)	6.2 (3.1, 6.5)
Progression-free survival rate at 12 months (%) [f] (95% CI) [f]	40.0 (19.3, 60.0)	42.9 (21.9, 62.3)	17.5 (4.7, 37.0)

[a] The hazard ratio and CI are estimated from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate and with the Efron method to control for ties, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] A HR <1 favors T + D + SoC or D + SoC to be associated with a longer PFS than SoC alone. A HR < 1 favors T + D + SoC to be associated with a longer PFS than D + SoC.

[c] 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 or no baseline data and patient did not die within 2 visits of baseline.

[d] RECIST progression event occurred after 2 or more missed visits or within 2 visits of baseline without any evaluable visits or baseline data.

[e] Death occurred after 2 or more missed visits in the absence of progression.

[f] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

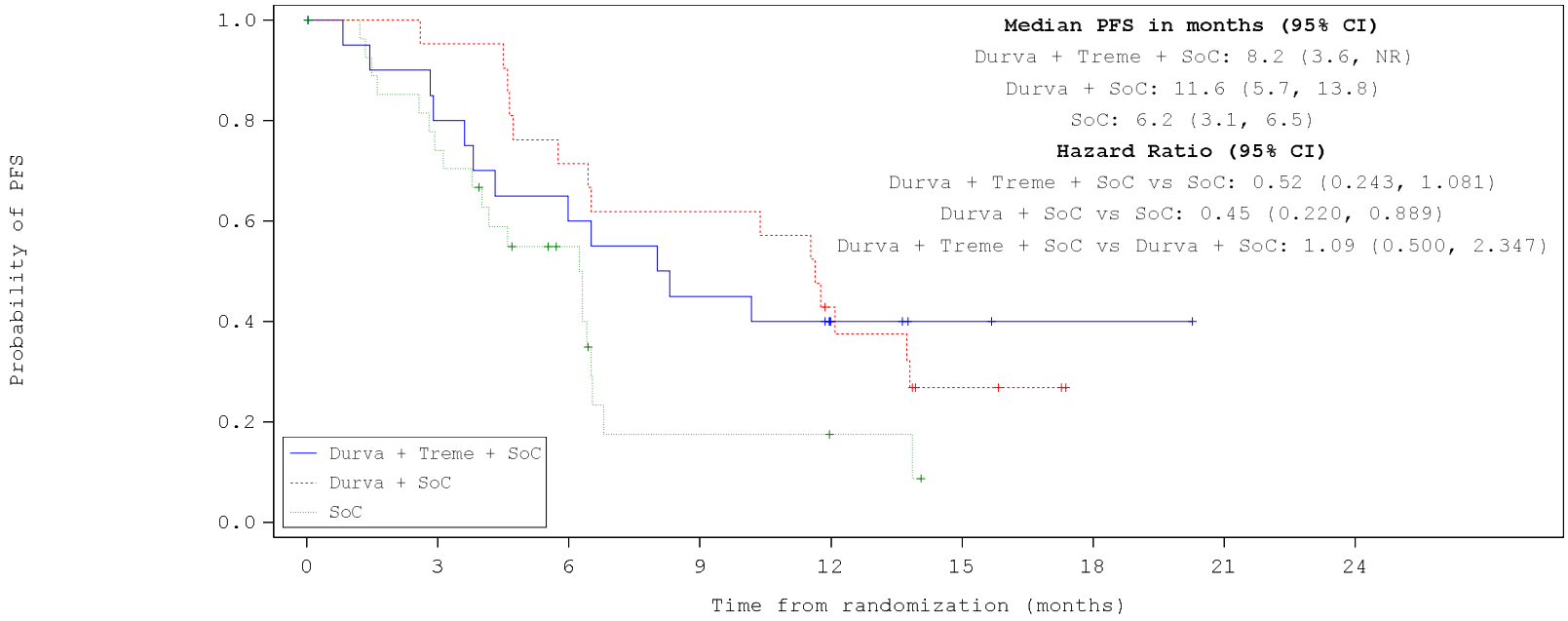
RECIST version 1.1 based on BICR assessment.

Data cutoff: 24JUL2019.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; HR, hazard ratio; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; NR, Not reached; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output の表 14.2.1.1.1 から引用

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



Number of patients at risk										Number of events/Number of randomized patients
Durva + Treme + SoC	21	16	12	9	4	2	1	0	0	12/21
Durva + SoC	21	20	15	13	8	3	0	0	0	15/21
SoC	28	20	11	3	2	0	0	0	0	20/28

+ indicates a censored observation.
RECIST Version 1.1 based on BICR assessment.
Data cut-off: 24JUL2019
BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; Durva, durvalumab; NR, Not reached; PFS, progression-free survival; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; Treme, tremelimumab; vs, versus.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output の図 14.2.1.1.1 から引用

2.7.3.3.2.3.1 無増悪生存期間の感度解析

本概要本体の 2.7.3.3.2.3.1 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.3.2 無増悪生存期間のサブグループ解析

本概要本体の 2.7.3.3.2.3.2 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.3.3 PD-L1 解析対象集団における無増悪生存期間

本概要本体の 2.7.3.3.2.3.3 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.4 客観的奏効率及び最良総合効果

本概要本体の 2.7.3.3.2.4 項に下記を追加する。

治験実施計画書で事前に規定した解析（独立中央評価による未確定の奏効）では、日本人集団の客観的奏効率（ORR）は、SoC 群（44.4%）と比較して T + D + SoC 群（57.1%）及び D + SoC 群（65.0%）で高く、SoC 群との比較におけるオッズ比は、T + D + SoC 群で 1.67（95% CI：0.531～5.389）、D + SoC 群で 2.32（95% CI：0.719～7.961）であった（表 7）。日本人集団の ORR は、いずれの投与群も全体集団（T + D + SoC 群 46.3%、D + SoC 群 48.5%、SoC 群 33.4%、本概要本体 2.7.3.3.2.4 項参照）と比較して高かった。

日本人集団における最良総合効果（BOR）は、T + D + SoC 群では、完全奏効（CR）の患者は認められず、部分奏効（PR）が 12 例（57.1%）、安定（SD）（6 週間以上）が 6 例（28.6%）であった（表 7）。BOR が進行（PD）であった 2 例の患者のうち、1 例は RECIST 1.1 に基づく病勢進行（PD）が認められ、もう 1 例は死亡であった（POSEIDON Japanese Output の表 14.2.3.3.1）。D ＋ SoC 群では、完全奏効（CR）の患者は認められず、部分奏効（PR）が 13 例（65.0%）、安定（SD）（6 週間以上）が 7 例（35.0%）であり、進行（PD）の患者は認められなかった（表 7）。SoC 群では、完全奏効（CR）の患者は認められず、部分奏効（PR）が 12 例（44.4%）、安定（SD）（6 週間以上）が 12 例（44.4%）であった（表 7）。BOR が進行（PD）であった 3 例はいずれも RECIST 1.1 に基づく病勢進行（PD）が認められた（POSEIDON Japanese Output の表 14.2.3.3.1）。

表 7　　POSEIDON 試験の日本人集団における客観的奏効率（FAS）

	RECIST 1.1		
	Unconfirmed responses		
	T + D + SoC (N = 21)	D + SoC (N = 20)	SoC (N = 27)
ORR			
ORR, n (%)	12 (57.1)	13 (65.0)	12 (44.4)
Odds ratio [a], D + T + SoC vs SoC	1.67		
95% CI for odds ratio	0.531, 5.389		
Odds ratio [a], D + SoC vs SoC	2.32		
95% CI for odds ratio	0.719, 7.961		
Odds ratio [a], D + T + SoC vs D + SoC	0.72		
95% CI for odds ratio	0.198, 2.529		

表 7 POSEIDON 試験の日本人集団における客観的奏効率（FAS）

	RECIST 1.1		
	Unconfirmed responses		
	T + D + SoC (N = 21)	D + SoC (N = 20)	SoC (N = 27)
Best overall response, n (%)			
Complete response [b]	0	0	0
Partial response [b]	12 (57.1)	13 (65.0)	12 (44.4)
Stable disease ≥6 weeks [c]	6 (28.6)	7 (35.0)	12 (44.4)
Disease progression	2 (9.5)	0	3 (11.1)
Not evaluable	1 (4.8)	0	0
Duration of response			
Number of responders who subsequently progressed/died	5	8	9
DoR from onset of response (months)			
Median (25th, 75th percentiles) [d,e]	NR (4.8, NR)	9.2 (5.1, NR)	4.9 (2.1, 12.7)
Percentage remaining in response [e]			
6 months	66.7	69.2	28.1
12 months	58.3	34.6	28.1
18 months	NR	NR	NR

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

[b] Response does not require confirmation.

[c] In practice, considering '5 weeks' as threshold to allow for the 1-week permitted time-window.

[d] DoR is the time from the first documentation of complete response or partial response until the date of progression, death in absence of progression, or the last evaluable RECIST assessment for patients who progress or die after 2 or more missed visits.

[e] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

RECIST version 1.1, based on BICR assessments.

Data cutoff: 24JUL2019.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; D, durvalumab; DoR, duration of response; n, number of patients or events in analysis; N, number of patients in treatment arm; NR, not reached; ORR, objective response rate; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; SoC, standard of care chemotherapy; T, tremelimumab; vs, versus.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output の表 14.2.3.1.1、表 14.2.3.3.1、表 14.2.4.1.1 から引用

2.7.3.3.2.5 奏効期間

本概要本体の 2.7.3.3.2.5 項に下記を追加する。

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

2.7.3.3.2.6 無作為割付け後 2 回目の病勢進行（PD）までの期間

本概要本体の 2.7.3.3.2.6 項に下記を追加する。

日本人集団では、DCO（2021 年 3 月 12 日）の時点で T + D + SoC 群の 21 例中 16 例（76.2%）、D + SoC 群の 21 例中 15 例（71.4%）、SoC 群の 28 例中 24 例（85.7%）に 2 回目の PFS（PFS2）イベントが認められた。日本人集団で認められた PFS2 イベントのうち 41.8%（55 例中 23 例）は 2 回目の病勢進行（PD）がない死亡であった（POSEIDON Japanese Output の表 14.2.5.1.1 参照）。

日本人集団の PFS2 の中央値は、T + D + SoC 群で 17.5 カ月（95% CI：7.0～24.3）、D + SoC 群で 14.8 カ月（95% CI：11.5～33.9）、SoC 群で 12.6 カ月（95% CI：9.0～14.0）であった。SoC 群との比較における PFS2 の HR より、T + D + SoC 群（HR：0.64［95%CI：0.323～1.211］）及び D + SoC 群（HR：0.46［95%CI：0.227～0.901］）のいずれも SoC 群と比較して優れていることが示された。これは全体集団における SoC 群との比較の結果（T + D + SoC 群の HR：0.75［95%CI：0.632～0.883］、D + SoC 群の HR：0.79［95%CI：0.666～0.928］、本概要本体 2.7.3.3.2.6 項参照）と同様であった。ただし、日本人集団のイベント数及び患者数は少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

2.7.3.3.2.7 患者報告アウトカム

日本人集団での解析を計画しなかったため、本概要本体の 2.7.3.3.2.7 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.7.1 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の回答率

本概要本体の 2.7.3.3.2.7.1 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.7.2 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 のベースライン時のスコア

本概要本体の 2.7.3.3.2.7.2 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.7.3 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の悪化までの期間

本概要本体の 2.7.3.3.2.7.3 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.7.4 EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の改善率

本概要本体の 2.7.3.3.2.7.4 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.7.5 WHO/ECOG Performance Status の変化

本概要本体の 2.7.3.3.2.7.5 項への追加事項はない。

2.7.3.3.2.7.6 患者報告アウトカムの探索的解析

本概要本体の 2.7.3.3.2.7.6 項への追加事項はない。

2.7.3.3.3 参考資料とした試験の有効性の結果の概要

本概要本体の 2.7.3.3.3 項への追加事項はない。

2.7.3.3.3.1 MYSTIC 試験

本概要本体の 2.7.3.3.3.1 項への追加事項はない。

2.7.3.3.3.1.1 PD-L1 TC≥25%解析対象集団における全生存期間

本概要本体の 2.7.3.3.3.1.1 項への追加事項はない。

2.7.3.3.3.1.2 PD-L1 TC≥25%解析対象集団における無増悪生存期間

本概要本体の 2.7.3.3.3.1.2 項への追加事項はない。

2.7.3.3.3.2 NEPTUNE 試験

本概要本体の 2.7.3.3.3.2 項への追加事項はない。

2.7.3.3.3.2.1 bTMB≥20 解析対象集団における全生存期間

本概要本体の 2.7.3.3.3.2.1 項への追加事項はない。

2.7.3.3.4 トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の作用

本概要本体の 2.7.3.3.4 項への追加事項はない。

2.7.3.3.4.1 T + D + SoC 併用療法における化学療法の作用

本概要本体の 2.7.3.3.4.1 項への追加事項はない。

2.7.3.3.4.2 T + D + SoC 併用療法に対するデュルバルマブの作用

本概要本体の 2.7.3.3.4.2 項への追加事項はない。

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

本概要本体の 2.7.3.3.4.3 項への追加事項はない。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本概要本体の 2.7.3.4 項への追加事項はない。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本概要本体の 2.7.3.5 項への追加事項はない。

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
トレメリムマブ／デュルバルマブ

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

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 6
取決め 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 9
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 9
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 9
2.7.4.1.1.1.1 POSEIDON 試験（評価資料）の概要 9
2.7.4.1.1.1.2 安全性併合集団（参考資料）の概要 10
2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト 12
2.7.4.1.1.2.1 デュルバルマブ 12
2.7.4.1.1.2.2 トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法 12
2.7.4.1.1.3 非臨床所見 13
2.7.4.1.1.3.1 トレメリムマブの非臨床所見 13
2.7.4.1.1.3.2 デュルバルマブの非臨床所見 13
2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法 13
2.7.4.1.1.4.1 有害事象 13
2.7.4.1.1.4.2 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 14
2.7.4.1.1.4.3 臨床検査 16
2.7.4.1.1.4.4 その他の安全性の評価 16
2.7.4.1.1.5 安全性データに用いた個々の試験の詳細 16
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 17
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 有害事象の解析 21
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 24
2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象 27
2.7.4.2.1.2.1 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 27
2.7.4.2.1.3 死亡 31
2.7.4.2.1.3.1 治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象 31
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 34
2.7.4.2.1.4.1 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象 34
2.7.4.2.1.5 有害事象による投与中止 35
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の減量、延期又は中断の処置が取られた有害事象 38
2.7.4.2.1.6 免疫介在性の有害事象 39
2.7.4.2.1.6.1 肺臓炎 40
2.7.4.2.1.6.2 肝臓に関連する事象 41
2.7.4.2.1.6.3 胃腸障害（下痢／大腸炎及び腸管穿孔） 42
2.7.4.2.1.6.4 内分泌障害 44
2.7.4.2.1.6.5 腎臓に関連する事象 49

2.7.4.2.1.6.6 皮膚炎／発疹 50
2.7.4.2.1.6.7 膵臓に関連する事象 52
2.7.4.2.1.6.8 心筋炎 52
2.7.4.2.1.6.9 筋炎 53
2.7.4.2.1.6.10 ギラン・バレー症候群 53
2.7.4.2.1.6.11 重症筋無力症 53
2.7.4.2.1.6.12 その他の稀な事象／種々の事象 53
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 53
2.7.4.2.1.8 抗薬物抗体に関連する有害事象 54
2.7.4.2.1.9 副作用 54
2.7.4.2.1.10 各単剤の作用 63
2.7.4.2.1.10.1 T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイルへの化学療法の作用 64
2.7.4.2.1.10.2 T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイルへのデュルバルマブの作用 64
2.7.4.2.1.10.3 T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイルへのトレメリムマブの作用 65
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 67
2.7.4.3 臨床検査値の評価 67
2.7.4.3.1 血液学検査 67
2.7.4.3.1.1 血液学検査値の推移 67
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 67
2.7.4.3.2 血液生化学検査 70
2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の推移 70
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 70
2.7.4.3.2.3 投与期間中の肝機能検査値異常 74
2.7.4.3.2.4 クレアチニンクリアランス 76
2.7.4.3.2.4.1 ベースラインと投与期間中の最小値の比較 76
2.7.4.3.2.4.2 クレアチニンクリアランスの可逆性 76
2.7.4.3.2.5 甲状腺機能検査 78
2.7.4.3.2.5.1 甲状腺機能検査値の推移 78
2.7.4.3.2.5.2 臨床的に重要な個々の甲状腺機能検査値の変化 78
2.7.4.3.3 尿検査 80
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 80
2.7.4.4.1 バイタルサイン 80
2.7.4.4.2 心電図 80
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 80
2.7.4.5.1 内因性要因 80
2.7.4.5.1.1 ECOG PS 81
2.7.4.5.1.2 年齢による影響 81
2.7.4.5.2 外因性要因 82
2.7.4.5.2.1 喫煙歴 82
2.7.4.5.3 薬物相互作用 82
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 82
2.7.4.5.4.1 妊娠 82
2.7.4.5.4.2 授乳 83
2.7.4.5.4.3 受胎能・生殖能 83

2.7.4.5.5 過量投与 83
2.7.4.5.6 薬物乱用 83
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 83
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 83
2.7.4.6 市販後データ 83

表目次

表 1 申請効能・効果（案） 9
表 2 安全性併合解析に含めた臨床試験一覧 11
表 3 個々の試験の詳細の所在 17
表 4 デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露状況（安全性解析対象集団） 19
表 5 治験薬の曝露状況 20
表 6 有害事象の概要（安全性解析対象集団） 23
表 7 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10.0%以上）（安全性解析対象集団） 25
表 8 CTCAE Grade 別の有害事象（安全性解析対象集団） 27
表 9 主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2.0%以上）（安全性解析対象集団） 29
表 10 主な死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現例数が 2 例以上）（安全性解析対象集団） 32
表 11 主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）（安全性解析対象集団） 34
表 12 主な治験薬の投与中止に至った有害事象（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現例数が 2 例以上）（安全性解析対象集団） 36
表 13 主なトレメリムマブ又はデュルバルマブの投与中止に至った有害事象（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現例数が 2 例以上）（安全性解析対象集団） 38
表 14 免疫介在性の有害事象の概要（安全性解析対象集団） 39
表 15 免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎（安全性解析対象集団） 43
表 16 免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能低下に関連する事象（安全性解析対象集団） 48
表 17 免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹（安全性解析対象集団） 51
表 18 副作用（POSEIDON 試験及び T + D + SoC pool）（安全性解析対象集団） 56
表 19 副作用（T + D pan-tumor pool） 61
表 20 有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 63
表 21 免疫介在性の有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 65
表 22 主な免疫介在性の有害事象（発現割合が 2%超）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 66
表 23 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） 69

表 24 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）..... 71
表 25 投与期間中の肝機能検査値異常（安全性解析対象集団）..... 75
表 26 クレアチニンクリアランスの可逆性（安全性解析対象集団）..... 77
表 27 甲状腺検査値異常（安全性解析対象集団）..... 79
表 28 年齢別の有害事象の概要（安全性解析対象集団）..... 81

図目次

図 1 免疫介在性の有害事象の判定手順..... 15

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
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 the plasma or serum concentration-time curve：血漿（清）中濃度-時間曲線下面積
CrCl	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event(s)：有害事象共通用語規準
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
D	durvalumab：デュルバルマブ
DCO	data cut-off：データカットオフ
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ES-SCLC	extensive-stage disease 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
imAE	immune-mediated adverse event：免疫介在性の有害事象
ISS	integrated summary of safety
LLN	lower limit of normal：基準値下限
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
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
PS	performance status
Q3W	every 3 weeks：3 週間毎（の投与）
Q4W	every 4 weeks：4 週間毎（の投与）
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数について補正した 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 QTcF：QTcF のベースラインからの変化量
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SoC	standard of care：標準化学療法
T	tremelimumab：トレメリムマブ
T3	triiodothyronine：トリヨードサイロニン
T4	thyroxine：サイロキシン
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
UC	urothelial carcimnoma：尿路上皮癌

略語及び専門用語	用語の説明
ULN	upper limit of normal：基準値上限

取決め

治験依頼者

本概要では、アストラゼネカ社及びその子会社を「治験依頼者」と定義する。

試験名及び試験番号

試験の最初の引用時には、D から始まる試験番号と試験名を示す。試験名を持つ試験は、試験に関する記載の初出時には試験番号で、その後は試験名で記載する。例えば、D419MC00004 試験は、本概要を通して POSEIDON 試験と記載する。試験名を持たない試験は本概要を通して試験番号で記載する。

原薬

本概要では、治験成分記号 MEDI1123 及び MEDI4736 として知られる原薬を指す場合、それぞれ一般的名称であるトレメリムマブ及びデュルバルマブと記す。ただし、治験実施計画書等の試験固有の文書では、一般的名称の代わりに治験成分記号が使用されている場合がある。

他の文書の相互参照

今回のトレメリムマブの医薬品製造販売承認申請及びデュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請のための国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）の他の項及びモジュールを相互参照する際には、モジュール番号及び本文中の項番号を記載する。例えば、臨床薬理試験の 2 項を指す場合には、「臨床薬理試験 2.7.2.2 項参照」と記載する。また、図表の相互参照では図表番号と文書名を引用し、「臨床薬理試験　表 5 参照」のように記載する。治験総括報告書の内容を相互参照する際には、「POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 5 参照」のように記載する。治験総括報告書の付録（治験実施計画書等）を相互参照する際には、「治験実施計画書（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.1）参照」のように記載する。他の出力文書を相互参照する際には、「integrated summary of safety（ISS）の表 1 参照」のように記載する。

2.7.4.1 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、トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）、デュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）、及び標準化学療法の併用について、表 1 に示す米国における申請効能・効果及び用法・用量を裏付けるための安全性及び忍容性データを提示する。本概要本体に加えて本概要補遺では、評価資料である POSEIDON 試験の日本人集団及び D4880C00010 試験における臨床的安全性評価データを提示する。本邦における効能・効果及び用法・用量（案）については、臨床的安全性 補遺 2.7.4.1.1 項の表 1 を参照のこと。

表 1　　申請効能・効果（案）

Proposed indication	Tremelimumab in combination with durvalumab and platinum-based chemotherapy [a] is indicated for the first line treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC), with no sensitizing epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations or anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) genomic tumor aberrations.

[a] Refer to the prescribing information for the chemotherapy agents administered in combination with durvalumab for posology and method of administration.

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

トレメリムマブのデュルバルマブとの併用療法は、進行固形がん患者に対する新たな治療法として開発されている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、治験依頼者による臨床試験において、トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法を受けた患者は 3,712 例であり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点でトレメリムマブの単剤療法を受けた患者は 1,703 例であった。トレメリムマブ単剤療法を受けたほぼ全ての患者が 10 mg/kg 以上の用量で投与を受けていた。

デュルバルマブは、最初に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、又は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 カ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（UC）患者に対する治療を適応として製造販売承認を取得した。デュルバルマブは、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 III 期非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する治療並びに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進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者に対する一次治療としても承認されている。

これらの適応に加え、デュルバルマブの単剤療法及びトレメリムマブを含む他の抗癌剤との併用療法が、進行固形がん患者に対する新たな治療法として開発されている。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、治験依頼者による様々な癌種、病期、及び治療歴の患者を対象とした臨床開発プログラム全体において、デュルバルマブの投与を受けた患者は 12,874 例であった。このうち、3,712 例がデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法を、5,136 例がデュルバルマブの単剤療法を、4,026 例がデュルバルマブとトレメリムマブに加えて他の被験薬又は既承認薬の併用療法を受けた。加えて 13,113 例の患者が盲検試験に無作為割付けされ、投与を受けていた。デュルバルマブ市販後の世界的な累計曝露量は、52,006 人年と推定されている。

2.7.4.1.1.1.1 POSEIDON 試験（評価資料）の概要

申請効能・効果におけるデュルバルマブ及び化学療法と併用したトレメリムマブの安全性プロファイルは、第 III 相試験である POSEIDON 試験（評価資料）の安全性データにより特定された。POSEIDON 試験は、転移性 NSCLC 患者に対する一次治療として、デュルバルマブ（「D」）及び白金製剤を含む化学療法の併用療法（「D + SoC」）と標準化学療法を単独で施行

した場合（「SoC」）の有効性及び安全性を比較するために、さらに、同じ患者集団において、トレメリムマブ、デュルバルマブ、及び標準化学療法の併用（「T + D + SoC」）と標準化学療法の有効性及び安全性を比較するために計画された。

以下に、本試験の投与群（無作為割付け集団）を示す。

T + D + SoC 群：トレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法（338 例）

D + SoC 群：デュルバルマブ + 標準化学療法（338 例）

SoC 群：標準化学療法（337 例）

患者は、トレメリムマブ 75 mg + デュルバルマブ 1,500 mg + 標準化学療法、デュルバルマブ 1,500 mg + 標準化学療法、又は標準化学療法単独のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けられ、併用療法期に 3 週間毎（Q3W）の治験薬の投与を受けた。この「併用療法期」には、T + D + SoC 群及び D + SoC 群では最大 4 サイクル、SoC 群では最大 6 サイクルの標準化学療法を受けた。化学療法終了後（「維持療法期」とする）には、T + D + SoC 群及び D + SoC 群の患者は許容できない毒性、同意撤回、又は他の中止基準に該当しない限り、客観的に病勢進行が認められるまでデュルバルマブ 1,500 mg の 4 週間毎（Q4W）の投与を受けた。T + D + SoC 群の患者は、維持療法期の Week 16 にトレメリムマブの追加投与を受けた。併用療法期にペメトレキセド + カルボプラチン／シスプラチンの投与を受けていた患者は、治験担当医師が禁忌と判断しない限り、客観的に病勢進行が認められるまで、治験担当医師の判断及び各国の基準に基づいて、ペメトレキセド維持療法を受けることができた。3 投与群の患者は組織型に応じて以下の標準化学療法のいずれか 1 つを受けた。

- **非扁平上皮及び扁平上皮 NSCLC：**アブラキサン 100 mg/m^2 及びカルボプラチン（AUC 5 又は 6）
- **非扁平上皮 NSCLC：**ペメトレキセド 500 mg/m^2 及びカルボプラチン（AUC 5 又は 6）、又はペメトレキセド 500 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2
- **扁平上皮 NSCLC：**ゲムシタビン 1,000 mg/m^2 又は 1,250 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2、又はゲムシタビン 1,000 mg/m^2 又は 1,250 mg/m^2 及びカルボプラチン（AUC 5 又は 6）

用量及び治療レジメンの詳細については、POSEIDON 試験の治験総括報告書 9.4.1.1 項を参照のこと。

D + SoC 群は本申請の適応ではないため、安全性の結果の解釈に含めなかった。D + SoC 群の安全性プロファイルの概要については本概要 2.7.4.2.1.10 項を、さらなる詳細については POSEIDON 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.1.1.2　安全性併合集団（参考資料）の概要

本承認申請において、安全性、忍容性及び免疫原性に関する評価をサポートするために、2 種類の安全性併合集団を用いた。詳細を以下に示す。

トレメリムマブ + デュルバルマブ + 化学療法 pool（T + D + SoC pool）：T + D + SoC pool（合計 596 例、D419QC00001 試験［CASPIAN 試験］：266 例、POSEIDON 試験：330 例）は POSEIDON 試験及び CASPIAN 試験でトレメリムマブ 75 mg Q3W 及びデュルバルマブ 1,500 mg Q3W の投与を 1 回以上受けた患者で構成される。Chemo pool（合計 599 例、CASPIAN 試験：266 例、POSEIDON 試験：333 例）は POSEIDON 試験及び CASPIAN 試験で化学療法の投与のみを 1 回以上受けた患者で構成される。現時点で T + D と標準化学療法を併用した試験は、これらの試験のみである。

トレメリムマブ + デュルバルマブ Pan-Tumor pool（T + D pan-tumor pool）：T + D pan-tumor pool（2,280 例）は、9 試験でデュルバルマブ（1,500 mg Q4W、20 mg/kg Q4W、又は 10 mg/kg 2 週間毎［Q2W］）とトレメリムマブ（75 mg Q4W 又は 1 mg/kg Q4W）の併用投与を 1 回以上受けた患者で構成され、治療歴は癌種によって様々である（表 2）。本併合集団には化学療法との併用療法を受けた患者は含まれない。POSEIDON 試験では化学療法との併用療法を行ったため、T + D + SoC の安全性プロファイルは、いくつかの有害事象のカテゴリーでは T + D pan-tumor pool とは異なると予測される。

この併合により、より大きなデータセットが得られ、稀な有害事象の検出及びその特性を明らかにすることができ、全般的なトレメリムマブとデュルバルマブの併用投与における安全性プロファイル、注目すべき有害事象及び免疫介在性の有害事象（imAE）の評価を支持することができる。

本概要の中では、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool を併せて安全性併合集団と記載する場合もある。

個々の試験の安全性データの詳細については、D4190C00006 試験の治験総括報告書、D419AC00003 試験［NEPTUNE 試験］の治験総括報告書、及び D419AC00001 試験［MYSTIC 試験］の治験総括報告書を参照のこと。

表 2　　安全性併合解析に含めた臨床試験一覧

Study name	Dosing regimen
T + D + Chemo pool	
POSEIDON (D419MC00004)	Tremelimumab 75 mg + durvalumab 1500 mg + SoC chemotherapy Q3W (4 cycles), followed by 1 dose of tremelimumab 75 mg at Week 16, durvalumab 1500 mg Q4W until progression (n = 330) SoC chemotherapy Q3W, 4-6 cycles (n = 333)
CASPIAN (D419QC00001)*	Durvalumab 1500 mg + tremelimumab 75 mg plus SoC chemotherapy Q3W (4 cycles), followed by 1 dose of tremelimumab 75 mg at Week 16, durvalumab 1500 mg Q4W until progression (n = 266) SoC chemotherapy Q3W, 4-6 cycles (n=266)
T + D Pan-tumor pool	
Study 06 (D4190C00006)	Durvalumab 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg Q4W for 4 doses followed by durvalumab monotherapy 20 mg/kg Q4W for up to 9 doses (n = 355)
Study 10 (D4190C00010)*	Durvalumab 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg Q4W for up to 4 doses followed by durvalumab monotherapy 20 mg/kg Q4W for up to 12 months in total (n = 341)
Japan 02 (D4190C00002)*	Durvalumab 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg Q4W for up to 4 doses followed by durvalumab monotherapy 20 mg/kg Q4W for up to 12 months (n = 124)
Study 22 (D4190C00022)*	Durvalumab 1500 mg Q4W + tremelimumab 75 mg Q4W for up to 4 doses, followed by durvalumab 1500 mg Q4W until disease progression (n = 127)
ARCTIC (D4191C00004)*	Sub-study B: Durvalumab 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg Q4W for up to 4 doses followed by durvalumab monotherapy 10 mg/kg Q2W for up to 18 doses (n = 173)
MYSTIC (D419AC00001)	Durvalumab 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg Q4W for up to 4 doses followed by durvalumab monotherapy 20 mg/kg Q4W until disease progression (n = 371)
NEPTUNE (D419AC00003)	Durvalumab 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg Q4W for up to 4 doses followed by durvalumab monotherapy 20 mg/kg Q4W until disease progression (n = 410)

表 2　　安全性併合解析に含めた臨床試験一覧

Study name	Dosing regimen
CONDOR (D4193C00003)*	Durvalumab 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg Q4W for up to 4 doses followed by durvalumab monotherapy 10 mg/kg Q2W for up to 18 doses (n = 133)
EAGLE (D4193C00002)*	Durvalumab 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg Q4W for up to 4 doses followed by durvalumab monotherapy 10 mg/kg Q2W until disease progression (n = 246)

D, durvalumab; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; Q4W, every 4 weeks; SoC, standard of care; T, tremelimumab
* Safety pooled analysis itself is a reference material, and individual studies only included in the safety pool are not considered as the supportive safety dataset.

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、programmed cell death ligand 1（PD-L1）と、その受容体である T 細胞上の programmed cell death 1（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、ヒト型免疫グロブリン G1κ（IgG1κ）モノクローナル抗体（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 imAE 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、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、肝炎、下痢、腹痛、大腸炎、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、及び免疫性血小板減少症である。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）の重要な特定されたリスクと一致している。

2.7.4.1.1.2.2　トレメリムマブ及び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細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）に結合するよう設計されたヒト免疫グロブリン G2（IgG2）mAb である。

デュルバルマブの特定されたリスクは、トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法における特定されたリスクでもあると考えられる。トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法で追加となる特定されたリスクは、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、腸管穿孔及び大腸穿孔である。これらのリスクは、トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法の試験における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／細胞傷害性 T リンパ球抗原（CTLA）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）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ®、抗 PD-1 抗体）、並びにニボルマブ及びイピリムマブ（ヤーボイ®）の併用療法の重要な特定された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 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（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医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）反復投与毒性試験を 2 試験（期間はそれぞれ 1 カ月及び 6 カ月）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 カ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（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 日～妊娠 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（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、神経学的（一般状態観察に基づく）、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・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、非臨床試験の概括評価 2.4 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.3.2 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・効果である転移性 NSCLC に対するトレメリムマブとデュルバルマブの併用療法を支持するものであった。

2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法

全ての安全性の解析を、安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された全ての患者）を対象に実施した。全ての試験で有害事象、注目すべき有害事象、臨床検査（血液生化学検査、血液学検査、及び尿検査）、身体所見、ECG、及びバイタルサインによる安全性の評価を実施した。

評価資料である POSEIDON 試験における安全性データの収集及び評価方法は、統計解析計画書（SAP）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9）に記載した。

安全性併合集団における安全性データの収集及び評価方法は ISS の SAP に記載した。

2.7.4.1.1.4.1 有害事象

安全性併合集団における有害事象の併合解析は、個々の試験で定義した全ての治療下で発現した有害事象に基づいている。ただし、データの規定がわずかに異なる場合があった。

- 有害事象の報告期間、すなわち治験実施計画書で定義された治験担当医師が同意取得以降に有害事象を報告する期間は、安全性併合集団の対象とした試験毎に異なる。ISS の出力では、特に規定のない限り、治験薬の最終投与後 90 日後、又は最初の後治療（放射線療法を除く抗癌療法）が始まるまでの期間（いずれか早いほう）に認められた有害事象を有害事象の要約表の報告に用いた。
- ほとんどの試験では有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade が 3 以上に変化した場合は同一の有害事象として扱った（新規の有害事象としては報告しなかった）。D4190C00006 試験、D4190C00010 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。有害事象は患者レベルで報告され、報告された有害事象の重症度はそれぞれの基本語に対して最も高い重症度を用いることから、これらの試験間の違いは有害事象の発現割合に影響を及ぼさないと考えられた。
- ほとんどの試験では「病勢進行によることが明らかな事象は有害事象としては報告しない、新たな転移及び既存の病変の進行は有害事象として報告しない、病勢進行によることが明らかな死亡は重篤な有害事象として報告しない」と同様の表現で治験実施計画書で規定されている。ただし、このガイダンスが D4190C00006 試験及び D4190C00010 試験では規定されていなかったため、整合性を保つために、D4190C00006 試験及び D4190C00010 試験で報告された「病勢進行」による有害事象は、有害事象及び重篤な有害事象の要約には含めなかった。これらの「病勢進行」による有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）でコードした用語を基に、高位語が器官別大分類の良性、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）に該当する場合に集計から除外した。以下に該当する場合は除外しなかった。
  - 腫瘍性合併症および緊急状態
  - 良性新生物
  - 腫瘍随伴症候群
  - 良性皮膚新生物又は皮膚黒色腫（非黒色腫）
  - 部位不明で他に分類されない悪性新生物（進行又は転移を示す用語を除く）

これらのデータ規定の違いは非常に限定的であり、これらの試験の併合データの解釈に重大な影響は及ぼさないと考えられた。実際に、過去のデュルバルマブの申請ではこれらの試験の多くを併合した。

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。

2.7.4.1.1.4.2 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

注目すべき有害事象：注目すべき有害事象とは、頻繁な経過観察又はコルチコステロイド、免疫抑制剤、内分泌治療等の介入が必要となると思われる、炎症又は免疫介在性機序によって発現した可能性がある有害事象と定義した。内分泌治療には、標準的な補充療法に加えて、内分泌障害による症状に対する治療（甲状腺機能亢進症に対する β 遮断薬［プロプラノロール等］、カルシウム拮抗薬［ベラパミル、ジルチアゼム等］、チアマゾール、プロピルチオウラシル、過塩素酸ナトリウム等）も含まれる。

注目すべき有害事象の可能性がある事象：注目すべき有害事象の可能性がある事象とは、デュルバルマブの作用機序に起因する炎症又は免疫介在性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のほうがより高い有害事象と定義した。

よって、それらの事象は本質的に炎症又は免疫介在性である可能性は低く、かつ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。

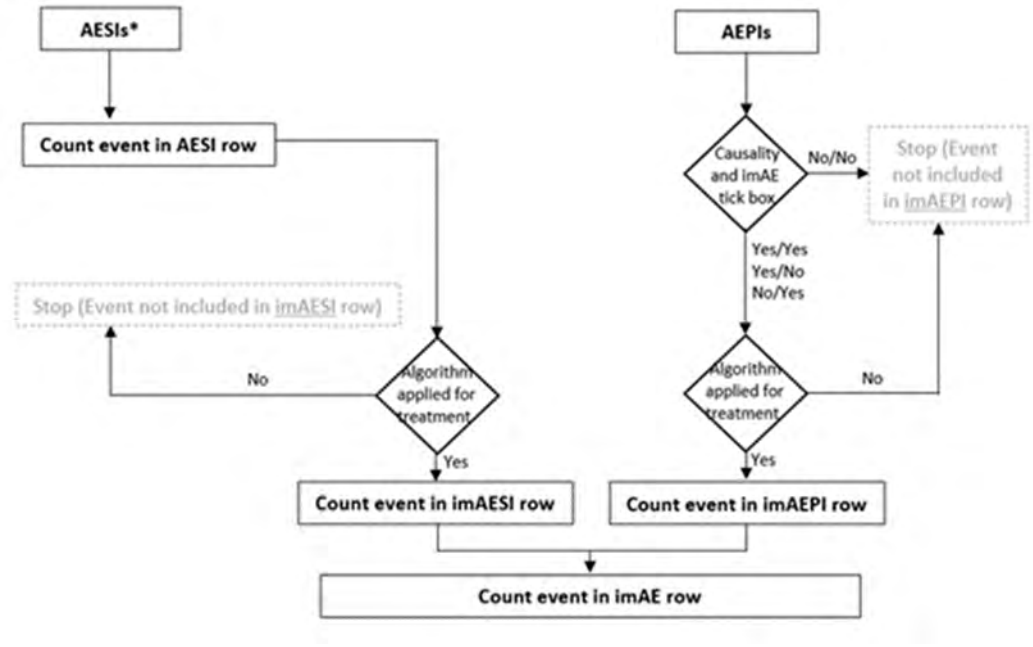
免疫介在性の有害事象（imAE）：imAE は、全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤又は内分泌治療を必要とする、免疫介在性機序と一致した注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象（注入に伴う反応／過敏症／アナフィラキシー反応を除く）である。

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 薬でみられる一般的な事象であり、imAE とは異なる作用機序により発現するため、imAE として判定しない。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を ISS の表 2.7.4.6.1 に示す。

免疫介在性の有害事象の判定手順

治験依頼者が「imAE の判定手順」として定義した手順により、imAE 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、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、治験薬との因果関係が否定できないか、免疫介在性であると判定された事象のみ）とした。この imAE の判定手順を図 1 に示し、最新の imAE の判定基準書に詳細を記載した（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9 参照）。

図 1　　免疫介在性の有害事象の判定手順



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

In POSEIDON, there was no imAE assessment/check box included in the AE Module of the eCRF: therefore any AEPI that met the treatment algorithm (ie, YES), regardless of the Investigator causality assessment, was also flagged as an imAEPI, and contributed to both the count of imAEPIs and the count of imAEs in the output table.
In CASPIAN, the investigator assessed imAE checkbox was only included in the AE Module of the eCRF for patients on the D + T + EP arm and the D + EP arm and not on the EP arm, thus the AEPIs for EP were regarded as having an imAE assessment = NO.
The other studies without the imAE checkbox were Japan Study 02, Study 06, Study 10 and Study 22 in the T + D pan-tumor pool.
AEPI, adverse event of possible interest; AESI, adverse event of special interest; D, durvalumab; eCRF, electronic case report form; EP, etoposide; imAE, immune-mediated adverse event; imAEPI, immune-mediated AEPI; imAESI, immune-mediated AESI; T, tremelimumab.

2.7.4.1.1.4.3 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、治験薬の最終投与後 90 日後、又は最初の後治療（放射線療法を除く全身性抗癌療法）が始まるまでの期間（いずれか早いほう）と定義した。治験薬の投与を中止した患者において、試験に応じて治験薬の最終投与 1 カ月後、2 カ月後、及び 3 カ月後の血液生化学検査及び血液学検査項目を評価した。甲状腺検査値は、治験薬の投与中止から少なくとも 1 カ月まで評価した。

臨床検査値の重症度は CTCAE バージョン 4.03 及び個々の試験の基準値を用いて判定した。ベースラインの定義は、特に指定しない限り、個々の試験の SAP の通りとした。

POSEIDON 試験及び安全性併合集団における全ての血液生化学検査及び血液学検査項目を ISS の SAP に記載した。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。

2.7.4.1.1.4.4 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。これらの結果は、個々の試験の治験総括報告書に記載した。

POSEIDON 試験及び安全性併合集団でデュルバルマブ又はトレメリムマブの抗薬物抗体（ADA）を産生した患者について、安全性に関する表を作成した。詳細は ISS の SAP 及び本概要 2.7.4.2.1.8 項を参照のこと。

mAb はその分子量の大きさ及び標的抗原に対する特異性のため、心臓の再分極を担っているヒト ether-à-go-go 関連遺伝子チャネル又はその他の心臓のイオンチャネルに対して影響を及ぼすリスクは低いと考えられる（Rodriguez et al 2010）。このような分子に対する QT／QTc 評価試験は通常は不要であるが、その他の機序による ECG への影響を特定するため、臨床試験の ECG データの収集及び解析は推奨されている。

POSEIDON 試験及びその他の多くの試験では、安静時 12 誘導 ECG はスクリーニング時及び臨床的に必要とみなされる場合に測定した。D4190C00006 試験では、トレメリムマブとデュルバルマブの併用療法を受けた患者における ECG の詳細な電子中央判定が実施された。ECG は 3 回続けて測定し、中央検査機関が判定した。

2.7.4.1.1.5 安全性データに用いた個々の試験の詳細

T + D の安全性併合解析に含めた個々の試験の詳細の所在を表 3 に示す。

表 3　　個々の試験の詳細の所在

Study	Study narrative
POSEIDON (D419MC00004)	See Section 2.2.1, Module 2.7.3
MYSTIC (Study D419AC00001)	See Section 2.2.2, Module 2.7.3
NEPTUNE (D419AC00003)	See Section 2.2.3, Module 2.7.3
Study 06 (D4190C00006)	See Study 06 CSR Synopsis, Module 5.3.5.2

CSR, clinical study report

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

POSEIDON 試験及び安全性併合解析での曝露期間は、申請効能・効果における T + D + SoC の安全性及び忍容性を評価するための要件を満たしていた。

POSEIDON 試験：曝露期間の中央値は、T + D + SoC 群で 29.9 週（範囲：1.0～190 週）、SoC 群で 18.00 週（範囲：1.0～184 週）であった（ISS の表 2.7.4.1.5A 参照）。

T + D + SoC 群でのトレメリムマブの曝露期間の中央値は 20.0 週（範囲：1～38 週）、投与回数の中央値は 5.0 回（範囲：1～9 回）であり、ほとんどの患者が計画されたトレメリムマブの 5 サイクルの投与を受けていた（表 4）。

T + D + SoC 群でのデュルバルマブの曝露期間の中央値は 29.8 週（範囲：1～190 週）、投与回数の中央値は 8.0 回（範囲：1～49 回）であった（表 4）。

T + D + SoC 群での併用療法期における化学療法の曝露期間の中央値は、12.14 週（範囲：1.1～50.9 週）であった。合計 78.5%の患者が併用療法期に 4 サイクルの標準化学療法を受けた。維持療法期にペメトレキセドによる維持療法を受けた患者では、標準化学療法の曝露期間の中央値は 32 週（範囲：2.9～177.3 週）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.3 参照）。

SoC 群での併用療法期における標準化学療法の曝露期間の中央値は、12.29 週（範囲：0.7～24.3 週）であった。試験デザインにより、患者は最初の 4 サイクルの化学療法を受けた後、臨床的な必要性があれば、治験担当医師の判断により、更に 2 サイクル（合計 6 サイクル）の化学療法を受けることができた。合計 74.2%の患者が 4 サイクル以上、27.3%の患者が 5 サイクル以上、23.1%の患者が 6 サイクル以上の標準化学療法を受けた。維持療法期にペメトレキセドによる維持療法を受けた患者では、標準化学療法の曝露期間の中央値は 19.0 週（範囲：0.1～172.3 週）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.4 参照）。

総合すると、これらのデータは、標準化学療法にトレメリムマブ及びデュルバルマブを追加しても 2 剤化学療法の継続に対する悪影響はなかった。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：デュルバルマブの曝露期間の中央値は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（29.8 週）と T + D + SoC pool（26.9 週）で同程度であった。また、投与回数も POSEIDON 試験（8.0 回）と T + D + SoC pool（7.0 回）で同程度であった。トレメリムマブの曝露期間の中央値は、POSEIDON 試験と T + D + SoC pool でいずれも 20.0 週であり、投与回数の中央値もいずれも 5.0 回であった（表 4）。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：トレメリムマブ及びデュルバルマブの曝露期間の中央値は、T + D pan-tumor pool（トレメリムマブ：15.6 週、デュルバルマブ：16.0 週）と比較して POSEIDON 試験（トレメリムマブ：20.0 週、デュルバルマブ：29.8 週）で長かった。これは、T + D pan-tumor pool には第 I 相及び第 II 相試験が含まれ、加えて、投与期間が短いと考えられる癌種に対する二次治療及び三次治療を対象とした試験が含まれるためと考えられる。

POSEIDON 試験及び安全性併合集団において、デュルバルマブ及びトレメリムマブの平均用量強度は、それぞれ 95%超及び 98%超であった（各々ISS の表 2.7.4.1.6 及び表 2.7.4.1.7 参照）。

表 4　　デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露状況（安全性解析対象集団）

Exposure characteristic		POSEIDON T + D + SoC		T + D + Chemo Pool		T + D Pan-tumor pool	
		Durvalumab (N = 330)	Tremelimumab (N = 330)	Durvalumab (N = 596)	Tremelimumab (N = 596)	Durvalumab (N = 2280)	Tremelimumab (N = 2280)
Total number of infusions	Mean (SD)	12.5 (11.74)	4.3 (1.43)	11.0 (10.47)	4.2 (1.38)	7.3 (8.49)	3.0 (1.32)
	Median (Min, Max)	8.0 (1, 49)	5.0 (1, 9)	7.0 (1, 49)	5.0 (1, 9)	4.0 (1, 61)	3.0 (1, 9)
Total treatment duration (weeks) [a]	Mean (SD)	48.8 (47.98)	17.8 (7.36)	42.7 (42.78)	17.4 (7.14)	26.8 (30.47)	15.3 (11.79)
	Median (Min, Max)	29.8 (1, 190)	20.0 (1, 38)	26.9 (0, 190)	20.0 (0, 38)	16.0 (1, 218)	15.6 (1, 100)
	Total treatment years	308.8	112.4	488.2	198.6	1171.9	670.0

[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. X is based on the planned dosing frequency of the patient's last dose and defined as per the individual study's SAP.

Treatment duration categories are cumulative and patients are included if they have taken treatment up to and including that week.
DCO, data cut-off; D, durvalumab; Max, Maximum; Min, Minimum; SAP, statistical analysis plan; SD, standard deviation; SoC, Standard of Care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.1.3 及び表 2.7.4.1.4 から引用

治験薬（デュルバルマブ、トレメリムマブ、及び標準化学療法）の曝露期間の中央値は、POSEIDON 試験の SoC 群及び Chemo pool と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で長かった（表 5）。

表 5　　治験薬の曝露状況

Exposure characteristic		POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D pan-tumor pool (N = 2280)
		T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
Total treatment duration (weeks) [a]	Mean (SD)	49.6 (48.15)	25.8 (29.00)	43.3 (42.86)	21.7 (22.43)	26.9 (30.52)
	Median (Min, Max)	29.9 (1, 190)	18.0 (1, 184)	27.8 (0, 190)	19.0 (0, 184)	16.0 (1, 218)
	Total treatment years	313.8	164.9	494.6	249.5	1176.4

[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. X is based on the planned dosing frequency of the patient's last dose and defined as per the individual study's SAP.

Treatment duration categories are cumulative and patients are included if they have taken treatment up to and including that week.
DCO, data cut-off; D, durvalumab; Max, Maximum; Min, Minimum; SAP, statistical analysis plan; SoC, Standard of Care; SD, Standard deviation; T, tremelimumab
第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.1.5A 及び表 2.7.4.1.5B から引用

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

POSEIDON 試験、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool の人口統計学的特性及びベースライン特性について以下に示す。詳細は ISS の表 2.7.4.1.2A～表 2.7.4.1.2.6B を参照のこと。

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

年齢の中央値は 64 歳（範囲：27～87 歳）であり、約 47%の患者が 65 歳以上であった。患者の多くは男性（76.0%）及び白人（55.9%）で、約 3 分の 1 はアジア人（34.6%）であった。本患者集団で予想されていた通り、大半の患者は喫煙者又は元喫煙者であり（78%）、喫煙未経験者は 21.9%であった（1 例は不明）。適格性基準に従い、患者は組入れ時点で正常な活動性（Eastern Cooperative Oncology Group［ECOG］performance status［PS］0：33.4%）又は制限された活動性（ECOG PS 1：66.5%）を示していた（1 例は不明）。組入れ時の病期は IVA 期（50.0%）又は IVB 期（49.6%）であった（1 例は IIIA 期、2 例は IIIB 期、1 例は病期不明）。大半の患者は腫瘍細胞の PD-L1 発現割合が 50%未満で、組織型は非扁平上皮型の NSCLC が 62.9%、扁平上皮型が 36.9%であった（2 例はその他又は不明）。ベースライン時の脳／中枢神経系転移は、10.5%の患者に認められた。重要な治験実施計画書からの逸脱の割合は低く（3%未満）、試験の実施や結果の解釈全体に影響を及ぼさないものと考えられた。

本概要では、以下に生物製剤承認一部変更申請案の根拠となる POSEIDON 試験における T + D + SoC と SoC の比較結果を要約する。

女性患者の割合（T + D + SoC 群 20.4%、SoC 群 26.4%［以下同順］）、アジア人の割合（29.3%、38.0%）、及び喫煙未経験者の割合（17.5%、23.4%）は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で低く、両投与群の間で数値的な差がみられたが、これらの差は全体の結果に影響を及ぼさなかった（POSEIDON 試験の治験総括報告書 10.4.1 項参照）。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool：POSEIDON 試験の T + D + SoC 群の人口統計学的特性及びベースライン特性は、T + D + SoC pool と一貫していた。T + D pan-tumor pool と比較して、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群では男性（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群：80.0%、T + D pan-tumor pool：69.5%）及び喫煙者（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群：82.7%、T + D pan-tumor pool：71.2%）の患者の割合が高く、白人（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群：60.9%、T + D pan-tumor pool：68.7%）の患者の割合が低かった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

全体として、トレメリムマブ、デュルバルマブ、及び標準化学療法の併用は、管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool において、有害事象の特性及び発現割合は同様であった。

POSEIDON 試験及び併合解析に含めた他の全ての試験は非盲検試験であり、治験担当医師による有害事象と治験薬との因果関係の評価についてはバイアスがかかる可能性があるため、本概要では考察しなかった。POSEIDON 試験での治験薬との因果関係が否定できない有害事象については、POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.2.1.2 項に記載のとおり。安全性併合集団における治験薬又はトレメリムマブ／デュルバルマブとの因果関係が否定できない有害事象については ISS の表 2.7.4.2.7.1A～表 2.7.4.2.9.2B を参照のこと。

POSEIDON 試験：全有害事象及び CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群と SoC 群で同程度であった（表 6）。死亡に至った有害事象（T + D + SoC 群 12.4%、SoC 群 9.0%［以下同順］）（本概要 2.7.4.2.1.3 項参照）、重篤な有害事象（44.2%、35.1%）（本概要 2.7.4.2.1.4 項参照）、治験薬の投与中止に至った有害事象（22.1%、15.3%）（本概要 2.7.4.2.1.5 項参照）、及び治験薬の減量（化学療法のみ可能）、延期又は中断の処置が取られた有害事象（62.4%、53.8%）（本概要 2.7.4.2.1.5.1 項参照）の発現割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：有害事象の発現割合は POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D + SoC pool で同程度であったが、治験薬の減量（化学療法のみ可能）、延期又は中断の処置が取られた有害事象（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群：62.4%、T + D + SoC pool：56.7%）及びトレメリムマブ又はデュルバルマブの延期又は中断の処置が取られた有害事象（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群：52.7%、T + D + SoC pool：47.8%）については、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現割合が高かった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：全有害事象及び CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool で同程度であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、T + D pan-tumor pool（6.7%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（12.4%）で高かった。POSEIDON 試験で死亡に至った有害事象の発現割合が高かったことは、併用した化学療法による毒性が影響した可能性がある。治験薬の投与中止に至った有害事象は、T + D pan-tumor pool（16.1%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（22.1%）で高かった。これは、トレメリムマブ又はデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool で同程度であったことから、標準化学療法の投与中止に起因する可能性がある。さらに、治験薬の減量（化学療法のみ可能）、延期又は中断の処置が取られた有害事象は、T + D pan-tumor pool（27.3%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（62.4%）で発現割合が高かった。化学療法の用量変更がこの差の原因である可能性もあるが、トレメリムマブ又はデュルバルマブの延期又は中断の処置が取られた有害事象は T + D pan-tumor pool（27.3%）と比較して POSEIDON 試験

の T + D + SoC 群（52.7%）で高かった。したがって、POSEIDON 試験の投与期間が長いこと、及び毒性管理のための用量変更に起因する可能性があると考えられる。

表 6　　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category of AE	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo Pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
Any AE	321 (97.3)	320 (96.1)	585 (98.2)	578 (96.5)	2160 (94.7)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or Grade 4 [b]	176 (53.3)	172 (51.7)	345 (57.9)	330 (55.1)	1127 (49.4)
Any AE with outcome = death	41 (12.4)	30 (9.0)	68 (11.4)	45 (7.5)	153 (6.7)
Any SAE (including events with outcome = death) [c]	146 (44.2)	117 (35.1)	267 (44.8)	214 (35.7)	1020 (44.7)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	73 (22.1)	51 (15.3)	130 (21.8)	76 (12.7)	367 (16.1)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab or tremelimumab	57 (17.3)	0	108 (18.1)	0	367 (16.1)
Any AE leading to dose modification of any study treatment [d]	206 (62.4)	179 (53.8)	338 (56.7)	303 (50.6)	622 (27.3)
Any AE leading to dose modification of durvalumab or tremelimumab [d]	174 (52.7)	0	285 (47.8)	0	622 (27.3)

[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] Maximum CTCAE grade per patient is considered.

[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 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 06 and Study 10 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; SAE, serious adverse event; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.2.1 から引用

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

POSEIDON 試験：主な有害事象は全体的に T + D + SoC 群と SoC 群で類似していた（表 7）。化学療法と関連のある有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と SoC 群で同程度であり、トレメリムマブ及びデュルバルマブを標準化学療法に追加しても化学療法と関連のある毒性は増強しなかったことが示された。主な有害事象は、貧血、悪心、好中球減少症（全て POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で 30%以上）であり、標準化学療法と関連のある事象であった。

好中球減少症、下痢、発疹、発熱、関節痛、甲状腺機能低下症、そう痒症、及び甲状腺機能亢進症の発現割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 5%以上高かった（表 7 及び ISS の表 2.7.4.2.5A 参照）。好中球数減少の発現割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で低かった。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：全体的に POSEIDON 試験の T + D + SoC 群でみられた主な有害事象は、T + D + SoC pool と同様であり、T + D + SoC pool と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は貧血のみであった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：主な有害事象のうち、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool で発現割合及び種類が異なる有害事象が認められた。この差は主に細胞毒性のある化学療法に伴う毒性プロファイルに関連するものである。実際に POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool で異なった有害事象は、主に血液又は消化管に関連する事象であり、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で投与された化学療法を反映している。反対に、免疫療法でみられる甲状腺機能低下症などの有害事象の発現割合は、2 つのグループで同程度であった。免疫療法及び化学療法の両方でみられる下痢、発疹、及びトランスアミナーゼ増加などの有害事象の発現割合は同程度であり、曝露期間で調整した発現割合を考慮すると、化学療法は免疫抗がん剤特有の安全性プロファイルを増強させないことが示唆された（ISS の表 2.7.4.2.5B 参照）。

表 7　　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10.0%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
Patients with any AE	**321 (97.3)**	**320 (96.1)**	**585 (98.2)**	**578 (96.5)**	**2160 (94.7)**
貧血	164 (49.7)	163 (48.9)	264 (44.3)	288 (48.1)	365 (16.0)
悪心	137 (41.5)	122 (36.6)	223 (37.4)	211 (35.2)	449 (19.7)
好中球減少症	99 (30.0)	78 (23.4)	214 (35.9)	202 (33.7)	27 (1.2)
食欲減退	93 (28.2)	82 (24.6)	150 (25.2)	128 (21.4)	499 (21.9)
疲労	81 (24.5)	74 (22.2)	134 (22.5)	119 (19.9)	537 (23.6)
下痢	71 (21.5)	51 (15.3)	115 (19.3)	81 (13.5)	526 (23.1)
発疹	64 (19.4)	22 (6.6)	102 (17.1)	32 (5.3)	298 (13.1)
便秘	63 (19.1)	79 (23.7)	117 (19.6)	130 (21.7)	382 (16.8)
血小板減少症	60 (18.2)	57 (17.1)	114 (19.1)	110 (18.4)	41 (1.8)
嘔吐	60 (18.2)	45 (13.5)	96 (16.1)	89 (14.9)	268 (11.8)
無力症	56 (17.0)	41 (12.3)	94 (15.8)	81 (13.5)	302 (13.2)
発熱	53 (16.1)	23 (6.9)	89 (14.9)	41 (6.8)	326 (14.3)
肺炎	47 (14.2)	32 (9.6)	76 (12.8)	54 (9.0)	208 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (13.9)	44 (13.2)	66 (11.1)	56 (9.3)	182 (8.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42 (12.7)	38 (11.4)	60 (10.1)	47 (7.8)	193 (8.5)
白血球減少症	42 (12.7)	39 (11.7)	75 (12.6)	71 (11.9)	15 (0.7)
関節痛	41 (12.4)	21 (6.3)	64 (10.7)	35 (5.8)	270 (11.8)
甲状腺機能低下症	39 (11.8)	4 (1.2)	67 (11.2)	8 (1.3)	248 (10.9)
好中球数減少	39 (11.8)	59 (17.7)	50 (8.4)	90 (15.0)	22 (1.0)
頭痛	37 (11.2)	25 (7.5)	66 (11.1)	47 (7.8)	160 (7.0)
そう痒症	36 (10.9)	15 (4.5)	76 (12.8)	25 (4.2)	424 (18.6)

表 7　　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10.0%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
脱毛症	33 (10.0)	20 (6.0)	112 (18.8)	111 (18.5)	23 (1.0)
咳嗽	33 (10.0)	22 (6.6)	61 (10.2)	41 (6.8)	306 (13.4)
呼吸困難	32 (9.7)	26 (7.8)	57 (9.6)	55 (9.2)	348 (15.3)
背部痛	25 (7.6)	15 (4.5)	56 (9.4)	33 (5.5)	235 (10.3)
体重減少	23 (7.0)	20 (6.0)	42 (7.0)	29 (4.8)	242 (10.6)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of PT.

Patients with multiple AEs are counted once for each PT.

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 06 and Study 10 are not included in this summary.

COVID-19 events only apply to the POSEIDON and Study 22.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.2.5A 及び表 2.7.4.2.5B から引用

2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象

本項には、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象についての詳細を記載する。「CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象」には、同じ基本語で CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象と CTCAE Grade 5 の有害事象の両方が認められた患者は含まれない。器官別大分類及び基本語別並びに CTCAE Grade 別の有害事象に関しては、ISS の表 2.7.4.2.4A 及び表 2.7.4.2.4B を参照のこと。

POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool において、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は同程度（5%未満の差）であった（表 8）。

表 8　CTCAE Grade 別の有害事象（安全性解析対象集団）

Category of AE	Number (%) of patients				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
Any AE	**321 (97.3)**	**320 (96.1)**	**585 (98.2)**	**578 (96.5)**	**2160 (94.7)**
Grade 1	21 (6.4)	26 (7.8)	37 (6.2)	45 (7.5)	241 (10.6)
Grade 2	83 (25.2)	92 (27.6)	135 (22.7)	158 (26.4)	638 (28.0)
Grade 3	135 (40.9)	136 (40.8)	247 (41.4)	243 (40.6)	927 (40.7)
Grade 4	41 (12.4)	36 (10.8)	98 (16.4)	87 (14.5)	200 (8.8)
Grade 5	41 (12.4)	30 (9.0)	68 (11.4)	45 (7.5)	153 (6.7)
Grade 3 or higher	217 (65.8)	202 (60.7)	413 (69.3)	375 (62.6)	1280 (56.1)
Grade 3 or 4	176 (53.3)	172 (51.7)	345 (57.9)	330 (55.1)	1127 (49.4)

Maximum CTCAE grade per patient is considered.

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 06 and Study 10 are not included in this summary.

COVID-19 events only apply to POSEIDON and Study 22.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.2.3A 及び表 2.7.4.2.3B から引用

2.7.4.2.1.2.1 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

POSEIDON 試験：CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合及び主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の種類は、全体的に両投与群の間で類似していた（表 9）。10%以上の患者に認められた有害事象は、貧血及び好中球減少症であった。SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合が 3%以上高かった有害事象は、好中球減少症及び肺炎のみであった。CTCAE Grade 3 又は 4 のその他の血液関連有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群と SoC 群で同程度であり、SoC にトレメリムマブ及びデュルバルマブを追加しても化学療法と関連のある事象の重症度は悪化しなかった。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D + SoC pool で同程度であった。好中球減少症の発現割合は、T + D + SoC pool（23.7%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（17.0%）で低

かった。これは、POSEIDON 試験及び CASPIAN 試験で投与された標準化学療法の違いが原因の一つと考えられ、また、2 試験の臨床検査値異常報告の違いにも起因するものと考えられる。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool で同程度であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の主な有害事象（貧血、好中球減少症、好中球数減少、血小板減少症）は、T + D pan-tumor pool と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現割合が高く（5%以上の差）、POSEIDON 試験での化学療法に起因する可能性があると考えられた（表 9）。

表 9　主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2.0%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
Patients with any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	**176 (53.3)**	**172 (51.7)**	**345 (57.9)**	**330 (55.1)**	**1127 (49.4)**
貧血	68 (20.6)	75 (22.5)	102 (17.1)	123 (20.5)	112 (4.9)
好中球減少症	56 (17.0)	41 (12.3)	141 (23.7)	129 (21.5)	4 (0.2)
好中球数減少	25 (7.6)	25 (7.5)	36 (6.0)	42 (7.0)	3 (0.1)
肺炎	23 (7.0)	10 (3.0)	34 (5.7)	21 (3.5)	109 (4.8)
血小板減少症	18 (5.5)	17 (5.1)	42 (7.0)	42 (7.0)	11 (0.5)
リパーゼ増加	13 (3.9)	6 (1.8)	19 (3.2)	10 (1.7)	100 (4.4)
アミラーゼ増加	12 (3.6)	6 (1.8)	13 (2.2)	7 (1.2)	57 (2.5)
無力症	12 (3.6)	8 (2.4)	17 (2.9)	11 (1.8)	64 (2.8)
白血球減少症	9 (2.7)	12 (3.6)	25 (4.2)	26 (4.3)	1 (<0.1)
血小板数減少	9 (2.7)	17 (5.1)	12 (2.0)	23 (3.8)	9 (0.4)
白血球数減少	9 (2.7)	9 (2.7)	17 (2.9)	15 (2.5)	1 (<0.1)
疲労	8 (2.4)	9 (2.7)	11 (1.8)	12 (2.0)	50 (2.2)
高血圧	8 (2.4)	2 (0.6)	15 (2.5)	3 (0.5)	40 (1.8)
発熱性好中球減少症	7 (2.1)	2 (0.6)	21 (3.5)	19 (3.2)	0
低カリウム血症	7 (2.1)	6 (1.8)	9 (1.5)	10 (1.7)	53 (2.3)
低ナトリウム血症	6 (1.8)	12 (3.6)	20 (3.4)	19 (3.2)	85 (3.7)
悪心	6 (1.8)	7 (2.1)	11 (1.8)	12 (2.0)	31 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)	7 (2.1)	8 (1.3)	10 (1.7)	40 (1.8)
下痢	5 (1.5)	5 (1.5)	12 (2.0)	8 (1.3)	60 (2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)	1 (0.3)	7 (1.2)	2 (0.3)	56 (2.5)

表 9　　主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2.0%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	51 (2.2)
呼吸困難	2 (0.6)	5 (1.5)	8 (1.3)	9 (1.5)	72 (3.2)

[a] Number (%) of patients with AEs of maximum CTCAE Grade 3 or 4 sorted in decreasing frequency of PT.

Maximum CTCAE Grade per patient is considered.

Patients with multiple AEs of CTCAE Grade 3 or 4 are counted once for each PT.

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 06 and Study 10 are not included in this summary.

COVID-19 events only apply to POSEIDON and Study 22.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SoC, standard of care; T, tremelimumab

MedDRA version 23.1.

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.2.6A 及び表 2.7.4.2.6B から引用

2.7.4.2.1.3 死亡

POSEIDON 試験で報告された全ての死亡の要約は POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.3 項を、死亡に至った有害事象並びに投与期間中及び最終投与後 30 日以内の病勢進行による死亡の叙述は POSEIDON 試験の治験総括報告書 14.4 項を、安全性併合解析に含めた他の全ての試験における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 治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象

POSEIDON 試験及び安全性併合集団で、死亡の大部分は対象疾患に関連したもののみであった。POSEIDON 試験及び安全性併合集団における死亡に至った有害事象について以下に記載する。

POSEIDON 試験：死亡に至った有害事象の発現割合は、SoC 群（9.0%）と比較して T + D + SoC 群（12.4%）で数値的に高かった（表 10）。死亡に至った有害事象の種類に特定の傾向はみられなかった。両投与群で最も多く認められた死亡に至った有害事象は、肺炎であり、各投与群で 7 例（2.1%）ずつに認められた。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：死亡に至った有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（12.4%）と T + D + SoC pool（11.4%）で同程度であった。T + D + SoC pool で最も多く認められた死亡に至った有害事象は、肺炎（2.0%）であり、その他の有害事象は多くの基本語に分布し、明らかな傾向はみられなかった（表 10）。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：死亡に至った有害事象の発現割合は、T + D pan-tumor pool（6.7%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（12.4%）で高かったが、特定の傾向はみられず、様々な器官別大分類に分布した。T + D pan-tumor pool で最も多く認められた死亡に至った有害事象は、肺炎（0.6%）であった（表 10）。

表 10　　主な死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現例数が 2 例以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON				
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)	T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
Patients with any AE with outcome of death	**41 (12.4)**	**30 (9.0)**	**68 (11.4)**	**45 (7.5)**	**153 (6.7)**
肺炎	7 (2.1)	7 (2.1)	12 (2.0)	8 (1.3)	14 (0.6)
敗血症	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.3)
敗血症性ショック	0	0	0	0	6 (0.3)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.5)	2 (0.3)	0
汎血球減少症	0	1 (0.3)	0	2 (0.3)	0
脳血管発作	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.1)
意識レベルの低下	0	0	0	0	2 (< 0.1)
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	2 (<0.1)
急性冠動脈症候群	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.1)
心停止	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)
心不全	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.2)
心肺不全	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.2)	0	4 (0.2)
窒息	0	0	0	0	2 (< 0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (<0.1)
呼吸困難	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	3 (0.1)
間質性肺疾患	0	0	0	0	2 (< 0.1)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	4 (0.2)
肺臓炎	1 (0.3)	0	3 (0.5)	2 (0.3)	7 (0.3)
肺塞栓症	1 (0.3)	5 (1.5)	3 (0.5)	5 (0.8)	10 (0.4)
肺出血	0	2 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (<0.1)
呼吸不全	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.1)

表 10　　主な死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現例数が 2 例以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON				
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)	T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
急性腎障害	2 (0.6)	0	2 (0.3)	0	3 (0.1)
死亡	3 (0.9)	1 (0.3)	7 (1.2)	3 (0.5)	10 (0.4)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.1)
心突然死	0	0	0	1 (0.2)	3 (0.1)
突然死	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.2)

[a] Number (%) of patients with AEs with outcome of death, sorted by international order for system organ class and alphabetically for PT.

Patients with multiple AEs are counted once for each SOC/PT.

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 06 and Study 10 are not included in this summary.

COVID-19 events only apply to the POSEIDON and Study 22.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SoC, standard of care; SOC, system organ class; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.3.1A 及び表 2.7.4.3.1B から引用

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象

POSEIDON 試験：重篤な有害事象の発現割合は、SoC 群（35.1%）と比較して T + D + SoC 群（44.2%）で高かった（表 11）。T + D + SoC 群で最も多く認められた重篤な有害事象は、肺炎（10.9%）であり、その発現割合は SoC 群（4.8%）と比較して高かった。両投与群の間で発現割合に 2%以上の差が認められたその他の重篤な有害事象は発熱のみであったが、発熱の重症度はほとんどが CTCAE Grade 1 又は 2 であった。全ての重篤な発熱に対して、治験薬の処置は取られなかった。全体として、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群に重篤な発熱のリスク増加は示されなかった。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：重篤な有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D + SoC pool で同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：重篤な有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool で同程度であった。肺炎の発現割合は、T + D pan-tumor pool と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で高かった。T + D pan-tumor pool で肺炎の発現割合が低かったことは、胸部以外の悪性腫瘍を有する患者も含まれた多様な集団であることに起因する可能性がある。貧血、血小板減少症、及び発熱性好中球減少症については、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現割合が高く、POSEIDON 試験の化学療法に関連する可能性がある。

表 11　主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
Any SAE [b]	**146 (44.2)**	**117 (35.1)**	**267 (44.8)**	**214 (35.7)**	**1020 (44.7)**
肺炎	36 (10.9)	16 (4.8)	52 (8.7)	27 (4.5)	132 (5.8)
貧血	18 (5.5)	21 (6.3)	27 (4.5)	33 (5.5)	22 (1.0)
下痢	8 (2.4)	2 (0.6)	15 (2.5)	6 (1.0)	56 (2.5)
発熱	8 (2.4)	1 (0.3)	8 (1.3)	3 (0.5)	42 (1.8)
血小板減少症	8 (2.4)	3 (0.9)	14 (2.3)	12 (2.0)	4 (0.2)
発熱性好中球減少症	7 (2.1)	4 (1.2)	18 (3.0)	16 (2.7)	0
急性腎障害	6 (1.8)	1 (0.3)	6 (1.0)	3 (0.5)	18 (0.8)
肺臓炎	6 (1.8)	1 (0.3)	11 (1.8)	4 (0.7)	45 (2.0)
大腸炎	5 (1.5)	0	10 (1.7)	0	39 (1.7)
肺塞栓症	5 (1.5)	9 (2.7)	12 (2.0)	9 (1.5)	34 (1.5)
敗血症	5 (1.5)	2 (0.6)	5 (0.8)	3 (0.5)	21 (0.9)
脳血管発作	4 (1.2)	1 (0.3)	4 (0.7)	4 (0.7)	8 (0.4)
好中球減少症	4 (1.2)	3 (0.9)	9 (1.5)	10 (1.7)	2 (<0.1)
死亡	3 (0.9)	1 (0.3)	7 (1.2)	3 (0.5)	10 (0.4)
呼吸困難	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.8)	5 (0.8)	42 (1.8)

表 11　主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
低ナトリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)	12 (2.0)	5 (0.8)	18 (0.8)
脱水	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.3)	2 (0.3)	23 (1.0)
腸炎	2 (0.6)	0	6 (1.0)	0	9 (0.4)
嘔吐	2 (0.6)	0	5 (0.8)	3 (0.5)	27 (1.2)
胸水	0	2 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.7)	27 (1.2)
腹痛	0	0	0	1 (0.2)	24 (1.1)
背部痛	0	0	0	1 (0.2)	24 (1.1)

[a] Number (%) of patients with SAEs, sorted in decreasing frequency of PT (POSEIDON T + D + SoC).

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

Patients with multiple SAEs are counted once for each PT.

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 06 and Study 10 are not included in this summary.

COVID-19 events only apply to POSEIDON and Study 22.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SAE, serious adverse event; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.4.3A 及び表 2.7.4.4.3B から引用

2.7.4.2.1.5　有害事象による投与中止

POSEIDON 試験：いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、SoC 群（15.3%）と比較して T + D + SoC 群（22.1%）で高かった（表 12）。両投与群とも最も多く認められた有害事象は肺炎であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に明らかな傾向はみられなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述に関しては、POSEIDON 試験の治験総括報告書 14.4 項に記載されている。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D + SoC pool で同程度であった。個々の有害事象の基本語は同様であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（22.1%）と比較して T + D pan-tumor pool（16.1%）で低かった。これは、2 つのグループのトレメリムマブ又はデュルバルマブの投与中止に至った有害事象の発現割合の差が小さいことから、標準化学療法の中止に起因する可能性がある（ISS の表 2.7.4.5.1.2B 参照）。

表 12　　主な治験薬の投与中止に至った有害事象（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現例数が 2 例以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo Pool (N = 596)	Chemo Pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 333)	SoC (N = 330)			
Any AE leading to discontinuation of any study treatment [b]	**73 (22.1)**	**51 (15.3)**	**130 (21.8)**	**76 (12.7)**	**367 (16.1)**
肺炎	8 (2.4)	7 (2.1)	10 (1.7)	8 (1.3)	9 (0.4)
貧血	5 (1.5)	4 (1.2)	7 (1.2)	4 (0.7)	1 (<0.1)
急性腎障害	4 (1.2)	1 (0.3)	4 (0.7)	5 (0.8)	4 (0.2)
血中クレアチニン増加	4 (1.2)	0	4 (0.7)	0	1 (<0.1)
肺臓炎	3 (0.9)	1 (0.3)	5 (0.8)	1 (0.2)	35 (1.5)
敗血症	3 (0.9)	0	3 (0.5)	0	6 (0.3)
肺塞栓症	2 (0.6)	4 (1.2)	4 (0.7)	4 (0.7)	6 (0.3)
大腸炎	2 (0.6)	0	5 (0.8)	0	23 (1.0)
下痢	2 (0.6)	0	5 (0.8)	0	26 (1.1)
悪心	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (0.7)	1 (0.2)	2 (<0.1)
薬物性肝障害	2 (0.6)	0	2 (0.3)	0	5 (0.2)
自己免疫性腎炎	2 (0.6)	0	2 (0.3)	0	0
疲労	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.2)
好中球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	0

[a] Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of any study treatment, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.

[b] Action taken, study treatment permanently discontinued.

Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each SOC/PT.

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 06 and Study 10 are not included in this summary.

COVID-19 events only apply to POSEIDON and Study 22.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SoC, standard of care; SOC, system organ class; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.5.1.1A 及び表 2.7.4.5.1.1B から引用

デュルバルマブ又はトレメリムマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool で同程度であった（表 13）。デュルバルマブ又はトレメリムマブの投与中止に至った有害事象の種類に明らかな傾向はみられなかった。

表 13　主なトレメリムマブ又はデュルバルマブの投与中止に至った有害事象（POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現例数が 2 例以上）（安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	POSEIDON	T + D + Chemo pool (N = 596)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)		
Any AE leading to discontinuation of tremelimumab or durvalumab [b]	**57 (17.3)**	**108 (18.1)**	**367 (16.1)**
肺炎	7 (2.1)	9 (1.5)	9 (0.4)
貧血	3 (0.9)	4 (0.7)	1 (<0.1)
急性腎障害	3 (0.9)	3 (0.5)	4 (0.2)
血中クレアチニン増加	3 (0.9)	3 (0.5)	1 (<0.1)
肺臓炎	3 (0.9)	5 (0.8)	35 (1.5)
敗血症	3 (0.9)	3 (0.5)	6 (0.3)
肺塞栓症	2 (0.6)	4 (0.7)	6 (0.3)
大腸炎	2 (0.6)	5 (0.8)	23 (1.0)
薬物性肝障害	2 (0.6)	2 (0.3)	5 (0.2)
自己免疫性腎炎	2 (0.6)	2 (0.3)	0

[a] Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of durvalumab or tremelimumab, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.

[b] Action taken, durvalumab or tremelimumab treatment permanently discontinued.

Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each SOC / PT.

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 06 and Study 10 are not included in this summary.

COVID-19 events only apply to the POSEIDON and Study 22.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SoC, standard of care; SOC, system organ class; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.5.1.2A 及び表 2.7.4.5.1.2B から引用

2.7.4.2.1.5.1　治験薬の減量、延期又は中断の処置が取られた有害事象

POSEIDON 試験：治験薬の減量（化学療法のみ可能）、延期又は中断の処置が取られた有害事象の発現割合は、SoC 群（53.8%）と比較して T + D + SoC 群（62.4%）で高かった（ISS の表 2.7.4.5.4A 参照）。治験薬の減量（化学療法のみ可能）、延期又は中断の処置が取られた有害事象は、血液およびリンパ系障害の器官別大分類に最も多く認められた。有害事象は様々な基本語で報告され、両投与群の間で発現割合に 5%以上の差があった基本語は認められなかった。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：治験薬の減量（化学療法のみ可能）、延期又は中断の処置が取られた有害事象の発現割合は、T + D + SoC pool（56.7%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（62.4%）で高かったが、有害事象の種類は同様であった（ISS の表 2.7.4.5.4A 参照）。トレメリムマブ又はデュルバルマブの延期又は中断の処置が取られた有害事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（52.7%）と T + D + SoC pool（47.8%）で同程度であった（ISS の表 2.7.4.5.5A 参照）。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：治験薬の減量（化学療法のみ可能）、延期又は中断の処置が取られた有害事象の発現割合は、T + D pan-tumor pool（27.3%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（62.4%）で高かった（ISS の表 2.7.4.5.4B 参照）。化学療法の用量変更がこの差の一因であるが、トレメリムマブ又はデュルバルマブの延期又は中断の処置が取られた有害事象の発現割合も、T + D pan-tumor pool（27.3%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（52.7%）で高かった。これは、POSEIDON 試験の投与期間が長いこと、及び毒性管理のための用量変更に起因する可能性があると考えられる。T + D pan-tumor pool で最も多く認められた器官別大分類は、臨床検査（6.1%）、感染症および寄生虫症（5.2%）、及び胃腸障害（5.0%）であった（ISS の表 2.7.4.5.5B 参照）。

2.7.4.2.1.6 免疫介在性の有害事象

本項では、POSEIDON 試験、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool において判定手順に従って抽出された imAE に焦点を当てる。本項に関連する要約表に関しては、ISS の表 2.7.4.9.1～表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

imAE に該当する注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象の可能性がある事象は、T + D + SoC 群で 111 例（33.6%）、SoC 群で 17 例（5.1%）に認められた。imAE の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE は T + D + SoC 群で 10.0%、SoC 群で 1.5%の患者に認められた（表 14）。

POSEIDON 試験の T + D + SoC 群及び安全性併合集団におけるグループ化事象別の imAE の発現割合について、詳細を本概要 2.7.4.2.1.6.1 項～2.7.4.2.1.6.11 項に記載した。

T + D + SoC pool で合計 208 例（34.9%）、T + D pan-tumor pool で合計 665 例（29.2%）に imAE に該当する注目すべき有害事象及び注目すべき有害事象の可能性がある事象が認められた。imAE の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（33.6%）、T + D + SoC pool（34.9%）及び T + D pan-tumor pool（29.2%）で同程度であった（表 14）。

imAE に対して全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、内分泌治療、及び免疫抑制剤の治療が必要となった患者の割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool で同程度であった（表 14）。

表 14　免疫介在性の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

AE Category	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N=596)	Chemo pool (N=599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N=330)	SoC (N=333)			
Any AE	111 (33.6)	17 (5.1)	208 (34.9)	26 (4.3)	665 (29.2)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	33 (10.0)	5 (1.5)	68 (11.4)	6 (1.0)	243 (10.7)
Any SAE (including events with outcome of death) [b]	32 (9.7)	4 (1.2)	64 (10.7)	6 (1.0)	239 (10.5)

表 14　　免疫介在性の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

AE Category	Number (%) of patients [a]				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N=596)	Chemo pool (N=599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N=330)	SoC (N=333)			
Any AE with outcome of death	2 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.8)	1 (0.2)	9 (0.4)
Received systemic corticosteroids	87 (26.4)	13 (3.9)	153 (25.7)	20 (3.3)	488 (21.4)
Received high-dose steroids	66 (20.0)	6 (1.8)	123 (20.6)	9 (1.5)	374 (16.4)
Received endocrine therapy	39 (11.8)	4 (1.2)	82 (13.8)	6 (1.0)	262 (11.5)
Received other immunosuppressants	5 (1.5)	0 (0.0)	9 (1.5)	0 (0.0)	38 (1.7)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	19 (5.8)	2 (0.6)	41 (6.9)	2 (0.3)	147 (6.4)
Event outcome resolved	58 (17.6)	12 (3.6)	106 (17.8)	14 (2.3)	334 (14.6)
Event outcome not resolved	51 (15.5)	5 (1.5)	97 (16.3)	11 (1.8)	322 (14.1)

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

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 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).

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

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

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

MedDRA version 23.1 was used.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.9.1 から引用

2.7.4.2.1.6.1　肺臓炎

POSEIDON 試験：imAE と判定された肺臓炎（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 12 例（3.6%）、SoC 群で 2 例（0.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された肺臓炎は、T + D + SoC 群で 3 例（0.9%）、SoC 群で 2 例（0.6%）に認められた。T + D + SoC 群の 1 例で CTCAE Grade 5 の imAE と判定された肺臓炎が認められたが、SoC 群では死亡に至った imAE と判定された肺臓炎は認められなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.2 を参照のこと。imAE と判定された肺臓炎が認められた両投与群の全ての患者が高用量のコルチコステロイドによる治療を受け、T + D + SoC 群の 1 例が免疫抑制剤による治療を受けた。imAE と判定された肺臓炎のため、T + D + SoC 群の 3 例（0.9%）、SoC 群の 2 例（0.6%）が治験薬の投与を中止した。データカットオフ（DCO）時点で転帰が回復であった患者は T + D + SoC 群で 9 例（2.7%）、SoC 群で 2 例（0.6%）であった。

imAE と判定された肺臓炎の発現までの期間の中央値は、T + D + SoC 群で 191.5 日（範囲：43～665 日）、SoC 群で 76.5 日（範囲：68～85 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 及び表 2.7.4.9.37.3 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool の 21 例（3.5%）に imAE と判定された肺臓炎が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された肺臓炎は 6 例（1.0%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された肺臓炎は 3 例（0.5%）に認められた。imAE と判定された肺臓炎が認められた T + D + SoC pool の全ての患者が高用量のステロイドによる治療を受け、1 例が免疫抑制剤による治療を受けた。7 例（1.2%）が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で 11 例（1.8%）が回復し、7 例（1.2%）は回復しなかった（ISS の表 2.7.4.9.2 参照）。

T + D + SoC pool における imAE と判定された肺臓炎の発現までの期間の中央値は、140 日（範囲：6～665 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された肺臓炎の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（3.6%）と T + D + SoC pool（3.5%）で同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool の合計 86 例（3.8%）に imAE と判定された肺臓炎が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された肺臓炎は 31 例（1.4%）に認められた。ほとんどの患者（79 例、3.5%）が高用量のステロイドによる治療を受け、7 例（0.3%）が免疫抑制剤による治療を受けた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された肺臓炎は 7 例（0.3%）に認められた。39 例（1.7%）が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で 51 例（2.2%）が回復し、28 例（1.2%）は回復しなかった。

T + D pan-tumor pool における imAE と判定された肺臓炎の発現までの期間の中央値は、57.5 日（範囲：8～912 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された肺臓炎の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（3.6%）と T + D pan-tumor pool（3.8%）で同程度であった。

2.7.4.2.1.6.2 肝臓に関連する事象

POSEIDON 試験：imAE と判定された肝臓に関連する事象（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 12 例（3.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された肝臓に関連する事象は、T + D + SoC 群で 7 例（2.1%）に認められた。1 例に CTCAE Grade 5 の imAE と判定された肝臓に関連する事象が認められた。11 例（3.3%）が高用量ステロイドによる治療を受け、1 例が免疫抑制剤による治療を受けた。imAE と判定された肝臓に関連する事象のため、3 例（0.9%）が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で転帰が回復であった患者は 7 例（2.1%）であり、4 例（1.2%）は未回復であった。SoC 群では imAE と判定された肝臓に関連する事象は認められなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.3 を参照のこと。

imAE と判定された肝臓に関連する事象の発現までの期間の中央値は、102.5 日（範囲：6～970 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool で 23 例（3.9%）に imAE と判定された肝臓に関連する事象が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された肝臓に関連する事象は 15 例（2.5%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された肝臓に関連する事象は 2 例（0.3%）に認められた。22 例（3.7%）が高用量のステロイドによる治療を受け、2 例（0.3%）が免疫抑制剤による治療を受けた。10 例（1.7%）が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で 12 例（2.0%）が回復し、9 例（1.5%）は回復しなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.3 を参照のこと。

T + D + SoC pool における imAE と判定された肝臓に関連する事象の発現までの期間の中央値は、42 日（範囲：6～970 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された肝臓に関連する事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（3.6%）と T + D + SoC pool（3.9%）で同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool で 80 例（3.5%）に imAE と判定された肝臓に関連する事象が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された肝臓に関連する事象は 57 例（2.5%）に認められた。68 例（3.0%）が高用量のステロイドによる治療を受け、8 例（0.4%）が免疫抑制剤による治療を受けた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された肝臓に関連する事象は 2 例に認められた。27 例（1.2%）が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で 47 例（2.1%）が回復し、31 例（1.4%）は回復しなかった。

T + D pan-tumor pool における imAE と判定された肝臓に関連する事象の発現までの期間の中央値は、36 日（範囲：1〜533 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された肝臓に関連する事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（3.6%）と T + D pan-tumor pool（3.5%）で同程度であった。

2.7.4.2.1.6.3 胃腸障害（下痢／大腸炎及び腸管穿孔）

下痢／大腸炎

imAE と判定された下痢／大腸炎（グループ化事象）を表 15 に示す。

POSEIDON 試験：imAE と判定された下痢／大腸炎は、T + D + SoC 群で 17 例（5.2%）、SoC 群で 2 例（0.6%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された下痢／大腸炎は、T + D + SoC 群で 6 例（1.8%）に認められた。SoC 群の 2 例はどちらも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.4 を参照のこと。

imAE と判定された下痢／大腸炎の発現までの期間の中央値は、T + D + SoC 群で 62 日（範囲：13〜476 日）、SoC 群で 50.5 日（範囲：30〜71 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 及び表 2.7.4.9.37.3 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：imAE と判定された下痢／大腸炎の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（5.2%）と T + D + SoC pool（6.5%）で同程度であった。T + D + SoC pool で CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された下痢／大腸炎は 15 例（2.5%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された下痢／大腸炎は 1 例に認められた。詳細は ISS の表 2.7.4.9.4 を参照のこと。

T + D + SoC pool における imAE と判定された下痢／大腸炎の発現までの期間の中央値は、62 日（範囲：5〜570 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。発現までの期間の中央値は POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：全体として、imAE と判定された下痢／大腸炎の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（5.2%）と T + D pan-tumor pool（7.3%）で同程度であった。T + D pan-tumor pool で CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された下痢／大腸炎は 79 例（3.5%）に認められた。死亡は報告されなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.4 を参照のこと。

T + D pan-tumor pool における imAE と判定された下痢／大腸炎の発現までの期間の中央値は、57 日（範囲：3〜906 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。発現までの期間の中央値は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（62 日）と T + D pan-tumor pool（57 日）で同程度であった。

表 15　免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎（安全性解析対象集団）

				Treatment-related [a]		Received Intervention				Event Outcome			
Treatment	Any AE	Any SAE [b]	CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	CTCAE Grade 3-4	Systemic cortico steroid	High-dose steroid	Other immuno suppressants	Required endocrine therapy	Discontinuation of study drug	Death	Not resolved	Resolved
POSEIDON D + T + SoC (N=330)													
imAE	17 (5.2)	6 (1.8)	6 (1.8)	17 (5.2)	6 (1.8)	17 (5.2)	17 (5.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)	15 (4.5)
POSEIDON SoC (N=333)													
imAE	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
T + D + Chemo Pool (N=596)													
imAE	39 (6.5)	17 (2.9)	15 (2.5)	38 (6.4)	15 (2.5)	39 (6.5)	38 (6.4)	4 (0.7)	0 (0.0)	11 (1.8)	1 (0.2)	5 (0.8)	33 (5.5)
Chemo Pool (N=599)													
imAE	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
T + D Pan-tumor Pool (N=2280)													
imAE	167 (7.3)	91 (4.0)	79 (3.5)	152 (6.7)	76 (3.3)	167 (7.3)	151 (6.6)	22 (1.0)	0 (0.0)	54 (2.4)	0 (0.0)	26 (1.1)	141 (6.2)

[a] As assessed by the Investigator. Missing responses are counted as related.

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

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 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).

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

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

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

MedDRA version 23.1 was used.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab; imAE, immune-mediated AE; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.9.4 から引用

腸管穿孔

POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool で、imAE と判定された腸管穿孔（グループ化事象）は認められなかった。ISS の表 2.7.4.9.5 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.4 内分泌障害

副腎機能不全

POSEIDON 試験：imAE と判定された副腎機能不全（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 8 例（2.4%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された副腎機能不全は、T + D + SoC 群で 2 例（0.6%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された副腎機能不全は認められなかった。3 例（0.9%）が高用量ステロイドによる治療を受け、1 例が内分泌治療を受けた。imAE と判定された副腎機能不全のため治験薬の投与を中止した患者は認められなかった。DCO 時点で転帰が回復であった患者は T + D + SoC 群で 1 例（0.3%）であり、7 例（2.1%）は未回復であった。SoC 群では imAE と判定された副腎機能不全は認められなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.6 を参照のこと。

imAE と判定された副腎機能不全の発現までの期間の中央値は、T + D + SoC 群で 118 日（範囲：42～189 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool で 13 例（2.2%）に imAE と判定された副腎機能不全が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された副腎機能不全は、5 例（0.8%）に認められた。死亡は報告されなかった。7 例（1.2%）が高用量のステロイドによる治療を受け、1 例が内分泌治療を受けた。DCO 時点で 2 例（0.3%）が回復し、11 例（1.8%）は継続していた。詳細は ISS の表 2.7.4.9.6 を参照のこと。

T + D + SoC pool における imAE と判定された副腎機能不全の発現までの期間の中央値は、122 日（範囲：42～333 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された副腎機能不全の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（2.4%）と T + D + SoC pool（2.2%）で同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool で 33 例（1.4%）に imAE と判定された副腎機能不全が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された副腎機能不全は 17 例（0.7%）に認められた。11 例（0.5%）が高用量のステロイドによる治療を受け、7 例（0.3%）が内分泌治療を受けた。1 例が治験薬の投与を中止した。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された副腎機能不全は認められなかった。DCO 時点で 11 例（0.5%）が回復し、22 例（1.0%）は継続していた。

imAE と判定された副腎機能不全の発現までの期間の中央値は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool（105 日［範囲：20～428 日］）で同程度であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された副腎機能不全の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（2.4%）と T + D pan-tumor pool（1.4%）で同程度であった。

1 型糖尿病

POSEIDON 試験：imAE と判定された 1 型糖尿病（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 1 例（0.3%）（CTCAE Grade 3 又は 4）に認められ、SoC 群では認められなかった。この 1 例は内分泌治療（インスリン）を受けた（ISS の表 2.7.4.9.7 参照）。imAE と判定された 1 型糖尿病の発現までの期間は 69 日であった（ISS の表 2.7.4.9.37.1 参照）。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool で 3 例（0.5%）に imAE と判定された 1 型糖尿病が認められ、このうち 2 例は CTCAE Grade 3 又は 4 であった。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された 1 型糖尿病は認められなかった。3 例全例が内分泌治療を受けた（ISS の表

2.7.4.9.7 参照）。imAE と判定された 1 型糖尿病の発現までの期間の中央値は、85 日（範囲：69～230 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された 1 型糖尿病の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（0.3%）と T + D + SoC pool（0.5%）で同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool で 6 例（0.3%）に imAE と判定された 1 型糖尿病が認められ、このうち半数は CTCAE Grade 3 又は 4 であった。全例が内分泌治療を受けた。DCO 時点で 1 例が回復し、5 例（0.2%）は継続していた。T + D pan-tumor pool における imAE と判定された 1 型糖尿病の発現までの期間の中央値は、58 日（範囲：7～220 日）であり、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と同程度であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された 1 型糖尿病の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool でいずれも 0.3%であった。

甲状腺機能亢進に関連する事象

POSEIDON 試験：imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 9 例（2.7%）、SoC 群で 1 例（0.3%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象は認められなかった。いずれの投与群でも死亡は認められなかった。imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象が認められた両投与群の全ての患者が内分泌治療を受けた。imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象のため治験薬の投与を中止した患者は認められなかった。DCO 時点で転帰が回復であった患者は T + D + SoC 群で 7 例（2.1%）であり、その他の両投与群の患者は未回復であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.8 を参照のこと。

imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象の発現までの期間の中央値は、T + D + SoC 群で 47 日（範囲：22～147 日）、SoC 群で 351 日であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 及び表 2.7.4.9.37.3 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool で 30 例（5.0%）に imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象が認められた。1 例は CTCAE Grade 3 又は 4 であり、CTCAE Grade 5 の imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象は認められなかった。T + D + SoC pool の 28 例（4.7%）が内分泌治療を受け、5 例（0.8%）が高用量のステロイドによる治療を受けた。1 例が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で 21 例（3.5%）が回復し、9 例（1.5%）は回復しなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.8 を参照のこと。T + D + SoC pool における imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象の発現までの期間の中央値は 50 日（範囲：22～283 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（2.7%）と T + D + SoC pool（5.0%）で同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool で 62 例（2.7%）に imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象は 5 例（0.2%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象は認められなかった。53 例（2.3%）が内分泌治療を受け、11 例（0.5%）が高用量のステロイドによる治療を受けた。1 例が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で 47 例（2.1%）が回復し、15 例（0.7%）は回復しなかった。T + D pan-tumor pool における imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象の発現までの期間の中央値は、33.5 日（範囲：4～176 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool でいずれも 2.7%であった。

下垂体炎

POSEIDON 試験：imAE と判定された下垂体炎（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 5 例（1.5%）に認められ、SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された下垂体炎は 2 例（0.6%）に認められ、CTCAE Grade 5 は認められなかった。2 例（0.6%）が内分泌治療を受け、1 例（0.3%）が高用量ステロイドによる治療を受けた。imAE と判定された下垂体炎のため治験薬の投与を中止した患者は認められなかった。DCO 時点で全ての imAE と判定された下垂体炎が継続していた。詳細は ISS の表 2.7.4.9.9 を参照のこと。imAE と判定された下垂体炎の発現までの期間の中央値は、104 日（範囲：84～189 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool で 8 例（1.3%）に imAE と判定された下垂体炎が認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された下垂体炎は 3 例（0.5%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された下垂体炎は認められなかった。T + D + SoC pool の 4 例（0.7%）が内分泌治療を受け、2 例（0.3%）が高用量のステロイドによる治療を受けた。1 例が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で全ての imAE と判定された下垂体炎は継続していた。詳細は ISS の表 2.7.4.9.9 を参照のこと。T + D + SoC pool における imAE と判定された下垂体炎の発現までの期間の中央値は、98 日（範囲：12～197 日）であり、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と同程度であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された下垂体炎の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（1.5%）と T + D + SoC pool（1.3%）で同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool で 16 例（0.7%）に imAE と判定された下垂体炎が認められた。このうち約半数は CTCAE Grade 3 又は 4 であった。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された下垂体炎は認められなかった。4 例（0.2%）が内分泌治療を受け、8 例（0.4%）が高用量のステロイドによる治療を受けた。2 例が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で 7 例（0.3%）が回復し、9 例（0.4%）は継続していた。T + D pan-tumor pool における imAE と判定された下垂体炎の発現までの期間の中央値は、123.5 日（範囲：63～388 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された下垂体炎の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（1.5%）と T + D pan-tumor pool（0.7%）で同程度であった。

甲状腺機能低下に関連する事象

imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象（グループ化事象）を表 16 に示す。

POSEIDON 試験：imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象は、T + D + SoC 群で 27 例（8.2%）、SoC 群で 3 例（0.9%）に認められ、その全事象が CTCAE Grade 1 又は 2 であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.10 を参照のこと。imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の発現までの期間の中央値は、T + D + SoC 群で 105 日（範囲：8～596 日）、SoC 群で 115 日（範囲：1～195 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 及び表 2.7.4.9.37.3 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool から得られた結果は、概して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群での結果と同様であった。imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象のほとんどは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。T + D + SoC pool で死亡又は治験薬の投与中止はなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.10 を参照のこと。T + D + SoC pool における imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の発現までの期間の中央値は、104 日（範囲：8～596 日）であり、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と同程度であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：全体として、imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（8.2%）と T + D pan-tumor pool

（9.2%）で同程度であった。T + D pan-tumor pool で CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象は 6 例（0.3%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象は認められなかった。T + D pan-tumor pool における imAE と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の発現までの期間の中央値は、85 日（範囲：1〜624 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

表 16　　免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能低下に関連する事象（安全性解析対象集団）

				Treatment-related [a]		Received Intervention				Event Outcome			
Treatment	Any AE	Any SAE [b]	CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	CTCAE Grade 3-4	Systemic cortico steroid	High-dose steroid	Other immuno suppressants	Required endocrine therapy	Discontinuation of study drug	Death	Not resolved	Resolved
POSEIDON D + T + SoC (N=330)													
imAE	27 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (6.7)	5 (1.5)
POSEIDON SoC (N=333)													
imAE	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)
T + D + Chemo Pool (N=596)													
imAE	51 (8.6)	1 (0.2)	3 (0.5)	47 (7.9)	3 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	51 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (6.5)	12 (2.0)
Chemo Pool (N=599)													
imAE	5 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)	1 (0.2)
T + D Pan-tumor Pool (N=2280)													
imAE	209 (9.2)	3 (0.1)	6 (0.3)	185 (8.1)	6 (0.3)	13 (0.6)	8 (0.4)	0 (0.0)	205 (9.0)	3 (0.1)	0 (0.0)	157 (6.9)	52 (2.3)

[a] As assessed by the Investigator. Missing responses are counted as related.

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

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 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).

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

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

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

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); imAE, immune-mediated AE; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.9.10 から引用

甲状腺炎

POSEIDON 試験：imAE と判定された甲状腺炎（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 4 例（1.2%）に認められ、SoC 群では認められなかった。imAE と判定された甲状腺炎はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。imAE と判定された甲状腺炎が認められた 4 例全例が内分泌治療を受けた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された甲状腺炎は認められなかった。imAE と判定された甲状腺炎のため、1 例が治験薬の投与を中止した。DCO 時点で imAE と判定された甲状腺炎のうち 2 例（0.6%）が回復しており、残りの 2 例（0.6%）は継続していた。詳細は ISS の表 2.7.4.9.11 を参照のこと。imAE と判定された甲状腺炎の発現までの期間の中央値は、92 日（範囲：42～127 日）であった（ISS の表 2.7.4.9.37.1 参照）。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool において imAE と判定された甲状腺炎は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群の 4 例の他に、3 例に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された甲状腺炎は認められなかった。POSEIDON 試験の 1 例の他に治験薬の投与中止は報告されなかった。7 例全例が内分泌治療を受けた。DCO 時点で 7 例中 2 例（0.3%）が回復し、5 例（0.8%）は継続していた。詳細は ISS の表 2.7.4.9.11 を参照のこと。

T + D + SoC pool における imAE と判定された甲状腺炎の発現までの期間の中央値は、114 日（範囲：35～305 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：imAE と判定された甲状腺炎の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（1.2%）と T + D pan-tumor pool（0.7%）で同程度であり、T + D pan-tumor pool における imAE と判定された甲状腺炎のほとんどは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。imAE と判定された甲状腺炎が認められた 15 例のうち 13 例（0.6%）が内分泌治療を受け、2 例が高用量のステロイドによる治療を受けた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された甲状腺炎は認められなかった。DCO 時点で 5 例（0.2%）が回復した。

T + D pan-tumor pool における imAE と判定された甲状腺炎の発現までの期間の中央値は、57 日（範囲：22～141 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.5　腎臓に関連する事象

POSEIDON 試験：imAE と判定された腎臓に関連する事象（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 4 例（1.2%）に認められ、SoC 群では認められなかった。imAE と判定された腎臓に関連する事象は全体的に CTCAE Grade 1 又は 2 であったが、1 例に CTCAE Grade 5 の事象が認められた。3 例（0.9%）が imAE と判定された腎臓に関連する事象のため治験薬の投与を中止した。imAE と判定された腎臓に関連する事象が認められた 4 例全例が高用量ステロイドによる治療を受けた。DCO 時点で転帰が回復であった患者は 1 例（0.3%）であり、残りの 2 例（0.6%）は未回復であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.12 を参照のこと。imAE と判定された腎臓に関連する事象の発現までの期間の中央値は、260 日（範囲：23～1,072 日）であった（ISS の表 2.7.4.9.37.1 参照）。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：imAE と判定された腎臓に関連する事象は、CASPIAN 試験の T + D + Chemo 群では認められず、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群でのみ 4 例に認められた。詳細は ISS の表 2.7.4.9.12 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：imAE と判定された腎臓に関連する事象は、T + D pan-tumor pool で 9 例（0.4%）に認められ、このうち 1 例は CTCAE Grade 3 又は 4 であった。7 例（0.3%）が高用量ステロイドによる治療を受けた。3 例が治験薬の投与を中止し、CTCAE Grade 5 の imAE と判定された腎臓に関連する事象は認められなかった。DCO 時点で 5 例（0.2%）が回復し、4 例（0.2%）は回復しなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.12 を参照のこと。

imAE と判定された腎臓に関連する事象の発現までの期間の中央値は、T + D pan-tumor pool（79 日）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（260 日）で長かった。POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で imAE と判定された腎臓に関連する事象が認められた 4 例のうち、2 例は自己免疫性腎炎、2 例は血中クレアチニン増加であった。2 件の自己免疫性腎炎が発現するまでの期間は、それぞれ 36 日及び 23 日であった。2 件の血中クレアチニン増加が発現するまでの期間は、それぞれ 449 日及び 1,072 日であり、このことから、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現までの期間の中央値が 260 日と長かったことは、この 2 件の血中クレアチニン増加に起因するものである。また、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool で imAE と判定された腎臓に関連する事象の報告数は少なく、意味のある解釈は導き出せなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 及び一覧表 2.7.4.9.40 を参照のこと。

全体として、imAE と判定された腎臓に関連する事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（1.2%）と T + D pan-tumor pool（0.4%）で同程度であった。

2.7.4.2.1.6.6 皮膚炎／発疹

imAE と判定された皮膚炎／発疹（グループ化事象）を表 17 に示す。

POSEIDON 試験：imAE と判定された皮膚炎／発疹は、T + D + SoC 群で 24 例（7.3%）、SoC 群で 7 例（2.1%）に認められ、それらの大部分は全体的に CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された皮膚炎／発疹は認められなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.13 を参照のこと。imAE と判定された皮膚炎／発疹の発現までの期間の中央値は、T + D + SoC 群で 64.5 日（範囲：1～913 日）、SoC 群で 7 日（範囲：3～16 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 及び表 2.7.4.9.37.3 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：全体として、imAE と判定された皮膚炎／発疹の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（7.3%）と T + D + SoC pool（7.2%）で一致していた。T + D + SoC pool では、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された皮膚炎／発疹は 10 例（1.7%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された皮膚炎／発疹は認められなかった。imAE と判定された皮膚炎／発疹の発現までの期間の中央値は、51 日（範囲：1～913 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：全体として、imAE と判定された皮膚炎／発疹の発現割合は、T + D pan-tumor pool（4.9%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（7.3%）で高かった。この差は、大部分は POSEIDON 試験での化学療法に関連するそう痒症の発現割合の差（1.2%の差）に起因する可能性があり、この他に、2 例で報告された各 1 件の有害事象（多形紅斑、類天疱瘡、紅斑、湿疹）から説明できると考えられる（ISS の表 2.7.4.9.19 及び表 2.7.4.9.24 参照）。CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された皮膚炎／発疹は 17 例（0.7%）に認められた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された皮膚炎／発疹は認められなかった。imAE と判定された皮膚炎／発疹の発現までの期間の中央値は、35.5 日（範囲：1～778 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

表 17　　免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹（安全性解析対象集団）

				Treatment-related [a]		Received Intervention				Event Outcome			
Treatment	Any AE	Any SAE [b]	CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	CTCAE Grade 3-4	Systemic cortico steroid	High-dose steroid	Other immuno suppressants	Required endocrine therapy	Discontinuation of study drug	Death	Not resolved	Resolved
POSEIDON D + T + SoC (N=330)													
imAE	24 (7.3)	3 (0.9)	4 (1.2)	21 (6.4)	4 (1.2)	24 (7.3)	15 (4.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (2.4)	16 (4.8)
POSEIDON SoC (N=333)													
imAE	7 (2.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	6 (1.8)	1 (0.3)	7 (2.1)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	6 (1.8)
T + D + Chemo Pool (N=596)													
imAE	43 (7.2)	5 (0.8)	10 (1.7)	39 (6.5)	10 (1.7)	43 (7.2)	26 (4.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	11 (1.8)	32 (5.4)
Chemo Pool (N=599)													
imAE	10 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.3)	8 (1.3)	1 (0.2)	10 (1.7)	3 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	7 (1.2)
T + D Pan-tumor Pool (N=2280)													
imAE	112 (4.9)	8 (0.4)	17 (0.7)	97 (4.3)	15 (0.7)	112 (4.9)	59 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (0.4)	0 (0.0)	47 (2.1)	65 (2.9)

[a] As assessed by the Investigator. Missing responses are counted as related.

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

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 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).

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

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

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

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab; imAE, immune-mediated AE; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.9.13 から引用

2.7.4.2.1.6.7 膵臓に関連する事象

POSEIDON 試験：imAE と判定された膵臓に関連する事象（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 6 例（1.8%）に認められ、SoC 群では認められなかった。4 例が CTCAE Grade 3 又は 4 であり、1 例が CTCAE Grade 5 であった。4 例（1.2%）が高用量ステロイドによる治療を受けた。DCO 時点で転帰が回復であった患者は 4 例（1.2%）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.14 を参照のこと。

imAE と判定された膵臓に関連する事象の発現までの期間の中央値は、40.5 日（範囲：7～224 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：全体として、imAE と判定された膵臓に関連する事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（1.8%）と T + D + SoC pool（1.3%）で同程度であった。T + D + SoC pool で、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された膵臓に関連する事象は 5 例（0.8%）に認められた。1 例に CTCAE Grade 5 の imAE と判定された膵臓に関連する事象が認められた。6 例（1.0%）が高用量ステロイドによる治療を受けた。DCO 時点で 5 例（0.8%）が回復し、2 例（0.3%）は回復しなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.14 を参照のこと。

T + D + SoC pool での imAE と判定された膵臓に関連する事象の発現までの期間の中央値は、67 日（範囲：7～224 日）であり、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と比較して長かった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.4 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：全体として、imAE と判定された膵臓に関連する事象の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（1.8%）と T + D pan-tumor pool（2.0%）で同程度であった。T + D pan-tumor pool で CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された膵臓に関連する事象は 31 例（1.4%）に認められた。37 例（1.6%）が高用量ステロイドによる治療を受け、1 例が免疫抑制剤による治療を受けた。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された膵臓に関連する事象は認められなかった。8 例（0.4%）が治験薬の投与を中止した。36 例（1.6%）が回復し、9 例（0.4%）は回復しなかった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.14 を参照のこと。

T + D pan-tumor pool での imAE と判定された膵臓に関連する事象の発現までの期間の中央値は、66 日（範囲：2.0～408 日）であり、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と比較して長かった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.6 を参照のこと。

2.7.4.2.1.6.8 心筋炎

POSEIDON 試験：imAE と判定された心筋炎（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 1 例（0.3%）に認められ、SoC 群では認められなかった。この 1 例は本事象により治験薬の投与中止に至り、その後死亡した（ISS の表 2.7.4.9.15 参照）。imAE と判定された心筋炎の発現までの期間は 23 日であった（ISS の表 2.7.4.9.37.1 参照）。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：imAE と判定された心筋炎は、上記の POSEIDON 試験で認められた 1 例の他に、CASPIAN 試験で 1 例に認められた。CASPIAN 試験で認められた事象は、CTCAE Grade 3 又は 4 であった。いずれも高用量ステロイドによる治療を受けた。DCO 時点で CASPIAN 試験で認められた事象は回復しなかった。imAE と判定された心筋炎の発現までの期間の中央値は、24 日（範囲：23～25 日）であった（ISS の表 2.7.4.9.37.4 参照）。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool で 1 例に CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された心筋炎が認められた。この患者は、高用量ステロイド及び免疫抑制剤による治療を受け、最終的には治験薬の投与を中止した。imAE と判定された心筋炎の発現までの期間は、236 日であった（ISS の表 2.7.4.9.37.6 参照）。imAE と判定された心筋炎の発現割合は低く、安全性併合集団間での意味のある比較はできなかった。

2.7.4.2.1.6.9 筋炎

POSEIDON 試験：imAE と判定された筋炎（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 2 例（0.6%）に認められ、SoC 群では認められなかった。いずれも CTCAE Grade 3 又は 4 であった。1 例が imAE と判定された筋炎のため治験薬の投与を中止したが、CTCAE Grade 5 の imAE と判定された筋炎は認められなかった。imAE と判定された筋炎が認められた 2 例は高用量ステロイドによる治療を受けた。DCO 時点で 1 例が回復し、もう 1 例は未回復であった（ISS の表 2.7.4.9.18 参照）。imAE と判定された筋炎の発現までの期間の中央値は、34.5 日（範囲：26～43 日）であった。詳細は ISS の表 2.7.4.9.37.1 を参照のこと。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：imAE と判定された筋炎は、上記の POSEIDON 試験で認められた 2 例の他に、CASPIAN 試験で 1 例に認められた。患者は治験薬の投与を中止した。CASPIAN 試験で imAE と判定された筋炎が認められた 1 例は回復した。imAE と判定された筋炎の発現までの期間の中央値は、43 日（範囲：26～278 日）であった（ISS の表 2.7.4.9.37.4 参照）。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool で 6 例（0.3%）に CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定された筋炎が認められた。5 例は高用量ステロイドによる治療を受けた。2 例は治験薬の投与を中止した。CTCAE Grade 5 の imAE と判定された筋炎は認められなかった。DCO 時点で 4 例が回復し、2 例は回復しなかった。imAE と判定された筋炎の発現までの期間の中央値は、36.5 日（範囲：22～46 日）であった（ISS の表 2.7.4.9.37.6 参照）。imAE と判定された筋炎の発現割合は低く、安全性併合集団間での意味のある比較はできなかった。

2.7.4.2.1.6.10 ギラン・バレー症候群

T + D pan-tumor pool の 1 例に CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE と判定されたギラン・バレー症候群（グループ化事象）が認められた。当該患者は、高用量ステロイドによる治療を受け、治験薬の投与を中止した（ISS の表 2.7.4.9.17 参照）。当該事象は回復した。imAE と判定されたギラン・バレー症候群の発現までの期間は 92 日であった（ISS の表 2.7.4.9.37.6 参照）。

2.7.4.2.1.6.11 重症筋無力症

T + D pan-tumor pool の 1 例に CTCAE Grade 1 又は 2 の imAE と判定された重症筋無力症（グループ化事象）が認められた。当該患者は、高用量ステロイドによる治療を受けた。DCO 時点で当該事象は回復しなかった（ISS の表 2.7.4.9.16 参照）。imAE と判定された重症筋無力症の発現までの期間は 78 日であった（ISS の表 2.7.4.9.37.6 参照）。

2.7.4.2.1.6.12 その他の稀な事象／種々の事象

imAE と判定されたその他の稀な事象／種々の事象（グループ化事象）について、基本語別の要約は ISS の表 2.7.4.9.19、表 2.7.4.9.22 及び表 2.7.4.9.24 に記載のとおり。最も多く認められた基本語（いずれかの投与群で発現例数が 5 例以上）は関節痛であり、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で 6 例（1.8%）、T + D + SoC pool で 7 例（1.2%）、及び T + D pan-tumor pool で 15 例（0.7%）であった。

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

POSEIDON 試験で、注目すべき有害事象である注入に伴う反応（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 13 例（3.9%）、SoC 群で 5 例（1.5%）に認められた。これらの大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 であったが、T + D + SoC 群の 1 例（0.3%）に CTCAE Grade 3 の注入に伴う反応が認められた。詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.2.3.12 項を参照のこと。T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool で、注目すべき有害事象である注入に伴う反応は、それぞれ 17 例

（2.9%）及び 45 例（2.0%）に認められた。注目すべき有害事象である注入に伴う反応の発現割合は低く、意味のある比較はできなかった（ISS の表 2.7.4.6.3A 及び表 2.7.4.6.3B 参照）。

POSEIDON 試験で、注目すべき有害事象である過敏症／アナフィラキシー反応（グループ化事象）は、T + D + SoC 群及び SoC 群でそれぞれ 3 例（0.9%）に認められた。詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.2.3.12 項を参照のこと。T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool で、注目すべき有害事象である過敏症／アナフィラキシー反応は、それぞれ 5 例（0.8%）及び 22 例（1.0%）に認められた。注目すべき有害事象である過敏症／アナフィラキシー反応の発現割合は低く、意味のある比較はできなかった（ISS の表 2.7.4.6.3A 及び表 2.7.4.6.3B 参照）。

2.7.4.2.1.8 抗薬物抗体に関連する有害事象

POSEIDON 試験：T + D + SoC 群でトレメリムマブの ADA 評価が可能であった 278 例のうち、44 例（15.8%）がいずれかの評価時点で陽性であった。T + D + SoC 群でデュルバルマブの ADA 評価が可能であった 286 例では、42 例（14.7%）がいずれかの評価時点で陽性であった。ADA を有する患者及び有しない患者で、全体的な安全性及び忍容性プロファイルは類似していた。

T + D + SoC pool：トレメリムマブの ADA 評価が可能であった 456 例のうち、55 例（12.1%）がいずれかの評価時点で陽性であった。デュルバルマブの ADA 評価が可能であった 477 例では、48 例（10.1%）がいずれかの評価時点で陽性であった。

T + D pan-tumor pool：トレメリムマブの ADA 評価が可能であった 1,337 例のうち、171 例（12.8%）がいずれかの評価時点で陽性であった。デュルバルマブの ADA 評価が可能であった 1,379 例では、86 例（6.2%）がいずれかの評価時点で陽性であった。

トレメリムマブの ADA が陽性であった患者の割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool、及び T + D pan-tumor pool で同程度（5%未満の差）であった。デュルバルマブの ADA が陽性であった患者の割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D + SoC pool では同程度（5%未満の差）であったが、T + D pan-tumor pool（6.2%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（14.7%）で数値的に高かった。

有害事象プロファイル全体で、大部分の有害事象カテゴリーデータでは、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool、及び T + D pan-tumor pool で、トレメリムマブ又はデュルバルマブの ADA が陽性であった患者の有害事象の発現割合は、ADA が陰性であった患者と同程度であった。

詳細は ISS の表 2.7.4.9.1.1 及び表 2.7.4.9.1.2 を参照のこと。

さらなる詳細については、integrated summary of immunogenicity（ISI）及び POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.6 項を参照のこと。

2.7.4.2.1.9 副作用

デュルバルマブ及びトレメリムマブに関連する副作用は、あらゆる情報源（非臨床試験の知見、継続中の臨床開発プログラムの臨床データ及びデュルバルマブの市販後の安全性報告）から得た新たな安全性データに基づく継続的なシグナル評価、及び主要な実薬／プラセボ対照無作為化試験における比較解析結果により特定されている。POSEIDON 試験のデータ解析前におけるデュルバルマブの特定されたリスクは、イミフィンジの添付文書に記載されている。デュルバルマブの特定されたリスクは、トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法における特定されたリスクでもあると考えられる（詳細は本概要 2.7.4.1.1.2 項参照）。トレメリムマブ及びデュルバルマブの併用療法で追加となる特定されたリスクは、腸管穿孔、大腸穿孔、リパーゼ増加、及びアミラーゼ増加である。

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

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

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

デュルバルマブ、トレメリムマブ、又は標準化学療法の各製剤単剤における既知の副作用は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で発現しなかった場合でも、併用療法の実施時に発現する可能性があると考えられる。トレメリムマブ、デュルバルマブ、及び標準化学療法の併用における安全性に関する新たな懸念は特定されなかった。全ての特定された副作用を表 18 及び表 19 に示す。

表 18　副作用（POSEIDON 試験及び T + D + SoC pool）（安全性解析対象集団）

ADR system organ class/ ADR term	Number (%) of patients [a]											
	POSEIDON						T + D + Chemo Pool (N = 596)			Chemo Pool (N = 599)		
	D + T + SoC (N = 330)			SoC (N = 333)								
	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4
血液およびリンパ系障害												
貧血 [c]	164 (49.7)	Very common	68 (20.6)	163 (48.9)	Very common	75 (22.5)	264 (44.3)	Very common	102 (17.1)	288 (48.1)	Very common	123 (20.5)
発熱性好中球減少症 [c]	10 (3.0)	Common	7 (2.1)	5 (1.5)	Common	2 (0.6)	27 (4.5)	Common	21 (3.5)	22 (3.7)	Common	19 (3.2)
免疫性血小板減少症	1 (0.3)	Uncommon	0	0	Not known	0	1 (0.2)	Uncommon	0	0	Not known	0
白血球減少症 [c]	64 (19.4)	Very common	18 (5.5)	64 (19.2)	Very common	20 (6.0)	106 (17.8)	Very common	42 (7.0)	113 (18.9)	Very common	40 (6.7)
好中球減少症 [c]	136 (41.2)	Very common	79 (23.9)	134 (40.2)	Very common	66 (19.8)	260 (43.6)	Very common	174 (29.2)	284 (47.4)	Very common	170 (28.4)
汎血球減少症 [c]	6 (1.8)	Common	2 (0.6)	3 (0.9)	Uncommon	2 (0.6)	8 (1.3)	Common	4 (0.7)	6 (1.0)	Common	4 (0.7)
血小板減少症 [c]	81 (24.5)	Very common	27 (8.2)	83 (24.9)	Very common	34 (10.2)	141 (23.7)	Very common	54 (9.1)	149 (24.9)	Very common	65 (10.9)
心臓障害												
心筋炎	1 (0.3)	Uncommon	0	0	Not known	0	2 (0.3)	Uncommon	1 (0.2)	0	Not known	0
内分泌障害												
副腎機能不全	7 (2.1)	Common	2 (0.6)	0	Not known	0	11 (1.8)	Common	4 (0.7)	0	Not known	0
尿崩症	1 (0.3)	Uncommon	1 (0.3)	0	Not known	0	2 (0.3)	Uncommon	1 (0.2)	0	Not known	0
甲状腺機能亢進症	22 (6.7)	Common	0	3 (0.9)	Uncommon	0	53 (8.9)	Common	1 (0.2)	4 (0.7)	Uncommon	0
下垂体機能低下症／下垂体炎	5 (1.5)	Common	1 (0.3)	0	Not known	0	7 (1.2)	Common	2 (0.3)	0	Not known	0
甲状腺機能低下症	44 (13.3)	Very common	0	7 (2.1)	Common	0	74 (12.4)	Very common	3 (0.5)	11 (1.8)	Common	0
甲状腺炎	4 (1.2)	Common	0	1 (0.3)	Uncommon	0	7 (1.2)	Common	0	1 (0.2)	Uncommon	0
1 型糖尿病	1 (0.3)	Uncommon	1 (0.3)	0	Not known	0	3 (0.5)	Uncommon	2 (0.3)	0	Not known	0

表 18　副作用（POSEIDON 試験及び T + D + SoC pool）（安全性解析対象集団）

ADR system organ class/ ADR term	Number (%) of patients [a]											
	POSEIDON						T + D + Chemo Pool (N = 596)			Chemo Pool (N = 599)		
	D + T + SoC (N = 330)			SoC (N = 333)								
	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4
胃腸障害												
腹痛	24 (7.3)	Common	0	18 (5.4)	Common	0	51 (8.6)	Common	2 (0.3)	30 (5.0)	Common	0
アミラーゼ増加 [d]	28 (8.5)	Common	12 (3.6)	16 (4.8)	Common	6 (1.8)	34 (5.7)	Common	13 (2.2)	18 (3.0)	Common	7 (1.2)
大腸炎	18 (5.5)	Common	7 (2.1)	1 (0.3)	Uncommon	1 (0.3)	29 (4.9)	Common	12 (2.0)	2 (0.3)	Uncommon	1 (0.2)
便秘 [c]	63 (19.1)	Very common	0	79 (23.7)	Very common	2 (0.6)	117 (19.6)	Very common	1 (0.2)	130 (21.7)	Very common	2 (0.3)
下痢	71 (21.5)	Very common	5 (1.5)	51 (15.3)	Very common	5 (1.5)	115 (19.3)	Very common	12 (2.0)	81 (13.5)	Very common	8 (1.3)
腸管穿孔 [d]	0	Not known	0	0	Not known	0	0	Not known	0	0	Not known	0
大腸穿孔 [d]	0	Not known	0	0	Not known	0	1 (0.2)	Uncommon	0	0	Not known	0
リパーゼ増加 [d]	21 (6.4)	Common	13 (3.9)	7 (2.1)	Common	6 (1.8)	31 (5.2)	Common	19 (3.2)	14 (2.3)	Common	10 (1.7)
悪心 [c]	137 (41.5)	Very common	6 (1.8)	122 (36.6)	Very common	7 (2.1)	223 (37.4)	Very common	11 (1.8)	211 (35.2)	Very common	12 (2.0)
膵炎	7 (2.1)	Common	1 (0.3)	2 (0.6)	Uncommon	0	11 (1.8)	Common	2 (0.3)	2 (0.3)	Uncommon	0
口内炎 [c]	32 (9.7)	Common	0	20 (6.0)	Common	1 (0.3)	58 (9.7)	Common	0	32 (5.3)	Common	1 (0.2)
嘔吐 [c]	60 (18.2)	Very common	4 (1.2)	45 (13.5)	Very common	5 (1.5)	96 (16.1)	Very common	8 (1.3)	89 (14.9)	Very common	8 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態												
疲労 [c]	119 (36.1)	Very common	17 (5.2)	106 (31.8)	Very common	15 (4.5)	204 (34.2)	Very common	25 (4.2)	190 (31.7)	Very common	21 (3.5)
末梢性浮腫	28 (8.5)	Common	0	30 (9.0)	Common	0	41 (6.9)	Common	1 (0.2)	41 (6.8)	Common	0
発熱	53 (16.1)	Very common	0	23 (6.9)	Common	0	89 (14.9)	Very common	0	41 (6.8)	Common	1 (0.2)

表 18　副作用（POSEIDON 試験及び T + D + SoC pool）（安全性解析対象集団）

ADR system organ class/ ADR term	Number (%) of patients [a]											
	POSEIDON						T + D + Chemo Pool (N = 596)			Chemo Pool (N = 599)		
	D + T + SoC (N = 330)			SoC (N = 333)								
	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 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／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	58 (17.6)	Very common	7 (2.1)	51 (15.3)	Very common	8 (2.4)	83 (13.9)	Very common	12 (2.0)	66 (11.0)	Very common	12 (2.0)
肝炎	13 (3.9)	Common	3 (0.9)	2 (0.6)	Uncommon	0	24 (4.0)	Common	9 (1.5)	3 (0.5)	Uncommon	0
感染症および寄生虫症												
歯牙および口腔内軟部組織感染	2 (0.6)	Uncommon	1 (0.3)	3 (0.9)	Uncommon	0	7 (1.2)	Common	1 (0.2)	6 (1.0)	Common	0
インフルエンザ	11 (3.3)	Common	0	4 (1.2)	Common	0	16 (2.7)	Common	1 (0.2)	4 (0.7)	Uncommon	0
口腔カンジダ症	8 (2.4)	Common	1 (0.3)	6 (1.8)	Common	0	14 (2.3)	Common	1 (0.2)	11 (1.8)	Common	0
肺炎	49 (14.8)	Very common	24 (7.3)	33 (9.9)	Common	10 (3.0)	80 (13.4)	Very common	37 (6.2)	55 (9.2)	Common	21 (3.5)
上気道感染	51 (15.5)	Very common	2 (0.6)	29 (8.7)	Common	3 (0.9)	80 (13.4)	Very common	2 (0.3)	45 (7.5)	Common	3 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症												
注入に伴う反応	13 (3.9)	Common	1 (0.3)	5 (1.5)	Common	0	17 (2.9)	Common	1 (0.2)	8 (1.3)	Common	0
代謝および栄養障害												
食欲減退 [c]	93 (28.2)	Very common	5 (1.5)	82 (24.6)	Very common	4 (1.2)	150 (25.2)	Very common	10 (1.7)	128 (21.4)	Very common	6 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害												
筋肉痛	14 (4.2)	Common	0	9 (2.7)	Common	0	18 (3.0)	Common	2 (0.3)	15 (2.5)	Common	0
筋炎	1 (0.3)	Uncommon	1 (0.3)	1 (0.3)	Uncommon	0	1 (0.2)	Uncommon	1 (0.2)	1 (0.2)	Uncommon	0
多発性筋炎	1 (0.3)	Uncommon	1 (0.3)	0	Not known	0	1 (0.2)	Uncommon	1 (0.2)	0	Not known	0

表 18　副作用（POSEIDON 試験及び T + D + SoC pool）（安全性解析対象集団）

ADR system organ class/ ADR term	Number (%) of patients [a]											
	POSEIDON						T + D + Chemo Pool (N = 596)			Chemo Pool (N = 599)		
	D + T + SoC (N = 330)			SoC (N = 333)								
	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4	Any CTCAE Grade	CIOMS III category [b]	Max Grade 3 or 4
神経系障害												
脳炎	2 (0.6)	Uncommon	2 (0.6)	0	Not known	0	2 (0.3)	Uncommon	2 (0.3)	0	Not known	0
重症筋無力症	0	Not known	0	0	Not known	0	1 (0.2)	Uncommon	1 (0.2)	0	Not known	0
末梢性ニューロパチー[c]	21 (6.4)	Common	0	30 (9.0)	Common	1 (0.3)	50 (8.4)	Common	1 (0.2)	58 (9.7)	Common	1 (0.2)
腎および尿路障害												
血中クレアチニン増加	21 (6.4)	Common	1 (0.3)	12 (3.6)	Common	0	23 (3.9)	Common	1 (0.2)	18 (3.0)	Common	0
排尿困難	5 (1.5)	Common	0	7 (2.1)	Common	0	9 (1.5)	Common	0	13 (2.2)	Common	0
腎炎	2 (0.6)	Uncommon	0	0	Not known	0	2 (0.3)	Uncommon	0	0	Not known	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
咳嗽／湿性咳嗽	40 (12.1)	Very common	0	28 (8.4)	Common	1 (0.3)	74 (12.4)	Very common	1 (0.2)	52 (8.7)	Common	1 (0.2)
発声障害	8 (2.4)	Common	0	3 (0.9)	Uncommon	0	12 (2.0)	Common	0	7 (1.2)	Common	0
間質性肺疾患	2 (0.6)	Uncommon	0	1 (0.3)	Uncommon	1 (0.3)	6 (1.0)	Common	2 (0.3)	1 (0.2)	Uncommon	1 (0.2)
肺臓炎	14 (4.2)	Common	4 (1.2)	1 (0.3)	Uncommon	1 (0.3)	20 (3.4)	Common	6 (1.0)	6 (1.0)	Common	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害												
脱毛症[c]	33 (10.0)	Very common	0	20 (6.0)	Common	0	112 (18.8)	Very common	1 (0.2)	111 (18.5)	Very common	2 (0.3)
皮膚炎	2 (0.6)	Uncommon	0	2 (0.6)	Uncommon	0	4 (0.7)	Uncommon	1 (0.2)	2 (0.3)	Uncommon	0
寝汗	2 (0.6)	Uncommon	0	1 (0.3)	Uncommon	0	3 (0.5)	Uncommon	0	1 (0.2)	Uncommon	0
類天疱瘡	1 (0.3)	Uncommon	1 (0.3)	0	Not known	0	1 (0.2)	Uncommon	1 (0.2)	0	Not known	0
そう痒症	36 (10.9)	Very common	0	15 (4.5)	Common	0	76 (12.8)	Very common	0	25 (4.2)	Common	0
発疹	85 (25.8)	Very common	5 (1.5)	29 (8.7)	Common	2 (0.6)	137 (23.0)	Very common	11 (1.8)	44 (7.3)	Common	2 (0.3)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in alphabetical order by ADR system organ class and ADR PT.

[b] CIOMS III convention is defined as: (1) very common (≥ 1/10); (2) common (≥1/100 to < 1/10); (3) uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); (4) rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); (5) very rare (< 1/10,000); and (6) not known (cannot be estimated from available data).

[c] Only applies to chemotherapy ADRs in CASPIAN and POSEIDON studies.

[d] Only applies to D + T combination ADRs.

[e] Only applies to chemotherapy ADRs in the POSEIDON study.

A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.

Maximum CTCAE grade per patient is considered.

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 PTs. Grouped term included multiple PTs.

MedDRA version 23.1.

Urticaria events in the Infusion related reaction ADR term include Urticaria starting on same day or 1 day after latest dose.

AE, adverse events; ADR, adverse drug reaction; CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences; D, durvalumab; Max, maximum; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.8.2A 及び表 2.7.4.8.3A から引用

表 19　副作用（T + D pan-tumor pool）

ADR system organ class/ ADR term	Number (%) of patients [a]		
	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)		
	Any CTCAE Grade CIOMS III category [b]		Max CTCAE Grade 3 or 4
血液およびリンパ系障害			
免疫性血小板減少症	0	Not known	0
心臓障害			
心筋炎	2 (<0.1)	Rare	2 (<0.1)
内分泌障害			
副腎機能不全	33 (1.4)	Common	13 (0.6)
尿崩症	0	Not known	0
甲状腺機能亢進症	179 (7.9)	Common	7 (0.3)
下垂体機能低下症／下垂体炎	16 (0.7)	Uncommon	7 (0.3)
甲状腺機能低下症	268 (11.8)	Very common	5 (0.2)
甲状腺炎	24 (1.1)	Common	1 (<0.1)
1 型糖尿病	6 (0.3)	Uncommon	1 (<0.1)
胃腸障害			
腹痛	279 (12.2)	Very common	36 (1.6)
アミラーゼ増加 [c]	136 (6.0)	Common	57 (2.5)
大腸炎	87 (3.8)	Common	46 (2.0)
下痢	526 (23.1)	Very common	60 (2.6)
腸管穿孔 [c]	2 (<0.1)	Rare	2 (<0.1)
大腸穿孔 [c]	3 (0.1)	Uncommon	2 (<0.1)
リパーゼ増加 [c]	152 (6.7)	Common	100 (4.4)
膵炎	23 (1.0)	Common	11 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
末梢性浮腫	211 (9.3)	Common	7 (0.3)
発熱	326 (14.3)	Very common	9 (0.4)
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／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	247 (10.8)	Very common	68 (3.0)
肝炎	37 (1.6)	Common	29 (1.3)
感染症および寄生虫症			
歯牙および口腔内軟部組織感染	19 (0.8)	Uncommon	1 (<0.1)
インフルエンザ	28 (1.2)	Common	7 (0.3)
口腔カンジダ症	41 (1.8)	Common	0
肺炎	218 (9.6)	Common	113 (5.0)
上気道感染	216 (9.5)	Common	6 (0.3)

表 19　副作用（T + D pan-tumor pool）

ADR system organ class/ ADR term	Number (%) of patients [a]		
	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)		
	Any CTCAE Grade CIOMS III category [b]		Max CTCAE Grade 3 or 4
傷害、中毒および処置合併症			
注入に伴う反応	45 (2.0)	Common	2 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害			
筋肉痛	96 (4.2)	Common	4 (0.2)
筋炎	4 (0.2)	Uncommon	3 (0.1)
多発性筋炎	2 (<0.1)	Rare	1 (<0.1)
神経系障害			
重症筋無力症	1 (<0.1)	Rare	0
脳炎	1 (<0.1)	Rare	0
腎および尿路障害			
血中クレアチニン増加	80 (3.5)	Common	3 (0.1)
排尿困難	28 (1.2)	Common	0
腎炎	4 (0.2)	Uncommon	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽／湿性咳嗽	381 (16.7)	Very common	3 (0.1)
発声障害	44 (1.9)	Common	0
間質性肺疾患	20 (0.9)	Uncommon	4 (0.2)
肺臓炎	92 (4.0)	Common	28 (1.2)
皮膚および皮下組織障害			
皮膚炎	19 (0.8)	Uncommon	1 (<0.1)
寝汗	31 (1.4)	Common	0
類天疱瘡	7 (0.3)	Uncommon	1 (<0.1)
そう痒症	424 (18.6)	Very common	9 (0.4)
発疹	490 (21.5)	Very common	18 (0.8)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in alphabetical order by ADR system organ class and ADR PT.

[b] The CIOMS III category applies to any CTCAE Grade events. CIOMS III convention and is defined as: (1) very common (≥ 1/10); (2) common (≥ 1/100 to < 1/10); (3) uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); (4) rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); (5) very rare (< 1/10,000); and (6) not known (cannot be estimated from available data).

[c] Only applies to D + T combination ADRs.

Chemotherapy ADRs are not included in this table as they are not relevant to T + D pan-tumor pool.

A patient can have one or more PT reported under a given SOC.

Maximum CTCAE grade per patient is considered.

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 PTs. Grouped term included multiple PTs.

MedDRA version 23.1.

Urticaria events in the Infusion related reaction ADR term include Urticaria starting on same day or 1 day after latest dose.

Disease progression AEs reported in Study 06 and Study 10 are not included in this summary.

AE, adverse events; ADR, adverse drug reaction; CIOMS, Council for International Organizations of Medical Sciences; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab; Max, maximum; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.8.2B 及び 2.7.4.8.3B から引用

2.7.4.2.1.10　各単剤の作用

併用療法期レジメンでは、各単剤の明確な作用を特定する必要がある。POSEIDON 試験の 3 投与群の投与デザインは、本承認申請の評価試験で、申請レジメンにおける各単剤（化学療法、デュルバルマブ及びトレメリムマブ）の作用の明確な評価を可能とするものである。本項では、安全性及び忍容性の観点から、各単剤の作用について記載する。

表 20　有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]		
	T + D + SoC (N = 330)	D + SoC (N = 334)	SoC (N = 333)
Any AE	321 (97.3)	321 (96.1)	320 (96.1)
Any AE of maximum CTCAE grade 3 or grade 4 [b]	176 (53.3)	183 (54.8)	172 (51.7)
Any AE with outcome = death	41 (12.4)	34 (10.2)	30 (9.0)
Any SAE (including events with outcome = death) [c]	146 (44.2)	134 (40.1)	117 (35.1)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	73 (22.1)	68 (20.4)	51 (15.3)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab or tremelimumab	57 (17.2)	46 (13.8)	0
Any AE leading to dose modification of any study treatment [d]	206 (62.4)	197 (59.0)	179 (53.8)
Any AE leading to dose modification of durvalumab or tremelimumab	174 (52.7)	172 (51.5)	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] Maximum CTCAE grade per patient is considered.

[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 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 06 and Study 10 are not included in this summary.

AE, adverse events; CRF, case report form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab; SoC, standard of care; SAE, serious adverse event; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.2.1 から引用

2.7.4.2.1.10.1 T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイルへの化学療法の作用

申請治療レジメンにおいて、化学療法を免疫療法と併用する主要目的は、化学療法によってもたらされる早期の病勢コントロールのベネフィットを得ることである。治療ガイドラインに則り、POSEIDON 試験では、組織型及び治験担当医師の判断に基づき、柔軟に化学療法を選択することができた。併用療法期には、T + D + SoC 群の患者は最大 4 サイクルの化学療法を、SoC 群の患者は最大 6 サイクル（すなわち、臨床的な必要性があれば治験担当医師の判断により 2 サイクル追加）の化学療法を受けることができた。

T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイル全体への化学療法の作用は、POSEIDON 試験の SoC 群でみられた安全性及び忍容性プロファイルに基づき特定された。SoC 群で報告された有害事象は、個々の化学療法における既知の安全性プロファイルと一致しており、標準的な治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。

2.7.4.2.1.10.2 T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイルへのデュルバルマブの作用

申請治療レジメンにおいて、デュルバルマブをトレメリムマブと併用する主要目的は、PD-L1 及び CTLA-4 を介した免疫耐性経路を遮断する個別かつ相乗的な機序のベネフィットを得ることである。T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイル全体へのデュルバルマブの作用は、POSEIDON 試験の D + SoC 群と SoC 群を比較した時の安全性及び忍容性プロファイルに基づき特定された。

全体として、デュルバルマブと標準化学療法の併用は、管理可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。D + SoC 群で報告された有害事象は、デュルバルマブ及び化学療法における既知の安全性及び忍容性プロファイルと一致していた。予想された通り、主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 20%以上）は血液又は消化管の事象であり、投与された化学療法の安全性プロファイルを反映していた。D + SoC 群及び SoC 群で報告された主な有害事象の基本語（いずれかの投与群で発現割合が 20%以上）は、貧血（D + SoC 群 45.2%、SoC 群 48.9%［以下同順］）、悪心（36.2%、36.6%）、疲労（24.3%、22.2%）、好中球減少症（23.7%、23.4%）、食欲減退（21.6%、24.6%）、及び便秘（21.6%、23.7%）であった。SoC 群と比較して D + SoC 群で発現割合が 5%以上高かった有害事象の基本語は、発疹（14.1%、6.6%）、甲状腺機能低下症（6.3%、1.2%）、及び甲状腺機能亢進症（6.0%、0.6%）であった（ISS の表 2.7.4.2.5A 参照）。曝露量で調整した基本語別の発現割合は、SoC 群と比較して D + SoC 群で高かった甲状腺機能亢進症を除き、両投与群の間で同程度であった（ISS の表 2.7.4.2.5A 参照）。

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、D + SoC 群（54.8%）と SoC 群（51.7%）で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、SoC 群（35.1%）と比較して D + SoC 群（40.1%）で高かった。死亡に至った有害事象の発現割合は、D + SoC 群（10.2%）と SoC 群（9.0%）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、SoC 群（15.3%）と比較して D + SoC 群（20.4%）で高かった。治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象の種類に特定の傾向はみられなかった。

注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合（59.6%、49.5%）及び imAE の発現割合（19.2%、5.1%）は、SoC 群と比較して D + SoC 群で高かった。D + SoC 群で imAE の発現割合が高かったのは、主に CTCAE Grade 1 又は 2 の下痢／大腸炎、皮膚炎／発疹、内分泌障害、及び肝臓に関連する事象によるものであった。これらの所見はデュルバルマブの既知の安全性プロファイルと一致しており、ステロイド及び内分泌治療を用いた治療ガイドラインに則った処置により管理可能であった。

臨床検査値は既知の安全性プロファイル及び試験対象疾患の病態と一致していた。いずれの投与群でも Hy’s Law の基準に該当する患者（基準値上限［ULN］の 3 倍以上の AST 又は ALT の

増加、及び ULN の 2 倍以上の総ビリルビンの増加が共に認められ、これらの検査値増加について治験薬以外の原因［胆汁うっ滞を示唆するアルカリホスファターゼ［ALP］の増加、ウイルス性肝炎、又は他の薬剤等］が考えられない場合）は認められなかった。デュルバルマブの ADA が安全性及び忍容性に影響を及ぼす可能性があるというエビデンスは認められなかった。

2.7.4.2.1.10.3 T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイルへのトレメリムマブの作用

申請治療レジメンにおいて、トレメリムマブをデュルバルマブと併用する主要目的は、CTLA-4 及び PD-L1 を介した免疫耐性経路を遮断する個別かつ相乗的な機序のベネフィットを得ることである。T + D + SoC の安全性及び忍容性プロファイル全体へのトレメリムマブの作用は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と D + SoC 群を比較した時の安全性及び忍容性プロファイルに基づき特定された。

T + D + SoC 群と D + SoC 群の安全性データを比較することにより、T + D + SoC の安全性プロファイルに対するトレメリムマブの作用についての知見が得られる。D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合が 5%以上高かった有害事象の基本語は、悪心（T + D + SoC 群 41.5%、D + SoC 群 36.2%［以下同順］）、好中球減少症（30.0%、23.7%）、食欲減退（28.2%、21.6%）、発疹（19.4%、14.1%）、血小板減少症（18.2%、12.9%）、無力症（17.0%、9.9%）、発熱（16.1%、9.3%）、及び甲状腺機能低下症（11.8%、6.3%）であった（ISS の表 2.7.4.2.5A 参照）。主な有害事象は血液系の事象であり、それらは併用した化学療法の安全性プロファイルと一致していた。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群（53.3%）と D + SoC 群（54.8%）で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、D + SoC 群（40.1%）と比較して T + D + SoC 群（44.2%）で数値的に高かった。死亡に至った有害事象の発現割合は、D + SoC 群（10.2%）と比較して T + D + SoC 群（12.4%）で高かった。治験薬の投与中止又は死亡に至った有害事象の種類に特定の傾向はみられなかった。

T + D + SoC 群及び D + SoC 群で報告された有害事象は、トレメリムマブ、デュルバルマブ、及び化学療法における既知の安全性プロファイルと一致していた。詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.3.2.1 項を参照のこと。

imAE の発現割合は、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値的に高かった（表 21）。全体的な imAE の発現割合は、T + D + SoC 群が高かったものの、CTCAE Grade 3 又は 4 の imAE、死亡に至った imAE、及び治験薬の投与中止に至った imAE の発現割合は、両投与群で概ね同程度であった。imAE に対して全身コルチコステロイド、高用量ステロイド、免疫抑制剤、及び内分泌治療の介入が必要となった患者の割合は、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった。これは、imAE の発現割合が D + SoC 群よりも T + D + SoC 群で高かったものの、治験担当医師が既存の治療指針に従い、それらをうまく管理できていたことを示唆している。詳細は POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.2.3 項を参照のこと。

表 21　免疫介在性の有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

AE Category	Number (%) of patients [a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Any AE	111 (33.6)	64 (19.2)	17 (5.1)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	33 (10.0)	23 (6.9)	5 (1.5)
Any SAE (including events with outcome = death) [b]	32 (9.7)	20 (6.0)	4 (1.2)

表 21　免疫介在性の有害事象の概要（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

AE Category	Number (%) of patients [a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Any AE with outcome = death	2 (0.6)	1 (0.3)	0
Received systemic corticosteroids	87 (26.4)	45 (13.5)	13 (3.9)
Received high dose steroids	66 (20.0)	34 (10.2)	6 (1.8)
Received endocrine therapy	39 (11.8)	26 (7.8)	4 (1.2)
Received other immunosuppressants	5 (1.5)	2 (0.6)	0
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	19 (5.8)	14 (4.2)	2 (0.6)
Event outcome resolved	58 (17.6)	32 (9.6)	12 (3.6)
Event outcome not resolved	51 (15.5)	31 (9.3)	5 (1.5)

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

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 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). AESI category of Infusion/hypersensitivity reactions is not included in this table.

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

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

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

MedDRA version 23.1 were used.

AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, Durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE, serious adverse event; SoC, Standard of Care, T, Tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.9.1 から引用

T + D + SoC 群での imAE の発現割合が高かったのは、主に CTCAE Grade 1 又は 2 の下痢／大腸炎、皮膚炎／発疹、及び内分泌障害によるものであった（表 22）。

表 22　主な免疫介在性の有害事象（発現割合が 2%超）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

imAE Category	Number (%) of patients [a]					
	T + D + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)	
	Any grade	CTCAE Grade 3 or 4	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	27 (8.2)	0	20 (6.0)	0	3 (0.9)	0
皮膚炎／発疹	24 (7.3)	4 (1.2)	9 (2.7)	3 (0.9)	7 (2.1)	2 (0.6)
下痢／大腸炎	17 (5.2)	6 (1.8)	6 (1.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	0
肝臓に関連する事象	12 (3.6)	7 (2.1)	11 (3.3)	8 (2.4)	0	0

表 22　主な免疫介在性の有害事象（発現割合が 2%超）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients [a]					
	T + D + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)	
imAE Category	Any grade	CTCAE Grade 3 or 4	Any grade	CTCAE Grade 3 or 4	Any grade	CTCAE Grade 3 or 4
肺臓炎	12 (3.6)	3 (0.9)	10 (3.0)	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)
甲状腺機能亢進に関連する事象	9 (2.7)	0	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
副腎機能不全	8 (2.4)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0

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

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03); D, durvalumab; imAE, immune-mediated adverse event; SoC, standard of care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.9.25、表 2.7.4.9.26 及び表 2.7.4.9.27 から引用

2.7.4.2.2　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）、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

ベースラインからの増加は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool で概して同程度であった（ISS の表 2.7.4.7.1A 及び表 2.7.4.7.1B 参照）。しかし、ベースラインからの減少は、T + D pan-tumor pool と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群及び T + D + SoC pool で大きかった。これは、化学療法に起因する可能性がある。

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

POSEIDON 試験：好中球数及び白血球数で、CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった（表 23）。その他の検査項目では、CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は両投与群の間で同程度であった。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D + SoC pool でデータは類似していた。予想された通り、血液学検査の検査項目でみられた差は化学療法に起因する可能性が最も高い。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と比較して T + D pan-tumor pool では CTCAE Grade が変化した患者が少なかった。

CTCAE Grade が 1 以上変化した患者の割合に関しては、ISS の表 2.7.4.7.2A 及び 2.7.4.7.2B を参照のこと。

表 23　　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）

	n/N (%) of patients									
	POSEIDON				T + D + Chemo pool (N = 596)		Chemo pool (N = 599)		T + D Pan-tumor pool (N = 2280)	
	T + D + SoC (N = 330)		SoC (N = 333)							
Parameter	≥ 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	120/326 (36.8)	77/326 (23.6)	120/323 (37.2)	81/323 (25.1)	207/587 (35.3)	117/587 (19.9)	218/585 (37.3)	138/585 (23.6)	127/2167 (5.9)	110/2167 (5.1)
Leukocytes	166/326 (50.9)	70/326 (21.5)	167/323 (51.7)	59/323 (18.3)	280/587 (47.7)	124/587 (21.1)	290/585 (49.6)	117/585 (20.0)	62/2167 (2.9)	19/2167 (0.9)
Lymphocytes (low)	140/326 (42.9)	64/326 (19.6)	117/323 (36.2)	60/323 (18.6)	232/585 (39.7)	118/585 (20.2)	190/580 (32.8)	93/580 (16.0)	443/2137 (20.7)	289/2137 (13.5)
Neutrophils	197/326 (60.4)	120/326 (36.8)	186/323 (57.6)	102/323 (31.6)	342/587 (58.3)	231/587 (39.4)	347/584 (59.4)	226/584 (38.7)	81/2114 (3.8)	20/2114 (0.9)
Platelets	61/326 (18.7)	35/326 (10.7)	54/323 (16.7)	38/323 (11.8)	114/587 (19.4)	64/587 (10.9)	113/585 (19.3)	76/585 (13.0)	47/2161 (2.2)	24/2161 (1.1)

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 occurs first).

Patient's worst (highest CTCAE grade) changes from baseline are used.

Percentages have 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; SoC, Standard of Care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.7.2A 及び表 2.7.4.7.2B 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

POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool では、血液生化学検査値の推移について、予測できないベースラインからの変化又は傾向は認められなかった（ISS の表 2.7.4.7.1A 及び表 2.7.4.7.1B 参照）。

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

POSEIDON 試験：アミラーゼ、AST、クレアチニン、高グルコース、リパーゼ、及び低カリウムにおいて、CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった（表 24）。その他の検査項目では、両投与群の間で数値的な差が認められた。クレアチニンクリアランス（CrCl）の詳細を本概要 2.7.4.3.2.4 項に、デュルバルマブと併用したトレメリムマブの副作用であるアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の詳細を本概要 2.7.4.2.1.9 項に記載した。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：臨床的に重要な変化の発現割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D + SoC pool で類似していた。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：全体として、CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D pan-tumor pool で類似していた。クレアチニン及び低カリウムについては POSEIDON 試験で発現割合が高かったが、得られた安全性データ全体から、この差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

マグネシウム及びγ-グルタミルトランスフェラーゼは、T + D pan-tumor pool のいくつかの試験では定期的に評価したが、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群及び T + D + SoC pool では臨床的に必要なときのみ評価した。そのため、これらの検査項目で変化がみられた患者の割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と比較して T + D pan-tumor pool で高かった。

表 24　　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）

	n/N (%) of patients									
	POSEIDON				T + D + Chemo pool (N = 596)		Chemo pool (N = 599)		T + D Pan-tumor pool (N = 2280)	
	T + D + SoC (N = 330)		SoC (N = 333)							
Parameter	≥ 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
ALT	45/324 (13.9)	20/324 (6.2)	37/321 (11.5)	15/321 (4.7)	77/586 (13.1)	42/586 (7.2)	49/581 (8.4)	22/581 (3.8)	164/2158 (7.6)	93/2158 (4.3)
Albumin	45/324 (13.9)	6/324 (1.9)	29/ 319 (9.1)	3/319 (0.9)	72/579 (12.4)	10/579 (1.7)	39/572 (6.8)	5/572 (0.9)	310/2146 (14.4)	36/2146 (1.7)
Alkaline phosphatase	16/323 (5.0)	11/323 (3.4)	4/ 321 (1.2)	4/321 (1.2)	38/584 (6.5)	24/584 (4.1)	11/579 (1.9)	13/579 (2.2)	99/2151 (4.6)	77/2151 (3.6)
Amylase	54/307 (17.6)	29/307 (9.4)	31/308 (10.1)	18/308 (5.8)	78/554 (14.1)	45/554 (8.1)	44/546 (8.1)	30/546 (5.5)	140/1460 (9.6)	90/1460 (6.2)
AST	31/324 (9.6)	17/324 (5.2)	23/321 (7.2)	7/321 (2.2)	58/585 (9.9)	35/585 (6.0)	28/581 (4.8)	10/581 (1.7)	145/2151 (6.7)	101/2151 (4.7)
Corrected calcium	17/317 (5.4)	6/317 (1.9)	18/316 (5.7)	5/316 (1.6)	41/572 (7.2)	22/572 (3.8)	32/569 (5.6)	13/569 (2.3)	122/1997 (6.1)	66/1997 (3.3)
Low	10/317 (3.2)	3/317 (0.9)	11/316 (3.5)	3/316 (0.9)	27/572 (4.7)	12/572 (2.1)	23/569 (4.0)	9/569 (1.6)	46/1997 (2.3)	15/1997 (0.8)
High	7/317 (2.2)	3/317 (0.9)	7/316 (2.2)	2/316 (0.6)	14/572 (2.4)	10/572 (1.7)	10/569 (1.8)	5/569 (0.9)	78/1997 (3.9)	52/1997 (2.6)
Creatinine	87/324 (26.9)	13/324 (4.0)	61/321 (19.0)	6/321 (1.9)	149/586 (25.4)	28/586 (4.8)	101/582 (17.4)	8/582 (1.4)	160/2039 (7.8)	15/2039 (0.7)
GGT	3/45 (6.7)	1/45 (2.2)	4/43 (9.3)	2/43 (4.7)	5/60 (8.3)	3/60 (5.0)	4/53 (7.5)	2/53 (3.8)	236/1935 (12.2)	231/1935 (11.9)
Glucose	59/322 (18.3)	20/322 (6.2)	47/319 (14.7)	12/319 (3.8)	125/580 (21.6)	43/580 (7.4)	85/578 (14.7)	28/578 (4.8)	240/2020 (11.9)	114/2020 (5.6)
Low	8/322 (2.5)	0/322	4/319 (1.3)	3/319 (0.9)	16/580 (2.8)	4/580 (0.7)	11/578 (1.9)	5/578 (0.9)	29/2020 (1.4)	7/2020 (0.3)

表 24　　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）

	n/N (%) of patients									
	POSEIDON				T + D + Chemo pool (N = 596)		Chemo pool (N = 599)		T + D Pan-tumor pool (N = 2280)	
	T + D + SoC (N = 330)		SoC (N = 333)							
Parameter	≥ 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
High	55/322 (17.1)	20/322 (6.2)	43/319 (13.5)	10/319 (3.1)	116/580 (20.0)	40/580 (6.9)	77/578 (13.3)	24/578 (4.2)	215/2020 (10.6)	108/2020 (5.3)
Lipase	59/301 (19.6)	41/301 (13.6)	24/291 (8.2)	15/291 (5.2)	90/530 (17.0)	62/530 (11.7)	41/518 (7.9)	22/518 (4.2)	212/1445 (14.7)	176/1445 (12.2)
Magnesium	3/49 (6.1)	2/49 (4.1)	1/48 (2.1)	0/48	8/66 (12.1)	3/66 (4.5)	5/64 (7.8)	2/64 (3.1)	42/1955 (2.1)	37/1955 (1.9)
Low	3/49 (6.1)	2/49 (4.1)	1/48 (2.1)	0/48	8/66 (12.1)	3/66 (4.5)	4/64 (6.3)	1/64 (1.6)	22/1955 (1.1)	17/1955 (0.9)
High	0/49	0/49	0/48	0/48	0/66	0/66	1/64 (1.6)	1/64 (1.6)	22/1955 (1.1)	22/1955 (1.1)
Potassium	56/323 (17.3)	28/ 323 (8.7)	36/ 320 (11.3)	18/320 (5.6)	104/584 (17.8)	51/584 (8.7)	64/581 (11.0)	36/581 (6.2)	183/2037 (9.0)	107/2037 (5.3)
Low	21/323 (6.5)	21/323 (6.5)	8/320 (2.5)	9/320 (2.8)	32/584 (5.5)	32/584 (5.5)	17/581 (2.9)	19/581 (3.3)	69/2037 (3.4)	70/2037 (3.4)
High	36/323 (11.1)	7/323 (2.2)	29/320 (9.1)	9/320 (2.8)	74/584 (12.7)	19/584 (3.3)	49/581 (8.4)	17/581 (2.9)	114/2037 (5.6)	38/2037 (1.9)
Sodium	43/323 (13.3)	41/323 (12.7)	35/319 (11.0)	35/319 (11.0)	89/585 (15.2)	84/585 (14.4)	71/580 (12.2)	69/580 (11.9)	238/2039 (11.7)	219/2039 (10.7)
Low	40/323 (12.4)	41/323 (12.7)	34/319 (10.7)	35/319 (11.0)	82/585 (14.0)	83/585 (14.2)	68/580 (11.7)	69/580 (11.9)	209/2039 (10.3)	211/2039 (10.3)
High	4/323 (1.2)	0/323	1/319 (0.3)	0/319	8/585 (1.4)	1/585 (0.2)	3/580 (0.5)	0/580	30/2039 (1.5)	8/2039 (0.4)
Total bilirubin	13/323 (4.0)	3/323 (0.9)	5/321 (1.6)	1/321 (0.3)	31/583 (5.3)	8/583 (1.4)	11/578 (1.9)	3/578 (0.5)	90/2154 (4.2)	37/2154 (1.7)

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 occurs first).

Patient's worst (highest CTCAE grade) changes from baseline are used.

Percentages have 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; GGT, gamma glutamyl transferase; SoC, Standard of Care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.7.2A 及び表 2.7.4.7.2B から引用

2.7.4.3.2.3 投与期間中の肝機能検査値異常

POSEIDON 試験の T + D + SoC 群及び安全性併合集団では、ALT 又は AST の増加の大部分が ULN の 3〜5 倍であり、総ビリルビンの増加のほとんどが ULN の 2〜3 倍であった（表 25）。

Potential Hy's Law の基準を満たす肝機能検査値異常（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上）が、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群及び安全性併合集団のごく一部に認められたが、POSEIDON 試験のいずれの投与群でも Hy's Law の基準に該当する患者は認められなかった。Potential Hy's Law の基準を満たす患者の叙述に関しては、POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.4.2.5 項に記載のとおり。

CASPIAN 試験では Hy's Law の基準に該当する患者は認められなかった。詳細は CASPIAN 試験の治験総括報告書を参照のこと。

T + D pan-tumor pool では、合計 51 例（2.2%）が Potential Hy's Law の基準に該当した。これらの患者のうち 14 例は、詳細な独立したレビューにより、Hy's Law の基準に該当しないと判定された。これは、Potential Hy's Law の基準に該当した時点で、別の原因があったこと、また肝細胞がんの進行及び／又は胆汁うっ滞性肝障害のパターンの合併が示唆されたためである。検査結果が基準に該当した残りの 37 例のうち 36 例は Hy's Law の基準には該当しないと判定された。Hy's Law の基準を満たした 1 例は MYSTIC 試験に組み入れられた患者であった。当該患者はデュルバルマブとの因果関係が否定できない死亡に至った急性肝不全の患者であり、入手した情報では Hy's Law を否定することができなかった。Potential Hy's Law の基準を満たす患者の詳細については、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

表 25　　投与期間中の肝機能検査値異常（安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of patients				
	POSEIDON				
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)	T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
ALT or AST					
≥3× to ≤5× ULN	38 (11.5)	25 (7.5)	67 (11.2)	45 (7.5)	145 (6.4)
>5× to ≤8× ULN	21 (6.4)	14 (4.2)	36 (6.0)	20 (3.3)	67 (2.9)
>8× to ≤10× ULN	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (1.0)	3 (0.5)	18 (0.8)
>10× to ≤20× ULN	6 (1.8)	1 (0.3)	7 (1.2)	1 (0.2)	24 (1.1)
>20× ULN	1 (0.3)	1 (0.3)	9 (1.5)	2 (0.3)	24 (1.1)
Total bilirubin					
≥2× to ≤3× ULN	6 (1.8)	2 (0.6)	7 (1.2)	3 (0.5)	22 (1.0)
>3× to ≤5× ULN	3 (0.9)	0	6 (1.0)	2 (0.3)	22 (1.0)
>5× ULN	0	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	16 (0.7)
Potential Hy's law [a]	**3 (0.9)**	**1 (0.3)**	**9 (1.5)**	**2 (0.3)**	**51 (2.2)**

[a] The onset date of ALT or AST elevation should be prior to or on the date of total bilirubin evaluation.

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 occurs first).

Patients are counted only once in the worst reported sub-category.

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; D, durvalumab; SoC, Standard of Care; T, tremelimumab; ULN, upper limit of normal

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.7.3A 及び表 2.7.4.7.3B から引用

2.7.4.3.2.4 クレアチニンクリアランス

POSEIDON 試験では、Cockcroft-Gault 式による CrCl がシスプラチン非投与例では 40 mL/min 以上、シスプラチン投与例では 50 mL/min 以上の患者を登録可能とした。

2.7.4.3.2.4.1 ベースラインと投与期間中の最小値の比較

POSEIDON 試験：ベースライン時に正常、軽度、又は中等度の CrCl 値を示し、投与期間中に腎不全の CrCl 値へと悪化した患者は、T + D + SoC 群で 5 例（1.6%）認められたが、SoC 群では認められなかった（ISS の表 2.7.4.7.9A 参照）。5 例のうち、1 例には腎臓に関連する事象は認められなかったが血中クレアチニン増加が認められた。3 例には重篤な腎臓に関連する事象が認められ、そのうちの 2 例が急性腎障害、1 例が腎不全であり、腎不全の転帰は死亡であった。残りの 1 例には腎臓に関連する事象は認められなかったが死亡に至った肺炎が認められた。これら 5 例の多くは、糖尿病や腎臓病などの既往、又は肝不全／薬物性肝障害、脱水、下痢などの交絡事象を有していた。死亡に至った腎不全が認められた患者には 1 型糖尿病及び高血圧の既往があり、腎不全と同じ時期に脱水／下痢を併発していた。

T + D + SoC pool：T + D + SoC pool の 14 例（2.4%）で最も悪い腎不全のカテゴリーに該当する CrCl 値が認められた（ISS の表 2.7.4.7.9A 参照）。

T + D pan-tumor pool：T + D pan-tumor pool の 5 例（0.3%）で最も悪い腎不全のカテゴリーに該当する CrCl 値が認められた（ISS の表 2.7.4.7.9B 参照）。

2.7.4.3.2.4.2 クレアチニンクリアランスの可逆性

POSEIDON 試験：腎機能が悪化した患者の割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった（表 26）。両投与群の大部分の患者にとって、腎機能の悪化は可逆的かつ一過性のものであった。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：T + D + SoC pool のデータは POSEIDON 試験の T + D + SoC 群のデータと類似していた。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：腎機能障害のカテゴリーがベースラインから悪化した患者の割合は、POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と比較して T + D pan-tumor pool で低く、ベースラインからの悪化が可逆的かつ一過性であった患者の割合も同様であった。

表 26　　クレアチニンクリアランスの可逆性（安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of patients									
	POSEIDON				T + D + Chemo pool (N = 596)		Chemo pool (N = 599)		T + D Pan-tumor pool (N = 2280)	
	T + D + SoC (N = 330)		SoC (N = 333)							
	Evaluable patients	n (%)	Evaluable patients	n (%)	Evaluable patients	n (%)	Evaluable patients	n (%)	Evaluable patients	n (%)
Patients shifting into a worse renal impairment category from baseline [a]	319	174 (54.5)	320	140 (43.8)	581	291 (50.1)	581	239 (41.1)	1848	620 (33.5)
Patients whose shift from baseline was reversible and transient [b]	161	140 (87.0)	121	100 (82.6)	268	234 (87.3)	207	173 (83.6)	531	389 (73.3)

[a] Evaluable patients defined as patients with a baseline CrCl value and an on-treatment CrCl value, used as denominator.

[b] Evaluable patients defined as patients with a subsequent CrCl value after worsening from baseline, used as denominator. Reversible and transient is defined as a subsequent CrCl value that is higher than the worst CrCl value and in a better impairment category.

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 occurs first).

CrCl, creatinine clearance; D, durvalumab; SoC, Standard of Care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.7.10A 及び表 2.7.4.7.10B から引用

2.7.4.3.2.5 甲状腺機能検査

2.7.4.3.2.5.1 甲状腺機能検査値の推移

POSEIDON 試験の T + D + SoC 群、T + D + SoC pool 及び T + D pan-tumor pool では、甲状腺機能検査項目（甲状腺刺激ホルモン［TSH］、トリヨードサイロニン［T3］、サイロキシン［T4］）について、ベースラインからの変化の中央値及びベースラインから最小値又は最大値への変化は全体的に小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった（ISS の表 2.7.4.7.5A 及び 2.7.4.7.7B 参照）。

2.7.4.3.2.5.2 臨床的に重要な個々の甲状腺機能検査値の変化

POSEIDON 試験：投与期間中に TSH が ULN よりも増加した患者及び TSH が基準値下限（LLN）よりも減少した患者の割合は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった（表 27）。

POSEIDON 試験 vs T + D + SoC pool：POSEIDON 試験の T + D + SoC 群と T + D + SoC pool で意味のある差はみられなかった。

POSEIDON 試験 vs T + D pan-tumor pool：TSH が LLN よりも減少した患者の割合は、T + D pan-tumor pool と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群で高かった。しかし、最も臨床的に意味のある検査項目である、TSH が LLN よりも減少かつ遊離 T3 又は遊離 T4 のいずれかが ULN よりも増加した患者の割合は同程度であった。

表 27　　甲状腺検査値異常（安全性解析対象集団）

Category	Number (%) of patients				
	POSEIDON		T + D + Chemo pool (N = 596)	Chemo pool (N = 599)	T + D Pan-tumor pool (N = 2280)
	T + D + SoC (N = 330)	SoC (N = 333)			
On-treatment elevated TSH > ULN	103 (31.2)	80 (24.0)	179 (30.0)	118 (19.7)	727 (31.9)
On-treatment elevated TSH > ULN with TSH ≤ ULN at baseline	77 (23.3)	45 (13.5)	131 (22.0)	66 (11.0)	455 (20.0)
On-treatment elevated TSH > ULN					
with at least one T3 free/T4 free < LLN	61 (18.5)	23 (6.9)	108 (18.1)	35 (5.8)	454 (19.9)
with all T3 free/T4 free ≥ LLN	35 (10.6)	44 (13.2)	58 (9.7)	64 (10.7)	223 (9.8)
with all T3 free/T4 free missing	7 (2.1)	13 (3.9)	13 (2.2)	19 (3.2)	50 (2.2)
On-treatment low TSH < LLN	115 (34.8)	50 (15.0)	219 (36.7)	106 (17.7)	622 (27.3)
On-treatment low TSH < LLN with TSH ≥ LLN at baseline	102 (30.9)	40 (12.0)	196 (32.9)	84 (14.0)	530 (23.2)
On-treatment low TSH < LLN					
with at least one T3 free/T4 free > ULN	41 (12.4)	7 (2.1)	90 (15.1)	15 (2.5)	301 (13.2)
with all T3 free/T4 free ≤ ULN	61 (18.5)	37 (11.1)	108 (18.1)	78 (13.0)	274 (12.0)
With all T3 free/T4 free missing	13 (3.9)	6 (1.8)	21 (3.5)	13 (2.2)	47 (2.1)
Number of patients with at least one baseline and post-baseline TSH result	310 (93.9)	298 (89.5)	554 (93.0)	544 (90.8)	2070 (90.8)
On-treatment elevated TSH > ULN and above baseline	96 (29.1)	68 (20.4)	166 (27.9)	100 (16.7)	643 (28.2)
On-treatment decreased TSH < LLN and below baseline	113 (34.2)	47 (14.1)	215 (36.1)	101 (16.9)	585 (25.7)

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 occurs first).

D, durvalumab; LLN, lower limit of normal; SoC, standard of care; TSH, thyroid-stimulating hormone; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; T, tremelimumab; ULN, upper limit of normal

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.7.8A 及び表 2.7.4.7.8B から引用

2.7.4.3.3 尿検査

POSEIDON 試験の T + D + SoC 群及び SoC 群では、尿検査値の臨床的に意味のある変化は認められなかった（POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.4.3 項参照）。尿検査の安全性併合解析は実施しなかった。個々の試験における尿検査結果は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体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

POSEIDON 試験では、血圧、心拍数、及び呼吸数の測定値の推移について、T + D + SoC 群及び SoC 群のいずれにおいても臨床的に意味のある変化は認められなかった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.8.1 参照）。バイタルサイン及び身体所見について、安全性併合解析は実施しなかった。個々の試験における結果は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.4.2 心電図

POSEIDON 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。臨床的に意味のある所見は認められなかった（POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.5 項参照）。

D4190C00006 試験では、T + D の投与を受けた 313 例で ECG の詳細な電子中央判定を実施した。T + D の併用療法による臨床的に意味のある心臓への影響は認められなかった。ベースラインで調整した QTcF の変化量（ΔQTcF）を用いて、薬物濃度-ΔQTcF 解析を実施した。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 例に 3 回測定した ECG の中央判定を実施し、薬物濃度と同一時点の ECG 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みられなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　付録 16.1.13 参照）。

ECG の安全性併合解析は実施しなかった。個々の試験における ECG の結果は、各試験の治験総括報告書を参照のこと。

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、以下の内因性要因とデュルバルマブ及び化学療法と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では重要である。

- 性別（女性、男性）
- 年齢（50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）
- ベースライン時の ECOG／世界保健機関（WHO）PS（0、1）

性別及び人種について、トレメリムマブ、デュルバルマブ、及び標準化学療法の併用における安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.7.4.5.1.1 ECOG PS

CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、及び死亡に至った有害事象の発現割合は、ECOG PS が 0 の患者と比較して ECOG PS が 1 以上の患者で高く、これは機能的状態が低い患者で有害事象が発現しやすい傾向と一致していた（ISS の表 2.7.4.2.1.6A 及び表 2.7.4.2.1.6B 参照）。ECOG PS が 1 以上の患者で、死亡に至った有害事象の発現割合は T + D pan-tumor pool（7.8%）及び T + D + SoC pool（12.9%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（14.0%）で数値的に高かった（ISS の表 2.7.4.3.1.6A 及び表 2.7.4.3.1.6B 参照）。この数値的な差は、POSEIDON 試験で化学療法を併用していること及び後期の NSCLC を対象疾患としていることに起因する可能性がある。

2.7.4.5.1.2 年齢による影響

概して、POSEIDON 試験及び安全性併合解析では、全 Grade の有害事象の発現割合が他の年齢層と比較して 75 歳以上の患者で高かった（表 28）。重篤な有害事象（ISS の表 2.7.4.4.1.1A 及び表 2.7.4.4.1.1B 参照）及び死亡に至った有害事象（ISS の表 2.7.4.3.1.1A 及び 2.7.4.3.1.1B 参照）の発現割合は、75 歳以上の患者で高く、これらは一般的にこの年齢層でより多く発現すると思われる一部の基本語に起因していた。

表 28　年齢別の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

AEs by category	Age group	Number (%) of patients [a]				
		POSEIDON		T + D + Chemo pool (N1=45) (N2=295) (N3=198) (N4=58)	Chemo pool (N1=51) (N2=279) (N3=209) (N4=60)	T + D pan-tumor pool (N1=259) (N2=1041) (N3=774) (N4=206)
		T + D + SoC (N1=29) (N2=158) (N3=108) (N4=35)	SoC (N1=31) (N2=143) (N3=120) (N4=39)			
Patients with AE	<50	26 (89.7)	30 (96.8)	42 (93.3)	49 (96.1)	245 (94.6)
	≥50 - <65	155 (98.1)	136 (95.1)	291 (98.6)	268 (96.1)	984 (94.5)
	≥65 - <75	105 (97.2)	115 (95.8)	194 (98.0)	201 (96.2)	733 (94.7)
	≥75	35 (100.0)	39 (100.0)	58 (100.0)	60 (100.0)	198 (96.1)
Patients with SAEs [b]	<50	11 (37.9)	3 (9.7)	15 (33.3)	7 (13.7)	97 (37.5)
	≥50 - <65	57 (36.1)	45 (31.5)	114 (38.6)	90 (32.3)	451 (43.3)
	≥65 - <75	52 (48.1)	47 (39.2)	98 (49.5)	85 (40.7)	360 (46.5)
	≥75	26 (74.3)	22 (56.4)	40 (69.0)	32 (53.3)	112 (54.4)
Patients with maximum Grade 3-4 AEs	< 50	13 (44.8)	12 (38.7)	22 (48.9)	23 (45.1)	131 (50.6)
	≥50 - <65	91 (57.6)	72 (50.3)	186 (63.1)	149 (53.4)	511 (49.1)
	≥65 - <75	56 (51.9)	65 (54.2)	109 (55.1)	121 (57.9)	374 (48.3)
	≥75	16 (45.7)	23 (59.0)	28 (48.3)	37 (61.7)	111 (53.9)
Patients with any AE leading to outcome of death	<50	1 (3.4)	2 (6.5)	1 (2.2)	2 (3.9)	10 (3.9)
	≥50 - <65	11 (7.0)	10 (7.0)	18 (6.1)	16 (5.7)	67 (6.4)
	≥65 - <75	15 (13.9)	12 (10.0)	30 (15.2)	19 (9.1)	52 (6.7)
	≥75	14 (40.0)	6 (15.4)	19 (32.8)	8 (13.3)	24 (11.7)

[a] Percentages are calculated from N1, N2, N3, and N4 for <50 years, ≥50 - <65 years, ≥65 - <75 years, and ≥75 years, respectively. Number of patients with events divided by the total number of patients in the age group, multiplied by 100.

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

N1 = Total number of <50 years patients, N2 = Total number of ≥50 - <65 years patients, N3 = Total number of ≥65 - <75 years patients, N4 = Total number of ≥ 75 years patients.

Patients with multiple AEs are counted once for the PT.

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).

COVID-19 events only apply to the POSEIDON and Study 22.

MedDRA version 23.1.

AE, adverse event; D, durvalumab; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SAE, serious adverse event; SoC, Standard of Care; T, tremelimumab

第 5 部 5.3.5.3.2 項　ISS の表 2.7.4.2.2.1A、表 2.7.4.2.2.1B、表 2.7.4.3.1.1A、表 2.7.4.3.1.1B、表 2.7.4.4.1.1A、表 2.7.4.4.1.1B、表 2.7.4.2.6.1A 及び表 2.7.4.2.6.1B から引用

2.7.4.5.2　外因性要因

以下の外因性要因とデュルバルマブ及び化学療法と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評価した。

- 地域（アジア、欧州、北米、南米）
- 喫煙歴（喫煙者、喫煙未経験者）

地域について、デュルバルマブ及び化学療法と併用したトレメリムマブ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。

2.7.4.5.2.1　喫煙歴

POSEIDON 試験の T + D + SoC 群及び SoC 群全体で、喫煙歴を有する患者は喫煙未経験者と比較して死亡に至った有害事象の発現割合が高かった。有害事象の発現割合は、T + D + SoC pool（12.0%）及び T + D pan-tumor pool（7.5%）と比較して POSEIDON 試験の T + D + SoC 群（13.2%）で数値的に高かった（ISS の表 2.7.4.3.1.5A 及び表 2.7.4.3.1.5B 参照）。全 Grade の有害事象及び CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、喫煙者及び喫煙未経験者で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値的に高かった（喫煙者で T + D + SoC 群 44.7%、SoC 群 38.4%、喫煙未経験者で T + D + SoC 群 42.1%、SoC 群 24.4%）（ISS の表 2.7.4.4.1.5A 及び 2.7.4.4.1.5B 参照）。

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免疫グロブリンであるため、正式な薬物相互作用試験は実施していない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1　妊娠

POSEIDON 試験では、DCO 時点で妊娠は報告されなかった。

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

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

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

2.7.4.5.4.2 授乳

トレメリムマブ及びデュルバルマブのヒト乳汁中への移行の有無、母乳で育てられた乳児における吸収及び影響、又は乳汁産生に対する影響は不明である。ヒト免疫グロブリン G1（IgG1）はヒト乳汁中に分泌される。母乳で育てられた乳児でデュルバルマブ又はトレメリムマブによる副作用が発現する恐れがあるため、投与期間中及び最終投与日から最低 3 カ月間、授乳期の女性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

トレメリムマブ及びデュルバルマブがヒト及び動物の受胎能に及ぼす影響についてのデータはない。性成熟したカニクイザルを用いたデュルバルマブの最長 3 カ月の反復投与毒性試験、及びトレメリムマブの 6 カ月の試験で、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

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

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

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障害に対するトレメリムマブ及びデュルバルマブの影響に関連するデータはない。

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 カ月以内に病勢進行が認められた局所進行又は転移性の UC 患者に対する治療を適応として、2017 年 5 月 1 日に初めて米国食品医薬品局（FDA）から製造販売承認を取得した。

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 患者に対する治療も 2018 年 2 月 16 日に FDA から承認された。2018 年 9 月 21 日には、欧州で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 の成人患者を適応として承認された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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（欧州諸国を含む）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初めて、2020 年 2 月 28 日にシンガポールで承認された。2020 年 3 月 27 日には、米国でも同じ適応で承認された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 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（欧州諸国を含む）で承認されている。

2021 年 2 月に、米国における局所進行又は転移性の UC 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は FDA との協議の結果自主的に取り下げたが、これは安全性に関する懸念によるものではなく、新たな安全性データ及びこの設定におけるベネフィット・リスクプロファイルは、提供された臨床データの過去の評価と一貫している。

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、まだいずれの国においても承認されていない。

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。

目次

標題ページ 1
目次 2
略語及び専門用語一覧表 5
本概要補遺での取決め 6
本概要補遺の位置づけ 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
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 7
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 7
2.7.4.1.1.1.1 POSEIDON 試験（評価資料）の概要 7
2.7.4.1.1.1.2 安全性併合集団（参考資料）の概要 8
2.7.4.1.1.1.3 D4880C00010 試験（評価資料）の概要 8
2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト 8
2.7.4.1.1.3 非臨床所見 8
2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法 8
2.7.4.1.1.4.1 有害事象 9
2.7.4.1.1.4.2 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 9
2.7.4.1.1.4.3 臨床検査 9
2.7.4.1.1.4.4 その他の安全性の評価 9
2.7.4.1.1.5 安全性データに用いた個々の試験の詳細 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 9
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 16
2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象 19
2.7.4.2.1.2.1 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 20
2.7.4.2.1.3 死亡 23
2.7.4.2.1.3.1 治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象 23
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 24
2.7.4.2.1.4.1 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象 24
2.7.4.2.1.4.2 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 25
2.7.4.2.1.5 有害事象による投与中止 25
2.7.4.2.1.5.1 治験薬の延期又は中断に至った有害事象 26
2.7.4.2.1.6 免疫介在性の有害事象（imAE） 27
2.7.4.2.1.6.1 肺臓炎 33
2.7.4.2.1.6.2 肝臓に関連する事象 33
2.7.4.2.1.6.3 胃腸障害（下痢／大腸炎及び腸管穿孔） 34
2.7.4.2.1.6.4 内分泌障害 37
2.7.4.2.1.6.5 腎臓に関連する事象 41

2.7.4.2.1.6.6 皮膚炎／発疹 41
2.7.4.2.1.6.7 膵臓に関連する事象 44
2.7.4.2.1.6.8 心筋炎 44
2.7.4.2.1.6.9 筋炎 44
2.7.4.2.1.6.10 ギラン・バレー症候群 44
2.7.4.2.1.6.11 重症筋無力症 44
2.7.4.2.1.6.12 その他の稀な事象／種々の事象 44
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 45
2.7.4.2.1.8 抗薬物抗体に関連する有害事象 45
2.7.4.2.1.9 副作用 45
2.7.4.2.1.10 各単剤の作用 45
2.7.4.2.1.11 国内第 I 相試験（D4880C00010 試験）の安全性評価の結果 45
2.7.4.2.1.11.1 有害事象の解析 45
2.7.4.2.1.11.2 比較的よく見られる有害事象 49
2.7.4.2.1.11.3 重症度別の有害事象 49
2.7.4.2.1.11.4 死亡 50
2.7.4.2.1.11.5 重篤な有害事象 50
2.7.4.2.1.11.6 有害事象による投与中止 51
2.7.4.2.1.11.7 注目すべき有害事象 51
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 52
2.7.4.3 臨床検査値の評価 52
2.7.4.3.1 血液学検査 52
2.7.4.3.1.1 血液学検査値の推移 52
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 52
2.7.4.3.2 血液生化学検査 54
2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値の推移 54
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 54
2.7.4.3.2.3 投与期間中の肝機能検査値異常 57
2.7.4.3.2.4 クレアチニンクリアランス 58
2.7.4.3.2.5 甲状腺機能検査 58
2.7.4.3.2.5.1 甲状腺機能検査値の推移 58
2.7.4.3.2.5.2 臨床的に重要な個々の甲状腺機能検査値の変化 58
2.7.4.3.3 尿検査 59
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 60
2.7.4.4.1 バイタルサイン 60
2.7.4.4.2 心電図 60
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 60
2.7.4.6 市販後データ 60

表目次

表 1 本邦のデュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における効能・効果及び用法・用量の追記（案） 7

表 2 本邦のトレメリムマブの医薬品製造販売承認申請における効能・効果及び用法・用量（案） 7
表 3 個々の試験の詳細の所在（追加） 9
表 4 デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露状況（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 11
表 5 有害事象の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 14
表 6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 16
表 7 CTCAE Grade 別の有害事象（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 19
表 8 主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 20
表 9 死亡に至った全ての有害事象（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 23
表 10 主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現例数が 2 例以上）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 24
表 11 治験薬の投与中止に至った有害事象（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 25
表 12 免疫介在性の有害事象の概要：T + D + SoC 群及び D + SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 29
表 13 免疫介在性の有害事象の概要：SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 31
表 14 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と判定された下痢／大腸炎の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 35
表 15 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と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 39
表 16 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と判定された皮膚炎／発疹の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 42
表 17 有害事象の概要（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団） 47
表 18 臨床的に重要な血液学検査値の変化（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 53
表 19 臨床的に重要な血液生化学検査値の変化（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 55
表 20 投与期間中の肝機能検査値異常（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 57
表 21 甲状腺検査値異常（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 59

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
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
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event(s)：有害事象共通用語規準
D	durvalumab：デュルバルマブ
DCO	data cut-off：データカットオフ
ECG	electrocardiogram：心電図
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
imAE	immune-mediated adverse event：免疫介在性の有害事象
LLN	lower limit of normal：基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
PS	performance status
Q2W	every 2 weeks：2 週間毎（の投与）
Q4W	every 4 weeks：4 週間毎（の投与）
Q12W	every 12 weeks：12 週間毎（の投与）
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SoC	standard of care：標準化学療法
T	tremelimumab：トレメリムマブ
ULN	upper limit of normal：基準値上限

本概要補遺での取決め

本概要補遺においても、本概要本体の「取決め」項の記載が同様に適用される。

本概要補遺の位置づけ

本概要本体は、海外申請用に作成した全体集団のデータに基づくグローバル国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）である。本概要補遺は、2.7.4.1.1 項の表 1 及び表 2 に示す申請効能・効果及び申請用法・用量にて使用するデュルバルマブの本邦における医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及びトレメリムマブの本邦における医薬品製造販売承認申請のために本概要本体を補足するものである。

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

本概要本体の 2.7.4.1.1 項に下記を追加する。

本邦のデュルバルマブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における効能・効果及び用法・用量の追記（案）及びトレメリムマブの医薬品製造販売承認申請における効能・効果及び用法・用量（案）は、以下の表 1 及び表 2 に示す通りである。

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

効能・効果（案）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量（案）	他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 20mg/kg（体重）とする。

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

効能・効果（案）	切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量（案）	デュルバルマブ（遺伝子組換え）及びがん化学療法との併用療法として、通常、成人にはトレメリムマブ（遺伝子組換え）1 回 75mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。投与開始 16 週後に、デュルバルマブ（遺伝子組換え）の 6 回目の投与との併用において、トレメリムマブ（遺伝子組換え）75mg の 5 回目の投与を 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30kg 以下の場合の 1 回投与量は 1mg/kg（体重）とする。

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

本概要本体の 2.7.4.1.1.1 項に下記を追加する。

本概要補遺で主に提示するのは、評価資料である D419MC00004 試験（以降は「POSEIDON 試験」と表記）の日本人集団における臨床的安全性の要約である。なお、日本人集団とは、本邦の治験実施医療機関で組み入れられた患者からなる集団と定義した。

上記に加えて、国内第 I 相試験である D4880C00010 試験は、日本人進行固形悪性腫瘍患者にトレメリムマブの単剤及びデュルバルマブと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価した試験であるため、本申請の安全性評価に含めた（表 3）。

2.7.4.1.1.1.1 POSEIDON 試験（評価資料）の概要

本概要本体の 2.7.4.1.1.1.1 項への追加事項はない。

2.7.4.1.1.1.2 安全性併合集団（参考資料）の概要

本概要本体の 2.7.4.1.1.1.2 項への追加事項はない。

2.7.4.1.1.1.3 D4880C00010 試験（評価資料）の概要

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

本試験は以下の 3 つのパートから構成された。

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

パート A ではトレメリムマブの 3 mg/kg 及び 10 mg/kg を評価することとし、いずれかの用量を最初の 6 回は 4 週間毎（Q4W）、その後は 12 週間毎（Q12W）に投与した。

パート B は 3 つのコホートで構成され、コホート 1 ではトレメリムマブ 10 mg/kg を最初の 6 回は Q4W、次の 3 回は Q12W で投与した。加えてデュルバルマブ 15 mg/kg を Q4W で 13 回投与した。コホート 2 ではトレメリムマブ 1 mg/kg 及びデュルバルマブ 20 mg/kg を Q4W で 4 回投与し、その後デュルバルマブ 10 mg/kg を単剤で 2 週間毎（Q2W）に最大 22 回投与した。コホート 3 ではトレメリムマブ 75 mg 及びデュルバルマブ 1500 mg を Q4W で 4 回投与し、その後デュルバルマブ 1500 mg を単剤で Q4W にて最大 9 回投与した。

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

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

2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト

本概要本体の 2.7.4.1.1.2 項への追加事項はない。

2.7.4.1.1.3 非臨床所見

本概要本体の 2.7.4.1.1.3 項への追加事項はない。

2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法

本概要本体の 2.7.4.1.1.4 項に下記を追加する。

POSEIDON 試験（評価資料）で収集された日本人集団の安全性データ及び評価方法は、統計解析計画書（SAP）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.1.9）に記載されている安全性解析対象集団の評価方法と同じである。国内第 I 相試験である D4880C00010 試験（評価資料）にお

ける安全性データの収集及び評価方法は、本試験の SAP（D4880C00010 試験の治験総括報告書付録 12.1.9）に記載した。

2.7.4.1.1.4.1 有害事象

本概要本体の 2.7.4.1.1.4.1 項に下記を追加する。

D4880C00010 試験の有害事象のコード化には医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 19.0 を用いた。

2.7.4.1.1.4.2 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

本概要本体の 2.7.4.1.1.4.2 項への追加事項はない。

2.7.4.1.1.4.3 臨床検査

本概要本体の 2.7.4.1.1.4.3 項への追加事項はない。

2.7.4.1.1.4.4 その他の安全性の評価

本概要本体の 2.7.4.1.1.4.4 項への追加事項はない。

2.7.4.1.1.5 安全性データに用いた個々の試験の詳細

本概要本体の 2.7.4.1.1.5 項の表 3 に以下を追加する。

表 3　　個々の試験の詳細の所在（追加）

Study	Study narrative
D4880C00010	See Study D4880C00010 CSR Synopsis, Module 5.3.5.2.1

CSR, clinical study report

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

POSEIDON 試験における日本人集団の全般的な曝露状況を下記に示す。なお、全体集団の結果は、本概要本体の 2.7.4.1.2 項及び POSEIDON 試験の治験総括報告書 12.1 項を参照のこと。

トレメリムマブ + デュルバルマブ + 標準化学療法（T + D + SoC）群でのトレメリムマブの曝露期間の中央値は、全体集団の 20.00 週（範囲：1.1～38.3 週）に対して日本人集団では 20.00 週（範囲：3.0～30.4 週）であった。また、投与回数の中央値は、全体集団の 5.0 回（範囲：1～9 回）に対して日本人集団では 4.5 回（範囲：1～5 回）であった（表 4 及び本概要本体の表 4 参照）。

T + D + SoC 群でのデュルバルマブの曝露期間の中央値は、全体集団の 29.79 週（範囲：1.1～189.6 週）に対して日本人集団では 25.50 週（範囲：3.0～157.3 週）であった。また、投与回数の中央値は、全体集団の 8.0 回（範囲：1～49 回）に対して日本人集団では 7.0 回（範囲：1～38 回）であった（表 4 及び本概要本体の表 4 参照）。

T + D + SoC 群での標準化学療法の曝露期間の中央値は、全体集団の 15.00 週（範囲：1.1～189.6 週）に対して日本人集団では 13.14 週（範囲：3.0～143.6 週）であった。また、標準化学療

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

日本人集団の併用療法期において、4 サイクル以上の標準化学療法を受けていた患者は T + D + SoC 群で合計 16 例（80.0%）、デュルバルマブ + 標準化学療法（D + SoC）群では合計 20 例（95.2%）であった。SoC 群では、試験デザインにより、最初の 4 サイクルの化学療法を受けた後、臨床的な必要性があれば治験担当医師の判断により更に 2 サイクル（合計 6 サイクル）の化学療法を受けることができた。日本人集団の SoC 群において、合計 17 例（63.0%）が 4 サイクル以上、3 例（11.1%）が 5 サイクル以上、3 例（11.1%）が 6 サイクル以上の標準化学療法を受けた。4 サイクル以上の標準化学療法を受けていた患者の割合は、全体集団と日本人集団とで概ね同程度であった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.1.1.3 参照）。

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

表 4 デュルバルマブ及びトレメリムマブの曝露状況（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

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

D=Durvalumab, T=Tremelimumab, SoC=Standard of care chemotherapy.

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

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

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

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

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

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

POSEIDON 試験における日本人集団の人口統計学的特性及びベースラインの患者特性を POSEIDON Japanese Output 表 14.1.4～表 14.1.19 に示す。なお、全体集団の結果は、本概要本体の 2.7.4.1.3 項及び POSEIDON 試験の治験総括報告書 付録 14.1 を参照のこと。

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

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

2.7.4.2 有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団における有害事象を下記に示す。なお、全体集団の結果は、本概要本体の 2.7.4.2 項を参照のこと。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められたカテゴリーは、最大の有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 又は 4 の有害事象（T + D + SoC 群 70.0%、SoC 群 59.3%［以下同順］）、治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（70.0%、55.6%）、重篤な有害事象（55.0%、37.0%）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（50.0%、22.2%）、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（55.0%、44.4%）、注入に伴う反応に関連する有害事象（15.0%、3.7%）、並びに死亡に至った有害事象（0%、11.1%）であった（表 5）。

SoC 群と比較して D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められたカテゴリーは、重篤な有害事象（D + SoC 群 52.4%、SoC 群 37.0%［以下同順］）、治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（66.7%、44.4%）、死亡に至った有害事象（0%、11.1%）、治験薬の投与中止に至った有害事象（9.5%、25.9%）、並びに治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象（9.5%、22.2%）であった（表 5）。

D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められたカテゴリーは、因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（T + D + SoC 群 70.0%、D + SoC 群 57.1%［以下同順］）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（50.0%、28.6%）、

治験薬の投与中止に至った有害事象（25.0%、9.5%）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象（20.0%、9.5%）、標準化学療法の減量に至った有害事象（25.0%、9.5%）、並びに治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（55.0%、66.7%）であった（表 5）。

表 5 有害事象の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

g As assessed by the investigator.

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

CTCAE version 4.03. MedDRA version 23.1.

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

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

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団で比較的よく見られた有害事象（各投与群の発現割合が 30%以上）は、T + D + SoC 群では悪心（55.0%）、便秘及び食欲減退（各 45.0%）、下痢及び発熱（各 35.0%）並びに貧血、好中球数減少、発疹及び脱毛症（各 30.0%）であり、D + SoC 群では便秘（61.9%）、悪心及び食欲減退（各 52.4%）、倦怠感（42.9%）並びに口内炎（38.1%）、SoC 群では便秘（70.4%）、悪心（55.6%）、食欲減退（44.4%）並びに貧血（40.7%）であった（表 6）。予想されていた通りこれらの有害事象は血液及び消化管に関連する事象であり、投与した化学療法の安全性プロファイルを反映していた。

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

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

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

表 6　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with any AE	**20 (100.0)**	**21 (100.0)**	**27 (100.0)**
便秘	9 (45.0)	13 (61.9)	19 (70.4)
悪心	11 (55.0)	11 (52.4)	15 (55.6)
食欲減退	9 (45.0)	11 (52.4)	12 (44.4)
貧血	6 (30.0)	6 (28.6)	11 (40.7)
好中球数減少	6 (30.0)	5 (23.8)	7 (25.9)
下痢	7 (35.0)	4 (19.0)	6 (22.2)
倦怠感	5 (25.0)	9 (42.9)	3 (11.1)
口内炎	3 (15.0)	8 (38.1)	5 (18.5)
不眠症	3 (15.0)	4 (19.0)	7 (25.9)
発疹	6 (30.0)	6 (28.6)	2 (7.4)
脱毛症	6 (30.0)	5 (23.8)	2 (7.4)

表 6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
しゃっくり	4 (20.0)	2 (9.5)	7 (25.9)
嘔吐	4 (20.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
白血球数減少	5 (25.0)	3 (14.3)	4 (14.8)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (15.0)	4 (19.0)	4 (14.8)
血小板数減少	3 (15.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
発熱	7 (35.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
味覚不全	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)
肺炎	2 (10.0)	2 (9.5)	5 (18.5)
皮膚乾燥	3 (15.0)	3 (14.3)	2 (7.4)
発熱性好中球減少症	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (14.8)
末梢性浮腫	4 (20.0)	2 (9.5)	2 (7.4)
関節痛	3 (15.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
甲状腺機能低下症	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)
上咽頭炎	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (14.3)	3 (11.1)
疲労	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (7.4)
注入に伴う反応	3 (15.0)	2 (9.5)	1 (3.7)
そう痒症	2 (10.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
副腎機能不全	2 (10.0)	3 (14.3)	0
気管支炎	2 (10.0)	3 (14.3)	0
高血糖	0	3 (14.3)	2 (7.4)
低ナトリウム血症	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)
上気道感染	2 (10.0)	1 (4.8)	2 (7.4)
背部痛	3 (15.0)	1 (4.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (10.0)	0	2 (7.4)
呼吸困難	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
鼻出血	2 (10.0)	2 (9.5)	0
高カリウム血症	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
低アルブミン血症	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
下垂体機能低下症	3 (15.0)	1 (4.8)	0

表 6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
好中球減少症	0	1 (4.8)	3 (11.1)
咽頭炎	2 (10.0)	2 (9.5)	0
肺臓炎	2 (10.0)	2 (9.5)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.0)	0	3 (11.1)
血中クレアチニン増加	0	0	3 (11.1)
大腸炎	1 (5.0)	2 (9.5)	0
結膜炎	1 (5.0)	2 (9.5)	0
咳嗽	1 (5.0)	0	2 (7.4)
薬疹	2 (10.0)	0	1 (3.7)
毛包炎	2 (10.0)	0	1 (3.7)
頭痛	0	1 (4.8)	2 (7.4)
帯状疱疹	1 (5.0)	2 (9.5)	0
インフルエンザ	3 (15.0)	0	0
注入部位血管外漏出	1 (5.0)	2 (9.5)	0
筋力低下	2 (10.0)	0	1 (3.7)
筋肉痛	0	1 (4.8)	2 (7.4)
浮腫	0	1 (4.8)	2 (7.4)
口腔ヘルペス	2 (10.0)	1 (4.8)	0
口腔咽頭痛	1 (5.0)	0	2 (7.4)
皮膚潰瘍	0	0	3 (11.1)
血小板減少症	0	0	3 (11.1)
足部白癬	1 (5.0)	2 (9.5)	0
耳鳴	1 (5.0)	0	2 (7.4)
体重減少	0	2 (9.5)	1 (3.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (9.5)	0
胆管炎	0	2 (9.5)	0
湿疹	2 (10.0)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (10.0)	0	0
塞栓症	2 (10.0)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (9.5)	0

表 6 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
四肢痛	2 (10.0)	0	0
失神寸前の状態	2 (10.0)	0	0
中毒性皮疹	2 (10.0)	0	0

Durva=Durvalumab, Treme=Tremelimumab, SoC=Standard of care chemotherapy.
AE Adverse event. N Number of patients in treatment group.
Most common is defined as a total frequency of >5% (in any treatment group).
[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term (total).
Includes AEs with an onset date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose and up to and including the earlier of 90 days following the date of last dose of study treatment or the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 23.1.
Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment group.
第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.3 から引用

2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群で 70.0%、SoC 群で 59.3%であり、両投与群間で 10%以上の差が認められた（表 7）。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 3 投与群間で同程度であった。日本人集団の T + D + SoC 群及び D + SoC 群では CTCAE Grade 5 の有害事象は認められなかった。

表 7 CTCAE Grade 別の有害事象（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Total	**20 (100.0)**	**21 (100.0)**	**27 (100.0)**
Grade 1	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (7.4)
Grade 2	5 (25.0)	6 (28.6)	6 (22.2)
Grade 3	13 (65.0)	12 (57.1)	14 (51.9)
Grade 4	1 (5.0)	2 (9.5)	2 (7.4)
Grade 5	0	0	3 (11.1)
Grade 3 or higher	14 (70.0)	14 (66.7)	19 (70.4)
Grade 3 or 4	14 (70.0)	14 (66.7)	16 (59.3)

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

AE Adverse event. CTCAE Common terminology criteria for adverse events. N Number of patients in treatment group.

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

Number (%) of patients with AEs, sorted by international order for system organ class and alphabetical order for preferred term and then maximum grade.

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

CTCAE version 4.03.

MedDRA version 23.1.

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

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.4.1 から引用

2.7.4.2.1.2.1 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、大多数の患者（T + D + SoC 群 70.0%、D + SoC 群 66.7%、SoC 群 59.3%）に CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた（表 7）。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球数減少（T + D + SoC 群 20.0%、SoC 群 7.4%［以下同順］）、発熱性好中球減少症（15.0%、3.7%）、副腎機能不全（10.0%、0%）、肺臓炎（10.0%、0%）、失神寸前の状態（10.0%、0%）、食欲減退（0%、14.8%）並びに好中球減少症（0%、11.1%）であった（表 8）。

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

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

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

表 8 主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with AE of maximum CTCAE grade 3 or 4	**14 (70.0)**	**14 (66.7)**	**16 (59.3)**
貧血	5 (25.0)	3 (14.3)	7 (25.9)
好中球数減少	5 (25.0)	5 (23.8)	5 (18.5)

表 8　主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
白血球数減少	4 (20.0)	2 (9.5)	2 (7.4)
発熱性好中球減少症	3 (15.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
低ナトリウム血症	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)
血小板数減少	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)
肺炎	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)
食欲減退	0	0	4 (14.8)
副腎機能不全	2 (10.0)	1 (4.8)	0
高血糖	0	1 (4.8)	2 (7.4)
好中球減少症	0	0	3 (11.1)
胆管炎	0	2 (9.5)	0
下痢	1 (5.0)	0	1 (3.7)
腸炎	1 (5.0)	0	1 (3.7)
低アルブミン血症	0	1 (4.8)	1 (3.7)
下垂体機能低下症	1 (5.0)	1 (4.8)	0
白血球減少症	0	1 (4.8)	1 (3.7)
悪心	0	0	2 (7.4)
肺臓炎	2 (10.0)	0	0
失神寸前の状態	2 (10.0)	0	0
血小板減少症	0	0	2 (7.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.7)
アミラーゼ増加	1 (5.0)	0	0
アナフィラキシー反応	0	1 (4.8)	0
関節炎	0	1 (4.8)	0
気管支炎	1 (5.0)	0	0
脳梗塞	0	1 (4.8)	0
胆嚢炎	1 (5.0)	0	0
慢性腎臓病	1 (5.0)	0	0
結腸癌	1 (5.0)	0	0
便秘	0	0	1 (3.7)

表 8 主な CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%超）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
播種性血管内凝固	0	0	1 (3.7)
薬疹	1 (5.0)	0	0
薬物性肝障害	1 (5.0)	0	0
呼吸困難	0	0	1 (3.7)
塞栓症	1 (5.0)	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (3.7)
高カリウム血症	0	1 (4.8)	0
低カリウム血症	1 (5.0)	0	0
間質性肺疾患	0	0	1 (3.7)
筋肉内出血	1 (5.0)	0	0
筋力低下	1 (5.0)	0	0
筋炎	1 (5.0)	0	0
咽頭炎	1 (5.0)	0	0
肺塞栓症	0	1 (4.8)	0
発疹	1 (5.0)	0	0
右室不全	0	1 (4.8)	0
痙攣発作	0	0	1 (3.7)
小腸閉塞	1 (5.0)	0	0
失神	0	1 (4.8)	0
歯感染	0	1 (4.8)	0
尿路感染	0	0	1 (3.7)
嘔吐	0	0	1 (3.7)

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

AE Adverse event. N Number of patients in treatment group.

Most common is defined as a total frequency of >1% (in any treatment group).

[a] Number (%) of patients with AEs of maximum CTCAE grade 3 or 4, sorted in decreasing frequency of preferred term (total).

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

Includes AEs with an onset date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose and up to and including the earlier of 90 days following the date of last dose of study treatment or the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment group.
MedDRA version 23.1.
第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.5.3 から引用

2.7.4.2.1.3 死亡

POSEIDON 試験の日本人集団で報告された死亡は、T + D + SoC 群で 14 例（66.7%）、D + SoC 群で 13 例（61.9%）及び SoC 群で 22 例（78.6%）であったが、その大部分が対象疾患に関連した死亡であった（T + D + SoC 群 61.9%、D + SoC 群 61.9%、及び SoC 群 67.9%）（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.3.1.1.1 参照）。

2.7.4.2.1.3.1 治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、治験薬との因果関係を問わない死亡に至った有害事象が SoC 群の 3 例（11.1%）に認められたが、T + D + SoC 群及び D + SoC 群では認められなかった（表 9）。T + D + SoC 群で報告された 1 例の死亡は、最初の後治療を開始した後に発現した有害事象により死亡したため、集計には含められなかった。

表 9 死亡に至った全ての有害事象（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with AE with outcome of death	**0**	**0**	**3 (11.1)**
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (7.4)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (7.4)
神経系障害	0	0	1 (3.7)
脳血管発作	0	0	1 (3.7)

Durva=Durvalumab, Treme=Tremelimumab, SoC=Standard of care chemotherapy.
AE Adverse event. N Number of patients in treatment group.
[a] Number (%) of patients with AE with outcome of death, sorted by international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.
Patients with multiple AEs with outcome of death are counted once for each system organ class / preferred term.
Includes AEs with an onset date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose and up to and including the earlier of 90 days following the date of last dose of study treatment or the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).
MedDRA version 23.1.
Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment group.
第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.3.1.2 から引用

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において認められた主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現例数が 2 例以上）を表 10 に示す。全ての重篤な有害事象の器官別大分類及び基本語別集計は、POSEIDON Japanese Output 表 14.3.4.1.1 に示した。

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は T + D + SoC 群の 11 例（55.0%）、D + SoC 群の 11 例（52.4%）及び SoC 群の 10 例（37.0%）に認められた。

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

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

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

表 10 主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現例数が 2 例以上）（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with any SAE	**11 (55.0)**	**11 (52.4)**	**10 (37.0)**
肺炎	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (7.4)
貧血	2 (10.0)	1 (4.8)	2 (7.4)
発熱性好中球減少症	3 (15.0)	0	3 (11.1)
副腎機能不全	2 (10.0)	2 (9.5)	0
下垂体機能低下症	2 (10.0)	1 (4.8)	0
高血糖	0	2 (9.5)	0
肺臓炎	2 (10.0)	0	0
胆管炎	0	2 (9.5)	0

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

AE Adverse event. N Number of patients in treatment group. SAE Serious adverse event.

[a] Number (%) of patients with a SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

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

MedDRA version 23.1.

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

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.4.1.1 から引用

2.7.4.2.1.4.2 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団における治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、T + D + SoC 群の 10 例（50.0%）、D + SoC 群の 6 例（28.6%）及び SoC 群の 6 例（22.2%）に認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.4.1.2 参照）。

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

SoC 群と比較して D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた因果関係が否定できない重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（D + SoC 群 0%、SoC 群 11.1%）であった。

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

2.7.4.2.1.5 有害事象による投与中止

POSEIDON 試験の日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は T + D + SoC 群の 5 例（25.0%）、D + SoC 群の 2 例（9.5%）及び SoC 群の 7 例（25.9%）に認められた（表 11）。

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

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

表 11 治験薬の投与中止に至った有害事象（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with an AE leading to discontinuation [b]	**5 (25.0)**	**2 (9.5)**	**7 (25.9)**
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (7.4)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (7.4)
神経系障害	0	0	1 (3.7)
脳血管発作	0	0	1 (3.7)
心臓障害	0	1 (4.8)	0
右室不全	0	1 (4.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
間質性肺疾患	0	0	1 (3.7)
肺臓炎	2 (10.0)	1 (4.8)	0
胃腸障害	1 (5.0)	0	0

表 11 治験薬の投与中止に至った有害事象（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients [a]		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
腸炎	1 (5.0)	0	0
肝胆道系障害	1 (5.0)	0	0
薬物性肝障害	1 (5.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.7)
倦怠感	0	0	1 (3.7)
臨床検査	0	0	1 (3.7)
血小板数減少	0	0	1 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.0)	0	1 (3.7)
注入に伴う反応	0	0	1 (3.7)
硬膜下血腫	1 (5.0)	0	0

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

AE Adverse event. eCRF Electronic case report form. N Number of patients in treatment group.

[a] Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of study treatment, sorted by international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.

[b] AEs on the AE eCRF page with Action taken = "Drug permanently discontinued" for at least one treatment. Includes AEs with an onset date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose and up to and including the earlier of 90 days following the date of last dose of study treatment or the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

MedDRA version 23.1.

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

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.5.1.1 から引用

2.7.4.2.1.5.1 治験薬の延期又は中断に至った有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、治験薬の延期又は中断に至った有害事象は、T + D + SoC 群の 11 例（55.0%）、D + SoC 群の 14 例（66.7%）及び SoC 群の 12 例（44.4%）に認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.9 参照）。

SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた治験薬の延期又は中断に至った有害事象は、下垂体機能低下症（T + D + SoC 群 10.0%、SoC 群 0%）であった。

SoC 群と比較して D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた治験薬の延期又は中断に至った有害事象は、好中球数減少（D + SoC 群 23.8%、SoC 群 11.1%）であった。

D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で発現割合に 10%以上の差が認められた治験薬の延期又は中断に至った有害事象は、下垂体機能低下症及び血小板数減少（それぞれ T + D + SoC 群 10.0%、D + SoC 群 0%）であった。

2.7.4.2.1.6 免疫介在性の有害事象（imAE）

POSEIDON 試験の日本人集団で認められた注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象及び免疫介在性の有害事象（imAE）の概要を表 12 及び表 13 に示す。グループ化事象別発現状況の詳細は POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.22～表 14.3.2.14.24 を参照のこと。

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

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

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

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

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

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

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

D + SoC 群 7 例（33.3%）及び SoC 群 2 例（7.4%）で認められた。治験薬の投与中止に至った imAE は、D + SoC 群では認められず、SoC 群では 1 例（3.7%）に認められた。

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

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

表 12　　免疫介在性の有害事象の概要：T + D + SoC 群及び D + SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

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

表 12　　免疫介在性の有害事象の概要：T + D + SoC 群及び D + SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

[d] Maximum CTCAE grade per patient is considered.

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

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after 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).
AESI terms of Hypersensitivity/Anaphylactic reactions and Infusion related reaction are not included in this table.
Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved.
Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.
SAE Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest.
AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAE = Immune Mediated Adverse Event.
Percentages are calculated from number of patients in the treatment group (N).
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.1 から引用

表 13　　免疫介在性の有害事象の概要：SoC 群（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

[d] Maximum CTCAE grade per patient is considered.

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

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after 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).
AESI terms of Hypersensitivity/Anaphylactic reactions and Infusion related reaction are not included in this table.
Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved.
Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.
SAE Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest.
AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAE = Immune Mediated Adverse Event.
Percentages are calculated from number of patients in the treatment group (N).
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1.

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

2.7.4.2.1.6.1 肺臓炎

注目すべき有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、肺臓炎（グループ化事象）の注目すべき有害事象（以下、肺臓炎）は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 2 例（9.5%）、SoC 群 1 例（3.7%）で認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の肺臓炎が認められた患者は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 0 例、SoC 群 1 例（3.7%）であった。治験薬の投与中止に至った肺臓炎は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）、SoC 群 1 例（3.7%）で認められた（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.2 参照）。

治験薬との因果関係が否定できない肺臓炎は、T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 2 例（9.5%）、SoC 群 1 例（3.7%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の肺臓炎が認められた患者は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 0 例、SoC 群 1 例（3.7%）であった。

肺臓炎が認められた患者のうちデータカットオフ（DCO）時点で転帰が回復であったのは、T + D + SoC 群の 2 例中 1 例、D + SoC 群の 2 例中 2 例、SoC 群の 1 例中 1 例であった。

注目すべき有害事象の可能性がある事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、いずれの投与群においても、注目すべき有害事象の可能性のある肺臓炎（グループ化事象）は認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.2 参照）。

免疫介在性の有害事象

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

2.7.4.2.1.6.2 肝臓に関連する事象

注目すべき有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、肝臓に関連する事象（グループ化事象）の注目すべき有害事象が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.3 参照）。

注目すべき有害事象の可能性がある事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、肝臓に関連する事象（グループ化事象）の注目すべき有害事象の可能性がある事象が T + D + SoC 群 1 例（5.0%）、D + SoC 群 4 例（19.0%）、SoC 群 4 例（14.8%）に認められた（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.3 参照）。

免疫介在性の有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、imAE と判定された肝臓に関連する事象（グループ化事象）（以下、免疫介在性の肝臓関連事象）が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%、DCO 時点の転帰は回

復）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 及び重篤な免疫介在性の肝臓関連事象は、それぞれ T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められた。T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）が免疫介在性の肝臓関連事象により治験薬の投与を中止した。いずれの投与群においても死亡に至った免疫介在性の肝臓関連事象は認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.3 参照）。

2.7.4.2.1.6.3 胃腸障害（下痢／大腸炎及び腸管穿孔）

下痢／大腸炎

注目すべき有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、下痢／大腸炎（グループ化事象）の注目すべき有害事象（以下、下痢／大腸炎）が、T + D + SoC 群 8 例（40.0%）、D + SoC 群 6 例（28.6%）、SoC 群 6 例（22.2%）に認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の下痢／大腸炎が認められた患者は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 0 例、SoC 群 2 例（7.4%）であり、重篤な下痢／大腸炎が認められた患者は T + D + SoC 群 1 例（5.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）、SoC 群 0 例であった。治験薬の投与中止に至った下痢／大腸炎が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった（表 14）。

治験薬との因果関係が否定できない下痢／大腸炎は、T + D + SoC 群 4 例（20.0%）、D + SoC 群 2 例（9.5%）、SoC 群 6 例（22.2%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の下痢／大腸炎が認められた患者は、T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 0 例、SoC 群 2 例（7.4%）であった。

下痢／大腸炎が認められた患者のうち DCO 時点で転帰が回復であったのは、T + D + SoC 群の 8 例中 6 例、D + SoC 群の 6 例中 4 例、SoC 群の 6 例中 6 例であった。

注目すべき有害事象の可能性がある事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、いずれの投与群においても、注目すべき有害事象の可能性のある下痢／大腸炎（グループ化事象）は認められなかった（表 14）。

免疫介在性の有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 2 例（9.5%）に免疫介在性と判定された下痢／大腸炎（グループ化事象）（以下、免疫介在性の下痢／大腸炎）が認められ、SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の下痢／大腸炎は T + D + SoC 群 1 例（5.0%）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。重篤な免疫介在性の下痢／大腸炎が T + D + SoC 群 1 例（5.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）に認められた。また、治験薬の投与中止に至った免疫介在性の下痢／大腸炎が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。いずれの投与群においても死亡に至った免疫介在性の下痢／大腸炎は認められなかった（表 14）。

表 14　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と判定された下痢／大腸炎の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

				Treatment Related [a]		Received Intervention						Event Outcome,n	
Treatment/ AESI Category	Any AE	Any SAE [b]	Any CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	Any CTCAE Grade 3-4	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppre-ssants	Requires Endo-crine Therapy	Leading to dis-contin-uation of study drug	Resul ted in Death	Not Resol ved	Resol ved
Durva + Treme + SoC(N=20)													
AESI or AEPI	8(40.0)	1(5.0)	2(10.0)	4(20.0)	2(10.0)	2(10.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	2(10.0)	6(30.0)
AESI	8(40.0)	1(5.0)	2(10.0)	4(20.0)	2(10.0)	2(10.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	2(10.0)	6(30.0)
imAESI	2(10.0)	1(5.0)	1(5.0)	2(10.0)	1(5.0)	2(10.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)
AEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	2(10.0)	1(5.0)	1(5.0)	2(10.0)	1(5.0)	2(10.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)
Durva + SoC(N=21)													
AESI or AEPI	6(28.6)	1(4.8)	0(0.0)	2(9.5)	0(0.0)	2(9.5)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(9.5)	4(19.0)
AESI	6(28.6)	1(4.8)	0(0.0)	2(9.5)	0(0.0)	2(9.5)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(9.5)	4(19.0)
imAESI	2(9.5)	1(4.8)	0(0.0)	2(9.5)	0(0.0)	2(9.5)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	1(4.8)
AEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	2(9.5)	1(4.8)	0(0.0)	2(9.5)	0(0.0)	2(9.5)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	1(4.8)

表 14　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と判定された下痢／大腸炎の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

				Treatment Related [a]		Received Intervention						Event Outcome,n	
Treatment/ AESI Category	Any AE	Any SAE [b]	Any CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	Any CTCAE Grade 3-4	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppre-ssants	Requires Endo-crine Therapy	Leading to dis-contin-uation of study drug	Resul ted in Death	Not Resol ved	Resol ved
SoC(N=27)													
AESI or AEPI	6(22.2)	0(0.0)	2(7.4)	6(22.2)	2(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(22.2)
AESI	6(22.2)	0(0.0)	2(7.4)	6(22.2)	2(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(22.2)
imAESI	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)	0(0.0)	0(0.0)
AEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	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)	0(0.0)	0(0.0)

Durva=Durvalumab, Treme=Tremelimumab, SoC=Standard of care chemotherapy.
[a] As assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.
[b] Seriousness, as assessed by the investigator. An AE with missing seriousness is considered serious.
Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after 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).
Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved.
Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.
SAE Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest. imAESI = Immune Mediated Adverse Event of Special Interest.
AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAEPI = Immune Mediated Adverse Event of Possible Interest.
imAE = Immune Mediated Adverse Event.
Percentages are calculated from number of patients in the treatment group (N).
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.4 から引用

腸管穿孔

POSEIDON 試験の日本人集団では、腸管穿孔（グループ化事象）の注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象及び imAE は認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.5 参照）。

2.7.4.2.1.6.4 内分泌障害

副腎機能不全

注目すべき有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、副腎機能不全（グループ化事象）の注目すべき有害事象は、T + D + SoC 群の 2 例（10.0%）及び D + SoC 群の 3 例（14.3%）に認められたが、SoC 群では認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.6 参照）。

注目すべき有害事象の可能性がある事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、いずれの投与群においても、副腎機能不全（グループ化事象）の注目すべき有害事象の可能性がある事象は認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.6 参照）。

免疫介在性の有害事象

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

1 型糖尿病

POSEIDON 試験の日本人集団では、1 型糖尿病（グループ化事象）に関連する注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象及び imAE は認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.7 参照）。

甲状腺機能亢進に関連する事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、甲状腺機能亢進に関連する事象（グループ化事象）の注目すべき有害事象の可能性がある事象及び imAE は認められなかったが、注目すべき有害事象が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）のみに認められた。本事象は CTCAE Grade 1 又は 2 かつ非重篤であり、治験薬との因果関係は否定されなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.8 参照）。

下垂体炎

注目すべき有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、下垂体炎（グループ化事象）の注目すべき有害事象（以下、下垂体炎）が T + D + SoC 群 4 例（20.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）で認められ、SoC 群では認められなかった。CTCAE Grade 3 又は 4 の下垂体炎は T + D + SoC 群 1 例（5.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）で認められ、重篤な下垂体炎は T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 1 例

（4.8%）で認められた。治験薬の投与中止に至った下垂体炎はいずれの投与群においても認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.9 参照）。

治験薬との因果関係が否定できない下垂体炎は、T + D + SoC 群 4 例（20.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）で認められ、SoC 群では認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の下垂体炎は、T + D + SoC 群 1 例（5.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）で認められた。

下垂体炎が認められた患者のうち DCO 時点で転帰が回復であったのは、T + D + SoC 群の 4 例中 0 例、D + SoC 群の 1 例中 0 例であった。

注目すべき有害事象の可能性がある事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、いずれの投与群においても、注目すべき有害事象の可能性のある下垂体炎（グループ化事象）は認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.9 参照）。

免疫介在性の有害事象

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

甲状腺機能低下に関連する事象

注目すべき有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団において、甲状腺機能低下に関連する事象（グループ化事象）の注目すべき有害事象が、T + D + SoC 群 2 例（10.0%）、D + SoC 群 4 例（19.0%）、SoC 群 1 例（3.7%）に認められた（表 15）。

注目すべき有害事象の可能性がある事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、いずれの投与群においても、注目すべき有害事象の可能性のある甲状腺機能低下に関連する事象（グループ化事象）は認められなかった（表 15）。

免疫介在性の有害事象

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

表 15 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と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

				Treatment Related [a]		Received Intervention						Event Outcome,n	
Treatment/ AESI Category	Any AE	Any SAE [b]	Any CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	Any CTCAE Grade 3-4	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppre-ssants	Requires End-ocrine Therapy	Leading to dis-contin-uation of study drug	Resul ted in Death	Not Resol ved	Resol ved
Durva + Treme + SoC(N=20)													
AESI or AEPI	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)
AESI	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)
imAESI	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)
AEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)
Durva + SoC(N=21)													
AESI or AEPI	4(19.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	1(4.8)
AESI	4(19.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	1(4.8)
imAESI	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)
AEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	0(0.0)
SoC(N=27)													
AESI or AEPI	1(3.7)	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)	1(3.7)	0(0.0)
AESI	1(3.7)	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)	1(3.7)	0(0.0)
imAESI	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)	0(0.0)	0(0.0)

表 15　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と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

				Treatment Related [a]		Received Intervention						Event Outcome,n	
Treatment/ AESI Category	Any AE	Any SAE [b]	Any CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	Any CTCAE Grade 3-4	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppre-ssants	Requires End-ocrine Therapy	Leading to dis-contin-uation of study drug	Resul ted in Death	Not Resol ved	Resol ved
AEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	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)	0(0.0)	0(0.0)

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

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

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

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after 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).
Reasons of NOT RECOVERED/NOT RESOLVED, and RECOVERING/RESOLVING map to an outcome of Not Resolved.
Reasons of RECOVERED/RESOLVED, RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE map to an outcome of Resolved.
SAE Serious adverse event. AESI = Adverse Event of Special Interest. imAESI = Immune Mediated Adverse Event of Special Interest.
AEPI = Adverse Event of Possible Interest. imAEPI = Immune Mediated Adverse Event of Possible Interest.
imAE = Immune Mediated Adverse Event.
Percentages are calculated from number of patients in the treatment group (N).
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.10 から引用

甲状腺炎

POSEIDON 試験の日本人集団では、甲状腺炎（グループ化事象）の注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象及び imAE は認められなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.11 参照）。

2.7.4.2.1.6.5 腎臓に関連する事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、腎臓に関連する事象（グループ化事象）の注目すべき有害事象及び imAE は認められなかった。注目すべき有害事象の可能性がある腎臓に関連する事象（グループ化事象）が SoC 群の 3 例（11.1%）のみに認められ、いずれも CTCAE Grade 1 又は 2 かつ非重篤であったが、治験薬との因果関係は否定されなかった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.12 参照）。

2.7.4.2.1.6.6 皮膚炎／発疹

注目すべき有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、皮膚炎／発疹（グループ化事象）の注目すべき有害事象（以下、皮膚炎／発疹）が T + D + SoC 群 10 例（50.0%）、D + SoC 群 7 例（33.3%）、SoC 群 5 例（18.5%）で認められた。CTCAE Grade 3 又は 4 の皮膚炎／発疹は T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。重篤な皮膚炎／発疹及び治験薬の投与中止に至った皮膚炎／発疹はいずれの投与群においても認められなかった（表 16）。

治験薬との因果関係が否定できない皮膚炎／発疹は、T + D + SoC 群 7 例（35.0%）、D + SoC 群 5 例（23.8%）、SoC 群 5 例（18.5%）で認められた。治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は 4 の皮膚炎／発疹は、T + D + SoC 群 1 例（5.0%）で認められたが、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった。

皮膚炎／発疹が認められた患者のうち DCO 時点で転帰が回復であったのは、T + D + SoC 群の 10 例中 6 例、D + SoC 群の 7 例中 4 例、SoC 群の 5 例中 3 例であった。

注目すべき有害事象の可能性がある事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、皮膚炎／発疹（グループ化事象）の注目すべき有害事象の可能性がある事象が T + D + SoC 群 4 例（20.0%）、D + SoC 群 3 例（14.3%）、SoC 群 3 例（11.1%）で認められた。日本人集団で認められた皮膚炎／発疹（グループ化事象）の注目すべき有害事象の可能性がある事象の重症度は、全事象が CTCAE Grade 1 又は 2 であった。治験薬との因果関係が否定できない皮膚炎／発疹（グループ化事象）の注目すべき有害事象の可能性がある事象は、T + D + SoC 群 3 例（15.0%）、D + SoC 群 2 例（9.5%）、SoC 群 2 例（7.4%）で認められた。重篤又は治験薬の投与中止に至った皮膚炎／発疹（グループ化事象）の注目すべき有害事象の可能性がある事象は、いずれの投与群においても認められなかった（表 16）。

免疫介在性の有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、T + D + SoC 群 3 例（15.0%）、D + SoC 群 1 例（4.8%）、SoC 群 1 例（3.7%）に免疫介在性と判定された皮膚炎／発疹（グループ化事象）（以下、免疫介在性の皮膚炎／発疹）が認められた。重篤、CTCAE Grade 3 又は 4、あるいは投与中止又は死亡に至った免疫介在性の皮膚炎／発疹は、いずれの投与群においても認められなかった（表 16）。

表 16 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と判定された皮膚炎／発疹の概要
（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

				Treatment Related [a]		Received Intervention						Event Outcome,n	
Treatment/ AESI Category	Any AE	Any SAE [b]	Any CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	Any CTCAE Grade 3-4	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppre-ssants	Requires Endo-crine Therapy	Leading to dis-contin-uation of study drug	Resul ted in Death	Not Resol ved	Resol ved
Durva + Treme + SoC(N=20)													
AESI or AEPI	12(60.0)	0(0.0)	1(5.0)	9(45.0)	1(5.0)	3(15.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(25.0)	7(35.0)
AESI	10(50.0)	0(0.0)	1(5.0)	7(35.0)	1(5.0)	3(15.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(20.0)	6(30.0)
imAESI	3(15.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	3(15.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	1(5.0)
AEPI	4(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(15.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(15.0)	1(5.0)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	3(15.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	0(0.0)	3(15.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(10.0)	1(5.0)
Durva + SoC(N=21)													
AESI or AEPI	8(38.1)	0(0.0)	0(0.0)	5(23.8)	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	5(23.8)
AESI	7(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	5(23.8)	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	4(19.0)
imAESI	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)
AEPI	3(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(9.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	2(9.5)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	0(0.0)
SoC(N=27)													
AESI or AEPI	7(25.9)	0(0.0)	0(0.0)	6(22.2)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(11.1)	4(14.8)
AESI	5(18.5)	0(0.0)	0(0.0)	5(18.5)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.4)	3(11.1)
imAESI	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)

表 16　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と判定された皮膚炎／発疹の概要（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

				Treatment Related [a]		Received Intervention						Event Outcome,n	
Treatment/ AESI Category	Any AE	Any SAE [b]	Any CTCAE Grade 3-4	Any CTCAE Grade	Any CTCAE Grade 3-4	Systemic Cortico Steroid	High Dose Steroid	Other Immuno Suppre-ssants	Requires Endo-crine Therapy	Leading to dis-contin-uation of study drug	Resul ted in Death	Not Resol ved	Resol ved
AEPI	3(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(7.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.7)	2(7.4)
imAEPI	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)	0(0.0)	0(0.0)
imAE	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.7)	0(0.0)

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

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

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

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre-treatment AEs that increase in severity on or after 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).

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

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

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

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

imAE = Immune Mediated Adverse Event.

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

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

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.13 から引用

2.7.4.2.1.6.7 膵臓に関連する事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、膵臓に関連する事象（グループ化事象）の注目すべき有害事象及び imAE は認められなかったが、注目すべき有害事象の可能性がある事象が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）のみに認められた。本事象は CTCAE Grade 3 又は 4 の非重篤な事象であり、治験薬との因果関係は否定された（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.14 参照）。

2.7.4.2.1.6.8 心筋炎

POSEIDON 試験の日本人集団では、心筋炎（グループ化事象）の注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象及び imAE は認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.15 参照）。

2.7.4.2.1.6.9 筋炎

注目すべき有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、筋炎（グループ化事象）の注目すべき有害事象が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められ、D + SoC 群及び SoC 群では認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.18 参照）。

注目すべき有害事象の可能性がある事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、いずれの投与群においても、注目すべき有害事象の可能性のある筋炎（グループ化事象）は認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.18 参照）。

免疫介在性の有害事象

POSEIDON 試験の日本人集団では、imAE と判定された筋炎（グループ化事象）（以下、免疫介在性の筋炎）が T + D + SoC 群の 1 例（5.0%）に認められた。本事象は DCO 時点で未回復であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の免疫介在性の筋炎及び重篤な免疫介在性の筋炎は、いずれも T + D + SoC 群の 1 例ずつに認められた。治験薬の投与中止又は死亡に至った免疫介在性の筋炎はいずれの投与群においても認められなかった。

2.7.4.2.1.6.10　ギラン・バレー症候群

POSEIDON 試験の日本人集団では、ギラン・バレー症候群（グループ化事象）の注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象及び imAE は認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.17 参照）。

2.7.4.2.1.6.11　重症筋無力症

POSEIDON 試験の日本人集団では、重症筋無力症（グループ化事象）の注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象及び imAE は認められなかった（POSEIDON Japanese Output　表 14.3.2.14.16 参照）。

2.7.4.2.1.6.12　その他の稀な事象／種々の事象

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

例に認められ imAE と判定されたその他の稀な事象／種々の事象（グループ化事象）の基本語は関節炎であった（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.14.20 参照）。

2.7.4.2.1.7 注入に伴う反応及び過敏症／アナフィラキシー反応

POSEIDON 試験の日本人集団では、注目すべき有害事象である注入に伴う反応（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 3 例（15.0%）、D + SoC 群で 2 例（9.5%）、SoC 群で 1 例（3.7%）に認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.8.11 参照）。

POSEIDON 試験の日本人集団では、注目すべき有害事象である過敏症／アナフィラキシー反応（グループ化事象）は、T + D + SoC 群で 2 例（10.0%）、D + SoC 群で 1 例（4.8%）、SoC 群で 1 例（3.7%）に認められた（POSEIDON Japanese Output 表 14.3.2.8.11 参照）。

2.7.4.2.1.8 抗薬物抗体に関連する有害事象

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

2.7.4.2.1.9 副作用

POSEIDON 試験の日本人集団では解析を計画しなかったため、本概要本体の 2.7.4.2.1.9 項への追加事項はない。

2.7.4.2.1.10 各単剤の作用

本概要本体の 2.7.4.2.1.10 項への追加事項はない。

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

D4880C00010 試験の安全性の成績について以下に記載する。詳細については個々の試験のまとめ 2.7.6.2.4 項及び D4880C00010 試験の治験総括報告書を参照のこと。

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

2.7.4.2.1.11.1 有害事象の解析

概して、有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合において、3 つのパートの安全性プロファイルは類似していた（表 17）。

パート A 用量漸増期

パート A 用量漸増期には合計 8 例の被験者が組み入れられ、トレメリムマブ 3 又は 10 mg/kg（各 4 例）を 4 週間毎（Q4W）で 6 回投与後に 12 週間毎（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被験者は 1 例（12.5%）であり、残りの 7 例（87.5%）は死亡により中止した。

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

パート B　併用投与期

パート B 併用投与期には合計 16 例の被験者が組み入れられ、そのうち 4 例がコホート 1（トレメリムマブ 10 mg/kg［Q4W で 6 回投与後に Q12W で 3 回投与］+ デュルバルマブ 15 mg/kg［Q4W で 13 回投与］）、6 例がコホート 2（トレメリムマブ 1 mg/kg［Q4W で 4 回投与］+ デュルバルマブ［20 mg/kg を Q4W で 4 回投与後に 10 mg/kg を Q2W で 22 回投与］）、6 例がコホート 3（トレメリムマブ 75 mg［Q4W で 4 回投与］+ デュルバルマブ 1500 mg［Q4W で 13 回投与］）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被験者は 4 例（25.0%）であった。試験を中止した被験者は 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。

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

パート C　悪性中皮腫患者対象期

悪性中皮腫患者を対象としたパート C には、合計 41 例が組み入れられ、全例がトレメリムマブ 10 mg/kg（Q4W で 6 回投与後に Q12W）の投与を受けた。治験実施計画書規定の試験を完了した被験者は 18 例（43.9%）であった。試験を中止した被験者は 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。

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

表 17 有害事象の概要（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

AE category	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
	(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)

表 17　　有害事象の概要（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

AE category	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
	(N=4)	(N=4)	(N=8)	(N=4)	(N=6)	(N=6)	(N=16)	(N=41)
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)
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, Max: maximum, MEDI4736: durvalumab, Min: minimum, N: number of evaluable patients, SAE: serious adverse event, TREME: Tremelimumab.

第 5 部 5.3.5.2.1 項　D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 44 から引用

2.7.4.2.1.11.2 比較的よく見られる有害事象

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

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

パート A 用量漸増期

最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」（各 5 例、62.5%）、「代謝および栄養障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 4 例、50.0%）であった。発現割合が高かった有害事象の基本語は、食欲減退、疲労（各 4 例、50.0%）、下痢、そう痒症（各 3 例、37.5%）、甲状腺機能低下症、脱水、悪心、発疹、斑状丘疹状皮疹及び体重減少（各 2 例、25.0%）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 11.3.2.2 参照）。

パート B 併用投与期

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

パート C 悪性中皮腫患者対象期

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

2.7.4.2.1.11.3 重症度別の有害事象

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

パート A 用量漸増期

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

パート B 併用投与期

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 16 例中 8 例（50.0%）に認められた。主な CTCAE Grade 3 以上の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血糖（各 3 例、18.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例、12.5%）であり、その他の事象の発現例数は各 1 例であった。トレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない CTCAE Grade 3

以上の有害事象は 7 例（43.8%）に認められ、そのうち治験薬の投与中止に至った事象は 5 例に認められた。コホート別の治験薬の投与中止に至った CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現例数は、コホート 1 が 2 例（急性肝炎［Grade 4］1 例、重症筋無力症［Grade 4］及び下垂体炎［Grade 3］1 例）、コホート 2 が 2 例（十二指腸潰瘍［Grade 3］1 例、貧血［Grade 3］1 例）、コホート 3 が 1 例（高血糖［Grade 4］）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 53 参照）。

パート C　悪性中皮腫患者対象期

CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 41 例中 20 例（48.8%）に認められた。発現割合の高かった CTCAE Grade 3 以上の有害事象は下痢、発疹及びリパーゼ増加（各 3 例、7.3%）であり、下垂体機能低下症、肝機能異常、斑状丘疹状皮疹及びアミラーゼ増加は各 2 例（4.9%）に認められた。その他の事象の発現例数は各 1 例であった。トレメリムマブとの因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 以上の有害事象は 16 例（39.0%）に認められ、そのうち治験薬の投与中止に至った事象は 10 例（アミラーゼ増加［Grade 3］及びリパーゼ増加［Grade 4］1 例、腸炎［Grade 3］1 例、下垂体機能低下症［Grade 4］1 例、腸管穿孔［Grade 3］1 例、胃潰瘍［Grade 3］1 例、下垂体機能低下症［Grade 3］1 例、小腸炎［Grade 3］1 例、発疹［Grade 3］1 例、下痢［Grade 3］及び肝機能異常［Grade 3］1 例、下痢［Grade 3］1 例）に認められた（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 53 参照）。

2.7.4.2.1.11.4　死亡

本試験では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.11.5　重篤な有害事象

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

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

パート A　用量漸増期

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

パート B　併用投与期

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

パート C　悪性中皮腫患者対象期

重篤な有害事象は 41 例中 22 例（53.7%）に認められ、主な重篤な有害事象（発現例数が 2 例以上）は、下痢（4 例、9.8%）、下垂体機能低下症（3 例、7.3%）、次いで肺臓炎、腸炎、急性膵炎及び発疹（各 2 例、4.9%）であった。トレメリムマブとの因果関係が否定できない重篤な有

害事象は 20 例（48.8%）に認められた。重篤な有害事象が認められた 22 例のうち 12 例が治験薬の投与を中止した。

2.7.4.2.1.11.6 有害事象による投与中止

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

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

パート A 用量漸増期

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

パート B 併用投与期

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

パート C 悪性中皮腫患者対象期

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

2.7.4.2.1.11.7 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の基本語別集計は、D4880C00010 試験の治験総括報告書 表 54 を参照のこと。

全ての注目すべき有害事象の個別症例の詳細については、D4880C00010 試験の治験総括報告書 11.4.4 項に示した。

パート A 用量漸増期

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

パート B 併用投与期

注目すべき有害事象は 16 例中 11 例（68.8%）に認められ、そのうちトレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない事象は 9 例（56.3%）に認められた。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及びアスパラギン

酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 5 例、31.3%）、発疹（4 例、25.0%）、下痢、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、斑状丘疹状皮疹及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 3 例、18.8%）であった。

パートＣ　悪性中皮腫患者対象期

注目すべき有害事象は 41 例中 36 例（87.8%）に認められ、そのうちトレメリムマブとの因果関係が否定できない事象は 35 例（85.4%）に認められた。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%）に認められた（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2 参照）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

本概要本体の 2.7.4.2.2 項への追加事項はない。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

POSEIDON 試験の日本人集団における臨床検査値の評価結果を下記に示す。なお、全体集団の結果は、本概要本体の 2.7.4.3 項を参照のこと。

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

本概要本体の 2.7.4.3.1.1 項への追加事項はない。

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

POSEIDON 試験の日本人集団において、投与後に CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かった血液学検査パラメータは、リンパ球数、好中球数及び白血球数であった。また、投与後に CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かったパラメータは、白血球数及び好中球数であった（表 18）。

表 18　　臨床的に重要な血液学検査値の変化（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Hematology parameter (SI-unit)	n/N (%) of patients [a]					
	Durva + Treme + SoC (N=20)		Durva + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
	>= 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
B-Hemoglobin (g/L)	9/20 (45.0)	6/20 (30.0)	10/21 (47.6)	6/21 (28.6)	8/27 (29.6)	7/27 (25.9)
B-Leucocytes, Particle Concentration (10^9/L)	16/20 (80.0)	9/20 (45.0)	15/21 (71.4)	6/21 (28.6)	17/27 (63.0)	8/27 (29.6)
B-Lymphocytes, Particle Concentration (10^9/L)	11/20 (55.0)	9/20 (45.0)	6/21 (28.6)	7/21 (33.3)	8/27 (29.6)	7/27 (25.9)
B-Neutrophils, Particle Concentration (10^9/L)	17/20 (85.0)	15/20 (75.0)	17/21 (81.0)	10/21 (47.6)	19/27 (70.4)	11/27 (40.7)
B-Platelets, Particle Concentration (10^9/L)	4/20 (20.0)	3/20 (15.0)	3/21 (14.3)	1/21 (4.8)	7/27 (25.9)	5/27 (18.5)

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

CTCAE Common terminology criteria for adverse events.

Laboratory variables are prefixed with B for blood, P for plasma and S for serum.

[a] n: Number of patients with clinically important changes. N: Number of Patients with a baseline value and at least one post-baseline value.

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including the earlier of 90 days following the date of last dose of study treatment or the date of initiation of the first subsequent therapy.

Patient's worst changes from baseline are used. Categories are not mutually exclusive.

Percentages are calculated using the number of patients with a baseline value and at least one post-baseline value in that treatment group.

CTCAE version 4.03.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output　表 14.3.7.1.4.1 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

本概要本体の 2.7.4.3.2.1 項への追加事項はない。

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

POSEIDON 試験の日本人集団において、投与後に CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かった血液生化学検査パラメータは、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アミラーゼ及び低カリウムであった。投与後に CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合が D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かったパラメータは低カリウムであった（表 19）。

表 19　臨床的に重要な血液生化学検査値の変化（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Clinical chemistry parameter (SI-unit)	n/N (%) of patients [a]					
	Durva + Treme + SoC (N=20)		Durva + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
	>= 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
S/P-Alanine Aminotransferase (U/L)	5/20 (25.0)	3/20 (15.0)	3/21 (14.3)	1/21 (4.8)	4/27 (14.8)	0
S/P-Albumin (g/L)	8/20 (40.0)	2/20 (10.0)	3/21 (14.3)	1/21 (4.8)	3/27 (11.1)	1/27 (3.7)
S/P-Alkaline Phosphatase (U/L)	2/20 (10.0)	2/20 (10.0)	3/21 (14.3)	4/21 (19.0)	1/27 (3.7)	1/27 (3.7)
S/P-Amylase (U/L)	4/20 (20.0)	4/20 (20.0)	2/21 (9.5)	2/21 (9.5)	1/27 (3.7)	0
S/P-Aspartate Aminotransferase (U/L)	2/20 (10.0)	3/20 (15.0)	3/21 (14.3)	2/21 (9.5)	2/27 (7.4)	1/27 (3.7)
S/P-Bilirubin, Total (umol/L)	0	0	2/21 (9.5)	1/21 (4.8)	1/27 (3.7)	1/27 (3.7)
S/P-Calcium (mmol/L)	3/20 (15.0)	1/20 (5.0)	4/21 (19.0)	1/21 (4.8)	1/27 (3.7)	0
S/P-Corrected Calcium (mmol/L)	0	0	2/21 (9.5)	1/21 (4.8)	0	0
Low	0	0	1/21 (4.8)	0	0	0
High	0	0	1/21 (4.8)	1/21 (4.8)	0	0
S/P-Creatinine (umol/L)	4/20 (20.0)	0	4/21 (19.0)	0	6/27 (22.2)	0
S/P-Gamma-Glutamyltransferase (U/L)	1/3 (33.3)	0	0	0	0	0
S/P-Glucose,Random (mmol/L)	3/20 (15.0)	1/20 (5.0)	6/21 (28.6)	2/21 (9.5)	5/27 (18.5)	0
Low	0	0	0	0	0	0
High	3/20 (15.0)	1/20 (5.0)	6/21 (28.6)	2/21 (9.5)	5/27 (18.5)	0
S/P-Lipase (U/L)	3/12 (25.0)	1/12 (8.3)	1/17 (5.9)	1/17 (5.9)	2/16 (12.5)	2/16 (12.5)
S/P-Potassium (mmol/L)	6/20 (30.0)	3/20 (15.0)	3/21 (14.3)	1/21 (4.8)	2/27 (7.4)	1/27 (3.7)
Low	3/20 (15.0)	3/20 (15.0)	0	0	0	0
High	3/20 (15.0)	0	3/21 (14.3)	1/21 (4.8)	2/27 (7.4)	1/27 (3.7)
S/P-Sodium (mmol/L)	4/20 (20.0)	4/20 (20.0)	3/21 (14.3)	3/21 (14.3)	4/27 (14.8)	4/27 (14.8)

表 19　　臨床的に重要な血液生化学検査値の変化（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Clinical chemistry parameter (SI-unit)	n/N (%) of patients [a]					
	Durva + Treme + SoC (N=20)		Durva + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
	>= 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
Low	4/20 (20.0)	4/20 (20.0)	3/21 (14.3)	3/21 (14.3)	4/27 (14.8)	4/27 (14.8)
High	0	0	0	0	0	0

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

CTCAE Common terminology criteria for adverse events.

Laboratory variables are prefixed with B for blood, P for plasma and S for serum.

[a] n: Number of patients with clinically important changes. N: Number of Patients with a baseline value and at least one post-baseline value.

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including the earlier of 90 days following the date of last dose of study treatment or the date of initiation of the first subsequent therapy.

Patient's worst changes from baseline are used. Categories are not mutually exclusive.

Percentages are calculated using the number of patients with a baseline value and at least one post-baseline value in that treatment group.

Gamma-Glutamyl transferase and Magnesium testing are only performed at post-baseline if clinically indicated.

CTCAE version 4.03.

第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output　表 14.3.7.1.4.2 から引用

2.7.4.3.2.3 投与期間中の肝機能検査値異常

POSEIDON 試験の日本人集団では、ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が増加した患者の割合は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 15%以上高かった（表 20）。

日本人集団の ALT について、2 例が基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつ 5 倍以下へ変動し、2 例が ULN の 5 倍超かつ 8 倍以下へ変動、さらに 1 例が 8 倍超かつ 10 倍以下へ変動した。AST については、3 例が ULN の 5 倍超かつ 8 倍以下に変動した（表 20）。

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

表 20　投与期間中の肝機能検査値異常（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
ALT			
>=3xULN - <=5xULN	2 (10.0)	2 (9.5)	4 (14.8)
>5xULN - <=8xULN	2 (10.0)	0	0
>8xULN - <=10xULN	1 (5.0)	0	0
>10xULN - <=20xULN	0	1 (4.8)	0
>20xULN	0	0	0
AST			
>=3xULN - <=5xULN	0	1 (4.8)	1 (3.7)
>5xULN - <=8xULN	3 (15.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
>8xULN - <=10xULN	0	0	0
>10xULN - <=20xULN	0	1 (4.8)	0
>20xULN	0	0	0
Total bilirubin			
>=2xULN - <=3xULN	0	1 (4.8)	0
>3xULN - <=5xULN	0	1 (4.8)	0
>5xULN	0	0	1 (3.7)
ALT or AST			
>=3xULN - <=5xULN	2 (10.0)	2 (9.5)	3 (11.1)
>5xULN - <=8xULN	3 (15.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
>8xULN - <=10xULN	1 (5.0)	0	0
>10xULN - <=20xULN	0	1 (4.8)	0

表 20　投与期間中の肝機能検査値異常（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
>20xULN	0	0	0
Potential Hy's law [a]			
(ALT >=3xULN or AST >=3xULN) and total bilirubin >=2xULN	0	2 (9.5)	1 (3.7)

Durva=Durvalumab, Treme=Tremelimumab, SoC=Standard of care chemotherapy.
ALT Alanine aminotransferase. AST Aspartate aminotransferase. N Number of patients in treatment group. ULN Upper limit of normal.
[a] The onset date of ALT or AST elevation should be prior to or on the date of total bilirubin elevation.
Rows under each parameter are mutually exclusive, with the maximum value classified per patient.
Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including the earlier of 90 days following the date of last dose of study treatment or the date of initiation of the first subsequent therapy.
Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment group.
第 5 部 5.3.5.1.2 項　POSEIDON Japanese Output　表 14.3.7.1.7.1 から引用

2.7.4.3.2.4 クレアチニンクリアランス

本概要本体の 2.7.4.3.2.4 項への追加事項はない。

2.7.4.3.2.5 甲状腺機能検査

2.7.4.3.2.5.1 甲状腺機能検査値の推移

本概要本体の 2.7.4.3.2.5.1 項への追加事項はない。

2.7.4.3.2.5.2 臨床的に重要な個々の甲状腺機能検査値の変化

POSEIDON 試験の日本人集団では、ベースラインで ULN 以下であった甲状腺刺激ホルモン（TSH）が投与期間中に ULN 超へ増加した患者の割合は、T + D + SoC 群（10.5%）と SoC 群（15.4%）とで同程度であり、D + SoC 群（38.1%）では他の 2 群と比較して高かった。また、基準値下限（LLN）以上であった TSH が投与期間中に LLN 未満へ減少した患者の割合は、D + SoC 群（9.5%）及び SoC 群（3.8%）と比較して T + D + SoC 群（42.1%）で 15%以上高かった（表 21）。

表 21 甲状腺検査値異常（POSEIDON 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Thyroid Function Tests	Number (%) of patients		
	Durva + Treme + SoC (N=20)	Durva + SoC (N=21)	SoC (N=27)
On-treatment elevated TSH > ULN	3 (15.8)	9 (42.9)	9 (34.6)
On-treatment elevated TSH > ULN with TSH <= ULN at baseline	2 (10.5)	8 (38.1)	4 (15.4)
On-treatment elevated TSH > ULN			
with at least one T3 free/ T4 free < LLN	2 (10.5)	7 (33.3)	4 (15.4)
with all other T3 free/ T4 free >= LLN	1 (5.3)	2 (9.5)	4 (15.4)
with T3 free/ T4 free missing	0	0	1 (3.8)
On-treatment low TSH < LLN	10 (52.6)	2 (9.5)	2 (7.7)
On-treatment low TSH < LLN with TSH >= LLN at baseline	8 (42.1)	2 (9.5)	1 (3.8)
On-treatment low TSH < LLN			
with at least one T3 free/ T4 free > ULN	2 (10.5)	0	1 (3.8)
with all other T3 free/ T4 free <= ULN	8 (42.1)	2 (9.5)	1 (3.8)
with T3 free/ T4 free missing	0	0	0

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

N Number of patients in treatment group.

TSH=Thyroid-stimulating hormone, T3=Triiodothyronine, T4=Thyroxine, ULN=Upper limit of normal, LLN=Lower limit of normal.

Percentages based on number of patients with at least one post-baseline TSH test result.

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including the earlier of 90 days following the date of last dose of study treatment or the date of initiation of the first subsequent therapy.

第 5 部 5.3.5.1.2 項 POSEIDON Japanese Output 表 14.3.7.1.3.3 から引用

2.7.4.3.3 尿検査

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

2.7.4.4 バイタルサイン、身体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

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

2.7.4.4.2 心電図

POSEIDON 試験では、日本人集団を含む全体集団のいずれの投与群においても、心電図（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 データに臨床的に意味のある所見は認められなかったため、日本人集団のデータに対して特別な評価は実施しなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

本概要本体の 2.7.4.5 項への追加事項はない。

2.7.4.6 市販後データ

本概要本体の 2.7.4.6 項へ以下を追加する。

デュルバルマブに関しては、日本国内においては、2018 年 7 月 2 日に「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」の適応症で承認され、その後、2020 年 8 月 21 日に「進展型小細胞肺癌」の適応症が承認されている。国内市販後に実施した製造販売後調査及び国内市販後における副作用のまとめは、第 5 回安全性定期報告書（調査単位期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出、第 5 部 3.6.2 項を参照）に記載のとおりである。

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
略語及び専門用語一覧表 4
2.7.4.7.1 有害事象 5
2.7.4.7.2 主な有害事象 64
2.7.4.7.3 CTCAE Grade 別の有害事象 77
2.7.4.7.4 CTCAE Grade 別の主な有害事象 155
2.7.4.7.5 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 166
2.7.4.7.6 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象 172
2.7.4.7.7 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある CTCAE Grade 3 以上の有害事象 181
2.7.4.7.8 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象 185
2.7.4.7.9 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象 188

表目次

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 5
表 1.2 治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 45
表 2.1 主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 64
表 2.2 治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 72
表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 77
表 4.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 155
表 5.1 注目すべき有害事象：AESI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 166
表 5.2 注目すべき有害事象の可能性がある事象：AEPI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 169
表 6.1 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 172
表 6.2 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 178

表 7.1　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある CTCAE Grade 3 以上の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 181

表 7.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された CTCAE Grade 3 以上の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)..... 184

表 8.1　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 185

表 8.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 187

表 9.1　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 188

表 9.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021) 189

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
AE	adverse event：有害事象
AEPI	adverse event of possible interest：注目すべき有害事象の可能背がある事象
AESI	adverse event of special interest：注目すべき有害事象
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event(s)：有害事象共通用語規準
D	durvalumab：デュルバルマブ
DCO	data cut-off：データカットオフ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
T	tremelimumab：トレメリムマブ
SoC	standard of care：標準化学療法

2.7.4.7.1　有害事象

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with any AE	Patients with any AE	321 (97.3)	321 (96.1)	320 (96.1)	20 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Abdominal sepsis	腹部敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Abscess	膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Abscess oral	口腔膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Acute hepatitis B	急性Ｂ型肝炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Anorectal infection	肛門直腸感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bacteraemia	菌血症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Bacteriuria	細菌尿	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Blister infected	感染性水疱	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	11 (3.3)	7 (2.1)	6 (1.8)	2 (10.0)	3 (14.3)	0
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Candida pneumonia	カンジダ性肺炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Carbuncle	よう	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	4 (1.2)	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0
Chikungunya virus infection	チクングニヤウイルス感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Clostridial infection	クロストリジウム感染	1 (0.3)	0	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	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
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)	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	6 (1.8)	10 (3.0)	2 (0.6)	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	3 (0.9)	5 (1.5)	4 (1.2)	0	0	1 (3.7)
Cytomegalovirus colitis	サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dengue fever	デング熱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Disseminated tuberculosis	播種性結核	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Empyema	蓄膿	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Encephalitis	脳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Encephalitis viral	ウイルス性脳炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Escherichia infection	大腸菌感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Eye infection	眼感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	3 (0.9)	0	2 (0.6)	2 (10.0)	0	1 (3.7)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	1 (3.7)
Hepatitis C	Ｃ型肝炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (3.7)
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Infection	感染	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	11 (3.3)	10 (3.0)	4 (1.2)	3 (15.0)	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Labyrinthitis	迷路炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Laryngitis fungal	真菌性喉頭炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	9 (2.7)	4 (1.2)	4 (1.2)	0	0	0
Lung abscess	肺膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Mastoiditis	乳様突起炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nail infection	爪感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14 (4.2)	9 (2.7)	6 (1.8)	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Nosocomial infection	院内感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Omphalitis	臍炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Onychomycosis	爪真菌症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	8 (2.4)	2 (0.6)	6 (1.8)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
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	4 (1.2)	1 (0.3)	0	2 (10.0)	1 (4.8)	0
Orchitis	精巣炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	1 (3.7)
Periodontitis	歯周炎	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (1.2)	6 (1.8)	3 (0.9)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Pleural infection	胸膜感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Pneumonia	肺炎	47 (14.2)	33 (9.9)	32 (9.6)	2 (10.0)	2 (9.5)	5 (18.5)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pulmonary sepsis	肺敗血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Pyuria	膿尿	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	8 (2.4)	6 (1.8)	3 (0.9)	0	0	1 (3.7)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	9 (2.7)	10 (3.0)	4 (1.2)	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	11 (3.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0
Sepsis	敗血症	6 (1.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (0.9)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Skin infection	皮膚感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	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	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Tinea pedis	足部白癬	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Tinea versicolour	癜風	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Tracheitis	気管炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Tracheobronchitis	気管気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Tuberculosis	結核	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	24 (7.3)	12 (3.6)	20 (6.0)	2 (10.0)	1 (4.8)	2 (7.4)
Urethritis	尿道炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	17 (5.2)	14 (4.2)	16 (4.8)	0	0	1 (3.7)
Urinary tract infection fungal	真菌性尿路感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Varicella zoster virus infection	水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)	0	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	4 (1.2)	0	0	0	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Wound infection	創傷感染	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	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 fatigue	癌疲労	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Cancer pain	癌疼痛	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Colon adenoma	大腸腺腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	0
Cutaneous T-cell lymphoma	皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Eyelid naevus	眼瞼母斑	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Metastases to skin	皮膚転移	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Neuroendocrine carcinoma metastatic	遠隔転移を伴う神経内分泌癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tumour associated fever	腫瘍熱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	164 (49.7)	151 (45.2)	163 (48.9)	6 (30.0)	6 (28.6)	11 (40.7)
Blood loss anaemia	失血性貧血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cytopenia	血球減少症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	10 (3.0)	7 (2.1)	5 (1.5)	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (14.8)
Granulocytopenia	顆粒球減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Haemolysis	溶血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hyperchromasia	高色素血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypercoagulation	凝固亢進	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Leukocytosis	白血球増加症	6 (1.8)	6 (1.8)	1 (0.3)	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	42 (12.7)	33 (9.9)	39 (11.7)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	3 (0.9)	4 (1.2)	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	99 (30.0)	79 (23.7)	78 (23.4)	0	1 (4.8)	3 (11.1)
Neutrophilia	好中球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	6 (1.8)	7 (2.1)	3 (0.9)	0	0	0
Secondary thrombocytosis	続発性血小板増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	60 (18.2)	43 (12.9)	57 (17.1)	0	0	3 (11.1)
Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Thrombocytosis	血小板増加症	10 (3.0)	7 (2.1)	2 (0.6)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0
Contrast media reaction	造影剤反応	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Iodine allergy	ヨウ素アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	7 (2.1)	4 (1.2)	0	2 (10.0)	3 (14.3)	0
Androgen deficiency	アンドロゲン欠乏症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Cushingoid	クッシング様症状	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Diabetes insipidus	尿崩症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Glucocorticoid deficiency	グルココルチコイド欠乏症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	19 (5.8)	20 (6.0)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	4 (1.2)	2 (0.6)	0	3 (15.0)	1 (4.8)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	39 (11.8)	21 (6.3)	4 (1.2)	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)
Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Cachexia	悪液質	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	93 (28.2)	72 (21.6)	82 (24.6)	9 (45.0)	11 (52.4)	12 (44.4)
Dehydration	脱水	13 (3.9)	10 (3.0)	5 (1.5)	1 (5.0)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	4 (1.2)	3 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0
Fluid overload	水分過負荷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Gout	痛風	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	5 (1.5)	6 (1.8)	6 (1.8)	0	1 (4.8)	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	19 (5.8)	21 (6.3)	13 (3.9)	0	3 (14.3)	2 (7.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (2.1)	15 (4.5)	9 (2.7)	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Hyperproteinaemia	高蛋白血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	12 (3.6)	9 (2.7)	6 (1.8)	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (0.9)	14 (4.2)	6 (1.8)	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	5 (1.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	27 (8.2)	12 (3.6)	14 (4.2)	1 (5.0)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	15 (4.5)	8 (2.4)	10 (3.0)	0	0	1 (3.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	11 (3.3)	16 (4.8)	19 (5.7)	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)
Hypophagia	過小食	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Malnutrition	栄養障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Obesity	肥満	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Vitamin K deficiency	ビタミンＫ欠乏	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Adjustment disorder	適応障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Affect lability	感情不安定	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Agitation	激越	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
Anxiety	不安	10 (3.0)	8 (2.4)	6 (1.8)	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Completed suicide	自殺既遂	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Delirium	譫妄	5 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	0
Depressed mood	抑うつ気分	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Depression	うつ病	9 (2.7)	6 (1.8)	5 (1.5)	0	0	0
Disorientation	失見当識	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Hallucination	幻覚	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Initial insomnia	初期不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	26 (7.9)	40 (12.0)	29 (8.7)	3 (15.0)	4 (19.0)	7 (25.9)
Irritability	易刺激性	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
Mood swings	気分動揺	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Stress	ストレス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Suicide attempt	自殺企図	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Acrodynia	肢端疼痛症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Altered state of consciousness	意識変容状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Amnesia	健忘	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Anosmia	無嗅覚	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Coordination abnormal	協調運動異常	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	22 (6.7)	22 (6.6)	9 (2.7)	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Dysaesthesia	異常感覚	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Dysdiadochokinesis	反復拮抗運動不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	10 (3.0)	9 (2.7)	7 (2.1)	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)
Embolic cerebral infarction	塞栓性脳梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Encephalopathy	脳症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Facial nerve disorder	顔面神経障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Facial spasm	顔面痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	37 (11.2)	23 (6.9)	25 (7.5)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
Hemiparesis	不全片麻痺	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypersomnia	過眠症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	5 (1.5)	3 (0.9)	4 (1.2)	0	0	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Lethargy	嗜眠	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
Leukoencephalopathy	白質脳症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
Neurologic neglect syndrome	神経学的無視症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	7 (2.1)	11 (3.3)	15 (4.5)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Paraesthesia	錯感覚	10 (3.0)	12 (3.6)	7 (2.1)	0	0	0
Paraparesis	不全対麻痺	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.8)	9 (2.7)	8 (2.4)	3 (15.0)	4 (19.0)	4 (14.8)

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	4 (1.2)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Polyneuropathy in malignant disease	悪性疾患に伴う多発ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	2 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (10.0)	0	0
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Seizure	痙攣発作	4 (1.2)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Somnolence	傾眠	6 (1.8)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Spinal cord disorder	脊髄障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	4 (1.2)	5 (1.5)	4 (1.2)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Taste disorder	味覚障害	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (3.7)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0
Tremor	振戦	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Vascular encephalopathy	血管性脳症	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Amaurosis fugax	一過性黒内障	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blindness cortical	皮質盲	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.3)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (4.8)	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Conjunctival pallor	結膜蒼白	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Diplopia	複視	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	6 (1.8)	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0	0
Eye disorder	眼の障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0
Eye oedema	眼球浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (4.8)	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Keratitis	角膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	12 (3.6)	6 (1.8)	6 (1.8)	0	0	0
Macular degeneration	黄斑変性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Macular detachment	黄斑剥離	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Meibomianitis	瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Ocular discomfort	眼部不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Photopsia	光視症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Vision blurred	霧視	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Xerophthalmia	眼球乾燥症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Deafness	難聴	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Deafness bilateral	両耳難聴	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	5 (1.5)	2 (0.6)	5 (1.5)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Vertigo	回転性めまい	4 (1.2)	6 (1.8)	7 (2.1)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	5 (1.5)	5 (1.5)	2 (0.6)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Autoimmune myocarditis	自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Bundle branch block left	左脚ブロック	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	0
Metabolic cardiomyopathy	代謝性心筋症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Myocardial fibrosis	心筋線維症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0
Pericarditis	心膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	5 (1.5)	7 (2.1)	3 (0.9)	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Arterial thrombosis	動脈血栓症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood pressure fluctuation	血圧変動	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Brachiocephalic vein thrombosis	腕頭静脈血栓症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Cyanosis	チアノーゼ	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	6 (1.8)	5 (1.5)	5 (1.5)	0	1 (4.8)	0
Embolism	塞栓症	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (10.0)	0	0
Flushing	潮紅	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Haematoma	血腫	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Hot flush	ほてり	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hyperaemia	充血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	20 (6.1)	9 (2.7)	6 (1.8)	1 (5.0)	0	0
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	11 (3.3)	10 (3.0)	6 (1.8)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Orthostatic hypertension	起立性高血圧	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Shock	ショック	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Vascular pain	血管痛	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Vasculitis	血管炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Vein disorder	静脈障害	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Asthma	喘息	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (4.8)	0
Atelectasis	無気肺	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Bronchial obstruction	気管支閉塞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Bronchopleural fistula	気管支胸膜瘻	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.3)	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0
Catarrh	カタル	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Choking	息詰まり	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	11 (3.3)	9 (2.7)	9 (2.7)	0	1 (4.8)	0
Cough	咳嗽	33 (10.0)	38 (11.4)	22 (6.6)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Dysphonia	発声障害	8 (2.4)	8 (2.4)	3 (0.9)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	32 (9.7)	30 (9.0)	26 (7.8)	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	7 (2.1)	7 (2.1)	3 (0.9)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	8 (2.4)	10 (3.0)	9 (2.7)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Haemoptysis	喀血	12 (3.6)	20 (6.0)	20 (6.0)	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	12 (3.6)	10 (3.0)	14 (4.2)	4 (20.0)	2 (9.5)	7 (25.9)
Hypoxia	低酸素症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Lung infiltration	肺浸潤	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	9 (2.7)	5 (1.5)	6 (1.8)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Oropharyngeal swelling	口腔咽頭腫脹	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Painful respiration	呼吸時疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	4 (1.2)	4 (1.2)	5 (1.5)	0	1 (4.8)	0
Pleurisy	胸膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	1 (3.7)
Pneumonitis	肺臓炎	13 (3.9)	13 (3.9)	1 (0.3)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Pneumothorax	気胸	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	11 (3.3)	19 (5.7)	9 (2.7)	0	0	0
Pulmonary artery thrombosis	肺動脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	8 (2.4)	6 (1.8)	12 (3.6)	0	1 (4.8)	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	0	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Reflux laryngitis	逆流性喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Respiration abnormal	呼吸異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Rhinalgia	鼻痛	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Rhinorrhoea	鼻漏	7 (2.1)	6 (1.8)	5 (1.5)	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Snoring	いびき	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Sulcus vocalis	声帯溝症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.3)	3 (0.9)	5 (1.5)	0	1 (4.8)	0
Abdominal pain	腹痛	19 (5.8)	16 (4.8)	10 (3.0)	1 (5.0)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.3)	5 (1.5)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (1.5)	13 (3.9)	6 (1.8)	0	0	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Acid peptic disease	酸消化性障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0
Ascites	腹水	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Breath odour	呼気臭	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Colitis	大腸炎	14 (4.2)	4 (1.2)	0	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Constipation	便秘	63 (19.1)	72 (21.6)	79 (23.7)	9 (45.0)	13 (61.9)	19 (70.4)
Dental caries	齲歯	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Diarrhoea	下痢	71 (21.5)	60 (18.0)	51 (15.3)	7 (35.0)	4 (19.0)	6 (22.2)
Diverticular perforation	憩室穿孔	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Diverticulum	憩室	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	7 (2.1)	8 (2.4)	4 (1.2)	0	0	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dyschezia	排便困難	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	12 (3.6)	13 (3.9)	10 (3.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Dysphagia	嚥下障害	5 (1.5)	6 (1.8)	5 (1.5)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Eructation	おくび	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Faecaloma	糞塊	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.3)	5 (1.5)	3 (0.9)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	7 (2.1)	8 (2.4)	7 (2.1)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Gastritis erosive	びらん性胃炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Gastrointestinal mucosa hyperaemia	胃腸粘膜充血	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	11 (3.3)	9 (2.7)	7 (2.1)	0	2 (9.5)	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Glossitis	舌炎	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Glossodynia	舌痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Haemorrhoids	痔核	6 (1.8)	3 (0.9)	6 (1.8)	0	0	1 (3.7)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Hyperaesthesia teeth	歯の知覚過敏	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Intestinal mass	腸管腫瘤	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Lip pain	口唇痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Loose tooth	弛緩歯	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Melaena	メレナ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Mesenteric vein thrombosis	腸間膜静脈血栓症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	5 (1.5)	6 (1.8)	4 (1.2)	0	0	0
Nausea	悪心	137 (41.5)	121 (36.2)	122 (36.6)	11 (55.0)	11 (52.4)	15 (55.6)
Obstruction gastric	胃閉塞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Odynophagia	嚥下痛	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Oesophageal dilatation	食道拡張	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oesophageal stenosis	食道狭窄	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Oral blood blister	口腔血性水疱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	6 (1.8)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Salivary gland calculus	唾液腺結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Stomatitis	口内炎	17 (5.2)	20 (6.0)	16 (4.8)	3 (15.0)	8 (38.1)	5 (18.5)
Tongue ulceration	舌潰瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Toothache	歯痛	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Vomiting	嘔吐	60 (18.2)	52 (15.6)	45 (13.5)	4 (20.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	0	2 (0.6)	0	0	2 (9.5)	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hepatic failure	肝不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Hepatic haematoma	肝血腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hepatic infarction	肝梗塞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic vein thrombosis	肝静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatitis	肝炎	7 (2.1)	5 (1.5)	0	0	0	0
Hepatitis alcoholic	アルコール性肝炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Jaundice	黄疸	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Acne	ざ瘡	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Actinic keratosis	光線角化症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	33 (10.0)	36 (10.8)	20 (6.0)	6 (30.0)	5 (23.8)	2 (7.4)
Chloasma	肝斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Cold sweat	冷汗	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.6)	9 (2.7)	2 (0.6)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (1.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (10.0)	0	2 (7.4)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Drug eruption	薬疹	2 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (10.0)	0	1 (3.7)
Dry skin	皮膚乾燥	14 (4.2)	12 (3.6)	7 (2.1)	3 (15.0)	3 (14.3)	2 (7.4)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	7 (2.1)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (10.0)	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (0.6)	0	0	2 (10.0)	0	0
Erythema	紅斑	5 (1.5)	3 (0.9)	0	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Hyperhidrosis	多汗症	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Miliaria	汗疹	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Nail discolouration	爪変色	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Papule	丘疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Pemphigoid	類天疱瘡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0	3 (0.9)	0	0	1 (4.8)	0
Pruritus	そう痒症	36 (10.9)	30 (9.0)	15 (4.5)	2 (10.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
Psoriasis	乾癬	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	64 (19.4)	47 (14.1)	22 (6.6)	6 (30.0)	6 (28.6)	2 (7.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	8 (2.4)	4 (1.2)	7 (2.1)	1 (5.0)	0	3 (11.1)
Rash papular	丘疹性皮疹	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0	0
Rash vesicular	小水疱性皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Skin atrophy	皮膚萎縮	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	5 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Skin mass	皮膚腫瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	3 (11.1)
Subacute cutaneous lupus erythematosus	亜急性皮膚エリテマトーデス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	2 (0.6)	0	0	2 (10.0)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (4.8)	0
Vitiligo	尋常性白斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.3)	0	0	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	41 (12.4)	29 (8.7)	21 (6.3)	3 (15.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
Arthritis	関節炎	3 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Back pain	背部痛	25 (7.6)	18 (5.4)	15 (4.5)	3 (15.0)	1 (4.8)	0
Bone pain	骨痛	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0
Coccydynia	尾骨痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Foot deformity	足変形	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypercreatinaemia	高クレアチン血症	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Joint stiffness	関節硬直	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Limb mass	四肢腫瘤	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Mandibular mass	下顎腫瘤	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Muscle contracture	筋拘縮	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	5 (1.5)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	7 (2.1)	3 (0.9)	4 (1.2)	2 (10.0)	0	1 (3.7)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	18 (5.5)	9 (2.7)	21 (6.3)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	4 (1.2)	3 (0.9)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Myalgia	筋肉痛	14 (4.2)	15 (4.5)	9 (2.7)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
Myositis	筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Neck pain	頚部痛	8 (2.4)	5 (1.5)	3 (0.9)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.6)	3 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0
Osteochondrosis	骨端症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	17 (5.2)	8 (2.4)	8 (2.4)	2 (10.0)	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	0	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Polymyositis	多発性筋炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	2 (0.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
Spinal pain	脊椎痛	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Acute kidney injury	急性腎障害	8 (2.4)	6 (1.8)	7 (2.1)	0	0	0
Anuria	無尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Bilirubinuria	ビリルビン尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bladder mass	膀胱腫瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Calculus urinary	尿路結石	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Cystitis noninfective	非感染性膀胱炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Dysuria	排尿困難	5 (1.5)	7 (2.1)	7 (2.1)	0	0	0
Glomerulonephritis	糸球体腎炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Glycosuria	糖尿	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Haematuria	血尿	6 (1.8)	8 (2.4)	10 (3.0)	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Incontinence	失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ketonuria	ケトン尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Leukocyturia	白血球尿	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Lower urinary tract symptoms	下部尿路症状	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Nephritis	腎炎	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Nephropathy	腎症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Oliguria	乏尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Paraneoplastic nephrotic syndrome	腫瘍随伴性ネフローゼ症候群	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Polyuria	多尿	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	9 (2.7)	12 (3.6)	6 (1.8)	0	1 (4.8)	0
Renal failure	腎不全	2 (0.6)	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Renal pain	腎臓痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urinary retention	尿閉	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Urinary tract pain	尿路痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Urine abnormality	尿異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Urine odour abnormal	尿臭異常	1 (0.3)	1 (0.3)	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	2 (0.6)	5 (1.5)	4 (1.2)	0	1 (4.8)	0
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Nipple pain	乳頭痛	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Sexual dysfunction	性機能不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vulvovaginal inflammation	外陰腟の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害						
Phimosis	包茎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Urachal abnormality	尿膜管異常	1 (0.3)	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						
Administration site phlebitis	投与部位静脈炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Adverse drug reaction	医薬品副作用	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Asthenia	無力症	56 (17.0)	33 (9.9)	41 (12.3)	0	0	0
Axillary pain	腋窩痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Cardiac death	心臓死	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Catheter site ulcer	カテーテル留置部位潰瘍	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Chest pain	胸痛	3 (0.9)	4 (1.2)	5 (1.5)	0	0	0
Chills	悪寒	5 (1.5)	3 (0.9)	5 (1.5)	0	0	0
Complication associated with device	医療機器関連合併症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Death	死亡	3 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.3)	0	0	0
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Discomfort	不快感	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	6 (1.8)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	1 (3.7)
Facial pain	顔面痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Fatigue	疲労	81 (24.5)	81 (24.3)	74 (22.2)	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (7.4)
Feeling cold	冷感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hyperthermia	高体温症	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Illness	疾患	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (0.3)	3 (0.9)	0	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Infusion site rash	注入部位発疹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Infusion site reaction	注入部位反応	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Malaise	倦怠感	9 (2.7)	15 (4.5)	6 (1.8)	5 (25.0)	9 (42.9)	3 (11.1)
Mucosal dryness	粘膜乾燥	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	17 (5.2)	11 (3.3)	6 (1.8)	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	7 (2.1)	10 (3.0)	9 (2.7)	0	1 (4.8)	0
Oedema	浮腫	2 (0.6)	5 (1.5)	4 (1.2)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	27 (8.2)	23 (6.9)	30 (9.0)	4 (20.0)	2 (9.5)	2 (7.4)
Pain	疼痛	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0
Performance status decreased	活動状態低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pseudocyst	仮性嚢胞	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	53 (16.1)	31 (9.3)	23 (6.9)	7 (35.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
Sudden death	突然死	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	0
Swelling	腫脹	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Unevaluable event	評価不能の事象	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Xerosis	乾燥症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	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	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (13.9)	45 (13.5)	44 (13.2)	0	3 (14.3)	3 (11.1)
Amylase increased	アミラーゼ増加	28 (8.5)	24 (7.2)	16 (4.8)	1 (5.0)	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	42 (12.7)	39 (11.7)	38 (11.4)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	11 (3.3)	10 (3.0)	4 (1.2)	0	2 (9.5)	0
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood bicarbonate increased	血中重炭酸塩増加	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0	0	0
Blood bilirubin decreased	血中ビリルビン減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	8 (2.4)	6 (1.8)	3 (0.9)	0	0	0
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood chloride decreased	血中クロール減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	21 (6.4)	12 (3.6)	12 (3.6)	0	0	3 (11.1)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	6 (1.8)	6 (1.8)	3 (0.9)	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Blood sodium increased	血中ナトリウム増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.3)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.8)	7 (2.1)	4 (1.2)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Bronchial aspiration procedure	気管支吸引法	0	1 (0.3)	0	0	0	0
C-reactive protein abnormal	Ｃ－反応性蛋白異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (1.2)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	0
Cardiovascular examination abnormal	心血管検査異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Clot retraction time prolonged	血餅退縮時間延長	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Coombs direct test positive	直接クームス試験陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Cortisol decreased	コルチゾール減少	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Creatinine renal clearance abnormal	腎クレアチニン・クリアランス異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	2 (0.6)	3 (0.9)	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	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase abnormal	γーグルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (5.5)	17 (5.1)	11 (3.3)	0	0	0
Gastric pH decreased	胃内ｐＨ低下	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Inflammatory marker increased	炎症マーカー上昇	0	0	1 (0.3)	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	21 (6.4)	12 (3.6)	7 (2.1)	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0
Liver scan abnormal	肝スキャン異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	39 (11.8)	46 (13.8)	59 (17.7)	6 (30.0)	5 (23.8)	7 (25.9)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	24 (7.3)	21 (6.3)	30 (9.0)	3 (15.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
Platelet count increased	血小板数増加	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Procalcitonin increased	プロカルシトニン増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Respiratory rate increased	呼吸数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	6 (1.8)	2 (0.6)	0	0	0	0
Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Tri-iodothyronine free increased	遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Vitamin D decreased	ビタミンD減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	23 (7.0)	29 (8.7)	20 (6.0)	0	2 (9.5)	1 (3.7)
Weight increased	体重増加	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	24 (7.3)	21 (6.3)	27 (8.1)	5 (25.0)	3 (14.3)	4 (14.8)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Animal bite	動物咬傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Cervix injury	子宮頚部損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Chest injury	胸部損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Contrast media toxicity	造影剤毒性	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Dislocation of vertebra	椎骨脱臼	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Drain site complication	ドレーン留置部位合併症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Epidural haemorrhage	硬膜外出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Fall	転倒	4 (1.2)	5 (1.5)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Hip fracture	股関節部骨折	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	12 (3.6)	7 (2.1)	5 (1.5)	3 (15.0)	2 (9.5)	1 (3.7)
Limb injury	四肢損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Penis injury	陰茎損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Postoperative wound complication	術後創合併症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0
Radiation oesophagitis	放射線性食道炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.1 有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	3 (0.9)	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Spinal fracture	脊椎骨折	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	2 (0.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Sunburn	サンバーン	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Transfusion reaction	輸血反応	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Transfusion related complication	輸血関連合併症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Ureteric injury	尿管損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Social circumstances	社会環境						
Alcohol use	アルコール摂取	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Loss of personal independence in daily activities	日常活動における個人の自立の喪失	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Product issues	製品の問題						

表 1.1　　有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Device occlusion	医療機器閉塞	0	1 (0.3)	0	0	0	0

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	306 (92.7)	296 (88.6)	298 (89.5)	20 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Anorectal infection	肛門直腸感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.3)	0	0	0	0	0
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (0.3)	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 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Conjunctivitis	結膜炎	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Encephalitis	脳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Infection	感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Lung abscess	肺膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	3 (0.9)	0	2 (0.6)	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	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Pneumonia	肺炎	12 (3.6)	7 (2.1)	11 (3.3)	0	1 (4.8)	4 (14.8)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Rhinitis	鼻炎	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	5 (1.5)	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tracheitis	気管炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0
Urinary tract infection fungal	真菌性尿路感染	1 (0.3)	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 fatigue	癌疲労	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Cutaneous T-cell lymphoma	皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Metastases to skin	皮膚転移	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	144 (43.6)	122 (36.5)	145 (43.5)	6 (30.0)	6 (28.6)	10 (37.0)
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cytopenia	血球減少症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	10 (3.0)	7 (2.1)	5 (1.5)	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (14.8)
Granulocytopenia	顆粒球減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Haemolysis	溶血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypercoagulation	凝固亢進	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	42 (12.7)	28 (8.4)	36 (10.8)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	96 (29.1)	74 (22.2)	75 (22.5)	0	1 (4.8)	3 (11.1)
Pancytopenia	汎血球減少症	5 (1.5)	7 (2.1)	3 (0.9)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	53 (16.1)	39 (11.7)	53 (15.9)	0	0	3 (11.1)
Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Thrombocytosis	血小板増加症	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害						
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Iodine allergy	ヨウ素アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	6 (1.8)	4 (1.2)	0	2 (10.0)	3 (14.3)	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Glucocorticoid deficiency	グルココルチコイド欠乏症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	17 (5.2)	18 (5.4)	0	1 (5.0)	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	4 (1.2)	2 (0.6)	0	3 (15.0)	1 (4.8)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	35 (10.6)	16 (4.8)	3 (0.9)	2 (10.0)	3 (14.3)	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Cachexia	悪液質	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	69 (20.9)	56 (16.8)	70 (21.0)	8 (40.0)	10 (47.6)	12 (44.4)
Dehydration	脱水	6 (1.8)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	7 (2.1)	5 (1.5)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	4 (1.2)	4 (1.2)	3 (0.9)	0	1 (4.8)	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hyperproteinaemia	高蛋白血症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	7 (2.1)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	7 (2.1)	4 (1.2)	6 (1.8)	0	0	1 (3.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (1.2)	4 (1.2)	6 (1.8)	0	0	1 (3.7)
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害						
Affect lability	感情不安定	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Anxiety	不安	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Depression	うつ病	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Initial insomnia	初期不眠症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	3 (0.9)	9 (2.7)	3 (0.9)	0	0	0
Irritability	易刺激性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Acrodynia	肢端疼痛症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Altered state of consciousness	意識変容状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Anosmia	無嗅覚	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Coordination abnormal	協調運動異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (1.8)	7 (2.1)	5 (1.5)	0	0	1 (3.7)
Dysaesthesia	異常感覚	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Dysdiadochokinesis	反復拮抗運動不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	9 (2.7)	9 (2.7)	7 (2.1)	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)
Encephalopathy	脳症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Headache	頭痛	5 (1.5)	4 (1.2)	6 (1.8)	0	0	1 (3.7)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0
Leukoencephalopathy	白質脳症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	6 (1.8)	9 (2.7)	14 (4.2)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Paraesthesia	錯感覚	7 (2.1)	7 (2.1)	6 (1.8)	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.5)	9 (2.7)	7 (2.1)	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Polyneuropathy in malignant disease	悪性疾患に伴う多発ニューロパチー	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Seizure	痙攣発作	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Taste disorder	味覚障害	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (3.7)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Vascular encephalopathy	血管性脳症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害						
Cataract	白内障	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Eye oedema	眼球浮腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	11 (3.3)	5 (1.5)	3 (0.9)	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Photopsia	光視症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Xerophthalmia	眼球乾燥症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Deafness	難聴	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Deafness bilateral	両耳難聴	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	3 (0.9)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Vertigo	回転性めまい	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害						
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Autoimmune myocarditis	自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Vascular disorders	血管障害						
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Flushing	潮紅	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Haematoma	血腫	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	5 (1.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	0	4 (1.2)	2 (0.6)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vascular pain	血管痛	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Vasculitis	血管炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
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	1 (0.3)	0	0	0
Cough	咳嗽	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0
Dysphonia	発声障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	5 (1.5)	5 (1.5)	5 (1.5)	0	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	3 (0.9)	4 (1.2)	6 (1.8)	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Haemoptysis	喀血	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	8 (2.4)	3 (0.9)	14 (4.2)	3 (15.0)	1 (4.8)	7 (25.9)
Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0
Pneumonitis	肺臓炎	12 (3.6)	11 (3.3)	1 (0.3)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Productive cough	湿性咳嗽	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Pulmonary artery thrombosis	肺動脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal discomfort	腹部不快感	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	6 (1.8)	6 (1.8)	3 (0.9)	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Breath odour	呼気臭	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	14 (4.2)	4 (1.2)	0	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Constipation	便秘	27 (8.2)	33 (9.9)	49 (14.7)	7 (35.0)	10 (47.6)	16 (59.3)
Diarrhoea	下痢	46 (13.9)	34 (10.2)	35 (10.5)	3 (15.0)	0	6 (22.2)
Dry mouth	口内乾燥	4 (1.2)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	4 (1.2)	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0
Enteritis	小腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	0	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	7 (2.1)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Glossitis	舌炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Glossodynia	舌痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Melaena	メレナ	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0	0
Nausea	悪心	124 (37.6)	104 (31.1)	115 (34.5)	10 (50.0)	11 (52.4)	15 (55.6)
Oesophagitis	食道炎	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Oral pain	口腔内痛	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	6 (1.8)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Stomatitis	口内炎	14 (4.2)	19 (5.7)	14 (4.2)	3 (15.0)	8 (38.1)	5 (18.5)
Tongue ulceration	舌潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	47 (14.2)	39 (11.7)	40 (12.0)	3 (15.0)	1 (4.8)	6 (22.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Hepatic vein thrombosis	肝静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatitis	肝炎	7 (2.1)	4 (1.2)	0	0	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Acne	ざ瘡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	31 (9.4)	35 (10.5)	20 (6.0)	6 (30.0)	5 (23.8)	2 (7.4)
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Drug eruption	薬疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Dry skin	皮膚乾燥	9 (2.7)	5 (1.5)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Eczema	湿疹	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Night sweats	寝汗	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Onychomadesis	爪甲脱落症	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Papule	丘疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pemphigoid	類天疱瘡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Pruritus	そう痒症	29 (8.8)	17 (5.1)	5 (1.5)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Psoriasis	乾癬	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	52 (15.8)	39 (11.7)	10 (3.0)	5 (25.0)	5 (23.8)	2 (7.4)
Rash macular	斑状皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	7 (2.1)	3 (0.9)	6 (1.8)	1 (5.0)	0	3 (11.1)
Rash papular	丘疹性皮疹	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	5 (1.5)	0	1 (0.3)	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Subacute cutaneous lupus erythematosus	亜急性皮膚エリテマトーデス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Urticaria	蕁麻疹	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Vitiligo	尋常性白斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Xeroderma	乾皮症	1 (0.3)	0	0	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	13 (3.9)	6 (1.8)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	0
Arthritis	関節炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Hypercreatinaemia	高クレアチン血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Limb mass	四肢腫瘤	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	4 (1.2)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Myalgia	筋肉痛	6 (1.8)	3 (0.9)	4 (1.2)	0	0	0
Myositis	筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Neck pain	頚部痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Polymyositis	多発性筋炎	1 (0.3)	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	3 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (0.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Glomerulonephritis	糸球体腎炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Glycosuria	糖尿	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Nephritis	腎炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	7 (2.1)	10 (3.0)	4 (1.2)	0	1 (4.8)	0
Renal failure	腎不全	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Urine odour abnormal	尿臭異常	1 (0.3)	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	1 (0.3)	0	0	0	0
Nipple pain	乳頭痛	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Sexual dysfunction	性機能不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vulvovaginal inflammation	外陰膣の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害						
Phimosis	包茎	0	1 (0.3)	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	41 (12.4)	20 (6.0)	26 (7.8)	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Chills	悪寒	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0
Death	死亡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	65 (19.7)	67 (20.1)	62 (18.6)	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (7.4)

表 1.2 治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Feeling cold	冷感	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	0	1 (0.3)	0	0	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hyperthermia	高体温症	4 (1.2)	0	0	0	0	0
Illness	疾患	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	0	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0
Infusion site rash	注入部位発疹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Infusion site reaction	注入部位反応	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0
Malaise	倦怠感	7 (2.1)	11 (3.3)	6 (1.8)	5 (25.0)	8 (38.1)	3 (11.1)
Mucosal dryness	粘膜乾燥	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	15 (4.5)	8 (2.4)	6 (1.8)	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Oedema	浮腫	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	12 (3.6)	8 (2.4)	12 (3.6)	3 (15.0)	1 (4.8)	2 (7.4)
Pain	疼痛	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Performance status decreased	活動状態低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	20 (6.1)	6 (1.8)	3 (0.9)	5 (25.0)	1 (4.8)	0
Swelling	腫脹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Xerosis	乾燥症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (10.3)	40 (12.0)	41 (12.3)	0	3 (14.3)	3 (11.1)
Amylase increased	アミラーゼ増加	20 (6.1)	17 (5.1)	11 (3.3)	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	32 (9.7)	34 (10.2)	31 (9.3)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	2 (9.5)	0
Blood bicarbonate increased	血中重炭酸塩増加	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0	0	0
Blood bilirubin decreased	血中ビリルビン減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (0.9)	5 (1.5)	3 (0.9)	0	0	0
Blood chloride decreased	血中クロール減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13 (3.9)	7 (2.1)	5 (1.5)	0	0	3 (11.1)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.9)	4 (1.2)	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	5 (1.5)	6 (1.8)	1 (0.3)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	3 (0.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Clot retraction time prolonged	血餅退縮時間延長	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Coombs direct test positive	直接クームス試験陽性	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Creatinine renal clearance abnormal	腎クレアチニン・クリアランス異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	2 (0.6)	1 (0.3)	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	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 (3.6)	7 (2.1)	8 (2.4)	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	16 (4.8)	11 (3.3)	5 (1.5)	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	35 (10.6)	42 (12.6)	57 (17.1)	6 (30.0)	5 (23.8)	7 (25.9)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	18 (5.5)	18 (5.4)	28 (8.4)	3 (15.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	5 (1.5)	0	0	0	0	0
Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Tri-iodothyronine free increased	遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 1.2　　治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Weight decreased	体重減少	8 (2.4)	16 (4.8)	11 (3.3)	0	2 (9.5)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	22 (6.7)	21 (6.3)	27 (8.1)	5 (25.0)	3 (14.3)	4 (14.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Contusion	挫傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	10 (3.0)	5 (1.5)	5 (1.5)	2 (10.0)	2 (9.5)	1 (3.7)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.3)	0	0	0	0	0

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

2.7.4.7.2　主な有害事象

表 2.1　　主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with any AE	Patients with any AE	321 (97.3)	321 (96.1)	320 (96.1)	20 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	11 (3.3)	7 (2.1)	6 (1.8)	2 (10.0)	3 (14.3)	0

表 2.1　　主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Conjunctivitis	結膜炎	6 (1.8)	10 (3.0)	2 (0.6)	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Folliculitis	毛包炎	3 (0.9)	0	2 (0.6)	2 (10.0)	0	1 (3.7)
Herpes zoster	帯状疱疹	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Influenza	インフルエンザ	11 (3.3)	10 (3.0)	4 (1.2)	3 (15.0)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14 (4.2)	9 (2.7)	6 (1.8)	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	8 (2.4)	2 (0.6)	6 (1.8)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Oral herpes	口腔ヘルペス	4 (1.2)	1 (0.3)	0	2 (10.0)	1 (4.8)	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (1.2)	6 (1.8)	3 (0.9)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Pneumonia	肺炎	47 (14.2)	33 (9.9)	32 (9.6)	2 (10.0)	2 (9.5)	5 (18.5)
Tinea pedis	足部白癬	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	24 (7.3)	12 (3.6)	20 (6.0)	2 (10.0)	1 (4.8)	2 (7.4)
Urinary tract infection	尿路感染	17 (5.2)	14 (4.2)	16 (4.8)	0	0	1 (3.7)
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）						
Colon cancer	結腸癌	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	164 (49.7)	151 (45.2)	163 (48.9)	6 (30.0)	6 (28.6)	11 (40.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	10 (3.0)	7 (2.1)	5 (1.5)	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (14.8)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0

表 2.1　　主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Leukopenia	白血球減少症	42 (12.7)	33 (9.9)	39 (11.7)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Neutropenia	好中球減少症	99 (30.0)	79 (23.7)	78 (23.4)	0	1 (4.8)	3 (11.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	60 (18.2)	43 (12.9)	57 (17.1)	0	0	3 (11.1)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	7 (2.1)	4 (1.2)	0	2 (10.0)	3 (14.3)	0
Cushingoid	クッシング様症状	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	19 (5.8)	20 (6.0)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	4 (1.2)	2 (0.6)	0	3 (15.0)	1 (4.8)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	39 (11.8)	21 (6.3)	4 (1.2)	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	93 (28.2)	72 (21.6)	82 (24.6)	9 (45.0)	11 (52.4)	12 (44.4)
Dehydration	脱水	13 (3.9)	10 (3.0)	5 (1.5)	1 (5.0)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	4 (1.2)	3 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	19 (5.8)	21 (6.3)	13 (3.9)	0	3 (14.3)	2 (7.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (2.1)	15 (4.5)	9 (2.7)	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	12 (3.6)	9 (2.7)	6 (1.8)	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Hypokalaemia	低カリウム血症	27 (8.2)	12 (3.6)	14 (4.2)	1 (5.0)	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	11 (3.3)	16 (4.8)	19 (5.7)	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)
Psychiatric disorders	精神障害						
Anxiety	不安	10 (3.0)	8 (2.4)	6 (1.8)	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Delirium	譫妄	5 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	0
Insomnia	不眠症	26 (7.9)	40 (12.0)	29 (8.7)	3 (15.0)	4 (19.0)	7 (25.9)
Nervous system disorders	神経系障害						

表 2.1　　主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Dizziness	浮動性めまい	22 (6.7)	22 (6.6)	9 (2.7)	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Dysgeusia	味覚不全	10 (3.0)	9 (2.7)	7 (2.1)	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)
Headache	頭痛	37 (11.2)	23 (6.9)	25 (7.5)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	7 (2.1)	11 (3.3)	15 (4.5)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.8)	9 (2.7)	8 (2.4)	3 (15.0)	4 (19.0)	4 (14.8)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	4 (1.2)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Presyncope	失神寸前の状態	2 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (10.0)	0	0
Seizure	痙攣発作	4 (1.2)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Somnolence	傾眠	6 (1.8)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Syncope	失神	4 (1.2)	5 (1.5)	4 (1.2)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Eye disorders	眼障害						
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Glaucoma	緑内障	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Meibomianitis	瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Tinnitus	耳鳴	5 (1.5)	2 (0.6)	5 (1.5)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Vascular disorders	血管障害						
Embolism	塞栓症	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (10.0)	0	0
Hypertension	高血圧	20 (6.1)	9 (2.7)	6 (1.8)	1 (5.0)	0	0

表 2.1 主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	33 (10.0)	38 (11.4)	22 (6.6)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Dyspnoea	呼吸困難	32 (9.7)	30 (9.0)	26 (7.8)	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)
Epistaxis	鼻出血	8 (2.4)	10 (3.0)	9 (2.7)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Haemoptysis	喀血	12 (3.6)	20 (6.0)	20 (6.0)	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	12 (3.6)	10 (3.0)	14 (4.2)	4 (20.0)	2 (9.5)	7 (25.9)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	9 (2.7)	5 (1.5)	6 (1.8)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Pneumonitis	肺臓炎	13 (3.9)	13 (3.9)	1 (0.3)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Pneumothorax	気胸	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	11 (3.3)	19 (5.7)	9 (2.7)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Abdominal pain	腹痛	19 (5.8)	16 (4.8)	10 (3.0)	1 (5.0)	0	0
Colitis	大腸炎	14 (4.2)	4 (1.2)	0	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Constipation	便秘	63 (19.1)	72 (21.6)	79 (23.7)	9 (45.0)	13 (61.9)	19 (70.4)
Diarrhoea	下痢	71 (21.5)	60 (18.0)	51 (15.3)	7 (35.0)	4 (19.0)	6 (22.2)
Dyspepsia	消化不良	12 (3.6)	13 (3.9)	10 (3.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Enterocolitis	腸炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	11 (3.3)	9 (2.7)	7 (2.1)	0	2 (9.5)	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Nausea	悪心	137 (41.5)	121 (36.2)	122 (36.6)	11 (55.0)	11 (52.4)	15 (55.6)
Odynophagia	嚥下痛	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Stomatitis	口内炎	17 (5.2)	20 (6.0)	16 (4.8)	3 (15.0)	8 (38.1)	5 (18.5)

表 2.1　　主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Vomiting	嘔吐	60 (18.2)	52 (15.6)	45 (13.5)	4 (20.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholangitis	胆管炎	0	2 (0.6)	0	0	2 (9.5)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Alopecia	脱毛症	33 (10.0)	36 (10.8)	20 (6.0)	6 (30.0)	5 (23.8)	2 (7.4)
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.6)	9 (2.7)	2 (0.6)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (1.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (10.0)	0	2 (7.4)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Drug eruption	薬疹	2 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (10.0)	0	1 (3.7)
Dry skin	皮膚乾燥	14 (4.2)	12 (3.6)	7 (2.1)	3 (15.0)	3 (14.3)	2 (7.4)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Eczema	湿疹	7 (2.1)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (10.0)	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (0.6)	0	0	2 (10.0)	0	0
Miliaria	汗疹	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Pruritus	そう痒症	36 (10.9)	30 (9.0)	15 (4.5)	2 (10.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
Rash	発疹	64 (19.4)	47 (14.1)	22 (6.6)	6 (30.0)	6 (28.6)	2 (7.4)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	8 (2.4)	4 (1.2)	7 (2.1)	1 (5.0)	0	3 (11.1)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	3 (11.1)

表 2.1 主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	2 (0.6)	0	0	2 (10.0)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Arthralgia	関節痛	41 (12.4)	29 (8.7)	21 (6.3)	3 (15.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
Arthritis	関節炎	3 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Back pain	背部痛	25 (7.6)	18 (5.4)	15 (4.5)	3 (15.0)	1 (4.8)	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	7 (2.1)	3 (0.9)	4 (1.2)	2 (10.0)	0	1 (3.7)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	18 (5.5)	9 (2.7)	21 (6.3)	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	14 (4.2)	15 (4.5)	9 (2.7)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
Myositis	筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.6)	3 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0
Pain in extremity	四肢痛	17 (5.2)	8 (2.4)	8 (2.4)	2 (10.0)	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	2 (0.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	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	56 (17.0)	33 (9.9)	41 (12.3)	0	0	0
Fatigue	疲労	81 (24.5)	81 (24.3)	74 (22.2)	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (7.4)
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (0.3)	3 (0.9)	0	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Malaise	倦怠感	9 (2.7)	15 (4.5)	6 (1.8)	5 (25.0)	9 (42.9)	3 (11.1)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	17 (5.2)	11 (3.3)	6 (1.8)	0	0	0

表 2.1　　主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Oedema	浮腫	2 (0.6)	5 (1.5)	4 (1.2)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	27 (8.2)	23 (6.9)	30 (9.0)	4 (20.0)	2 (9.5)	2 (7.4)
Pyrexia	発熱	53 (16.1)	31 (9.3)	23 (6.9)	7 (35.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
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	46 (13.9)	45 (13.5)	44 (13.2)	0	3 (14.3)	3 (11.1)
Amylase increased	アミラーゼ増加	28 (8.5)	24 (7.2)	16 (4.8)	1 (5.0)	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	42 (12.7)	39 (11.7)	38 (11.4)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	11 (3.3)	10 (3.0)	4 (1.2)	0	2 (9.5)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	21 (6.4)	12 (3.6)	12 (3.6)	0	0	3 (11.1)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (1.2)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	0
Cortisol decreased	コルチゾール減少	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (5.5)	17 (5.1)	11 (3.3)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	21 (6.4)	12 (3.6)	7 (2.1)	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	39 (11.8)	46 (13.8)	59 (17.7)	6 (30.0)	5 (23.8)	7 (25.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	24 (7.3)	21 (6.3)	30 (9.0)	3 (15.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
Weight decreased	体重減少	23 (7.0)	29 (8.7)	20 (6.0)	0	2 (9.5)	1 (3.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	24 (7.3)	21 (6.3)	27 (8.1)	5 (25.0)	3 (14.3)	4 (14.8)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症						
Contusion	挫傷	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Fall	転倒	4 (1.2)	5 (1.5)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	1 (3.7)

表 2.1　　主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	12 (3.6)	7 (2.1)	5 (1.5)	3 (15.0)	2 (9.5)	1 (3.7)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	2 (0.6)	0	0	1 (5.0)	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy
Summary includes AEs with frequency of PT >= 5% on any arm.

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with any causally related AE	Patients with any causally related AE	306 (92.7)	296 (88.6)	298 (89.5)	20 (100.0)	21 (100.0)	27 (100.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Oral herpes	口腔ヘルペス	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Pneumonia	肺炎	12 (3.6)	7 (2.1)	11 (3.3)	0	1 (4.8)	4 (14.8)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	144 (43.6)	122 (36.5)	145 (43.5)	6 (30.0)	6 (28.6)	10 (37.0)

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	10 (3.0)	7 (2.1)	5 (1.5)	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (14.8)
Leukopenia	白血球減少症	42 (12.7)	28 (8.4)	36 (10.8)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Neutropenia	好中球減少症	96 (29.1)	74 (22.2)	75 (22.5)	0	1 (4.8)	3 (11.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	53 (16.1)	39 (11.7)	53 (15.9)	0	0	3 (11.1)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	6 (1.8)	4 (1.2)	0	2 (10.0)	3 (14.3)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	17 (5.2)	18 (5.4)	0	1 (5.0)	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	4 (1.2)	2 (0.6)	0	3 (15.0)	1 (4.8)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	35 (10.6)	16 (4.8)	3 (0.9)	2 (10.0)	3 (14.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	69 (20.9)	56 (16.8)	70 (21.0)	8 (40.0)	10 (47.6)	12 (44.4)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	7 (2.1)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害						
Dysgeusia	味覚不全	9 (2.7)	9 (2.7)	7 (2.1)	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	6 (1.8)	9 (2.7)	14 (4.2)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.5)	9 (2.7)	7 (2.1)	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Tinnitus	耳鳴	3 (0.9)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Hiccups	しゃっくり	8 (2.4)	3 (0.9)	14 (4.2)	3 (15.0)	1 (4.8)	7 (25.9)

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	12 (3.6)	11 (3.3)	1 (0.3)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Colitis	大腸炎	14 (4.2)	4 (1.2)	0	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Constipation	便秘	27 (8.2)	33 (9.9)	49 (14.7)	7 (35.0)	10 (47.6)	16 (59.3)
Diarrhoea	下痢	46 (13.9)	34 (10.2)	35 (10.5)	3 (15.0)	0	6 (22.2)
Enterocolitis	腸炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Nausea	悪心	124 (37.6)	104 (31.1)	115 (34.5)	10 (50.0)	11 (52.4)	15 (55.6)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Stomatitis	口内炎	14 (4.2)	19 (5.7)	14 (4.2)	3 (15.0)	8 (38.1)	5 (18.5)
Vomiting	嘔吐	47 (14.2)	39 (11.7)	40 (12.0)	3 (15.0)	1 (4.8)	6 (22.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Alopecia	脱毛症	31 (9.4)	35 (10.5)	20 (6.0)	6 (30.0)	5 (23.8)	2 (7.4)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	2 (7.4)
Drug eruption	薬疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Dry skin	皮膚乾燥	9 (2.7)	5 (1.5)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Pruritus	そう痒症	29 (8.8)	17 (5.1)	5 (1.5)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Rash	発疹	52 (15.8)	39 (11.7)	10 (3.0)	5 (25.0)	5 (23.8)	2 (7.4)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	7 (2.1)	3 (0.9)	6 (1.8)	1 (5.0)	0	3 (11.1)

表 2.2 治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1 (0.3)	0	0	1 (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	13 (3.9)	6 (1.8)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	0
Arthritis	関節炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Muscular weakness	筋力低下	4 (1.2)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0
Myositis	筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (0.6)	0	0	1 (5.0)	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	41 (12.4)	20 (6.0)	26 (7.8)	0	0	0
Fatigue	疲労	65 (19.7)	67 (20.1)	62 (18.6)	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (7.4)
Malaise	倦怠感	7 (2.1)	11 (3.3)	6 (1.8)	5 (25.0)	8 (38.1)	3 (11.1)
Oedema	浮腫	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (4.8)	2 (7.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	12 (3.6)	8 (2.4)	12 (3.6)	3 (15.0)	1 (4.8)	2 (7.4)
Pyrexia	発熱	20 (6.1)	6 (1.8)	3 (0.9)	5 (25.0)	1 (4.8)	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	34 (10.3)	40 (12.0)	41 (12.3)	0	3 (14.3)	3 (11.1)
Amylase increased	アミラーゼ増加	20 (6.1)	17 (5.1)	11 (3.3)	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	32 (9.7)	34 (10.2)	31 (9.3)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.5)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	2 (9.5)	0

表 2.2　　治験薬との関連性ありと判断された主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	13 (3.9)	7 (2.1)	5 (1.5)	0	0	3 (11.1)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	35 (10.6)	42 (12.6)	57 (17.1)	6 (30.0)	5 (23.8)	7 (25.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	18 (5.5)	18 (5.4)	28 (8.4)	3 (15.0)	2 (9.5)	6 (22.2)
Weight decreased	体重減少	8 (2.4)	16 (4.8)	11 (3.3)	0	2 (9.5)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	22 (6.7)	21 (6.3)	27 (8.1)	5 (25.0)	3 (14.3)	4 (14.8)
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	10 (3.0)	5 (1.5)	5 (1.5)	2 (10.0)	2 (9.5)	1 (3.7)

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy
Summary includes AEs with frequency of PT >= 5% on any arm.

2.7.4.7.3　CTCAE Grade 別の有害事象

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	321 (97.3)	217 (65.8)	321 (96.1)	217 (65.0)	320 (96.1)	202 (60.7)	20 (100.0)	14 (70.0)	21 (100.0)	14 (66.7)	27 (100.0)	19 (70.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症												
Abdominal sepsis	腹部敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abscess	膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abscess oral	口腔膿瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Acute hepatitis B	急性Ｂ型肝炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	肛門膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anorectal infection	肛門直腸感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arthritis bacterial	細菌性関節炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Aspergillus infection	アスペルギルス感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Bacteraemia	菌血症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacteriuria	細菌尿	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blister infected	感染性水疱	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	11 (3.3)	2 (0.6)	7 (2.1)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (14.3)	0	0	0
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchopulmonary aspergillosis	気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
COVID-19 pneumonia	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Candida pneumonia	カンジダ性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Carbuncle	よう	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Chikungunya virus infection	チクングニヤウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Clostridial infection	クロストリジウム感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	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 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	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)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	6 (1.8)	0	10 (3.0)	0	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	3 (0.9)	0	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Cytomegalovirus colitis	サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dengue fever	デング熱	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea infectious	感染性下痢	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Disseminated tuberculosis	播種性結核	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Empyema	蓄膿	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Encephalitis	脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Encephalitis viral	ウイルス性脳炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Epididymitis	精巣上体炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Escherichia infection	大腸菌感染	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	3 (0.9)	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (10.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Gastrointestinal infection	消化管感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Hepatitis C	C型肝炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes ophthalmic	ヘルペス眼感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	5 (1.5)	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Infection	感染	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	11 (3.3)	0	10 (3.0)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	3 (15.0)	0	0	0	0	0
Joint abscess	関節膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Labyrinthitis	迷路炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laryngitis fungal	真菌性喉頭炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	9 (2.7)	1 (0.3)	4 (1.2)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Lung abscess	肺膿瘍	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Mastoiditis	乳様突起炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nail infection	爪感染	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14 (4.2)	0	9 (2.7)	0	6 (1.8)	1 (0.3)	2 (10.0)	0	4 (19.0)	0	1 (3.7)	0
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Nosocomial infection	院内感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Omphalitis	臍炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Onychomycosis	爪真菌症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	8 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	6 (1.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Oral herpes	口腔ヘルペス	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (10.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Orchitis	精巣炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteomyelitis	骨髄炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media acute	急性中耳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paronychia	爪囲炎	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Periodontitis	歯周炎	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Perirectal abscess	直腸周囲膿瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (1.2)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	0	0	0
Pleural infection	胸膜感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	47 (14.2)	30 (9.1)	33 (9.9)	22 (6.6)	32 (9.6)	17 (5.1)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	1 (4.8)	5 (18.5)	3 (11.1)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Pneumonia klebsiella	クレブシエラ菌性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Postoperative wound infection	術後創感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary sepsis	肺敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyuria	膿尿	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	8 (2.4)	3 (0.9)	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	9 (2.7)	0	10 (3.0)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	11 (3.3)	0	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	6 (1.8)	5 (1.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (0.9)	0	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Soft tissue infection	軟部組織感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Tinea pedis	足部白癬	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Tinea versicolour	癜風	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Tracheitis	気管炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Tracheobronchitis	気管気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tuberculosis	結核	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	24 (7.3)	0	12 (3.6)	0	20 (6.0)	2 (0.6)	2 (10.0)	0	1 (4.8)	0	2 (7.4)	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Urethritis	尿道炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	17 (5.2)	2 (0.6)	14 (4.2)	2 (0.6)	16 (4.8)	3 (0.9)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Urinary tract infection fungal	真菌性尿路感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Varicella zoster virus infection	水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular device infection	血管デバイス感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Viral pharyngitis	ウイルス性咽頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wound infection	創傷感染	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and	良性、悪性および詳細不明												

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
unspecified (incl cysts and polyps)	の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
Cancer fatigue	癌疲労	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cancer pain	癌疼痛	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Colon adenoma	大腸腺腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Colon cancer	結腸癌	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Cutaneous T-cell lymphoma	皮膚Ｔ細胞性リンパ腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid naevus	眼瞼母斑	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metastases to central nervous system	中枢神経系転移	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Metastases to skin	皮膚転移	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neuroendocrine carcinoma metastatic	遠隔転移を伴う神経内分泌癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rectal cancer	直腸癌	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Tumour associated fever	腫瘍熱	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害												
Anaemia	貧血	164 (49.7)	68 (20.6)	151 (45.2)	59 (17.7)	163 (48.9)	75 (22.5)	6 (30.0)	5 (25.0)	6 (28.6)	3 (14.3)	11 (40.7)	7 (25.9)
Blood loss anaemia	失血性貧血	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cytopenia	血球減少症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	10 (3.0)	8 (2.4)	7 (2.1)	7 (2.1)	5 (1.5)	4 (1.2)	3 (15.0)	3 (15.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	4 (14.8)	3 (11.1)
Granulocytopenia	顆粒球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Haemolysis	溶血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperchromasia	高色素血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypercoagulation	凝固亢進	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	6 (1.8)	0	6 (1.8)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	42 (12.7)	9 (2.7)	33 (9.9)	8 (2.4)	39 (11.7)	12 (3.6)	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (3.7)	1 (3.7)
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	99 (30.0)	56 (17.0)	79 (23.7)	46 (13.8)	78 (23.4)	41 (12.3)	0	0	1 (4.8)	0	3 (11.1)	3 (11.1)

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Neutrophilia	好中球増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	6 (1.8)	2 (0.6)	7 (2.1)	6 (1.8)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Secondary thrombocytosis	続発性血小板増加症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	60 (18.2)	18 (5.5)	43 (12.9)	16 (4.8)	57 (17.1)	17 (5.1)	0	0	0	0	3 (11.1)	2 (7.4)
Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytosis	血小板増加症	10 (3.0)	0	7 (2.1)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害												
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Contrast media reaction	造影剤反応	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Iodine allergy	ヨウ素アレルギー	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	季節性アレルギー	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害												
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	7 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	2 (10.0)	2 (10.0)	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0
Androgen deficiency	アンドロゲン欠乏症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cushingoid	クッシング様症状	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Diabetes insipidus	尿崩症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Glucocorticoid deficiency	グルココルチコイド欠乏症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperparathyroidism	副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	19 (5.8)	0	20 (6.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	39 (11.8)	0	21 (6.3)	0	4 (1.2)	0	2 (10.0)	0	4 (19.0)	0	1 (3.7)	0
Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害												
Cachexia	悪液質	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Decreased appetite	食欲減退	93 (28.2)	5 (1.5)	72 (21.6)	2 (0.6)	82 (24.6)	4 (1.2)	9 (45.0)	0	11 (52.4)	0	12 (44.4)	4 (14.8)
Dehydration	脱水	13 (3.9)	3 (0.9)	10 (3.0)	2 (0.6)	5 (1.5)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	4 (1.2)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Fluid overload	水分過負荷	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Folate deficiency	葉酸欠乏	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	耐糖能障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gout	痛風	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	5 (1.5)	2 (0.6)	6 (1.8)	2 (0.6)	6 (1.8)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	19 (5.8)	4 (1.2)	21 (6.3)	7 (2.1)	13 (3.9)	4 (1.2)	0	0	3 (14.3)	1 (4.8)	2 (7.4)	2 (7.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (2.1)	0	15 (4.5)	5 (1.5)	9 (2.7)	3 (0.9)	2 (10.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (3.7)	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperphosphataemia	高リン酸塩血症	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperproteinaemia	高蛋白血症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	0	0	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	12 (3.6)	2 (0.6)	9 (2.7)	2 (0.6)	6 (1.8)	2 (0.6)	2 (10.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (3.7)	1 (3.7)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3 (0.9)	0	14 (4.2)	4 (1.2)	6 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Hypochloraemia	低クロール血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	5 (1.5)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	27 (8.2)	7 (2.1)	12 (3.6)	5 (1.5)	14 (4.2)	6 (1.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	15 (4.5)	3 (0.9)	8 (2.4)	1 (0.3)	10 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	11 (3.3)	6 (1.8)	16 (4.8)	7 (2.1)	19 (5.7)	12 (3.6)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (11.1)	3 (11.1)
Hypophagia	過小食	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン酸血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypovolaemia	血液量減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Magnesium deficiency	マグネシウム欠乏	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Obesity	肥満	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンＤ欠乏	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin K deficiency	ビタミンＫ欠乏	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害												
Adjustment disorder	適応障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Affect lability	感情不安定	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Agitation	激越	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	10 (3.0)	0	8 (2.4)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Completed suicide	自殺既遂	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Delirium	譫妄	5 (1.5)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Depressed mood	抑うつ気分	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	9 (2.7)	1 (0.3)	6 (1.8)	1 (0.3)	5 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Disorientation	失見当識	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Hallucination	幻覚	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Initial insomnia	初期不眠症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	26 (7.9)	0	40 (12.0)	0	29 (8.7)	0	3 (15.0)	0	4 (19.0)	0	7 (25.9)	0
Irritability	易刺激性	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mood swings	気分動揺	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Stress	ストレス	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suicide attempt	自殺企図	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害												
Acrodynia	肢端疼痛症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Altered state of consciousness	意識変容状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amnesia	健忘	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Anosmia	無嗅覚	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Carotid arteriosclerosis	頚動脈硬化症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	3 (0.9)	0	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Coordination abnormal	協調運動異常	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	22 (6.7)	0	22 (6.6)	1 (0.3)	9 (2.7)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Dysaesthesia	異常感覚	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Dysdiadochokinesis	反復拮抗運動不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Dysgeusia	味覚不全	10 (3.0)	0	9 (2.7)	0	7 (2.1)	0	3 (15.0)	0	4 (19.0)	0	3 (11.1)	0
Embolic cerebral infarction	塞栓性脳梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Encephalopathy	脳症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Facial nerve disorder	顔面神経障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Facial spasm	顔面痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Generalised tonic-clonic seizure	全身性強直性間代性発作	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	37 (11.2)	0	23 (6.9)	0	25 (7.5)	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0	2 (7.4)	0
Hemiparesis	不全片麻痺	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemiplegia	片麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hydrocephalus	水頭症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Hypersomnia	過眠症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukoencephalopathy	白質脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of consciousness	意識消失	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Memory impairment	記憶障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Neurologic neglect syndrome	神経学的無視症候群	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	7 (2.1)	0	11 (3.3)	0	15 (4.5)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	10 (3.0)	0	12 (3.6)	0	7 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Paraparesis	不全対麻痺	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.8)	0	9 (2.7)	1 (0.3)	8 (2.4)	1 (0.3)	3 (15.0)	0	4 (19.0)	0	4 (14.8)	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	4 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Polyneuropathy in malignant disease	悪性疾患に伴う多発ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Presyncope	失神寸前の状態	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0	0	0
Psychomotor hyperactivity	精神運動亢進	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Restless legs syndrome	下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Seizure	痙攣発作	4 (1.2)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Somnolence	傾眠	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Spinal cord disorder	脊髄障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Status epilepticus	てんかん重積状態	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Syncope	失神	4 (1.2)	3 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.3)	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Taste disorder	味覚障害	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Vascular encephalopathy	血管性脳症	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害												
Amaurosis fugax	一過性黒内障	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blindness cortical	皮質盲	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Conjunctival pallor	結膜蒼白	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Diabetic retinopathy	糖尿病網膜症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diplopia	複視	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	6 (1.8)	0	4 (1.2)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorder	眼の障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye irritation	眼刺激	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Eye oedema	眼球浮腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid function disorder	眼瞼機能障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	3 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Keratitis	角膜炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	12 (3.6)	0	6 (1.8)	0	6 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
Macular degeneration	黄斑変性	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Macular detachment	黄斑剥離	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Macular fibrosis	黄斑線維症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meibomianitis	瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Ocular discomfort	眼部不快感	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ocular hyperaemia	眼充血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Open angle glaucoma	開放隅角緑内障	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Periorbital oedema	眼窩周囲浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Photopsia	光視症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling of eyelid	眼瞼腫脹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Visual acuity reduced	視力低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Xerophthalmia	眼球乾燥症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害												
Deafness	難聴	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Deafness bilateral	両耳難聴	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Deafness neurosensory	感音性難聴	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	1 (0.3)	0	0	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	5 (1.5)	0	2 (0.6)	0	5 (1.5)	0	1 (5.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
Vertigo	回転性めまい	4 (1.2)	0	6 (1.8)	0	7 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害												
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.2)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	5 (1.5)	2 (0.6)	5 (1.5)	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrial tachycardia	心房頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Autoimmune myocarditis	自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Bundle branch block left	左脚ブロック	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac arrest	心停止	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	5 (1.5)	2 (0.6)	0	0	4 (1.2)	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Cardiac tamponade	心タンポナーデ	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiopulmonary failure	心肺不全	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Cardiovascular disorder	心血管障害	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Coronary artery disease	冠動脈疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Metabolic cardiomyopathy	代謝性心筋症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial fibrosis	心筋線維症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Myocardial ischaemia	心筋虚血	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Pericarditis	心膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Right ventricular failure	右室不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Tachyarrhythmia	頻脈性不整脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	5 (1.5)	0	7 (2.1)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular fibrillation	心室細動	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害												
Aortic arteriosclerosis	大動脈硬化症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arterial thrombosis	動脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood pressure fluctuation	血圧変動	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brachiocephalic vein thrombosis	腕頭静脈血栓症	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Cyanosis	チアノーゼ	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	6 (1.8)	3 (0.9)	5 (1.5)	0	5 (1.5)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Embolism	塞栓症	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Flushing	潮紅	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haematoma	血腫	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperaemia	充血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	20 (6.1)	8 (2.4)	9 (2.7)	2 (0.6)	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypertensive crisis	高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	11 (3.3)	0	10 (3.0)	2 (0.6)	6 (1.8)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Intermittent claudication	間欠性跛行	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Orthostatic hypertension	起立性高血圧	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	2 (0.6)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral artery occlusion	末梢動脈閉塞	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral coldness	末梢冷感	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral ischaemia	末梢性虚血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral venous disease	末梢静脈疾患	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	2 (0.6)	0	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Shock	ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Shock haemorrhagic	出血性ショック	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Superior vena cava syndrome	上大静脈症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis superficial	表在性血栓性静脈炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular pain	血管痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Vasculitis	血管炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vein disorder	静脈障害	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害												
Asthma	喘息	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Atelectasis	無気肺	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Bronchial obstruction	気管支閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Bronchitis chronic	慢性気管支炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Bronchopleural fistula	気管支胸膜瘻	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Bronchospasm	気管支痙攣	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Catarrh	カタル	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Choking	息詰まり	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	11 (3.3)	3 (0.9)	9 (2.7)	2 (0.6)	9 (2.7)	5 (1.5)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Cough	咳嗽	33 (10.0)	0	38 (11.4)	0	22 (6.6)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
Dysphonia	発声障害	8 (2.4)	0	8 (2.4)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	32 (9.7)	3 (0.9)	30 (9.0)	1 (0.3)	26 (7.8)	5 (1.5)	2 (10.0)	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	7 (2.1)	0	7 (2.1)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	8 (2.4)	0	10 (3.0)	1 (0.3)	9 (2.7)	0	2 (10.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	12 (3.6)	1 (0.3)	20 (6.0)	3 (0.9)	20 (6.0)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	12 (3.6)	0	10 (3.0)	0	14 (4.2)	0	4 (20.0)	0	2 (9.5)	0	7 (25.9)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Laryngeal oedema	喉頭浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Laryngeal pain	喉頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Lung infiltration	肺浸潤	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal discomfort	鼻部不快感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal dryness	鼻乾燥	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal inflammation	鼻の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasal septum deviation	鼻中隔弯曲	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	9 (2.7)	0	5 (1.5)	0	6 (1.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
Oropharyngeal swelling	口腔咽頭腫脹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Painful respiration	呼吸時疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0	5 (1.5)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Pleuritic pain	胸膜痛	0	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Pneumonitis	肺臓炎	13 (3.9)	5 (1.5)	13 (3.9)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (9.5)	0	0	0
Pneumothorax	気胸	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	11 (3.3)	0	19 (5.7)	0	9 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary artery thrombosis	肺動脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	8 (2.4)	4 (1.2)	6 (1.8)	5 (1.5)	12 (3.6)	9 (2.7)	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Pulmonary haemorrhage	肺出血	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0
Pulmonary oedema	肺水腫	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Reflux laryngitis	逆流性喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiration abnormal	呼吸異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Rhinalgia	鼻痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Rhinorrhoea	鼻漏	7 (2.1)	0	6 (1.8)	0	5 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Sleep apnoea syndrome	睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Snoring	いびき	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Sulcus vocalis	声帯溝症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Throat irritation	咽喉刺激感	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害												
Abdominal discomfort	腹部不快感	4 (1.2)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	5 (1.5)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	19 (5.8)	0	16 (4.8)	0	10 (3.0)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (0.3)	0	5 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (1.5)	0	13 (3.9)	2 (0.6)	6 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Acid peptic disease	酸消化性障害	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Angular cheilitis	口角口唇炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Anorectal discomfort	肛門直腸不快感	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Aphthous ulcer	アフタ性潰瘍	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Ascites	腹水	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Breath odour	呼気臭	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	14 (4.2)	5 (1.5)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Constipation	便秘	63 (19.1)	0	72 (21.6)	0	79 (23.7)	2 (0.6)	9 (45.0)	0	13 (61.9)	0	19 (70.4)	1 (3.7)
Dental caries	齲歯	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	下痢	71 (21.5)	5 (1.5)	60 (18.0)	5 (1.5)	51 (15.3)	5 (1.5)	7 (35.0)	1 (5.0)	4 (19.0)	0	6 (22.2)	1 (3.7)

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Diverticular perforation	憩室穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Diverticulum	憩室	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diverticulum intestinal	腸憩室	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	7 (2.1)	0	8 (2.4)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Duodenal ulcer haemorrhage	出血性十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyschezia	排便困難	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	12 (3.6)	0	13 (3.9)	0	10 (3.0)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	5 (1.5)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	5 (1.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Enteritis	小腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Eructation	おくび	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Faecaloma	糞塊	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (0.3)	0	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastric ulcer haemorrhage	出血性胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Gastric ulcer perforation	穿孔性胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastritis	胃炎	7 (2.1)	0	8 (2.4)	0	7 (2.1)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Gastritis erosive	びらん性胃炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal inflammation	胃腸の炎症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal mucosa hyperaemia	胃腸粘膜充血	0	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal pain	消化器痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	11 (3.3)	0	9 (2.7)	0	7 (2.1)	0	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Glossitis	舌炎	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Glossodynia	舌痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0	6 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperaesthesia teeth	歯の知覚過敏	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Impaired gastric emptying	胃排出不全	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intestinal mass	腸管腫瘤	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lip pain	口唇痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loose tooth	弛緩歯	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Melaena	メレナ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesenteric vein thrombosis	腸間膜静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	5 (1.5)	0	6 (1.8)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	137 (41.5)	6 (1.8)	121 (36.2)	2 (0.6)	122 (36.6)	7 (2.1)	11 (55.0)	0	11 (52.4)	0	15 (55.6)	2 (7.4)
Obstruction gastric	胃閉塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Odynophagia	嚥下痛	3 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Oesophageal dilatation	食道拡張	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Oesophageal obstruction	食道閉塞症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oesophageal spasm	食道痙攣	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oesophageal stenosis	食道狭窄	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Oral blood blister	口腔血性水疱	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oral dysaesthesia	口腔知覚不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Oral pain	口腔内痛	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	6 (1.8)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Pancreatitis chronic	慢性膵炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Salivary gland calculus	唾液腺結石	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivary hypersecretion	流涎過多	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	17 (5.2)	0	20 (6.0)	0	16 (4.8)	1 (0.3)	3 (15.0)	0	8 (38.1)	0	5 (18.5)	0
Tongue ulceration	舌潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Toothache	歯痛	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Vomiting	嘔吐	60 (18.2)	4 (1.2)	52 (15.6)	4 (1.2)	45 (13.5)	5 (1.5)	4 (20.0)	0	2 (9.5)	0	6 (22.2)	1 (3.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害												
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Biliary colic	胆道仙痛	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Hepatic haematoma	肝血腫	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic infarction	肝梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Hepatic vein thrombosis	肝静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis	肝炎	7 (2.1)	1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis alcoholic	アルコール性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Jaundice	黄疸	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害												
Acne	ざ瘡	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Actinic keratosis	光線角化症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Alopecia	脱毛症	33 (10.0)	0	36 (10.8)	0	20 (6.0)	0	6 (30.0)	0	5 (23.8)	0	2 (7.4)	0
Chloasma	肝斑	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cold sweat	冷汗	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Decubitus ulcer	褥瘡性潰瘍	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.6)	0	9 (2.7)	0	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (1.8)	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	2 (10.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	1 (3.7)	0
Dry skin	皮膚乾燥	14 (4.2)	0	12 (3.6)	0	7 (2.1)	0	3 (15.0)	0	3 (14.3)	0	2 (7.4)	0
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Ecchymosis	斑状出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	7 (2.1)	0	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Haemorrhage subcutaneous	皮下出血	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Neurodermatitis	神経皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Onychoclasis	爪破損	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	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	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Papule	丘疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pemphigoid	類天疱瘡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Pruritus	そう痒症	36 (10.9)	0	30 (9.0)	0	15 (4.5)	0	2 (10.0)	0	3 (14.3)	0	1 (3.7)	0
Psoriasis	乾癬	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	64 (19.4)	4 (1.2)	47 (14.1)	4 (1.2)	22 (6.6)	0	6 (30.0)	1 (5.0)	6 (28.6)	0	2 (7.4)	0
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	8 (2.4)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	7 (2.1)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	3 (11.1)	0
Rash papular	丘疹性皮疹	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash vesicular	小水疱性皮疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin atrophy	皮膚萎縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	皮膚灼熱感	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin depigmentation	皮膚色素脱失	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin discolouration	皮膚変色	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Skin disorder	皮膚障害	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	5 (1.5)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	5 (1.5)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hypopigmentation	皮膚色素減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (11.1)	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Subacute cutaneous lupus erythematosus	亜急性皮膚エリテマトーデス	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Vitiligo	尋常性白斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Xeroderma	乾皮症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	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	41 (12.4)	1 (0.3)	29 (8.7)	4 (1.2)	21 (6.3)	1 (0.3)	3 (15.0)	0	3 (14.3)	0	1 (3.7)	0
Arthritis	関節炎	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Back pain	背部痛	25 (7.6)	0	18 (5.4)	1 (0.3)	15 (4.5)	0	3 (15.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Bone pain	骨痛	5 (1.5)	0	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Coccydynia	尾骨痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Foot deformity	足変形	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Groin pain	鼠径部痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypercreatinaemia	高クレアチン血症	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Joint stiffness	関節硬直	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Limb mass	四肢腫瘤	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mandibular mass	下顎腫瘤	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Muscle contracture	筋拘縮	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	7 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	4 (1.2)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	1 (3.7)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	18 (5.5)	0	9 (2.7)	0	21 (6.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	4 (1.2)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Myalgia	筋肉痛	14 (4.2)	0	15 (4.5)	0	9 (2.7)	0	0	0	1 (4.8)	0	2 (7.4)	0
Myositis	筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	8 (2.4)	1 (0.3)	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Osteochondrosis	骨端症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	17 (5.2)	0	8 (2.4)	0	8 (2.4)	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Plantar fasciitis	足底筋膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Polymyositis	多発性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Spinal pain	脊椎痛	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tendonitis	腱炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	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	8 (2.4)	6 (1.8)	6 (1.8)	4 (1.2)	7 (2.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Anuria	無尿	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubinuria	ビリルビン尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bladder mass	膀胱腫瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calculus urinary	尿路結石	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Cystitis noninfective	非感染性膀胱炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	5 (1.5)	0	7 (2.1)	0	7 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Glomerulonephritis	糸球体腎炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Glycosuria	糖尿	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	6 (1.8)	0	8 (2.4)	0	10 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertonic bladder	緊張性膀胱	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Incontinence	失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ketonuria	ケトン尿	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukocyturia	白血球尿	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Lower urinary tract symptoms	下部尿路症状	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nephritis	腎炎	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
Nephropathy	腎症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nephropathy toxic	中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oliguria	乏尿	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Paraneoplastic nephrotic syndrome	腫瘍随伴性ネフローゼ症候群	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Polyuria	多尿	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	9 (2.7)	0	12 (3.6)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Renal failure	腎不全	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Renal pain	腎臓痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary retention	尿閉	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Urinary tract pain	尿路痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urine abnormality	尿異常	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urine odour abnormal	尿臭異常	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害												

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	2 (0.6)	0	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Fibrocystic breast disease	線維嚢胞性乳腺疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Nipple pain	乳頭痛	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Ovarian cyst	卵巣嚢胞	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pelvic pain	骨盤痛	0	0	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Sexual dysfunction	性機能不全	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Uterine haemorrhage	子宮出血	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Vaginal discharge	腟分泌物	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal inflammation	外陰腟の炎症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害												
Phimosis	包茎	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urachal abnormality	尿膜管異常	1 (0.3)	0	0	0	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												
Administration site phlebitis	投与部位静脈炎	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Adverse drug reaction	医薬品副作用	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	無力症	56 (17.0)	12 (3.6)	33 (9.9)	5 (1.5)	41 (12.3)	8 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Axillary pain	腋窩痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac death	心臓死	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Catheter site ulcer	カテーテル留置部位潰瘍	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	3 (0.9)	0	4 (1.2)	2 (0.6)	5 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0	5 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Complication associated with device	医療機器関連合併症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	死亡	3 (0.9)	3 (0.9)	6 (1.8)	6 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Discomfort	不快感	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	6 (1.8)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (3.7)	0
Facial pain	顔面痛	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	81 (24.5)	8 (2.4)	81 (24.3)	12 (3.6)	74 (22.2)	9 (2.7)	1 (5.0)	0	3 (14.3)	0	2 (7.4)	0
Feeling cold	冷感	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Generalised oedema	全身性浮腫	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperthermia	高体温症	6 (1.8)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Illness	疾患	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Infusion site rash	注入部位発疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infusion site reaction	注入部位反応	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site pain	注射部位疼痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Malaise	倦怠感	9 (2.7)	0	15 (4.5)	0	6 (1.8)	0	5 (25.0)	0	9 (42.9)	0	3 (11.1)	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Mucosal dryness	粘膜乾燥	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	17 (5.2)	0	11 (3.3)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	7 (2.1)	0	10 (3.0)	1 (0.3)	9 (2.7)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Oedema	浮腫	2 (0.6)	0	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	0	0	1 (4.8)	0	2 (7.4)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	27 (8.2)	0	23 (6.9)	2 (0.6)	30 (9.0)	0	4 (20.0)	0	2 (9.5)	0	2 (7.4)	0
Pain	疼痛	5 (1.5)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Performance status decreased	活動状態低下	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pseudocyst	仮性嚢胞	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	53 (16.1)	0	31 (9.3)	0	23 (6.9)	0	7 (35.0)	0	3 (14.3)	0	1 (3.7)	0
Sudden death	突然死	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0
Swelling	腫脹	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Swelling face	顔面腫脹	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unevaluable event	評価不能の事象	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Xerosis	乾燥症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (13.9)	5 (1.5)	45 (13.5)	9 (2.7)	44 (13.2)	7 (2.1)	0	0	3 (14.3)	0	3 (11.1)	1 (3.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	28 (8.5)	12 (3.6)	24 (7.2)	8 (2.4)	16 (4.8)	6 (1.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	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	42 (12.7)	2 (0.6)	39 (11.7)	4 (1.2)	38 (11.4)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	11 (3.3)	3 (0.9)	10 (3.0)	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Blood bicarbonate decreased	血中重炭酸塩減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Blood bicarbonate increased	血中重炭酸塩増加	4 (1.2)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin decreased	血中ビリルビン減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	8 (2.4)	2 (0.6)	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Blood calcium decreased	血中カルシウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood calcium increased	血中カルシウム増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood chloride decreased	血中クロール減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatine increased	血中クレアチン増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	21 (6.4)	1 (0.3)	12 (3.6)	0	12 (3.6)	0	0	0	0	0	3 (11.1)	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	2 (0.6)	0	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	6 (1.8)	0	6 (1.8)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Blood potassium increased	血中カリウム増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	血圧上昇	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood pressure systolic decreased	収縮期血圧低下	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood sodium decreased	血中ナトリウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Blood sodium increased	血中ナトリウム増加	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.9)	0	6 (1.8)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.8)	0	7 (2.1)	0	4 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Body temperature increased	体温上昇	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Bronchial aspiration procedure	気管支吸引法	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein abnormal	Ｃ－反応性蛋白異常	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Cardiovascular examination abnormal	心血管検査異常	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clot retraction time prolonged	血餅退縮時間延長	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coagulation time prolonged	凝固時間延長	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coombs direct test positive	直接クームス試験陽性	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cortisol decreased	コルチゾール減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Creatinine renal clearance abnormal	腎クレアチニン・クリアランス異常	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	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	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase abnormal	γーグルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	18 (5.5)	5 (1.5)	17 (5.1)	5 (1.5)	11 (3.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Gastric pH decreased	胃内ｐＨ低下	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (0.6)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory marker increased	炎症マーカー上昇	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Lipase increased	リパーゼ増加	21 (6.4)	13 (3.9)	12 (3.6)	7 (2.1)	7 (2.1)	6 (1.8)	0	0	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
Liver scan abnormal	肝スキャン異常	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	39 (11.8)	25 (7.6)	46 (13.8)	25 (7.5)	59 (17.7)	25 (7.5)	6 (30.0)	5 (25.0)	5 (23.8)	5 (23.8)	7 (25.9)	5 (18.5)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Oxygen saturation decreased	酸素飽和度低下	0	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	24 (7.3)	9 (2.7)	21 (6.3)	11 (3.3)	30 (9.0)	17 (5.1)	3 (15.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	1 (4.8)	6 (22.2)	3 (11.1)
Platelet count increased	血小板数増加	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Procalcitonin increased	プロカルシトニン増加	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory rate increased	呼吸数増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	6 (1.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tri-iodothyronine free increased	遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urine leukocyte esterase positive	尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Vitamin D decreased	ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	23 (7.0)	1 (0.3)	29 (8.7)	5 (1.5)	20 (6.0)	1 (0.3)	0	0	2 (9.5)	0	1 (3.7)	0
Weight increased	体重増加	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	24 (7.3)	9 (2.7)	21 (6.3)	10 (3.0)	27 (8.1)	9 (2.7)	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (14.3)	2 (9.5)	4 (14.8)	2 (7.4)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	0	0	1 (0.3)	0	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												
Animal bite	動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Cervix injury	子宮頚部損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Chest injury	胸部損傷	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Contrast media toxicity	造影剤毒性	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Contusion	挫傷	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Dislocation of vertebra	椎骨脱臼	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Drain site complication	ドレーン留置部位合併症	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Epidural haemorrhage	硬膜外出血	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Facial bones fracture	顔面骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fall	転倒	4 (1.2)	0	5 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Femoral neck fracture	大腿骨頚部骨折	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Femur fracture	大腿骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Hip fracture	股関節部骨折	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	12 (3.6)	1 (0.3)	7 (2.1)	0	5 (1.5)	0	3 (15.0)	0	2 (9.5)	0	1 (3.7)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Penis injury	陰茎損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Post procedural oedema	処置後浮腫	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Postoperative wound complication	術後創合併症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	2 (0.6)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Radiation oesophagitis	放射線性食道炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Radius fracture	橈骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1 CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	0
Road traffic accident	交通事故	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Spinal fracture	脊椎骨折	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sunburn	サンバーン	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 3.1　CTCAE Grade 別の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Toxicity to various agents	各種物質毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Transfusion reaction	輸血反応	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
Transfusion related complication	輸血関連合併症	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Upper limb fracture	上肢骨折	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Ureteric injury	尿管損傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
Social circumstances	社会環境												
Alcohol use	アルコール摂取	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of personal independence in daily activities	日常活動における個人の自立の喪失	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Product issues	製品の問題												
Device occlusion	医療機器閉塞	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

2.7.4.7.4　CTCAE Grade 別の主な有害事象

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	321 (97.3)	217 (65.8)	321 (96.1)	217 (65.0)	320 (96.1)	202 (60.7)	20 (100.0)	14 (70.0)	21 (100.0)	14 (66.7)	27 (100.0)	19 (70.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症												
Bronchitis	気管支炎	11 (3.3)	2 (0.6)	7 (2.1)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (14.3)	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	6 (1.8)	0	10 (3.0)	0	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	3 (0.9)	0	0	0	2 (0.6)	0	2 (10.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	5 (1.5)	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	11 (3.3)	0	10 (3.0)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	3 (15.0)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	14 (4.2)	0	9 (2.7)	0	6 (1.8)	1 (0.3)	2 (10.0)	0	4 (19.0)	0	1 (3.7)	0
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	8 (2.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	6 (1.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	0	0	2 (10.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	4 (1.2)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	0	0	0

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Pneumonia	肺炎	47 (14.2)	30 (9.1)	33 (9.9)	22 (6.6)	32 (9.6)	17 (5.1)	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	1 (4.8)	5 (18.5)	3 (11.1)
Tinea pedis	足部白癬	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	24 (7.3)	0	12 (3.6)	0	20 (6.0)	2 (0.6)	2 (10.0)	0	1 (4.8)	0	2 (7.4)	0
Urinary tract infection	尿路感染	17 (5.2)	2 (0.6)	14 (4.2)	2 (0.6)	16 (4.8)	3 (0.9)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
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）												
Colon cancer	結腸癌	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害												
Anaemia	貧血	164 (49.7)	68 (20.6)	151 (45.2)	59 (17.7)	163 (48.9)	75 (22.5)	6 (30.0)	5 (25.0)	6 (28.6)	3 (14.3)	11 (40.7)	7 (25.9)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	10 (3.0)	8 (2.4)	7 (2.1)	7 (2.1)	5 (1.5)	4 (1.2)	3 (15.0)	3 (15.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	4 (14.8)	3 (11.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	42 (12.7)	9 (2.7)	33 (9.9)	8 (2.4)	39 (11.7)	12 (3.6)	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (3.7)	1 (3.7)
Neutropenia	好中球減少症	99 (30.0)	56 (17.0)	79 (23.7)	46 (13.8)	78 (23.4)	41 (12.3)	0	0	1 (4.8)	0	3 (11.1)	3 (11.1)

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Thrombocytopenia	血小板減少症	60 (18.2)	18 (5.5)	43 (12.9)	16 (4.8)	57 (17.1)	17 (5.1)	0	0	0	0	3 (11.1)	2 (7.4)
Endocrine disorders	内分泌障害												
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	7 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	2 (10.0)	2 (10.0)	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0
Cushingoid	クッシング様症状	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	19 (5.8)	0	20 (6.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	39 (11.8)	0	21 (6.3)	0	4 (1.2)	0	2 (10.0)	0	4 (19.0)	0	1 (3.7)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害												
Decreased appetite	食欲減退	93 (28.2)	5 (1.5)	72 (21.6)	2 (0.6)	82 (24.6)	4 (1.2)	9 (45.0)	0	11 (52.4)	0	12 (44.4)	4 (14.8)
Dehydration	脱水	13 (3.9)	3 (0.9)	10 (3.0)	2 (0.6)	5 (1.5)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	4 (1.2)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	19 (5.8)	4 (1.2)	21 (6.3)	7 (2.1)	13 (3.9)	4 (1.2)	0	0	3 (14.3)	1 (4.8)	2 (7.4)	2 (7.4)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	7 (2.1)	0	15 (4.5)	5 (1.5)	9 (2.7)	3 (0.9)	2 (10.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (3.7)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	12 (3.6)	2 (0.6)	9 (2.7)	2 (0.6)	6 (1.8)	2 (0.6)	2 (10.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (3.7)	1 (3.7)

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Hypokalaemia	低カリウム血症	27 (8.2)	7 (2.1)	12 (3.6)	5 (1.5)	14 (4.2)	6 (1.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	11 (3.3)	6 (1.8)	16 (4.8)	7 (2.1)	19 (5.7)	12 (3.6)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (11.1)	3 (11.1)
Psychiatric disorders	精神障害												
Anxiety	不安	10 (3.0)	0	8 (2.4)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Delirium	譫妄	5 (1.5)	0	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	26 (7.9)	0	40 (12.0)	0	29 (8.7)	0	3 (15.0)	0	4 (19.0)	0	7 (25.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害												
Brain oedema	脳浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	3 (0.9)	0	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (5.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	22 (6.7)	0	22 (6.6)	1 (0.3)	9 (2.7)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Dysgeusia	味覚不全	10 (3.0)	0	9 (2.7)	0	7 (2.1)	0	3 (15.0)	0	4 (19.0)	0	3 (11.1)	0
Headache	頭痛	37 (11.2)	0	23 (6.9)	0	25 (7.5)	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0	2 (7.4)	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	7 (2.1)	0	11 (3.3)	0	15 (4.5)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	6 (1.8)	0	9 (2.7)	1 (0.3)	8 (2.4)	1 (0.3)	3 (15.0)	0	4 (19.0)	0	4 (14.8)	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	4 (1.2)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Presyncope	失神寸前の状態	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	0	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0	0	0
Seizure	痙攣発作	4 (1.2)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Somnolence	傾眠	6 (1.8)	0	3 (0.9)	0	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Syncope	失神	4 (1.2)	3 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.3)	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Eye disorders	眼障害												
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Glaucoma	緑内障	3 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Meibomianitis	瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害												
Tinnitus	耳鳴	5 (1.5)	0	2 (0.6)	0	5 (1.5)	0	1 (5.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
Vascular disorders	血管障害												
Embolism	塞栓症	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	20 (6.1)	8 (2.4)	9 (2.7)	2 (0.6)	6 (1.8)	2 (0.6)	1 (5.0)	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	33 (10.0)	0	38 (11.4)	0	22 (6.6)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
Dyspnoea	呼吸困難	32 (9.7)	3 (0.9)	30 (9.0)	1 (0.3)	26 (7.8)	5 (1.5)	2 (10.0)	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Epistaxis	鼻出血	8 (2.4)	0	10 (3.0)	1 (0.3)	9 (2.7)	0	2 (10.0)	0	2 (9.5)	0	0	0

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Haemoptysis	喀血	12 (3.6)	1 (0.3)	20 (6.0)	3 (0.9)	20 (6.0)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	12 (3.6)	0	10 (3.0)	0	14 (4.2)	0	4 (20.0)	0	2 (9.5)	0	7 (25.9)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	9 (2.7)	0	5 (1.5)	0	6 (1.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
Pneumonitis	肺臓炎	13 (3.9)	5 (1.5)	13 (3.9)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (10.0)	2 (10.0)	2 (9.5)	0	0	0
Pneumothorax	気胸	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	11 (3.3)	0	19 (5.7)	0	9 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害												
Abdominal pain	腹痛	19 (5.8)	0	16 (4.8)	0	10 (3.0)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Colitis	大腸炎	14 (4.2)	5 (1.5)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Constipation	便秘	63 (19.1)	0	72 (21.6)	0	79 (23.7)	2 (0.6)	9 (45.0)	0	13 (61.9)	0	19 (70.4)	1 (3.7)
Diarrhoea	下痢	71 (21.5)	5 (1.5)	60 (18.0)	5 (1.5)	51 (15.3)	5 (1.5)	7 (35.0)	1 (5.0)	4 (19.0)	0	6 (22.2)	1 (3.7)
Dyspepsia	消化不良	12 (3.6)	0	13 (3.9)	0	10 (3.0)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	11 (3.3)	0	9 (2.7)	0	7 (2.1)	0	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	137 (41.5)	6 (1.8)	121 (36.2)	2 (0.6)	122 (36.6)	7 (2.1)	11 (55.0)	0	11 (52.4)	0	15 (55.6)	2 (7.4)
Odynophagia	嚥下痛	3 (0.9)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 4.1 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	17 (5.2)	0	20 (6.0)	0	16 (4.8)	1 (0.3)	3 (15.0)	0	8 (38.1)	0	5 (18.5)	0
Vomiting	嘔吐	60 (18.2)	4 (1.2)	52 (15.6)	4 (1.2)	45 (13.5)	5 (1.5)	4 (20.0)	0	2 (9.5)	0	6 (22.2)	1 (3.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害												
Cholangitis	胆管炎	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害												
Alopecia	脱毛症	33 (10.0)	0	36 (10.8)	0	20 (6.0)	0	6 (30.0)	0	5 (23.8)	0	2 (7.4)	0
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.6)	0	9 (2.7)	0	2 (0.6)	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (1.8)	0	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	2 (10.0)	0	0	0	2 (7.4)	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Drug eruption	薬疹	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	1 (3.7)	0
Dry skin	皮膚乾燥	14 (4.2)	0	12 (3.6)	0	7 (2.1)	0	3 (15.0)	0	3 (14.3)	0	2 (7.4)	0
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Eczema	湿疹	7 (2.1)	0	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	36 (10.9)	0	30 (9.0)	0	15 (4.5)	0	2 (10.0)	0	3 (14.3)	0	1 (3.7)	0
Rash	発疹	64 (19.4)	4 (1.2)	47 (14.1)	4 (1.2)	22 (6.6)	0	6 (30.0)	1 (5.0)	6 (28.6)	0	2 (7.4)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	8 (2.4)	1 (0.3)	4 (1.2)	0	7 (2.1)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	3 (11.1)	0
Skin ulcer	皮膚潰瘍	1 (0.3)	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0	3 (11.1)	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (10.0)	0	0	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	41 (12.4)	1 (0.3)	29 (8.7)	4 (1.2)	21 (6.3)	1 (0.3)	3 (15.0)	0	3 (14.3)	0	1 (3.7)	0
Arthritis	関節炎	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Back pain	背部痛	25 (7.6)	0	18 (5.4)	1 (0.3)	15 (4.5)	0	3 (15.0)	0	1 (4.8)	0	0	0
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	7 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	4 (1.2)	0	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	1 (3.7)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	18 (5.5)	0	9 (2.7)	0	21 (6.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Myalgia	筋肉痛	14 (4.2)	0	15 (4.5)	0	9 (2.7)	0	0	0	1 (4.8)	0	2 (7.4)	0
Myositis	筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	17 (5.2)	0	8 (2.4)	0	8 (2.4)	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	2 (0.6)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Trigger finger	弾発指	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害												
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (5.0)	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	56 (17.0)	12 (3.6)	33 (9.9)	5 (1.5)	41 (12.3)	8 (2.4)	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	81 (24.5)	8 (2.4)	81 (24.3)	12 (3.6)	74 (22.2)	9 (2.7)	1 (5.0)	0	3 (14.3)	0	2 (7.4)	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	0	0	1 (5.0)	0	2 (9.5)	0	0	0
Malaise	倦怠感	9 (2.7)	0	15 (4.5)	0	6 (1.8)	0	5 (25.0)	0	9 (42.9)	0	3 (11.1)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	17 (5.2)	0	11 (3.3)	1 (0.3)	6 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	2 (0.6)	0	5 (1.5)	0	4 (1.2)	0	0	0	1 (4.8)	0	2 (7.4)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	27 (8.2)	0	23 (6.9)	2 (0.6)	30 (9.0)	0	4 (20.0)	0	2 (9.5)	0	2 (7.4)	0

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Pyrexia	発熱	53 (16.1)	0	31 (9.3)	0	23 (6.9)	0	7 (35.0)	0	3 (14.3)	0	1 (3.7)	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	46 (13.9)	5 (1.5)	45 (13.5)	9 (2.7)	44 (13.2)	7 (2.1)	0	0	3 (14.3)	0	3 (11.1)	1 (3.7)
Amylase increased	アミラーゼ増加	28 (8.5)	12 (3.6)	24 (7.2)	8 (2.4)	16 (4.8)	6 (1.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	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	42 (12.7)	2 (0.6)	39 (11.7)	4 (1.2)	38 (11.4)	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0	1 (3.7)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	11 (3.3)	3 (0.9)	10 (3.0)	2 (0.6)	4 (1.2)	0	0	0	2 (9.5)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	21 (6.4)	1 (0.3)	12 (3.6)	0	12 (3.6)	0	0	0	0	0	3 (11.1)	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Cortisol decreased	コルチゾール減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	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	18 (5.5)	5 (1.5)	17 (5.1)	5 (1.5)	11 (3.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	21 (6.4)	13 (3.9)	12 (3.6)	7 (2.1)	7 (2.1)	6 (1.8)	0	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	39 (11.8)	25 (7.6)	46 (13.8)	25 (7.5)	59 (17.7)	25 (7.5)	6 (30.0)	5 (25.0)	5 (23.8)	5 (23.8)	7 (25.9)	5 (18.5)

表 4.1　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (5%以上) (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients											
		Overall population						Japan subset					
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)		D + T + SoC (N=20)		D + SoC (N=21)		SoC (N=27)	
Maximum reported CTCAE Grade	Maximum reported CTCAE Grade	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3	All Grade	≥Grade 3
Platelet count decreased	血小板数減少	24 (7.3)	9 (2.7)	21 (6.3)	11 (3.3)	30 (9.0)	17 (5.1)	3 (15.0)	1 (5.0)	2 (9.5)	1 (4.8)	6 (22.2)	3 (11.1)
Weight decreased	体重減少	23 (7.0)	1 (0.3)	29 (8.7)	5 (1.5)	20 (6.0)	1 (0.3)	0	0	2 (9.5)	0	1 (3.7)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	24 (7.3)	9 (2.7)	21 (6.3)	10 (3.0)	27 (8.1)	9 (2.7)	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (14.3)	2 (9.5)	4 (14.8)	2 (7.4)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症												
Contusion	挫傷	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Fall	転倒	4 (1.2)	0	5 (1.5)	1 (0.3)	3 (0.9)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (3.7)	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	12 (3.6)	1 (0.3)	7 (2.1)	0	5 (1.5)	0	3 (15.0)	0	2 (9.5)	0	1 (3.7)	0
Subdural haematoma	硬膜下血腫	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy
Summary includes AEs with frequency of PT >= 5% on any arm.

2.7.4.7.5　　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

表 5.1　　注目すべき有害事象：AESI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
AESI Category / Preferred term	AESI Category / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with any AESI	Patients with any AESI	189 (57.3)	144 (43.1)	94 (28.2)	18 (90.0)	14 (66.7)	13 (48.1)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	7 (2.1)	4 (1.2)	0	2 (10.0)	3 (14.3)	0
Dermatitis/Rash	皮膚炎／発疹						
Dermatitis	皮膚炎	2 (0.6)	9 (2.7)	2 (0.6)	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	7 (2.1)	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (10.0)	0	0
Erythema multiforme	多形紅斑	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Pemphigoid	類天疱瘡	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Psoriasis	乾癬	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	64 (19.4)	47 (14.1)	22 (6.6)	6 (30.0)	6 (28.6)	2 (7.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	8 (2.4)	4 (1.2)	7 (2.1)	1 (5.0)	0	3 (11.1)
Rash papular	丘疹性皮疹	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	1 (0.3)	4 (1.2)	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Rash vesicular	小水疱性皮疹	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	2 (0.6)	0	0	2 (10.0)	0	0
Diarrhoea/Colitis	下痢／大腸炎						
Colitis	大腸炎	14 (4.2)	4 (1.2)	0	1 (5.0)	2 (9.5)	0
Diarrhoea	下痢	71 (21.5)	60 (18.0)	51 (15.3)	7 (35.0)	4 (19.0)	6 (22.2)

表 5.1　　注目すべき有害事象：AESI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
AESI Category / Preferred term	AESI Category / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Enteritis	小腸炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Enterocolitis	腸炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Hepatic events	肝臓に関連する事象						
Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	3 (0.9)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hepatitis	肝炎	7 (2.1)	5 (1.5)	0	0	0	0
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Hyperthyroid events	甲状腺機能亢進に関連する事象						
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	19 (5.8)	20 (6.0)	2 (0.6)	1 (5.0)	0	0
Hypophysitis	下垂体炎						
Diabetes insipidus	尿崩症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	4 (1.2)	2 (0.6)	0	3 (15.0)	1 (4.8)	0
Hypothyroid events	甲状腺機能低下に関連する事象						
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	39 (11.8)	21 (6.3)	4 (1.2)	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)
Infusion/hypersensitivity reactions	注入に伴う反応／過敏症						
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	1 (0.3)	0	0	1 (4.8)	0
Drug eruption	薬疹	2 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (10.0)	0	1 (3.7)
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	12 (3.6)	7 (2.1)	5 (1.5)	3 (15.0)	2 (9.5)	1 (3.7)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Myocarditis	心筋炎						
Autoimmune myocarditis	自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0

表 5.1　　注目すべき有害事象：AESI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
AESI Category / Preferred term	AESI Category / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Myositis	筋炎						
Myositis	筋炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (5.0)	0	0
Polymyositis	多発性筋炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Other rare/miscellaneous	その他の稀な事象／種々の事象						
Encephalitis	脳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Keratitis	角膜炎	0	0	1 (0.3)	0	0	0
Pericarditis	心膜炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Subacute cutaneous lupus erythematosus	亜急性皮膚エリテマトーデス	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (0.3)	0	0	1 (5.0)	0	0
Vasculitis	血管炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Vitiligo	尋常性白斑	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pancreatic events	膵臓に関連する事象						
Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	6 (1.8)	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0	0
Pneumonitis							
Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.7)
Pneumonitis	肺臓炎	13 (3.9)	13 (3.9)	1 (0.3)	2 (10.0)	2 (9.5)	0
Renal events	腎臓に関連する事象						
Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Glomerulonephritis	糸球体腎炎	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 5.1　　注目すべき有害事象：AESI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
AESI Category / Preferred term	AESI Category / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Nephritis	腎炎	0	2 (0.6)	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎						
Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病						
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

MedDRA ver 23.1
AESI = Adverse Event of Special Interest. D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

表 5.2　　注目すべき有害事象の可能性がある事象：AEPI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
AESI Category / Preferred term	AESI Category / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Patients with any AEPI	Patients with any AEPI	148 (44.8)	141 (42.2)	112 (33.6)	6 (30.0)	7 (33.3)	11 (40.7)
Adrenal insufficiency	副腎機能不全						
Glucocorticoid deficiency	グルココルチコイド欠乏症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dermatitis/Rash	皮膚炎／発疹						
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	6 (1.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (10.0)	0	2 (7.4)
Erythema	紅斑	5 (1.5)	3 (0.9)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	36 (10.9)	30 (9.0)	15 (4.5)	2 (10.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0

表 5.2　　注目すべき有害事象の可能性がある事象：AEPI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
AESI Category / Preferred term	AESI Category / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Diarrhoea/Colitis	下痢／大腸炎						
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hepatic events	肝臓に関連する事象						
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (13.9)	45 (13.5)	44 (13.2)	0	3 (14.3)	3 (11.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42 (12.7)	39 (11.7)	38 (11.4)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	8 (2.4)	6 (1.8)	3 (0.9)	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic failure	肝不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (5.0)	0	1 (3.7)
Hepatotoxicity	肝毒性	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Jaundice	黄疸	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	1 (0.3)	2 (0.6)	0	0	1 (4.8)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	6 (1.8)	2 (0.6)	0	0	0	0
Hyperthyroid events	甲状腺機能亢進に関連する事象						
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.3)	0	0	0
Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Tri-iodothyronine free increased	遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 5.2　　注目すべき有害事象の可能性がある事象：AEPI (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Overall population			Japan subset		
AESI Category / Preferred term	AESI Category / Preferred term_J	D + T + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)
Hypothyroid events	甲状腺機能低下に関連する事象						
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (1.8)	7 (2.1)	4 (1.2)	0	0	0
Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)	0	0	0	0
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Myocarditis	心筋炎						
Cardiac failure acute	急性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
Other rare/miscellaneous	その他の稀な事象／種々の事象						
Arthralgia	関節痛	41 (12.4)	29 (8.7)	21 (6.3)	3 (15.0)	3 (14.3)	1 (3.7)
Arthritis	関節炎	3 (0.9)	1 (0.3)	0	1 (5.0)	1 (4.8)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	4 (1.2)	3 (0.9)	0	1 (4.8)	1 (3.7)
Pancreatic events	膵臓に関連する事象						
Amylase increased	アミラーゼ増加	28 (8.5)	24 (7.2)	16 (4.8)	1 (5.0)	0	0
Hyperamylasaemia	高アミラーゼ血症	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hyperlipasaemia	高リパーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	21 (6.4)	12 (3.6)	7 (2.1)	0	0	0
Renal events	腎臓に関連する事象						
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	21 (6.4)	12 (3.6)	12 (3.6)	0	0	3 (11.1)
Blood urea increased	血中尿素増加	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	2 (0.6)	3 (0.9)	0	0	0

MedDRA ver 23.1

AESI = Adverse Event of Special Interest. AEPI = Adverse Event of Possible Interest. D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

2.7.4.7.6　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象

表 6.1　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	2 (10.0)	3 (14.3)	0	9 (2.9)	4 (1.3)	6 (2.0)
Conjunctivitis	結膜炎	1 (5.0)	2 (9.5)	0	5 (1.6)	8 (2.6)	2 (0.7)
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	2 (10.0)	0	1 (3.7)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.0)	2 (9.5)	0	4 (1.3)	2 (0.6)	2 (0.7)
Infected dermal cyst	感染性皮膚嚢腫	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0	1 (0.3)	0
Influenza	インフルエンザ	3 (15.0)	0	0	8 (2.6)	10 (3.2)	4 (1.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)	12 (3.9)	5 (1.6)	5 (1.6)
Oesophageal candidiasis	食道カンジダ症	1 (5.0)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Oral herpes	口腔ヘルペス	2 (10.0)	1 (4.8)	0	2 (0.6)	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	2 (10.0)	2 (9.5)	0	2 (0.6)	4 (1.3)	3 (1.0)
Pneumonia	肺炎	2 (10.0)	2 (9.5)	5 (18.5)	45 (14.5)	31 (9.9)	27 (8.8)
Tinea pedis	足部白癬	1 (5.0)	2 (9.5)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (3.7)	17 (5.5)	14 (4.5)	15 (4.9)
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）						
Colon cancer	結腸癌	1 (5.0)	0	0	0	2 (0.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						

表 6.1　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Anaemia	貧血	6 (30.0)	6 (28.6)	11 (40.7)	158 (51.0)	145 (46.3)	152 (49.7)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (14.8)	7 (2.3)	6 (1.9)	1 (0.3)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (0.3)
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (4.8)	1 (3.7)	42 (13.5)	32 (10.2)	38 (12.4)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (4.8)	3 (11.1)	99 (31.9)	78 (24.9)	75 (24.5)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	3 (11.1)	60 (19.4)	43 (13.7)	54 (17.6)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	2 (10.0)	3 (14.3)	0	5 (1.6)	1 (0.3)	0
Cushingoid	クッシング様症状	1 (5.0)	0	1 (3.7)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (5.0)	0	0	18 (5.8)	20 (6.4)	2 (0.7)
Hypophysitis	下垂体炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	3 (15.0)	1 (4.8)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (10.0)	4 (19.0)	1 (3.7)	37 (11.9)	17 (5.4)	3 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	9 (45.0)	11 (52.4)	12 (44.4)	84 (27.1)	61 (19.5)	70 (22.9)
Hyperglycaemia	高血糖	0	3 (14.3)	2 (7.4)	19 (6.1)	18 (5.8)	11 (3.6)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)	5 (1.6)	14 (4.5)	8 (2.6)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2 (10.0)	1 (4.8)	1 (3.7)	10 (3.2)	8 (2.6)	5 (1.6)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)	10 (3.2)	15 (4.8)	16 (5.2)
Psychiatric disorders	精神障害						
Insomnia	不眠症	3 (15.0)	4 (19.0)	7 (25.9)	23 (7.4)	36 (11.5)	22 (7.2)
Nervous system disorders	神経系障害						

表 6.1　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Brain oedema	脳浮腫	1 (5.0)	0	0	0	1 (0.3)	0
Dysgeusia	味覚不全	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)	7 (2.3)	5 (1.6)	4 (1.3)
Headache	頭痛	0	1 (4.8)	2 (7.4)	37 (11.9)	22 (7.0)	23 (7.5)
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	3 (15.0)	4 (19.0)	4 (14.8)	3 (1.0)	5 (1.6)	4 (1.3)
Presyncope	失神寸前の状態	2 (10.0)	0	0	0	0	1 (0.3)
Eye disorders	眼障害						
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Meibomianitis	瞼板腺炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Uveitis	ぶどう膜炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Tinnitus	耳鳴	1 (5.0)	0	2 (7.4)	4 (1.3)	2 (0.6)	3 (1.0)
Vascular disorders	血管障害						
Embolism	塞栓症	2 (10.0)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Cough	咳嗽	1 (5.0)	0	2 (7.4)	32 (10.3)	38 (12.1)	20 (6.5)
Epistaxis	鼻出血	2 (10.0)	2 (9.5)	0	6 (1.9)	8 (2.6)	9 (2.9)
Haemoptysis	喀血	0	0	0	12 (3.9)	20 (6.4)	20 (6.5)
Hiccups	しゃっくり	4 (20.0)	2 (9.5)	7 (25.9)	8 (2.6)	8 (2.6)	7 (2.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (5.0)	0	2 (7.4)	8 (2.6)	5 (1.6)	4 (1.3)
Pneumonitis	肺臓炎	2 (10.0)	2 (9.5)	0	11 (3.5)	11 (3.5)	1 (0.3)
Productive cough	湿性咳嗽	0	0	0	11 (3.5)	19 (6.1)	9 (2.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						

表 6.1　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Abdominal pain	腹痛	1 (5.0)	0	0	18 (5.8)	16 (5.1)	10 (3.3)
Colitis	大腸炎	1 (5.0)	2 (9.5)	0	13 (4.2)	2 (0.6)	0
Constipation	便秘	9 (45.0)	13 (61.9)	19 (70.4)	54 (17.4)	59 (18.8)	60 (19.6)
Diarrhoea	下痢	7 (35.0)	4 (19.0)	6 (22.2)	64 (20.6)	56 (17.9)	45 (14.7)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (9.5)	0	11 (3.5)	7 (2.2)	7 (2.3)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (5.0)	0	0	0	1 (0.3)	2 (0.7)
Nausea	悪心	11 (55.0)	11 (52.4)	15 (55.6)	126 (40.6)	110 (35.1)	107 (35.0)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3 (15.0)	8 (38.1)	5 (18.5)	14 (4.5)	12 (3.8)	11 (3.6)
Vomiting	嘔吐	4 (20.0)	2 (9.5)	6 (22.2)	56 (18.1)	50 (16.0)	39 (12.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholangitis	胆管炎	0	2 (9.5)	0	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Alopecia	脱毛症	6 (30.0)	5 (23.8)	2 (7.4)	27 (8.7)	31 (9.9)	18 (5.9)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	2 (10.0)	0	2 (7.4)	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (0.3)
Drug eruption	薬疹	2 (10.0)	0	1 (3.7)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	3 (15.0)	3 (14.3)	2 (7.4)	11 (3.5)	9 (2.9)	5 (1.6)
Dyshidrotic eczema	異汗性湿疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Eczema	湿疹	2 (10.0)	0	0	5 (1.6)	4 (1.3)	1 (0.3)

表 6.1　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Eczema asteatotic	皮脂欠乏性湿疹	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Miliaria	汗疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	2 (10.0)	3 (14.3)	1 (3.7)	34 (11.0)	27 (8.6)	14 (4.6)
Rash	発疹	6 (30.0)	6 (28.6)	2 (7.4)	58 (18.7)	41 (13.1)	20 (6.5)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (5.0)	0	3 (11.1)	7 (2.3)	4 (1.3)	4 (1.3)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	0	0	3 (11.1)	1 (0.3)	0	0
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	2 (10.0)	0	0	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	3 (15.0)	3 (14.3)	1 (3.7)	38 (12.3)	26 (8.3)	20 (6.5)
Back pain	背部痛	3 (15.0)	1 (4.8)	0	22 (7.1)	17 (5.4)	15 (4.9)
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	2 (10.0)	0	1 (3.7)	5 (1.6)	3 (1.0)	3 (1.0)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	0	18 (5.8)	9 (2.9)	21 (6.9)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (4.8)	2 (7.4)	14 (4.5)	14 (4.5)	7 (2.3)
Myositis	筋炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (0.3)
Pain in extremity	四肢痛	2 (10.0)	0	0	15 (4.8)	8 (2.6)	8 (2.6)
Trigger finger	弾発指	1 (5.0)	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	0	0	0	56 (18.1)	33 (10.5)	41 (13.4)
Fatigue	疲労	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (7.4)	80 (25.8)	78 (24.9)	72 (23.5)
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (5.0)	2 (9.5)	0	0	1 (0.3)	0
Malaise	倦怠感	5 (25.0)	9 (42.9)	3 (11.1)	4 (1.3)	6 (1.9)	3 (1.0)

表 6.1　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	0	17 (5.5)	11 (3.5)	6 (2.0)
Oedema	浮腫	0	1 (4.8)	2 (7.4)	2 (0.6)	4 (1.3)	2 (0.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (20.0)	2 (9.5)	2 (7.4)	23 (7.4)	21 (6.7)	28 (9.2)
Pyrexia	発熱	7 (35.0)	3 (14.3)	1 (3.7)	46 (14.8)	28 (8.9)	22 (7.2)
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	3 (14.3)	3 (11.1)	46 (14.8)	42 (13.4)	41 (13.4)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (5.0)	0	0	27 (8.7)	24 (7.7)	16 (5.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8)	1 (3.7)	42 (13.5)	38 (12.1)	37 (12.1)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (9.5)	0	11 (3.5)	8 (2.6)	4 (1.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	3 (11.1)	21 (6.8)	12 (3.8)	9 (2.9)
Cortisol decreased	コルチゾール減少	1 (5.0)	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	0	0	0	18 (5.8)	17 (5.4)	11 (3.6)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	21 (6.8)	12 (3.8)	7 (2.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (30.0)	5 (23.8)	7 (25.9)	33 (10.6)	41 (13.1)	52 (17.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (15.0)	2 (9.5)	6 (22.2)	21 (6.8)	19 (6.1)	24 (7.8)
Weight decreased	体重減少	0	2 (9.5)	1 (3.7)	23 (7.4)	27 (8.6)	19 (6.2)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (25.0)	3 (14.3)	4 (14.8)	19 (6.1)	18 (5.8)	23 (7.5)
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 (15.0)	2 (9.5)	1 (3.7)	9 (2.9)	5 (1.6)	4 (1.3)
Thermal burn	熱傷	1 (5.0)	0	0	0	0	0

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

表 6.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0	1 (0.3)	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (5.0)	0	1 (3.7)	0	0	1 (0.3)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	1 (0.3)
Pneumonia	肺炎	0	1 (4.8)	4 (14.8)	12 (3.9)	6 (1.9)	7 (2.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	6 (30.0)	6 (28.6)	10 (37.0)	138 (44.5)	116 (37.1)	135 (44.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	3 (15.0)	1 (4.8)	4 (14.8)	7 (2.3)	6 (1.9)	1 (0.3)
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (4.8)	1 (3.7)	42 (13.5)	27 (8.6)	35 (11.4)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (4.8)	3 (11.1)	96 (31.0)	73 (23.3)	72 (23.5)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	3 (11.1)	53 (17.1)	39 (12.5)	50 (16.3)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	2 (10.0)	3 (14.3)	0	4 (1.3)	1 (0.3)	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	1 (5.0)	0	0	16 (5.2)	18 (5.8)	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	3 (15.0)	1 (4.8)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (10.0)	3 (14.3)	0	33 (10.6)	13 (4.2)	3 (1.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	8 (40.0)	10 (47.6)	12 (44.4)	61 (19.7)	46 (14.7)	58 (19.0)
Nervous system disorders	神経系障害						

表 6.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Dysgeusia	味覚不全	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)	6 (1.9)	5 (1.6)	4 (1.3)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	3 (15.0)	4 (19.0)	3 (11.1)	2 (0.6)	5 (1.6)	4 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害						
Tinnitus	耳鳴	1 (5.0)	0	2 (7.4)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Hiccups	しゃっくり	3 (15.0)	1 (4.8)	7 (25.9)	5 (1.6)	2 (0.6)	7 (2.3)
Pneumonitis	肺臓炎	2 (10.0)	2 (9.5)	0	10 (3.2)	9 (2.9)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Colitis	大腸炎	1 (5.0)	2 (9.5)	0	13 (4.2)	2 (0.6)	0
Constipation	便秘	7 (35.0)	10 (47.6)	16 (59.3)	20 (6.5)	23 (7.3)	33 (10.8)
Diarrhoea	下痢	3 (15.0)	0	6 (22.2)	43 (13.9)	34 (10.9)	29 (9.5)
Nausea	悪心	10 (50.0)	11 (52.4)	15 (55.6)	114 (36.8)	93 (29.7)	100 (32.7)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3 (15.0)	8 (38.1)	5 (18.5)	11 (3.5)	11 (3.5)	9 (2.9)
Vomiting	嘔吐	3 (15.0)	1 (4.8)	6 (22.2)	44 (14.2)	38 (12.1)	34 (11.1)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Alopecia	脱毛症	6 (30.0)	5 (23.8)	2 (7.4)	25 (8.1)	30 (9.6)	18 (5.9)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (5.0)	0	2 (7.4)	4 (1.3)	2 (0.6)	0
Drug eruption	薬疹	1 (5.0)	0	1 (3.7)	0	0	0
Rash	発疹	5 (25.0)	5 (23.8)	2 (7.4)	47 (15.2)	34 (10.9)	8 (2.6)

表 6.2 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (5.0)	0	3 (11.1)	6 (1.9)	3 (1.0)	3 (1.0)
Toxic skin eruption	中毒性皮疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Myositis	筋炎	1 (5.0)	0	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	0	41 (13.2)	20 (6.4)	26 (8.5)
Fatigue	疲労	1 (5.0)	3 (14.3)	2 (7.4)	64 (20.6)	64 (20.4)	60 (19.6)
Malaise	倦怠感	5 (25.0)	8 (38.1)	3 (11.1)	2 (0.6)	3 (1.0)	3 (1.0)
Oedema	浮腫	0	1 (4.8)	2 (7.4)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (15.0)	1 (4.8)	2 (7.4)	9 (2.9)	7 (2.2)	10 (3.3)
Pyrexia	発熱	5 (25.0)	1 (4.8)	0	15 (4.8)	5 (1.6)	3 (1.0)
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	3 (14.3)	3 (11.1)	34 (11.0)	37 (11.8)	38 (12.4)
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	20 (6.5)	17 (5.4)	11 (3.6)
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	1 (4.8)	1 (3.7)	32 (10.3)	33 (10.5)	30 (9.8)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (9.5)	0	5 (1.6)	2 (0.6)	2 (0.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	3 (11.1)	13 (4.2)	7 (2.2)	2 (0.7)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	0	0	16 (5.2)	11 (3.5)	5 (1.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (30.0)	5 (23.8)	7 (25.9)	29 (9.4)	37 (11.8)	50 (16.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (15.0)	2 (9.5)	6 (22.2)	15 (4.8)	16 (5.1)	22 (7.2)

表 6.2 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Weight decreased	体重減少	0	2 (9.5)	0	8 (2.6)	14 (4.5)	11 (3.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (25.0)	3 (14.3)	4 (14.8)	17 (5.5)	18 (5.8)	23 (7.5)
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	2 (10.0)	2 (9.5)	1 (3.7)	8 (2.6)	3 (1.0)	4 (1.3)

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

2.7.4.7.7 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある CTCAE Grade 3 以上の有害事象

表 7.1 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある CTCAE Grade 3 以上の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)	29 (9.4)	21 (6.7)	14 (4.6)
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 7.1　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある CTCAE Grade 3 以上の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Colon cancer	結腸癌	1 (5.0)	0	0	0	2 (0.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	3 (15.0)	1 (4.8)	3 (11.1)	5 (1.6)	6 (1.9)	1 (0.3)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	3 (11.1)	56 (18.1)	46 (14.7)	38 (12.4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	2 (7.4)	18 (5.8)	16 (5.1)	15 (4.9)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	2 (10.0)	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	0	0	4 (14.8)	5 (1.6)	2 (0.6)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (4.8)	2 (7.4)	4 (1.3)	6 (1.9)	2 (0.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)	5 (1.6)	6 (1.9)	9 (2.9)
Nervous system disorders	神経系障害						
Presyncope	失神寸前の状態	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Embolism	塞栓症	1 (5.0)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Pneumonitis	肺臓炎	2 (10.0)	0	0	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Enterocolitis	腸炎	1 (5.0)	0	1 (3.7)	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	2 (7.4)	6 (1.9)	2 (0.6)	5 (1.6)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 7.1　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある CTCAE Grade 3 以上の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholangitis	胆管炎	0	2 (9.5)	0	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Drug eruption	薬疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Muscle haemorrhage	筋肉内出血	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Myositis	筋炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Neutrophil count decreased	好中球数減少	5 (25.0)	5 (23.8)	5 (18.5)	20 (6.5)	20 (6.4)	20 (6.5)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)	8 (2.6)	10 (3.2)	14 (4.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (20.0)	2 (9.5)	2 (7.4)	5 (1.6)	8 (2.6)	7 (2.3)

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

表 7.2　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された CTCAE Grade 3 以上の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (4.8)	2 (7.4)	9 (2.9)	3 (1.0)	5 (1.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	4 (20.0)	3 (14.3)	7 (25.9)	53 (17.1)	48 (15.3)	61 (19.9)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	3 (15.0)	1 (4.8)	3 (11.1)	5 (1.6)	6 (1.9)	1 (0.3)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	3 (11.1)	53 (17.1)	42 (13.4)	37 (12.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	2 (7.4)	18 (5.8)	15 (4.8)	15 (4.9)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	2 (10.0)	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	0	0	4 (14.8)	5 (1.6)	1 (0.3)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Pneumonitis	肺臓炎	2 (10.0)	0	0	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Enterocolitis	腸炎	1 (5.0)	0	1 (3.7)	0	0	0
Nausea	悪心	0	0	2 (7.4)	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (1.0)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Drug eruption	薬疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						

表 7.2 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された CTCAE Grade 3 以上の有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Myositis	筋炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害						
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Neutrophil count decreased	好中球数減少	5 (25.0)	5 (23.8)	5 (18.5)	19 (6.1)	19 (6.1)	20 (6.5)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (5.0)	1 (4.8)	3 (11.1)	7 (2.3)	8 (2.6)	12 (3.9)
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (20.0)	2 (9.5)	2 (7.4)	5 (1.6)	8 (2.6)	7 (2.3)

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

2.7.4.7.8 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象

表 8.1 日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (5.0)	1 (4.8)	2 (7.4)	35 (11.3)	20 (6.4)	14 (4.6)

表 8.1　　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある重篤な有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
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）						
Colon cancer	結腸癌	1 (5.0)	0	0	0	2 (0.6)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	3 (15.0)	0	3 (11.1)	4 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	2 (10.0)	2 (9.5)	0	1 (0.3)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	2 (10.0)	1 (4.8)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (9.5)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
Vascular disorders	血管障害						
Embolism	塞栓症	1 (5.0)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Pneumonitis	肺臓炎	2 (10.0)	0	0	4 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholangitis	胆管炎	0	2 (9.5)	0	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Drug eruption	薬疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Myositis	筋炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

表 8.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (4.8)	2 (7.4)	12 (3.9)	3 (1.0)	6 (2.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	3 (15.0)	0	3 (11.1)	4 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.3)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	2 (10.0)	2 (9.5)	0	1 (0.3)	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	2 (10.0)	1 (4.8)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Pneumonitis	肺臓炎	2 (10.0)	0	0	3 (1.0)	5 (1.6)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Drug eruption	薬疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害						
Myositis	筋炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

2.7.4.7.9　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象

表 9.1　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Enteritis infectious	感染性腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (4.8)	2 (7.4)	13 (4.2)	10 (3.2)	4 (1.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	0	0	2 (7.4)	36 (11.6)	45 (14.4)	40 (13.1)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	2 (7.4)	47 (15.2)	40 (12.8)	28 (9.2)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (3.7)	26 (8.4)	15 (4.8)	19 (6.2)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0	2 (9.5)	0	4 (1.3)	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	0	2 (9.5)	0	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
Nervous system disorders	神経系障害						
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (5.0)	1 (4.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Seizure	痙攣発作	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害						
Embolism	塞栓症	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						

表 9.1　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある休薬に至った有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Enterocolitis	腸炎	1 (5.0)	0	1 (3.7)	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害						
Cholangitis	胆管炎	0	2 (9.5)	0	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Drug eruption	薬疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (20.0)	5 (23.8)	3 (11.1)	16 (5.2)	23 (7.3)	25 (8.2)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (10.0)	0	1 (3.7)	5 (1.6)	8 (2.6)	7 (2.3)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (10.0)	2 (9.5)	1 (3.7)	9 (2.9)	4 (1.3)	8 (2.6)

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

表 9.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症						
Bronchitis	気管支炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0

表 9.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	2 (7.4)	5 (1.6)	3 (1.0)	1 (0.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害						
Anaemia	貧血	0	0	2 (7.4)	32 (10.3)	33 (10.5)	38 (12.4)
Neutropenia	好中球減少症	0	0	2 (7.4)	45 (14.5)	36 (11.5)	28 (9.2)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (3.7)	22 (7.1)	14 (4.5)	19 (6.2)
Endocrine disorders	内分泌障害						
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	0	2 (9.5)	0	4 (1.3)	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害						
Decreased appetite	食欲減退	0	2 (9.5)	0	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
Nervous system disorders	神経系障害						
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害						
Enterocolitis	腸炎	1 (5.0)	0	1 (3.7)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害						
Drug eruption	薬疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査						
Neutrophil count decreased	好中球数減少	4 (20.0)	5 (23.8)	3 (11.1)	15 (4.8)	22 (7.0)	24 (7.8)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (10.0)	0	1 (3.7)	5 (1.6)	8 (2.6)	5 (1.6)

表 9.2　日本人と外国人で発現率に 5%以上差がある治験薬との関連性ありと判断された休薬に至った有害事象 (POSEIDON 試験：安全性解析対象集団) (DCO: 12MAR2021)

		Number (%) of patients					
		Japan subset			non-Japan subset		
System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	D + T + SoC (N=20)	D + SoC (N=21)	SoC (N=27)	D + T + SoC (N=310)	D + SoC (N=313)	SoC (N=306)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (10.0)	2 (9.5)	1 (3.7)	9 (2.9)	4 (1.3)	7 (2.3)

MedDRA ver 23.1
AE = Adverse event, D = Durvalumab, T = Tremelimumab, SoC = Standard-of-care chemotherapy

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）..... 5

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）

Burman et al 2009

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

Carbone et al 2017

Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in Stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;376(25):2415-26.

ESMO Guidelines Committee 2019

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

FDA Guidance 2015

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics. April 2015.

Fleming and Harrington 2005

Fleming TR, Harrington DP. Counting processes and survival analysis. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics: Applied Probability and Statistics, John Wiley and Sons Inc. 2005;New York.

Gandhi et al [KEYNOTE-189] 2018

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

Grant et al 2021

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

Hellman et al [CheckMate-227] 2019

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

Hui et al 2017

Hui R, Garon EB, Goldman JW, et al. Pembrolizumab as first-line therapy for patients with PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. Ann Oncol. 2017;28(4):874-81.

IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology 2016

Rami-Porta R. Staging manual in thoracic oncology, 2nd ed. (includes 8th edition tumor, node, and metastasis classification (TNM) information for lung cancer, plural mesothelioma, thymic malignancies, and carcinoma of the oesophagus and of oesophagogastric junction). IASLC; 2016.

Karrison 2016

Karrison TG. Versatile tests for comparing survival curves based on weighted log-rank statistics. Stata J. 2016;16(3):678-90.

Lan and DeMets 1983

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

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 2.2021

Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-small cell lung cancer, Version 2.2021. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(3):254-66.

Paz-Ares et al 2013

Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(23):2895-902.

Paz-Ares et al 2018

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

Paz-Ares et al [Checkmate 9LA] 2021

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

Pazdur 2008

Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13(Suppl 2):19-21.

Peters et al 2019

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

Reck et al [ESMO] 2014

Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):iii27-39.

2.7.5.4 臨床的安全性（2.7.4）

Rodriguez et al 2010

Rodriguez I, Erdman A, Padhi D, et al. Electrocardiographic assessment for therapeutic proteins—scientific discussion. Am Heart J. 2010;160(4):627-34.

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 8
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 11
2.7.6.2 個々の試験の概要 15
2.7.6.2.1 転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（POSEIDON 試験、D419MC00004 試験） 15
2.7.6.2.1.1 試験方法 15
2.7.6.2.1.2 試験成績 29
2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳 29
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 31
2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果 33
2.7.6.2.1.2.4 薬物動態の結果 52
2.7.6.2.1.2.5 免疫原性の結果 54
2.7.6.2.1.2.6 安全性の結果 56
2.7.6.2.1.2.7 結論 73
2.7.6.2.2 進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（MYSTIC 試験、D419AC00001 試験） 75
2.7.6.2.2.1 試験方法 75
2.7.6.2.2.2 試験成績 78
2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳 78
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 80
2.7.6.2.2.2.3 有効性の結果 83
2.7.6.2.2.2.4 薬物動態の結果 85
2.7.6.2.2.2.5 免疫原性の結果 85
2.7.6.2.2.2.6 安全性の結果 86
2.7.6.2.2.2.7 結論 92
2.7.6.2.3 進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（NEPTUNE 試験、D419AC00003 試験） 94
2.7.6.2.3.1 試験方法 94
2.7.6.2.3.2 試験成績 98
2.7.6.2.3.2.1 患者の内訳 98
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 101
2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果 104
2.7.6.2.3.2.4 薬物動態の結果 105
2.7.6.2.3.2.5 免疫原性の結果 105
2.7.6.2.3.2.6 安全性の結果 105
2.7.6.2.3.2.7 結論 112
2.7.6.2.4 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） 113
2.7.6.2.4.1 試験方法 113
2.7.6.2.4.2 試験成績 121

2.7.6.2.4.2.1 患者の内訳 121
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 125
2.7.6.2.4.2.3 有効性の結果 128
2.7.6.2.4.2.4 薬物動態の結果 135
2.7.6.2.4.2.5 免疫原性の結果 146
2.7.6.2.4.2.6 安全性の結果 152
2.7.6.2.4.2.7 結論 171
2.7.6.2.5 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） 173
2.7.6.2.5.1 試験方法 173
2.7.6.2.5.2 試験成績 184
2.7.6.2.5.2.1 患者の内訳 184
2.7.6.2.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 193
2.7.6.2.5.2.3 有効性の結果 201
2.7.6.2.5.2.4 薬物動態の結果 208
2.7.6.2.5.2.5 免疫原性の結果 208
2.7.6.2.5.2.6 安全性の結果 209
2.7.6.2.5.2.7 結論 225

表目次

表 1 臨床試験の一覧表 11
表 2 投与デザイン 23
表 3 事前に計画された統計解析及び感度解析 26
表 4 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（POSEIDON 試験、FAS） 32
表 5 全生存期間（POSEIDON 試験、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 33
表 6 無増悪生存期間（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 37
表 7 客観的奏効率（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 39
表 8 奏効期間（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有し奏効が認められた患者、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 39
表 9 最良総合効果（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、T + D + SoC 群 vs SoC 群） 40
表 10 全生存期間（POSEIDON 試験、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群） 42
表 11 無増悪生存期間（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群） 44

表 12 客観的奏効率（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、D + SoC 群 vs SoC 群） 45
表 13 奏効期間（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有し奏効が認められた患者、D + SoC 群 vs SoC 群） 46
表 14 最良総合効果（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、D + SoC 群 vs SoC 群） 47
表 15 全生存期間（POSEIDON 試験、FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群） 48
表 16 無増悪生存期間（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 を用いた独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群） 49
表 17 客観的奏効率（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群） 51
表 18 奏効期間（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有し奏効が認められた患者、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群） 52
表 19 血清中デュルバルマブ濃度の要約（POSEIDON 試験、薬物動態解析対象集団） 53
表 20 血清中トレメリムマブ濃度の要約（POSEIDON 試験、薬物動態解析対象集団） 53
表 21 デュルバルマブの免疫原性の要約（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） . 54
表 22 トレメリムマブの免疫原性の要約（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） . 55
表 23 トレメリムマブの投与状況（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 56
表 24 デュルバルマブの投与状況（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 57
表 25 標準化学療法による化学療法の投与状況（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 58
表 26 有害事象の分類別発現例数（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 60
表 27 主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 15%超）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 61
表 28 主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 62
表 29 主な Grade 3/4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 64
表 30 死亡に至った有害事象（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 65
表 31 主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 68

表 32 主な治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 70
表 33 注目すべき有害事象（AESI）、注目すべき有害事象の可能性がある事象（AEPI）及び免疫介在性の有害事象（imAE）の分類別発現例数（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団） 72
表 34 患者の内訳（MYSTIC 試験、FAS） 79
表 35 人口統計学的及びその他の基準値の特性（MYSTIC 試験、FAS） 81
表 36 有害事象の分類別発現例数（MYSTIC 試験、安全性解析対象集団） 88
表 37 主な有害事象（いずれかの群で発現率 10%超又は発現頻度 15 件/100 人年超）（MYSTIC 試験、安全性解析対象集団） 89
表 38 試験方法の概略（NEPTUNE 試験） 94
表 39 患者の内訳（NEPTUNE 試験、全患者、FAS 及び bTMB ≥20 解析対象集団） . 99
表 40 人口統計学的特性及びベースライン時の主な疾患の特性（NEPTUNE 試験、FAS 及び bTMB ≥20 解析対象集団） 102
表 41 有害事象の分類別発現例数（NEPTUNE 試験、安全性解析対象集団及び bTMB ≥20 解析対象集団） 106
表 42 主な有害事象（いずれかの群で発現割合 5%超）（NEPTUNE 試験、安全性解析対象集団及び bTMB ≥20 解析対象集団） 108
表 43 試験方法の概略（D4880C00010 試験） 113
表 44 患者の内訳（D4880C00010 試験） 123
表 45 人口統計学的特性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団） 126
表 46 ベースライン特性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団） 127
表 47 最良の客観的腫瘍縮小効果（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） 130
表 48 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） 131
表 49 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） 133
表 50 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） 135
表 51 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） 138
表 52 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） 143
表 53 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） 144

表 54 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） 146
表 55 トレメリムマブの免疫原性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団） 148
表 56 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） 150
表 57 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） .. 153
表 58 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） .. 155
表 59 有害事象の分類別発現例数（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団） 160
表 60 トレメリムマブ単剤投与例で発現率が 10%以上の有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団） 162
表 61 重篤な有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団） 163
表 62 注目すべき有害事象（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団） 167
表 63 試験方法の概略（D4190C00006 試験） 173
表 64 デュルバルマブ及びトレメリムマブの用法・用量（D4190C00006 試験、用量漸増期） 182
表 65 用量別の患者の内訳（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団） .. 186
表 66 トレメリムマブの用量別の患者の内訳（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団） 189
表 67 患者の内訳（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団） 192
表 68 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） 193
表 69 トレメリムマブの用量別のベースライン時の疾患特性（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団） 195
表 70 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） 198
表 71 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） 200
表 72 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における RECIST v1.1 を用いた BICR に基づく客観的腫瘍縮小効果（OR）（D4190C00006 試験、用量漸増期、BICR に基づく測定可能病変集団） 201
表 73 用量別の有害事象の分類別発現例数（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団） 218
表 74 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） 220
表 75 有害事象の分類別発現例数（D4190C00006 試験、規模拡大期、As-treated 集団） 221

図目次

図 1 患者の内訳（POSEIDON 試験、全被験者） 30
図 2 全生存期間の Kaplan-Meier プロット（POSEIDON 試験、FAS、3 投与群） 35
図 3 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） 132
図 4 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） 134
図 5 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） 136
図 6 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） 137
図 7 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） 139
図 8 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） 140
図 9 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） 141
図 10 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） 142
図 11 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） 182
図 12 規模拡大期及び再投与時のフローチャート（D4190C00006 試験） 183
図 13 試験のフローチャート（D4190C00006 試験） 184
図 14 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（D4190C00006 試験、As-treated 集団） 188

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
ALK	anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosohatase：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
APF12	alive and progression free at 12 months：（無作為割付け後）12 カ月時点の無増悪生存割合
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-t}	area under the serum concentration-time curve from 0 to time t：0 から時間 t（t は血清中濃度が定量可能であった最終時点）の血清中濃度-時間曲線下面積
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下での独立中央評価
BMI	body mass index
BOR	best objective response：最良総合効果
bTMB	blood tumor mutational burden：血中腫瘍遺伝子変異量
bTMB ≥12	Blood tumor mutational burden ≥12 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が DNA の 100 万塩基鎖あたり 12 変異以上
bTMB ≥16	Blood tumor mutational burden ≥16 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が DNA の 100 万塩基鎖あたり 16 変異以上
bTMB ≥20	Blood tumor mutational burden ≥20 mutations per megabase：血中腫瘍遺伝子変異量が DNA の 100 万塩基鎖あたり 20 変異以上
CI	confidence interval：信頼区間
C_{max}	maximum serum concentration：最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration：最低血清中濃度
CR	complete response：完全奏効（CR）
CrCl	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRP	C reactive protain：C 反応性蛋白
$C_{ss,max}$	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 Event(s)：有害事象共通用語規準
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
C_{trough}	trough 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
DC	disease control：病勢コントロール

略語及び専門用語	用語の説明
DCO	data cut-off：データカットオフ
DCR	disease control rate：病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
DoR	duration of response：奏効期間
EAS	evaluable analysis set：評価可能解析対象集団
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic case report form：電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAS	full analysis set：最大解析対象集団
GGT	gamma glutamyl transferase：ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
HBsAg	hepatitis B surface antigen：B 型肝炎ウイルス表面抗原
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus：C 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
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer：国際肺癌学会
IHC	immunohistochemistry：免疫組織化学（的検査）
imAE	immune-mediated adverse event：免疫介在性の有害事象
irRC	immune-related response criteria：免疫療法の治療効果判定基準
ITT	intent-to-treat
KRAS	Kirsten rat sarcoma
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
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
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
nAb	中和抗体
NC	not calculated：算出せず
NSCLC	non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
OR	objective response：客観的腫瘍縮小効果
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
OS12	proportion of patients alive at 12 months from randomisation：無作為割付け後 12 カ月時点の生存割合
OS18	proportion of patients alive at 18 months from randomisation：無作為割付け後 18 カ月時点の生存割合
OS24	proportion of patients alive at 24 months from randomisation：無作為割付け後 24 カ月時点の生存割合
PD	progression of disease：（病勢）進行（PD）
PD-1	programmed cell death 1

略語及び専門用語	用語の説明
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PD-L2	programmed cell death ligand 2
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
PFS2	time from randomisation to second progression：無作為割付け後 2 回目の（病勢）進行までの期間
PR	partial response：部分奏効（PR）
PRO	patient reported outcome(s)
PS	performance status
Q2W	every 2 weeks：2 週間毎（の投与）
Q3W	every 3 weeks：3 週間毎（の投与）
Q4W	every 4 weeks：4 週間毎（の投与）
Q12W	every 12 weeks：12 週間毎（の投与）
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-LC13	13-item lung cancer quality of life questionnaire：13 項目の肺癌に関する生活の質の質問
QoL	quality of life：生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数について補正した 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
R_{ac}	extent of accumulation ratio on multiple dosing：反復投与による蓄積比
RECIST（1.1）	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (, version 1.1)：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（、バージョン 1.1）
SD	stable disease：安定（SD）
SD	standard deviation：標準偏差
SoC	standard of care：標準化学療法
T	tremelimumab：トレメリムマブ
TC	tumor cell：腫瘍細胞
t_{max}	time to C_{max}：最高血清中濃度到達時間
TMB	tumour mutational burden：腫瘍の遺伝子変異量
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
tTMB	tissue tumor mutational burden：腫瘍組織検体中の腫瘍遺伝子変異量
$t_{ss,max}$	time to achieve $C_{ss,max}$：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
WHO	World Health Organisation：世界保健機関

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・用量	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
第 III 相 評価資料	D419MC00004 /POSEIDON 日本他 合計 18 カ国	5.3.5.1.1 5.3.5.1.2	有効性 薬物動態 免疫原性 安全性	多施設、無作為化、非盲検、国際共同	T、D、又は SoC を以下の用量で点滴静注 T + D + SoC 群：D 1500 mg + T 75 mg を SoC と併用で Q3W を 4 回。SoC 終了後、D のみ Q4W で継続、Week 16 に T + D を 1 回追加。 D + SoC 群：D 1500 mg を SoC と併用で Q3W を 4 回。SoC 終了後、D のみ Q4W で継続。 SoC 群：アブラキサン + カルボプラチン、ゲムシタビン + シスプラチン、ゲムシタビン +カルボプラチン、ペメトレキセド + カルボプラチン、ペメトレキセド+シスプラチンのいずれか	約 1000 例（T + D + SoC 群、D + SoC 群、SoC 群各約 333 例）	NSCLC 患者	進行（PD）又は規定の投与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・用量	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
第 III 相 参考資料	D419AC00001 /MYSTIC 米国他 合計 17 カ国 （日本含む）	5.3.5.1.3	有効性 安全性	非盲検 無作為化 多施設共同	D 又は T を以下の用量で静脈内投与 D 群：D 20 mg/kg (Q4W) T+D 群：D 20 mg/kg + T 1 mg/kg (Q4W) 4 回、その後 D 20 mg/kg (Q4W) SoC 群：パクリタキセル+カルボプラチン、ゲムシタビン+シスプラチン、ゲムシタビン+カルボプラチン、ペメトレキセド+シスプラチン、ペメトレキセド+カルボプラチン	約 1092 例（T+D 群：371 例、D 群：369 例、SoC 群：352 例）（目標）	進行又は転移性 NSCLC 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
第 III 相 参考資料	D419AC00003 /NEPTUNE 日本他 合計 29 カ国	5.3.5.1.4	有効性 薬物動態 免疫原性 安全性	無作為化、非盲検、国際多施設共同	D 又は T を以下の用量で静脈内投与 T + D 群：D 20 mg/kg + T 1 mg/kg (Q4W) 4 回、その後 D 20 mg/kg (Q4W) SoC 群：パクリタキセル + カルボプラチン、ゲムシタビン + シスプラチン、ゲムシタビン + カルボプラチン、ペメトレキセド + シスプラチン、ペメトレキセド + カルボプラチンのいずれか	約 800 例（T + D 群、SoC 群各 400 例）	進行又は転移性 NSCLC 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・用量	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	5.3.5.2.1	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 を Q2W で最大 22 回静脈内投与 コホート 3：T 75 mg (Q4W)で 4 回、並びに D 1500 mg (Q4W)で 13 回静脈内投与 パート C 悪性中皮腫患者対象期：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 例 パート B　併用投与期：16 例 パート C　悪性中皮腫患者対象期：41 例	パート A 及びパート B：進行固形悪性腫瘍患者 パート C：切除不能な胸膜又は腹膜悪性中皮腫患者	進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで	完了 完全な報告書

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・用量	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 カ国	5.3.5.2.2	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： デュルバルマブ及びトレメリムマブを 10 の投与群で静脈内投与 規模拡大期： 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 4 週間毎（Q4W）に 4 回投与後、デュルバルマブ 20 mg/kg を単剤で 9 回投与	用量漸増期： 102 例 規模拡大期： 355 例	進行非小細胞肺癌	病勢進行（PD）又はその他の中止基準に該当するまで（最長 12 カ月間）	完了 最終報告書

D デュルバルマブ; NSCLC 非小細胞肺癌; PD （病勢）進行（PD）; Q2W 2 週間毎（の投与）; Q3W 3 週間毎（の投与）; Q4W 4 週間毎（の投与）; Q12W 12 週間毎（の投与）; SoC 標準化学療法; 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 転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（POSEIDON 試験、D419MC00004 試験）

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験の標題

転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する一次治療においてデュルバルマブ単剤又はデュルバルマブ + トレメリムマブに白金製剤を含む化学療法を併用した場合の有効性を検討する第 III 相無作為化非盲検国際多施設共同比較試験

試験の目的

主要目的

- 全患者を対象に、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を指標として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）（MEDI4736、以下、デュルバルマブ）単剤 + 標準化学療法の有効性を標準化学療法との比較により評価する。

副次的目的

- PFS 及び OS を指標として、デュルバルマブ + トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ） + 標準化学療法の有効性を標準化学療法との比較により評価する。
- PFS、OS、客観的奏効率（ORR）、最良総合効果（BOR）、奏効期間（DoR）、無作為割付け後 12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）及び無作為割付け後 2 回目の進行（PD）までの期間（PFS2）を指標として、デュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法の有効性を標準化学療法との比較により更に評価する。
- PFS、OS、ORR、DoR、BOR、APF12 及び PFS2 を指標として、デュルバルマブ単剤 + 標準化学療法の有効性を標準化学療法との比較により更に評価する。
- PFS、OS 及び ORR を指標として、デュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法の有効性をデュルバルマブ単剤 + 標準化学療法との比較により評価する。
- PFS、OS、ORR、BOR、DoR、APF12 及び PFS2 を指標として、腫瘍の遺伝子変異量（TMB）とデュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法の有効性との関連性を、標準化学療法との比較により評価する。
- PFS、OS、ORR、BOR、DoR、APF12 及び PFS2 を指標として、TMB とデュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法の有効性との関連性を、デュルバルマブ単剤 + 標準化学療法との比較により評価する。
- PFS、OS、ORR、BOR、DoR、APF12 及び PFS2 を指標として、TMB とデュルバルマブ単剤 + 標準化学療法の有効性との関連性を、標準化学療法との比較により評価する。
- デュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法及びデュルバルマブ単剤療法の薬物動態を評価する。
- デュルバルマブ及びトレメリムマブの免疫原性を評価する。

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）30-item Core Quality of Life Questionnaire, version 3（QLQ-C30 v3）、13-item Lung Cancer Quality of Life Questionnaire（QLQ-LC13）及び世界保健機関（WHO）／Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）評価を用いて、デュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法及びデュルバルマブ単剤 + 標準化学療法により治療した患者の疾患関連症状及び健康関連 QoL を、標準化学療法との比較により評価する。
- デュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法及びデュルバルマブ単剤 + 標準化学療法の安全性及び忍容性プロファイルを標準化学療法との比較により評価する。

試験デザイン

多施設、無作為化、非盲検、国際共同

選択基準

患者は下記の基準を全て満たしていることとした。

1 スクリーニング時に 18 歳以上であること。日本においては、スクリーニング時に 20 歳以上であること。

2 説明文書、同意文書及び本治験実施計画書に記載された要件及び制限事項の遵守を含めて、同意書への署名が可能な患者。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、患者又は法定代理人から、文書によるインフォームド・コンセントの取得及び各国で求められる（例：米国の Health Insurance Portability and Accountability Act、欧州連合の European Union Data Privacy Directive）あらゆる許可が得られている患者。日本において 20 歳未満の患者を組み入れる場合は、患者及びその法定代理人から文書で同意を得ることとした。

3 組織学的又は細胞学的に NSCLC で IV 期と診断、文書に記録され、根治を目的とした外科的切除又は放射線治療の適応とならない病変を有する患者（International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] Staging Manual in Thoracic Oncology 2016、第 8 版に従った）。

4 活性型上皮成長因子受容体（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）及び未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合遺伝子のいずれも認めない腫瘍を有する患者。組織学的に扁平上皮癌の患者又は Kirsten rat sarcoma（KRAS）変異のある腫瘍を有することが既知の患者の場合は、EGFR 及び ALK の検査は不要とした。

5 転移性 NSCLC に対する化学療法又はその他の全身療法の既往のない患者。過去にアジュバント、ネオアジュバント化学療法又は進行疾患に対して白金製剤を含む根治的化学放射線療法を受けた患者は、最終治療の終了から 12 カ月を超えた後に進行（PD）が認められた場合、適格とした（除外基準 7 参照）。

6 無作為割付け前に、中央検査機関で Ventana 社の免疫組織化学（IHC）検査法（SP263）によって腫瘍 programmed cell death ligand 1（PD-L1）発現状態が確認されていることとした。したがって、全患者はスクリーニング中に新たに腫瘍生検の実施が可能か、又は組入れ前 3 カ月未満に採取された利用可能な腫瘍サンプルの提供が可能でなければならないこととした。スクリーニング期間中に新たに生検を実施する場合、生検に適した病変が他にない場合を除き、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）評価の標的病変以外の病変を使用することとした。他に適切な病変がなく、標的病変を使用しなければならない場合は、必ずコア針生検を実施すること（切除

／切開生検は認められない）とした。単一の標的病変を有する患者でベースラインの腫瘍評価に用いるスクリーニング画像検査実施前に生検を行う場合は、画像検査よりも約 2 週間前であれば許容されることとした。腫瘍量が限られているサンプル及び穿刺吸引生検によるサンプルは使用できないこととした。転移骨病変から得られたサンプルは、軟部組織成分が大半を占める場合を除き、通常は使用不可とした。適格性確認のために提出される腫瘍サンプルは、PD-L1 に関する IHC 法、TMB 及びその他の探索的バイオマーカー検査を実施するのに十分な量を有することとし、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックとすることが望まれた。

7 組入れ時及び無作為割付け時に、WHO／ECOG PS が 0 又は 1 である患者。

8 無作為割付け（Day 1）時点で余命が 12 週間以上と見込まれる患者。

9 体重 30 kg を超える患者。

10 ベースラインにおいて、RECIST、バージョン 1.1（RECIST 1.1）に従って繰り返し正確に測定することに適しており、コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI）により正確に測定可能である、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病変が 1 つ以上ある患者。

11 過去に、抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）、抗 programmed cell death 1（PD-1）、抗 PD-L1 及び抗 programmed cell death ligand 2（PD-L2）抗体等（ただしこれらに限定されない）の免疫介在療法を受けていない患者（ただし治療用抗癌ワクチンを除く）。

12 以下に規定するとおり、内臓及び骨髄の機能が適切である患者。

- ヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL（スクリーニング及び無作為割付け前 4 週間以内に輸血を受けていないこととした）
- 絶対好中球数 ≥ 1.5×10^9/L
- 血小板数 ≥ 100×10^9/L
- 血清ビリルビン ≤ 1.5 × 基準値上限（ULN）。この基準は、ジルベール症候群の診断が確定している患者には適用しないこととした。この場合はかかりつけの医師と相談の上で参加を認めることとした。
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値 ≤ 2.5 × ULN、肝転移を有する患者の場合は、ALT 値及び AST 値 ≤ 5 × ULN。
- クレアチニンクリアランス算出値 ≥ 40 mL/分（実際の体重を用いた Cockcroft-Gault 式による又は 24 時間蓄尿による）
- シスプラチンを投与される患者：クレアチニンクリアランス算出値 ≥ 50 mL/分（実際の体重を用いた Cockcroft-Gault 式による又は 24 時間蓄尿による）

  男性：クレアチニンクリアランス（mL/分）=体重（kg）×（140 – 年齢）/72 × 血清クレアチニン（mg/dL）

  女性：クレアチニンクリアランス（mL/分）=体重（kg）×（140 – 年齢）× 0.85/72 × 血清クレアチニン（mg/dL）

13 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。12 カ月間にわたって無月経であり、閉経以外の医学的原因が認められない女性を閉経後とみなした。以下の年齢毎の要件が適用されることとした。

– 年齢 50 歳未満の女性の場合、外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月以上にわたり無月経であり、かつ黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの濃度が各実施医療機関における閉経後濃度の範囲にある、又は避妊手術（両側卵巣摘出又は子宮全摘出）を受けている場合に閉経後であるとみなした。

– 年齢 50 歳以上の女性の場合、全ての外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月以上にわたり無月経である、放射線誘発卵巣摘除状態で最後の月経から経過した期間が 1 年を超えている、化学療法誘発閉経で最後の月経からの期間が 1 年を超えている、又は避妊手術（両側卵巣摘出、両側卵管切除又は子宮全摘出）を受けている場合に閉経後であるとみなした。

除外基準

患者は下記の基準のいずれにも抵触してはならないこととした。

1 本試験の計画及び実施に関与する患者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）。

2 本試験で以前に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 過去 12 カ月以内に他の治験薬の臨床試験に参加した患者。

5 組織学的に小細胞肺癌と NSCLC の混合型肺癌又は肉腫様癌（sarcomatoid variant）と診断された患者。

6 癌治療のために何らかの化学療法、治験薬、生物学的療法又はホルモン療法の併用を受けている患者。癌と関連のない疾患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こととした。

7 放射線療法を受けている患者。ただし、以下は除いた。

– 12 カ月以上前に実施した根治的放射線療法。

– 脳への緩和的放射線療法で、状態が安定している又は症状がないという基準も満たしている場合（除外基準 16 も参照）。

あるいは

– 疼痛のある骨部位に対する緩和的放射線療法（骨髄の 30%以上に及んでいないことを条件とした）。

8 治験薬初回投与前 28 日以内に、大手術（治験担当医師の判断に従った）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こととした。

9 同種臓器移植歴がある患者。

10 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。ただし、以下は組入れ可とした。

– 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施行中の安定した患者、又は全身治療を必要としない乾癬を有する患者。
– 全身療法を必要としない何らかの慢性皮膚疾患。
– 過去 5 年以内に活動性の疾患がみられなかった患者は組入れ可の場合があることとした。ただし、臨床試験実施チーム医学専門家と協議を行った場合に限ることとした。
– 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。

11 コントロール不良な併発疾患（継続中又は活動性の感染症、症候性のうっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、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消化器疾患又は精神疾患／治験要件の遵守を制限するような社会的状況等があるが、これらに限定されないこととした）、あるいは、治験薬投与時の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低下させる状態にある患者。

12 白金製剤を含む 2 剤併用化学療法に対して医学的に禁忌の患者。

13 別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、以下は除いた。

– 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。
– 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悪性腫瘍（例：子宮頚部上皮内癌）。

14 軟髄膜癌腫症の既往がある患者。

15 脊髄圧迫を有する患者。

16 脳転移を有する患者。スクリーニング時点で脳転移が疑われる患者では、組入れ前に静注造影剤を用いる脳の MRI（望ましい）又は静注造影剤を用いる脳の CT を実施することとした。脳転移が検出された場合は、無作為割付け前に治療を行うこととした。脳転移を有する患者は、以下に該当する場合のみ、無作為に割り付けることができることとした。

– 治療後 4 週間の時点で状態が安定していることを画像検査で確認。
– 神経学的にベースラインまで回復。
– 無作為割付けの 5 日以上前に関連するステロイド療法が完了。

脳転移は、ベースラインで RECIST の標的病変として記録しないこととした。

17 活動性の原発性免疫不全症の既往がある患者。

18 結核、B 型肝炎、C 型肝炎、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染等の活動性感染を有する患者。活動性とは、結核であれば病歴、身体所見及び X 線画像所見、並びに実施医療機関の標準手順に従った結核検査等の臨床評価に基づいて判定し、B 型肝炎は B 型肝炎ウイルス（HBV）表面抗原（HBsAg）の検査結果が陽性、HIV 感染は HIV-1/HIV-2

抗体陽性と定義した。HBV の感染歴がある又は感染から回復した患者（B 型肝炎コア抗体陽性かつ HBsAg 陰性と定義）は組入れ可とした。C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性の患者は、ポリメラーゼ連鎖反応法による HCV のリボ核酸の検査で陰性の場合のみ組入れ可とした。

19 現在、あるいはデュルバルマブ又はトレメリムマブの初回投与前 14 日以内に免疫抑制剤の投与を受けた患者。ただし、以下を除いた。

- 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）。
- 生理学的用量の全身コルチコステロイド投与で、prednisone 10 mg/日又は同等のステロイドを超えない場合。
- 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、細胞傷害性化学療法の前投薬）。

20 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：組入れ後の患者は、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とした。

21 妊娠中又は授乳中の女性患者、あるい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。

22 いずれかの治験薬又は治験薬に含まれるいずれか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。

23 投与群に関わらず、過去にデュルバルマブ及び／又はトレメリムマブの臨床試験において無作為割付けされた、あるいは治療を受けた患者。

24 治験の手順、制限及び要件を遵守することができず、治験への参加が適切でないと治験担当医師により判断された者。

<u>目標患者数</u>

約 1000 例（トレメリムマブ［T］ + デュルバルマブ［D］ + 標準化学療法［SoC］群、D + SoC 群、SoC 群各約 333 例、少なくとも各群 250 例は PD-L1 腫瘍細胞（TC） <50%の患者とすることとした。）

<u>治験薬</u>

- デュルバルマブ：デュルバルマブ 50 mg/mL を含有する溶液。希釈して静脈内投与用。
- トレメリムマブ：トレメリムマブ 20 mg/mL を含有する溶液。希釈して静脈内投与用。
- 標準治療
  - アブラキサン：静脈内投与用
  - カルボプラチン：静脈内投与用
  - シスプラチン：静脈内投与用
  - ゲムシタビン：静脈内投与用
  - ペメトレキセド：静脈内投与用

用法・用量

患者を下記の 3 群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割り付けた。

T + D + SoC 群

デュルバルマブ 1500 mg + トレメリムマブ 75 mg を点滴静注により標準化学療法（アブラキサン + カルボプラチン、ゲムシタビン + シスプラチン、ゲムシタビン + カルボプラチン、ペメトレキセド + カルボプラチン、ペメトレキセド + シスプラチンのいずれか［SoC 群の用法・用量を参照］）と併用で Week 0 から 3 週間毎（Q3W）で 4 サイクル投与し、標準化学療法終了後（Week 12）もデュルバルマブ 1500 mg を 4 週間毎（Q4W）で病勢進行（PD）まで継続した。標準化学療法終了後の Week 16 にはデュルバルマブ 1500 mg + トレメリムマブ 75 mg の併用投与を 1 サイクル追加した。標準化学療法のカルボプラチン／シスプラチン + ペメトレキセドの投与を 4 サイクル受け、病勢進行（PD）が記録されなかった非扁平上皮癌患者は、Q4W で Week 12 から病勢進行（PD）までペメトレキセドの投与を継続した。

デュルバルマブ及びトレメリムマブの用量の減量は禁止された。

D + SoC 群

デュルバルマブ 1500 mg を点滴静注により標準化学療法（アブラキサン + カルボプラチン、ゲムシタビン + シスプラチン、ゲムシタビン + カルボプラチン、ペメトレキセド + カルボプラチン、ペメトレキセド + シスプラチンのいずれか［SoC 群の用法・用量を参照］）と併用で Week 0 から Q3W で 4 サイクル投与し、標準化学療法終了後（Week 12）もデュルバルマブ 1500 mg を Q4W で病勢進行（PD）まで継続した。標準化学療法のカルボプラチン／シスプラチン + ペメトレキセドの投与を 4 サイクル受け、病勢進行（PD）が記録されなかった非扁平上皮癌患者は、Q4W で Week 12 から病勢進行（PD）までペメトレキセドの投与を継続した。

デュルバルマブの用量の減量は禁止された。

SoC 群

下記のうちいずれかの標準化学療法を点滴静注により実施した。

- アブラキサン + カルボプラチン（扁平上皮癌患者及び非扁平上皮癌患者）：21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルにアブラキサン 100 mg/m^2（Day 1、8 及び 15）及びカルボプラチン AUC 5 又は 6（Day 1）を点滴静注により投与（T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクル実施）。
- ゲムシタビン + シスプラチン（扁平上皮癌患者のみ）：21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルにゲムシタビン 1000 mg/m^2 又は 1250 mg/m^2（Day 1 及び 8）及びシスプラチン 75 mg/m^2（Day 1）を点滴静注により投与（T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクル実施）。
- ゲムシタビン + カルボプラチン（扁平上皮癌患者のみ）：21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルにゲムシタビン 1000 mg/m^2 又は 1250 mg/m^2（Day 1 及び 8）及びカルボプラチン AUC 5 又は 6（Day 1）を点滴静注により投与（T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクル実施）。
- ペメトレキセド + カルボプラチン（非扁平上皮癌患者のみ）：21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの Day 1 にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 5 又は 6 を点滴静注により投与（T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 4～6 サイクル実施）。投与を 4～6 サイクル受け、病勢進行（PD）が記録されなかった患者

は、Q3W 又は Q4W で Week 12 から病勢進行（PD）までペメトレキセドの投与を継続した。

- ペメトレキセド + シスプラチン（非扁平上皮癌患者のみ）：21 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの Day 1 にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を点滴静注により投与（T + D + SoC 群及び D + SoC 群は 4 サイクル、SoC 群は 5〜6 サイクル実施）。投与を 4〜6 サイクル受け、病勢進行（PD）が記録されなかった患者は、Q3W 又は Q4W で Week 12 から病勢進行（PD）までペメトレキセドの投与を継続した。

全般的な投与デザインを表 2 に示す。

表 2　　投与デザイン

Treatment arms	During chemotherapy (combination) stage 1 cycle=3 weeks (21 days)				Post-chemotherapy (maintenance) stage 1 cycle=4 weeks (28 days)		
	Cycle 1 Week 0	Cycle 2 Week 3	Cycle 3 Week 6	Cycle 4 Week 9	Week 12	Week 16	Week 20 to PD
T + D + SoC chemotherapy (Treatment Arm 1)	T + D + SoC	T + D + SoC	T + D + SoC	T + D + SoC	D + pemetrexed[a]	T + D[b] + pemetrexed[a]	D + pemetrexed[a]
D + SoC chemotherapy (Treatment Arm 2)	D + SoC	D + SoC	D + SoC	D + SoC	D + pemetrexed[a]	D + pemetrexed[a]	D + pemetrexed[a]
SoC chemotherapy alone (Treatment Arm 3)	SoC	SoC	SoC	SoC[c]	pemetrexed[a]	pemetrexed[a]	pemetrexed[a]

[a] Pemetrexed maintenance therapy was for non-squamous NSCLC patients who received treatment with pemetrexed and carboplatin/cisplatin during chemotherapy and did not progress after 4 to 6 cycles, unless contraindicated per the investigator. Pemetrexed maintenance therapy could have been given Q3W or Q4W (ie, Q4W for Treatment Arms 1 and 2. For Treatment Arm 3, pemetrexed maintenance therapy could have been given either Q3W or Q4W dependent on investigator decision and local standards). Note: RECIST 1.1 assessment was performed at Week 12 ±1 week from the date of randomization, and then Q8W±1 week thereafter until radiological progression (regardless of whether Q3W or Q4W was chosen).

[b] For patients in Treatment Arm 1, an additional dose of durvalumab + tremelimumab was given at Week 16 post-chemotherapy. In the case of dose delay(s), more than 1 durvalumab + tremelimumab combination dose could have been given at and after Week 16 post-chemotherapy to ensure that up to 5 combination doses were administered in Treatment Arm 1. If patients received fewer than 4 cycles of platinum doublet chemotherapy, the remaining cycles of combined durvalumab/tremelimumab (up to a total of 5) were to be given after combination of platinum doublet chemotherapy (with maintenance pemetrexed, if applicable).

[c] In Treatment Arm 3, SoC chemotherapy could have been given for an additional 2 cycles Q3W on Weeks 12 and 15 (ie, total of 6 cycles post-randomization) if clinically indicated, at the investigator's discretion before patients entered follow up. This did not alter the planned scan schedule Q8W starting at Week 12 for patients in Treatment Arm 3.

Note: Patients whose weight fell to 30 kg or below received weight-based dosing, equivalent to 20 mg/kg of durvalumab and 1 mg/kg of tremelimumab until the weight improved to >30 kg, at which point the patient started receiving the fixed dosing of durvalumab at 1500 mg and tremelimumab at 75 mg. Durvalumab dose was 1500 mg during chemotherapy and 1500 mg post-chemotherapy; tremelimumab dose was 75 mg.

D=durvalumab; NSCLC=non-small cell lung cancer; PD=progressive disease; Q3W=every 3 weeks; Q4W=every 4 weeks; Q8W=every 8 weeks; RECIST 1.1= Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care; T=tremelimumab.

POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

投与期間

T + D + SoC 群及び D + SoC 群（免疫療法 + 標準化学療法）の標準化学療法は、無作為割付け後 Q3W の投与スケジュールで最大 4 サイクルとした。SoC 群（標準化学療法）の患者は、臨床的な必要性があれば、治験担当医師の判断により更に Week 12 及び 15 に 2 サイクル（無作為割付け後、合計 6 サイクル）の標準化学療法を受けた。

T + D + SoC 群及び D + SoC 群並びに SoC 群の投与は、サイクル 1 Day 1 に開始した。

T + D + SoC 群及び D + SoC 群に無作為割付けされた患者では、許容できない毒性、同意撤回、又は他の中止基準に該当しない限り、臨床的進行又は放射線画像検査による病勢進行（PD）が認められるまでデュルバルマブ単剤による免疫療法を継続した。T + D + SoC 群の患者には、標準化学療法終了後の Week 16 にデュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法を 1 サイクル追加した。T + D + SoC 群の患者で投与の遅延があった場合、併用療法を最大 5 サイクル投与できるように、標準化学療法終了後の Week 16 及びそれ以降にデュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法を 2 サイクル以上行うことを可能とした。白金製剤を含む 2 剤併用化学療法を 3 サイクル以下しか受けなかった患者では、残りのデュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法サイクル（合計最大 5 サイクル）は、白金製剤を含む 2 剤併用化学療法との併用終了後に行った（該当する場合はペメトレキセド維持療法も実施した）。治験の最初の期間にペメトレキセドを含む 2 剤併用化学療法を受けた非扁平上皮癌の患者は、治験担当医師が禁忌と判断しない限り、全例が標準化学療法終了後にペメトレキセド維持療法を受けた。

T + D + SoC 群及び D + SoC 群に無作為割付けされた患者で投与関連毒性のために標準化学療法を中止した場合、毒性がグレード 2 以下に軽快した時点で、治験担当医師の判断によりデュルバルマブ単剤療法又はデュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法を継続した。

病勢進行（PD）後の投与継続（T + D + SoC 群及び D + SoC 群）

T + D + SoC 群及び D + SoC 群の患者は、放射線画像検査による病勢進行（PD）が認められた場合でも、割り付けられた治療のベネフィットを引き続き得られると治験担当医師が判断し、かつ病勢進行（PD）後の治療の基準を満たしていれば、臨床上のベネフィットを得られる限り、デュルバルマブ単剤療法を継続することができることとした。

腫瘍の進行が速い患者又は医療行為を緊急に必要とする症状の進行（中枢神経系転移、腫瘍性圧迫による呼吸不全、脊髄圧迫等）がみられた患者は、いかなる治験薬投与も継続できないこととした。

T + D + SoC 群及び D + SoC 群で病勢進行（PD）後に継続治療した患者全例について、治験担当医師は、継続治療がこれ以上患者にベネフィットをもたらさないことを示す重大な、許容できない、又は不可逆的な毒性が発現していないか確認することとした。

T + D + SoC 群及び D + SoC 群の患者は、病勢進行（PD）が未確定の場合、治験担当医師の判断によりその後の画像検査による病勢進行（PD）が確定されるまで、割り付けられた治療を継続してもよいこととした。

再投与（T + D + SoC 群）

T + D + SoC 群の患者は、放射線画像検査による病勢進行（PD）が認められた場合でも、割り付けられた治療のベネフィットを引き続き得られると治験担当医師が判断し、かつ病勢進行（PD）後の再投与の基準を満たしていれば、デュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法の再投与を受けることができることとした。

腫瘍の進行が速い患者又は医療行為を緊急に必要とする症状の進行（中枢神経系転移、腫瘍性圧迫による呼吸不全、脊髄圧迫等）がみられた患者は、デュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法の再投与はできないこととした。

T + D + SoC 群で再投与をした患者全例について、治験担当医師は、治療再開がこれ以上患者にベネフィットをもたらさないことを示す重大な、許容できない、又は不可逆的な毒性が発現していないか確認することとした。

T + D + SoC 群で再投与の基準を満たした患者については、当初の標準化学療法終了後の Q4W 投与期と同様の治療ガイドラインに従うこととした。

再投与の基準を満たした患者が再投与を受けられるのは 1 回に限られた。

SoC 群に無作為割付けされた患者では、病勢進行（PD）後の継続治療及び再投与は不可とした。

試験スケジュール

POSEIDON 試験の治験総括報告書の表 5 及び表 6 を参照。

評価項目

有効性

- OS
- RECIST 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS、ORR、DoR、BOR 及び APF12
- 各実施医療機関の臨床実施基準を用いた PFS2
- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ-LC13
- WHO/ECOG PS の変化

薬物動態

デュルバルマブ及びトレメリムマブの血清中濃度

免疫原性

デュルバルマブ及びトレメリムマブの抗薬物抗体（ADA）の有無

安全性

有害事象、身体所見、臨床検査値、及びバイタルサイン

解析方法

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。カテゴリカル変数については、各分類における度数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。

有効性評価項目以外の評価項目について、ベースライン値は治験薬の初回投与前に得られた最後のデータとした。有効性評価項目及び patient reported outcome（PRO）については、無作為割付

け前の最後の来院で得られたデータをベースライン値とした。ただし、評価可能な測定値が無作為割付け後かつ治験薬の初回投与前のみであった場合は、そのデータをベースライン値とした。

有効性データは、最大解析対象集団（FAS）、PD-L1 TC <50%解析対象集団、PD-L1 TC <25%解析対象集団、PD-L1 TC <1%解析対象集団、血中腫瘍遺伝子変異量（bTMB）≥20 解析対象集団、bTMB ≥16 解析対象集団及び bTMB ≥12 解析対象集団を用いて、投与群別に要約及び解析した。PRO データは、FAS を用いて投与群別に要約及び解析した。薬物動態データは、薬物動態解析対象集団を用いて要約及び解析した。安全性及び曝露量データは安全性解析対象集団を用いて要約した。患者の内訳及び人口統計学的データは、特に明記しない限り FAS を用いて要約した。

特に明記しない限り、全ての統計解析の結果は、検定に用いた有意水準に準拠した信頼区間（CI）及び両側検定の p 値を用いて示した。

表 3 に、どの評価項目に対し検定を用いた統計解析を実施するかを、事前に計画された感度解析とともに示す。また、該当する評価項目に対して主要解析及び重要な副次的解析を示す。第一種の過誤を 5%（両側）に厳密に制御するため、OS 及び PFS の D + SoC 群と SoC 群との比較（2 つの主要解析）、OS 及び PFS の T + D + SoC 群と SoC 群との比較（重要な副次的解析）、並びに bTMB 高値（bTMB ≥20、bTMB ≥16 及び bTMB ≥12）解析対象集団における OS の T + D + SoC 群と SoC 群との比較（重要な副次的解析）をゲートキーピング法を用いた多重検定手順に含めた。

表 3　　事前に計画された統計解析及び感度解析

解析する評価項目	詳細
OS	層別ログランク検定： • 2 つの主要解析： 　° FAS によるデュルバルマブ単剤 + 標準化学療法と標準化学療法の比較 • 重要な副次的解析： 　° FAS によるデュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法と標準化学療法の比較 • その他の副次的解析： 　° PD-L1 TC <50%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）、PD-L1 TC <25%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）、PD-L1 TC <1%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）及び bTMB 高値（bTMB ≥20、≥ 16 及び≥12）解析対象集団によるデュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法と標準化学療法の比較 　° PD-L1 TC <50%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）、PD-L1 TC <25%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）、PD-L1 TC <1%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）及び bTMB 高値（bTMB ≥20、≥16 及び≥12）解析対象集団によるデュルバルマブ単剤 + 標準化学療法と標準化学療法の比較
PFS	層別ログランク検定： • RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づく 2 つの主要解析：

表 3　事前に計画された統計解析及び感度解析

解析する評価項目	詳細
	° FAS によるデュルバルマブ単剤 + 標準化学療法と標準化学療法の比較 • RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づく重要な副次的解析： ° FAS によるデュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法と標準化学療法の比較 • RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づくその他の副次的解析： ° PD-L1 TC <50%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）、PD-L1 TC <25%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）、PD-L1 TC <1%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）及び bTMB 高値（bTMB ≥20、≥16 及び≥12）解析対象集団のデュルバルマブ + トレメリムマブ + 標準化学療法と標準化学療法の比較 ° PD-L1 TC <50%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）、PD-L1 TC <25%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）、PD-L1 TC <1%解析対象集団（病期及び組織型についてのみ層別化）及び bTMB 高値（bTMB ≥20、≥16 及び≥12）解析対象集団によるデュルバルマブ単剤 + 標準化学療法と標準化学療法の比較 • RECIST 1.1 評価を用いた治験担当医師の評価に基づく感度解析 • irRECIST 評価を用いた独立中央評価に基づく探索的解析
APF12	• APF12 の Kaplan-Meier 推定量
ORR	ロジスティック回帰： • RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づく FAS、PD-L1 TC <50%解析対象集団、PD-L1 TC <25%解析対象集団、PD-L1 TC <1%解析対象集団及び bTMB 高値（bTMB ≥20、≥16 及び≥12）解析対象集団の副次的解析 • RECIST 1.1 評価を用いた治験担当医師の評価に基づく FAS、PD-L1 TC <50%解析対象集団、PD-L1 TC <25%解析対象集団、PD-L1 TC <1%解析対象集団及び bTMB 高値（bTMB ≥20、≥16 及び≥12）解析対象集団の感度解析 • irRECIST 評価を用いた独立中央評価に基づく探索的解析
DoR	Kaplan-Meier 推定量： • RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づく副次的解析
PFS2	層別ログランク検定
悪化までの期間（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 の評価項目）	層別ログランク検定

表 3　　事前に計画された統計解析及び感度解析

解析する評価項目	詳細
症状改善率（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 の評価項目）	ロジスティック回帰

APF12=無作為割付け後 12 カ月時点の無増悪生存割合; bTMB=血中腫瘍遺伝子変異量; DoR=奏効期間; EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FAS=最大解析対象集団; irRECIST=免疫療法の固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン; ORR=客観的奏効率; OS=全生存期間; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PFS=無増悪生存期間; PFS2=無作為割付け後 2 回目の（病勢）進行までの期間; QLQ C30=生活の質に関する中心的な 30 項目の質問; QLQ-LC13=13 項目の肺癌に関する生活の質の質問; RECIST 1.1=固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、バージョン 1.1; TC=腫瘍細胞

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

- PFS の最終解析（データカットオフ［DCO］：2019 年 7 月 24 日）は D + SoC 群及び SoC 群を併せて 511 件の PFS イベントが発現した時点（イベント発現割合 75.7%）で実施した。PFS のハザード比（HR）は D + SoC 群で良好であり、有意水準 1%で統計学的に有意であった。したがって、多重検定手順を用いて、有意水準 1%を T + D + SoC 群と SoC 群との PFS の比較に再利用した（重要な副次的評価項目）。PFS の HR は T + D + SoC 群で良好であり、有意水準 1%で統計学的に有意であった。
- OS の最終解析（DCO：2021 年 3 月 12 日）は D + SoC 群及び SoC 群を併せて 549 件の OS イベントが発現した時点（イベント発現割合 81.3%）で実施した。OS の HR は D + SoC 群で数値上良好であったが、事前に定めた有意水準 4%で統計学的に有意な結果ではなかった。
- したがって、多重検定手順を用いて、PFS の T + D + SoC 群と SoC 群との比較から有意水準 1%を T + D + SoC 群と SoC 群との OS の比較に再利用した。OS の HR は T + D + SoC 群で良好であり、有意水準 1%で統計学的に有意であった。
- 最終的に、bTMB ≥20 解析対象集団における T + D + SoC 群と SoC 群との OS の比較は、多重検定手順の 2 段階目から再利用した有意水準 1%で評価した。OS の HR は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で良好であったが、事前に定めた有意水準で統計学的に有意な結果ではなかった。したがって、bTMB ≥16 解析対象集団及び bTMB ≥12 解析対象集団に対する検定を用いた解析は実施しなかった。

本試験では投与群の切り替えは不可とした。腫瘍評価の画像検査はスクリーニング時に実施してこれをベースラインとし、その後は無作為割付け日を起点として Week 6 ± 1 週間及び Week 12 ± 1 週間、それ以降は放射線画像検査による病勢進行（PD）が認められるまで 8 週間 ± 1 週間毎に実施した。

<u>治験実施医療機関</u>

18 カ国、142 施設

試験期間

2017 年 6 月 [redacted] 日（最初の患者の無作為割付け日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の患者の無作為割付け日）、2019 年 7 月 24 日（DCO：RECIST に関連する評価）、2021 年 3 月 12 日（DCO：その他の全てのデータ）

2.7.6.2.1.2 試験成績

本項では、DCO 時点（2019 年 7 月 24 日［RECIST に関連する評価］及び 2021 年 3 月 12 日［その他の全てのデータ］）を基に、最終解析結果を示す。

2.7.6.2.1.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 1 に示す。

北アメリカ、ラテンアメリカ、欧州、アジア太平洋、及びアフリカの 18 カ国 142 施設で 1,807 例が本試験に登録され、そのうち 1,013 例が各投与群に 1：1：1 の比で無作為割付けされた（T + D + SoC 群及び D + SoC 群に各 338 例、SoC 群に 337 例）。治験薬が投与された患者は、T + D + SoC 群が 331 例（97.9%）、D + SoC 群が 335 例（99.1%）、SoC 群が 331 例（98.2%）であった。治験薬が投与されなかった患者は、T + D + SoC 群が 7 例（2.1%）、D + SoC 群が 3 例（0.9%）、SoC 群が 6 例（1.8%）であった。治験薬が投与されなかった理由は、T + D + SoC 群では医学的な理由 3 例、不適切な無作為割付け 2 例、及び患者の意思 2 例、D + SoC 群では不適切な無作為割付け 1 例、患者の意思 1 例、及び死亡 1 例、SoC 群では医学的な理由 1 例、同意撤回 3 例、及び患者の意思 2 例であった。

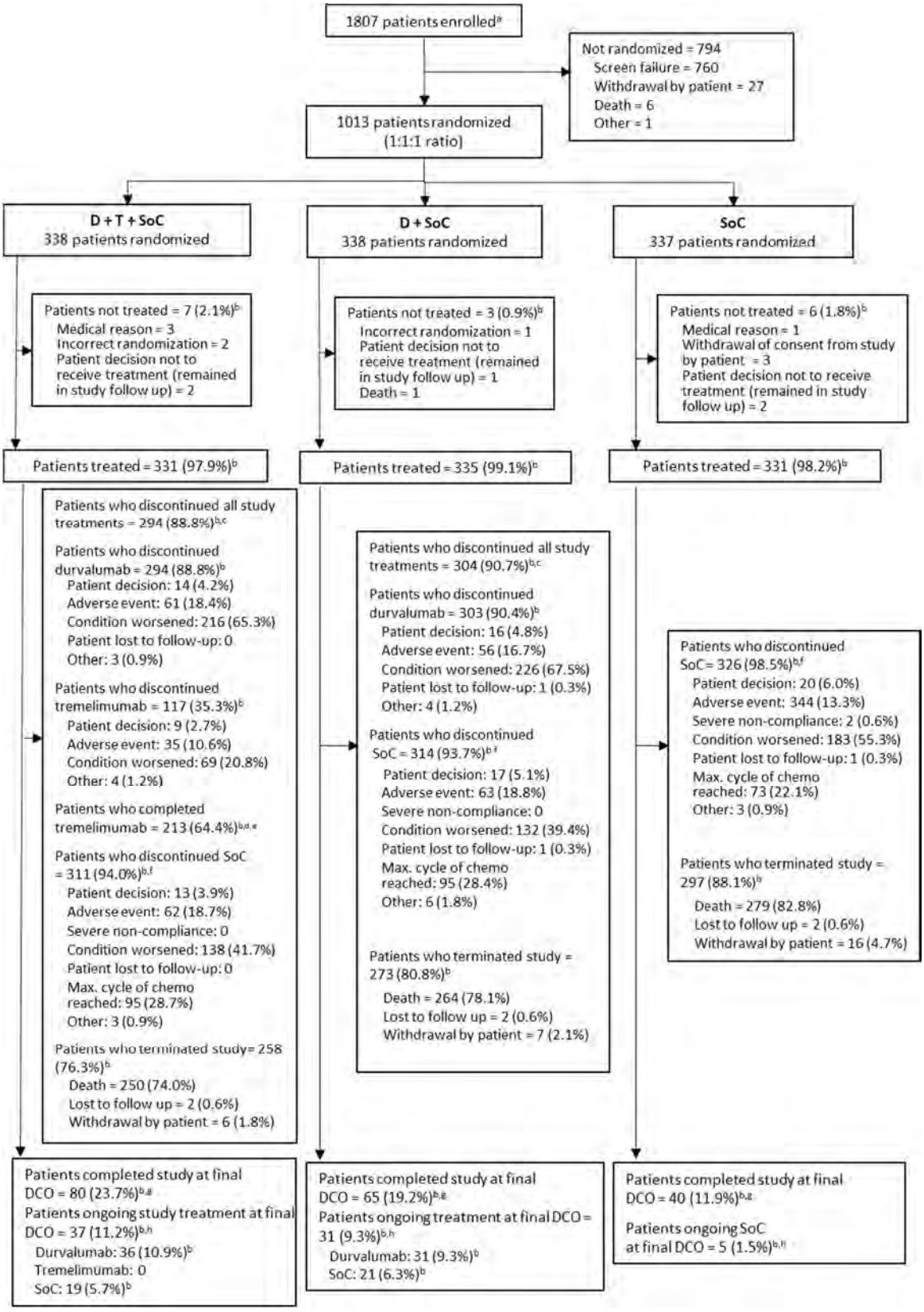
T + D + SoC 群において、213 例（64.4%）がトレメリムマブの投与を完了し、117 例（35.3%）が投与を中止した。トレメリムマブの主な中止理由は原疾患の悪化（20.8%）及び有害事象（10.6%）であった。デュルバルマブについては 294 例（88.8%）が投与を中止し、主な中止理由は原疾患の悪化（65.3%）及び有害事象（18.4%）であった。標準化学療法については 311 例（94.0%）が投与を中止し、主な中止理由（最後に投与を受けた標準化学療法薬に対応）は原疾患の悪化（41.7%）及び有害事象（18.7%）であった。95 例（28.7%）は化学療法の上限サイクル数に到達したため標準化学療法の投与を中止した。1 例は T + D + SoC 群に無作為割付けされたが標準化学療法を受けなかった。

D + SoC 群において、303 例（90.4%）がデュルバルマブの投与を中止した。デュルバルマブの主な中止理由は原疾患の悪化（67.5%）及び有害事象（16.7%）であった。標準化学療法については 314 例（93.7%）が投与を中止し、主な中止理由（最後に投与を受けた標準化学療法薬に対応）は原疾患の悪化（39.4%）及び有害事象（18.8%）であった。95 例（28.4%）は化学療法の上限サイクル数に到達したため標準化学療法の投与を中止した。

SoC 群において、326 例（98.5%）が標準化学療法の投与を中止した。標準化学療法の主な中止理由（最後に投与を受けた標準化学療法薬に対応）は原疾患の悪化（55.3%）及び有害事象（13.3%）であった。73 例（22.1%）は化学療法の上限サイクル数に到達したため標準化学療法の投与を中止した。

最終 DCO 時点で、T + D + SoC 群の 80 例（23.7%）、D + SoC 群の 65 例（19.2%）、及び SoC 群の 40 例（11.9%）が試験を完了し（すなわち、治験薬投与を継続中、及び／又は生存に関する追跡調査期間中であった）、T + D + SoC 群の 37 例（11.2%）、D + SoC 群の 31 例（9.3%）、及び SoC 群の 5 例（1.5%）が治験薬投与を継続中であった。

図 1　　患者の内訳（POSEIDON 試験、全被験者）



[a] Informed consent received.
[b] Percentages were calculated from number of patients in the full analysis set.
[c] A patient was considered as having discontinued treatment when the patient had discontinued all study treatments. Treatment included D, T, SoC and T retreatment where applicable.
[d] Percentages were calculated from number of patients who received treatment.
[e] Patients who completed T had 'maximum cycle of immunotherapy reached' reported for T on the eCRF. Patients who completed SoC had 'maximum cycle of chemotherapy reached' reported for any SoC molecule on the eCRF.
[f] A patient was considered as having discontinued SoC chemotherapy when all agents were discontinued. If different reasons for discontinuation were collected for each agent, the last discontinuation reason by date was selected. Patients who received a pemetrexed doublet, and who after the maximum 4 cycles of platinum-based doublet chemotherapy went onto maintenance pemetrexed, then the reason for discontinuation of SoC chemotherapy in the disposition table was the discontinuation reason for the last agent in the regimen (ie the pemetrexed in the maintenance phase after the 4 maximum cycles of platinum-based doublet were completed in the combination phase).
[g] Patients who completed study includes patients who were alive and remained in the study at final DCO. One patient received D and T but no SoC. One patient randomized to T + D + SoC treatment arm received SoC but no D and T and one patient randomized to D + SoC treatment arm received SoC but no D.
[h] A patient was considered to be ongoing treatment when receiving at least one study treatment at the data cut-off. Treatment includes durvalumab, tremelimumab, SoC chemotherapy, and tremelimumab retreatment where applicable.

One patient randomized to the T + D + SoC treatment arm received T + D but did not receive SoC. One patient randomized to the T + D + SoC treatment arm received SoC but did not receive T + D, and 1 patient randomized to the D + SoC treatment arm received SoC but did not receive D.

D=durvalumab; DCO=data cutoff; eCRF=electronic case report form; Max= maximum; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 6 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 に示す。

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は、一次治療を受ける対象である、未治療の転移性 NSCLC 患者の特性を概ね表していた。人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は 3 投与群間で概ね均衡がとれていた。

年齢の中央値は 64 歳（範囲：27～87 歳）であり、65 歳以上が約 47%であった。性別は男性（76.0%）が多かった。女性の割合は D + SoC 群（25.1%）及び SoC 群（26.4%）と比較して T + D + SoC 群（20.4%）で低かった。人種は白人（55.9%）が最も多く、次いでアジア人（34.6%）であった。アジア人の割合は D + SoC 群（36.4%）及び SoC 群（38.0%）と比較して T + D + SoC 群（29.3%）で低かった。

ほとんどの患者（78%）は喫煙者（21.1%）又は元喫煙者（56.9%）であり、喫煙未経験者は 21.9%であった。喫煙未経験者の割合は D + SoC 群（24.9%）及び SoC 群（23.4%）と比較して T + D + SoC 群（17.5%）で低かった。組入れ基準のとおり、治験組入れ時の患者の活動状況は正常（ECOG PS 0：33.4%）又は制限あり（ECOG PS 1：66.5%）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.1.12 参照）。

患者の大半（99.6%）は、IVA 期（50.0%）又は IVB 期（49.6%）の転移性病巣を有していた。報告された主な組織像は非扁平上皮（62.9%）であり、36.9%の患者は扁平上皮の組織像を有して

いた。組織学的分布は、3 投与群間で均衡がとれていた。ベースラインの脳／中枢神経系転移は10.5%の患者に認められた。

表 4　　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（POSEIDON 試験、FAS）

	Number (%) of patients			
	T + D + SoC (N=338)	D + SoC (N=338)	SoC (N=337)	Total (N=1013)
Age (years)[a]				
n	338	338	337	1013
Mean (SD)	62.6 (9.43)	63.5 (9.10)	63.1 (9.87)	63.1 (9.47)
Median (range)	63.0 (27-87)	64.5 (32-87)	64.0 (32-84)	64.0 (27-87)
Age group (years) n (%)[a]				
≥18 - <50	29 (8.6)	27 (8.0)	30 (8.9)	86 (8.5)
≥50 - <65	162 (47.9)	142 (42.0)	146 (43.3)	450 (44.4)
≥65 - <75	112 (33.1)	130 (38.5)	121 (35.9)	363 (35.8)
≥75	35 (10.4)	39 (11.5)	40 (11.9)	114 (11.3)
Sex n (%)				
Male	269 (79.6)	253 (74.9)	248 (73.6)	770 (76.0)
Female	69 (20.4)	85 (25.1)	89 (26.4)	243 (24.0)
Race n (%)				
White	205 (60.7)	182 (53.8)	179 (53.1)	566 (55.9)
Black or African American	8 (2.4)	4 (1.2)	8 (2.4)	20 (2.0)
Asian	99 (29.3)	123 (36.4)	128 (38.0)	350 (34.6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (0.6)	0	0	2 (0.2)
American Indian or Alaska Native	12 (3.6)	17 (5.0)	9 (2.7)	38 (3.8)
Other	12 (3.6)	12 (3.6)	13 (3.9)	37 (3.7)
Ethnic group n (%)				
Hispanic or Latino	51 (15.1)	54 (16.0)	55 (16.3)	160 (15.8)
Not Hispanic or Latino	287 (84.9)	284 (84.0)	282 (83.7)	853 (84.2)
Body Mass Index group (kg/m^2) n (%)				
n	335	338	335	1008
Underweight (<18.5)	21 (6.3)	23 (6.8)	29 (8.7)	73 (7.2)
Normal (18.5-25)	184 (54.9)	187 (55.3)	181 (54.0)	552 (54.8)
Overweight (25-30)	93 (27.8)	96 (28.4)	91 (27.2)	280 (27.8)
Obese (>30)	37 (11.0)	32 (9.5)	34 (10.1)	103 (10.2)
Missing	3	0	2	5
Smoking status n (%)				
Never	59 (17.5)	84 (24.9)	79 (23.4)	222 (21.9)
Current	84 (24.9)	64 (18.9)	66 (19.6)	214 (21.1)
Former	195 (57.7)	190 (56.2)	191 (56.7)	576 (56.9)
Missing	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)

[a] Age at randomization.

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

D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; N=number of patients in treatment arm; SoC=standard of care chemotherapy; SD=standard deviation; T=tremelimumab.

DCO：2019 年 3 月 12 日
POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 17 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　T + D + SoC 群と SoC 群との比較

2.7.6.2.1.2.3.1.1　OS（重要な副次的解析）

FAS を用いて T + D + SoC 群と SoC 群とで比較した OS の解析結果を表 5 に、3 投与群の Kaplan-Meier プロットを図 2 に示す。

OS の最終解析時点までに T + D + SoC 群と SoC 群で 536 例の死亡が認められた（イベント発現割合 79.4%）（表 5 参照）。OS の最終解析において T + D + SoC 群と SoC 群との間に統計学的に有意な結果が認められた（FAS を対象として T + D + SoC 群と SoC 群の PFS に関する有意差検定から再利用された 1%全体有意水準の 0.00797 が両側 p 値の境界値）。SoC 群と比較して T + D + SoC 群で統計学的に有意な OS の延長が認められた。OS の HR は 0.77（95% CI：0.650～0.916、p=0.00304）で T + D + SoC 群において良好であり、死亡のリスクを 23%減少させることを示した。OS の中央値は T + D + SoC 群が 14.0 カ月（95% CI：11.7～16.1）、SoC 群が 11.7 カ月（95% CI：10.5～13.1）であった。

T + D + SoC 群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、SoC 群に対して良好に推移し、無作為割付けの約 3 カ月後に曲線の乖離がみられ、約 10 カ月後から明確な乖離が認められた（図 2 参照）。曲線の乖離は遅れて認められたことから、比例ハザード性が認められないことが示された（p=0.039）。したがって、OS の HR はベネフィットの平均的な推定値として解釈すべきであり、複数の時点における生存割合及び持続的な奏効により全体的な臨床的ベネフィットがさらに示されている。10 カ月以降にみられた曲線の乖離は治療期間を通して持続し、生存割合が SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値上高いことからも確認された（12 カ月時点：T + D + SoC 群 54.8% vs. SoC 群 49.1%［以下同順］、18 カ月時点：41.3% vs. 34.1%、24 カ月時点：32.9% vs. 22.1%、36 カ月時点：25.3% vs. 13.3%）（表 5 参照）。

表 5　　全生存期間（POSEIDON 試験、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	T + D + SoC (N=338)	SoC (N=337)
HR, T + D + SoC vs SoC alone[a,b]	0.77	
99.203% CI for HR[c]	0.612, 0.973	
95% CI for HR[a]	0.650, 0.916	
2-sided p-value[d]	0.00304	
Death, n (%)	251 (74.3)	285 (84.6)
Censored patients, n (%)	87 (25.7)	52 (15.4)
Still in survival follow-up[e]	80 (23.7)	40 (11.9)
Terminated prior to death[f]	7 (2.1)	12 (3.6)
Lost to follow-up	2 (0.6)	2 (0.6)
Withdrawn consent	5 (1.5)	10 (3.0)
Other	0	0
Median OS (months)[g]	14.0	11.7
95% CI for median OS[g]	11.7, 16.1	10.5, 13.1

表 5　　全生存期間（POSEIDON 試験、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	T + D + SoC (N=338)	SoC (N=337)
OS rate at 12 months (%)[g]	54.8	49.1
95% CI for OS rate at 12 months[g]	49.3, 60.0	43.6, 54.4
OS rate at 18 months (%)[g]	41.3	34.1
95% CI for OS rate at 18 months[g]	36.0, 46.5	29.0, 39.2
OS rate at 24 months (%)[g]	32.9	22.1
95% CI for OS rate at 24 months[g]	27.9, 37.9	17.8, 26.8
OS rate at 36 months (%)[g]	25.3	13.3
95% CI for OS rate at 36 months[g]	20.8, 30.2	9.8, 17.4

[a] The HR and CI were estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 tumor expression (PD-L1 ≥50% vs PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] An HR <1 favors T + D + SoC to be associated with a longer OS than SoC alone.

[c] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events observed, the boundaries for declaring statistical significance are 0.00797 for a 1% overall alpha. Corresponding CIs are shown.

[d] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 tumor expression (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[e] Includes patients known to be alive at data cut-off.

[f] Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

[g] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

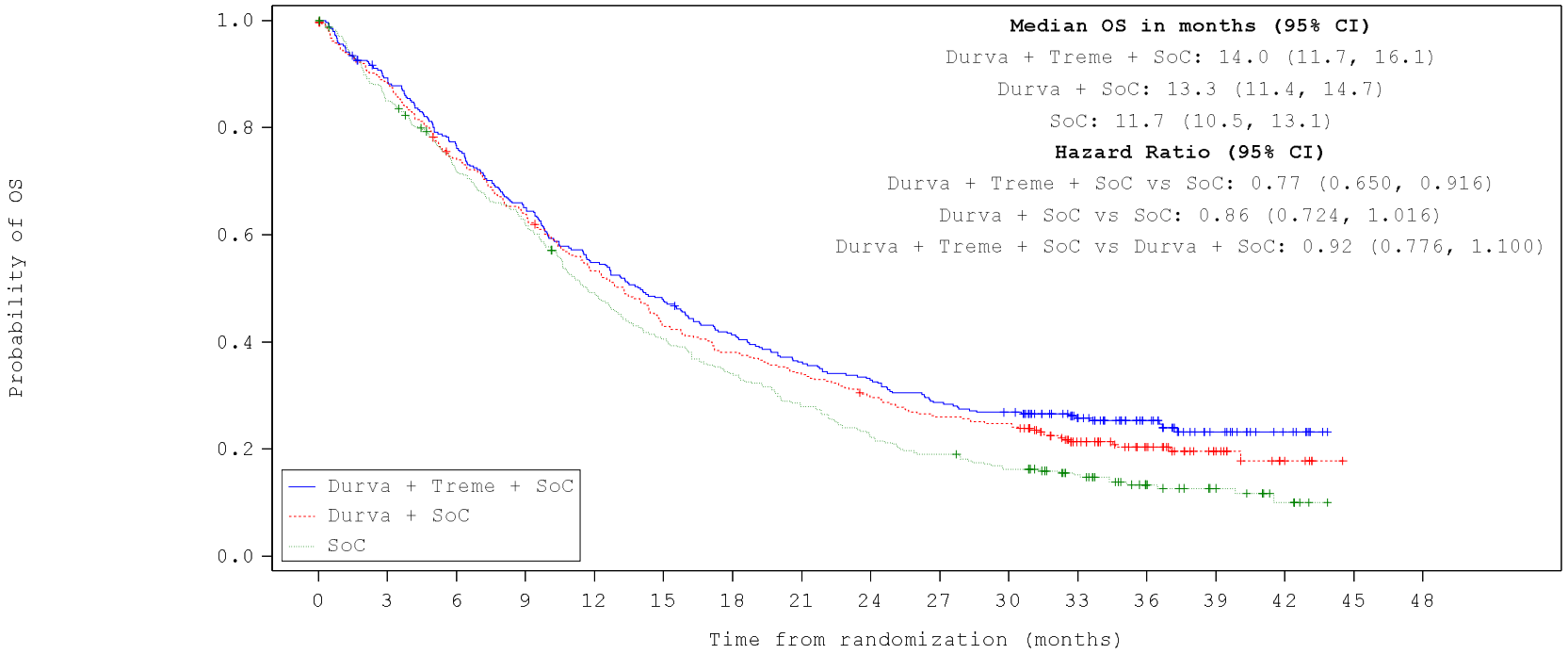
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

CI=confidence interval; D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; HR=hazard ratio; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; OS=overall survival; PD-L1=programmed cell death ligand 1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 22 から引用

図 2　　全生存期間の Kaplan-Meier プロット（POSEIDON 試験、FAS、3 投与群）



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

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

+ indicates a censored observation.
There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1
CI=confidence interval; DCO=data cut-off; Durva=durvalumab; FAS=full analysis set; OS=overall survival; SoC=standard of care chemotherapy; Treme=tremelimumab.
DCO：2021 年 3 月 12 日
POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 48 から引用

層別 max-combo 検定及び restricted mean survival time（RMST）を含む感度解析を実施し、治療効果の頑健性を評価した。全ての感度解析の結果は、OS の主要解析において T + D + SoC 群と SoC 群との比較で得られた結果と概ね一致していた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.7.1 及び表 14.2.2.7.2 参照）。

喫煙未経験者と報告された患者を除き、SoC 群に対する T + D + SoC 群の生存に関するベネフィットは事前に定めたサブグループ（人口統計学的特性、その他の基準値の特性、PD-L1 発現状況、bTMB 状況、組織像、計画的な化学療法の実施に基づく）全体で認められた。しかし、個々のサブグループの患者数及び事象数が少ないことにより点推定値の不確実性が大きく、CI の幅が広いため、サブグループ解析は慎重に解釈されるべきである（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.5 及び図 14.2.2.5.1 参照）。

bTMB 高値解析対象集団を対象とした T + D + SoC 群と SoC 群との OS の比較は、多重検定手順の階層に含められた。bTMB ≥20 解析対象集団を対象とした OS に関する最終解析からは、T + D + SoC 群と SoC 群との間に統計学的に有意な結果は示されなかった（FAS を対象として T + D + SoC 群と SoC 群の PFS 及び OS に関する有意差検定から再利用された 1%全体有意水準の 0.00334 が両側 p 値の境界値）。その結果、bTMB ≥16 及び bTMB ≥12 解析対象集団に対して検定を用いた OS の解析は実施しなかった。bTMB 高値解析対象集団ではいずれも SoC 群と比較して T + D + SoC 群で良好な OS が示された（HR <1）。bTMB ≥20 解析対象集団では、OS は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で良好であり、HR は 0.68（95% CI：0.460～0.989、p=0.04332）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.5、表 14.2.2.1.6、及び表 14.2.2.1.7 参照）。OS の中央値は T + D + SoC 群で 13.5 カ月（95% CI：9.7～19.6）、SoC 群で 10.3 カ月（95% CI：7.4～13.1）であった。生存割合は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高かった（12 カ月時点：T + D + SoC 群 54.1% vs. SoC 群 44.8%［以下同順］、18 カ月時点：41.9% vs. 27.1%、24 カ月時点：33.8% vs. 14.9%、36 カ月時点：29.3% vs. 10.3%）。bTMB 高値解析対象集団における OS の Kaplan-Meier 曲線は、SoC 群に対して T + D + SoC 群は良好に推移し、無作為割付けの約 2 カ月後に曲線の乖離が認められ、治療期間を通して持続した（POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.2.1.5、図 14.2.2.1.6 及び図 14.2.2.1.7 参照）。PD-L1 解析対象集団では、OS は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で良好であった（HR <1）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.2、表 14.2.2.1.3、表 14.2.2.1.4、図 14.2.2.1.2、図 14.2.2.1.3、及び図 14.2.2.1.4 参照）。

2.7.6.2.1.2.3.1.2　PFS（重要な副次的解析）

FAS を用いて T + D + SoC 群と SoC 群とで比較した RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づく PFS の解析結果を表 6 に示す。

PFS の最終解析時点までに T + D + SoC 群と SoC 群で 496 件の PFS イベントが認められた（イベント発現割合 73.5%）（表 6 参照）。PFS の最終解析において、T + D + SoC 群と SoC 群との間に統計学的に有意な結果が認められた（FAS を対象として D + SoC 群と SoC 群の PFS に関する有意差検定から再利用された 1%全体有意水準の 0.00735 が両側 p 値の境界値）。重要な副次的解析である PFS の T + D + SoC 群と SoC 群との比較において、T + D + SoC 群は統計学的に有意な PFS の延長を示した。独立中央評価に基づく PFS の HR は 0.72（95% CI：0.600～0.860、p=0.00031）で T + D + SoC 群において良好であり、進行（PD）又は死亡のリスクを 28%減少させることを示した（表 6 参照）。PFS の中央値は T + D + SoC 群が 6.2 カ月（95% CI：5.0～6.5）、SoC 群が 4.8 カ月（95% CI：4.6～5.8）であった。

T + D + SoC 群の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、SoC 群に対して良好に推移し、無作為割付けの約 2 カ月後に曲線の乖離が認められた。曲線の乖離は治療期間を通して持続し、APF12 の推定値により裏付けられた。無増悪生存割合は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 10%超高かった（T

+ D + SoC 群 26.6% vs. SoC 群 13.1%）（表 6 及び POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.1.1 参照）。PFS の補助的な二重対数プロットから比例ハザード性が成立しないことが示された（p=0.049）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.2.1 参照）。

PFS の結果に影響を与えた可能性のあるバイアス（評価時間バイアス、減少バイアス、及び確認バイアスの可能性、並びに電子症例報告書［eCRF］のデータに基づく層別変数）について感度解析を行った。その結果は主要解析の結果を支持していた（感度解析における HR の範囲：0.66～0.74）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.3 及び図 14.2.1.3.1 参照）。

事前に定めたサブグループ（事前に定めた層別因子、人口統計学的特性、計画的な化学療法の実施、及びその他の基準値の特性）全てにおいて、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で PFS の延長傾向が認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.5 及び図 14.2.1.5.1 参照）。bTMB 高値解析対象集団及び PD-L1 解析対象集団では、PFS は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で良好であった（HR <1）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.2、表 14.2.1.1.3、表 14.2.1.1.4、表 14.2.1.1.5、表 14.2.1.1.6、表 14.2.1.1.7、図 14.2.1.1.2、図 14.2.1.1.3、図 14.2.1.1.4、図 14.2.1.1.5、図 14.2.1.1.6、及び図 14.2.1.1.7 参照）。

表 6　　無増悪生存期間（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	T + D + SoC (N=338)	SoC (N=337)
HR, T + D + SoC vs SoC alone[a,b]	0.72	
99.265% CI for HR[c]	0.561, 0.918	
95% CI for HR[a]	0.600, 0.860	
2-sided p-value[d]	0.00031	
Total number of events, n (%)[e]	238 (70.4)	258 (76.6)
RECIST 1.1 progression	174 (51.5)	202 (59.9)
Death in the absence of progression	64 (18.9)	56 (16.6)
Censored patients, n (%)	100 (29.6)	79 (23.4)
Censored RECIST progression[f]	0	2 (0.6)
Censored death[g]	11 (3.3)	24 (7.1)
Progression-free at time of analysis	83 (24.6)	43 (12.8)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	4 (1.2)	9 (2.7)
Discontinued study	2 (0.6)	1 (0.3)
Median PFS (months)[h]	6.2	4.8
95% CI for median PFS[h]	5.0, 6.5	4.6, 5.8
PFS rate at 12 months (%)[h]	26.6	13.1
95% CI for PFS rate at 12 months[h]	21.7, 31.7	9.3, 17.6

[a] The HR and CI were estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] An HR <1 favors T + D + SoC to be associated with a longer PFS than SoC alone.

[c] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events observed, the boundaries for declaring statistical significance are 0.00735 for a 1% overall alpha. Corresponding CIs are shown.

[d] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[e] Patients who did not progress or die, or who progressed or died after two or more missed visits, were censored at the latest evaluable RECIST assessment or at Day 1 if there were no evaluable visits or no baseline data and patient did not die within 2 visits of baseline.

[f] RECIST progression event occurred after two or more missed visits or within two visits of baseline without any evaluable visits or baseline data.

[g] Death occurred after two or more missed visits in the absence of progression.

[h] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored on Day 1.

CI=confidence interval; D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; HR=hazard ratio; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 25 から引用

2.7.6.2.1.2.3.1.3　ORR 及び DoR

RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づく T + D + SoC 群と SoC 群とで比較した ORR（未確定及び確定）の解析結果を表 7 に、T + D + SoC 群及び SoC 群における DoR（未確定及び確定）の要約を表 8 に示す。

事前に定めた独立中央評価に基づく ORR（未確定）は、SoC 群（33.4%）と比較して T + D + SoC 群（46.3%）で高く、オッズ比は 1.72 であり、T + D + SoC 群で良好であった（95% CI：1.260～2.367、p<0.001［名目上］）（表 7 参照）。奏効は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で長く持続し、DoR の中央値は SoC 群の 4.2 カ月に対して T + D + SoC 群で 7.4 カ月であった。12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合は、SoC 群の 16.4%に対して T + D + SoC 群で 42.5%であった（表 8 参照）。bTMB 高値解析対象集団及び PD-L1 解析対象集団では、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で ORR は良好であり（オッズ比 >1）、奏効が長く持続することが示された（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.3.1.2、表 14.2.3.1.3、表 14.2.3.1.4、表 14.2.3.1.5、表 14.2.3.1.6、及び表 14.2.3.1.7 参照）。

ある来院時に完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められ、最初の完全奏効（CR）／部分奏効（PR）が認められてから 4 週間以降の画像検査で奏効が確定された患者数（%）で定義される確定 ORR を事後解析により評価した。その結果、T + D + SoC 群は SoC 群を 14.4%上回る良好な確定 ORR の改善を示した（T + D + SoC 群 38.8% vs. SoC 群 24.4%、オッズ比：2.00、95% CI：1.428～2.807、p<0.001［名目上］）（表 7 参照）。また、確定 ORR が認められた患者を対象とした事後解析でも、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で奏効が長く持続することが示された（DoR の中央値：T + D + SoC 群 9.5 カ月 vs. SoC 群 5.1 カ月）。確定 ORR が認められた患者では、12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合は、SoC 群の 21.4%に対して T + D + SoC 群で 49.7%であった（表 8 参照）。

表 7　客観的奏効率（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	Unconfirmed responses		Confirmed responses only	
	T + D + SoC (N=335)	SoC (N=332)	T + D + SoC (N=335)	SoC (N=332)
ORR, n (%)	155 (46.3)	111 (33.4)	130 (38.8)	81 (24.4)
Odds ratio, T + D + SoC vs SoC alone[a]	1.72		2.00	
95% CI for odds ratio	1.260, 2.367		1.428, 2.807	
2-sided p-value	<0.001		<0.001	

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

The analysis was performed using logistic regression adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB), with the CI calculated using a profile likelihood approach and the p-value calculated based on twice the change in log-likelihood resulting from the addition of a treatment factor to the model.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

CI=confidence interval; D=durvalumab; FAS=full analysis set; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; ORR=objective response rate; PD-L1=programmed cell death ligand 1; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 28 から引用

表 8　奏効期間（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有し奏効が認められた患者、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	Unconfirmed responses		Confirmed responses only	
	T + D + SoC (N=155)	SoC (N=111)	T + D + SoC (N=130)	SoC (N=81)
Number of responders who subsequently progressed or died	87	84	65	60
Time to onset of response from randomization (months)[a]				
25th percentile	1.4	1.4	1.4	1.4
Median	1.5	1.5	1.5	1.4
75th percentile	2.8	2.8	2.8	2.7
DoR from onset of response (months)[b,c]				
25th percentile	3.5	3.0	5.0	3.7
Median	7.4	4.2	9.5	5.1
75th percentile	NR	6.9	NR	7.5
Percentage remaining in response[c]				
6 months	57.2	31.0	67.0	40.4
12 months	42.5	16.4	49.7	21.4

表 8　奏効期間（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有し奏効が認められた患者、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

	Unconfirmed responses		Confirmed responses only	
	T + D + SoC (N=155)	SoC (N=111)	T + D + SoC (N=130)	SoC (N=81)
18 months	34.7	NR	40.7	NR

[a] Calculated using summary descriptive statistics given that only patients with measurable disease at baseline that have an objective response were considered.

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

[c] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

D=durvalumab; DCO=data cut-off; DoR=duration of response; FAS=full analysis set; N=number of patients in treatment arm; NR=not reached; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

2.7.6.2.1.2.3.1.4　BOR

T + D + SoC 群及び SoC 群における RECIST 1.1 を用いた独立中央評価に基づく BOR（未確定及び確定）の要約を表 9 に示す。

T + D + SoC 群では、BOR は完全奏効（CR）が 2 例（0.6%）、部分奏効（PR）が 153 例（45.7%）、6 週間以上の安定（SD）が 120 例（35.8%）、進行（PD）が 48 例（14.3%）であった。進行（PD）の内訳は、RECIST 1.1 に基づく進行（PD）が 26 例（7.8%）、死亡が 22 例（6.6%）であった。

SoC 群では、BOR は部分奏効（PR）が 111 例（33.4%）、6 週間以上の安定（SD）が 150 例（45.2%）であり、BOR が完全奏効（CR）の患者はいなかった。BOR が進行（PD）の患者は 61 例（18.4%）であり、その内訳は、RECIST 1.1 に基づく進行（PD）が 36 例（10.8%）、死亡が 25 例（7.5%）であった。

表 9　最良総合効果（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

Method	Best objective response	T + D + SoC (N=335)	SoC (N=332)
Response	Total	155 (46.3)	111 (33.4)
	Complete response[a]	2 (0.6)	0
	Partial response[a]	153 (45.7)	111 (33.4)
Non-response	Total	180 (53.7)	221 (66.6)

表 9　最良総合効果（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、T + D + SoC 群 vs SoC 群）

Method	Best objective response	T + D + SoC (N=335)	SoC (N=332)
	Stable disease ≥6 weeks[b]	120 (35.8)	150 (45.2)
	Progression	48 (14.3)	61 (18.4)
	RECIST 1.1 progression	26 (7.8)	36 (10.8)
	Death	22 (6.6)	25 (7.5)
	Not evaluable	12 (3.6)	10 (3.0)
	Stable disease <6 weeks[b]	0	0
	Incomplete post-baseline assessments	12 (3.6)	10 (3.0)

[a] Response did not require confirmation.

[b] In practice, '5 weeks' was considered as threshold to allow for the 1-week permitted time-window.

D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; N=number of patients in treatment arm; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 29 から引用

2.7.6.2.1.2.3.1.5　PFS2

SoC 群と比較して、T + D + SoC 群で PFS2 の延長が認められた。PFS2 は T + D + SoC 群で良好であった（HR：0.75、95% CI：0.632～0.883、p<0.001［名目上］）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1.1 参照）。bTMB ≥20 解析対象集団及び PD-L1 解析対象集団では、PFS2 の結果は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で良好であった（HR <1）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1.2、表 14.2.5.1.3、表 14.2.5.1.4、表 14.2.5.1.5、図 14.2.5.1.2、図 14.2.5.1.3、図 14.2.5.1.4、及び図 14.2.5.1.5 参照）。

2.7.6.2.1.2.3.1.6　PRO 及び生活の質（QoL）

T + D + SoC 群は、統計学的に有意な OS の延長を示し、健康関連 QoL の悪化に遅延が認められた。患者報告の全体的な健康状態／QoL において、悪化発現までの時間の延長が認められ、全ての機能及び症状の尺度は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で良好であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.2 及び図 14.2.8.2.1 参照）。患者報告の全体的な健康状態／QoL、及び全ての機能及び症状の尺度において、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で高い改善割合が認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.3 及び図 14.2.8.3.1 参照）。

2.7.6.2.1.2.3.2　D + SoC 群と SoC 群との比較

2.7.6.2.1.2.3.2.1　OS（2 つの主要解析の 1 つ）

FAS を用いて D + SoC 群と SoC 群とで比較した OS の解析結果（2 つの主要解析のうちの 1 つ）を表 10 に示す。

OS の最終解析時点までに D + SoC 群と SoC 群で 549 例の死亡が認められた（イベント発現割合 81.3%）。OS の最終解析において D + SoC 群と SoC 群との間に統計学的に有意な差異は認められなかった（FAS を対象として 4%全体有意水準の 0.02879 が両側 p 値の境界値）。FAS において、OS は SoC 群と比較して D + SoC 群で良好であり、HR は 0.86（95% CI：0.724～1.016、p=0.07581）であった。OS の中央値は D + SoC 群が 13.3 カ月（95% CI：11.4～14.7）、SoC 群が 11.7 カ月（95% CI：10.5～13.1）であった（表 10 参照）。

D + SoC 群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、SoC 群に対して良好に推移し、約 11 カ月で曲線の乖離が認められ、治療期間を通して SoC 群からの乖離が持続した（図 2 参照）。D + SoC 群及び SoC 群における生存割合は、12 カ月時点で D + SoC 群 53.2% vs. SoC 群 49.1%（以下同順）、18 カ月時点で 38.1% vs. 34.1%、24 カ月時点で 29.6% vs. 22.1%、36 カ月時点で 20.3% vs. 13.3%であった（表 10 参照）。

表 10　　全生存期間（POSEIDON 試験、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群）

	D + SoC (N=338)	SoC (N=337)
HR[a], D + SoC vs SoC alone[b]	0.86	
97.121% CI for HR[c]	0.710, 1.036	
95% CI for HR[a]	0.724, 1.016	
2-sided p-value[d]	0.07581	
Death, n (%)	264 (78.1)	285 (84.6)
Censored patients, n (%)	74 (21.9)	52 (15.4)
Still in survival follow-up[e]	65 (19.2)	40 (11.9)
Terminated prior to death[f]	9 (2.7)	12 (3.6)
Lost to follow-up	2 (0.6)	2 (0.6)
Withdrawn consent	6 (1.8)	10 (3.0)
Other	1 (0.3)	0
Median OS (95%) (months)[g]	13.3	11.7
95% CI for median OS[g]	11.4, 14.7	10.5, 13.1
OS rate at 12 months (%)[g]	53.2	49.1
95% CI for OS rate at 12 months[g]	47.7, 58.4	43.6, 54.4
OS rate at 18 months (%)[g]	38.1	34.1
95% CI for OS rate at 18 months[g]	32.9, 43.3	29.0, 39.2
OS rate at 24 months (%)[g]	29.6	22.1
95% CI for OS rate at 24 months[g]	24.8, 34.6	17.8, 26.8
OS rate at 36 months (%)[g]	20.3	13.3
95% CI for OS rate at 36 months[g]	16.1, 25.0	9.8, 17.4

[a] The HR and CI were estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 tumor expression (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] An HR <1 favors D + SoC to be associated with a longer OS than SoC alone.

[c] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events observed, the boundary for declaring statistical significance is 0.02879 for a 4% overall alpha. Corresponding CI is shown.

[d] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 tumor expression (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[e] Includes patients known to be alive at data cut-off.

[f] Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

[g] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

CI=confidence interval; D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; HR=hazard ratio; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; OS=overall survival; PD-L1=programmed cell death ligand 1; SoC=standard of care chemotherapy.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

感度解析の結果は主要解析の結果を支持していた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.3 参照）。

SoC 群に対して D + SoC 群の生存に関するベネフィットは、概して事前に定めたサブグループ全体で認められた。

bTMB 高値解析対象集団において、OS は SoC 群と比較して D + SoC 群で良好であった（HR <1）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.5、表 14.2.2.1.6、及び表 14.2.2.1.7 参照）。PD-L1 <50%解析対象集団及び PD-L1 <25%解析対象集団では、D + SoC 群及び SoC 群における OS は D + SoC 群で良好であり（HR <1）、PD-L1 <1%解析対象集団では同程度であった（HR≈1）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.2.1.2、表 14.2.2.1.3、表 14.2.2.1.4、図 14.2.2.1.2、図 14.2.2.1.3、及び図 14.2.2.1.4 参照）。

2.7.6.2.1.2.3.2.2　PFS（2 つの主要解析の 1 つ）

FAS を用いて D + SoC 群と SoC 群とで比較した RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づく PFS の解析結果（2 つの主要解析のうちの 1 つ）を表 11 に示す。

PFS の最終解析時点までに D + SoC 群と SoC 群で 511 件の PFS イベントが認められた（イベント発現割合 75.7%）（表 11 参照）。PFS の最終解析において、D + SoC 群と SoC 群との間に統計学的に有意な差異が認められた（FAS を対象として 1%全体有意水準の 0.00819 が両側 p 値の境界値）。SoC 群と比較して D + SoC 群で統計学的に有意な PFS の延長が認められた。独立中央評価に基づく PFS の HR は 0.74（95% CI：0.620～0.885、p=0.00093）で D + SoC 群において良好であり、進行（PD）又は死亡のリスクを 26%減少させることを示した（表 11 参照）。PFS の中央値は D + SoC 群が 5.5 カ月（95% CI：4.7～6.5）、SoC 群が 4.8 カ月（95% CI：4.6～5.8）であった。

PFS の Kaplan-Meier 曲線は、無作為割付けの約 2 カ月後に曲線の乖離が認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.1.2 参照）。曲線の乖離は治療期間を通して持続し、APF12 の推定値により裏付けられた（D + SoC 群 24.4%［95% CI：19.7～29.5］vs. SoC 群 13.1%［95% CI：9.3～17.6］）（表 11 及び POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.1.1.2 参照）。PFS の補助的な二重対数プロットから比例ハザード性が成立していないことが示された（p=0.030）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.1.2.1 参照）。

感度解析（評価時間バイアス、減少バイアス、及び確認バイアスの可能性、並びに eCRF のデータに基づく層別変数）の結果は主要解析の結果を支持していた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.3 及び図 14.2.1.3.2 参照）。

事前に定めたサブグループ（事前に定めた層別因子、人口統計学的特性、計画的な化学療法の実施、及びその他の基準値の特性）全てにおいて、SoC 群と比較して D + SoC 群で PFS の延長傾向が認められた。bTMB 高値解析対象集団及び PD-L1 解析対象集団では、PFS は SoC 群と比較して D + SoC 群で良好であった（HR <1）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.1.1.2、表 14.2.1.1.3、表 14.2.1.1.4、表 14.2.1.1.5、表 14.2.1.1.6、表 14.2.1.1.7、図 14.2.1.1.2、図 14.2.1.1.3、図 14.2.1.1.4、図 14.2.1.1.5、図 14.2.1.1.6、及び図 14.2.1.1.7 参照）。

表 11　無増悪生存期間（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、D + SoC 群 vs SoC 群）

	D + SoC (N=338)	SoC (N=337)
HR, D + SoC vs SoC alone[a,b]	0.74	
99.181% CI for HR[c]	0.583, 0.942	
95% CI for HR[a]	0.620, 0.885	
2-sided p-value[d]	0.00093	
Total number of events[e], n (%)	253 (74.9)	258 (76.6)
RECIST 1.1 progression	193 (57.1)	202 (59.9)
Death in the absence of progression	60 (17.8)	56 (16.6)
Censored patients, n (%)	85 (25.1)	79 (23.4)
Censored RECIST progression[f]	0	2 (0.6)
Censored death[g]	8 (2.4)	24 (7.1)
Progression-free at time of analysis	72 (21.3)	43 (12.8)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	3 (0.9)	9 (2.7)
Discontinued study	2 (0.6)	1 (0.3)
Median PFS (months)[h]	5.5	4.8
95% CI for median PFS[h]	4.7, 6.5	4.6, 5.8
PFS rate at 12 months (%)[h]	24.4	13.1
95% CI for PFS rate at 12 months[h]	19.7, 29.5	9.3, 17.6

[a] The HR and CI were estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] A hazard ratio <1 favors D + SoC to be associated with a longer PFS than SoC alone.

[c] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events observed, the boundary for declaring statistical significance is 0.00819 for a 1% overall alpha. Corresponding CI is shown.

[d] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[e] Patients who did not progress or die, or who progressed or died after two or more missed visits, were censored at the latest evaluable RECIST assessment or at Day 1 if there were no evaluable visits or no baseline data and the patient did not die within two visits of baseline.

[f] RECIST progression event occurred after two or more missed visits or within two visits of baseline without any evaluable visits or baseline data.

[g] Death occurred after two or more missed visits in the absence of progression.

[h] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored on Day 1.

CI=confidence interval; D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; HR=hazard ratio; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.3　ORR 及び DoR

RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価に基づく D + SoC 群と SoC 群とで比較した ORR（未確定及び確定）の解析結果を表 12 に、D + SoC 群及び SoC 群における DoR（未確定及び確定）の要約を表 13 に示す。

事前に定めた独立中央評価に基づく ORR（未確定）は、SoC 群（33.4%）と比較して D + SoC 群（48.5%）で高く、オッズ比は 1.90 であり、D + SoC 群で良好であった（95% CI：1.382～2.619、p<0.001［名目上］）（表 12 参照）。奏効は SoC 群と比較して D + SoC 群で長く持続し、DoR の中央値は SoC 群の 4.2 カ月に対して D + SoC 群で 6.0 カ月であった。12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合は、SoC 群の 16.4%に対して D + SoC 群で 34.1%であった（表 13 及び POSEIDON 試験の治験総括報告書　図 14.2.4.1.1 参照）。

確定 ORR を事後解析により評価した結果、D + SoC 群は SoC 群を 17.1%上回る良好な改善を示した（D + SoC 群 41.5% vs. SoC 群 24.4%、オッズ比：2.26、95% CI：1.611～3.185、p<0.001［名目上］）（表 12 参照）。また、確定 ORR が認められた患者を対象とした事後解析でも、SoC 群と比較して D + SoC 群で奏効が長く持続することが示された（DoR の中央値：D + SoC 群 7.0 カ月 vs. SoC 群 5.1 カ月）。確定 ORR が認められた患者では、12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合は、SoC 群の 21.4%に対して D + SoC 群で 38.9%であった（表 13 参照）。

表 12　客観的奏効率（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、D + SoC 群 vs SoC 群）

	Unconfirmed responses		Confirmed responses only	
	D + SoC (N=330)	SoC (N=332)	D + SoC (N=330)	SoC (N=332)
ORR, n (%)	160 (48.5)	111 (33.4)	137 (41.5)	81 (24.4)
Odds ratio, D + SoC vs SoC alone[a]	1.90		2.26	
95% CI for odds ratio	1.382, 2.619		1.611, 3.185	
2-sided p-value	<0.001		<0.001	

[a] An odds ratio >1 favors D + SoC compared to SoC alone.

The analysis was performed using logistic regression adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB), with the CI calculated using a profile likelihood approach and the p-value calculated based on twice the change in log-likelihood resulting from the addition of a treatment factor to the model.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

CI=confidence interval; D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; ORR=objective response rate; PD-L1=programmed cell death ligand 1; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 44 から引用

表 13　奏効期間（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有し奏効が認められた患者、D + SoC 群 vs SoC 群）

	Unconfirmed		Confirmed	
	D + SoC (N=160)	SoC (N=111)	D + SoC (N=137)	SoC (N=81)
No. of responders who subsequently progressed or died	104	84	83	60
Time to onset of response from randomization (months)[a]				
25th percentile	1.4	1.4	1.4	1.4
Median	1.5	1.5	1.5	1.4
75th percentile	2.8	2.8	2.8	2.7
DoR from onset of response (months)[b,c]				
25th percentile	3.4	3.0	3.9	3.7
Median	6.0	4.2	7.0	5.1
75th percentile	NR	6.9	NR	7.5
Percentage remaining in response[c]				
6 months	50.4	31.0	57.7	40.4
12 months	34.1	16.4	38.9	21.4
18 months	25.9	NR	29.6	NR

[a] Calculated using summary descriptive statistics given that only patients with measurable disease at baseline that have an objective response were considered.

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

[c] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

D=durvalumab; DCO=data cut-off; DoR=duration of response; FAS=full analysis set; N=number of patients in treatment arm; NR=not reached; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 48 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.4 BOR

D + SoC 群及び SoC 群における RECIST 1.1 を用いた独立中央評価に基づく BOR（未確定及び確定）の要約を表 14 に示す。

D + SoC 群では、BOR は完全奏効（CR）が 3 例（0.9%）、部分奏効（PR）が 157 例（47.6%）、6 週間以上の安定（SD）が 107 例（32.4%）、進行（PD）が 60 例（18.2%）であった。進行（PD）の内訳は、RECIST 1.1 に基づく進行（PD）が 34 例（10.3%）、死亡が 26 例（7.9%）であった。

SoC 群では、BOR は部分奏効（PR）が 111 例（33.4%）、6 週間以上の安定（SD）が 150 例（45.2%）であり、完全奏効（CR）の患者はいなかった。BOR が進行（PD）の患者は 61 例（18.4%）であり、その内訳は、RECIST 1.1 に基づく進行（PD）が 36 例（10.8%）、死亡が 25 例（7.5%）であった。

表 14　最良総合効果（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、D + SoC 群 vs SoC 群）

Method	Best objective response	D + SoC (N=330)	SoC (N=332)
Response	Total	160 (48.5)	111 (33.4)
	Complete response[a]	3 (0.9)	0
	Partial response[a]	157 (47.6)	111 (33.4)
Non-response	Total	170 (51.5)	221 (66.6)
	Stable disease ≥6 weeks[b]	107 (32.4)	150 (45.2)
	Progression	60 (18.2)	61 (18.4)
	RECIST 1.1 progression	34 (10.3)	36 (10.8)
	Death	26 (7.9)	25 (7.5)
	Not evaluable	3 (0.9)	10 (3.0)
	Stable disease <6 weeks[b]	0	0
	Incomplete post-baseline assessments	3 (0.9)	10 (3.0)

[a] Response did not require confirmation.

[b] In practice, '5 weeks' was considered as threshold to allow for the 1-week permitted time-window.

D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; N=number of patients in treatment arm; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 45 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.5 PFS2

SoC 群と比較して、D + SoC 群で PFS2 の延長が認められた。PFS2 は D + SoC 群で良好であった（HR：0.79、95% CI：0.666～0.928、p=0.004［名目上］）（POSEIDON 試験の治験総括報告書表 14.2.5.1.1 参照）。bTMB ≥20 解析対象集団及び PD-L1 解析対象集団では、PFS2 の結果は、SoC 群と比較して D + SoC 群で良好であった（HR <1）（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1.2、表 14.2.5.1.3、表 14.2.5.1.4、表 14.2.5.1.5、図 14.2.5.1.2、図 14.2.5.1.3、図 14.2.5.1.4、及び図 14.2.5.1.5 参照）。

2.7.6.2.1.2.3.2.6 PRO 及び QoL

D + SoC 群は、数値上の OS の延長を示し、健康関連 QoL の悪化に遅延が認められた。患者報告の全体的な健康状態／QoL において、悪化発現までの時間の延長が認められ、全ての機能及び症状の尺度は、食欲喪失を除き、SoC 群と比較して D + SoC 群で良好であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.2、図 14.2.8.1、及び図 14.2.8.2.2 参照）。患者報告の全体的な健康状態／QoL、及び全ての機能及び症状の尺度において、SoC 群と比較して D + SoC 群で高い改善割合が認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.8.3 及び図 14.2.8.3.2 参照）。

2.7.6.2.1.2.3.3 T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較

2.7.6.2.1.2.3.3.1 OS

FAS を用いて T + D + SoC 群と D + SoC 群とで比較した OS の解析結果を表 15 に示す。

OS の最終解析時点では、T + D + SoC 群と D + SoC 群で 515 例の死亡が認められた（イベント発現割合 76.2%）。事前に定めた多重検定手順は、α 値で制御した T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較を含まなかったため、2 つの投与群は記述的な方法により比較した。FAS において、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値上の OS の延長が認められた（HR：0.92、95% CI：0.776～1.100、p=0.373［名目上］）。OS の中央値は T + D + SoC 群が 14.0 カ月（95% CI：11.7～16.1）、D + SoC 群が 13.3 カ月（95% CI：11.4～14.7）であった（表 15 参照）。

OS の Kaplan-Meier 曲線全体を通して、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で OS の延長が認められ、曲線の乖離は特に後期で顕著であった（図 2 参照）。Kaplan-Meier 曲線の乖離が遅れて認められたことから、T + D + SoC 治療レジメンの全体的な臨床上のベネフィットは、OS の HR に加えて、後期の生存割合及び奏効の持続性として認められる臨床上のベネフィットを組み合わせて記述されるべきである。T + D + SoC 群及び D + SoC 群における生存割合は、12 カ月時点で T + D + SoC 群 54.8% vs. D + SoC 群 53.2%（以下同順）、24 カ月時点で 32.9% vs. 29.6%、36 カ月時点で 25.3% vs. 20.3%であった（表 15 参照）。

表 15　　全生存期間（POSEIDON 試験、FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群）

	T + D + SoC (N=338)	D + SoC (N=338)
Hazard ratio, T + D + SoC vs D + SoC [a, b]	0.92	
95% CI for HR[a]	0.776, 1.100	
2-sided p-value[c]	0.373	
Death, n (%)	251 (74.3)	264 (78.1)
Censored patients, n (%)	87 (25.7)	74 (21.9)
Still in survival follow-up[d]	80 (23.7)	65 (19.2)
Terminated prior to death[e]	7 (2.1)	9 (2.7)
Lost to follow-up	2 (0.6)	2 (0.6)
Withdrawn consent	5 (1.5)	6 (1.8)
Other	0	1 (0.3)
Median OS (months)[f]	14.0	13.3
95% CI for median OS[f]	11.7, 16.1	11.4, 14.7
OS rate at 12 months (%)[f]	54.8	53.2
95% CI for OS rate at 12 months[f]	49.3, 60.0	47.7, 58.4
OS rate at 18 months (%)[f]	41.3	38.1

表 15　全生存期間（POSEIDON 試験、FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群）

	T + D + SoC (N=338)	D + SoC (N=338)
95% CI for OS rate at 18 months[f]	36.0, 46.5	32.9, 43.3
OS rate at 24 months (%)[f]	32.9	29.6
95% CI for OS rate at 24 months[f]	27.9, 37.9	24.8, 34.6
OS rate at 36 months (%)[f]	25.3	20.3
95% CI for OS rate at 36 months[f]	20.8, 30.2	16.1, 25.0

[a] The HR and CI were estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 tumor expression (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] An HR <1 favors T + D + SoC to be associated with a longer OS than D + SoC.

[c] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 tumor expression (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties

[d] Includes patients known to be alive at data cut-off.

[e] Includes patients with unknown survival status or patients who were lost to follow-up.

[f] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

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

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

CI=confidence interval; D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; HR=hazard ratio; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; OS=overall survival; PD-L1=programmed cell death ligand 1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 54 から引用

2.7.6.2.1.2.3.3.2　PFS

FAS を用いて T + D + SoC 群と D + SoC 群とで比較した RECIST 1.1 を用いた独立中央評価に基づく PFS の解析結果を表 16 に示す。

PFS の最終解析時点までに T + D + SoC 群と D + SoC 群で 491 件の PFS イベントが認められた（イベント発現割合 72.6%）。PFS は T + D + SoC 群及び D + SoC 群で同程度であった（HR：0.97、95% CI：0.815～1.166、p=0.796［名目上］）。PFS の中央値は T + D + SoC 群が 6.2 カ月（95% CI：5.0～6.5）、D + SoC 群が 5.5 カ月（95% CI：4.7～6.5）であった。APF12 は、T + D + SoC 群で 26.6%（95% CI：21.7～31.7）、SoC 群で 24.4%（95% CI：19.7～29.5）であった（表 16 参照）。

表 16　無増悪生存期間（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 を用いた独立中央評価、FAS、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群）

	T + D + SoC (N=338)	D + SoC (N=338)
HR, T + D + SoC vs D + SoC[a,b]	0.97	
95% CI for HR[a]	0.815, 1.166	

	T + D + SoC (N=338)	D + SoC (N=338)
2-sided p-value[c]	0.796	
Total number of events, n (%)[d]	238 (70.4)	253 (74.9)
RECIST 1.1 progression	174 (51.5)	193 (57.1)
Death in the absence of progression	64 (18.9)	60 (17.8)
Censored patients, n (%)	100 (29.6)	85 (25.1)
Censored RECIST progression[e]	0	0
Censored death[f]	11 (3.3)	8 (2.4)
Progression-free at time of analysis	83 (24.6)	72 (21.3)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	4 (1.2)	3 (0.9)
Discontinued study	2 (0.6)	2 (0.6)
Median PFS (months)[g]	6.2	5.5
95% CI for median PFS[g]	5.0, 6.5	4.7, 6.5
PFS rate at 12 months (%)[g]	26.6	24.4
95% CI for PFS rate at 12 months[g]	21.7, 31.7	19.7, 29.5

[a] The HR and CI were estimated from a stratified Cox proportional hazards model with the Efron method to control for ties, the stratification factors PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) in the strata statement, and the CI calculated using a profile likelihood approach.

[b] An HR <1 favors T + D + SoC to be associated with a longer PFS than D + SoC.

[c] P-values were generated using the stratified log-rank test adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB) and using the Breslow approach for handling ties.

[d] Patients who did not progress or die, or who progressed or died after two or more missed visits, were censored at the latest evaluable RECIST assessment or at Day 1 if there were no evaluable visits or no baseline data and patient did not die within two visits of baseline.

[e] RECIST progression event occurred after two or more missed visits or within two visits of baseline without any evaluable visits or baseline data.

[f] Death occurred after two or more missed visits in the absence of progression.

[g] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored on Day 1.

CI=confidence interval; D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; HR=hazard ratio; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PFS=progression-free survival; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 55 から引用

2.7.6.2.1.2.3.3.3　ORR 及び DoR

RECIST 1.1 を用いた独立中央評価に基づく T + D + SoC 群と D + SoC 群とで比較した ORR（未確定及び確定）の解析結果を表 17 に、T + D + SoC 群及び D + SoC 群における DoR の要約を表 18 に示す。

事前に定めた独立中央評価に基づく ORR（未確定）は、T + D + SoC 群（46.3%）及び D + SoC 群（48.5%）で同程度であった。オッズ比は 0.91 であり、D + SoC 群で若干良好であった（95% CI：0.668～1.244、p<0.561［名目上］）。事後解析で評価した確定 ORR は、T + D + SoC 群（38.8%）及び D + SoC 群（41.5%）で同程度であった。オッズ比は 0.89 であり、D + SOC 群で若干良好であった（95% CI：0.646～1.218、p=0.461［名目上］）（表 17 参照）。

事前に定めた独立中央評価に基づく奏効までの期間（未確定）の中央値は T + D + SoC 群及び D + SoC 群で同値であった（両投与群ともに 1.5 カ月）。奏効は D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で長く持続し、DoR の中央値は D + SoC 群の 6.0 カ月に対して T + D + SoC 群で 7.4 カ月であった。12 カ月時点で奏効が持続して認められた患者の割合は T + D + SoC 群の 42.5%に対して D + SoC 群で 34.1%であり、18 カ月時点で奏効が持続して認められた患者の割合は T + D + SoC 群の 34.7%に対して D + SoC 群で 25.9%であった。

事後解析で評価した奏効までの期間（確定）の中央値は T + D + SoC 群及び D + SoC 群で同値であった（両投与群ともに 1.5 カ月）。DoR の中央値は D + SoC 群の 7.0 カ月に対して T + D + SoC 群で 9.5 カ月であった。12 カ月時点で奏効が持続して認められた患者の割合は T + D + SoC 群の 49.7%に対して D + SoC 群で 38.9%であり、18 カ月時点で奏効が持続して認められた患者の割合は T + D + SoC 群の 40.7%に対して D + SoC 群で 29.6%であった（表 18 参照）。

表 17　客観的奏効率（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有する患者、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群）

	Unconfirmed		Confirmed	
	T + D + SoC (N=335)	D + SoC (N=330)	T + D + SoC (N=335)	D + SoC (N=330)
ORR, n (%)	155 (46.3)	160 (48.5)	130 (38.8)	137 (41.5)
Odds ratio, T + D + SoC vs D + SoC[a]	0.91		0.89	
95% CI for odds ratio	0.668, 1.244		0.646, 1.218	
2-sided p-value	0.561		0.461	

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

The analysis was performed using logistic regression adjusting for PD-L1 (PD-L1 ≥50% versus PD-L1 <50%), histology (squamous versus non-squamous), and disease stage (Stage IVA versus Stage IVB), with the CI calculated using a profile likelihood approach and the p-value calculated based on twice the change in log-likelihood resulting from the addition of a treatment factor to the model.

There was 1 patient who died 1 day prior to randomization and was censored at Day 1.

CI=confidence interval; D=durvalumab; DCO=data cut-off; FAS=full analysis set; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients or events in analysis; ORR=objective response rate; PD-L1=programmed cell death ligand 1; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 56 から引用

表 18　奏効期間（未確定及び確定）（POSEIDON 試験、RECIST 1.1 評価を用いた独立中央評価、FAS、ベースライン時に測定可能病変を有し奏効が認められた患者、T + D + SoC 群 vs D + SoC 群）

	Unconfirmed		Confirmed	
	T + D + SoC (N=155)	D + SoC (N=160)	T + D + SoC (N=130)	D + SoC (N=137)
Number of responders who subsequently progressed or died	87	104	65	83
Time to onset of response from randomization (months)[a]				
25th percentile	1.4	1.4	1.4	1.4
Median	1.5	1.5	1.5	1.5
75th percentile	2.8	2.8	2.8	2.8
DoR from onset of response (months)[b,c]				
25th percentile	3.5	3.4	5.0	3.9
Median	7.4	6.0	9.5	7.0
75th percentile	NR	NR	NR	NR
Percentage remaining in response[c]				
6 months	57.2	50.4	67.0	57.7
12 months	42.5	34.1	49.7	38.9
18 months	34.7	25.9	40.7	29.6

[a] Calculated using summary descriptive statistics given that only patients with measurable disease at baseline that had a confirmed objective response were considered.

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

[c] Calculated using the Kaplan-Meier technique.

D=durvalumab; DCO=data cut-off; DoR=duration of response; FAS=full analysis set; N=number of patients in treatment arm; NR=not reached; RECIST 1.1=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2019 年 7 月 24 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 57 から引用

2.7.6.2.1.2.3.3.4　PFS2

PFS2 の中央値は T + D + SoC 群で 10.4 カ月（95% CI：9.4～12.2）、D + SoC 群で 10.2 カ月（95% CI：9.0～11.5）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.5.1.1 参照）。

2.7.6.2.1.2.4　薬物動態の結果

血清中デュルバルマブ濃度の要約を表 19 に、血清中トレメリムマブ濃度の要約を表 20 に示す。

本試験では、計画された薬物動態用の採血ポイントが少なかったため、デュルバルマブ及びトレメリムマブの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それぞれの投与レジメンで予想された曝露量の範囲内であった。

デュルバルマブの血清中濃度は T + D + SoC 群及び D + SoC 群で同程度であり、併用されたトレメリムマブ又は標準化学療法は、デュルバルマブの薬物動態に影響を与えるものではないことが示唆された。

ゲムシタビン及びアブラキサンの薬物動態は T + D + SoC 群、D + SoC 群、及び SoC 群で同程度であり、併用されたデュルバルマブ又はトレメリムマブは標準化学療法（ゲムシタビン又はアブラキサン）の薬物動態に影響を与えるものではないことが示唆された（POSEIDON 試験の治験総括報告書　付録 16.2.6.4.3 参照）。

表 19　　血清中デュルバルマブ濃度の要約（POSEIDON 試験、薬物動態解析対象集団）

Nominal Time	Concentration (μg/mL)	T + D + SoC (N=327)	D + SoC (N=330)
		Geometric mean (n, geometric CV%)	
Week 0	Peak concentration	418.80 (n=286, 164.20%)	505.01 (n=303, 48.76%)
Week 3	Trough concentration	82.08 (n=284, 84.38%)	91.53 (n=285, 100.58%)
Week 12	Trough concentration	195.62 (n=218, 58.65%)	212.11 (n=226, 60.37%)
Follow up	Last valid dose + 3 months	13.42 (n=59, 166.36%)	16.06 (n=53, 249.88%)

Trough concentrations on Weeks 3 and 12 are the pre-infusion concentrations of Weeks 3 and 12, respectively.
Peak concentration on Week 0 is the post-infusion concentration of Week 0.
Only PK visits as per protocol are summarized.
CV=coefficient of variation; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=total number of patients with durvalumab PK data; n=number of samples; PK=pharmacokinetics; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.
DCO：2021 年 3 月 12 日
POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 59 から引用

表 20　　血清中トレメリムマブ濃度の要約（POSEIDON 試験、薬物動態解析対象集団）

Nominal Time	Concentration (μg/mL)	T + D + SoC N=327
		Geometric mean (n, geometric CV%)
Week 0	Peak concentration	23.17 (n=294, 65.62%)
Week 3	Trough concentration	4.16 (n=285, 80.83%)
Week 12	Trough concentration	7.82 (n=183, 75.68%)
Follow up	Last valid dose + 3 months	0.86 (n=105, 87.65%)

Trough concentrations on Weeks 3 and 12 are the pre-infusion concentrations of Weeks 3 and 12, respectively.
Peak concentration on Week 0 is the post-infusion concentration of Week 0.
Only PK visits as per protocol are summarized.
CV=coefficient of variation; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=total number of patients with tremelimumab PK data; n=number of samples; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.
DCO：2021 年 3 月 12 日
POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 60 から引用

2.7.6.2.1.2.5 免疫原性の結果

デュルバルマブの免疫原性の結果を表 21 に、トレメリムマブの免疫原性の結果を表 22 に示す。

本試験における免疫原性の結果はこれまで報告された結果と一致していた。低い抗体価の一過性の ADA 反応であること、及び中和抗体（nAb）陽性の患者数が少ないことは、デュルバルマブの既知の免疫原性プロファイルと一致している。治療により発現したデュルバルマブに対する ADA が検出された患者におけるデュルバルマブの血清中トラフ濃度の平均値は ADA 陰性の患者よりも低かった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.12.5.1 参照）。

トレメリムマブの ADA を有する患者数及び発現割合は他の試験で報告された値の範囲内であった。トレメリムマブの既知の免疫原性プロファイルと一致して、ADA 陽性患者の多くは、治療により発現した ADA 陽性であり、nAb 検査では陽性であった。治療により発現したトレメリムマブの ADA を有する患者におけるトレメリムマブの血清中トラフ濃度の平均値は ADA 陰性の患者と同程度であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.2.12.5.2 参照）。

表 21　　デュルバルマブの免疫原性の要約（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Category, n (%)	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)
Durvalumab ADA evaluable patients	286 (86.7)	285 (85.3)
ADA positive at any visit (ADA prevalence)[a]	42 (14.7)	33 (11.6)
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence)[b]	29 (10.1)	19 (6.7)
Treatment-boosted ADA[c]	2 (0.7)	1 (0.4)
Treatment-induced ADA (positive post-baseline only)	27 (9.4)	18 (6.3)
ADA positive at baseline only	8 (2.8)	13 (4.6)
ADA positive post-baseline and positive at baseline	7 (2.4)	2 (0.7)
Persistently positive[d]	8 (2.8)	7 (2.5)
Transiently positive[e]	26 (9.1)	13 (4.6)
nAb positive at any visit	3 (1.0)	3 (1.1)

[a] ADA prevalence is defined as the percentage 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 percentage of patients who were treatment-emergent ADA-positive.

[c] Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted by ≥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 includes patients who met these criteria who were ADA positive at baseline.

[e] Transiently positive is defined as having at least 1 post-baseline ADA positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive. The category includes patients who met these criteria who were ADA positive at baseline.

N is the number of patients in the safety analysis set in the treatment arm. 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 have a non-missing baseline ADA and at least one non-missing post-baseline result) in the treatment arm. The denominator for ADA evaluable patients category is N.

If a patient had more than 1 titer result, the maximum titer result was used whether it was baseline or post-baseline.

ADA=anti-drug antibody; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients in analysis; nAb=neutralizing antibody; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 61 から引用

表 22　　トレメリムマブの免疫原性の要約（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Category, n (%)	T + D + SoC (N=330)
Tremelimumab ADA evaluable patients	278 (84.2)
ADA positive at any visit (ADA prevalence)[a]	44 (15.8)
Treatment-emergent ADA positive (ADA incidence)[b]	38 (13.7)
Treatment-boosted ADA[c]	3 (1.1)
Treatment-induced ADA (positive post-baseline only)	35 (12.6)
ADA positive at baseline only	4 (1.4)
ADA positive post-baseline and positive at baseline	5 (1.8)
Persistently positive[d]	22 (7.9)
Transiently positive[e]	18 (6.5)
nAb positive at any visit	31 (11.2)

[a] ADA prevalence is defined as the percentage 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 percentage of patients who were treatment-emergent ADA-positive.

[c] Treatment-boosted ADA is defined as baseline positive ADA titer that was boosted by ≥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 includes patients who met these criteria who were ADA positive at baseline.

[e] Transiently positive is defined as having at least 1 post-baseline ADA positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive. The category includes patients who met these criteria who were ADA positive at baseline.

N is the number of patients in the safety analysis set in the treatment arm. 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 have a non-missing baseline ADA and at least 1 non-missing post-baseline result) in the treatment arm. The denominator for ADA evaluable patients category is N.

If a patient had more than 1 titer result, the maximum titer result was used whether it was baseline or post-baseline.

ADA=anti-drug antibody; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients in analysis; nAb=neutralizing antibody; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 62 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

トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の投与状況をそれぞれ表 23、表 24 及び表 25 に示す。

DCO（2021 年 3 月 12 日）時点において、全患者の総曝露期間は T + D + SoC 群で 313.8 年、D + SoC 群で 289.9 年、及び SoC 群で 164.9 年であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.5 参照）。

トレメリムマブの曝露期間の中央値は 20.00 週（範囲：1.1～38.3 週）であり、投与回数の中央値は 5.0 サイクル（範囲：1～9 サイクル）であった（表 23 参照）。66.1%の患者がトレメリムマブの予定された 5 サイクルの投与を完了し、3.3%の患者が再投与を含め 6 サイクル以上のトレメリムマブの投与を受けた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.1.1 参照）。

デュルバルマブの曝露期間の中央値は T + D + SoC 群（29.79 週）及び D + SoC 群（28.71 週）で概ね同程度であった。投与回数の中央値は両投与群とも 8.0 サイクルであった（表 24 参照）。14 サイクル（投与期間約 12 カ月）以上デュルバルマブの投与を受けた患者は T + D + SoC 群で 28.5%及び D + SoC 群で 26.6%であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.1.1 参照）。

標準化学療法では、各国の治療ガイドラインに則り、組織型に基づいた 2 剤併用化学療法を投与した。併用療法期において、3 投与群全体で 60.2%の患者がペメトレキセド 2 剤併用化学療法を、32.7%の患者がゲムシタビン 2 剤併用化学療法を、7.0%の患者がアブラキサン 2 剤併用化学療法を受けた（表 25 参照）。

投与された標準化学療法は、3 投与群間で概ね均衡がとれていた。併用療法期で計画されていた 4 回の化学療法を完了した患者の割合は、T + D + SoC 群で 78.5%、D + SoC 群で 81.7%、SoC 群で 74.2%であった。本試験で設けられた基準に従い、SoC 群の患者は治験担当医師が臨床的に必要と判断すれば標準化学療法を 2 サイクル追加することができた（合計 6 サイクル）。5 サイクル以上の化学療法を受けた患者の割合は 27.3%、6 サイクルの化学療法を受けた患者の割合は 23.1%であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.1.1.3 参照）。トレメリムマブ追加によるデュルバルマブ ＋2 剤併用化学療法投与への影響はなかった。

併用療法期にペメトレキセドの投与を受けた患者の大半（T + D + SoC 群 75.3%、D + SoC 群 80.3%、SoC 群 64.2%）がペメトレキセド維持療法を受けていた（表 25 参照）。デュルバルマブ + トレメリムマブ併用又はデュルバルマブの追加による 2 剤併用化学療法、あるいはペメトレキセド維持治療（該当する場合）投与への影響はなかった。

表 23　　トレメリムマブの投与状況（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Treatment duration	T + D + SoC (N=330) T (n=330)
Total treatment duration (weeks)[a]	
Mean (SD)	17.78 (7.361)
Median (Min, Max)	20.00 (1.1, 38.3)
Total treatment years	112.4

表 23　　トレメリムマブの投与状況（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Treatment duration	T + D + SoC (N=330)
	T (n=330)
Actual treatment duration (weeks)[b]	
Mean (SD)	16.81 (6.865)
Median (Min, Max)	20.00 (1.1, 38.3)
Total treatment years	106.3
Number of cycles received[c]	
Mean (SD)	4.3 (1.43)
Median (Min, Max)	5.0 (1, 9)

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

[b] Actual treatment duration = Total (or intended) exposure – total duration of dose delays (sum of date of delayed dose – date of previous dose – (21+3) days if previous dose was during combination/(28+3) days (if previous dose was maintenance or Treme retreatment).

[c] At least one dose of treatment must be administered for a cycle to be considered to have taken place.

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

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

D=durvalumab; DCO=data cut-off; Max=maximum; Min=minimum; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients receiving tremelimumab; SD=standard deviation; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 64 から引用

表 24　　デュルバルマブの投与状況（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Treatment duration	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)
	D (n=330)	D (n=334)
Total treatment duration (weeks)[a]		
Mean (SD)	48.83 (47.979)	45.16 (44.728)
Median (Min, Max)	29.79 (1.1, 189.6)	28.71 (0.1, 187.7)
Total treatment years	308.8	289.1
Actual treatment duration (weeks)[b]		
Mean (SD)	46.80 (46.571)	43.49 (43.636)
Median (Min, Max)	28.64 (1.1, 189.6)	28.36 (0.1, 187.4)
Total treatment years	296.0	278.4

表 24　デュルバルマブの投与状況（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Treatment duration	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)
	D (n=330)	D (n=334)
Number of cycles received[c]		
Mean (SD)	12.5 (11.74)	11.7 (11.01)
Median (Min, Max)	8.0 (1, 49)	8.0 (1, 48)

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

[b] Actual treatment duration = Total (or intended) exposure – total duration of dose delays (sum of (date of delayed dose – date of previous dose – (21+3) days (if previous dose was during combination)/(28+3) days (if previous dose was maintenance).

[c] At least one dose of treatment must be administered for a cycle to be considered to have taken place. Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment arm.

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

D=durvalumab; DCO=data cut-off; Max=maximum; Min=minimum; N=number of patients in treatment arm; n=number of patients receiving durvalumab; SD=standard deviation; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 65 から引用

表 25　標準化学療法による化学療法の投与状況（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

	Number of (%) patients			
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)	Total (N=997)
Received SoC in combination stage	329[a]	334	333	996
Pemetrexed doublet	198 (60.2)	198 (59.3)	204 (61.3)	600 (60.2)
Pemetrexed + cisplatin	31 (9.4)	29 (8.7)	33 (9.9)	93 (9.3)
Pemetrexed + carboplatin	167 (50.8)	169 (50.6)	171 (51.4)	507 (50.9)
Gemcitabine doublet	107 (32.5)	107 (32.0)	112 (33.6)	326 (32.7)
Gemcitabine + cisplatin	15 (4.6)	17 (5.1)	20 (6.0)	52 (5.2)
Gemcitabine + carboplatin	92 (28.0)	90 (26.9)	92 (27.6)	274 (27.5)
Abraxane doublet (Abraxane + carboplatin)	24 (7.3)	29 (8.7)	17 (5.1)	70 (7.0)
Received pemetrexed doublet in maintenance stage	149	159	131	439
Pemetrexed maintenance[b]	149 (75.3)	159 (80.3)	131 (64.2)	439 (73.2)

[a] One patient was randomized to the T + D + SoC treatment arm but did not receive SoC. This was not considered a protocol deviation (the patient was included in the T + D + SoC treatment arm).

[b] Percentages calculated using the number of patients who received pemetrexed doublet in the combination stage.

Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment arm that received at least one dose of the chemotherapy regimen in the combination stage.

Patients who received chemotherapy during re-treatment are also included.

Chemotherapy exposure for patients who switched from cisplatin to carboplatin (N=12) is summarized based on the chemotherapy regimen received at the start of treatment.

D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 66 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2　有害事象

2.7.6.2.1.2.6.2.1　有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 26 に、主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 15%超）を表 27 に示す。

全体で、大部分の患者が 1 件以上の有害事象を発現した（T + D + SoC 群 97.3%［321/330 例］、D + SoC 群 96.1%［321/334 例］、SoC 群 96.1%［320/333 例］）。

T + D + SoC 群と SoC 群との比較

発現割合の高かった（いずれかの投与群で発現割合 20%以上）有害事象は、貧血（T + D + SoC 群 49.7%［164/330 例］vs. SoC 群 48.9%［163/333 例］、以下同順）、悪心（41.5%［137/330 例］vs. 36.6%［122/333 例］）、好中球減少症（30.0%［99/330 例］vs. 23.4%［78/333 例］）、食欲減退（28.2%［93/330 例］vs. 24.6%［82/333 例］）、疲労（24.5%［81/330 例］vs. 22.2%［74/333 例］）、下痢（21.5%［71/330 例］vs. 15.3%［51/333 例］）、及び便秘（19.1%［63/330 例］vs. 23.7%［79/333 例］）であった（表 27 参照）。

T + D + SoC 群の発現割合が SoC 群と比較して 5%以上高かった有害事象は、好中球減少症（T + D + SoC 群 30.0%［99/330 例］vs. SoC 群 23.4%［78/333 例］、以下同順）、下痢（21.5%［71/330］vs. 15.3%［51/333 例］）、発疹（19.4%［64/330 例］vs. 6.6%［22/333 例］）、発熱（16.1%［53/330 例］vs. 6.9%［23/333 例］）、関節痛（12.4%［41/330 例］vs. 6.3%［21/333 例］）、甲状腺機能低下症（11.8%［39/330 例］vs. 1.2%［4/333 例］）、そう痒症（10.9%［36/330 例］vs. 4.5%［15/333 例］）、及び甲状腺機能亢進症（5.8%［19/330 例］vs. 0.6%［2/333 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.3 参照）。T + D + SoC 群の発現割合が SoC 群と比較して 5%以上低かった有害事象は好中球数減少（11.8%［39/330 例］vs. 17.7%［59/333 例］）のみであった。前述したように、好中球減少症の発現割合は SoC 群と比較して T + D + SoC 群で数値上高かった（30.0%［99/330 例］vs. 23.4%［78/333 例］）。好中球減少症又は好中球数減少のいずれかを発現した患者の割合は各投与群とも約 41%であった。これらの有害事象の曝露量で調整した発現割合は、甲状腺機能低下症及び発疹（SoC 群と比較して T + D + SoC 群で多く発現）、並びに下痢、好中球減少症及び好中球数減少（SoC 群と比較して T + D + SoC 群で少ない発現）を除き、両投与群で同程度であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.2 参照）。

D + SoC 群と SoC 群との比較

発現割合の高かった（いずれかの投与群で発現割合 20%以上）有害事象は、貧血（D + SoC 群 45.2%［151/334 例］vs. SoC 群 48.9%［163/333 例］、以下同順）、悪心（36.2%［121/334 例］vs. 36.6%［122/333 例］）、疲労（24.3%［81/334 例］vs. 22.2%［74/333 例］）、好中球減少症（23.7%［79/334 例］vs. 23.4%［78/333 例］）、食欲減退（21.6%［72/334 例］vs. 24.6%［82/333 例］）、及び便秘（21.6%［72/334 例］vs. 23.7%［79/333 例］）であった（表 27 参照）。

D + SoC 群の発現割合が SoC 群と比較して 5%以上高かった有害事象は、発疹（D + SoC 群 14.1%［47/334 例］vs. SoC 群 6.6%［22/333 例］、以下同順）、甲状腺機能低下症（6.3%［21/334 例］vs. 1.2%［4/333 例］）、及び甲状腺機能亢進症（6.0%［20/334 例］vs. 0.6%［2/333 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.3 参照）。これらの有害事象の曝露量で調整した発現割合は、甲状腺機能亢進症（SoC 群と比較して D + SoC 群で多く発現）を除き、両投与群で同程度であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.2 参照）。

T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較

T + D + SoC 群の発現割合が D + SoC 群と比較して 5%以上高かった有害事象は、悪心（T + D + SoC 群 41.5%［137/330 例］vs. D + SoC 群 36.2%［121/334 例］、以下同順）、好中球減少症（30.0%［99/330 例］vs. 23.7%［79/334 例］）、食欲減退（28.2%［93/330 例］vs. 21.6%［72/334 例］）、発疹（19.4%［64/330 例］vs. 14.1%［47/334 例］）、血小板減少症（18.2%［60/330 例］vs. 12.9%［43/334 例］）、無力症（17.0%［56/330 例］vs. 9.9%［33/334 例］）、発熱（16.1%［53/330 例］vs. 9.3%［31/334 例］）、及び甲状腺機能低下症（11.8%［39/330 例］vs. 6.3%［21/334 例］）であった。これらの有害事象の曝露量で調整した発現割合は、無力症、発熱、及び甲状腺機能低下症（D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で多く発現）を除き、両投与群で同程度であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 27 及び表 14.3.2.2 参照）。

表 26　　有害事象の分類別発現例数（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Any AE	321 (97.3)	321 (96.1)	320 (96.1)
Any AE causally related to any study treatment[b]	306 (92.7)	296 (88.6)	298 (89.5)
AEs of maximum CTCAE Grade 3 or 4[c]	176 (53.3)	183 (54.8)	172 (51.7)
AEs of maximum CTCAE Grade 3 or 4, causally related to any study treatment[b,c]	171 (51.8)	149 (44.6)	148 (44.4)
AEs with outcome of death	41 (12.4)	34 (10.2)	30 (9.0)
AEs with outcome of death, causally related to any study treatment[b]	11 (3.3)	7 (2.1)	8 (2.4)
SAEs (including events with outcome of death)	146 (44.2)	134 (40.1)	117 (35.1)
SAEs (including events with outcome of death), causally related to any study treatment[b]	91 (27.6)	65 (19.5)	59 (17.7)
AEs leading to discontinuation of any study treatment[d]	73 (22.1)	68 (20.4)	51 (15.3)
AEs leading to discontinuation of any study treatment, causally related to any study treatment[b,d]	51 (15.5)	47 (14.1)	33 (9.9)
AEs leading to dose delay/interruption of any study treatment[e]	189 (57.3)	186 (55.7)	143 (42.9)
AEs leading to dose reduction of chemotherapy[f]	38 (11.5)	32 (9.6)	54 (16.2)
Infusion reaction AEs[g]	14 (4.2)	10 (3.0)	7 (2.1)

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

[b] Causally related to any individual agent within the study treatment regimen, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

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

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

[e] AEs on the AE eCRF page with Action taken="Drug interrupted" for at least one treatment or with Treatment cycle delayed = "Yes" on any exposure eCRF page.

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

[g] As assessed by the investigator.

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

CTCAE version 4.03. MedDRA version 23.1.

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; D=durvalumab; DCO=data cut-off; eCRF=electronic case report form; N=number of patients in category; SAE=serious adverse event; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 70 から引用

表 27　主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 15%超）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Patients with any AE	321 (97.3)	321 (96.1)	320 (96.1)
貧血	164 (49.7)	151 (45.2)	163 (48.9)
悪心	137 (41.5)	121 (36.2)	122 (36.6)
好中球減少症	99 (30.0)	79 (23.7)	78 (23.4)
食欲減退	93 (28.2)	72 (21.6)	82 (24.6)
疲労	81 (24.5)	81 (24.3)	74 (22.2)
下痢	71 (21.5)	60 (18.0)	51 (15.3)
発疹	64 (19.4)	47 (14.1)	22 (6.6)
便秘	63 (19.1)	72 (21.6)	79 (23.7)
血小板減少症	60 (18.2)	43 (12.9)	57 (17.1)
嘔吐	60 (18.2)	52 (15.6)	45 (13.5)
無力症	56 (17.0)	33 (9.9)	41 (12.3)
発熱	53 (16.1)	31 (9.3)	23 (6.9)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term in the T + D + SoC arm. Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment arm (N).

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

MedDRA version 23.1.

AE=adverse event; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 71 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）を に示す。

T + D + SoC 群と SoC 群との比較

治療レジメンのうち 1 種類以上の薬剤との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群及び SoC 群で同程度であった（T + D + SoC 群 92.7%［306/330 例］vs. SoC 群 89.5%［298/333 例］）（参照）。

D + SoC 群と SoC 群との比較

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は、D + SoC 群及び SoC 群で同程度であった（D + SoC 群 88.6%［296/334 例］vs. SoC 群 89.5%［298/333 例］）（参照）。

T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較

治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群及び D + SoC 群で同程度であった（T + D + SoC 群 92.7%［306/330 例］vs. D + SoC 群 88.6%［296/334 例］）（参照）。

表 28　主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Patients with any causally related AE	306 (92.7)	296 (88.6)	298 (89.5)
貧血	144 (43.6)	122 (36.5)	145 (43.5)
悪心	124 (37.6)	104 (31.1)	115 (34.5)
好中球減少症	96 (29.1)	74 (22.2)	75 (22.5)
食欲減退	69 (20.9)	56 (16.8)	70 (21.0)
疲労	65 (19.7)	67 (20.1)	62 (18.6)
血小板減少症	53 (16.1)	39 (11.7)	53 (15.9)
発疹	52 (15.8)	39 (11.7)	10 (3.0)
嘔吐	47 (14.2)	39 (11.7)	40 (12.0)
下痢	46 (13.9)	34 (10.2)	35 (10.5)
白血球減少症	42 (12.7)	28 (8.4)	36 (10.8)
無力症	41 (12.4)	20 (6.0)	26 (7.8)
甲状腺機能低下症	35 (10.6)	16 (4.8)	3 (0.9)
好中球数減少	35 (10.6)	42 (12.6)	57 (17.1)

表 28　主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（いずれかの投与群で発現割合 10%以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34 (10.3)	40 (12.0)	41 (12.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (9.7)	34 (10.2)	31 (9.3)
脱毛症	31 (9.4)	35 (10.5)	20 (6.0)
便秘	27 (8.2)	33 (9.9)	49 (14.7)

[a] Number (%) of patients with AEs causally related to any treatment, as assessed by the investigator, sorted in decreasing frequency of preferred term in the T + D + SoC arm. Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment arm. Missing responses are counted as related.

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

MedDRA version 23.1.

AE=adverse event; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 72 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.3　Grade 3 以上の有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の Grade 3/4 の有害事象を表 29 に示す。

<u>T + D + SoC 群と SoC 群との比較</u>

Grade 3/4 の有害事象において、T + D + SoC 群と SoC 群とで 3%以上の発現割合の差が認められた器官別大分類は、感染症および寄生虫症（T + D + SoC 群 13.0%［43/330 例］vs. SoC 群 8.4%［28/333 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.5.1 参照）。主な Grade 3/4 の有害事象の基本語別発現割合は、SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 3%以上高かった好中球減少症（T + D + SoC 群 17.0%［56/330 例］vs. SoC 群 12.3%［41/333 例］、以下同順）及び肺炎（7.0%［23/330 例］vs. 3.0%［10/333 例］）を除き、両投与群で概ね同程度であった（表 29 参照）。

<u>D + SoC 群と SoC との比較</u>

Grade 3/4 の有害事象の器官別大分類別発現割合は、D + SoC 群及び SoC 群で同程度（投与群間差が 3%未満）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.5.1 参照）。主な Grade 3/4 の有害事象の基本語別発現割合は、SoC 群と比較して D + SoC 群で 3%以上低かった貧血（D + SoC 群 17.7%［59/334 例］vs. SoC 群 22.5%［75/333 例］）を除き、両投与群で概ね同程度であった（表 29 参照）。

T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較

Grade 3/4 の有害事象において、T + D + SoC 群と D + SoC 群とで 3%以上の発現割合の差が認められた器官別大分類は、血液およびリンパ系障害（T + D + SoC 群 33.3%［110/330 例］vs. D + SoC 群 29.6%［99/334 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.2.5.1 参照）。主な Grade 3/4 の有害事象の基本語別発現割合は、D + SoC 群と比較して T + D + SoC 群で 3%以上高かった好中球減少症（T + D + SoC 群 17.0%［56/330 例］vs. D + SoC 群 13.8%［46/334 例］）を除き、両投与群で概ね同程度であった（表 29 参照）。

表 29　主な Grade 3/4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合 2%以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Patients with AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	176 (53.3)	183 (54.8)	172 (51.7)
貧血	68 (20.6)	59 (17.7)	75 (22.5)
好中球減少症	56 (17.0)	46 (13.8)	41 (12.3)
好中球数減少	25 (7.6)	25 (7.5)	25 (7.5)
肺炎	23 (7.0)	15 (4.5)	10 (3.0)
血小板減少症	18 (5.5)	16 (4.8)	17 (5.1)
リパーゼ増加	13 (3.9)	7 (2.1)	6 (1.8)
アミラーゼ増加	12 (3.6)	8 (2.4)	6 (1.8)
無力症	12 (3.6)	5 (1.5)	8 (2.4)
血小板数減少	9 (2.7)	11 (3.3)	17 (5.1)
白血球減少症	9 (2.7)	8 (2.4)	12 (3.6)
白血球数減少	9 (2.7)	10 (3.0)	9 (2.7)
疲労	8 (2.4)	12 (3.6)	9 (2.7)
高血圧	8 (2.4)	2 (0.6)	2 (0.6)
低カリウム血症	7 (2.1)	5 (1.5)	6 (1.8)
発熱性好中球減少症	7 (2.1)	6 (1.8)	2 (0.6)
低ナトリウム血症	6 (1.8)	7 (2.1)	12 (3.6)
悪心	6 (1.8)	2 (0.6)	7 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.5)	9 (2.7)	7 (2.1)
高血糖	4 (1.2)	7 (2.1)	4 (1.2)

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

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

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

MedDRA version 23.1.

AE=adverse event; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; SoC=Standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 74 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.4 死亡

死亡に至った有害事象を表 30 に示す。

T + D + SoC 群と SoC 群との比較

死亡に至った有害事象の発現割合は、SoC 群（9.0%、30/333 例）と比較して T + D + SoC 群（12.4%、41/330 例）で高かった。

D + SoC 群と SoC との比較

死亡に至った有害事象の発現割合は、D + SoC 群（10.2%、34/334 例）及び SoC 群（9.0%、30/333 例）で同程度であった。

T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較

死亡に至った有害事象の発現割合は、D + SoC 群（10.2%、34/334 例）と比較して T + D + SoC 群（12.4%、41/330 例）で高かった。

表 30 死亡に至った有害事象（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Patients with AE with outcome of death	41 (12.4)	34 (10.2)	30 (9.0)
感染症および寄生虫症	15 (4.5)	8 (2.4)	9 (2.7)
肺炎	7 (2.1)	7 (2.1)	7 (2.1)
敗血症	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
COVID-19 肺炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)
COVID-19	1 (0.3)	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	0	0
院内感染	1 (0.3)	0	0
気道感染	1 (0.3)	0	0
心臓障害	8 (2.4)	4 (1.2)	5 (1.5)
心不全	2 (0.6)	0	1 (0.3)
心肺不全	2 (0.6)	0	1 (0.3)
急性冠動脈症候群	1 (0.3)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
自己免疫性心筋炎[b]	1 (0.3)	0	0
冠動脈疾患	1 (0.3)	0	0
心停止	0	1 (0.3)	0
急性心不全	0	1 (0.3)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.3)
心室細動	0	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.2)	10 (3.0)	1 (0.3)
死亡	3 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.3)
突然死	1 (0.3)	3 (0.9)	0

表 30　死亡に至った有害事象（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
心臓死	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.2)	5 (1.5)	9 (2.7)
肺塞栓症	1 (0.3)	3 (0.9)	5 (1.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)	0	0
肺臓炎	1 (0.3)	0	0
誤嚥性肺炎	0	2 (0.6)	0
肺出血	0	0	2 (0.6)
肺動脈血栓症	0	0	1 (0.3)
神経系障害	4 (1.2)	0	2 (0.6)
脳血管発作	2 (0.6)	0	1 (0.3)
出血性卒中	1 (0.3)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	4 (1.2)	1 (0.3)	0
急性腎障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0
自己免疫性腎炎[b]	1 (0.3)	0	0
腎不全	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	2 (0.6)	0	2 (0.6)
自己免疫性膵炎[b]	1 (0.3)	0	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.3)	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.3)
膵炎	0	0	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)
ショック	1 (0.3)	0	0
塞栓症	0	2 (0.6)	1 (0.3)
出血性ショック	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
汎血球減少症	0	0	1 (0.3)
精神障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0
自殺企図[c]	1 (0.3)	0	0
自殺既遂	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	0	1 (0.3)	0
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0	0
脱水	1 (0.3)	0	0

表 30　死亡に至った有害事象（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.3)	0
硬膜下出血	1 (0.3)	0	0
交通事故	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	0	0
自己免疫性肝炎[b]	1 (0.3)	0	0

[a] Number (%) of patients with AE with outcome of death, sorted by international order for system organ class and alphabetical order for preferred term.

[b] One patient died from autoimmune events of hepatitis, myocarditis, nephritis, and pancreatitis.

[c] Patient died approximately 1 month after suicide attempt.

Patients with multiple AEs with outcome of death are counted once for each system organ class / preferred term.

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

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

MedDRA version 23.1.

AE=adverse event; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 86 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.5　重篤な有害事象

主な重篤な有害事象を表 31 に示す。

<u>T + D + SoC 群と SoC 群との比較</u>

重篤な有害事象の発現割合は、SoC 群（35.1%、117/333 例）と比較して T + D + SoC 群（44.2%、146/330 例）で高かった。重篤な有害事象において、T + D + SoC 群と SoC 群とで 2%以上の発現割合の差が認められた器官別大分類は、感染症および寄生虫症（T + D + SoC 群 17.9%［59/330 例］vs. SoC 群 10.2%［34/333 例］、以下同順）、胃腸障害（7.6%［25/330 例］vs. 2.7%［9/333 例］）、神経系障害（5.8%［19/330 例］vs. 3.0%［10/333 例］）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（5.5%［18/330 例］vs. 8.1%［27/333 例］）、一般・全身障害および投与部位の状態（3.9%［13/330 例］vs. 1.5%［5/333 例］）、及び腎および尿路障害（3.3%［11/330 例］vs. 0.9%［3/333 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.1.1 参照）。

重篤な有害事象の基本語別発現割合は、2 投与群間で 2%以上の差があった肺炎（10.9［36/330 例］vs. 4.8%［16/333 例］）及び発熱（2.4%［8/330 例］vs. 0.3%［1/333 例］）を除き、両投与群で概ね同程度であった（表 31 参照）。

<u>D + SoC 群と SoC との比較</u>

重篤な有害事象の発現割合は、SoC 群（35.1%、117/333 例）と比較して D + SoC 群（40.1%、134/334 例）で高かった。重篤な有害事象において、D + SoC 群と SoC 群とで 2%以上の発現割合

の差が認められた器官別大分類は、感染症および寄生虫症（D + SoC 群 12.3%［41/334 例］vs. SoC 群 10.2%［34/333 例］、以下同順）、血液およびリンパ系障害（10.8%［36/334 例］vs. 8.7%［29/333 例］）、一般・全身障害および投与部位の状態（4.8%［16/334 例］vs. 1.5%［5/333 例］）、及び胃腸障害（5.7%［19/334 例］vs. 2.7%［9/333 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.1.1 参照）。

重篤な有害事象の基本語別発現割合は、両投与群で概ね同程度であった（表 31 参照）。

T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較

重篤な有害事象の発現割合は、D + SoC 群（40.1%、134/334 例）と比較して T + D + SoC 群（44.2%、146/330 例）で高かった。重篤な有害事象において、T + D + SoC 群と D + SoC 群とで 2%以上の発現割合の差が認められた器官別大分類は、感染症および寄生虫症（T + D + SoC 群 17.9%［59/330 例］vs. D + SoC 群 12.3%［41/334 例］、以下同順）及び神経系障害（5.8%［19/330 例］vs. 1.8%［6/334 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.4.1.1 参照）。

重篤な有害事象の基本語別発現割合は、2 投与群間で 2%以上の差があった肺炎（10.9［36/330 例］vs. 6.3%［21/334 例］）及び発熱（2.4%［8/330 例］vs. 0.3%［1/334 例）を除き、両投与群で概ね同程度であった（表 31 参照）。

表 31　主な重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合 1%以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Patients with any SAE	146 (44.2)	134 (40.1)	117 (35.1)
肺炎	36 (10.9)	21 (6.3)	16 (4.8)
貧血	18 (5.5)	23 (6.9)	21 (6.3)
血小板減少症	8 (2.4)	6 (1.8)	3 (0.9)
下痢	8 (2.4)	3 (0.9)	2 (0.6)
発熱	8 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	7 (2.1)	5 (1.5)	4 (1.2)
肺臓炎	6 (1.8)	5 (1.5)	1 (0.3)
急性腎障害	6 (1.8)	4 (1.2)	1 (0.3)
肺塞栓症	5 (1.5)	4 (1.2)	9 (2.7)
大腸炎	5 (1.5)	3 (0.9)	0
敗血症	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
好中球減少症	4 (1.2)	6 (1.8)	3 (0.9)
脳血管発作	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
死亡	3 (0.9)	6 (1.8)	1 (0.3)
喀血	2 (0.6)	7 (2.1)	3 (0.9)
汎血球減少症	2 (0.6)	5 (1.5)	3 (0.9)
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.6)	2 (0.6)	5 (1.5)

[a] Number (%) of patients with a SAE, sorted by international order for system organ class and alphabetical order for preferred term. Percentages are calculated from number of patients in the safety analysis set in that treatment arm.

Patients with multiple AEs with outcome of death are counted once for each system organ class / preferred term.

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

MedDRA version 23.1.

AE=adverse event; D=durvalumab; DCO=data cut-off; N=number of patients in treatment arm; SAE=serious adverse event; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日

POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 87 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの投与群で発現例数が 2 例以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を表 32 に示す。

各投与群において少なくとも 1 つの治験薬の投与中止に至った有害事象（基本語）は 3 投与群に分散しており、投与群間で明らかな傾向は認められなかった（表 32 参照）。

T + D + SoC 群と SoC 群との比較

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、SoC 群（15.3%、51/333 例）と比較して T + D + SoC 群（22.1%、73/330 例）で高かった（表 32 参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象において、T + D + SoC 群と SoC 群とで 2%以上の発現割合の差が認められた器官別大分類は、感染症および寄生虫症（T + D + SoC 群 4.5%［15/330 例］vs. SoC 群 2.4%［8/333 例］、以下同順）及び胃腸障害（3.0%［10/330 例］vs. 0.9%［3/333 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.5.1.1 参照）。

D + SoC 群と SoC 群との比較

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、SoC 群（15.3%、51/333 例）と比較して D + SoC 群（20.4%、68/334 例）で高かった（表 32 参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象の器官別大分類別発現割合は、両投与群で概ね同程度であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書 表 14.3.5.1.1 参照）。

T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、T + D + SoC 群（22.1%、73/330 例）及び D + SoC 群（20.4%、68/334 例）で同程度であった（表 32 参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象において、T + D + SoC 群と D + SoC 群とで 2%以上の発現割合の差が認められた器官別大分類は、感染症および寄生虫症（T + D + SoC 群 4.5%［15/330 例］vs. D + SoC 群 2.4%［8/334 例］）であった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.5.1.1 参照）。

表 32　主な治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現例数 2 例以上）（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of patients[a]		
	T + D + SoC (N=330)	D + SoC (N=334)	SoC (N=333)
Patients with an AE leading to discontinuation[b]	73 (22.1)	68 (20.4)	51 (15.3)
肺炎	8 (2.4)	4 (1.2)	7 (2.1)
貧血	5 (1.5)	6 (1.8)	4 (1.2)
急性腎障害	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	4 (1.2)	0	0
肺臓炎	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)
敗血症	3 (0.9)	1 (0.3)	0
肺塞栓症	2 (0.6)	3 (0.9)	4 (1.2)
大腸炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0
下痢	2 (0.6)	1 (0.3)	0
悪心	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物性肝障害	2 (0.6)	0	0
自己免疫性腎炎	2 (0.6)	0	0
疲労	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)
好中球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	1 (0.3)	3 (0.9)	0
腎不全	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
心不全	1 (0.3)	0	2 (0.6)
リパーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (0.9)	2 (0.6)
結腸癌	0	2 (0.6)	0
誤嚥性肺炎	0	2 (0.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.6)	0
体重減少	0	2 (0.6)	0
発熱性好中球減少症	0	1 (0.3)	3 (0.9)

[a] Number (%) of patients with an AE leading to discontinuation of study treatment, sorted by decreasing frequency of preferred term in the T + D + SoC arm.

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

Patients with multiple AEs leading to discontinuation are counted once for each system organ class / preferred term.

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

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

MedDRA version 23.1.

AE=adverse event; D=durvalumab; DCO=data cut-off; eCRF= electronic case report form; Max= maximum; N=number of patients in treatment arm; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab.

DCO：2021 年 3 月 12 日
POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 89 から引用

2.7.6.2.1.2.6.2.7　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象、注目すべき有害事象の可能性がある事象及び免疫介在性の有害事象（imAE）の分類別発現例数を表 33 に示す。

T + D + SoC 群と SoC 群との比較

imAE の判定基準に合致した患者は、T + D + SoC 群で 33.6%（111/330 例）、SoC 群で 5.1%（17/333 例）であった。imAE は大部分が有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3/4 の imAE の発現割合は、T + D + SoC 群で 10.0%（33/330 例）、SoC 群で 1.5%（5/333 例）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された imAE の発現割合は、T + D + SoC 群で 31.8%（105/330 例）、SoC 群で 3.6%（12/333 例）であった。死亡に至った imAE の発現割合は、T + D + SoC 群で 0.6%（2/330 例）であり、SoC 群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った imAE の発現割合は、T + D + SoC 群で 5.8%（19/330 例）、SoC 群で 0.6%（2/333 例）であった（表 33 参照）。

D + SoC 群と SoC との比較

imAE の判定基準に合致した患者は、D + SoC 群で 19.2%（64/334 例）、SoC 群で 5.1%（17/333 例）であった。imAE は大部分が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3/4 の imAE の発現割合は、D + SoC 群で 6.9%（23/334 例）、SoC 群で 1.5%（5/333 例）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された imAE の発現割合は、D + SoC 群で 16.5%（55/334 例）、SoC 群で 3.6%（12/333 例）であった。死亡に至った imAE の発現割合は、D + SoC 群で 0.3%（1/334 例）であり、SoC 群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った imAE の発現割合は、D + SoC 群で 4.2%（14/334 例）、SoC 群で 0.6%（2/333 例）であった（表 33 参照）。

T + D + SoC 群と D + SoC 群との比較

imAE の判定基準に合致した患者は、T + D + SoC 群で 33.6%（111/330 例）、D + SoC 群で 19.2%（64/334 例）であった。imAE は大部分が CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3/4 の imAE の発現割合は、T + D + SoC 群で 10.0%（33/330 例）、D + SoC 群で 6.9%（23/334 例）であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された imAE の発現割合は、T + D + SoC 群で 31.8%（105/330 例）、D + SoC 群で 16.5%（55/334 例）であった。死亡に至った imAE の発現割合は、T + D + SoC 群で 0.6%（2/330 例）、D + SoC 群で 0.3%（1/334 例）であった。治験薬の投与中止に至った imAE の発現割合は、T + D + SoC 群で 5.8%（19/330 例）、D + SoC 群で 4.2%（14/334 例）であった（表 33 参照）。

表 33　注目すべき有害事象（AESI）、注目すべき有害事象の可能性がある事象（AEPI）及び免疫介在性の有害事象（imAE）の分類別発現例数（POSEIDON 試験、安全性解析対象集団）

	Number (%) of patients[a]					
	T + D + SoC (N=330)		D + SoC (N=334)		SoC (N=333)	
AE Category	AESI or AEPI	imAE	AESI or AEPI	imAE	AESI or AEPI	imAE
Any AE	238 (72.1)	111 (33.6)	199 (59.6)	64 (19.2)	165 (49.5)	17 (5.1)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4[b]	69 (20.9)	33 (10.0)	46 (13.8)	23 (6.9)	32 (9.6)	5 (1.5)
Any SAE (including events with outcome = death)[e]	43 (13.0)	32 (9.7)	24 (7.2)	20 (6.0)	7 (2.1)	4 (1.2)
Any AE with outcome = death	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
Any AE, possibly related to any study treatment[c]	212 (64.2)	105 (31.8)	165 (49.4)	55 (16.5)	111 (33.3)	12 (3.6)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to any study treatment[d]	57 (17.3)	32 (9.7)	35 (10.5)	21 (6.3)	21 (6.3)	3 (0.9)
Any SAE, possibly related to any study treatment[c,e]	39 (11.8)	31 (9.4)	20 (6.0)	18 (5.4)	4 (1.2)	3 (0.9)
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment[c]	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Received systemic corticosteroids	87 (26.4)	87 (26.4)	45 (13.5)	45 (13.5)	13 (3.9)	13 (3.9)
Received high dose steroids[f]	66 (20.0)	66 (20.0)	34 (10.2)	34 (10.2)	6 (1.8)	6 (1.8)
Received endocrine therapy	39 (11.8)	39 (11.8)	26 (7.8)	26 (7.8)	4 (1.2)	4 (1.2)
Received other immunosuppressants[g]	5 (1.5)	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
Any AE leading to discontinuation of any study treatment[h]	25 (7.6)	19 (5.8)	18 (5.4)	14 (4.2)	6 (1.8)	2 (0.6)
Event outcome resolved	136 (41.2)	58 (17.6)	121 (36.2)	32 (9.6)	122 (36.6)	12 (3.6)
Event outcome not resolved	100 (30.3)	51 (15.5)	76 (22.8)	31 (9.3)	42 (12.6)	5 (1.5)

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

[c] Causality is related to any of the individual study agents in the treatment regimen, as assessed by the investigator. Missing responses are counted as related.

[d] Maximum CTCAE grade per patient is considered.

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

[f] High dose steroid use is defined as at least 40 mg prednisone equivalent per day.

[g] Immunosuppressants included infliximab, azathioprine, methotrexate, hydroxychloroquine and mycophenolate.

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

Includes adverse events with an onset date on or after the date of first dose or pre treatment AEs that increased in severity on or after 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).

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

Reasons of not recovered/not resolved and recovering/resolving map to an outcome of Not Resolved.

Reasons of recovered/resolved and recovered/resolved with sequelae map to an outcome of Resolved.

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

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03). MedDRA version 23.1.
AE=adverse event; AESI=adverse event of special interest; AEPI=adverse event of potential interest; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; D=durvalumab; DCO=data cut-off; eCRF=electronic case report form; Max= maximum; imAE=immune-mediated adverse event; N=number of patients in treatment arm; SAE=serious adverse event; SoC=standard of care chemotherapy; T=tremelimumab
DCO：2021 年 3 月 12 日
POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 75 から引用

2.7.6.2.1.2.6.3　臨床検査

血液学的検査値及び血液生化学検査値のベースラインからの経時的な変化は、いずれの投与群（T + D + SoC 群、D + SoC 群、SoC 群）でも予想されたものであり、一定の傾向は認められなかった。いくつかの血液学的検査パラメータにおいて、化学療法の投与期間との相関を示唆するベースラインからの経時的な変化が認められた（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.7.1.1 参照）。

いずれの投与群でも、臨床的に意味のある尿検査値の経時的な変化は認められなかった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.7.1.6 参照）。

2.7.6.2.1.2.6.4　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

試験期間を通して、バイタルサイン、心電図、身体所見及びその他の安全性関連の所見に臨床的に意味のある明らかな投与群間差は認められなかった（POSEIDON 試験の治験総括報告書　表 14.3.8.1、付録 16.2.10 参照）。

2.7.6.2.1.2.7　結論

- T + D + SoC 群は、SoC 群と比較して、統計学的に有意で臨床的に意義のある OS 及び PFS の延長を示した。
  - SoC 群と比較した T + D + SoC 群の OS の HR は 0.77（95% CI：0.650～0.916、p=0.00304）であった。CTLA-4 及び PD-L1 阻害のメカニズム的な理解と一致して、T + D + SoC 群と SoC 群の生存曲線の乖離が遅れて認められ、比例ハザード性の仮説が否定された（p=0.039）。したがって、OS の HR は、化学療法による初期の生存ベネフィットに続いてトレメリムマブ及びデュルバルマブによる長期のベネフィットを示す生存曲線全体から推定される平均的なベネフィットとして解釈すべきである。
  - T + D + SoC 群の生存ベネフィットは長期に維持され、24 カ月時点の生存割合（T + D + SoC 群 32.9% vs. SoC 群 22.1%、以下同順）及び 36 カ月時点の生存割合（25.3% vs. 13.3%）は SoC 群と比較して高かった。
  - 事前に定めた層別因子による OS 解析は、主要解析のものと一致していた。同様に、OS のベネフィットは、喫煙未経験者のサブグループを除く、全ての事前に定めたサブグループで認められたが、患者数は少なく、1 を含む幅の広い CI であるため、結果は慎重に解釈されるべきである。
  - 更に、T + D + SoC 群の進行（PD）又は死亡の全リスクは、SoC 群と比較して平均で 28%低下した（PFS の HR：0.72、95% CI：0.600～0.860、p=0.00031）。T + D + SoC 群の確定 ORR は SoC 群を 14.4%上回る増加が認められた。T + D + SoC 群で

は、SoC 群と比較して奏効が長く持続することが認められた（DoR の中央値：T + D + SoC 群 9.5 カ月 vs. SoC 群 5.1 カ月）。奏効（確定）が認められた患者のうち、12 カ月時点で奏効が持続していた患者の割合は、SoC 群の 21.4%に対して T + D + SoC 群では 49.7%であった。

– T + D + SoC 群は、健康関連 QoL 解析において悪化の遅延を示した。

- D + SoC 群は SoC 群と比較して OS の数値上の延長を示したが、投与群間の比較では統計学的に有意な結果は得られなかった（HR：0.86、95% CI：0.724～1.016、p=0.07581、境界値：p=0.02879）。しかし、24 カ月時点の生存割合は D + SoC 群の 29.6%に対して SoC 群で 22.1%、36 カ月時点の生存割合は D + SoC 群の 20.3%に対して SoC 群で 13.3%であり、SoC 群と比較して D + SoC 群で長期の生存ベネフィットが得られる患者の割合が高かった。D + SoC 群は SoC 群と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の延長を示した（HR：0.74、95% CI：0.620～0.885、p=0.00093）。
- T + D + SoC の個々の療法は、T + D + SoC 併用レジメンの有効性に個別に寄与し、全体として有意な生存ベネフィットをもたらしている。個々の治療は互いに補い合っており、化学療法は早期の病勢制御を行い、免疫療法は長期の生存ベネフィットをもたらしている。
- いずれの投与群においても、全般的な安全性所見は既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。
- 全体のエビデンスから、トレメリムマブ、デュルバルマブ及び標準化学療法の併用は、転移性 NSCLC 患者に対する一次治療として良好なベネフィット：リスクプロファイルを有することが示された。

2.7.6.2.2 進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（MYSTIC 試験、D419AC00001 試験）

2.7.6.2.2.1 試験方法

試験の標題

進行性又は転移性 NSCLC 患者に対する一次治療における MEDI4736+トレメリムマブの併用療法又は MEDI4736 単剤療法を白金製剤を用いた標準化学療法と比較する第Ⅲ相無作為化非盲検国際多施設共同試験（MYSTIC）

試験の目的

主要目的

- TC の programmed cell death ligand 1（PD-L1）発現率が 25%以上（PD-L1 TC≥25%）の NSCLC 患者を対象に、PFS を指標として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）（MEDI4736、以下、デュルバルマブ）+トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）併用療法の有効性を SoC との比較により評価する。
- PD-L1 TC≥25% NSCLC 患者を対象に、OS を指標として、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の有効性を SoC との比較により評価する。
- PD-L1 TC≥25% NSCLC 患者を対象に、OS を指標として、デュルバルマブ単剤療法の有効性を SoC との比較により評価する。

副次的目的

- PFS、OS、ORR、DoR、無作為割付け後 12 カ月時点での無増悪生存割合（APF12）及び PFS2 を指標として、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の有効性を SoC との比較により評価する。
- PFS、ORR、DoR、APF12 及び PFS2 を指標として、デュルバルマブ単剤療法の有効性を SoC との比較により評価する。
- PFS、OS 及び ORR を指標として、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の有効性をデュルバルマブ単剤療法との比較により評価する。
- デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法を受けた患者及びデュルバルマブ単剤療法を受けた患者における疾患関連症状及び健康関連生活の質（QoL）を、EORTC の QLQ-C30 第 3 版及び QLQ-LC13 を用いて SoC との比較により評価する。
- デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法及びデュルバルマブ単剤療法の薬物動態を評価する。
- デュルバルマブ及びトレメリムマブの免疫原性を検討する。
- 進行又は転移性 NSCLC 患者に対する一次治療としてのデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法及びデュルバルマブ単剤療法の安全性及び忍容性プロファイルを SoC との比較により評価する。

試験デザイン

多施設、無作為化、非盲検、国際共同

対象集団

組織学的又は細胞学的に EGFR 及び ALK 野生型の進行又は転移性（IV 期）NSCLC を有する 18 歳以上の患者で、進行又は転移性 NSCLC に対する化学療法又はその他の全身療法の既往のない患者。過去に進行疾患に対して白金製剤を含むアジュバント、ネオアジュバント化学療法又は根治的化学放射線療法を受けた患者は、最終治療 6 カ月を超えた後に病勢進行が認められた場合のみ適格とする。かつ、新たに採取した腫瘍組織又は保存組織を用いて、免疫組織化学検査（VENTANA PD-L1 [SP263] assay）により、PD-L1 陽性（TC の細胞膜における PD-L1 発現率が 25%以上と定義）又は陰性（TC の細胞膜における PD-L1 発現率が 25%未満と定義）が確認された者。

目標患者数

約 1092 例（トレメリムマブ+デュルバルマブ群、デュルバルマブ群、SoC 群各 364 例、約 160 例の PD-L1 陽性［PD-L1 発現率が 25%以上と定義］の NSCLC 患者を各群に含む）

治験薬

- デュルバルマブ：希釈後の静脈内投与用としてデュルバルマブ 500 mg/バイアル溶液。
- トレメリムマブ：希釈後の静脈内投与用としてトレメリムマブ 400 mg/バイアル溶液。

用法・用量

デュルバルマブ単剤療法

デュルバルマブ 20 mg/kg を点滴静注により Q4W で投与 0 週から投与

デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法

デュルバルマブ 20 mg/kg を点滴静注により Q4W で投与 0 週から最長 4 回／4 サイクルまで投与し、その後投与 16 週からデュルバルマブ 20 mg/kg を Q4W に投与

トレメリムマブ 1 mg/kg を点滴静注により Q4W で投与 0 週から最長 4 回／4 サイクルまで投与

SoC

下記のうちいずれか：

- パクリタキセル+カルボプラチン：21 日間の各サイクルの 1 日目にパクリタキセル 200 mg/m^2 及びカルボプラチンの AUC5 又は 6 mg·min/mL を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。
- ゲムシタビン+シスプラチン（扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2 を点滴静注により投与+21 日間の各サイクルの 1 日目にシスプラチン 75 又は 80 mg/m^2 を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。
- ゲムシタビン+カルボプラチン（扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2 を点滴静注により投与+21 日間の各サイクルの 1 日目にカルボプラチン AUC 5 又は 6 mg·min/mL を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。
- ペメトレキセド+シスプラチン（非扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を点滴静注により投与（この

サイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。4 サイクル実施後も増悪が認められない非扁平上皮癌患者をペメトレキセドによる維持療法に適格とする。

- ペメトレキセド+カルボプラチン（非扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 5 又は 6 mg·min/mL を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。4 サイクル実施後も増悪が認められない非扁平上皮癌患者をペメトレキセドによる維持療法に適格とする。

投与期間

特定の投与中止基準を満たさない限り、全ての投与群の患者は病勢進行（PD）まで治療を継続することができることとした。また、4 回の投与サイクルを完了したトレメリムマブ+デュルバルマブ群の患者に治験担当医師等の判断により臨床的ベネフィットが認められ、その後デュルバルマブ投与中に病勢進行（PD）が認められた場合は、適格性基準を満たせば、併用療法を再開できるようにした。

試験スケジュール

MYSTIC 試験の治験総括報告書の表 1、表 2、及び表 3 を参照。

評価項目

有効性の評価項目

- PFS
- OS
- ORR
- DoR
- APF12
- PFS2
- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ-LC13
- WHO/ECOG PS

薬物動態の評価項目

デュルバルマブ及びトレメリムマブの血中濃度、並びにノンコンパートメント法により算出した薬物動態パラメータ（ピーク濃度及びトラフ濃度、データが使用可能な場合）

免疫原性の評価項目

デュルバルマブ及びトレメリムマブに対する ADA

安全性の評価項目

有害事象、身体所見、臨床検査及びバイタルサイン

解析方法

患者集団、人口統計学的データ、有効性データ、PRO データは FAS、PD-L1 TC≥25%解析対象集団、及び TC の PD-L1 発現率が 1%以上（PD-L1 TC≥1%）解析対象集団を用いて解析し要約した。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要約した。安全性及び治験薬の曝露状況のデータは、安全性解析対象集団及び安全性解析対象集団のサブセットである PD-L1 TC≥25%解析対象集団及び PD-L1 TC≥1%解析対象集団を用いて解析し要約した。

割付けした全患者（intent-to-treat 集団）、PD-L1 TC≥25%解析対象集団及び PD-L1 TC≥1%解析対象集団の割付けした全患者（必要に応じて）の全ての出力データを投与群ごとに要約した。

最初の投与期からの安全性データを、SoC の薬剤及び免疫療法の薬剤について要約した。トレメリムマブ+デュルバルマブ群の再投与期における安全性は、再投与した患者数を十分であり可能な場合は簡潔に要約した。再投与期における安全性の要約は、安全性解析対象集団のうち再投与期に 1 回でも治験薬が投与された患者に対して行った。

全ての統計学的解析結果は、特に記載のない限り、適切な CI 及び両側検定の p 値を用いて表示した。

試験実施医療機関

17 カ国、203 施設

試験期間

2015 年 ▌月 ▐ 日（最初の患者の無作為割付け日）～2018 年 10 月 4 日（DCO 日）

2.7.6.2.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 34 に示す。

203 施設で 1891 例が登録された。そのうち 1118 例（59.1%）がデュルバルマブ群（374 例）、SoC 群（372 例）、又はトレメリムマブ+デュルバルマブ群（372 例）に無作為割付けされた。

無作為割付けされた 1118 例のうち、デュルバルマブ群の 369 例（98.7%）、SoC 群の 352 例（94.6%）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群の 371 例（99.7%）が治験薬を投与された。

OS 解析のための最終の DCO 時点で、231/1118 例（20.7%）が試験を継続中であった。内訳は、デュルバルマブ群が 85/374 例（22.7%）、SoC 群が 62/372 例（16.7%）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群が 84/372 例（22.6%）であった。DCO 時点で治験薬の投与が継続中であったのは、デュルバルマブ群が 39 例（10.6%）及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群が 34 例（9.2%）であった。各投与群の曝露期間は、デュルバルマブ群が 258.66 人年、SoC 群が 162.51 人年、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群が 253.56 人年であった。

トレメリムマブ+デュルバルマブ群の 23 例が、4 サイクルのトレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法を完了し、デュルバルマブ単剤療法に移行後に病勢進行（PD）によりデュルバルマブ投与を中止し、トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法を再投与した。再投与した 23 例全例が、DCO 前にトレメリムマブ投与を中止しており、そのうち 5 例は DCO 時点でデュルバルマブの再投与を継続していた。

デュルバルマブ群及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群で多かった（全体で 10%超）治験薬の投与中止理由は、病勢進行、有害事象、及び同意撤回であった。SoC 群で多かった治験薬の投与中止理由は、病勢進行、化学療法の投与サイクル完了、及び有害事象であった。

表 34　　患者の内訳（MYSTIC 試験、FAS）

	Number (%) of patients [a]			
	Durvalumab monotherapy	Durvalumab + tremelimumab	SoC chemotherapy	Total
Patients who were randomized	374	372	372	1118
Patients who received study treatment[a]	369 (98.7)	371 (99.7)	352 (94.6)	1092 (97.7)
Patients who did not receive study treatment[a]	5 (1.3)	1 (0.3)	20 (5.4)	26 (2.3)
Patients ongoing any study treatment at data cut-off[b]	39 (10.6)	34 (9.2)	4 (1.1)	77 (7.1)
Patients who discontinued all study treatment[b, c]	330 (89.4)	337 (90.8)	348 (98.9)	1015 (92.9)
Adverse event	44 (11.9)	70 (18.9)	45 (12.8)	159 (14.6)
Condition under investigation worsened	265 (71.8)	242 (65.2)	200 (56.8)	707 (64.7)
Study-specific withdrawal criteria	0	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.3)
Lack of efficacy	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Maximum cycle of chemotherapy reached	0	0	67 (19.0)	67 (6.1)
Maximum cycle of immunotherapy reached[d]	1 (0.3)	3 (0.8)	0	4 (0.4)
Other	1 (0.3)	2 (0.5)	4 (1.1)	7 (0.6)
Protocol deviation	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
Withdrawal by patient	18 (4.9)	17 (4.6)	29 (8.2)	64 (5.9)
Patients ongoing study at data cut-off[a, e]	85 (22.7)	84 (22.6)	62 (16.7)	231 (20.7)
Patients who terminated study[a]	289 (77.3)	288 (77.4)	310 (83.3)	887 (79.3)
Death	275 (73.5)	277 (74.5)	296 (79.6)	848 (75.8)
Lost to follow-up	1 (0.3)	0	2 (0.5)	3 (0.3)
Other	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
Withdrawal by patient	12 (3.2)	10 (2.7)	11 (3.0)	33 (3.0)

[a] In this section, percentages are calculated from the number of randomized patients (N) in each group.

[b] In this section, percentages are calculated from the number of randomized patients who received treatment.

[c] Reason for discontinuation in combination therapy and SoC chemotherapy groups applies to the latest component discontinued, whether during initial treatment or re-treatment.

[d] Only applicable for patients completing durvalumab treatment before implementation of protocol amendment #5, which allowed patients to continue receiving durvalumab until disease progression when previously a maximum of 12 months was allowed.

[e] Includes randomized patients who, as of data cut-off, were continuing study treatment, were in safety follow-up after permanently discontinuing study treatment, or were in survival follow-up regardless of whether they received study treatment (collectively recorded in the CRF disposition category of 'Completed').

Data cut-off: 04 October 2018.

CRF：case report form、SoC：standard of care.

MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 13 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

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 35 に示す。

登録時の患者の年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：28～87 歳）であった。年齢区分では 50 歳以上 65 歳未満（41.4%）及び 65 歳以上 75 歳未満（38.6%）が多く、75 歳以上が 12.3%であった。性別はいずれの投与群でも男性の割合が高く、デュルバルマブ群が 68.4%、SoC 群が 67.2%、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が 71.5%であった。人種は白人が最も多く、アジア人は全体の約 1/3 であった。非喫煙者は 14.8%（デュルバルマブ群 15.2%、SoC 群 14.0%、トレメリムマブ+デュルバルマブ群 15.1%）であった。

人口統計学的特性及び疾患背景は対象患者集団（転移性 NSCLC 患者）を反映したものであり、投与群間及び PD-L1 カットオフ解析対象集団で同程度であった。ECOG PS が 0 であった患者の割合は、SoC 群（43.3%）がデュルバルマブ群（37.4%）よりも高かった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 21 参照）。トレメリムマブ+デュルバルマブ群と SoC 群の ECOG PS の分布は同様であった。

表 35　　人口統計学的及びその他の基準値の特性（MYSTIC 試験、FAS）

Demographic characteristic		Durvalumab monotherapy (N=374)	Durvalumab + tremelimumab (N=372)	SoC chemotherapy (N=372)	Total (N=1118)
Age (years)	n	374	372	372	1118
	Mean	63.2	64.3	63.6	63.7
	SD	10.30	9.52	9.36	9.74
	Median	65.0	66.0	64.0	65.0
	Min	28	28	30	28
	Max	84	87	85	87
Age group (years) n (%)	<50	37 (9.9)	25 (6.7)	24 (6.5)	86 (7.7)
	≥50 - <65	147 (39.3)	146 (39.2)	170 (45.7)	463 (41.4)
	≥65 - <75	144 (38.5)	154 (41.4)	133 (35.8)	431 (38.6)
	≥75	46 (12.3)	47 (12.6)	45 (12.1)	138 (12.3)
Sex n (%)	Male	256 (68.4)	266 (71.5)	250 (67.2)	772 (69.1)
	Female	118 (31.6)	106 (28.5)	122 (32.8)	346 (30.9)
Race n (%)	White	243 (65.0)	249 (66.9)	243 (65.3)	735 (65.7)
	Black/African American	3 (0.8)	3 (0.8)	4 (1.1)	10 (0.9)
	Asian	125 (33.4)	118 (31.7)	120 (32.3)	363 (32.5)
	Native Hawaiian/other Pacific Islander	0	0	2 (0.5)	2 (0.2)
	Other	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	7 (0.6)
	Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Ethnic group n (%)	Hispanic or Latino	15 (4.0)	13 (3.5)	6 (1.6)	34 (3.0)
	Not Hispanic or Latino	359 (96.0)	358 (96.2)	366 (98.4)	1083 (96.9)
	Missing	0	1 (0.3)	0	1 (0.1)
Smoking status n (%)	Non-smoker	57 (15.2)	56 (15.1)	52 (14.0)	165 (14.8)

表 35　　人口統計学的及びその他の基準値の特性（MYSTIC 試験、FAS）

Demographic characteristic		Durvalumab monotherapy (N=374)	Durvalumab + tremelimumab (N=372)	SoC chemotherapy (N=372)	Total (N=1118)
	Smoker	317 (84.8)	316 (84.9)	320 (86.0)	953 (85.2)
	Ex-smoker	211 (56.4)	233 (62.6)	227 (61.0)	671 (60.0)
	Current smoker	106 (28.3)	83 (22.3)	93 (25.0)	282 (25.2)

Data cut-off: 04 October 2018

Max：maximum、Min：minimum、SD：standard deviation、SoC：standard of care.

MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

2.7.6.2.2.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.2.2.3.1 デュルバルマブ単剤療法と SoC の比較

主要評価項目

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、デュルバルマブ群の OS は SoC 群に比べ臨床的に意義のある延長が認められた（中央値：デュルバルマブ群 16.3 カ月、SoC 群 12.9 カ月、HR：0.76［97.54% CI：0.564～1.019、p 値=0.036］）（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 29 参照）ものの、3 つの主要評価項目で分割した α 値（有意差境界 α=0.0246）を用いた多重検定手順では統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、非比例ハザード性を示す投与群間の Kaplan-Meier 曲線の交差が認められ（MYSTIC 試験の治験総括報告書　図 4 参照）、HR が 0.76 であったことから、デュルバルマブ単剤療法の方が SoC 化学療法よりも好ましい傾向が認められることが明らかになった。この結果は、12 カ月以降の区切りの評価時点での生存割合が、デュルバルマブ単剤療法の方が SoC 化学療法より高かったことからも裏付けられるものであった。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団における OS24 は、デュルバルマブ群（38.3%）の方が SoC 群（22.7%）よりも高かった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 29 参照）。18 カ月時点でも同様の改善が認められており、長期投与時の OS 延長はデュルバルマブ単剤療法の方が SoC 化学療法よりも優れていることが示された。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、試験での治療の中止後に次の抗癌治療を行った患者は SoC 群の方がデュルバルマブ群よりも多かった。特に、次の抗癌治療が免疫療法であった患者は、SoC 群（39.5%）の方がデュルバルマブ群（6.1%）よりも顕著に多く、主要評価の OS の解析に対して SoC 群に有利な交絡因子となる可能性が考えられた。加えて、ベースラインンの ECOG PS が 0（予後がより良好であることを示唆している）であった患者の割合は、SoC 群（43.2%）の方がデュルバルマブ群（35.0%）よりも多く、偏りが認められていた。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団でデュルバルマブ群と SoC 群を比較した OS のサブグループ解析では、デュルバルマブ群での OS 延長が示唆された。OS の結果は概ねサブグループ間で類似しており、主要評価項目である OS の全体での結果と一致していた。

PD-L1 TC≥50%解析対象集団において、デュルバルマブ群の OS は SoC 群に比べ延長が認められ（中央値：デュルバルマブ群 18.3 カ月、SoC 群 12.7 カ月、HR：0.76［95% CI：0.551～1.038］）、PD-L1 TC≥25%解析対象集団の全体での結果と同程度の治療効果が認められた。

PD-L1 TC 25%～<50%解析対象集団を用いた事後解析の結果、デュルバルマブ群の OS は SoC 群に比べ延長が認められ（中央値：デュルバルマブ群 11.1 カ月、SoC 群 13.3 カ月、HR：0.78［95% CI：0.489～1.231］）、PD-L1 TC≥25%解析対象集団で認められた効果が、PD-L1 TC≥50%解析対象集団の効果によるものだけではなく、PD-L1 TC 25%～<50%解析対象集団の効果によるものでもあることを更に示唆するものであった。

副次的評価項目

Kaplan-Meier 法による PD-L1 TC≥25%解析対象集団の PFS 中央値は、デュルバルマブ群が 4.7 カ月及び SoC 群が 5.4 カ月であった（HR：0.87［99.5% CI：0.593～1.285］）。APF12 はデュルバルマブ群（32.3%）の方が SoC 群（14.3%）よりも高く、主要評価項目である OS の解析で認められた長期投与時の延長を支持する結果であった。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団の ORR は、デュルバルマブ群（35.6%）と SoC 群（37.7%）で同程度であった。しかし、12 カ月時点でも反応性が認められた患者の割合は、デュルバルマブ群

（61.3%）の方が SoC 群（18.0%）よりも高く、デュルバルマブ単剤療法により客観的奏効を達成した患者では、SoC による客観的奏効よりも長期間腫瘍縮小効果が維持されることが示された。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団での PRO（EORTC QLQ-C30）の結果から、全体的な健康状態及び QoL が悪化するまでの期間の中央値は、デュルバルマブ群（5.9 カ月）の方が SoC 群（5.5 カ月）よりも長かった（HR：0.704［95% CI：0.512～0.968］、p 値=0.0297）。また、いくつかの機能尺度（認知、身体、役割、社会）でも同様であった。食欲喪失、便秘、下痢、悪心及び嘔吐、呼吸困難、及び不眠症が悪化するまでの期間も、デュルバルマブ群の方が SoC 群よりも長かった。疲労及び食欲喪失の尺度のベースラインからの変化量のデータから、デュルバルマブ群の方が SoC 群よりも悪化が小さく、統計学的に有意な差であった。

2.7.6.2.2.2.3.2 トレメリムマブ+デュルバルマブ併用療法と SoC の比較

<u>主要評価項目</u>

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、トレメリムマブ+デュルバルマブ群と SoC 群の OS に統計学的に有意な差は認められなかった（中央値：トレメリムマブ+デュルバルマブ群 11.9 カ月、SoC 群 12.9 カ月、HR：0.85［98.77% CI：0.611～1.173、p 値=0.202］）（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 29 参照）。非比例ハザード性を示す投与群間の Kaplan-Meier 曲線の交差が認められたが（MYSTIC 試験の治験総括報告書　図 4 参照）、HR が 0.85 であったことから、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の方が SoC 化学療法よりも好ましい延長が認められる傾向が明らかになった。この結果は、12 カ月以降の区切りの評価時点での OS が、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の方が SoC 化学療法より高かったことからも裏付けられるものであった。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団における OS24 は、トレメリムマブ+デュルバルマブ群（35.4%）の方が SoC 群（22.7%）よりも高かった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 29 参照）。18 カ月時点でも同様の改善が認められており、長期投与時の改善はデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の方が SoC 化学療法よりも優れていることが示された。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、試験での治療の中止後に次の抗癌治療を行った患者は SoC 群の方がトレメリムマブ+デュルバルマブ群よりも多かった。特に、次の抗癌治療が免疫療法であった患者は、SoC 群（39.5%）の方がトレメリムマブ+デュルバルマブ群（3.1%）よりも顕著に多かった。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団でトレメリムマブ+デュルバルマブ群と SoC 群を比較した OS のサブグループ解析は、概ねサブグループ間で類似しており、主要評価項目である OS の全体での結果と一致していた。

PD-L1 TC≥50%解析対象集団において、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の OS は SoC 群に比べ延長が認められ（中央値：トレメリムマブ+デュルバルマブ群 15.2 カ月、SoC 群 12.7 カ月、HR：0.77［95% CI：0.555～1.067］）、PD-L1 TC≥25%解析対象集団の全体での結果より大きな治療効果が認められた。

PD-L1 TC<1%解析対象集団において、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の OS は SoC 群に比べ延長が認められた（中央値：トレメリムマブ+デュルバルマブ群 11.9 カ月、SoC 群 10.3 カ月、HR：0.73［95% CI：0.512～1.041］）。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、トレメリムマブ+デュルバルマブ群と SoC 群の PFS に差は認められなかった（中央値：トレメリムマブ+デュルバルマブ群 3.9 カ月、SoC 群 5.4 カ月、HR：1.05［99.5% CI：0.722～1.534、p 値=0.705］）（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 31 参

照）。しかし、APF12 はトレメリムマブ+デュルバルマブ群（25.8%）の方が SoC 群（14.3%）よりも高く、主要評価項目である OS の解析で認められた長期投与時の治療効果を支持する結果であった。

副次的評価項目

PD-L1 TC≥25%解析対象集団の ORR は、トレメリムマブ+デュルバルマブ群（34.4%）と SoC 群（37.7%）で同程度であった。しかし、12 カ月時点でも反応性が認められた患者の割合は、トレメリムマブ+デュルバルマブ群（54.9%）の方が SoC 群（18.0%）よりも高く、デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法により客観的奏効を達成した患者では、SoC による客観的奏効よりも長期間腫瘍縮小効果が維持されることが示された。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団での PRO（EORTC QLQ-C30）の結果から、全体的な健康状態及び QoL が悪化するまでの期間は、トレメリムマブ+デュルバルマブ群（6.8 カ月）の方が SoC 群（5.5 カ月）よりも長かった（HR：0.701［95% CI：0.507～0.967］、p 値=0.0296）。また、いくつかの機能尺度（認知、身体、役割、社会）でも同様であった。食欲喪失、便秘、呼吸困難、疲労、悪心及び嘔吐が悪化するまでの期間も、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の方が SoC 群よりも長かった。疲労の尺度のベースラインからの変化量のデータから、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の方が SoC 群よりも悪化が小さく、統計学的に有意な差であった。

2.7.6.2.2.2.3.3 デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法とデュルバルマブ単剤療法の比較

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、トレメリムマブ+デュルバルマブ群とデュルバルマブ群の OS、PFS、及び ORR に差は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.4 薬物動態の結果

血清中デュルバルマブ濃度はトレメリムマブ+デュルバルマブ群及びデュルバルマブ群で同程度であり、過去に得られたデュルバルマブ 20 mg/kg Q4W のデータと類似していた（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 59 参照）。また、血清中トレメリムマブ濃度も過去に得られたトレメリムマブ 1 mg/kg Q4W のデータと類似していた（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 60 参照）。比較的少数に認められた ADA の発現が、デュルバルマブ及びトレメリムマブの薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.7.6.2.2.2.5 免疫原性の結果

安全性解析対象集団でのデュルバルマブに対する ADA 発現率（評価可能例数における発現例数の割合）は低く、トレメリムマブ+デュルバルマブ群（3.6%［8/233 例］）及びデュルバルマブ群（3.8%［8/212 例］）で同程度であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 61 参照）。デュルバルマブに対する ADA 中和抗体が陽性であったのは、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の 1 例（0.4%）及びデュルバルマブ群の 2 例（0.9%）であった。

トレメリムマブ+デュルバルマブ群でのトレメリムマブに対する ADA 発現率は 12.8%（28/219 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 62 参照）。トレメリムマブに対する ADA 中和抗体が陽性であったのは 25 例（11.4%）であった。

投与期間中に ADA を発現した患者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臨床的有効性に対する ADA 発現の影響は評価できなかった。

ADA が安全性に影響する可能性はないと考えられた。

2.7.6.2.2.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.2.2.6.1 曝露状況

安全性解析対象集団は、デュルバルマブ群 369 例、SoC 群 352 例、トレメリムマブ+デュルバルマブ群 371 例で構成された。OS 解析のための最終の DCO（2018 年 10 月 4 日）時点での投与期間の中央値は、デュルバルマブ群が 16.29 週（範囲：0.4～152.4 週）、SoC 群が 18 週（範囲：1.1～140.1 週）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群 16.43 週（範囲：0.6～161.4 週）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 63 参照）。

2.7.6.2.2.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 36 に、いずれかの群で発現率 10%超又は発現頻度 15 件/100 人年超の有害事象を表 37 に示す。

有害事象の発現率はデュルバルマブ群が 93.0%（343/369 例）、SoC 群が 95.7%（337/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が 91.9%（341/371 例）であった。デュルバルマブ群及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群はいずれも忍容性が良好で、管理可能な安全性プロファイルであった。デュルバルマブ群の有害事象の発現率は、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象を除き全体的に SoC 群よりも低く、安全性プロファイルは良好であった。トレメリムマブ+デュルバルマブ群と SoC 群の比較では、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の方が有害事象及び CTCAE で Grade 3 又は Grade 4 の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率が低く、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象などの発現率が高かった。デュルバルマブ群及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群に発現した有害事象の種類、発現率、及び重症度は、確立されたデュルバルマブ単剤療法及びこれまでに得られたデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の安全性プロファイルと類似していた。

免疫介在性の有害事象は、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、又は内分泌療法を含む適切な医学的処置、デュルバルマブ及び/又はトレメリムマブの有害事象が回復するまでの休薬、又はデュルバルマブ及び/又はトレメリムマブの投与中止により全体的に管理可能又は回復可能であった。

白金製剤投与による毒性に該当する有害事象の発現率は SoC 群で高く、免疫介在性の有害事象の発現率はデュルバルマブ群及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群で高かったが、これらの安全性データは治験薬投与で予測されたリスクプロファイルと一致していた。発現率の高かった（15%超）有害事象は、デュルバルマブ群が食欲減退（20.1%、74/369 例）、疲労（17.6%、65/369 例）、及び便秘（17.3%、64/369 例）、SoC 群が貧血（41.2%、145/352 例）、悪心（41.2%、145/352 例）、便秘（23.6%、83/352 例）、疲労（22.7%、80/352 例）、食欲減退（22.2%、78/352 例）、嘔吐（21.3%、75/352 例）、及び好中球減少症（18.5%、65/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が食欲減退（24.0%、89/371 例）、疲労（23.2%、86/371 例）、下痢（22.1%、82/371 例）、悪心（21.3%、79/371 例）、そう痒症（18.1%、67/371 例）、便秘（16.4%、61/371 例）、及び発疹（15.6%、58/371 例）であった。

CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現率はデュルバルマブ群が 40.4%（149/369 例）、SoC 群が 46.0%（162/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が 47.7%（177/371 例）であった。発現率の高かった（2%超）Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は、デュルバルマブ群が肺炎（3.0%、11/369 例）、無力症（3.0%、11/369 例）、疲労（2.7%、10/369 例）及び貧血（2.2%、8/369 例）、SoC 群が貧血（12.2%、43/352 例）、好中球減少症（10.2%、36/352 例）、血小板減少症（4.8%、17/352 例）、好中球数減少（4.5%、16/352 例）、肺炎（4.0%、14/352 例）、無力症（3.1%、11/352 例）、疲労及び白血球数減少（各 2.3%、8/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が肺炎（4.6%、17/371 例）、リパーゼ増加（4.0%、15/371 例）、低ナトリウム血症

（3.5%、13/371 例）、疲労及び下痢（各 3.0%、11/371 例）、無力症（2.7%、10/371 例）、アミラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 2.2%、8/371 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 71 参照）。

重篤な有害事象の発現率はデュルバルマブ群が 35.5%（131/369 例）、SoC 群が 31.8%（112/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が 48.0%（178/371 例）であり、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の発現率は他の 2 群よりも高かった。発現率の高かった（1%超）重篤な有害事象は、デュルバルマブ群が肺炎（5.4%、20/369 例）、呼吸困難及び胸水（各 1.6%、6/369 例）、発熱、肺臓炎及び気胸（各 1.4%、5/369 例）、錯乱状態及び嘔吐（各 1.1%、4/369 例）、SoC 群が肺炎（5.4%、19/352 例）、貧血及び発熱性好中球減少症（各 4.0%、14/352 例）、肺塞栓症（2.3%、8/352 例）、下痢及び汎血球減少症（各 1.7%、6/352 例）、気道感染（1.4%、5/352 例）及び喀血（1.1%、4/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が肺炎（5.7%、21/371 例）、下痢（3.2%、12/371 例）、肺臓炎（2.4%、9/371 例）、慢性閉塞性肺疾患及び間質性肺疾患（各 1.9%、7/371 例）、呼吸困難、肺塞栓症、大腸炎及び疲労（各 1.6%、6/371 例）、脱水、心房細動、胸水及び薬物性肝障害（各 1.3%、5/371 例）、貧血、発熱及び発熱性好中球減少症（各 1.1%、4/371 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 93 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 11.4%（42/369 例）、SoC 群が 15.1%（53/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が 20.2%（75/371 例）であり、デュルバルマブ群の発現率は他の 2 群よりも低かった。発現率の高かった（1%超）治験薬の投与中止に至った有害事象は、デュルバルマブ群が肺炎（1.1%、4/369 例）、SoC 群が貧血（2.0%、7/352 例）、血中クレアチニン増加（1.4%、5/352 例）、肺炎、疲労、好中球減少症及び血小板減少症（各 1.1%、4/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が肺臓炎（1.9%、7/371 例）、間質性肺疾患、大腸炎及び下痢（各 1.3%、5/371 例）、薬物性肝障害及び無力症（各 1.1%、4/371 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 97 参照）。器官別大分類の呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類された治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の方が SoC 群よりも高かった（トレメリムマブ+デュルバルマブ群 5.1%、SoC 群 0.9%）が、基本語別の発現率に大きな差は認められなかった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.2.1.1 参照）。

死亡に至った有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 3.5%（13/369 例）、SoC 群が 4.3%（15/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が 8.9%（33/371 例）であった。治験薬と因果関係が否定できない死亡に至った有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 0.5%（2/369 例）、SoC 群が 0.9%（3/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が 1.6%（6/371 例）であった。呼吸器系の有害事象（器官別大分類の呼吸器、胸郭および縦隔障害）及び心血管系の有害事象（器官別大分類の心臓障害、及び神経系障害の虚血性の有害事象［器官別大分類の神経系障害］）で死亡に至った事象の発現率は、トレメリムマブ+デュルバルマブ群（呼吸器、胸郭および縦隔障害 3.2%、心臓障害 0.5%、神経系障害 0.8%）が SoC 群（1.1%、0%、0%）よりも高かった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 91 参照）。これらの事象は、呼吸器障害の既往歴や心血管系の危険因子がある患者に認められた。

表 36　　有害事象の分類別発現例数（MYSTIC 試験、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients[a]		
	Durvalumab monotherapy (N=369)	Durvalumab + tremelimumab (N=371)	SoC chemotherapy (N=352)
Any AE	343 (93.0)	341 (91.9)	337 (95.7)
Any AE possibly related to treatment [b]	200 (54.2)	223 (60.1)	292 (83.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4	149 (40.4)	177 (47.7)	162 (46.0)
Any AE of CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment [b]	54 (14.6)	82 (22.1)	119 (33.8)
Any AE with outcome = death	13 (3.5)	33 (8.9)	15 (4.3)
Any AE with outcome = death, possibly related to treatment [b]	2 (0.5)	6 (1.6)	3 (0.9)
Any SAE (including events with outcome = death)	131 (35.5)	178 (48.0)	112 (31.8)
Any SAE (including events with outcome = death), possibly related to treatment [b]	32 (8.7)	76 (20.5)	51 (14.5)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	42 (11.4)	75 (20.2)	53 (15.1)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, possibly related to treatment [b]	20 (5.4)	49 (13.2)	33 (9.4)
Any AESI	173 (46.9)	228 (61.5)	136 (38.6)
Any AESI possibly related to treatment [b]	129 (35.0)	182 (49.1)	93 (26.4)
Any AE leading to drug interruption [c]	82 (22.2)	110 (29.6)	125 (35.5)
Infusion reaction AEs [d]	27 (7.3)	21 (5.7)	24 (6.8)

[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] For Immunotherapy combination arm, AEs are counted as possibly related if reported by the investigator as possibly related to either one of durvalumab or tremelimumab or if there is a missing causality assessment for either treatment. For SoC chemotherapy doublets, AEs are counted as possibly related if reported by the investigator as possibly related to either one of the treatments or if there is a missing causality assessment for either treatment.

[c] AEs on the AE CRF form with Action taken = Drug interrupted. Note that a drug interruption can either be a dose delay beyond the protocol-specified window or an infusion interruption.

[d] As assessed by the investigator.

Includes adverse events with an onset date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of immunotherapy/30 days following the date of last dose of SoC or up to the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

Data cut-off: 04 October 2018.

AE：adverse event、AESI：adverse event of special interest、CRF：case report form、CTCAE：Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.03)、SAE：serious adverse event、SoC：standard of care.

MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 65 から引用

表 37　主な有害事象（いずれかの群で発現率 10%超又は発現頻度 15 件/100 人年超）（MYSTIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Durvalumab monotherapy (N=369)		Durvalumab + tremelimumab (N=371)		SoC chemotherapy (N=352)	
	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	343 (93.0)	132.6	341 (91.9)	134.1	337 (95.7)	207.4
食欲減退	74 (20.1)	28.6	89 (24.0)	35.0	78 (22.2)	48.0
疲労	65 (17.6)	25.1	86 (23.2)	33.8	80 (22.7)	49.2
便秘	64 (17.3)	24.7	61 (16.4)	24.0	83 (23.6)	51.1
下痢	53 (14.4)	20.5	82 (22.1)	32.3	46 (13.1)	28.3
無力症	48 (13.0)	18.6	47 (12.7)	18.5	48 (13.6)	29.5
悪心	46 (12.5)	17.8	79 (21.3)	31.1	145 (41.2)	89.2
そう痒症	42 (11.4)	16.2	67 (18.1)	26.4	17 (4.8)	10.5
発熱	41 (11.1)	15.9	43 (11.6)	16.9	26 (7.4)	16.0
背部痛	40 (10.8)	15.5	38 (10.2)	14.9	32 (9.1)	19.7
咳嗽	40 (10.8)	15.5	38 (10.2)	14.9	26 (7.4)	16.0
呼吸困難	40 (10.8)	15.5	35 (9.4)	13.8	33 (9.4)	20.3
発疹	39 (10.6)	15.1	58 (15.6)	22.8	40 (11.4)	24.6
体重減少	39 (10.6)	15.1	43 (11.6)	16.9	18 (5.1)	11.1
貧血	37 (10.0)	14.3	37 (10.0)	14.6	145 (41.2)	89.2
肺炎	32 (8.7)	12.4	32 (8.6)	12.6	25 (7.1)	15.4
嘔吐	32 (8.7)	12.4	31 (8.4)	12.2	75 (21.3)	46.2
末梢性浮腫	31 (8.4)	12.0	29 (7.8)	11.4	30 (8.5)	18.5
不眠症	27 (7.3)	10.4	39 (10.5)	15.3	22 (6.3)	13.5
好中球減少症	6 (1.6)	2.3	2 (0.5)	0.8	65 (18.5)	40.0
脱毛症	3 (0.8)	1.2	8 (2.2)	3.1	42 (11.9)	25.8
血小板減少症	3 (0.8)	1.2	8 (2.2)	3.1	46 (13.1)	28.3

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term by the durvalumab monotherapy group.　Patients with multiple AEs are counted once for each system organ class/preferred term.　Includes adverse events with an onset date or pre-treatment AEs that increase in severity on or after the date of first dose and up to and including 90 days following the date of last dose of immunotherapy/30 days following the date of last dose of SoC or up to the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

[b] Number of patients with AEs divided by the total duration of treatment across all patients in a given group, multiplied by 100.　The total duration of treatment across all patients in Durvalumab monotherapy = 258.6557 years; in Durvalumab + tremelimumab = 254.2122 years; in SoC chemotherapy = 162.5051 years

MedDRA version 21.0.

Data cut-off: 04 October 2018.

AE：adverse event、MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities、pt：patient、SoC：standard of care.

MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 67 から引用

2.7.6.2.2.2.6.3 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 46.9%（173/369 例）、SoC 群が 38.6%（136/352 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群が 61.5%（228/371 例）であり、デュルバルマブ群及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群の方が SoC 群よりも高かった（表 36）。CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の注目すべき有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 8.7%（32/369 例）、SoC 群が 4.3%（15/352 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群が 17.0%（63/371 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 75 参照）。治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 3.0%（11/369 例）、SoC 群が 3.4%（12/352 例）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が 10.5%（39/371 例）であった。

死亡に至った注目すべき有害事象は、デュルバルマブ群及び SoC 群の各 1 例（0.3%）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群の 5 例（1.3%）に発現した。デュルバルマブ群及び SoC 群に発現した死亡に至った注目すべき有害事象はいずれも肺臓炎、トレメリムマブ+デュルバルマブ群に発現した死亡に至った注目すべき有害事象は、肺臓炎 3 例、肝炎及び膵炎各 1 例であった。肺臓炎 1 例を除き、死亡に至った注目すべき有害事象は治験薬との因果関係が否定された。

免疫介在性の有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 13.6%（50/369 例）、SoC 群が 3.4%（12/352 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群が 28.3%（105/371 例）であり、デュルバルマブ群及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群の方が SoC 群よりも高かった。この結果は、免疫療法の免疫介在性作用機序と一致していた。免疫介在性の有害事象で発現率が高かった（1%超）事象（グループ化事象）は、デュルバルマブ群が甲状腺機能低下症（6.2%）、下痢／大腸炎（2.4%）、肺臓炎（2.2%）、発疹／皮膚炎（1.9%）、及び甲状腺機能亢進症（1.1%）、SoC 群が肺臓炎（1.4%）、トレメリムマブ+デュルバルマブ群が甲状腺機能低下症（7.5%）、肺臓炎及び下痢／大腸炎（各 6.7%）、発疹／皮膚炎（5.1%）、肝障害及び副腎機能不全（各 2.7%）、甲状腺機能亢進症及び膵炎（各 1.9%）であった。

免疫介在性の有害事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 又は Grade 4 の免疫介在性の有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 4.1%（15/369 例）、SoC 群が 0.6%（2/352 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群が 10.8%（40/371 例）であった。

死亡に至った免疫介在性の有害事象の発現率は、デュルバルマブ群が 0.3%（1/369 例）、SoC 群が 0.3%（1/352 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群が 1.1%（4/371 例）であった。

2.7.6.2.2.2.6.4 臨床検査及びバイタルサイン

デュルバルマブ群及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群において、試験期間中の血液学検査に臨床的に意義のあるベースラインからの変化又は傾向は認められなかった。事前に予測されたように、SoC 群のヘモグロビン濃度はデュルバルマブ群及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群よりも全体的に低かった。ヘモグロビンが異常低値（CTCAE Grade 3 又は Grade 4）に変動した患者の割合は、デュルバルマブ群 3.0%（10/338 例）、SoC 群 12.9%（44/340 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群 2.1%（7/336 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 101 参照）。好中球減少症の発現率は、デュルバルマブ群 1.6%（6/369 例）、SoC 群 18.5%（65/352 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群 0.5%（2/317 例）、血小板減少症の発現率は、デュルバルマブ群 0.8%（3/369 例）、SoC 群 13.1%（46/352 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群 2.2%（8/317 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 67 参照）。

デュルバルマブ群の 3 例及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群の 5 例が Hy's Law の可能性が考えられた。SoC 群で該当する患者はいなかった。これら 8 例のうち 7 例は Hy's Law が否定され

たが、残りのトレメリムマブ+デュルバルマブ群 1 例に関しては Hy's Law を否定することができなかった。ALT 又は AST で、ULN5 倍超 8 倍以下が認められた患者の割合は、デュルバルマブ群 2.1%（7/336 例）、SoC 群 2.1%（7/338 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群 5.0%（17/337 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 105 参照）。

ベースライン後に CTCAE Grade 3 のクレアチニンの変動がデュルバルマブ群の 5 例、SoC 群の 3 例、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群の 2 例に認められた（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 103 参照）。いずれの患者でもクレアチニンの上昇は、試験の投与を継続したまま Grade 2 以下に回復した。

試験の投与期間中に甲状腺機能検査異常が認められた患者の割合は、甲状腺機能低下症がデュルバルマブ群 11.9%（37/311 例）、SoC 群 0.9%（2/213 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群 15.2%（49/322 例）、甲状腺機能亢進症がデュルバルマブ群 6.1%（19/311 例）、SoC 群 0.5%（1/213 例）、及びトレメリムマブ+デュルバルマブ群 11.5%（37/322 例）であった（MYSTIC 試験の治験総括報告書　表 107 参照）。これらの結果は、デュルバルマブ及びトレメリムマブの作用機序から予測されたものであった。

いずれの投与群でも、臨床的に意義のあるベースラインからのバイタルサインの変化は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.7　結論

デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法及びデュルバルマブ単剤療法は、いずれも良好な忍容性を示し、管理可能な安全性プロファイルであることが示された。本試験で認められた安全性の結果は、現在までに確立されている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安全性プロファイルと類似していた。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、デュルバルマブ群の OS は SoC 群に比べ臨床的に意義のある延長が認められた（中央値：デュルバルマブ群 16.3 カ月、SoC 群 12.9 カ月、HR：0.76［97.54% CI：0.564～1.019］）。ただし、各群で約 167 例の患者数について、3 つの主要評価項目で分割した α 値を用いた多重検定手順では統計学的な有意差は認められなかった。両群の OS に対する HR が 0.76 であったことから、デュルバルマブ単剤療法の方が SoC 化学療法よりも OS の延長が認められることが明らかになった。この結果は、12 カ月以降の区切りの評価時点での生存割合が、デュルバルマブ単剤療法の方が SoC 化学療法より高かったことからも裏付けられるものであった。OS24 は、デュルバルマブ群（38.3%）の方が SoC 群（22.7%）よりも高かった。18 カ月時点でも同様の改善が認められており、長期投与時の OS の延長はデュルバルマブ単剤療法の方が SoC 化学療法よりも優れていることが示された。これらの結果は、全身化学療法の治療歴がない転移性 NSCLC 患者に対する PD-1 阻害薬の結果（KEYNOTE-042 試験：PD-L1 TC≥20%解析対象集団の OS でペムブロリズマブ治療と SoC 治療の HR が 0.77、24 カ月時点での OS がそれぞれ 41%及び 30%）と同様であった。試験での治療の中止後に行った次の抗癌治療が免疫療法であった患者は、SoC 群（39.5%）の方がデュルバルマブ群（6.1%）よりも顕著に多く、主要評価の OS の解析に対して SoC 群に有利な交絡因子となる可能性が考えられた。

PD-L1 TC≥25%解析対象集団において、トレメリムマブ+デュルバルマブ群と SoC 群の OS 又は PFS の比較では、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の方が良好な延長を示す傾向があったが、統計学的に有意な差は認められなかった（OS の中央値：トレメリムマブ+デュルバルマブ群 11.9 カ月、SoC 群 12.9 カ月、HR：0.85［98.77% CI：0.611～1.173］、PFS の中央値：トレメリムマブ+デュルバルマブ群 3.9 カ月、SoC 群 5.4 カ月、HR：1.05［99.5% CI：0.722～1.534］）。しかし、OS24 は、トレメリムマブ+デュルバルマブ群（35.4%）の方が SoC 群（22.7%）よりも高

く、長期投与時の延長が優れていることが示された。また、試験での治療の中止後に行った次の抗癌治療が免疫療法であった患者は、SoC 群（39.5%）の方がトレメリムマブ+デュルバルマブ群（3.1%）よりも顕著に多かった。PD-L1 TC<1%解析対象集団に対して行った探索的な解析では、併用療法で良好な改善の可能性が認められており（HR：0.73）、今後の試験で更に検討する必要があると考えられた。

更に、探索的な検討として行った血液中腫瘍遺伝子変異量の結果から、腫瘍の遺伝子変異量（TMB）、特に血液中 TMB がデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法に対する非常に明確な効果予測バイオマーカーとして特定された。血液中 TMB のカットオフポイントである 20 変異/Mb 以上の部分集団では、トレメリムマブ+デュルバルマブ群の方が SoC 群よりも臨床的に意味のある OS（HR：0.49）及び PFS（HR：0.53）の改善を示した。このカットオフポイントでの部分集団において、トレメリムマブ+デュルバルマブ群はデュルバルマブ群と比較しても同様に意味のある OS の改善が認められ（HR：0.74）、有効性に対するトレメリムマブの寄与も示唆された。

安全性解析対象集団及び PD-L1 TC≥25%解析対象集団の安全性プロファイル（有害事象の種類、発現率、重篤性、重症度、治験薬投与の中止、及び管理の可能性）は、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既知の安全性プロファイルと類似していた。PRO の結果から、デュルバルマブ単剤療法は SoC 化学療法よりも忍容性が良好であることが示された。デュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法の安全性プロファイルは許容可能であり、SoC 化学療法との比較では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率が高かったものの、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない CTCAE Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現率は低かった。PRO の結果から、一部のパラメータではデュルバルマブ+トレメリムマブ併用療法で SoC 化学療法よりも良好な結果が示された。

2.7.6.2.3 進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（NEPTUNE 試験、D419AC00003 試験）

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 38 に示した。

表 38 試験方法の概略（NEPTUNE 試験）

項目	内容
試験の標題	進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する一次治療における MEDI4736＋ トレメリムマブの併用療法を白金製剤を用いた標準化学療法と比較する第 III 相無作為化非盲検国際多施設共同試験（NEPTUNE）
試験の目的	主要目的 血中腫瘍遺伝子変異量（bTMB）20 mut/ Mb 以上の患者を対象に、全生存期間（OS）を指標として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）（MEDI4736、以下、デュルバルマブ）+トレメリムマブ（遺伝子組換え）（以下、トレメリムマブ）併用療法の有効性を標準化学療法との比較により評価する。 副次的目的 1 OS を指標として、デュルバルマブ ＋ トレメリムマブ併用療法の有効性を標準化学療法との比較により評価する。 2 無増悪生存期間（PFS）、客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DoR）、無作為割付け後 12 カ月時点での生存割合（OS12）、無作為割付け後 18 カ月時点での生存割合（OS18）、無作為割付け後 24 カ月時点での生存割合（OS24）、12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）及び無作為割付け後 2 回目の病勢進行（PD）までの期間（PFS2）を指標として、デュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法の有効性を標準化学療法との比較により評価する。 3 Programmed cell death ligand 1（PD-L1）に基づき更に定義した集団を対象に、ORR、PFS 及び OS を指標として、デュルバルマブ ＋ トレメリムマブ併用療法の有効性を標準化学療法との比較により評価する。 4 腫瘍組織検体中の腫瘍遺伝子変異量（tTMB）に基づき更に定義した集団を対象に、ORR、PFS 及び OS（OS12、OS18 及び OS24 を含む）を指標として、デュルバルマブ ＋ トレメリムマブ併用療法の有効性を標準化学療法との比較により評価する。 5 デュルバルマブ ＋ トレメリムマブ併用療法の薬物動態を評価する。 6 デュルバルマブ及びトレメリムマブの免疫原性を検討する。 7 進行又は転移性 NSCLC 患者に対する一次治療としてのデュルバルマブ ＋ トレメリムマブ併用療法の安全性及び忍容性プロファイルを標準化学療法との比較により評価する。
試験デザイン	多施設、無作為化、非盲検、国際共同
選択除外基準	NSCLC でステージ IV（American Joint Committee on Cancer 第 7 版に従う）と診断され、根治を目的とした外科的切除又放射線治療の適応とならない病変を有する 18 歳以上の患者で、進行又は転移性 NSCLC に対する化学療法又はその他の全身療法の既往のない、感作性の上皮成長因子受容体（EGFR）変異又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）再配列が認められない腫瘍を有する患者。

表 38　　試験方法の概略（NEPTUNE 試験）

項目	内容
目標患者数	約 800 例（トレメリムマブ［T］ + デュルバルマブ［D］群、標準化学療法［SoC］群各 400 例、PD-L1 TC 25%以上の NSCLC を有する患者約 336 例を含む）
治験薬	• デュルバルマブ：デュルバルマブ 50 mg/mL を含有する溶液。希釈して静脈内投与用とした。 • トレメリムマブ：トレメリムマブ 20 mg/mL を含有する溶液。希釈して静脈内投与用とした。
用法・用量	T + D 群又は SoC 群に 1：1 の比で患者を無作為に割り付けた。標準化学療法からデュルバルマブ単剤療法又はデュルバルマブ + トレメリムマブの併用療法へは切り替えは禁止された。予後因子である PD-L1 腫瘍発現状況［腫瘍細胞（TC）の 25%以上、25%未満］、組織学的分類（扁平上皮型、非扁平上皮型）及び喫煙状況（喫煙未経験者、喫煙者）により患者を層別化した。 **T + D 群** • デュルバルマブ + トレメリムマブ：デュルバルマブ 20 mg/kg 及びトレメリムマブ 1 mg/kg を Q4W で静脈内投与（4 回）し、その後、デュルバルマブ 20 mg/kg 単剤投与を Q4W で最終併用投与の 4 週間後から投与。 **SoC 群** 下記のうちいずれか： • パクリタキセル + カルボプラチン：21 日間の各サイクルの 1 日目にパクリタキセル 200 mg/m^2 及びカルボプラチンの AUC 5 又は 6 を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。 • ゲムシタビン + シスプラチン（扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2 を点滴静注により投与、及び 21 日間の各サイクルの 1 日目にシスプラチン 75 又は 80 mg/m^2 を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。 • ゲムシタビン + カルボプラチン（扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目及び 8 日目にゲムシタビン 1000 又は 1250 mg/m^2 を点滴静注により投与、及び 21 日間の各サイクルの 1 日目にカルボプラチン AUC 5 又は 6 を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。 • ペメトレキセド + シスプラチン（非扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びシスプラチン 75 mg/m^2 を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行［PD］が記録されるまで）。4 サイクル実施後も病勢進行（PD）が認められない非扁平上皮癌患者をペメトレキセドによる維持療法に適格とする。 • ペメトレキセド + カルボプラチン（非扁平上皮癌患者のみ）：21 日間の各サイクルの 1 日目にペメトレキセド 500 mg/m^2 及びカルボプラチン AUC 5 又は 6 を点滴静注により投与（このサイクルを 4～6 回又は病勢進行

表 38　　試験方法の概略（NEPTUNE 試験）

項目	内容
	［PD］が記録されるまで）。4 サイクル実施後も病勢進行（PD）が認められない非扁平上皮癌患者をペメトレキセドによる維持療法に適格とする。 全ての標準化学療法の治療薬は現地又は必要な場合は中央から供給した。
投与期間	全ての投与群について、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、バージョン 1.1（RECIST 1.1）に従った客観的な進行（PD）の確定、代替癌治療の開始、忍容できない毒性の発現、同意の撤回、又はその他の中止基準に該当するまで投与した。 患者に進行（PD）が認められ、デュルバルマブを含む投与のベネフィットがあると治験担当医師が判断し、進行（PD）中の投与に関する基準に合致した場合、治験依頼者の合意及び治験担当医師の判断により、患者はデュルバルマブを含む投与を継続することが可能であった。
試験スケジュール	NEPTUNE 試験の治験総括報告書の表 2、表 3 及び表 4 を参照。
評価項目	**有効性の評価項目** 主要評価項目 • OS の bTMB ≥20 解析対象集団における評価 副次評価項目 • 以下の NSCLC 患者に対する OS ◦ bTMB 16 mut/Mb 以上 ◦ bTMB 12 mut/Mb 以上 ◦ PD-L1 陰性 ◦ 全患者 ◦ bTMB 20 mut/Mb 未満 ◦ bTMB 評価不能集団 • 以下の NSCLC 患者に対する RECIST 1.1 に基づく治験担当医師の評価を用いた PFS、ORR、DoR 及び APF12 ◦ bTMB 20 mut/Mb 以上 ◦ bTMB 16 mut/Mb 以上 ◦ bTMB 12 mut/Mb 以上 ◦ PD-L1 陰性 ◦ 全患者 • 以下の NSCLC 患者に対する実施医療機関の標準手順に従った PFS2、OS12、OS18 及び OS24 ◦ bTMB 20 mut/Mb 以上 ◦ bTMB 16 mut/Mb 以上 ◦ bTMB 12 mut/Mb 以上 ◦ PD-L1 陰性 ◦ 全患者 • PD-L1 TC 25%以上又は 50%以上の患者に対する OS • PD-L1 TC 25%以上又は 50%以上の患者に対する RECIST 1.1 に基づく治験担当医師の評価を用いた PFS 及び ORR

表 38　　試験方法の概略（NEPTUNE 試験）

項目	内容
	• tTMB カットオフ解析対象集団の患者に対する OS • tTMB カットオフ解析対象集団の患者に対する RECIST 1.1 に基づく治験担当医師の評価を用いた PFS 及び ORR **薬物動態の評価項目** • 血清中デュルバルマブ濃度及びトレメリムマブ濃度 • ノンコンパートメント解析による薬物動態パラメータ（スパースサンプリングによるピーク及びトラフ濃度等） **免疫原性の評価項目** • デュルバルマブ及びトレメリムマブに対する抗薬物抗体（ADA）（陽性又は陰性、及び抗体価） **安全性の評価項目** • 有害事象、身体所見、臨床検査値及びバイタルサイン
解析方法	**有効性** 主要評価項目である OS の bTMB ≥20 解析対象集団における評価、副次的評価項目である OS の bTMB ≥16 解析対象集団及び bTMB ≥12 解析対象集団、並びに PD-L1 陰性解析対象集団における評価には、ゲートキーピング法による多重検定手順を用いた。 主要評価項目の OS の解析は、bTMB ≥20 解析対象集団を用いて実施した。標準化学療法に対するデュルバルマブ + トレメリムマブの効果を評価するために、層別しないログランク検定を用いた。副次的評価項目の OS の解析は、その他の bTMB 及び tTMB 対象集団を対象としても層別しないログランク検定を用いた。最大解析対象集団（FAS）（intent-to-treat［ITT］集団）における解析は、PD-L1 腫瘍発現（TC 25%以上、25%未満）、組織学的（扁平上皮型、非扁平上皮型）及び喫煙状態（喫煙未経験者、喫煙者）によって調整した層別ログランク検定を用いた。標準化学療法に対するデュルバルマブ + トレメリムマブの効果はハザード比（HR）、95%信頼区間（CI）及び p 値により推定した。PD-L1 陰性解析対象集団、PD-L1 TC ≥25%解析対象集団及び PD-L1 TC ≥50%解析対象集団では、組織学的（扁平上皮型、非扁平上皮型）及び喫煙状態（喫煙未経験者、喫煙者）によって調整した層別ログランク検定を用いた。 PFS はログランク検定を用いて解析し、それぞれの解析対象集団において OS での評価と同じ手法を用いた。標準化学療法に対するデュルバルマブ + トレメリムマブの効果は HR、95% CI 及び p 値により推定した。ORR は要約し、ロジスティック回帰モデルを用いて投与群間で比較した。DoR 及び最良総合効果（BOR）は、記述統計量により要約した。OS、PFS 及び DoR は投与群ごとに Kaplan-Meier プロットを示した。 **薬物動態** 血清中デュルバルマブ濃度及びトレメリムマブ濃度について記述統計量を算出した。 **免疫原性** デュルバルマブ及びトレメリムマブに対する検出可能な ADA の発現例数及び発現割合を要約した。 **安全性**

表 38　　試験方法の概略（NEPTUNE 試験）

項目	内容
	安全性及び忍容性は有害事象（重篤な有害事象を含む）、死亡、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び曝露量により評価した。安全性データは記述的に要約した。
試験実施施設	29 カ国、182 施設
試験期間	2015 年 11 月 3 日（最初の患者の登録日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の患者の最終来院日）、2019 年 6 月 24 日（データカットオフ［DCO］）、2019 年 8 月 6 日（データベース固定）

2.7.6.2.3.2　試験成績

本成績では、DCO 時点（最後の患者の無作為割付けから約 25 カ月後／2019 年 6 月 24 日）の最終解析の結果を示す。

2.7.6.2.3.2.1　患者の内訳

DCO 時点での患者の内訳を表 39 に示す。

1,350 例が本試験に登録され、そのうち 823 例（T + D 群：410 例及び SoC 群：413 例）が無作為割付けされた（FAS）。大部分の無作為割付けされた患者が治験薬を投与された（FAS 全体 98.3%：T + D 群 410 例［100.0%］及び SoC 群 399 例［96.6%］、bTMB ≥20 解析対象集団全体 99.2%：T + D 群 69 例［100.0%］及び SoC 群 59 例［98.3%］）。

FAS では、無作為割付け後に投与されなかった患者の割合が SoC 群で高かった（T + D 群 0 例及び SoC 群 14 例［3.4%］）。bTMB ≥20 解析対象集団では、投与群間の差は小さかった（T + D 群 0 例及び SoC 群 1 例［1.7%］）。

DCO 時点で、FAS 及び bTMB ≥20 解析対象集団の大部分の患者が治験薬の投与を中止していた（FAS：T + D 群 379 例［92.4%］及び SoC 群 396 例［99.2%］、bTMB ≥20 解析対象集団：T + D 群 63 例［91.3%］及び SoC 群 59 例［100.0%］）。

解析対象例数は FAS が 823 例、安全性解析対象集団が 809 例、PD-L1 陰性解析対象集団が 195 例、薬物動態解析対象集団が 408 例であった。無作為割付けされた 823 例のうち、640 例（78.0%）は bTMB の検体があり、183 例（22.0%）は検体がなかった。検体の品質管理後、512 例（62.0%）の検体が bTMB 評価可能と判断され、bTMB ≥20 解析対象集団は 129 例、bTMB ≥16 解析対象集団は 182 例、bTMB ≥12 解析対象集団は 281 例であった。

表 39　患者の内訳（NEPTUNE 試験、全患者、FAS 及び bTMB ≥20 解析対象集団）

All patients	Number (%) of patients					
	Total					
Patients enrolled[a]	1350					
Patients randomized[b]	823 (61.0)					
Patients who were not randomized[b]	527 (39.0)					
Death	16 (1.2)					
Not yet randomized	1 (0.1)					
Other	1 (0.1)					
Screen failure	482 (35.7)					
Withdrawal by subject	27 (2.0)					
	Full analysis set			bTMB ≥20 mut/Mb analysis set		
Analysis set	D + T	SoC	Total	D + T	SoC	Total
Randomized	410	413	823	69	60	129
Patients who received study treatment[c]	410 (100.0)	399 (96.6)	809 (98.3)	69 (100.0)	59 (98.3)	128 (99.2)
Patients who did not receive study treatment[c]	0	14 (3.4)	14 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (0.8)
Patients ongoing study treatment at data cut-off[d]	31 (7.6)	3 (0.8)	34 (4.2)	6 (8.7)	0	6 (4.7)
Patients who discontinued all study treatment[d,e]	379 (92.4)	396 (99.2)	775 (95.8)	63 (91.3)	59 (100.0)	122 (95.3)
Adverse event	89 (21.7)	62 (15.5)	151 (18.7)	15 (21.7)	9 (15.3)	24 (18.8)
Condition under investigation worsened	259 (63.2)	186 (46.6)	445 (55.0)	41 (59.4)	22 (37.3)	63 (49.2)
Development of study specific withdrawal criteria	1 (0.2)	4 (1.0)	5 (0.6)	0	0	0
Maximum cycles of chemotherapy reached[f]	0	88 (22.1)	88 (10.9)	0	16 (27.1)	16 (12.5)
Maximum cycles of immunotherapy reached[g]	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0	0	0
Other[h]	11 (2.7)	10 (2.5)	21 (2.6)	3 (4.3)	2 (3.4)	5 (3.9)
Protocol deviation	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0
Withdrawal by subject	17 (4.1)	45 (11.3)	62 (7.7)	4 (5.8)	10 (16.9)	14 (10.9)
Patients ongoing study at data cut-off [c,i]	75 (18.3)	67 (16.2)	142 (17.3)	15 (21.7)	6 (10.0)	21 (16.3)
Patients who terminated study[c]	335 (81.7)	346 (83.8)	681 (82.7)	54 (78.3)	54 (90.0)	108 (83.7)
Death	328 (80.0)	329 (79.7)	657 (79.8)	54 (78.3)	53 (88.3)	107 (82.9)
Withdrawal by subject	7 (1.7)	17 (4.1)	24 (2.9)	0	1 (1.7)	1 (0.8)

[a] Screening consent received for PD-L1 status

[b] Percentages calculated from number of patients enrolled in screening for PD-L1 status.

[c] Percentages calculated from the number of randomized patients in each group.

[d] Percentages calculated from number of randomized patients who received treatment.

[e] Reason for discontinuation in D + T and SoC groups applied to the latest component discontinued.

[f] Maximum cycle of chemotherapy reached is summarized from text written by the Investigator in the 'Other' field on the eCRF.

[g] Only applicable for patients completing study treatment before implementation of CSP version 4 which allowed patients to continue receiving immunotherapy until disease progression when previously a maximum of 12 months was allowed.

[h] The most common reason was 'physician decision'.

[i] Includes randomized patients who, as of data cut-off date, were continuing study treatment, were in safety follow-up after permanently discontinuing study treatment, or were in survival follow-up regardless of whether they received study treatment (collectively recorded in the eCRF disposition category of 'Completed'). Also includes patients known to be alive at data cut off and patients lost to follow-up determined at DCO (3 patients, with 1 in the D+T group and 2 in the SoC group).

bTMB blood tumor mutational burden; CSP clinical study protocol; D durvalumab; DCO data cut-off; eCRF electronic case report form; PD-L1 programmed cell death ligand 1; SoC standard of care (Investigator's choice); T tremelimumab

DCO：2019 年 6 月 24 日

NEPTUNE 試験の治験総括報告書　表 16 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ベースライン時の主な疾患の特性を表 40 に示す。

FAS では、人口統計学的特性及び疾患の特性は概ね予定した患者集団を反映しており、投与群間で均衡がとれていた。全体で、男性が 73.1%、白人が 72.4%、アジア人が 22.5%であった。65 歳未満が半数以上（53.0%）であり、75 歳以上が 9.0%であった。ほとんどの患者は元喫煙者（51.3%）又は喫煙者（31.0%）であり、喫煙未経験者は 17.7%であった。

bTMB ≥20 解析対象集団では、FAS に比べて患者の割合が高かった項目は男性（81.4%）、白人（84.5%）、喫煙者（45.7%）であり、患者の割合が低かった項目はアジア人（12.4%）、喫煙未経験者（2.3%）であった。ベースライン時に標的病変が 3 箇所以上認められた患者の割合も FAS に比べて bTMB ≥20 解析対象集団で高かった（FAS 46.5%、bTMB ≥20 解析対象集団 59.7%）。T + D 群と SoC 群で患者の割合に不均衡が認められた項目は、アジア人（T + D 群 15.9%、SoC 群 8.3%、以下同順）、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）（PS 0：37.7%、28.3%、PS 1：62.3%、71.7%）、組織学的分類（扁平上皮型：44.9%、53.3%、非扁平上皮型：55.1%、46.7%）、PD-L1 発現状態（陰性：17.4%、21.7%、50%以上：40.6%、30.0%）、及びベースライン時に標的病変が 3 箇所以上（62.3%、56.7%）であった。

表 40　　人口統計学的特性及びベースライン時の主な疾患の特性（NEPTUNE 試験、FAS 及び bTMB ≥20 解析対象集団）

Demographic characteristics	FAS			bTMB ≥20 mut/Mb analysis set		
	D + T (N = 410)	SoC (N = 413)	Total (N = 823)	D + T (N = 69)	SoC (N = 60)	Total (N = 129)
Age (years)						
Mean (SD)	62.1 (9.50)	63.4 (9.46)	62.7 (9.49)	62.2 (8.93)	65.6 (7.89)	63.8 (8.61)
Median (Min, Max)	63.0 (27, 83)	65.0 (30, 90)	64.0 (27, 90)	64.0 (35, 79)	65.5 (49, 82)	64.0 (35, 82)
Age group, n (%)						
<50 years	44 (10.7)	32 (7.7)	76 (9.2)	7 (10.1)	1 (1.7)	8 (6.2)
≥50 - <65 years	189 (46.1)	171 (41.4)	360 (43.7)	33 (47.8)	26 (43.3)	59 (45.7)
≥65 - <75 years	143 (34.9)	170 (41.2)	313 (38.0)	26 (37.7)	25 (41.7)	51 (39.5)
≥75 years	34 (8.3)	40 (9.7)	74 (9.0)	3 (4.3)	8 (13.3)	11 (8.5)
Sex, n (%)						
Male	297 (72.4)	305 (73.8)	602 (73.1)	56 (81.2)	49 (81.7)	105 (81.4)
Female	113 (27.6)	108 (26.2)	221 (26.9)	13 (18.8)	11 (18.3)	24 (18.6)
Race, n (%)						
White	307 (74.9)	289 (70.0)	596 (72.4)	56 (81.2)	53 (88.3)	109 (84.5)
Black or African American	3 (0.7)	7 (1.7)	10 (1.2)	1 (1.4)	0	1 (0.8)
Asian	86 (21.0)	99 (24.0)	185 (22.5)	11 (15.9)	5 (8.3)	16 (12.4)
American Indian or Alaska Native	10 (2.4)	12 (2.9)	22 (2.7)	0	0	0
Other	3 (0.7)	4 (1.0)	7 (0.9)	0	0	0
Missing	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)	1 (1.4)	2 (3.3)	3 (2.3)
Ethnic group, n (%)						
Hispanic or Latino	50 (12.2)	48 (11.6)	98 (11.9)	1 (1.4)	3 (5.0)	4 (3.1)
Not Hispanic or Latino	359 (87.6)	363 (87.9)	722 (87.7)	67 (97.1)	55 (91.7)	122 (94.6)
Missing	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.4)	1 (1.4)	2 (3.3)	3 (2.3)
BMI group (kg/m^2), n (%)						
Underweight (<18.5)	22 (5.4)	26 (6.3)	48 (5.8)	5 (7.2)	5 (8.3)	10 (7.8)
Normal (18.5 to <25.0)	209 (51.0)	225 (54.5)	434 (52.7)	37 (53.6)	30 (50.0)	67 (51.9)
Overweight (25.0 to <30.0)	124 (30.2)	119 (28.8)	243 (29.5)	17 (24.6)	17 (28.3)	34 (26.4)
Obese (≥30.0)	50 (12.2)	38 (9.2)	88 (10.7)	9 (13.0)	6 (10.0)	15 (11.6)

表 40　　人口統計学的特性及びベースライン時の主な疾患の特性（NEPTUNE 試験、FAS 及び bTMB ≥20 解析対象集団）

Demographic characteristics	FAS			bTMB ≥20 mut/Mb analysis set		
	D + T (N = 410)	SoC (N = 413)	Total (N = 823)	D + T (N = 69)	SoC (N = 60)	Total (N = 129)
Missing	5 (1.2)	5 (1.2)	10 (1.2)	1 (1.4)	2 (3.3)	3 (2.3)
Nicotine use, n (%)						
Never	72 (17.6)	74 (17.9)	146 (17.7)	3 (4.3)	0	3 (2.3)
Former	200 (48.8)	222 (53.8)	422 (51.3)	36 (52.2)	31 (51.7)	67 (51.9)
Current	138 (33.7)	117 (28.3)	255 (31.0)	30 (43.5)	29 (48.3)	59 (45.7)

BMI body mass index; bTMB blood tumor mutational burden; D durvalumab; FAS full analysis set; Max maximum; Min minimum; n number of patients in each category; N number of patients in each treatment group in the analysis set; SD standard deviation; SoC standard of care (Investigator's choice); T tremelimumab

NEPTUNE 試験の治験総括報告書　表 19 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 主要評価項目

bTMB ≥20 解析対象集団では、SoC 群と比較して、T + D 群で臨床的に意味のある OS の延長が認められ、T + D 群では死亡リスクが 29%減少したが、統計学的に有意な延長ではなかった（HR：0.71、95% CI：0.485～1.045、p=0.0808）。OS 中央値は T + D 群が 11.7 カ月（95% CI：8.6～15.2 カ月）及び SoC 群が 9.1 カ月（95% CI：7.8～12.6 カ月）であった。生存割合の推定値は 12 カ月時点で T + D 群が 49.3%、SoC 群が 40.8%（以下同順）、18 カ月時点で 36.2%、20.4%、24 カ月時点で 26.1%、13.6%であった。bTMB ≥20 解析対象集団での OS の T + D 群と SoC 群との比較では統計学的に有意な差が認められなかったため、多重検定手順を用いたその他の副次的評価項目では統計学的な検定は行わなかった。

最初の治験治療中止後に免疫療法を開始した患者の割合は T + D 群（4.4%）よりも SoC 群（21.3%）で高かった。

2.7.6.2.3.2.3.2 副次的評価項目

bTMB ≥20 解析対象集団では、SoC 群と比較して、T + D 群で PFS の延長が認められ、T + D 群では進行（PD）又は死亡のリスクが 23%減少し（HR：0.77、95% CI：0.514～1.146、p=0.1975）、OS の結果と一貫していた。

ORR は T + D 群で 27.5%（95% CI：17.46～39.62%）、SoC 群で 43.3%（95% CI：30.59～56.76%）であった。DoR 中央値は T + D 群で 11.6 カ月、SoC 群で 4.2 カ月であった。12 ヵ月時点の奏効持続例の割合は T + D 群で 44.4%（95% CI：21.6～65.1%）、SoC 群で 9.5%（95% CI：1.6～26.0%）であった。

SoC 群と比較した T + D 群の無作為割付け後 2 回目の進行（PD）又は死亡までの期間（PFS2）の HR は 0.72（95% CI：0.494～1.058）であり、SoC 群と比較して T + D 群で良好な結果であった。これは主に進行（PD）に比べ死亡のイベント数の違いによるものであった。

全ての評価項目において、bTMB 解析対象集団の結果は FAS と同様であり、FAS での結果を反映していた。

T + D 群と SoC 群を比較した OS 及び PFS の HR は、bTMB の基準値の増加に伴い逐次的な延長傾向（イベント発現のリスク減少）を示した。

- bTMB ≥12 解析対象集団（281 例）（OS HR：0.94、95% CI：0.726～1.213、p=0.6261）（PFS HR：0.92、95% CI：0.714～1.193、p=0.5406）
- bTMB ≥16 解析対象集団（182 例）（OS HR：0.87、95% CI：0.629～1.201、p=0.3977）（PFS HR：0.86、95% CI：0.623～1.189、p=0.3689）
- bTMB ≥20 解析対象集団（129 例）（OS HR：0.71、95% CI：0.485～1.045、p=0.0808）（PFS HR：0.77、95% CI：0.514～1.146、p=0.1975）

ORR、DoR、BOR では、bTMB の基準値の増加に伴う明らかな傾向はなかった。

tTMB の値に基づいて設定した集団において T + D 群と SoC 群を比較した OS、PFS 及び ORR の HR 及びオッズ比では、tTMB ≥8、tTMB ≥10 及び tTMB ≥12 解析対象集団と比較して tTMB ≥14 解析対象集団で改善の程度が大きかったが、tTMB ≥14 解析対象集団の患者数は少なかった。

PD-L1 陰性解析対象集団（195 例）の OS 又は PFS の評価において、T＋D 群と SoC 群の比較で明らかな差は認められなかった（OS HR：1.07、95% CI：0.786～1.464、p=0.6554）（PFS HR：1.11、95% CI：0.810～1.517、p=0.5383）。一方、PD-L1 高値（TC ≥25%及び≥50%）解析対象集団の OS 及び PFS の評価において、T＋D 群で良好な延長が認められた。

- PD-L1 TC ≥25%解析対象集団（369 例）（OS HR：0.84、95% CI：0.654～1.078、p=0.1692）（PFS HR：0.80、95% CI：0.621～1.024）、p=0.0776）
- PD-L1 TC ≥50%解析対象集団（231 例）（OS HR：0.80、95% CI：0.587～1.081、p=0.1455）（PFS HR：0.74、95% CI：0.542～1.010、p=0.0580）

2.7.6.2.3.2.4 薬物動態の結果

血清中デュルバルマブ濃度及びトレメリムマブ濃度の結果は、デュルバルマブ及びトレメリムマブの先行試験に基づき予想された通りであった。

2.7.6.2.3.2.5 免疫原性の結果

デュルバルマブに対する ADA 発現割合は 4.5%（評価可能であった 266 例中 12 例）であった。トレメリムマブに対する ADA 発現割合は 14.0%（評価可能であった 265 例中 37 例）であった。正式な検定は行っていないが、薬物動態及び安全性に対して ADA の発現が臨床的に重要な影響を与えないと考えられた。

2.7.6.2.3.2.6 安全性の結果

全体として、デュルバルマブのトレメリムマブとの併用療法は、忍容性が良好であり、管理可能な安全性プロファイルであることが示された。有害事象の種類及び重症度は、現在までに確立されているデュルバルマブ ＋ トレメリムマブ併用療法及び標準化学療法の安全性プロファイルと同様であった。新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.6.1 曝露状況

安全性解析対象集団では、総曝露期間の平均値（標準偏差）は T＋D 群のデュルバルマブで 37.41（41.880）週間（中央値：20.00 週間［範囲：0.6～178.7 週間］）、トレメリムマブで 14.13（6.496）週間（中央値：16.00 週間［範囲：0.6～37.3 週間］）であった。デュルバルマブ及びトレメリムマブをまとめた全体的な曝露期間はデュルバルマブ単独のデータと一致した。SoC 群の曝露期間は T＋D 群よりも短く、総投与期間の平均値（標準偏差）は 24.04（21.845）週間（中央値：18.57 週間［範囲：1.3～177.9 週間］）であった。

累積曝露量のデータより、投与期間の平均値及び中央値の差から、SoC 群に比べ T＋D 群で、より長期間の投与を受けた患者の割合が高いことが示された。これは、標準化学療法は 4～6 サイクル（6 サイクルの後、病勢進行まで継続できるペメトレキセド維持療法を除く）に限定されるが、デュルバルマブ ＋ トレメリムマブは病勢進行まで（治験実施計画書第 4 版以降、第 4 版より前では 13 サイクルまで）投与可能なためである。その結果として、実際の合計投与年数は SoC 群（171.49 年）に比べて T＋D 群（276.54 年）で長かった。

2.7.6.2.3.2.6.2 有害事象

2.7.6.2.3.2.6.2.1 有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 41 に、主な有害事象（安全性解析対象集団で発現割合 5%超及び基本語別の発現割合）を表 42 に示す。

有害事象の発現割合はT＋D群で91.7%（376/410例）、SoC群で94.0%（375/399例）であった。発現割合の高かった（15%超）有害事象は、T＋D群では下痢（19.0%、78/410例）及び食欲減退（17.6%、72/410例）、SoC群では貧血（38.3%、153/399例）、悪心（32.3%、129/399例）、便秘（21.1%、84/399例）、疲労（18.5%、74/399例）、食欲減退（18.3%、73/399例）、及び好中球減少症（18.0%、72/399例）であった。

表41　有害事象の分類別発現例数（NEPTUNE試験、安全性解析対象集団及びbTMB ≥20解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients[a]			
	Safety analysis set		bTMB ≥20 analysis set	
	D + T (N=410)	SoC (N=399)	D + T (N=69)	SoC (N=59)
Any AE	376 (91.7)	375 (94.0)	68 (98.6)	55 (93.2)
Any AE possibly related to treatment[b]	280 (68.3)	325 (81.5)	52 (75.4)	50 (84.7)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4[c]	178 (43.4)	163 (40.9)	29 (42.0)	29 (49.2)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to treatment[b,c]	85 (20.7)	134 (33.6)	13 (18.8)	24 (40.7)
Any AE with outcome of death	41 (10.0)	21 (5.3)	5 (7.2)	4 (6.8)
Any AE with outcome of death, possibly related to treatment[b]	10 (2.4)	6 (1.5)	1 (1.4)	1 (1.7)
Any SAE (including events with outcome of death)	193 (47.1)	112 (28.1)	26 (37.7)	16 (27.1)
Any SAE (including events with outcome of death), possibly related to treatment[b]	81 (19.8)	62 (15.5)	12 (17.4)	9 (15.3)
Any AE leading to discontinuation of study treatment	99 (24.1)	73 (18.3)	16 (23.2)	11 (18.6)
Any AE leading to discontinuation of study treatment, possibly related to treatment[b]	60 (14.6)	45 (11.3)	10 (14.5)	6 (10.2)
Any AE leading to drug interruption[d]	157 (38.3)	169 (42.4)	33 (47.8)	25 (42.4)
Immune-mediated AEs[e]	198 (48.3)	0	36 (52.2)	0
Infusion reaction AE[e]	22 (5.4)	12 (3.0)	2 (2.9)	2 (3.4)

[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] For the D+T arm, AEs are counted as possibly related if assessed by the Investigator as possibly related to either one of D or T or if there is a missing causality assessment for either treatment. For the SoC chemotherapy doublets, AEs are counted as possibly related if assessed by the Investigator as possibly related to either one of the treatments or if there is a missing causality assessment for either treatment

[c] Maximum CTCAE grade: Patients with multiple AEs are counted once at the maximum reported CTCAE grade

[d] AEs on the AE eCRF form with Action taken = Drug interrupted, excluding those AEs on the dosing eCRF forms only leading to infusion interruptions. Note that an interruption can either be a dose delay or drug interruption

[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 and up to and including 90 days following the date of last dose of Immunotherapy/30 days following the date of last dose of SoC chemotherapy or up to the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

AE adverse event; bTMB blood tumour mutational burden; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03; D durvalumab; eCRF electronic case report form; SAE standard adverse event; SoC standard of care (Investigator's choice); T tremelimumab

NEPTUNE 試験の治験総括報告書 表 40 から引用

表 42　主な有害事象（いずれかの群で発現割合 5%超）（NEPTUNE 試験、安全性解析対象集団及び bTMB ≥20 解析対象集団）

Preferred term	Safety analysis set				bTMB ≥20 analysis set			
	D + T (N=410)		SoC (N=399)		D + T (N=69)		SoC (N=59)	
	N (%) patients[a]	Event rate/100 y[b]	N (%) patients[a]	Event rate/100 y[b]	N (%) patients[a]	Event rate/100 y[b]	N (%) patients[a]	Event rate/100 y[b]
Patients with any AE	376 (91.7)	127.9	375 (94.0)	204.0	68 (98.6)	124.8	55 (93.2)	236.4
下痢	78 (19.0)	26.5	40 (10.0)	21.8	13 (18.8)	23.9	6 (10.2)	25.8
食欲減退	72 (17.6)	24.5	73 (18.3)	39.7	14 (20.3)	25.7	7 (11.9)	30.1
便秘	60 (14.6)	20.4	84 (21.1)	45.7	5 (7.2)	9.2	13 (22.0)	55.9
貧血	59 (14.4)	20.1	153 (38.3)	83.2	14 (20.3)	25.7	19 (32.2)	81.7
悪心	59 (14.4)	20.1	129 (32.3)	70.2	11 (15.9)	20.2	18 (30.5)	77.4
発疹	58 (14.1)	19.7	24 (6.0)	13.1	11 (15.9)	20.2	3 (5.1)	12.9
疲労	57 (13.9)	19.4	74 (18.5)	40.3	10 (14.5)	18.4	8 (13.6)	34.4
無力症	52 (12.7)	17.7	53 (13.3)	28.8	11 (15.9)	20.2	10 (16.9)	43.0
甲状腺機能低下症	51 (12.4)	17.3	2 (0.5)	1.1	7 (10.1)	12.8	1 (1.7)	4.3
そう痒症	51 (12.4)	17.3	11 (2.8)	6.0	5 (7.2)	9.2	0	0
発熱	48 (11.7)	16.3	32 (8.0)	17.4	10 (14.5)	18.4	1 (1.7)	4.3
咳嗽	47 (11.5)	16.0	19 (4.8)	10.3	7 (10.1)	12.8	0	0
体重減少	45 (11.0)	15.3	16 (4.0)	8.7	4 (5.8)	7.3	3 (5.1)	12.9
肺炎	39 (9.5)	13.3	32 (8.0)	17.4	4 (5.8)	7.3	4 (6.8)	17.2
甲状腺機能亢進症	36 (8.8)	12.2	0	0	7 (10.1)	12.8	0	0
ALT 増加	34 (8.3)	11.6	34 (8.5)	18.5	7 (10.1)	12.8	5 (8.5)	21.5
呼吸困難	33 (8.0)	11.2	17 (4.3)	9.2	6 (8.7)	11.0	4 (6.8)	17.2
嘔吐	32 (7.8)	10.9	59 (14.8)	32.1	6 (8.7)	11.0	7 (11.9)	30.1
背部痛	30 (7.3)	10.2	16 (4.0)	8.7	4 (5.8)	7.3	0	0
AST 増加	29 (7.1)	9.9	28 (7.0)	15.2	9 (13.0)	16.5	3 (5.1)	12.9
末梢性浮腫	29 (7.1)	9.9	16 (4.0)	8.7	3 (4.3)	5.5	1 (1.7)	4.3
関節痛	28 (6.8)	9.5	27 (6.8)	14.7	4 (5.8)	7.3	4 (6.8)	17.2

表 42　主な有害事象（いずれかの群で発現割合 5%超）（NEPTUNE 試験、安全性解析対象集団及び bTMB ≥20 解析対象集団）

Preferred term	Safety analysis set				bTMB ≥20 analysis set			
	D + T (N=410)		SoC (N=399)		D + T (N=69)		SoC (N=59)	
	N (%) patients[a]	Event rate/100 y[b]	N (%) patients[a]	Event rate/100 y[b]	N (%) patients[a]	Event rate/100 y[b]	N (%) patients[a]	Event rate/100 y[b]
頭痛	24 (5.9)	8.2	24 (6.0)	13.1	6 (8.7)	11.0	3 (5.1)	12.9
リパーゼ増加	24 (5.9)	8.2	7 (1.8)	3.8	4 (5.8)	7.3	1 (1.7)	4.3
肺臓炎	24 (5.9)	8.2	2 (0.5)	1.1	3 (4.3)	5.5	0	0
不眠症	22 (5.4)	7.5	17 (4.3)	9.2	3 (4.3)	5.5	2 (3.4)	8.6
浮動性めまい	21 (5.1)	7.1	21 (5.3)	11.4	3 (4.3)	5.5	5 (8.5)	21.5
筋骨格系胸痛	21 (5.1)	7.1	9 (2.3)	4.9	5 (7.2)	9.2	0	0
口内炎	9 (2.2)	3.1	27 (6.8)	14.7	0	0	3 (5.1)	12.9
血中クレアチニン増加	8 (2.0)	2.7	30 (7.5)	16.3	1 (1.4)	1.8	2 (3.4)	8.6
低マグネシウム血症	6 (1.5)	2.0	20 (5.0)	10.9	0	0	0	0
血小板減少症	5 (1.2)	1.7	52 (13.0)	28.3	2 (2.9)	3.7	10 (16.9)	43.0
好中球減少症	4 (1.0)	1.4	72 (18.0)	39.2	0	0	12 (20.3)	51.6
好中球数減少	4 (1.0)	1.4	30 (7.5)	16.3	1 (1.4)	1.8	4 (6.8)	17.2
脱毛症	3 (0.7)	1.0	50 (12.5)	27.2	0	0	8 (13.6)	34.4
末梢性感覚ニューロパチー	3 (0.7)	1.0	23 (5.8)	12.5	0	0	4 (6.8)	17.2
白血球減少症	2 (0.5)	0.7	38 (9.5)	20.7	1 (1.4)	1.8	5 (8.5)	21.5
血小板数減少	2 (0.5)	0.7	33 (8.3)	17.9	0	0	5 (8.5)	21.5

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term in the D + T group.

[b] Event rate = number of patients with AEs divided by the total duration of treatment across all patients in a given group, multiplied by 100. In the safety analysis set, the total duration of treatment across all patients in D + T = 293.9740 years; in SoC = 183.8467 years. In the bTMB ≥20 mut/Mb subset of the safety analysis set, the total duration of treatment across all patients in D=T = 54.4778 years; in SoC = 23.2663 years.

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 and up to and including 90 days following the date of last dose of Immunotherapy/30 days following the date of last dose of SoC chemotherapy or up to the date of initiation of the first subsequent therapy (whichever occurred first).

MedDRA version 22.0

AE　adverse event; ALT　alanine aminotransferase; AST　aspartate aminotransferase; bTMB　blood tumor mutational burden; D　durvalumab; MedDRA　Medical Dictionary for regulatory Activities; N　number of patients in treatment group; SoC　standard of care (Investigator’s choice); T　tremelimumab; y　year

NEPTUNE 試験の治験総括報告書　表 41 から引用

2.7.6.2.3.2.6.2.2 Grade 3 以上の有害事象

有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 3 又は Grade 4 の有害事象の発現割合は、T＋D 群で 43.4%、SoC 群で 40.9%であった。発現割合の高かった（2%超）Grade 3 又は Grade 4 の有害事象は T＋D 群でリパーゼ増加（4.6%、19/410 例）、肺炎（2.4%、12/410 例）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.2%、9/410 例）、SoC 群で貧血（11.8%、47/399 例）、好中球減少症（7.5%、30/399 例）、血小板減少症（5.3%、21/399 例）、血小板数減少（4.5%、18/399 例）、好中球数減少（3.8%、15/399 例）、及び肺炎（2.8%、11/399 例）であった。

2.7.6.2.3.2.6.2.3 死亡

死亡に至った有害事象は T＋D 群で発現割合が高かった（T＋D 群：10.0%［41/410 例］、SoC 群：5.3%［21/399 例］）。2 例以上で発現した死亡に至った有害事象は、T＋D 群では肺炎（1.5%、6/410 例）、死亡（1.2%、5/410 例）、肺臓炎（1.0%、4/410 例）、敗血症性ショック、多臓器機能不全症候群（各 0.7%、3/410 例）、急性呼吸不全、急性腎障害、突然死、及び肺塞栓症（各 0.5%、2/410 例）であり、SoC 群では肺炎（0.8%、3/399 例）、好中球減少性敗血症、敗血症性ショック、脳血管発作、心停止、死亡、及び突然死（各 0.5%、2/399 例）であった。なお、基本語が死亡又は突然死の患者は原因不明（自宅で死亡、剖検なし等）の死亡であった。

2.7.6.2.3.2.6.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は T＋D 群で発現割合が高かった（T＋D 群：47.1%［193/410 例］、SoC 群：28.1%［112/399 例］）。発現割合が高かった（2%超）重篤な有害事象は、T＋D 群で肺炎（6.6%、27/410 例）、肺臓炎（3.9%、16/410 例）、発熱（2.9%、12/410 例）、及び下痢（2.2%、9/410 例）、SoC 群で肺炎（3.3%、13/399 例）及び貧血（2.8%、11/399 例）であった。

2.7.6.2.3.2.6.2.5 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 T＋D 群で発現割合がわずかに高かった（T＋D 群 24.1%［99/410 例］、SoC 群 18.3%［73/399 例］）。発現割合が高かった（1%超）治験薬の投与中止に至った有害事象は、T＋D 群で肺臓炎（3.2%、13/410 例）、無力症（1.2%、5/410 例）、死亡及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 1.0%、4/410 例）、SoC 群で貧血（1.8%、7/399 例）、血中クレアチニン増加（1.5%、6/399 例）、及び無力症（1.0%、4/399 例）であった。

2.7.6.2.3.2.6.2.6 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象又は注目すべき有害事象の可能性がある事象の発現割合は T＋D 群で 63.9%（262/410 例）、SoC 群で 41.4%（165/399 例）であった。注目すべき有害事象は、SoC 群と比較して T＋D 群で発現割合が高かった（以下は除く：腎臓に関連する事象［T＋D 群よりも SoC 群で発現割合が高い］、並びに過敏症／アナフィラキシー反応、心筋炎、及びその他の稀な事象／種々の事象［両投与群で同程度］）。

免疫介在性の有害事象の発現割合は SoC 群と比較して T＋D 群で高く（T＋D 群 32.9%、SoC 群 2.3%）、免疫チェックポイント阻害剤の免疫介在性作用機序と整合した。CTCAE で Grade 3 又は Grade 4 の免疫介在性の有害事象の発現割合は T＋D 群で 10.7%（44/410 例）、SoC 群で 0.3%（1/399 例）であった。免疫介在性の有害事象に対して併用療法を受けた患者の割合は SoC 群と比較して T＋D 群で高く、主な併用療法は全身性副腎皮質ステロイド（T＋D 群 23.7%、SoC 群 1.8%、以下同順）、高用量ステロイド（18.8%、0.5%）、及び内分泌療法（15.4%、0.5%）であった。

2.7.6.2.3.2.6.3 臨床検査値

臨床検査において、ALT、AST、又は総ビリルビン増加に投与群間で一貫した傾向は認められなかった。6 例（T + D 群 4 例及び SoC 群 2 例）に AST 又は ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上の検査値が認められたが、患者プロファイルの医学的レビューにより、トランスアミナーゼ上昇には別の原因があり、Hy's Law には該当しないと判断された。甲状腺刺激ホルモンが ULN を超えた患者の割合は、T + D 群 29.0%及び SoC 群 9.5%であり、事前に予測されたとおりであった。

2.7.6.2.3.2.7 結論

- bTMB ≥20 解析対象集団（129 例）で、治験担当医師が選択した標準化学療法と比較して、デュルバルマブ + トレメリムマブの投与で臨床的に意味のある OS の延長が認められ、T + D 群では死亡リスクが 29%減少したが、統計学的に有意な延長ではなかった（HR：0.71、95% CI：0.485～1.045、p=0.0808）。なお、本解析は bTMB ≥20 解析対象集団の T + D 群 69 例、SoC 群 60 例での検出力に基づくものである。MYSTIC 試験（D419AC00001）の進展する有望なバイオマーカーのデータより、NEPTUNE 試験の登録完了後に主要評価項目は bTMB ≥20 解析対象集団における OS のプロスペクティブな評価に変更されたが、bTMB 評価可能例は FAS の 62%のみであった。概して、本データはデュルバルマブ + トレメリムマブのバイオマーカーとしての bTMB の効果予測的な役割を支持するものと考えられた。
- T + D 群で標的病変が 3 箇所以上認められた患者の割合が高く（T + D 群 62.3%、SoC 群 56.7%）、後治療として免疫療法を受けた患者の割合が低かったが（T + D 群 10.1%、SoC 群 25.0%）、24 カ月時点の生存割合の推定値は、T + D 群で 26.1%、SoC 群で 13.6%であり、T + D 群で長期の持続可能な効果が示唆された。
- bTMB ≥20 解析対象集団での副次評価項目では、SoC 群と比較して T + D 群で PFS の延長が認められ（HR：0.77）、OS の結果と同様であった。ORR は、SoC 群と比較して T + D 群で低かったが、DoR の中央値及び 12 カ月時点の DoR 及び PFS2 は T + D 群でより良い結果が得られた。
- 全体として、デュルバルマブ + トレメリムマブ併用療法は忍容性が良好であり、管理可能な安全性プロファイルであることが示された。本試験でみられた安全性プロファイルは、デュルバルマブ及びトレメリムマブ併用療法での既知の安全性プロファイルと概ね同様であった。

2.7.6.2.4 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）

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 43 に示した。

表 43 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。 副次的目的 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 43　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
	• 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（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。
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、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（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。

表 43　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
	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固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン改訂版［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 x 10^9/L − 血小板 ≥ 75 x 10^9/L − ヘモグロビン ≥ 9 g/dL − AST 及び ALT が基準値上限（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 式若しくはクレアチニンクリアランス（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 ≥ 75,000/mm3 − 好中球絶対数 ≥ 1,000/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ヒト免疫不全ウイルス（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、治験担当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。

表 43　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
	– 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。 – 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 カ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. Programmed cell death 1（PD-1）、Programmed cell death ligand 1（PD-L1）又は細胞傷害性 T リンパ球抗原 4（CTLA-4）に対するモノクローナル抗体（mAb）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。

表 43　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
	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. 治験薬の評価又は被験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担当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。

表 43　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
	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有害事象共通用語規準（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。 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、同意及び本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。 <u>パート A の追加項目</u> 1. トレメリムマブ投与開始前 30 日以内に、大手術（治験担当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。 <u>パート B の追加項目</u> 1. トレメリムマブ投与開始前 30 日以内に、大手術（治験担当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（imAE）の認められた患者、又は Grade 1 を超える imAE が継続している患者。 <u>パート C の追加項目</u> 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。

表 43　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
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・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 4 週間毎（Q4W）、その後は 12 週間毎（Q12W）に投与した。 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 2 週間毎（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完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）に到達した被験者は 90 日間の安全性追跡調査期に移行した。追跡調査期に進行（PD）が確認された被験者は、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・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。

表 43　　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
	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 カ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、被験者は 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 週間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心電図（ECG） 副次的評価項目： 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率 抗腫瘍効果：最良総合効果、客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、持続的 DCR、奏効期間、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS） パート B　併用投与期 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 副次的評価項目： 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率 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 パート C　悪性中皮腫患者対象期

表 43　試験方法の概略（D4880C00010 試験）

項目	内容
	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 副次的評価項目： 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率 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。 さらに、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被験者で要約し、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。すべ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、被験者数、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。
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）

2.7.6.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.4.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 44 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%）、進行（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被験者は 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被験者が、すべての解析対象集団に含まれた。

2.7.6.2.4.2.1.1　パート A　用量漸増期

パート A　用量漸増期には合計 8 例の被験者が組み入れられ、トレメリムマブ 3 又は 10 mg/kg（各 4 例）を 4 週間毎（Q4W）で 6 回投与後に 12 週間毎（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被験者は 1 例（12.5%）であり、残りの 7 例（87.5%）は死亡により中止した。

2.7.6.2.4.2.1.2 パート B 併用投与期

パート B 併用投与期には合計 16 例の被験者が組み入れられ、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被験者は 4 例（25.0%）であった。試験を中止した被験者は 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。

2.7.6.2.4.2.1.3 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 例の被験者が組み入れられ、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被験者は 18 例（43.9%）であった。試験を中止した被験者は 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 44　　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)

表 44　　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 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)
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.

TREME: Tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 22 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

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 45 及び表 46 に示す。

2.7.6.2.4.2.2.1 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 の被験者が多かった（75.0%）。全被験者で 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。各被験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）。

2.7.6.2.4.2.2.2 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 の被験者が多かった（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）。

2.7.6.2.4.2.2.3 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、高齢の被験者が多かった（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 の被験者が約半数（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 45　　人口統計学的特性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

Demographic characteristic		Number (%) of patients							
		Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
		TREME 3 mg/kg (N=4)	TREME 10 mg/kg (N=4)	Total (N=8)	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg (N=4)	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg (N=6)	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg (N=6)	Total (N=16)	TREME 10 mg/kg (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, 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 46　　ベースライン特性（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

Patient characteristic		Number (%) of patients							
		Dose escalation (Part A)			Combination (Part B)				Mesothelioma (Part C)
		TREME 3 mg/kg (N=4)	TREME 10 mg/kg (N=4)	Total (N=8)	TREME 10 mg/kg + MEDI4736 15 mg/kg (N=4)	TREME 1 mg/kg + MEDI4736 20 mg/kg (N=6)	TREME 75 mg + MEDI4736 1500 mg (N=6)	Total (N=16)	TREME 10 mg/kg (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 (kg/m^2) n (%)	<18.5 kg/m^2	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (18.8)	2 (4.9)
	≥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, 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

2.7.6.2.4.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.4.2.3.1 パートA 用量漸増期

最良の客観的腫瘍縮小効果（OR）を表 47 に、客観的奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）及び持続的 DCR を表 48 に示す。

10 mg/kg 群の 4 例中 1 例（25.0%）において 12 週以上安定（SD）が持続したものの、奏効（最良の OR が完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）を示した被験者はいなかった。その他の 7 例（3 mg/kg 群：4 例［100%］、10 mg/kg 群：3 例［75.0%］）は進行（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。

2.7.6.2.4.2.3.2 パートB 併用投与期

最良の OR を表 47 に、ORR、DCR 及び持続的 DCR を表 48 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 例は完全奏効（CR）、1 例は部分奏効（PR）を示した。

コホート 2 の 2 例を除く多くの被験者（16 例中 14 例）が奏効を示さなかった。進行（PD）を示した被験者は 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 週以上安定（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%超であった被験者が 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）。

2.7.6.2.4.2.3.3 パートC 悪性中皮腫患者対象期

最良の OR を表 47 に、ORR、DCR 及び持続的 DCR を表 48 に、無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 図を図 3 に、進行状況の要約を表 49 に、全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 図を図 4 に、生存状況の要約を表 50 に示す。

41 例中 1 例（2.4%）で奏効（部分奏効［PR］）が認められた。残り 40 例（97.6%）では奏効が認められず、進行（PD）が認められた被験者は 18 例（43.9%）、12 週以上の安定（SD）が認められた被験者は 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%超であった被験者は 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、解析時点で進行（PD）を示した被験者は 26 例（63.4%）であり、死亡した被験者は 4 例（9.8%）であった（表 49）。PFS の中央値は 2.9 カ月（95% CI：2.8, 5.5）であった。3 カ月時点の無増悪生存率は 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 50）。OS の中央値は 14.6 カ月（95% CI：14.6, 算出せず［NC］）であった（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.5.2 参照）。

表 47　最良の客観的腫瘍縮小効果（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 v1.1 for Part A and B / RECIST v1.1 for peritoneal mesothelioma, modified RECIST v1.0 for pleural mesothelioma in Part C.

N: number of evaluable patients, TREME: Tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 31 から引用

表 48　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 subjects with CR or PR.

[b] DCR is defined as the proportion of subjects with SD of at least 12 weeks (Day81) duration, PR, or CR.

[c] Durable DCR is defined as the proportion of subjects with best response of CR, PR, or SD of ≥6 month (Day 165) duration measured from date of first dose.

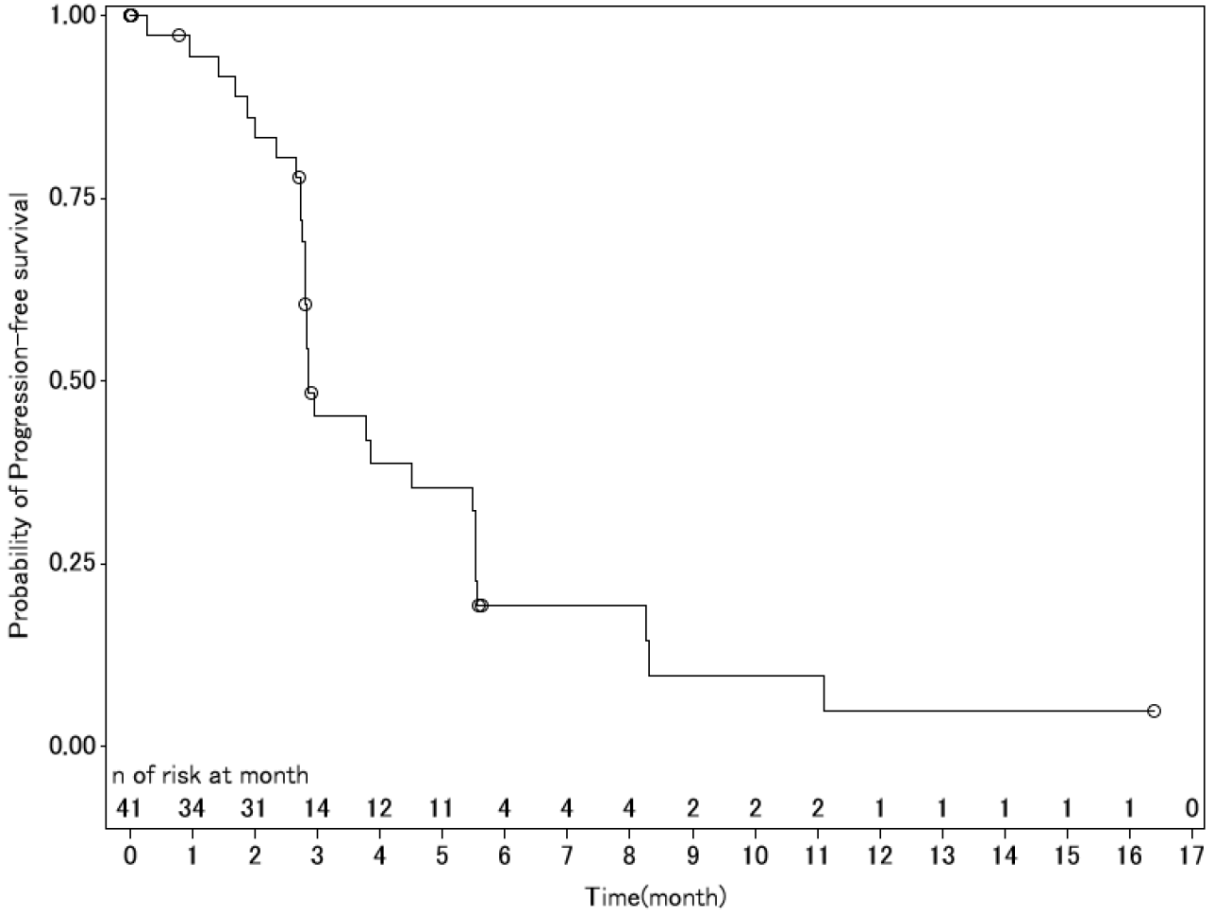
Part A and C: Safety analysis set / Part B: Tumor response analysis set.

RECIST: Modified RECIST v1.1 for Part A and B / RECIST v1.1 for peritoneal mesothelioma, modified RECIST v1.0 for pleural mesothelioma in Part C.

N: number of evaluable patients, TREME: Tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

図 3　　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 49　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).

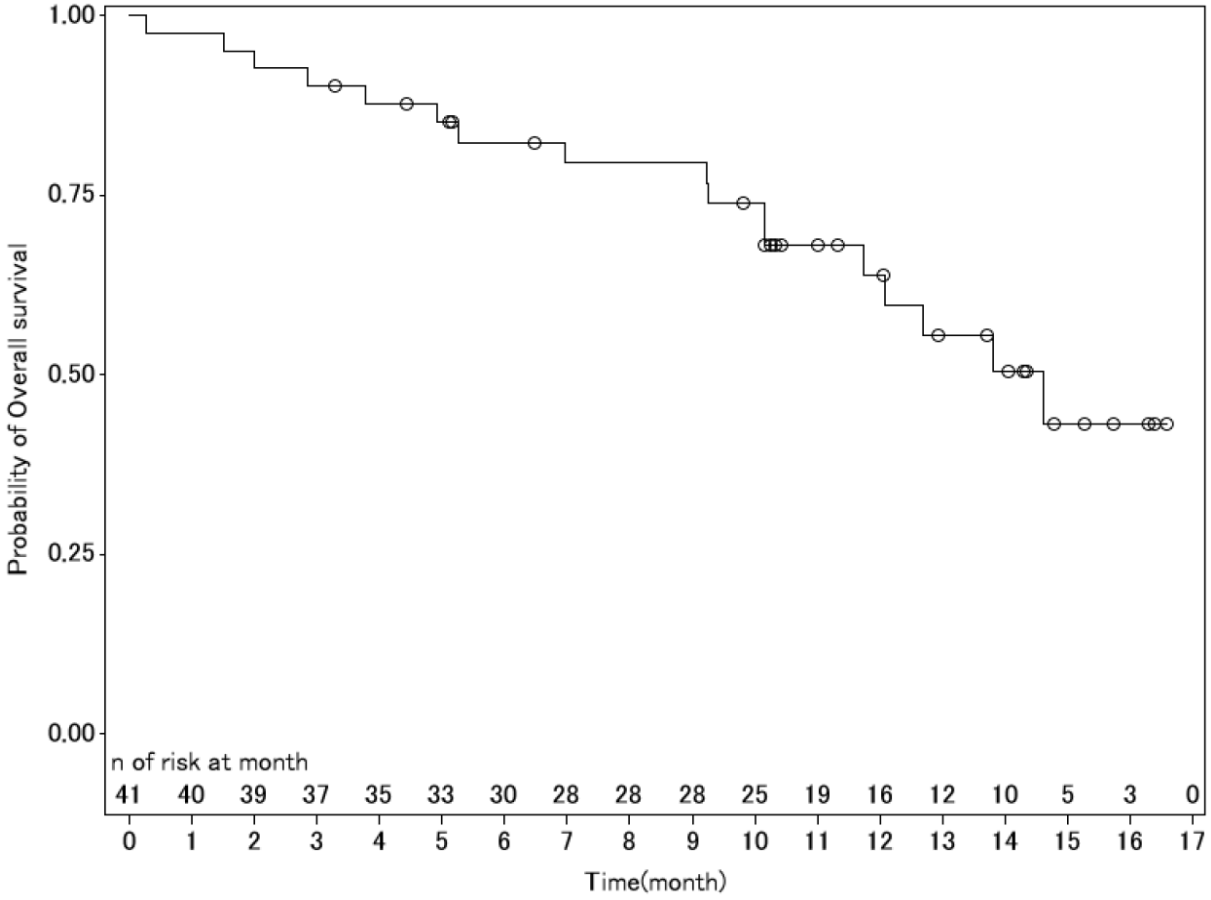
[d] Patients at last evaluable RECIST assessment.

RECIST v1.1 for peritoneal mesothelioa, modified RECIST v1.0 for pleural mesothelioma in Part C.

N: number of evaluable patients, TREME: Tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 34 から引用

図 4　　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 50　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

2.7.6.2.4.2.4　薬物動態の結果

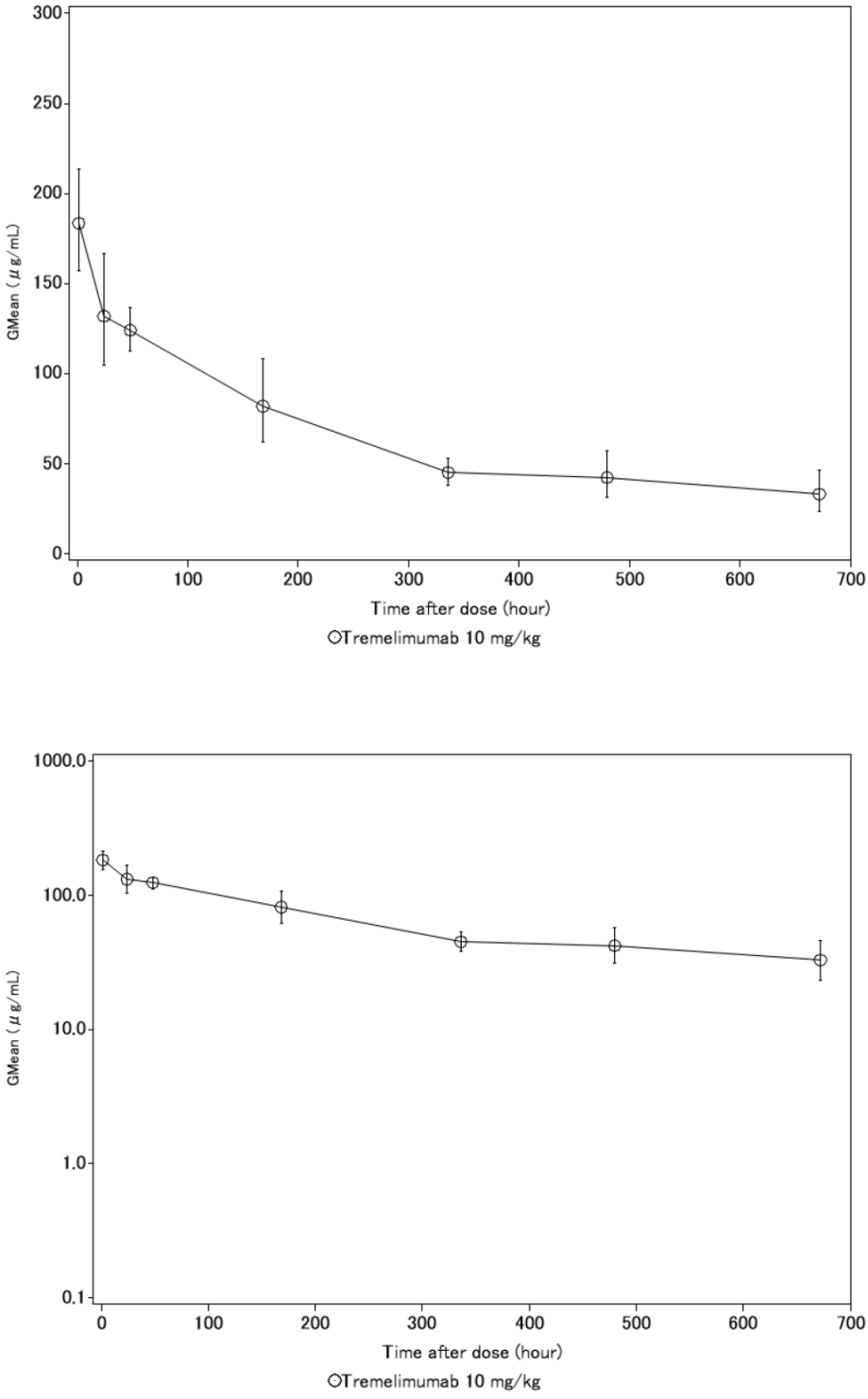
2.7.6.2.4.2.4.1　パート A　用量漸増期

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 5 及び図 6 に示し、トレメリムマブの薬物動態パラメータを表 51 に示す。

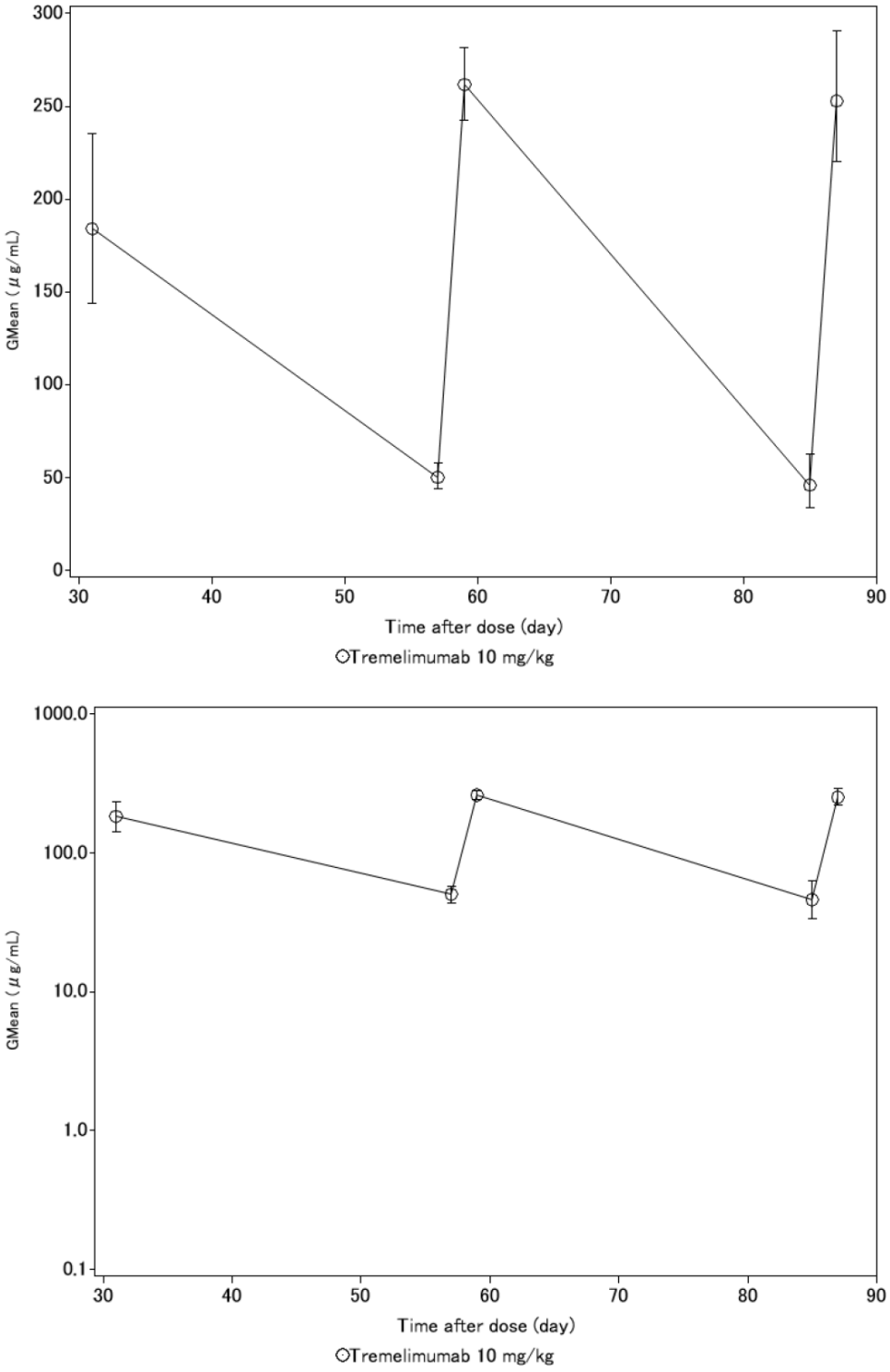
トレメリムマブの単回投与後の血清中濃度は、投与終了時点で最高値に到達した。トレメリムマブの反復投与後の蓄積は少なかった。t_{max} は単回投与時と反復投与時で同様であった。

図 5　　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 6　　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 51　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	$AUC_{0\text{-}t}$ (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

$AUC_{0\text{-}t}$: Area under the serum concentration-time curve within a dosing interval, C_{max}: Maximum serum concentration, C_{min}: Minimum 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 to achieve C_{max}, $t_{ss\ max}$: Time to achieve $C_{ss\ max}$.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 36 から引用

2.7.6.2.4.2.4.2　パート B　併用投与期

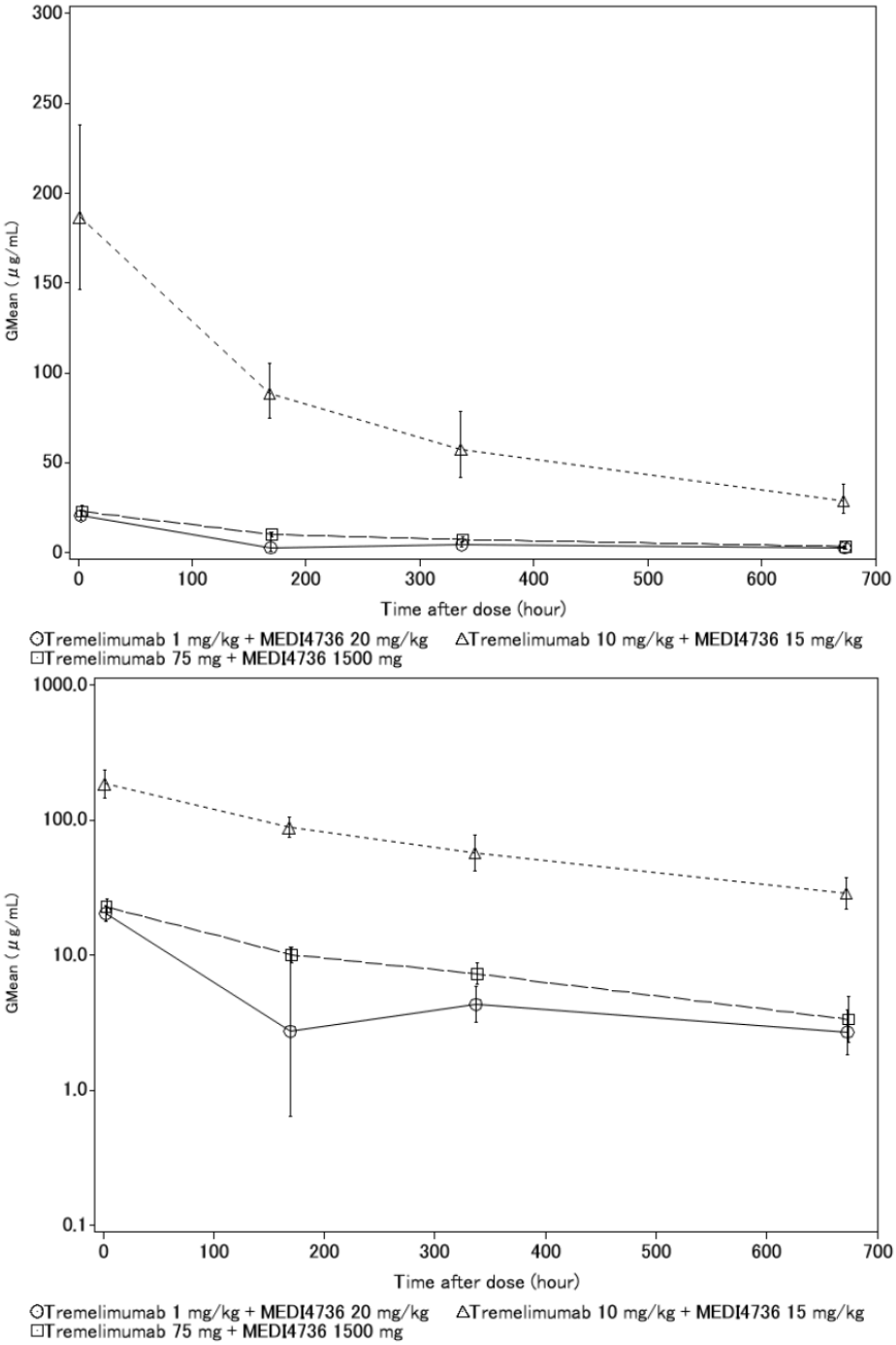
治験薬の投与を継続しトラフ値の評価に必要な最低回数の評価を受けた被験者が少なかったことから、コホート 1 の反復投与時の薬物動態データは薬物動態解析から除外した。また、コホート 3 の 1 例は検体採取期間が短かったことから、AUC 及び C_{min} の解析から除外した。

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 7 及び図 8 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 9 及び図 10 に示す。また、トレメリムマブの薬物動態パラメータを表 52 に、デュルバルマブの薬物動態パラメータを表 53 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 $AUC_{0\text{-}t}$ 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 $AUC_{0\text{-}t}$（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 $AUC_{0\text{-}t}$（1850［57.2］ day·μg/mL）と比較

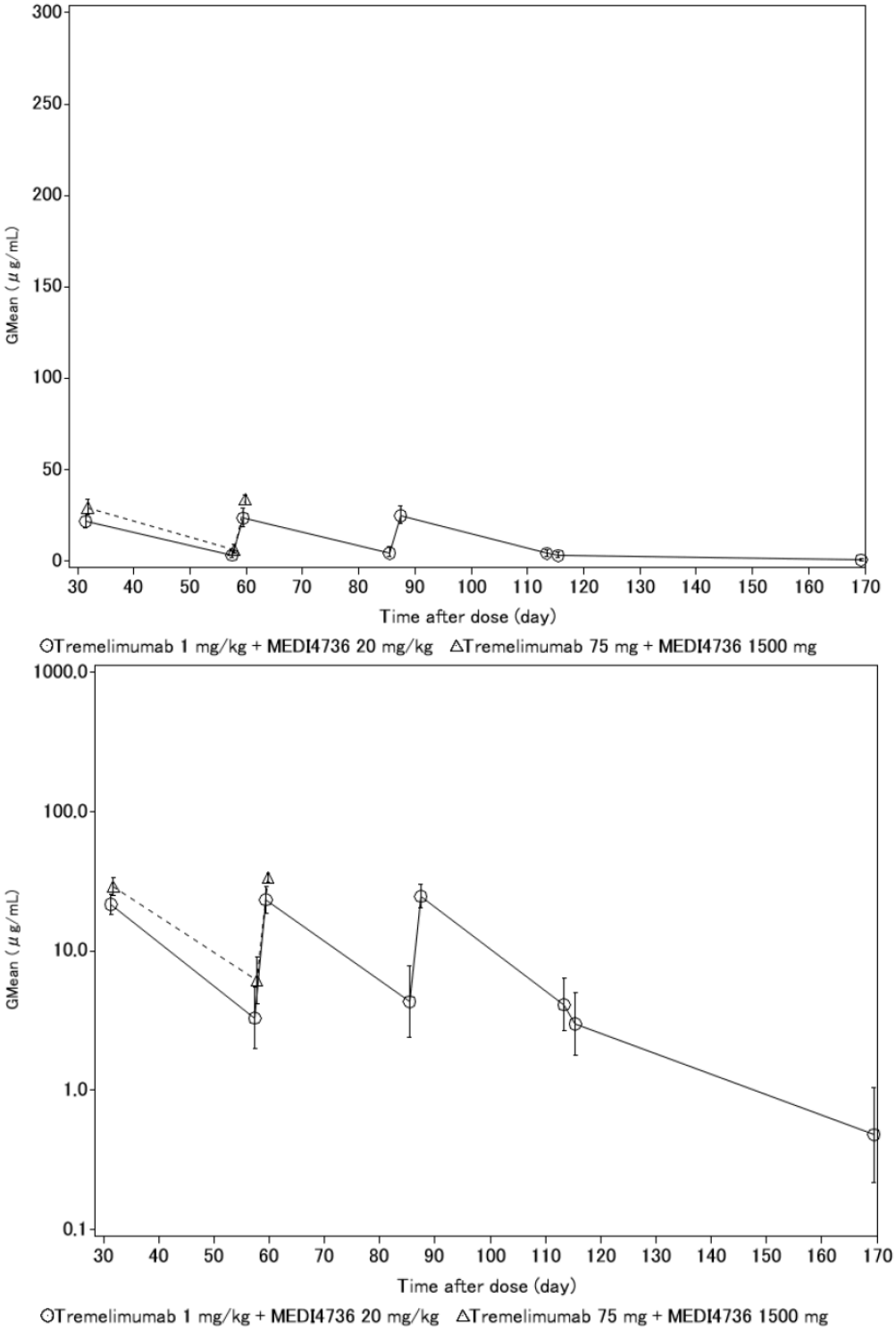
した結果、トレメリムマブとデュルバルマブとの間に明らかな薬物相互作用は認められなかった。

図 7　　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）



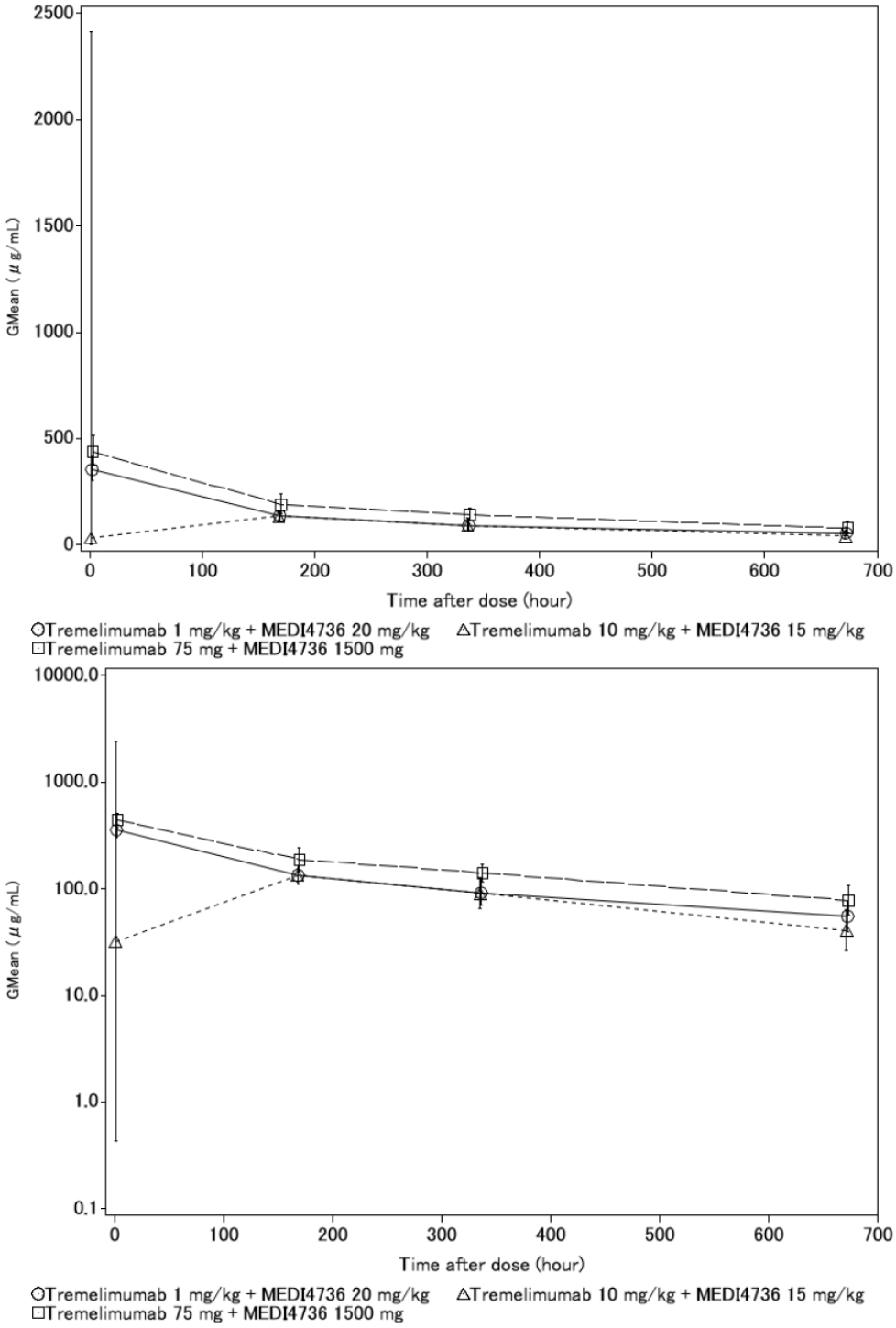
D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

図 8　　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）



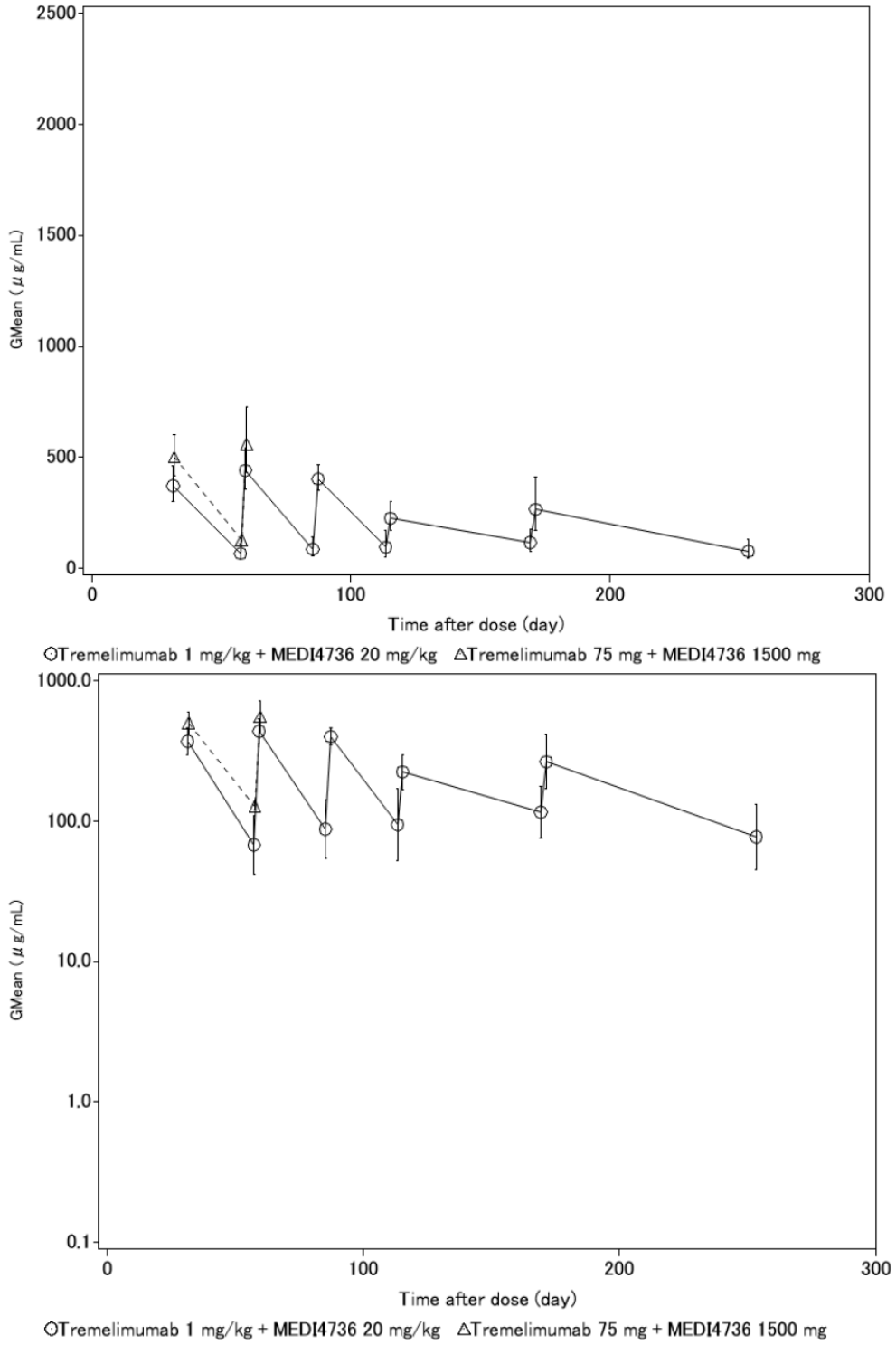
D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 10 から引用

図 9　　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）



D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 11 から引用

図 10　　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）



D4880C00010 試験の治験総括報告書　図 12 から引用

表 52　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
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

表 52　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
	$C_{ss\ max}$ (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 the serum concentration-time curve within a dosing interval, C_{max}: Maximum serum concentration, C_{min}: Minimum 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 to achieve C_{max}, $t_{ss\ max}$: Time to achieve $C_{ss\ max}$.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 37 から引用

表 53　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 53　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 the serum concentration-time curve within a dosing interval, C_{max}: Maximum serum concentration, C_{min}: Minimum 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 to achieve C_{max}, $t_{ss\ max}$: Time to achieve $C_{ss\ max}$.
D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 38 から引用

2.7.6.2.4.2.4.3　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 54 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 54　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, 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

2.7.6.2.4.2.5　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 55 及び表 56 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抗薬物抗体（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。

2.7.6.2.4.2.5.1　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%）みられた。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）、最良総合効果は進行（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。

2.7.6.2.4.2.5.2　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%）みられた。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）、最良総合効果は安定（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-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）、同コホートの他の被験者の幾何平均（CV%）である 239（15.9） day·µg/mL（表 52）と同程度であった。R_{ac} が低く定常状態の AUC が AUC_{0-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、この被験者の定常状態の 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%）みられた。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-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）、同コホートの他の被験者の幾何平均（CV%）である 2980（26.2） day·µg/mL（表 53）と同程度であった。

2.7.6.2.4.2.5.3　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被験者は 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）で最良総合効果は安定（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被験者において薬物動態パラメータは評価されていない。

表 55　　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)

表 55　　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)
n	1				1	1
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: anti drug antibody, Max: maximum, 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 56　　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		

表 56　　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)
Median of maximum titer [a]	2.0		
(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: anti drug antibody, Max: maximum, 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

2.7.6.2.4.2.6 安全性の結果

2.7.6.2.4.2.6.1 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 57 及び表 58 に示す。

2.7.6.2.4.2.6.1.1 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。

投与回数は多くの被験者（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被験者は 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。

2.7.6.2.4.2.6.1.2 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 回超の被験者は 16 例中 4 例のみ（25.0%）で、残りの被験者（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被験者は、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 の被験者が有害事象、コホート 2 の被験者が治験担当医師の判断であった。デュルバルマブの投与を中断した被験者は合計 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。

2.7.6.2.4.2.6.1.3 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 回超の被験者は 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被験者は 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 57　　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
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)

表 57　　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)
	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, 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 42 から引用

表 58　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
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)

表 58　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)
	>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, 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 43 から引用

2.7.6.2.4.2.6.2 有害事象

有害事象の分類別発現例数を表 59、トレメリムマブ単剤投与例で発現率が 10%以上の有害事象を表 60、重篤な有害事象を表 61 に示す。全体として、有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び注目すべき有害事象の発現率に関し、3 パートの安全性プロファイルは類似していた。最も発現率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、胃腸障害の発現率もパート A 及びパート C で高かった。

試験全体で最も発現率が高かった治験薬との因果関係が否定できない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認められなかった。

2.7.6.2.4.2.6.2.1 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、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6 例（75.0%）に発現した。最も発現率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。発現率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。最も発現率が高かったトレメリムマブとの因果関係が否定できない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。発現率が高かったトレメリムマブとの因果関係が否定できない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）はトレメリムマブとの因果関係が否定されなかった。（D4880C00010 試験の治験総括報告書　付録 12.2.7.1 参照）。

用量制限毒性（DLT）は認められなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。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。治験担当医師は、脳梗塞とトレメリムマブとの因果関係はないと判定した（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との因果関係が否定できない 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。

2.7.6.2.4.2.6.2.2 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、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 14 例（87.5%）に発現した。最も発現率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。発現率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。最も発現率が高かったトレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない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。発現率が高かったトレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない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。発現率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との因果関係が否定できない 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）に割り付けられた被験者で投与 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との因果関係は否定されなかった。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）に割り付けられた被験者で投与 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との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与は中止された。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

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との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 6 例（37.5%、コホート 1：2 例、コホート 2：1 例、コホート 3：3 例）に発現し、いずれも両方の治験薬との因果関係が否定できないと判定された。重篤な有害事象を発現した 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との因果関係が否定されなかった。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との因果関係が否定されず、下垂体炎はトレメリムマ

ブとの因果関係が否定されなかった。5 例がトレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象により治験薬の投与を中止した。

2.7.6.2.4.2.6.2.3 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、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。最も発現率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。発現率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。最も発現率が高かったトレメリムマブとの因果関係が否定できない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。発現率が高かったトレメリムマブとの因果関係が否定できない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。発現率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。トレメリムマブとの因果関係が否定できない 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認められなかった。

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。トレメリムマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は 20 例（48.8%）に発現した。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、トレメリムマブとの因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は 15 例（36.6%）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との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象により治験薬の投与を中止した。

表 59　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 59　有害事象の分類別発現例数（D4880C00010 試験、安全性解析対象集団）

AE category	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
	(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, Max: maximum, Min: minimum, 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 60　　トレメリムマブ単剤投与例で発現率が 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.
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 61　　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

表 61　　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)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)
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

表 61　　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)
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	0
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, 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

2.7.6.2.4.2.6.3 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象を表 62 に示す。トレメリムマブ及びデュルバルマブとの因果関係が否定できない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。

2.7.6.2.4.2.6.3.1 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との因果関係が否定できない事象は 5 例（62.5%）に発現した。発現率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。

2.7.6.2.4.2.6.3.2 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との因果関係が否定できない事象は 9 例（56.3%）に発現した。発現率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。

2.7.6.2.4.2.6.3.3 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との因果関係が否定できない事象は 35 例（85.4%）に発現した。発現率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%）に認められた（D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2 参照）。

表 62　　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)

表 62　　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)
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)
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)

表 62　　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)
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)
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

表 62　　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)
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)
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, N: number of evaluable patients, TREME: Tremelimumab.

D4880C00010 試験の治験総括報告書　表 54 から引用

2.7.6.2.4.2.6.4 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。

個々の被験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。

個々の被験者の心電図（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。

2.7.6.2.4.2.6.4.1 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、クレアチニンクリアランス（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。C 反応性蛋白（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。

2.7.6.2.4.2.6.4.2 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 超を示した被験者が 4 例、QTcF の 30 ms 超の増加を示した被験者が 2 例、60 ms 超の増加を示した被験者が 1 例認められた。

2.7.6.2.4.2.6.4.3 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 超を示した被験者が 2 例認められた。

2.7.6.2.4.2.7 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。

2.7.6.2.5 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）

2.7.6.2.5.1 試験方法

試験方法の概略を表 63 に示した。

表 63 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）のそれぞれの最大耐量（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. 進行非小細胞肺癌（NSCLC）患者に 2 週間毎（Q2W）又は 4 週間毎（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：上皮成長因子受容体（EGFR）変異又は未分化リンパ腫キナーゼ（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 Programmed cell death ligand 1（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固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）version 1.1 を用いた盲検下での独立中央評価（BICR）に基づき評価する。 3. B 群（同時併用投与）：1 又は 2 回の抗がん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 Programmed cell death 1（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 BICR 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。

表 63　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	副次的目的 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 回の抗がん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 BICR 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。

表 63　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	3. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0 又は 1 の患者。 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 BICR 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）。生検注）は低リスクな方法で安全にアクセス可能な箇所（治験担当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。 6. 規模拡大期：全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。生検注）は低リスクな方法で安全にアクセス可能な箇所（治験担当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 カ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、

表 63　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	治療完了後 6 カ月以内に再発（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 BICR 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 カ月以内に再発（局所又は転移）した場合に限り一次治療とみなす。6 カ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、病勢進行（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 に記載の基準をすべて満たす患者。 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。 – 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。

表 63　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
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、又はプレドニゾン 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、ウェゲナー症候群など）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・用量	用量漸増期 12 カ月間又は病勢進行（PD）までの期間（図 11）、デュルバルマブ及びトレメリムマブを 10 種類の用法・用量で静脈内投与した（表 64）。 規模拡大期 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 カ月であった（図 12）。この用法・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	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 カ月）
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

表 63　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	1. 用量漸増期：MTD（用量制限毒性［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 BICR に基づく客観的腫瘍縮小効果（OR） <u>副次評価項目</u> 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 を用いた治験担当医師評価に基づく OR − RECIST version 1.1 を用いた治験担当医師評価及び BICR に基づく奏効期間、病勢コントロール（DC）及び無増悪生存期間（PFS）、並びに全生存期間（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 を用いた治験担当医師評価及び BICR（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）など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（IHC）値（例：白血球分化抗原 8［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 Cmax、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：検知可能な抗薬物抗体（ADA）の発現患者数及び発現率
解析方法	<u>中間解析の解析対象集団</u> 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患者。不十分な追跡期間による安全性の過小評価を避けるため、データカットオフ日の 30 日以上前に治験薬の投与を開始した患者のみを含めた。

表 63　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	最大解析対象集団（FAS）（PD-L1 非選択 FAS）： As-treated 集団のうち、ベースラインの疾患評価で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 24 週以上（データカットオフ日の 24 週以上前に治験薬の投与を開始）の患者。 BICR 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 BICR により評価し、治験担当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担当医師が評価した。 PD-L1 陽性 FAS 及び PD-L1 陰性 FAS： FAS のうち Ventana IHC（定義は D4190C00006 試験の治験総括報告書 9.7.1.1.2 項参照）により PD-L1 が陽性であった患者は PD-L1 陽性 FAS、陰性であった患者は PD-L1 陰性 FAS に含めた。 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。 BICR 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 BICR により評価し、治験担当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担当医師が評価した。 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。 <u>薬物動態評価可能集団：</u> 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。 <u>ADA 評価可能集団：</u> 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>中間解析の解析方法</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 群及び B 群（同時併用投与）：

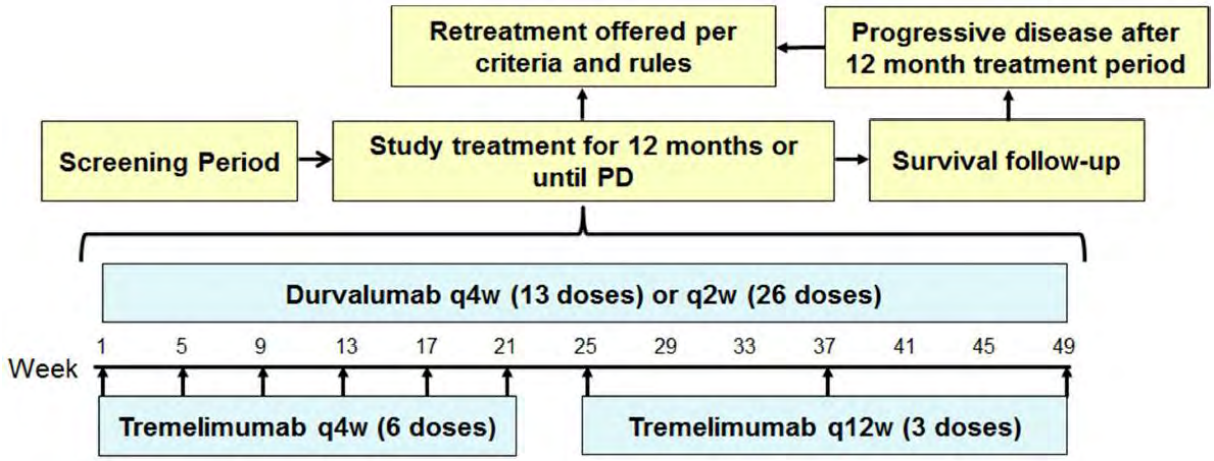
表 63　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	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： 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）： 本中間治験総括報告書での有効性の主要評価項目は、B 群（逐次併用投与）の測定可能病変集団における RECIST version 1.1 を用いた BICR に基づく客観的奏効率（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 BICR により完全奏効［CR］又は部分奏効［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%信頼区間（CI）を算出した。 <u>副次評価項目</u> 有効性： 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 B 群（逐次併用投与）： RECIST version 1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく ORR の追加解析を BICR 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、安定［SD］期間及び PFS）は RECIST version 1.1 を用いた BICR（B 群［逐次併用投与］）及び治験担当医師評価に基づき評価した。 奏効期間、奏効までの期間、安定（SD）期間、PFS の中央値及びその 95% CI、並びに 6 カ月、9 カ月、12 カ月時点の無増悪生存率及びその 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 カ月、9 カ月、12 カ月時点の全生存率及びその 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率を要約して記述統計を用いて解析した。 薬物動態：

表 63　　試験方法の概略（D4190C00006 試験）

項目	内容
	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。すべ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	8 カ国、56 施設
試験期間	2013 年 10 月 25 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（データカットオフ日）

図 11　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 9.4.1.1-1 から引用

表 64　デュルバルマブ及びトレメリムマブの用法・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

Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; Q12W = every 12 weeks.

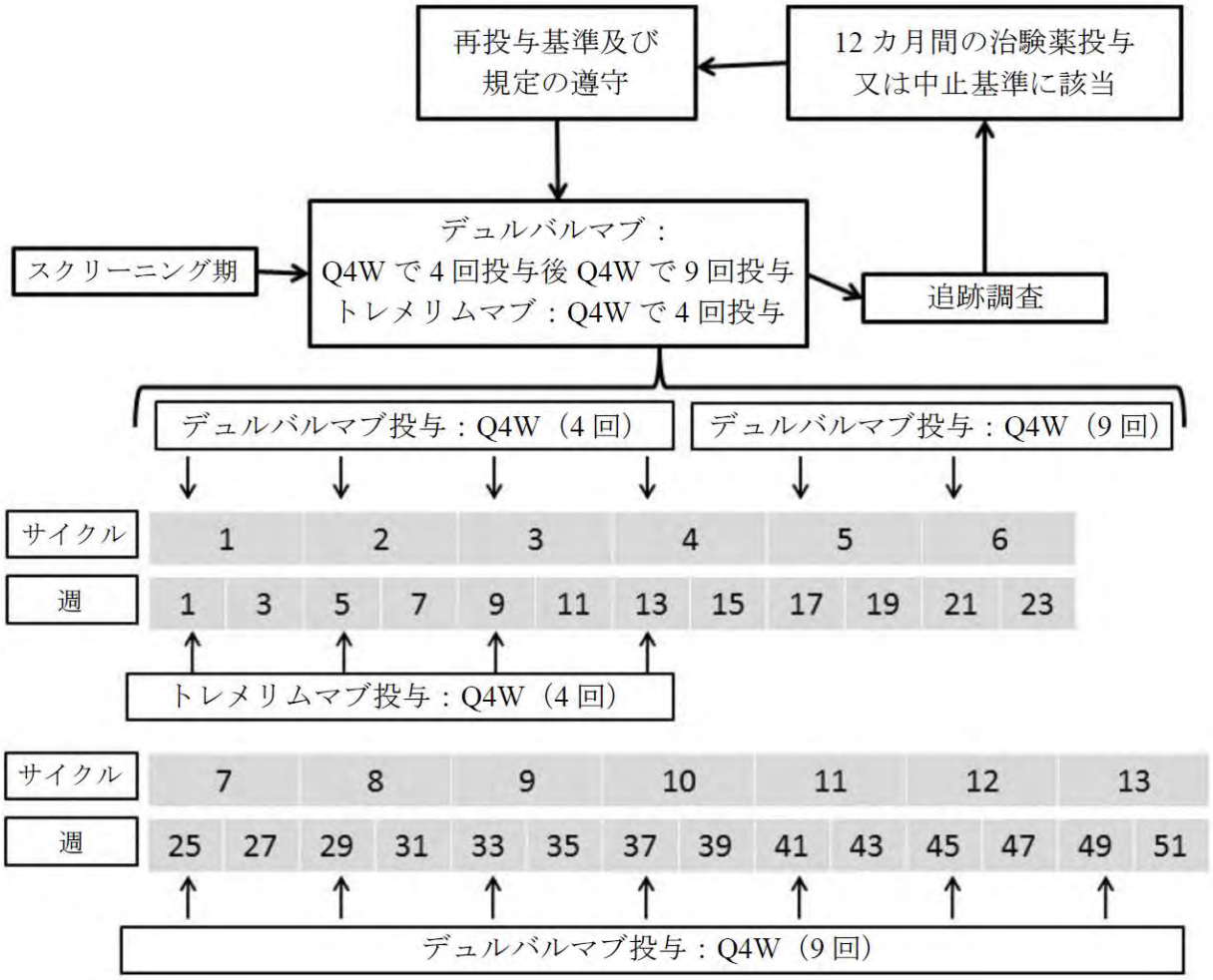
[a] See CSR Appendix 16.1.1, Protocol Amendment 7, Section 3.1.3.4 for Q4W and Q2W modified zone-based designs for intermediate dosing in dose-escalation phase.

[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.

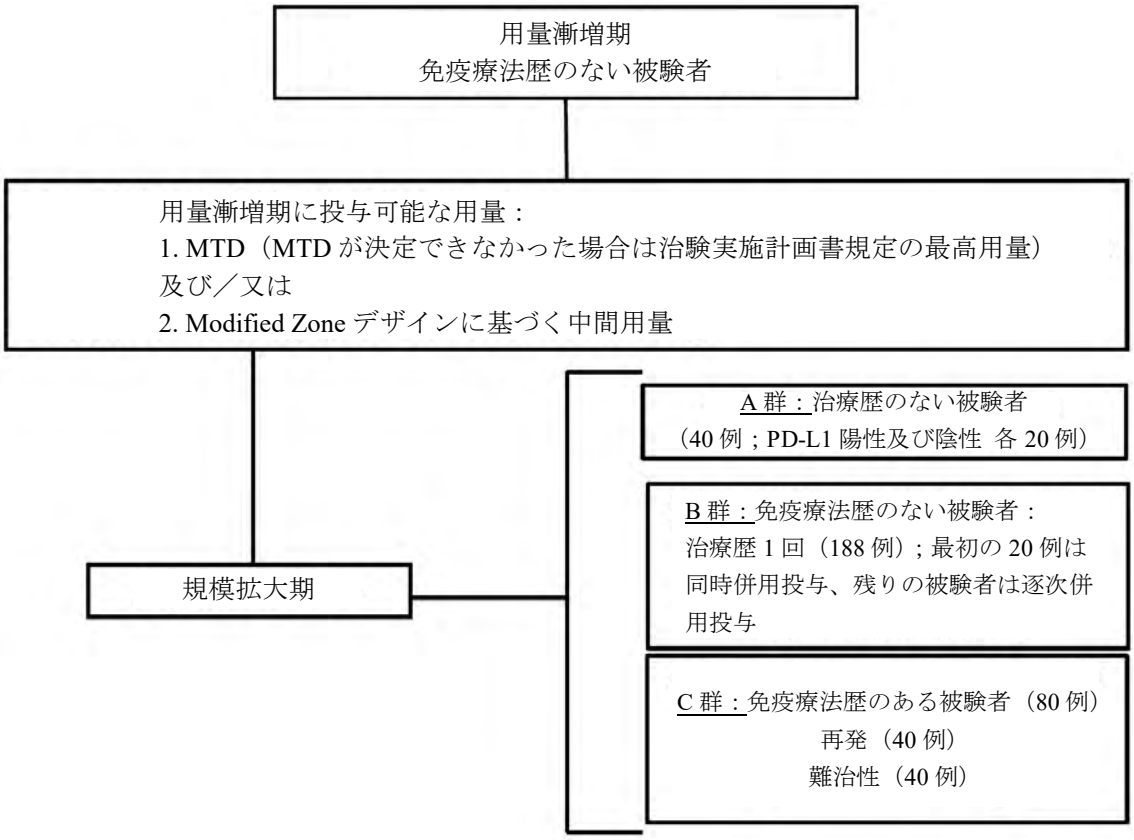
D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 9.4.1.1-1 から引用

図 12　　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 9.4.1.2-1 から引用

図 13　　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 9.1-1 から引用

2.7.6.2.5.2　　試験成績

本項では、治験総括報告書（中間報告書）に含まれる用量漸増期、並びに規模拡大期 A 及び B 群の中間結果を示した。規模拡大期 C 群の結果は治験総括報告書（中間報告書）に含まれないことから、本項では示さない。

2.7.6.2.5.2.1　　患者の内訳

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、用量漸増期 102 例、規模拡大期 277 例の合計 379 例が本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けていた。全患者がデータカットオフの 30 日以上前に初回投与を受けており、As-treated 集団に含まれた。このうち、データカットオフの 24 週以上前に初回投与を受けた 312 例を FAS に含めた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_1.1.1 参照）。

2.7.6.2.5.2.1.1　　用量漸増期

用量漸増期の患者の内訳を表 65 に示す。

データカットオフ時点で用量漸増期への患者の組入れは完了しており、全例が 12 カ月の治験薬投与を完了又は中止していた。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（As-treated 集団）。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 32 例（31.4%）及び病勢進行（PD）31 例（30.4%）であった。

データカットオフ時点で 22 例（21.6%）が試験継続中（追跡調査中）であった。試験を中止した患者は 80 例（78.4%）であり、最も多い中止理由は死亡 58 例（56.9%）であった。

データカットオフ時点で用量漸増期全体の追跡期間の中央値は 26.3 カ月（範囲：0.5～40.1 カ月）であり、追跡調査期間が 12 カ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 14.1_2.2.1.1 参照）。

用量漸増期に組み入れられ治験薬の投与を受けた 102 例全員が As-treated 集団及び治験担当医師評価に基づく FAS 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 11.1.1-1 参照）。

表 65　　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/ C1a (N = 3)	D10 Q4W + T1/ C2a (N = 3)	D15 Q4W + T1/ C3a (N = 18)	D10 Q4W + T3/ C3b (N = 3)	D20 Q4W + T1/ C4 (N = 18)	D15 Q4W + T3/ C4a (N = 14)	D15 Q4W + T10/ C5 (N = 9)	D20 Q4W + T3/ C5a (N = 6)	D10 Q2W + T1/ C8 (N = 17)	D10 Q2W + T3/ C9 (N = 11)	Total Escalation (N = 102)
Subjects enrolled and treated	3	3	18	3	18	14	9	6	17	11	102
Subject Disposition at End of Treatment											
Subjects 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%)
Subjects 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%)
Subject 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%)
Subject 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%)
Subjects on treatment at DCO	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%)

表 65　　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/ C1a (N = 3)	D10 Q4W + T1/ C2a (N = 3)	D15 Q4W + T1/ C3a (N = 18)	D10 Q4W + T3/ C3b (N = 3)	D20 Q4W + T1/ C4 (N = 18)	D15 Q4W + T3/ C4a (N = 14)	D15 Q4W + T10/ C5 (N = 9)	D20 Q4W + T3/ C5a (N = 6)	D10 Q2W + T1/ C8 (N = 17)	D10 Q2W + T3/ C9 (N = 11)	Total Escalation (N = 102)
Subject Disposition at End of Study											
Subjects not completing study [d]	3 (100%)	3 (100%)	12 (66.7%)	2 (66.7%)	15 (83.3%)	12 (85.7%)	9 (100 %)	4 (66.7%)	12 (70.6%)	8 (72.7%)	80 (78.4%)
Death	1 (33.3%)	3 (100%)	9 (50.0%)	2 (66.7%)	11 (61.1%)	10 (71.4%)	6 (66.7%)	3 (50.0%)	8 (47.1%)	5 (45.5%)	58 (56.9%)
Lost to follow-up	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	3 (2.9%)
Withdrawal of consent	1 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (22.2%)	2 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)	2 (18.2%)	19 (18.6%)
Other	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%)
Subjects on study at DCO	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (16.7%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (33.3%)	5 (29.4%)	3 (27.3%)	22 (21.6%)

C = cohort; D3 = durvalumab 3 mg/kg; D10 = durvalumab 10 mg/kg; D15 = durvalumab 15 mg/kg; D20 = durvalumab 20 mg/kg; DCO = data cutoff; N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; T1 = tremelimumab 1 mg/kg; T3 = tremelimumab 3 mg/kg; T10 = tremelimumab 10 mg/kg.

[a] Completion of treatment as defined in the protocol.

[b] Withdrawal of consent = subject withdrew consent to participate in the study including any and all follow-up visits.

[c] Subject request = subject requested to stop study treatment but continued in study for follow-up visits or survival only.

[d] An individual subject was considered to have completed the study if the subject was followed up through the end of the study, regardless of the number of doses of investigational product received.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 10.1.1-1 から引用

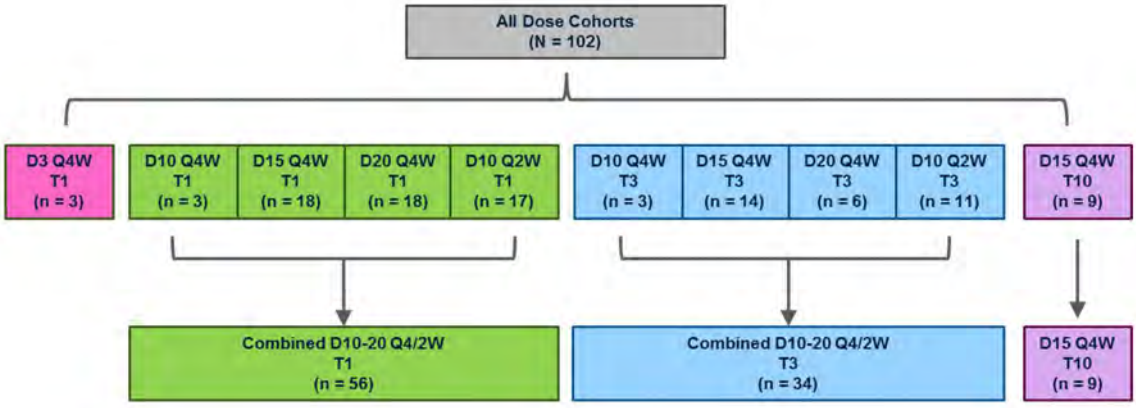
トレメリムマブの用量別に併合した用量漸増期の投与群

用量漸増期の投与群をトレメリムマブの用量別（1 mg/kg：T1 群、3 mg/kg：T3 群、10 mg/kg：T10 群）に併合した（図 14）。As-treated 集団における T1 群、T3 群及び T10 群の患者の内訳を表 66 に示す。

トレメリムマブの用量増加に伴い、治験薬投与を完了した患者の割合は減少した。治験薬投与を中止した患者では、トレメリムマブの用量増加に伴い、有害事象による中止例が増加した。データカットオフ時点で、T1 群及び T3 群の約 25%の患者が試験継続中であり、T10 群で試験継続中の患者はいなかった。全体で最も多い試験中止理由は死亡であり、その割合は 55.4～66.7%であった。

T1 群 56 例、T3 群 34 例及び T10 群 9 例が As-treated 集団及び治験担当医師評価に基づく FAS に含まれた。

図 14　　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（D4190C00006 試験、As-treated 集団）



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; Q4/2W = every 4 weeks or every 2 weeks; T1 = tremelimumab 1 mg/kg; T3 = tremelimumab 3 mg/kg; T10 = tremelimumab 10 mg/kg.

Note: Dose-escalation cohorts were combined as follows: T1 = durvalumab 10, 15, or 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg, and durvalumab 10 mg/kg Q2W + tremelimumab 1 mg/kg; T3 = durvalumab 10, 15, or 20 mg/kg Q4W + tremelimumab 3 mg/kg, and durvalumab 10 mg/kg Q2W + tremelimumab 3 mg/kg; T10 = durvalumab 15 mg/kg Q4W + tremelimumab 10 mg/kg.

Durvalumab 3 mg/kg Q4W + tremelimumab 1 mg/kg cohort was excluded from the combined cohorts as the durvalumab dose level was found to be subtherapeutic.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　図 9.7.1.1.1-1 から引用

表 66　トレメリムマブの用量別の患者の内訳（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)
Subjects enrolled and treated	56	34	9
Subject Disposition at End of Treatment			
Subjects who completed initial 12 months treatment [a]	9 (16.1%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)
Subjects who did not complete initial 12 months treatment	47 (83.9%)	32 (94.1%)	9 (100%)
Adverse event	11 (19.6%)	15 (44.1%)	6 (66.7%)
Death	12 (21.4%)	4 (11.8%)	0 (0.0%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigator discretion	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subject non-compliant with treatment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Initiation of alternative therapy	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Withdrawal of consent [b]	5 (8.9%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)
Progressive disease	17 (30.4%)	9 (26.5%)	2 (22.2%)
Protocol violation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subject request [c]	1 (1.8%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (11.1%)
Subjects on treatment at DCO	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subject Disposition at End of Study			
Subjects not completing study [d]	42 (75.0%)	26 (76.5%)	9 (100%)
Death	31 (55.4%)	20 (58.8%)	6 (66.7%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	1 (2.9%)	1 (11.1%)
Withdrawal of consent	11 (19.6%)	5 (14.7%)	2 (22.2%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects on study at DCO	14 (25.0%)	8 (23.5%)	0 (0.0%)

D10-20 = durvalumab 10-20 mg/kg; D15 = durvalumab 15 mg/kg; DCO = data cutoff; N = number of subjects; Q4W = every 4 weeks; Q4/2W = every 4 weeks or every 2 weeks; T1 = tremelimumab 1 mg/kg; T3 = tremelimumab 3 mg/kg; T10 = tremelimumab 10 mg/kg.

[a] Completion of treatment as defined in the protocol.

[b] Withdrawal of consent = subject withdrew consent to participate in the study including any and all follow-up visits.

[c] Subject request = subject requested to stop study treatment but continued in study for follow-up visits or survival only.

[d] An individual subject was considered to have completed the study if the subject was followed up through the end of the study, regardless of the number of doses of investigational product received.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 10.1.1-2 から引用

2.7.6.2.5.2.1.2 規模拡大期

規模拡大期の患者の内訳を表 67 に示す。

規模拡大期には 277 例が組み入れられ治験薬の投与を受けた（As-treated 集団）。治験薬投与を中止した患者は全体で 70.4%であり、最も多い中止理由は病勢進行（PD）135 例（48.7%）であった。

データカットオフ時点で 154 例（55.6%）が試験継続中（治験薬投与中又は追跡調査中）であった。試験を中止した患者は 123 例（44.4%）であり、最も多い中止理由は死亡 87 例（31.4%）であった。

データカットオフ時点で規模拡大期全体の追跡期間の中央値は 6.5 カ月（範囲：0.4～22.1 カ月）であり、追跡調査期間が 6 カ月以上の患者は 57.8%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.1.1 参照）。

規模拡大期の 3 群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例及び B 群［逐次併用投与］213 例）の計 277 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（As-treated 集団）。データカットオフ時点で 19 例（42.2%）が試験継続中であり、そのうち 3 例（6.7%）は治験薬投与を継続中であった。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病勢進行（PD）23 例（51.1%）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。試験を中止した患者は 26 例（57.8%）で、最も多い中止理由は同意撤回 14 例（31.1%）であった。

PD-L1 発現状況別では、PD-L1 高発現グループが 18 例、PD-L1 低発現／陰性グループが 25 例、不明が 2 例であった。治験薬の投与中止又は試験中止の理由に PD-L1 の発現状況による顕著な違いは認められなかった。治験薬投与を完了した患者は PD-L1 高発現グループの 2 例及び PD-L1 低発現／陰性グループの 2 例であった。データカットオフ時点で治験薬投与を継続中であった患者は 3 例であり、そのうち 2 例は PD-L1 高発現グループ、1 例は PD-L1 低発現／陰性グループの患者であった。データカットオフ時点で試験継続中の患者は PD-L1 高発現グループの 10 例（55.6%）、PD-L1 低発現／陰性グループの 8 例（32.0%）及び発現状況が不明の 1 例（50.0%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.1.4 参照）。

データカットオフ時点で A 群の追跡期間の中央値は 14.6 カ月（範囲：0.4～22.1 カ月）であり、追跡期間が 6 カ月以上の患者は 75.6%、9 カ月以上の患者は 57.8%、12 カ月以上の患者は 53.3%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.4.1 参照）。

A 群に組み入れられた全 45 例が As-treated 集団及び治験担当医師評価に基づく FAS に含まれた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.1.2-1 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（As-treated 集団）。データカットオフ時点で 5 例（26.3%）が試験継続中であり、治験薬投与を継続中の患者はいなかった。患者全 19 例が治験薬投与を中止し、最も多い中止理由は病勢進行（PD）14 例（73.7%）であり、死亡は 2 例（10.5%）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。試験を中止した患者は 14 例（73.7%）であり、最も多い中止理由は死亡 11 例（57.9%）であった。

PD-L1 発現状況別では、PD-L1 高発現グループが 4 例、PD-L1 低発現／陰性グループが 10 例、不明が 5 例であった。治験薬の投与中止又は試験中止の理由に PD-L1 の発現状況による顕著な違いは認められなかった。試験継続中の患者は PD-L1 高発現グループの 3 例（75.0%）、PD-L1 低発現／陰性グループの 2 例（20.0%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.1.5.1 参照）。

データカットオフ時点で B 群（同時併用投与）の追跡期間の中央値は 16.9 カ月（範囲：1.6～18.8 カ月）であり、追跡期間が 6 カ月以上の患者は 94.7%、9 カ月以上の患者は 89.5%、12 カ月以上の患者は 84.2%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.5.1 参照）。

B 群（同時併用投与）に組み入れられた全 19 例が As-treated 集団及び治験担当医師評価に基づく FAS に含まれた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.1.2-2 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（As-treated 集団）。データカットオフ時点で 130 例（61.0%）が試験継続中であり、73 例（34.3%）は治験薬投与を継続中であった。治験薬投与を中止した患者は 138 例（64.8%）であり、最も多い中止理由は病勢進行（PD）98 例（46.0%）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。試験を中止した患者は 83 例（39.0%）であり、最も多い中止理由は死亡 64 例（30.0%）であった。

PD-L1 発現状況別では、PD-L1 高発現グループが 57 例、PD-L1 低発現／陰性グループが 136 例、不明が 20 例であった。治験薬投与の中止又は試験中止の理由に PD-L1 の発現状況による顕著な違いは認められなかった。治験薬投与を完了した患者は PD-L1 高発現グループの 1 例及び PD-L1 低発現／陰性グループの 1 例であった。治験薬投与を継続中の患者 73 例のうち、PD-L1 高発現グループが 26 例（45.6%）、PD-L1 低発現／陰性グループが 39 例（28.7%）、不明が 8 例（40.0%）であった。試験継続中の患者は PD-L1 高発現グループの 42 例（73.7%）、PD-L1 低発現／陰性グループの 75 例（55.1%）、不明の 13 例（65.0%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.1.6 参照）。

データカットオフ時点で B 群（逐次併用投与）の追跡期間の中央値は 6.0 カ月（範囲：0.5～13.3 カ月）であり、追跡期間が 6 カ月以上の患者は 50.7%、9 カ月以上の患者は 13.1%、12 カ月以上の患者は 2.3%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.6.1 参照）。

B 群（逐次併用投与）に組み入れられた全 213 例が As-treated 集団及び治験担当医師評価に基づく測定可能病変集団に含まれた。BICR に基づく測定可能病変集団は 207 例であった。治験担当医師評価に基づく FAS は 146 例であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.1.2-3 参照）。

表 67　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)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W (N = 277)
Subjects enrolled and treated	45	19	213	277
Subject Disposition at End of Treatment				
Subjects who completed initial 12 months treatment [a]	4 (8.9%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	6 (2.2%)
Subjects who did not complete initial 12 months treatment	38 (84.4%)	19 (100%)	138 (64.8%)	195 (70.4%)
Adverse event	7 (15.6%)	1 (5.3%)	18 (8.5%)	26 (9.4%)
Death	1 (2.2%)	2 (10.5%)	15 (7.0%)	18 (6.5%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Investigator discretion	0 (0.0%)	1 (5.3%)	1 (0.5%)	2 (0.7%)
Subject non-compliant with treatment	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%)
Withdrawal of consent [b]	6 (13.3%)	1 (5.3%)	6 (2.8%)	13 (4.7%)
Progressive disease	23 (51.1%)	14 (73.7%)	98 (46.0%)	135 (48.7%)
Protocol violation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subject request [c]	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects who remain on treatment as of DCO	3 (6.7%)	0 (0.0%)	73 (34.3%)	76 (27.4%)
Subject Disposition at End of Study				
Subjects not completing study [d]	26 (57.8%)	14 (73.7%)	83 (39.0%)	123 (44.4%)
Death	12 (26.7%)	11 (57.9%)	64 (30.0%)	87 (31.4%)
Lost to follow-up	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
Withdrawal of consent	14 (31.1%)	3 (15.8%)	18 (8.5%)	35 (12.6%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects on study at DCO	19 (42.2%)	5 (26.3%)	130 (61.0%)	154 (55.6%)

D20 = durvalumab 20 mg/kg; DCO = data cutoff; N = number of subjects; Q4W = every 4 weeks; T1 = tremelimumab 1 mg/kg.

[a] Completion of treatment as defined in the protocol.

[b] Withdrawal of consent = subject withdrew consent to participate in the study including any and all follow-up visits.

[c] Subject request = subject requested to stop study treatment but continued in study for follow-up visits or survival only.

[d] An individual subject was considered to have completed the study if the subject was followed up through the end of the study, regardless of the number of doses of investigational product received.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 10.1.2-1 から引用

2.7.6.2.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.6.2.5.2.2.1 用量漸増期

用量漸増期（As-treated 集団）102 例の年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：22～86 歳）であり、患者は男性が 53.9%、白人が 93.1%であった。患者のほとんどが元喫煙者（79.4%）であった。全患者のベースライン ECOG スコアは 0（32.4%）又は 1（67.6%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.1-1 参照）。

用量漸増期（As-treated 集団）102 例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 カ月であり、患者の疾患は主にステージ IV（初回診断時 69.6%、試験組入れ時 98.0%）であった。組織学的分類上、患者は主に非扁平上皮 NSCLC 患者（90.2%）であった。ALK 再配列が 1 例（1.0%）、EGFR 変異が 14 例（13.7%）、Kirsten rat sarcoma（KRAS）変異が 16 例（15.7%）に認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.1-1 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

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 68 に、ベースライン時の疾患特性を表 69 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）（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）の年齢の中央値は 65.0～67.0 歳であった。T1 群では男女比は同じ、T10 群では男性 44.4%、女性 55.6%であり、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、元喫煙者であった。

トレメリムマブの用量別に併合した各投与群（As-treated 集団）（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）の初回診断時から試験組入れ時までの期間の中央値は、T1 群で 17.3 カ月、T3 群で 15.5 カ月、T10 群で 19.7 カ月であった。初回診断時及び試験組入れ時ともに、各群の患者の疾患は主にステージ IV であった。腫瘍組織学的な特性に大きな群間差は認められなかった。

表 68　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)
Age (years)			
n	56	34	9
Mean (SD)	65.7 (8.1)	64.2 (12.2)	63.7 (7.3)
Median	67.0	67.0	65.0
(Min, Max)	(43, 78)	(22, 86)	(54, 77)
< 50	3 (5.4%)	4 (11.8%)	0 (0.0%)
≥ 50 to < 65	13 (23.2%)	10 (29.4%)	4 (44.4%)
≥ 65 to < 75	34 (60.7%)	16 (47.1%)	4 (44.4%)
≥ 75	6 (10.7%)	4 (11.8%)	1 (11.1%)
< 65	16 (28.6%)	14 (41.2%)	4 (44.4%)
≥ 65	40 (71.4%)	20 (58.8%)	5 (55.6%)
Sex			
n	56	34	9

表 68　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)
Female	28 (50.0%)	12 (35.3%)	5 (55.6%)
Male	28 (50.0%)	22 (64.7%)	4 (44.4%)
Race [a]			
n	56	34	9
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	2 (3.6%)	3 (8.8%)	0 (0.0%)
Black or African American	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Native Hawaiian or Other Pacific	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
White	53 (94.6%)	30 (88.2%)	9 (100%)
Other	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
Ethnicity			
n	56	34	9
Hispanic or Latino	2 (3.6%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
Not Hispanic or Latino	54 (96.4%)	33 (97.1%)	9 (100%)
Weight (kg)			
n	56	34	9
Mean (SD)	72.20 (16.51)	74.67 (14.31)	76.57 (22.34)
Median	69.35	75.20	71.60
(Min, Max)	(35.5, 104.6)	(52.5, 100.7)	(52.0, 113.1)
Height (cm)			
n	56	34	9
Mean (SD)	167.21 (8.50)	167.71 (10.28)	169.07 (10.43)
Median	167.30	168.80	170.60
(Min, Max)	(154.9, 190.5)	(151.0, 193.0)	(154.9, 182.9)
ECOG status			
n	56	34	9
0	21 (37.5%)	11 (32.4%)	1 (11.1%)
1	35 (62.5%)	23 (67.6%)	8 (88.9%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Smoking history			
n	56	34	9
Current smoker	2 (3.6%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)
Former smoker	47 (83.9%)	24 (70.6%)	8 (88.9%)
Never smoked	7 (12.5%)	8 (23.5%)	1 (11.1%)
Number of packs/year			
n	46	24	8
Mean (SD)	42.2 (29.6)	41.7 (20.4)	40.1 (18.0)
Median	33.0	40.0	40.0

表 68　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)
(Min, Max)	(2, 140)	(6, 104)	(18, 60)
≤ 10 pack years	6 (13.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)
> 10 pack years	40 (87.0%)	23 (95.8%)	8 (100%)

D10-20 = durvalumab 10-20 mg/kg; D15 = durvalumab 15 mg/kg; DCO = data cutoff; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; 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.

[a] Each race category counts subjects who selected only that category.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.1-2 から引用

表 69　トレメリムマブの用量別のベースライン時の疾患特性（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)
Time from initial diagnosis to study entry (months)			
n	56	34	9
Mean (SD)	24.46 (22.42)	27.10 (28.62)	26.92 (23.83)
Median	17.31	15.51	19.71
(Min, Max)	(1.3, 127.9)	(1.1, 128.2)	(3.9, 81.7)
Stage at initial diagnosis			
0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
I	2 (3.6%)	4 (11.8%)	1 (11.1%)
II	2 (3.6%)	4 (11.8%)	1 (11.1%)
IIIa	5 (8.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
IIIb	5 (8.9%)	2 (5.9%)	1 (11.1%)
IV	41 (73.2%)	22 (64.7%)	6 (66.7%)
Unknown	1 (1.8%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)
Stage at study entry			
I	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
II	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
IIIa	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
IIIb	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
IV	54 (96.4%)	34 (100%)	9 (100%)
Histology			
Non-squamous	49 (87.5%)	32 (94.1%)	9 (100%)
Squamous	7 (12.5%)	2 (5.9%)	0 (0.0%)

表 69　トレメリムマブの用量別のベースライン時の疾患特性（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)
EGFR mutation positive	9 (16.1%)	3 (8.8%)	2 (22.2%)
ALK rearrangement positive	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
KRAS mutation positive	5 (8.9%)	8 (23.5%)	3 (33.3%)

ALK = anaplastic lymphoma kinase; D10-20 = durvalumab 10-20 mg/kg; D15 = durvalumab 15 mg/kg; EGFR = epidermal growth factor receptor; KRAS = Kirsten rat sarcoma; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; 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 11.2.2.1-2 から引用

2.7.6.2.5.2.2.2　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 70 に、ベースライン時の疾患特性を表 71 に示す。

規模拡大期（As-treated 集団）277 例の年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：35～87 歳）であり、患者は主に男性が 59.2%、白人が 70.7%、非ヒスパニック／ラテン系（94.4%）であった。患者のほとんどは元喫煙者（72.5%）及び 1 日 10 箱を超える喫煙歴を有する患者（85.7%）であった。患者のベースライン ECOG スコアは主に 0（28.5%）又は 1（71.1%）であった。

規模拡大期（As-treated 集団）277 例の初回診断時から試験組入れ時までの期間の中央値は 9.2 カ月（範囲：0.8～183.8 カ月）であり、患者の疾患は主にステージ IV（初回診断時 69.3%、試験組入れ時 94.2%）であった。規模拡大期全体で、非扁平上皮 NSCLC が 94.6%であり、肝疾患が 16.2%、副腎疾患が 17.3%の患者に認められた。また、KRAS 変異は 22.4%の患者に認められた。ALK 再配列は認められず、EGFR 変異は 3 例（1.1%）に認められた。試験組入れ時、ほとんどの患者（80.5%）に中枢神経系転移は認められなかった。

A 群

A 群（As-treated 集団）45 例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。

人口統計学的特性及び基準値の特性は全体的に、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同様であったが、女性の割合は、PD-L1 高発現グループ（女性 61.1%、男性 38.9%）の方が PD-L1 低発現／陰性グループ（女性 40.0%、男性 60.0%）よりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_4.4.1 参照）。

A 群（As-treated 集団）45 例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 カ月、規模拡大期全体 9.2 カ月；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。

組織学的分類以外では、ベースライン時の疾患特性は PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同様であったが、PD-L1 高発現グループでは非扁平上皮 NSCLC 患者と扁平上皮 NSCLC 患者が同数（9/18 例、各 50.0%）であったのに対し、PD-L1 低発現／陰性グループで

は非扁平上皮 NSCLC 患者が 92.0%（23/25 例）、扁平上皮 NSCLC 患者が 8.0%（2/25 例）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_5.1.4.1 参照）。

B 群（同時併用投与）

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）19 例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。

人口統計学的特性及び基準値の特性は全体的に、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同様であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_4.5.1 参照）。

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）19 例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。

ベースライン時の疾患特性に PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループでばらつきがみられたが、その理由は患者数が少なかったためと考えられる（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_5.1.5.1 参照）。

B 群（逐次併用投与）

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）213 例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。

人口統計学的特性及び基準値の特性は PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同様であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_4.6.1 参照）。

B 群（逐次併用投与）（As-treated 集団）213 例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。

ベースライン時の疾患特性は PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同様であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_5.1.6.1 参照）。

表 70　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-administration (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W (N = 277)
Age (years)				
n	45	19	213	277
Mean (SD)	68.4 (8.3)	62.8 (10.5)	61.2 (10.4)	62.5 (10.4)
Median	68.0	66.0	61.0	63.0
(Min, Max)	(47, 87)	(37, 78)	(35, 81)	(35, 87)
< 50	1 (2.2%)	2 (10.5%)	28 (13.1%)	31 (11.2%)
≥ 50 to < 65	10 (22.2%)	7 (36.8%)	98 (46.0%)	115 (41.5%)
≥ 65 to < 75	25 (55.6%)	9 (47.4%)	69 (32.4%)	103 (37.2%)
≥ 75	9 (20.0%)	1 (5.3%)	18 (8.5%)	28 (10.1%)
< 65	11 (24.4%)	9 (47.4%)	126 (59.2%)	146 (52.7%)
≥ 65	34 (75.6%)	10 (52.6%)	87 (40.8%)	131 (47.3%)
Sex				
n	45	19	213	277
Female	21 (46.7%)	12 (63.2%)	80 (37.6%)	113 (40.8%)
Male	24 (53.3%)	7 (36.8%)	133 (62.4%)	164 (59.2%)
Race [a]				
n	45	19	206	270
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	2 (4.4%)	0 (0.0%)	64 (31.1%)	66 (24.4%)
Black or African American	1 (2.2%)	1 (5.3%)	2 (1.0%)	4 (1.5%)
Native Hawaiian or Other Pacific	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
White	42 (93.3%)	17 (89.5%)	132 (64.1%)	191 (70.7%)
Other	0 (0.0%)	1 (5.3%)	7 (3.4%)	8 (3.0%)
Ethnicity				
n	45	18	206	269
Hispanic or Latino	2 (4.4%)	1 (5.6%)	12 (5.8%)	15 (5.6%)
Not Hispanic or Latino	43 (95.6%)	17 (94.4%)	194 (94.2%)	254 (94.4%)
Weight (kg)				
n	45	19	213	277
Mean (SD)	73.29 (15.20)	77.18 (15.91)	71.01 (15.71)	71.80 (15.67)
Median	74.10	77.30	69.00	70.10
(Min, Max)	(45.6, 99.1)	(46.9, 107.2)	(38.0, 125.1)	(38.0, 125.1)
Height (cm)				
n	45	19	212	276
Mean (SD)	168.70 (10.00)	168.44 (7.73)	169.59 (22.55)	169.37 (20.26)

表 70　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-administration (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W (N = 277)
Median	169.00	170.00	168.55	168.90
(Min, Max)	(142.2, 186.0)	(153.0, 181.4)	(139.4, 461.5 [b])	(139.4, 461.5 [b])
ECOG status				
n	45	19	213	277
0	11 (24.4%)	7 (36.8%)	61 (28.6%)	79 (28.5%)
1	34 (75.6%)	12 (63.2%)	151 (70.9%)	197 (71.1%)
2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
Smoking history				
n	45	19	212	276
Current smoker	6 (13.3%)	2 (10.5%)	23 (10.8%)	31 (11.2%)
Former smoker	34 (75.6%)	16 (84.2%)	150 (70.8%)	200 (72.5%)
Never smoked	5 (11.1%)	1 (5.3%)	39 (18.4%)	45 (16.3%)
Number of packs/year				
n	40	17	167	224
Mean (SD)	37.0 (29.6)	31.6 (28.9)	34.6 (22.7)	34.8 (24.5)
Median	30.0	30.0	30.0	30.0
(Min, Max)	(1, 126)	(1, 88)	(0, 105)	(0, 126)
≤ 10 pack years	7 (17.5%)	7 (41.2%)	18 (10.8%)	32 (14.3%)
> 10 pack years	33 (82.5%)	10 (58.8%)	149 (89.2%)	192 (85.7%)

D20 = durvalumab 20 mg/kg; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; T1 = tremelimumab 1 mg/kg.

[a] Each race category counts subjects who selected only that category.

[b] Height for SID 2001681642 is being queried.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.2-1 から引用

表 71　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)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W (N = 277)
Time from initial diagnosis to study entry (months)				
n	45	19	213	277
Mean (SD)	10.73 (16.96)	32.03 (47.03)	14.83 (15.78)	15.34 (20.11)
Median	2.63	13.17	9.49	9.20
(Min, Max)	(0.8, 67.0)	(3.8, 183.8)	(2.0, 124.4)	(0.8, 183.8)
Stage at initial diagnosis				
0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
I	4 (8.9%)	2 (10.5%)	7 (3.3%)	13 (4.7%)
II	2 (4.4%)	1 (5.3%)	15 (7.0%)	18 (6.5%)
IIIa	3 (6.7%)	3 (15.8%)	21 (9.9%)	27 (9.7%)
IIIb	1 (2.2%)	0 (0.0%)	24 (11.3%)	25 (9.0%)
IV	35 (77.8%)	13 (68.4%)	144 (67.6%)	192 (69.3%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (0.7%)
Stage at study entry				
I	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%)
IIIa	1 (2.3%)	1 (5.3%)	6 (2.8%)	8 (2.9%)
IIIb	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (3.8%)	8 (2.9%)
IV	43 (97.7%)	18 (94.7%)	199 (93.4%)	260 (94.2%)
Missing	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Histology				
Non-squamous	33 (73.3%)	17 (89.5%)	212 (99.5%)	262 (94.6%)
Squamous	12 (26.7%)	2 (10.5%)	1 (0.5%)	15 (5.4%)
EGFR mutation positive	2 (4.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	3 (1.1%)
ALK rearrangement positive	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
KRAS mutation positive	9 (20.0%)	9 (47.4%)	44 (20.7%)	62 (22.4%)
Site of disease at baseline per investigator				
Liver	7 (15.6%)	5 (26.3%)	33 (15.5%)	45 (16.2%)
Adrenal	6 (13.3%)	4 (21.1%)	38 (17.8%)	48 (17.3%)
CNS metastasis at study entry				
Yes	4 (8.9%)	3 (15.8%)	47 (22.1%)	54 (19.5%)
No	41 (91.1%)	16 (84.2%)	166 (77.9%)	223 (80.5%)

ALK = anaplastic lymphoma kinase; CNS = central nervous system; D20 = durvalumab 20 mg/kg; EGFR = epidermal growth factor receptor; KRAS = Kirsten rat sarcoma; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; Q4W = every 4 weeks; SD = standard deviation; T1 = tremelimumab 1 mg/kg

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.2.2.2-1 から引用

2.7.6.2.5.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.5.2.3.1 主要評価項目

2.7.6.2.5.2.3.1.1 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における RECIST v1.1 を用いた BICR に基づく客観的腫瘍縮小効果（OR）

規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における RECIST v1.1 を用いた BICR に基づく OR を表 72 に示す。

規模拡大期 B 群（逐次併用投与）（BICR に基づく測定可能病変集団）207 例では、RECIST v1.1 を用いた BICR に基づく ORR は 14.5%（30/207 例、95%CI：10.0～20.0%）であった。ORR は PD-L1 高発現グループ（19/56 例、33.9%、95%CI：21.8～47.8%）の方が PD-L1 低発現／陰性グループ（9/132 例、6.8%、95%CI：3.2～12.5%）よりも高かった。

表 72 規模拡大期 B 群（逐次併用投与）における RECIST v1.1 を用いた BICR に基づく客観的腫瘍縮小効果（OR）（D4190C00006 試験、用量漸増期、BICR に基づく測定可能病変集団）

Parameter	Total (N = 207)	PD-L1 High (N = 56)	PD-L1 Low/Neg (N = 132)	PD-L1 Unknown (N = 19)
ORR, n (%)	30 (14.5%)	19 (33.9%)	9 (6.8%)	2 (10.5%)
(95% CI)	(10.0% - 20.0%)	(21.8% - 47.8%)	(3.2% - 12.5%)	(1.3% - 33.1%)
Best overall response, n (%)				
CR	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PR	30 (14.5%)	19 (33.9%)	9 (6.8%)	2 (10.5%)
SD	73 (35.3%)	16 (28.6%)	49 (37.1%)	8 (42.1%)
Unconfirmed PR	7 (3.4%)	1 (1.8%)	4 (3.0%)	2 (10.5%)
PD	84 (40.6%)	16 (28.6%)	61 (46.2%)	7 (36.8%)
Not evaluable	20 (9.7%)	5 (8.9%)	13 (9.8%)	2 (10.5%)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of subjects; Neg = negative; ORR = objective response rate; PD-L1 = programmed cell death ligand-1; PD = progressive disease; PR = partial response; RECIST v1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; SD = stable disease; TC = tumor cell.
Notes: PD-L1 high was defined as TC ≥ 25%; PD-L1 low/neg was defined as TC < 25%.
D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.1.1.1-1 から引用

2.7.6.2.5.2.3.2 副次評価項目

2.7.6.2.5.2.3.2.1 用量漸増期

治験担当医師評価による客観的腫瘍縮小効果（OR）

用量漸増期（治験担当医師評価に基づく FAS）102 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく ORR は 16.7%（17/102 例、95% CI：10.0～25.3%）であった。トレメリムマブ用量が最も低い D3 Q4W + T1 群及び D10 Q4W + T1 群では OR は認められなかった。デュルバルマブのレジメンが 10 mg/kg Q2W 又は 15～20 mg/kg Q4W のとき、すべてのトレメリムマブ用量と

の併用で OR は認められたが、デュルバルマブの用法又は用量による ORR への明らかな影響は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.1.1-1 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）では、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 例の完全奏効（CR）は、いずれも T1 群（D15 Q4W + T1 群及び D20 Q4W + T1 群）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.1.1-1 及び表 11.4.1.2.1.1-2 参照）。

治験担当医師評価に基づく ORR は、PD-L1 高発現グループでは 28.0%（7/25 例、95% CI：12.1～49.4%）、PD-L1 低発現／陰性グループでは 14.0%（8/57 例、95% CI：6.3～25.8%）の患者に認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_7.2.9.2 参照）。

奏効までの期間及び奏効期間

用量漸増期（治験担当医師評価に基づく FAS）102 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当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 26.3（範囲：0.5～40.1 カ月）の追跡期間では奏効期間の中央値は未到達であった。奏効例のうち、奏効期間が 16 週以上であった割合は 82.4%（14/17 例）、24 週以上は 58.8%（10/17 例）であった。データカットオフ時点では、奏効例の 76.5%（13/17 例）で奏効が持続していた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.1.2-1 及び表 14.1_2.2.1.1 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）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 77.8%、T3 群 71.4%）（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.1.2-2 参照）。

用量漸増期における RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく奏効までの期間は、PD-L1 高発現グループ及び PD-L1 低発現／陰性グループで同程度であり、両グループで奏効の持続が認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　図 11.4.1.2.1.2-1 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）

用量漸増期における RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価により、PD-L1 高発現グループ及び PD-L1 低発現／陰性グループで腫瘍縮小が認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　図 11.4.1.2.1.3-1 参照）。

用量漸増期（治験担当医師評価に基づく FAS）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）で治験担当医師評価に基づく標的病変が認められた。RECIST v1.1 を用いて評価した腫瘍縮小は、D3 Q4W + T1 群以外のすべての用量別投与群で認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.9.2 参照及び一覧表 16.2_6.3.2）。

ベースラインの疾病状況を表す代用マーカーとして、RECIST v1.1 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（治験担当医師評価に基づく FAS）102 例では、治験担当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。治験担当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、–3.0%（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_6.2.9.2 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した用量漸増期の 3 投与群（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）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–2.4%、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_6.2.2.2 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

用量漸増期（治験担当医師評価に基づく FAS）102 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく病勢コントロール率（DCR）は 47.1%（48/102 例、95% CI：37.1～57.2%）であり、16 週以上の DCR は 40.2%（41/102 例）、24 週以上の DCR は 33.3%（34/102 例）であった。D3 Q4W + T1 群以外のすべての用量別投与群で DC が認められたが、デュルバルマブの用法又は用量による DCR への明らかな影響は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.1.4-1 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）では、DCR の範囲は 50.0%（T1 群［28/56 例］及び T3 群［17/34 例］）～33.3%（T10 群［3/9 例］）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 11.4.1.2.1.4-2 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

用量漸増期（As-treated 集団）102 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく PFS の中央値は、2.6 カ月（95% CI：1.7～4.8 カ月）であった。デュルバルマブの用法又は用量による PFS への明らかな影響は認められなかった。また、無増悪生存率は、6 カ月時点で 33.4%、9 カ月時点で 24.2%、12 カ月時点で 17.3%、18 カ月時点で 14.2%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.1.5-1 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）では、PFS の中央値は T1 群で 2.8 カ月、T3 群で 4.6 カ月、T10 群で 1.6 カ月であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.1.5-2 参照）。

RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく PFS の中央値は、PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも長く、無増悪生存率は 18 か月間にわたり PD-L1 高発現グループの方が高い傾向にあった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　図 11.4.1.2.1.5-1 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 26.3 カ月（範囲：0.5～40.1 カ月）の追跡期間で、用量漸増期（As-treated 集団）102 例の OS の中央値は 13.6 カ月であった（95% CI：8.7～21.6 カ月）。また、全生存率は、6 カ月時点で 69.6%、9 カ月時点で 58.5%、12 カ月時点で 51.9%、18 カ月時点で 42.6%であった。デュルバルマブの用法又は用量による OS 又は全生存率への明らかな影響は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.1.6-1 及び表 14.1_2.2.1.1 参照）。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）では、OS の中央値は T1 群で 11.8 カ月、T3 群で 16.7 カ月、T10 群で 10.3 カ月であった。6 カ月時点、9 カ月時点、12 カ月時点及び 18 カ月時点の全生存率は投与群間で差がみられたが、患者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 11.4.1.2.1.6-2 参照）。

用量漸増期（As-treated 集団）における OS は、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同程度であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　図 11.4.1.2.1.6-1 参照）。

2.7.6.2.5.2.3.2.2 規模拡大期 A 群

治験担当医師評価に基づく客観的腫瘍縮小効果（OR）

A 群（治験担当医師評価に基づく FAS）45 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく ORR は 15.6%（7/45 例、95%CI：6.5～29.5%）であった。ORR は PD-L1 高発現グループ（16.7%、3/18 例、95%CI：3.6～41.4%）及び PD-L1 低発現／陰性グループ（12.0%、3/25 例、95%CI：2.5～31.2%）の両方で認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.2.1-1 参照）。

奏効までの期間及び奏効期間

A 群（治験担当医師評価に基づく FAS）45 例では、治験担当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。また、As-treated 集団における解析では、奏効までの期間は PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同程度であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.2.2-1 及び図 11.4.1.2.2.2-1 参照）。

中央値 14.6 カ月（範囲：0.4～22.1 カ月）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%（6/7 例）、24 週以上は 71.4%（5/7 例）であった。データカットオフ時点で、奏効例の 42.9%（3/7 例）で奏効が持続していた。PD-L1 の発現状況によって、治験担当医師評価に基づく奏効持続の割合に差が認められたが、奏効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 11.4.1.2.2.2-1、表 14.1_2.2.4.1 及び図 14.2_3.3.4.1.2 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（治験担当医師評価に基づく FAS）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）で治験担当医師評価に基づく標的病変が認められた。RECIST v1.1 を用いて評価された腫瘍縮小は、PD-L1 高発現グループ及び PD-L1 低発現／陰性グループの両方で認められた。（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.4.2 及び一覧表 16.2_6.3.2 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 v1.1 を用いて評価した標的病変の直径の合計を用いた。A 群（治験担当医師評価に基づく FAS）では、治験担当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：–70.1～45.0%）であった。ベースラインからの最大変化率の中央値は、PD-L1 高発現グループ（–14.3%、範囲：–60.0～45.0%）の方が PD-L1 低発現／陰性グループ（0.0%、範囲：–70.1～35.3%）よりも大きかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.4.2 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

A 群（治験担当医師評価に基づく FAS）45 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく 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%（21/45 例）、24 週以上の DCR は 31.1%（14/45 例）であった。PD-L1 発現状況別では、DCR 及び 16 週以上の DCR は、PD-L1 低発現／陰性グループの方が PD-L1 高発現グループよりもわずかに高かった。このことは、PD-L1 低発現／陰性グループの方が PD-L1 高発現グループよりも安定（SD）であった患者（安定［SD］であった期間の中央値は 18.4 週間）の割合が高かったことを反映している。24 週以上の DCR は、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同程度であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.2.4-1 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

A 群（As-treated 集団）45 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく PFS の中央値は 3.5 カ月（95% CI：1.8～7.2 カ月）であった。無増悪生存率は、6 カ月時点で 38.8%、9 カ月時点で 21.7%、12 カ月時点で 7.2%であった。PFS の中央値及び 9 カ月時点までの無増悪生存率は、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同程度であった。12 カ月時点では、PD-L1 低発現／陰性グループで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 11.4.1.2.2.5-1 及び図 11.4.1.2.2.5-1 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 14.6 カ月の追跡期間（範囲：0.4～22.1 カ月）では、A 群（As-treated 集団）45 例の OS の中央値は未到達であった（過半数が生存）（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.4.1、表 11.4.1.2.2.6-1 及び図 11.4.1.2.2.6-1 参照）。

また、全生存率は、6 カ月時点で 83.6%、9 カ月時点で 72.9%、12 カ月時点で 72.9%であり、PD-L1 の発現状況別では各時点で PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも高かった。

2.7.6.2.5.2.3.2.3　規模拡大期 B 群（同時併用投与）

治験担当医師評価に基づく客観的腫瘍縮小効果（OR）

B 群（同時併用投与）（治験担当医師評価に基づく FAS）19 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく OR は認められなかった。最良総合効果は、安定（SD）が 47.4%（9/19 例）に認められ、これらの患者には PD-L1 高発現グループの 2 例（2/4 例、50.0%）及び PD-L1 低発現／陰性グループの 4 例（4/10 例、40.0%）が含まれていた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3.1-1）。

奏効までの期間及び奏効期間

B 群（同時併用投与）（治験担当医師評価に基づく FAS）19 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく 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）

B 群（同時併用投与）（治験担当医師評価に基づく FAS）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）で治験担当医師評価に基づく標的病変が認められた。ベースライン時点及びベースライン後に評価された患者数は少なかったが、PD-L1 高発現グループ及び PD-L1 低発現／陰性グループの両方で RECIST v1.1 を用いて評価された腫瘍縮小が認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.2.4.2 及び一覧表 16.2_6.3.2 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 v1.1 を用いて評価した標的病変の直径の合計を用いた。B 群（同時併用投与）（治験担当医師評価に基づく FAS）19 例では、治験担当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_6.2.5.2 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

B 群（同時併用投与）（治験担当医師評価に基づく FAS）19 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく OR は認められなかったため、安定（SD）を示した患者数を基に DCR を算出した。DCR は 47.4%（9/19 例、95% CI：24.4～71.1%）であり、16 週時点での DCR は

31.6%（6/19 例）、24 週時点での DCR は 15.8%（3/19 例）であった。PD-L1 高発現グループ及び PD-L1 低発現／陰性グループで安定（SD）が認められたが、両グループの患者数が少なかったため比較困難であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3.1-1 及び表 11.4.1.2.3.4-1 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）19 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく PFS の中央値は、2.8 カ月（95% CI：1.6～4.7 カ月）であった。PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループの間で PFS の中央値に差が認められたが、各グループの患者数が少なく（特に PD-L1 高発現グループ）比較困難であった。B 群（同時併用投与）では、6 カ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 11.4.1.2.3.5-1 及び図 11.4.1.2.3.5-1 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 16.9 カ月の追跡期間（範囲：1.6～18.8 カ月）で、B 群（同時併用投与）（As-treated 集団）19 例の OS の中央値は 7.6 カ月であった（95% CI：4.4 カ月～推定不能）。また、全生存率は、6 カ月時点で 56.1%、9 カ月時点で 38.5%、12 カ月時点で 38.5%であり、PD-L1 発現状況別では、各時点で PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.3.6-1、表 14.1_2.2.5.1 及び図 11.4.1.2.3.6-1 参照）。

2.7.6.2.5.2.3.2.4　規模拡大期 B 群（逐次併用投与）

治験担当医師評価に基づく客観的腫瘍縮小効果（OR）

B 群（逐次併用投与）（治験担当医師評価に基づく測定可能病変集団）213 例では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく ORR は 15.0%（32/213 例、95% CI：10.5～20.5%）であった。ORR は PD-L1 高発現グループ（35.1%、20/57 例、95% CI：22.9～48.9%）の方が PD-L1 低発現／陰性グループ（6.6%、9/136 例、95% CI：3.1～12.2%）よりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.1-1 参照）。

客観的腫瘍縮小効果（OR）の BICR と治験担当医師評価の一致

B 群（逐次併用投与）における RECIST v1.1 を用いた BICR に基づく OR については 2.7.6.2.5.2.3.1.1 項で述べた。

B 群（逐次併用投与）では、治験担当医師評価に基づく OR と BICR に基づく OR が 92.5%一致した。一致率は、PD-L1 低発現／陰性グループ（95.6%、130/136 例）の方が PD-L1 高発現グループ（84.2%、48/57 例）よりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.2-1 及び表 11.4.1.2.4.2-2 参照）。

奏効までの期間及び奏効期間

B 群（逐次併用投与）（BICR に基づく測定可能病変集団）207 例では、BICR に基づく奏効までの期間の中央値は 7.2 週（範囲：5.1～22.9 週）であり、奏効までの期間は PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで同程度であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.3-1 及び図 11.4.1.2.4.3-2 参照）。

中央値 6.0 カ月（範囲：0.5～13.3 カ月）の追跡期間後の奏効期間の中央値は未到達であった。データが限られていたが、奏効期間が 16 週以上又は 24 週以上であった奏効例の割合は、PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも高かった。データカットオフ時点で、

奏効例の 83.3%（25/30 例）で奏効が持続しており、奏効持続の割合は PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.1_2.2.6.1、図 11.4.1.2.4.3-1 及び図 11.4.1.2.4.3-2 参照）。

B 群（逐次併用投与）における奏効までの期間及び奏効期間は、治験担当医師評価に基づく評価と BICR に基づく評価で同程度であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.3-1 及び表 14.2_1.2.6.5 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）（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した As-treated 集団）201 例のうち 186 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 v1.1 を用いた BICR に基づく標的病変が認められた。BICR に基づく腫瘍縮小は PD-L1 高発現グループ及び PD-L1 低発現／陰性グループで認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.1.6.4 及び一覧表 16.2_6.3.1 参照）。

B 群（逐次併用投与）201 例では、BICR 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：12.6～254.7 mm）で、BICR 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–2.7%（範囲：–85.3～157.1%）であった。BICR 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、PD-L1 高発現グループ（–24.0%、範囲：–85.3～157.1%）の方が PD-L1 低発現／陰性グループ（1.7%、範囲：–80.3～135.1%）よりも大きかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_6.1.6.4 参照）。

病勢コントロール率（DCR）

B 群（逐次併用投与）（BICR に基づく測定可能病変集団）207 例では、RECIST v1.1 を用いた BICR に基づく DCR は 49.8%（103/207 例、95% CI：42.8～56.8%）であった。16 週以上の DCR は 44.9%（93/207 例）、24 週以上の DCR は 25.6%（53/207 例）であった。PD-L1 発現状況別では、DCR、16 週以上の DCR 及び 24 週以上の DCR は PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.5-1 参照）。

B 群（逐次併用投与）で DCR は、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく評価と BICR に基づく評価で同程度であった。治験担当医師評価に基づく DCR は 54.9%（117/213 例、95% CI：48.0～61.7%）であった。また、16 週以上の DCR は 49.8%（106/213 例）、24 週以上の DCR は 26.3%（56/213 例）であった。PD-L1 発現状況別では、DCR、16 週以上の DCR 及び 24 週以上の DCR は PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.5-2 参照）。

無増悪生存期間（PFS）

B 群（逐次併用投与）（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した As-treated 集団）213 例では、RECIST v1.1 を用いた BICR に基づく PFS の中央値は 3.4 カ月（95% CI：1.7～3.5 カ月）であった。また、無増悪生存率は 6 カ月時点で 25.8%であった。PD-L1 発現状況別では、PFS の中央値及び 6 カ月時点の無増悪生存率は、PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも大きかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.6-1 及び図 11.4.1.2.4.6-1 参照）。

B 群（逐次併用投与）（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した As-treated 集団）では、RECIST v1.1 を用いた治験担当医師評価に基づく PFS の中央値は 3.5 カ月（95% CI：1.8～3.6 カ月）であり、BICR に基づき評価した PFS と同程度であった。また、治験担当医師評価に基づき評価した無増悪生存率は、6 カ月時点で 27.4%であった。PD-L1 発現状況

別では、PFS の中央値及び 6 カ月時点の無増悪生存率は、PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも大きかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.6-2 参照）。

全生存期間（OS）

中央値 6.0 カ月の追跡期間（範囲：0.5～13.3 カ月）では、B 群（逐次併用投与）（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した As-treated 集団）213 例の OS の中央値は未到達であった。また、全生存率は、6 カ月時点で 68.0%であり、PD-L1 の発現状況別では、PD-L1 高発現グループの方が PD-L1 低発現／陰性グループよりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.1.2.4.7-1、表 14.1_2.2.6.1 及び図 11.4.1.2.4.7-1 参照）。

2.7.6.2.5.2.4　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 11.4.4.1-1 及び表 11.4.4.1-2 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 11.4.4.1-1 及び表 11.4.4.1-2 参照）。

2.7.6.2.5.2.5　免疫原性の結果

データカットオフ時点で、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 184 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 保有率（時期を問わず ADA を保有している患者の割合）又は発現率（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）と投与群（規模拡大期 A、B［同時併用投与］及び B［逐次併用投与］群）との間に明らかな関連性は認められなかった。しかし、用量漸増期の 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。規模拡大期の ADA 保有率は 7.1%（7/99 例）、ADA 発現率は 2.0%（2/99 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いなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.4.2-1、表 14.2_8.4.1.1 及び表 14.2_8.4.1.2 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 保有率又は発現率と投与群（規模拡大期 A、B［同時併用投与］及び B［逐次併用投与］群）との間に明らかな関連性は認められなかった。しかし、用量漸増期の 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。規模拡大期の ADA 保有率は 6.3%（6/95 例）、ADA 発現率は 5.3%（5/95 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 5.3%（5/95 例）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 11.4.4.2-2、表 14.2_8.4.2.1 及び表 14.2_8.4.2.2 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

治験薬投与によりデュルバルマブ及び／又はトレメリムマブに対する ADA が発現した 7 例でみられた重篤な有害事象は、既知の有害事象プロファイル又は疾患進行と一致していた。ADA 発現率は低かったが、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　一覧表 16.2_6.7.4.1、一覧表 16.2_6.7.4.2 及び一覧表 16.2_7.4 参照）。

ADA の有効性への影響

治験薬投与により発現した ADA の発現患者数が少なかったため（デュルバルマブ 2 例、トレメリムマブ 5 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。また、ADA 反応は一時的であった（2 例はトレメリムマブに対する ADA が一時的に陽性であり、5 例は継続的な ADA 反応を示したが、そのうちベースライン後の検査で 2 回以上［16 週間以上の間隔］にわたり陽性であった患者はいなかった）（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.2_8.7.1、表 14.2_8.7.2、表 14.2_8.7.3 及び表 14.2_8.7.4 参照）。

2.7.6.2.5.2.6　安全性の結果

2.7.6.2.5.2.6.1　曝露状況

2.7.6.2.5.2.6.1.1　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）102 例では、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 12.1.1.1-1 参照）。

トレメリムマブの曝露状況

用量漸増期（As-treated 集団）102 例では、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 59.8%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 12.1.2.1-1 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

デュルバルマブの曝露状況

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）では、トレメリムマブの曝露量増加に伴い、デュルバルマブの投与期間が短くなる傾向がみられた。デュルバルマブの投与期間の中央値は T1 群で 14.3 週（範囲：2.0～58.1 週）、T3 群で 12.0 週（範囲：4.0～60.1 週）、T10 群で 10.1 週（範囲：4.0～41.9 週）であり、投与回数の中央値は、T1 群で 4.0 回（範囲：1.0～26.0 回）、T3 群で 3.0 回（範囲：1.0～20.0 回）、T10 群で 2.0 回（範囲：1.0～7.0 回）であった。相対用量強度の中央値は 3 群とも 100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_1.1.1.2.1 参照）。

トレメリムマブの曝露状況

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）では、トレメリムマブの曝露量増加に伴い、トレメリムマブの投与期間が短くなる傾向がみられた。トレメリムマブの投与期間の中央値は T1 群で 14.3 週（範囲：2.0～66.1 週）、T3 群で 12.0 週（範囲：4.0～60.1 週）、T10 群で 10.1 週（範囲：4.0～41.9 週）であり、投与回数の中央値は、T1 群で 3.0 回（範囲：1.0～26.0 回）、T3 群で 3.0 回（範囲：1.0～9.0 回）、T10 群で 2.0 回（範囲：1.0～7.0 回）であった。相対用量強度の中央値は 3 群とも 100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_1.1.2.2.1 参照）。

2.7.6.2.5.2.6.1.2　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）277 例では、デュルバルマブの曝露期間の中央値は 16.0 週（範囲：1.3～55.1 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 46.9%であった。投与回数の中央値は 4.0 回（範囲：1.0～13.0 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 12.1.1.2-1 参照）。

規模拡大期の各群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例及び B 群［逐次併用投与］213 例）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 3 群とも 100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.1.1.2-1 参照）。

PD-L1 発現状況別では、A 群の曝露期間、投与回数及び相対用量強度の各中央値は、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループでほとんど変わらなかった。B 群（同時併用投与）では、患者数が少なかったため結論を得るに至らなかったが、B 群（逐次併用投与）での曝露期間の中央値は、PD-L1 高発現グループで 20.0 週、PD-L1 低発現／陰性グループで 13.4 週であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_1.1.1.4.1、表 14.3.1_1.1.1.5.1 及び表 14.3.1_1.1.1.6.1 参照）。

トレメリムマブの曝露状況

規模拡大期（As-treated 集団）277 例では、トレメリムマブの曝露期間の中央値は 15.6 週（範囲：1.3～20.4 週）であり、患者の半数以上（55.2%）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 12.1.2.2-1 参照）。

規模拡大期の各群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例及び B 群［逐次併用投与］213 例）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）では他群に比べ短かった。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 3 群とも 100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.1.2.2-1 参照）。

PD-L1 発現状況別では、A 群の曝露期間の中央値は、PD-L1 低発現／陰性グループ（15.6 週）の方が PD-L1 高発現グループ（12.0 週）よりも長かったが、投与回数及び相対用量強度の中央値は両群で同程度であった。B 群（同時併用投与）では、曝露期間、投与回数及び相対用量強度の各中央値は、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループでほとんど変わらなかった。B 群（逐次併用投与）では、曝露期間の中央値は PD-L1 高発現グループ（16.0 週）の方が PD-L1 低発現／陰性グループ（12.0 週）よりも長く、投与回数の中央値は両群で同程度であり、相対用量強度の中央値は両群とも 100%であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.3.1_1.1.2.1.1、表 14.3.1_1.1.2.4.1、表 14.3.1_1.1.2.5.1 及び表 14.3.1_1.1.2.6.1 参照）。

2.7.6.2.5.2.6.2　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。

2.7.6.2.5.2.6.2.1　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 12.3.1.3.2-1 及び一覧表 16.2_7.12 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・用量を選択した。

有害事象の分類

用量漸増期における有害事象の分類別発現例数を表 73 に示す。

用量漸増期（As-treated 集団）では、全 102 例に有害事象が発現した。

発現率が高かった有害事象（発現率 15%以上）は、下痢 45 例（44.1%）、疲労 38 例（37.3%）、悪心 28 例（27.5%）、呼吸困難 26 例（25.5%）、そう痒症 26 例（25.5%）、発疹 22 例（21.6%）、食欲減退 22 例（21.6%）、貧血 20 例（19.6%）、発熱 20 例（19.6%）、アミラーゼ増加 20 例（19.6%）、咳嗽 18 例（17.6%）、嘔吐 16 例（15.7%）及びリパーゼ増加 15 例（14.7%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.1.1-1 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 で発現率の高かった有害事象（発現率 5%以上）は、下痢 14 例（13.7%）、大腸炎 9 例（8.8%）、リパーゼ増

加 9 例（8.8%）、アミラーゼ増加 7 例（6.9%）、呼吸困難 6 例（5.9%）、貧血 5 例（4.9%）、脱水 5 例（4.9%）、高血糖 5 例（4.9%）、肺臓炎 5 例（4.9%）及び GGT 増加 5 例（4.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.2.1-1 及び一覧表 16.2_7.12 参照）。

Grade 3 は 52 例（51.0%）、Grade 4 は 6 例（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_2.2.5.1.1 参照）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

102 例中 85 例（83.3%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象で発現率が高かった（発現率 15%以上）のは、下痢 37 例（36.3%）、疲労 24 例（23.5%）、そう痒症 22 例（21.6%）及びアミラーゼ増加 17 例（16.7%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.3.1-1 参照）。

用量漸増期全体で、47 例（46.1%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象で最も発現率が高かったのは下痢 13 例（12.7%）であり、次いで大腸炎 9 例（8.8%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.3.1-2 参照）。

死亡

102 例中 58 例（56.9%）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 例であった。死因は病勢進行のみによる死亡 45 例、有害事象のみによる死亡が 3 例、有害事象と病勢進行の両方による死亡が 8 例、不詳 2 例であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.1.1-1 及び図 12.3.1.1.1-1 参照）。

死亡に至った有害事象は呼吸困難及び呼吸不全が各 2 例、多発性筋炎、心停止、誤嚥性肺炎、心嚢液貯留、低酸素症、塞栓症及びニューロミオパチーが各 1 例であった。このうち多発性筋炎、心嚢液貯留及びニューロミオパチー（各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.1.1-3 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。重篤な有害事象で発現率が高かった（発現率 5%超）のは、下痢 11 例（10.8%）、非小細胞肺癌 11 例（10.8%）、大腸炎 10 例（9.8%）及び呼吸困難 6 例（5.9%）であった。39 例（38.2%）に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現し、そのうち発現率が高かった（発現率 5%超）のは、大腸炎 10 例（9.8%）、下痢 10 例（9.8%）及び肺臓炎 5 例（4.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.2.1-1、表 12.3.1.2.1-2 及び表 14.3.1_2.4.4.1.1 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

102 例中 34 例（33.3%）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発現率が高かった（発現率 5%以上）のは、大腸炎 10 例（9.8%）、下痢 6 例（5.9%）及び肺臓炎 6 例（5.9%）であった。31 例（30.4%）に治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象が発現し、そのうち発現率が高かった（発現率 5%以上）のは、大腸炎 10 例（9.8%）、下痢 6 例（5.9%）及び肺臓炎 6 例（5.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.3.1.1-1 及び表 14.3.1_2.5.2.1.1 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

有害事象の分類

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 74 に示す。

トレメリムマブの用量別に併合した 3 投与群（As-treated 集団）では、全患者（T1 群 56 例、T3 群 34 例、T10 群 9 例）に有害事象が発現した。

T1 群で発現率が高かった有害事象（発現率 15%以上）は、下痢 23 例（41.1%）、疲労 20 例（35.7%）、悪心 15 例（26.8%）、呼吸困難 14 例（25.0%）、そう痒症 14 例（25.0%）、食欲減退 13 例（23.2%）、発熱 11 例（19.6%）、アミラーゼ増加 11 例（19.6%）、リパーゼ増加 10 例（17.9%）、発疹 10 例（17.9%）、貧血 9 例（16.1%）、甲状腺機能低下症 9 例（16.1%）、咳嗽 9 例（16.1%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.1.1-2 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が 10%以上発現率が高かった有害事象は、便秘（T1 群 10.7%、T3 群 17.6%、T10 群 22.2%）、大腸炎（T1 群 3.6%、T3 群 23.5%、T10 群 22.2%）、下痢（T1 群 41.1%、T3 群 52.9%、T10 群 44.4%）、嘔吐（T1 群 12.5%、T3 群 23.5%、T10 群 11.1%）、疲労（T1 群 35.7%、T3 群 35.3%、T10 群 55.6%）、血中クレアチニン増加（T1 群 10.7%、T3 群 8.8%、T10 群 22.2%）、血中甲状腺刺激ホルモン減少（T1 群 3.6%、T3 群 5.9%、T10 群 22.2%）、食欲減退（T1 群 23.2%、T3 群 17.6%、T10 群 33.3%）、高血糖（T1 群 8.9%、T3 群 11.8%、T10 群 22.2%）、関節痛（T1 群 10.7%、T3 群 14.7%、T10 群 22.2%）、筋痙縮（T1 群 8.9%、T3 群 2.9%、T10 群 33.3%）、頭痛（T1 群 10.7%、T3 群 14.7%、T10 群 22.2%）、咳嗽（T1 群 16.1%、T3 群 14.7%、T10 群 44.4%）、肺臓炎（T1 群 0.0%、T3 群 11.8%、T10 群 22.2%）、皮膚乾燥（T1 群 3.6%、T3 群 2.9%、T10 群 33.3%）、そう痒症（T1 群 25.0%、T3 群 23.5%、T10 群 44.4%）、発疹（T1 群 17.9%、T3 群 26.5%、T10 群 33.3%）及び斑状丘疹状皮疹（T1 群 7.1%、T3 群 11.8%、T10 群 22.2%）であった。トレメリムマブの用量増加に伴い発現率が高くなった有害事象は、便秘、高血糖、関節痛、頭痛、肺臓炎、発疹及び斑状丘疹状皮疹であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.1.1-2 参照）。

Grade 3 以上の有害事象

T1 群（As-treated 集団）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。発現率の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象（発現率 5%以上）は、下痢 6 例（10.7%）、リパーゼ増加 6 例（10.7%）、呼吸困難 4 例（7.1%）、貧血 3 例（5.4%）、アミラーゼ増加 3 例（5.4%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（5.4%）及び非小細胞肺癌 3 例（5.4%）であった。治験薬との因果関係が否定できない 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 12.2.3.2.1-2 及び表 12.2.3.3.1-4 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_2.2.5.2.1 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が 10%以上発現率が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は、大腸炎（T1 群 1.8%、T3 群 17.6%、T10 群 22.2%）、肺感染（T1 群 1.8%、T3 群 2.9%、T10 群 11.1%）、肺臓炎（T1 群 0.0%、T3 群 8.8%、T10 群 22.2%）及び斑状丘疹状皮疹（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 22.2%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.2.1-2 参照）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

T1 群（As-treated 集団）では、56 例中 44 例（78.6%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。T1 群で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象で発現率が高

かった（発現率 15%以上）のは、下痢 18 例（32.1%）、そう痒症 12 例（21.4%）、疲労 11 例（19.6%）、悪心 10 例（17.9%）及びアミラーゼ増加 9 例（16.1%）であった。T1 群で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は主に Grade 2 又は 3 であり、Grade 3 は 26 例（46.4%）、Grade 4 は 2 例（3.6%）、Grade 5 は 15 例（26.8%）に発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.3.1-3 及び表 14.3.1_2.2.5.2.1 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が 10%以上発現率が高かった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、大腸炎（T1 群 3.6%、T3 群 23.5%、T10 群 22.2%）、下痢（T1 群 32.1%、T3 群 44.1%、T10 群 44.4%）、疲労（T1 群 19.6%、T3 群 26.5%、T10 群 44.4%）、アミラーゼ増加（T1 群 16.1%、T3 群 14.7%、T10 群 22.2%）、血中甲状腺刺激ホルモン減少（T1 群 3.6%、T3 群 5.9%、T10 群 22.2%）、高血糖（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、肺臓炎（T1 群 0.0%、T3 群 11.8%、T10 群 22.2%）、皮膚乾燥（T1 群 3.6%、T3 群 2.9%、T10 群 22.2%）、そう痒症（T1 群 21.4%、T3 群 20.6%、T10 群 33.3%）及び発疹（T1 群 10.7%、T3 群 17.6%、T10 群 22.2%）であった。トレメリムマブの用量増加に伴い発現率が上昇した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、大腸炎、下痢、疲労、血中甲状腺刺激ホルモン減少、肺臓炎及び発疹であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.3.1-3 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が発現率が高かった治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象は、大腸炎（T1 群 1.8%、T3 群 17.6%、T10 群 22.2%）、下痢（T1 群 10.7%、T3 群 17.6%、T10 群 11.1%）、疲労（T1 群 1.8%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、血中トリグリセリド増加（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（T1 群 1.8%、T3 群 2.9%、T10 群 11.1%）、浮腫（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、低リン酸血症（T1 群 1.8%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、肺臓炎（T1 群 0.0%、T3 群 8.8%、T10 群 22.2%）及び斑状丘疹状皮疹（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の大腸炎及び肺臓炎の発現率は、トレメリムマブの用量増加に伴い上昇した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.3.1-4 参照）。

死亡

主な死因は病勢進行であり、死亡に至った有害事象の発現率は T1 群、T3 群及び T10 群（いずれも As-treated 集団）で同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は、T1 群の 2 例（3.6%）（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）に認められた（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.1.1-1、表 12.3.1.1.1-3 及び図 12.3.1.1.1-1 参照）。

重篤な有害事象

T1 群（As-treated 集団）では、56 例中 32 例（57.1%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象で発現率が高かった（発現率 5%以上）のは、非小細胞肺癌 6 例（10.7%）、呼吸困難 4 例（7.1%）及び下痢 3 例（5.4%）であった。14 例（25.0%）に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現し、そのうち発現率の高かった（発現率 5%以上）のは、下痢 3 例（5.4%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.2.1-3 及び表 14.3.1_2.4.1.2 参照）。

各群（T1 群、T3 群及び T10 群）で最も発現率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%以上発現率が高かった重篤な有害事象は、大腸炎（T1 群 3.6%、T3 群 17.6%、T10 群 22.2%）、下痢（T1 群 5.4%、T3 群 14.7%、T10 群 33.3%）、発熱（T1 群 0.0%、T3 群 8.8%、T10 群 11.1%）、肺感染（T1 群 1.8%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、脱水（T1 群 1.8%、T3 群 11.8%、T10 群 0.0%）、高血糖（T1 群 0.0%、T3 群 8.8%、T10 群 0.0%）、肺腺癌（T1 群 0.0%、T3 群 2.9%、T10 群 11.1%）、悪性新生物進行（T1

群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、中枢神経系病変（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、肺臓炎（T1 群 0.0%、T3 群 8.8%、T10 群 22.2%）、気管支閉塞（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）、斑状丘疹状皮疹（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 22.2%）及び紫斑（T1 群 0.0%、T3 群 0.0%、T10 群 11.1%）であり、そのうちトレメリムマブの用量増加に伴い発現率が上昇したのは大腸炎、下痢、発熱及び肺臓炎であった。T3 群（52.9%）及び T10 群（77.8%）の方が T1 群よりも治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率が高かった。T1 群に比べて T3 群及び T10 群の方が発現率が高かった治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、大腸炎、下痢及び肺臓炎であり、いずれの発現率もトレメリムマブの用量増加に伴い上昇した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.2.1-3、表 12.3.1.2.1-4 及び表 14.3.1_2.4.4.2.1 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

T1 群（As-treated 集団）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。治験薬の投与中止に至った有害事象で発現率が高かった（発現率 5%超）のは、下痢 4 例（7.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象で発現率が高かった（発現率 2%以上）のは、下痢 4 例（7.1%）、血小板減少症、心嚢液貯留、大腸炎、膵炎、敗血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（1.8%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.3.1.1-3 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率は高かった（T1 群 21.4%、T3 群 47.1%、T10 群 55.6%）（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.3.1.1-3 参照）。

2.7.6.2.5.2.6.2.2　規模拡大期（As-treated 集団）

有害事象の分類

規模拡大期における有害事象の分類別発現例数を表 75 に示す。

規模拡大期（As-treated 集団）では、277 例中 274 例（98.9%）に有害事象が発現した。

発現率が高かった有害事象（発現率 20%超）は、疲労 85 例（30.7%）、呼吸困難 82 例（29.6%）、食欲減退 71 例（25.6%）、下痢 70 例（25.3%）及び便秘 57 例（20.6%）であった。各群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例及び B 群［逐次併用投与］213 例）では、各有害事象の発現率の群間差は、ほとんどが 15%以下であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.1.2-1 参照）。

PD-L1 発現状況別では、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループで各有害事象の発現率は、ほとんどが同程度で発現率の群間差は 10%未満であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.1.2-1 参照）。

Grade 3 以上の有害事象

277 例中 168 例（60.6%）に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。発現率の高かった Grade 3 又は 4 の有害事象（発現率 5%超）は、呼吸困難 24 例（8.7%）、貧血 19 例（6.9%）、肺炎 15 例（5.4%）及びアミラーゼ増加 15 例（5.4%）であった。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、貧血 4 例、アミラーゼ増加 7 例及び呼吸困難 2 例であった。規模拡大期全体で 68 例（24.5%）に治験薬との因果関係が否定できない 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 12.2.3.2.2-1 及び表 14.3.1_2.2.4.1.1 参照）。

規模拡大期の各群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例及び B 群［逐次併用投与］213 例）では、Grade 3 又は 4 の各有害事象の発現率は、ほとんどが同程度で発現率の群間差は 10%未満であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.2.2-1 参照）。

PD-L1 発現状況別では、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループでほとんど変わらなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.2.2-1 参照）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

277 例中 208 例（75.1%）に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象で発現率が高かった（発現率 15%以上）のは、疲労 50 例（18.1%）、下痢 48 例（17.3%）及びそう痒症 41 例（14.8%）であった。規模拡大期の各群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例及び B 群［逐次併用投与］213 例）では、治験薬との因果関係が否定できない各有害事象の発現率の群間差は、ほとんどが 15%以下であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の各有害事象の発現率は、規模拡大期の各群で同様であり、規模拡大期全体で最も発現率が高かったのはリパーゼ増加 15 例（5.4%）で、次いで大腸炎 11 例（4.0%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.3.2-1 及び表 12.2.3.3.2-2 参照）。

PD-L1 発現状況別では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、PD-L1 高発現グループと PD-L1 低発現／陰性グループでほとんど変わらなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.3.3.2-1 参照）。

死亡

277 例中 87 例（31.4%）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 66 例であった。死因は病勢進行のみによる死亡 76 例、有害事象のみによる死亡が 4 例、有害事象と病勢進行の両方による死亡が 5 例、不詳 2 例であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.1.2-1 及び図 12.3.1.1.2-1 参照）。

死亡に至った有害事象は急性腎障害、心停止、大腸穿孔、悪性心膜炎、敗血症性ショック、低酸素症、肺炎、急性呼吸窮迫症候群及び死亡が各 1 例であった。このうち低酸素症 1 例（B 群［逐次併用投与］）は治験薬との因果関係が否定されなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.1.2-2 及び表 12.3.1.1.2-3 参照）。

PD-L1 発現状況別では、B 群（逐次併用投与）における疾患進行による死亡率は、PD-L1 低発現／陰性グループ（35.3%）の方が PD-L1 高発現グループ（15.8%）よりも高く、治験薬最終投与後 90 日以内の死亡率も PD-L1 低発現／陰性グループ（29.4%）の方が PD-L1 高発現グループ（15.8%）よりも高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 14.3.2_1.6.1 参照）。

重篤な有害事象

277 例中 146 例（52.7%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象で発現率が高かった（発現率 2%以上）のは、肺炎 14 例（5.1%）、大腸炎 12 例（4.3%）、肺の悪性新生物 11 例（4.0%）、呼吸困難 9 例（3.2%）、胸水 9 例（3.2%）、肺塞栓症 7 例（2.5%）、心房細動 6 例（2.2%）、下痢 6 例（2.2%）、肺感染 6 例（2.2%）、脱水 6 例（2.2%）及び急性腎障害 6 例（2.2%）であった。43 例（15.5%）に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現し、そのうち発現率の高かった（発現率 2%以上）のは、大腸炎 12 例（4.3%）及び下痢 5 例（1.8%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.2.2-1 及び表 14.3.1_2.4.4.1.1 参照）。

規模拡大期の各群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例及び B 群［逐次併用投与］213 例）で発現率に 10%以上の群間差が認められた重篤な有害事象は、心房細動のみであった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.2.2-1 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象

277 例中 32 例（11.6%）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発現率が高かった（発現率 2%以上）のは、大腸炎 6 例（2.2%）であった。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象が 23 例（8.3%）に発現し、そのうち発現率が高かったのは大腸炎 6 例（2.2%）、下痢 3 例（1.1%）及び肺臓炎 3 例（1.1%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.3.1.2-1、表 12.3.1.3.1.2-2 及び表 14.3.1_2.5.2.1.1 参照）。

規模拡大期の各群（A 群 45 例、B 群［同時併用投与］19 例及び B 群［逐次併用投与］213 例）で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率の群間差は、ほとんどが 2%未満であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.3.1.2-1 参照）。

表 73　　用量別の有害事象の分類別発現例数（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Category n (%) [a]	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)
At least 1 AE	3 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	3 (100%)	18 (100%)	14 (100%)	9 (100%)	6 (100%)	17 (100%)	11 (100%)	102 (100%)
At least 1 related AE	1 (33.3%)	3 (100%)	13 (72.2%)	3 (100%)	12 (66.7%)	13 (92.9%)	8 (88.9%)	5 (83.3%)	16 (94.1%)	11 (100%)	85 (83.3%)
At least 1 Grade 3/4 [b] AE	1 (33.3%)	2 (66.7%)	14 (77.8%)	3 (100%)	11 (61.1%)	10 (71.4%)	8 (88.9%)	6 (100%)	13 (76.5%)	10 (90.9%)	78 (76.5%)
At least 1 related Grade 3/4 [b] AE	1 (33.3%)	2 (66.7%)	8 (44.4%)	2 (66.7%)	4 (22.2%)	6 (42.9%)	7 (77.8%)	5 (83.3%)	6 (35.3%)	6 (54.5%)	47 (46.1.1%)
Death due to AE	0 (0.0%)	1 (33.3%)	6 (33.3%)	0 (0.0%)	6 (33.3%)	5 (35.7%)	2 (22.2%)	2 (33.3%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)	24 (23.5%)
Death due to related AE	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)
At least 1 SAE	1 (33.3%)	2 (66.7%)	13 (72.2%)	2 (66.7%)	8 (44.4%)	10 (71.4%)	8 (88.9%)	6 (100%)	9 (52.9%)	9 (81.8%)	68 (66.7%)
At least 1 related SAE	0 (0.0%)	1 (33.3%)	6 (33.3%)	2 (66.7%)	4 (22.2.8%)	5 (35.7%)	7 (77.8%)	5 (83.3%)	3 (17.6%)	6 (54.5%)	39 (38.2%)
At least 1 AE leading to D/C	1 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (27.8%)	2 (66.7%)	2 (11.1%)	4 (28.6%)	5 (55.6%)	4 (66.7%)	4 (23.5%)	6 (54.5%)	34 (33.3%)
At least 1 related AE leading to D/C	0 (0.0%)	1 (33.3%)	4 (22.2%)	2 (66.7%)	2 (11.1%)	4 (28.6%)	5 (55.6%)	4 (66.7%)	3 (17.6%)	6 (54.5%)	31 (30.4%)
At least 1 AE leading to dose interruption [c]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
At least 1 AE leading to dose omission/delay	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)	2 (66.7%)	4 (22.2%)	4 (28.6%)	3 (33.3%)	1 (16.7%)	7 (41.2%)	4 (36.4%)	28 (27.5%)
At least 1 related AE leading to dose omission/delay	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (66.7%)	2 (11.1%)	2 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)	2 (18.2%)	17 (16.7%)
At least 1 AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (16.7%)	2 (66.7%)	5 (27.8%)	4 (28.6%)	3 (33.3%)	1 (16.7%)	7 (41.2%)	4 (36.4%)	29 (28.4%)

表 73　　用量別の有害事象の分類別発現例数（D4190C00006 試験、用量漸増期、As-treated 集団）

Category n (%) [a]	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)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (66.7%)	3 (16.7%)	2 (14.3%)	2 (22.2%)	1 (16.7%)	4 (23.5%)	2 (18.2%)	18 (17.6%)

AE = adverse event; D/C = discontinuation (of study treatment); D3 = durvalumab 3 mg/kg; D10 = durvalumab 10 mg/kg; D15 = durvalumab 15 mg/kg; D20 = durvalumab 20 mg/kg; DCO = data cut off; N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; T1 = tremelimumab 1 mg/kg; T3 = tremelimumab 3 mg/kg; T10 = tremelimumab 10 mg/kg.

[a] Subjects 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 duration the infusion.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.1.1-1 から引用

表 74　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 n (%) [a]	Escalation D10-20 Q4/2W + T1 (N = 56)	Escalation D10-20 Q4/2W + T3 (N = 34)	Escalation D15 Q4W + T10 (N = 9)
At least 1 AE	56 (100%)	34 (100%)	9 (100%)
At least 1 related AE	44 (78.6%)	32 (94.1%)	8 (88.9%)
At least 1 Grade 3/4 AE [b]	40 (71.4%)	29 (85.3%)	8 (88.9%)
At least 1 related Grade 3/4 AE [b]	20 (35.7%)	19 (55.9%)	7 (77.8%)
Death due to AE	15 (26.8%)	7 (20.6%)	2 (22.2%)
Death due to related AE	2 (3.6%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)
At least 1 SAE	32 (57.1%)	27 (79.4%)	8 (88.9%)
At least 1 related SAE	14 (25.0%)	18 (52.9%)	7 (77.8%)
At least 1 AE leading to D/C	12 (21.4%)	16 (47.1%)	5 (55.6%)
At least 1 related AE leading to D/C	10 (17.9%)	16 (47.1%)	5 (55.6%)
At least 1 AE leading to dose interruption [c]	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c]	1 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least one event leading to dose omission/delay	14 (25.0%)	11 (32.4%)	3 (33.3%)
At least one treatment-related event leading to dose omission/delay	8 (14.3%)	7 (20.6%)	2 (22.2%)
At least 1 AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	15 (26.8%)	11 (32.4%)	3 (33.3%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	9 (16.1%)	7 (20.6%)	2 (22.2%)

AE = adverse event; D/C = discontinuation; D10-20 = durvalumab 10 - 20 mg/kg; D15 = durvalumab 15 mg/kg; N = number of subjects; Q2W = every 2 weeks; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; T1 = tremelimumab 1 mg/kg; T3 = tremelimumab 3 mg/kg; T10 = tremelimumab 10 mg/kg.

[a] Subjects 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 duration the infusion.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.1.1-3 から引用

表 75　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-adm (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W (N = 277)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W PD-L1 High (N = 79)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W PD-L1 Low/neg (N = 171)
At least 1 AE	44 (97.8%)	19 (100%)	211 (99.1%)	274 (98.9%)	78 (98.7%)	170 (99.4%)
At least 1 related AE	34 (75.6%)	14 (73.7%)	160 (75.1%)	208 (75.1%)	59 (74.7%)	127 (74.3%)
At least 1 Grade 3/4 AE [b]	28 (62.2%)	13 (68.4%)	127 (59.6%)	168 (60.6%)	50 (63.3%)	102 (59.6%)
At least 1 related Grade 3/4 AE [b]	13 (28.9%)	9 (47.4%)	46 (21.6%)	68 (24.5%)	22 (27.8%)	39 (22.8%)
Death due to AE	3 (6.7%)	6 (31.6%)	47 (22.1%)	56 (20.2%)	10 (12.7%)	42 (24.6%)
Death due to related AE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least 1 SAE	22 (48.9%)	11 (57.9%)	113 (53.1%)	146 (52.7%)	41 (51.9%)	92 (53.8%)
At least 1 related SAE	7 (15.6%)	5 (26.3%)	31 (14.6%)	43 (15.5%)	13 (16.5%)	26 (15.2%)
At least 1 AE leading to D/C	9 (20.0%)	2 (10.5%)	21 (9.9%)	32 (11.6%)	11 (13.9%)	20 (11.7%)
At least 1 related AE leading to D/C	7 (15.6%)	2 (10.5%)	14 (6.6%)	23 (8.3%)	9 (11.4%)	13 (7.6%)
At least 1 AE leading to dose interruption [c]	1 (2.2%)	1 (5.3%)	8 (3.8%)	10 (3.6%)	5 (6.3%)	5 (2.9%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c]	1 (2.2%)	1 (5.3%)	7 (3.3%)	9 (3.2%)	5 (6.3%)	4 (2.3%)
At least one event leading to dose omission/delay	11 (24.4%)	7 (36.8%)	63 (29.6%)	81 (29.2%)	19 (24.1%)	53 (31.0%)
At least one treatment-related event leading to dose omission/delay	8 (17.8%)	5 (26.3%)	41 (19.2%)	54 (19.5%)	11 (13.9%)	37 (21.6%)

表 75　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-adm (N = 19)	Expansion Cohort B Sequential (N = 213)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W (N = 277)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W PD-L1 High (N = 79)	Total Expansion D20 Q4W + T1 followed by D20 Q4W PD-L1 Low/neg (N = 171)
At least 1 AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	12 (26.7%)	8 (42.1%)	69 (32.4%)	89 (32.1%)	24 (30.4%)	56 (32.7%)
At least 1 related AE leading to dose interruption [c] or dose omission/delay	9 (20.0%)	6 (31.6%)	47 (22.1%)	62 (22.4%)	16 (20.3%)	40 (23.4%)

AE = adverse event; co-adm = co-administration; D20 = durvalumab 20 mg/kg; D/C = discontinuation; N = number of subjects; neg =negative; PD-L1 = programmed death-ligand 1; Q4W = every 4 weeks; SAE = serious adverse event; T1 = tremelimumab 1 mg/kg.

Note: PD-L1 status was based on total dose-expansion group. PD-L1 unknown group (n = 27) were not included.

[a] Subjects 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 duration the infusion.

D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.2.1.2-1 から引用

2.7.6.2.5.2.6.2.3　注目すべき有害事象

用量漸増期

用量漸増期（As-treated 集団）では、102 例中 82 例（80.4%）に注目すべき有害事象が発現した。注目すべき有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の事象は 41 例（40.2%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象は 70 例（68.6%）に発現し、そのうち Grade 3 又は 4 であった事象は 39 例（39/102 例、38.2%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は 26 例（26/102 例、25.5%）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 16 例（16/102 例、15.7%）に発現した。死亡に至った注目すべき有害事象は D10 Q4W + T1 群の 1 例（多発性筋炎）で発現し、治験薬との因果関係が否定できないと判定された（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.1-1 及び 12.3.1.1.1 項参照）。

注目すべき有害事象が発現した 82 例中 44 例（44/102 例、43.1%）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 27 例（26.5%）に発現した。死亡に至った免疫介在性の有害事象は認められなかった。上述した死亡に至った治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象である多発性筋炎は、全身性コルチコステロイド、免疫抑制剤又は内分泌療法のような免疫介在性の有害事象を発現する可能

性のある治療とは無関係に発現したため、免疫介在性の有害事象とは判定されなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.1-2 参照）。

注目すべき有害事象で発現率が高かったグループ化事象（発現率 20%超）は、下痢／大腸炎 48 例（47.1%）、皮膚炎／発疹 45 例（44.1%）及び膵臓に関連する事象 25 例（24.5%）であり、注目すべき有害事象で発現率が高かった基本語（発現率 10%超）は、下痢 45 例（44.1%）、そう痒症 26 例（25.5%）、発疹 22 例（21.6%）、アミラーゼ増加 20 例（19.6%）、リパーゼ増加 15 例（14.7%）、甲状腺機能低下症 13 例（12.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 13 例（12.7%）、大腸炎 12 例（11.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 11 例（10.8%）及び血中クレアチニン増加 11 例（10.8%）であった。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象は 70 例（68.6%）に発現し、そのうち発現率が高かった有害事象（発現率 10%超）（基本語）は、下痢 37 例（36.3%）、そう痒症 22 例（21.6%）、アミラーゼ増加 17 例（16.7%）、発疹 14 例（13.7%）、リパーゼ増加 13 例（12.7%）、大腸炎 12 例（11.8%）及び甲状腺機能低下症 11 例（10.8%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.1-3 及び表 14.3.1_2.6.3.1.1 参照）。

免疫介在性の有害事象で発現率が高かったグループ化事象（発現率 10%超）は、下痢／大腸炎 25 例（24.5%）及び甲状腺機能低下症 11 例（10.8%）であり、免疫介在性の有害事象で発現率が高かった基本語（発現率 2%超）は、下痢 19 例（18.6%）、大腸炎 10 例（9.8%）、甲状腺機能低下症 10 例（9.8%）、肺臓炎 6 例（5.9%）、そう痒症 4 例（3.9%）及び斑状丘疹状皮疹 3 例（2.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.1-4 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率は、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み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など）において、注目すべき有害事象の発現率は、T1 群に比べて T3 群及び T10 群の方が大幅に（発現率 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 12.3.1.7.1.1-5 参照）。

免疫介在性の有害事象の発現率は、投与延期又は中断に至った有害事象を除くすべ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（発現率 10%超の差）高かった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.1-5 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が大幅に（発現率 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、大腸炎（T1 群 3.6%、T3 群 23.5%、T10 群 22.2%）、皮膚炎（T1 群 28.6%、T3 群 26.5%、T10 群 55.6%）、下痢（T1 群 41.1%、T3 群 52.9%、T10 群 44.4%）、甲状腺機能亢進症（T1 群 3.6%、T3 群 14.7%、T10 群 22.2%）、発疹（T1 群 25.0%、T3 群 38.2%、T10 群 44.4%）、腎臓に関連する事象（T1 群 10.7%、T3 群 14.7%、T10 群 33.3%）及び肺臓炎（T1 群 0.0%、T3 群 11.8%、T10 群 22.2%）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（T1 群 3.6%、T3 群 23.5%、T10 群 22.2%）、そう痒症（T1 群 25.0%、T3 群 23.5%、T10 群 44.4%）、下痢（T1 群 41.1%、T3 群 52.9%、T10 群 44.4%）、血中甲状腺刺激ホルモン減少（T1 群 3.6%、T3 群 5.9%、T10 群 22.2%）、発疹（T1 群 17.9%、T3 群 26.5%、T10 群 33.3%）及び血中クレアチニン増加（T1 群 10.7%、T3 群 8.8%、T10 群 22.2%）の発現率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 12.3.1.7.1.1-6 参照）。

T1 群に比べて T3 群及び／又は T10 群の方が大幅に発現率が高かった（発現率 10%超の差）免疫介在性の有害事象（グループ化事象）は、下痢／大腸炎（T1 群 16.1%、T3 群 32.4%、T10 群

55.6%）、皮膚炎／発疹（T1 群 8.9%、T3 群 5.9%、T10 群 22.2%）及び肺臓炎（T1 群 0.0%、T3 群 11.8%、T10 群 22.2%）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（T1 群 3.6%、T3 群 17.6%、T10 群 22.2%）、下痢（T1 群 14.3%、T3 群 23.5%、T10 群 33.3%）及び斑状丘疹状皮疹（T1 群 0.0%、T3 群 2.9%、T10 群 22.2%）の発現率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率が異なる免疫介在性の有害事象は認められなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.1-6 参照）。

規模拡大期

規模拡大期（As-treated 集団）では、277 例中 205 例（74.0%）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 58 例（20.9%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象は 171 例（61.7%）に発現し、そのうち Grade 3 又は 4 であった事象は 46 例（46/277 例、16.6%）に発現した。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は 17 例（17/277 名、6.1%）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 47 例（47/277 名、17.0%）に発現した。死亡に至った有害事象は報告されなかった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.2-1 参照）。

注目すべき有害事象が発現した 205 例中 85 例（85/277 例、30.7%）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 32 例（11.6%）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 15 例（5.4%）に発現した（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.2-1 参照）。

注目すべき有害事象で発現率が高かったグループ化事象（発現率 20%超）は、皮膚炎／発疹 101 例（36.5%）及び下痢／大腸炎 77 例（27.8%）であり、注目すべき有害事象で発現率が高かった基本語（発現率 10%超）は、下痢 70 例（25.3%）、そう痒症 49 例（17.7%）、発疹 36 例（13.0%）、アミラーゼ増加 33 例（11.9%）、甲状腺機能低下症 30 例（10.8%）及び甲状腺機能亢進症 28 例（10.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象は 171 例（61.7%）に発現し、そのなかで発現率の高かった有害事象（発現率 10%超）（基本語）は、下痢 48 例（17.3%）、そう痒症 41 例（14.8%）及び発疹 28 例（10.1%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.2-2 及び表 14.3.1_2.6.3.1.1 参照）。

免疫介在性の有害事象で発現率が高かったグループ化事象（発現率 10%超）は、下痢／大腸炎 28 例（10.1%）であり、免疫介在性の有害事象で発現率が高かった基本語（発現率 2%超）は、甲状腺機能低下症 24 例（8.7%）、下痢 15 例（5.4%）、大腸炎 14 例（5.1%）、肺臓炎 9 例（3.2%）及び甲状腺機能亢進症 8 例（2.9%）であった（D4190C00006 試験の治験総括報告書　表 12.3.1.7.1.2-2 参照）。

2.7.6.2.5.2.6.3　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。

規模拡大期 B 群（逐次併用投与）では、臨床検査値の中央値の変化は、PD-L1 高発現グループ及び PD-L1 低発現／陰性グループで同程度であった。

2.7.6.2.5.2.6.4 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

2.7.6.2.5.2.6.4.1 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。

2.7.6.2.5.2.6.4.2 心電図

すべ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。検査値の中央値はすべて正常範囲内であった。外れ値も認められたが、そのほとんどは心臓に関する病歴又は心臓作用薬を併用した可能性があるためと考えられた。

2.7.6.2.5.2.7 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・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・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 抗体製剤でみ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 PD-L1 の有無に関わらず認められたが、ほとんどの評価項目において、PD-L1 高発現グループの方が高い傾向にあった。

治験薬投与後の ADA 発現率は、デュルバルマブに対する ADA で 2.0%（2/99 例）、トレメリムマブに対する ADA は 5.3%（5/95 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臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。