

## 審査報告書

令和6年10月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg  
[一般名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和5年11月30日  
[剤形・含量] 1バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の進行・再発の子宮体癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

進行・再発の子宮体癌

（下線部追加）

### [用法及び用量]

<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法>

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<進展型小細胞肺癌>

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<切除不能な肝細胞癌>

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<治癒切除不能な胆道癌>

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3 週間間隔で、1回 1,500 mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<進行・再発の子宮体癌>

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和6年9月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- ① [販売名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg  
[一般名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和5年11月30日  
[剤形・含量] 1バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

進行・再発の子宮体癌

（下線部追加）

## [申請時の用法・用量]

<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法>

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は12カ月間までとする。ただし、体重30 kg 以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30 kg 以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。

<進展型小細胞肺癌>

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30 kg 以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。

<切除不能な肝細胞癌>

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

< 治癒切除不能な胆道癌 >

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3 週間間隔で、1回 1,500 mg を 60 分間以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

< 進行・再発の子宮体癌 >

白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後の維持療法期における 1 回投与量は、20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加）

- ② [販 売 名]                    リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg  
[一 般 名]                    オラパリブ  
[申 請 者]                    アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日]                令和 5 年 11 月 30 日  
[剤形・含量]                1 錠中にオラパリブ 100 mg 又は 150 mg を含有する錠剤  
[申請時の効能・効果]

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

**BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法

がん化学療法歴のある **BRCA** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌

**BRCA** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

**BRCA** 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

**BRCA** 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法  
進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

< 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、**BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、**BRCA** 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法 >

通常、成人にはオラパリブとして 1回 300 mg を 1日 2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

< 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法 >

ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法＞

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌＞

通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。他の薬剤と併用する場合は、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾンと併用すること。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法＞

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回300mgを1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	44
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	44

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

Durva は、英国 AstraZeneca 社及び米国 Abgenix 社（現 Amgen 社）により創製された、ヒト PD-L1 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 の結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

Olap は、英国 KuDOS Pharmaceuticals 社により創製された、PARP に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARP の DNA からの解離を阻害し、ポリ（ADP-リボース）鎖の形成を阻害することにより、二本鎖切断を生じさせる。BRCA 遺伝子の変異等により、相同組換え修復機能を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では、上記により生じた二本鎖切断が修復されず（Cell 2002; 108: 171-82）、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されること（Sci Transl Med 2016; 8: 362ps17）で腫瘍の増殖が抑制されると考えられている。

本邦において、Durva 及び Olap は、それぞれ下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	Durva の効能・効果
2018 年 7 月	・ 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法*
2020 年 8 月	・ 進展型小細胞肺癌
2022 年 12 月	・ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 切除不能な肝細胞癌 ・ 治癒切除不能な胆道癌

\*：体重換算用量の用法・用量で承認され、2023 年 11 月に固定用量への変更が承認された

承認年月	Olap の効能・効果
2018 年 1 月	・ 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法
2018 年 7 月	・ がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
2019 年 6 月	・ BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
2020 年 12 月	・ 相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法 ・ BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌* ・ BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法
2022 年 8 月	・ BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

\*：Olap 単独投与の用法・用量で承認され、2023 年 8 月にアビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾンとの併用投与の用法・用量が承認された

### 1.2 開発の経緯等

申請者により、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E 試験）が、2020 年 5 月から実施された。

米国及び EU では、DUO-E 試験を主要な試験成績として 2023 年 10 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 6 月に Durva のみ、EU では 2024 年 7 月に Durva 及び Olap が、それぞれ下表の効能・効果で承認されている。なお、2024 年 7 月時点で、Durva は 3 の国又は地域、Olap は EU のみにおいて、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌に係る効能・効果にて承認されている。

		効能・効果
米国		IMFINZI in combination with carboplatin and paclitaxel followed by IMFINZI as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR).
EU	Durva	IMFINZI in combination with carboplatin and paclitaxel is indicated for the first-line treatment of adults with primary advanced or recurrent endometrial cancer who are candidates for systemic therapy, followed by maintenance treatment with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IMFINZI as monotherapy in endometrial cancer that is mismatch repair deficient (dMMR)</li> <li>• IMFINZI in combination with olaparib in endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR).</li> </ul>
	Olap	Lynparza in combination with durvalumab is indicated for the maintenance treatment of adult patients with primary advanced or recurrent endometrial cancer that is mismatch repair proficient (pMMR) whose disease has not progressed on first-line treatment with durvalumab in combination with carboplatin and paclitaxel.

本邦においては、DUO-E 試験への患者の組入れが 2020 年 7 月から開始された。

今般、DUO-E 試験を主要な試験成績として、進行・再発の子宮体癌に係る効能・効果及び用法・用量を追加する Durva 及び Olap の一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

Durva について、本申請において新たな「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」が提出され、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」については Durva の初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。また、Olap について、本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 6.1 臨床薬理試験

#### 6.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : DUO-E 試験<2020 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 4 月 12 日] >)

本試験 (概要は 7.1.1.1 参照) に登録され無作為化された患者のうち、417 例 (化学療法/Durva/Olap 群 213 例、化学療法/Durva 群 204 例) が PK 解析対象とされ、血清中 Durva 濃度が検討された結果は表 1 のとおりであった。

表 1 血清中 Durva 濃度

投与群	測定時点	例数	濃度 (µg/mL)		
			全体集団	日本人集団	外国人集団
化学療法/Durva/Olap 群	第 12 週目投与前	90	196.2 (31.65)	219.0 (27.9) *1	193.2 (32.0) *2
	第 26 週目投与前	35	236.3 (37.97)	289.9 (10.4) *3	230.2 (39.5) *4
化学療法/Durva 群	第 12 週目投与前	76	203.1 (32.63)	232.8 (14.1) *5	199.9 (33.9) *6
	第 26 週目投与前	26	265.6 (39.62)	290.3 (27.3) *7	260.0 (42.4) *8

幾何平均値 (幾何変動係数%)、\*1: 11 例、\*2: 79 例、\*3: 4 例、\*4: 31 例、\*5: 8 例、\*6: 68 例、\*7: 5 例、\*8: 21 例

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、Durva の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す試験が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略		主な評価項目	
					化学療法併用期	維持療法期		
国際共同	DUO-E 試験	III	化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者	718 ①239 ②238 ③241	①	CBDCA/PTX との併用で、Durva 1,120 mg を Q3W で静脈内投与	• Durva 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 • Olap 300 mg を BID 経口投与	有効性 安全性
					②	CBDCA/PTX との併用で、Durva 1,120 mg を Q3W で静脈内投与	• Durva 1,500 mg を Q4W で静脈内投与 • Olap のプラセボを BID 経口投与	
					③	CBDCA/PTX との併用で、Durva のプラセボを Q3W で静脈内投与	• Durva のプラセボを Q4W で静脈内投与 • Olap のプラセボを BID 経口投与	

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。



## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：DUO-E 試験<2020年5月～実施中〔データカットオフ日：2023年4月12日〕>）

化学療法歴のない<sup>1)</sup> 進行・再発<sup>2)</sup> の子宮体癌患者<sup>3)</sup>（目標症例数：699例<sup>4)</sup>）を対象に、CBDCA/PTXの併用下でDurva/Olap及びDurvaとプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む22の国又は地域、202施設で実施された。

用法・用量は下表のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。また、化学療法併用期にCBDCA/PTXが少なくとも4回<sup>5)</sup>投与され、疾患進行が認められていない場合に維持療法期に移行可能とされた。

投与群	化学療法併用期	維持療法期
化学療法/Durva/Olap群	CBDCA/PTX <sup>*1, 2</sup> との併用で、Durva 1,120 mgをQ3Wで静脈内投与 <sup>*3</sup>	• Durva 1,500 mgをQ4Wで静脈内投与 • Olap 300 mgをBID経口投与
化学療法/Durva群	CBDCA/PTX <sup>*1, 2</sup> との併用で、Durva 1,120 mgをQ3Wで静脈内投与 <sup>*3</sup>	• Durva 1,500 mgをQ4Wで静脈内投与 • OlapのプラセボをBID経口投与
化学療法群	CBDCA/PTX <sup>*1, 2</sup> との併用で、DurvaのプラセボをQ3Wで静脈内投与 <sup>*3</sup>	• DurvaのプラセボをQ4Wで静脈内投与 • OlapのプラセボをBID経口投与

\*1：CBDCA AUC<sub>5</sub>又は6 mg・min/mL相当量及びPTX 175 mg/m<sup>2</sup>をQ3Wで静脈内投与、\*2：CBDCA/PTX投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA及び②PTXをそれぞれ①CDDP及び②nab-PTX又はDTXに変更することが可能とされた、\*3：最大6回投与

本試験に登録され無作為化された718例（化学療法/Durva/Olap群239例、化学療法/Durva群238例、化学療法群241例）全例がFASとされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は化学療法/Durva/Olap群26例、化学療法/Durva群30例、化学療法群32例）。また、FASのうち、治験薬が投与されなかった化学療法/Durva/Olap群の1例、化学療法/Durva群の3例、化学療法群の5例を除く709例（化学療法/Durva/Olap群238例、化学療法/Durva群235例、化学療法群236例）が安全性の解析対象とされた（日本人患者は有効性の解析対象と同一）。

本試験の主要評価項目はRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFSと設定された。本試験の統計解析計画及び主な変更内容は表3のとおりであった。

- 1) 術前又は術後の補助療法として抗悪性腫瘍剤が投与された場合には、抗悪性腫瘍剤の最終投与日から再発までの期間が12カ月間以上の患者が対象とされた。
- 2) 以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
  - FIGO分類（2009年版）Ⅲ期の患者のうち、手術又は生検後にRECIST ver.1.1に基づく測定可能病変が認められた患者
  - FIGO分類（2009年版）Ⅳ期の患者（手術又は生検後の残存病変の有無は問わない）
  - 手術を含む治療により根治する可能性が低い再発の患者
- 3) 組織型は問わず、病理組織学的に上皮性子宮体癌と診断された患者が対象とされた（癌肉腫は組入れ可能とされ、子宮肉腫は組入れ不可とされた）。
- 4) 主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づく治験担当医師判定によるPFSについて、化学療法群の中央値を12カ月、化学療法群に対する①化学療法/Durva群及び②化学療法/Durva/Olap群のPFSのハザード比をそれぞれ①0.70及び②0.55と仮定し、有意水準（両側）を①0.025及び②0.025、イベント数を①299件及び②281件とした場合に、検出力が①80%及び②99%超と算出されたことから、観察期間等を考慮して699例と設定された。
- 5) 化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象に白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の有効性及び安全性が検討された第Ⅲ相試験において、化学療法の投与回数は7回と設定されていたこと（J Clin Oncol 2020; 38: 3841-50）を参考に、有害事象の発現により予定された投与回数の完遂が困難な場合があること及びDUO-E試験開始時点の実臨床における投与状況を考慮して4回と設定された。

表 3 統計解析計画及び主な変更内容 (DUO-E 試験)

治験実施計画書	初版 (20■■年■■月■■日付け)	改訂第 5 版 (20■■年■■月■■日付け)
改訂内容及び改訂理由	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群の比較を主要評価項目に追加</li> <li>Durva の複数の臨床試験において、化学療法併用下では Durva の有効性が認められる時期が遅くなる可能性が示されたことを踏まえた目標症例数の設定根拠、主要評価項目に関する解析時期等の変更</li> </ul>
主要評価項目	RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS <ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法/Durva 群と化学療法群の比較</li> </ul>	RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS <ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群の比較</li> <li>化学療法/Durva 群と化学療法群の比較</li> </ul>
多重検定手順	<ul style="list-style-type: none"> <li>Group-sequential Holm variable 法 (Ye et al 2013) により多重性を調整</li> <li>化学療法群に対する化学療法/Durva 群の PFS が有意水準 (両側) 0.05 で統計学的な有意性が認められた場合に、化学療法群に対する化学療法/Durva/Olap 群の PFS に有意水準 (両側) 0.025 を割り当てる (残りの 0.025 は化学療法群に対する化学療法/Durva 群の OS に分配)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>alpha-exhaustive recycling strategy (Burman et al 2009) により多重性を調整</li> <li>化学療法群に対する化学療法/Durva 群及び化学療法群に対する化学療法/Durva/Olap 群の PFS にそれぞれ有意水準 (両側) 0.025 を割り当てる</li> </ul>
主要評価項目に関する解析時期	化学療法/Durva 群と化学療法群の比較について約 284 件の PFS に関するイベントが発生した時点	以下をいずれも満たした時点 <ul style="list-style-type: none"> <li>化学療法/Durva 群と化学療法群の比較について約 299 件の PFS に関するイベントが発生</li> <li>化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群の比較について約 281 件の PFS に関するイベントが発生</li> </ul>

主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS に関して複数の解析対象集団を設定することに伴う多重性の調整については、化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群の比較及び化学療法/Durva 群と化学療法群の比較に対してそれぞれ有意水準 (両側) を 0.025 ずつ割当て、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された (図 1)。

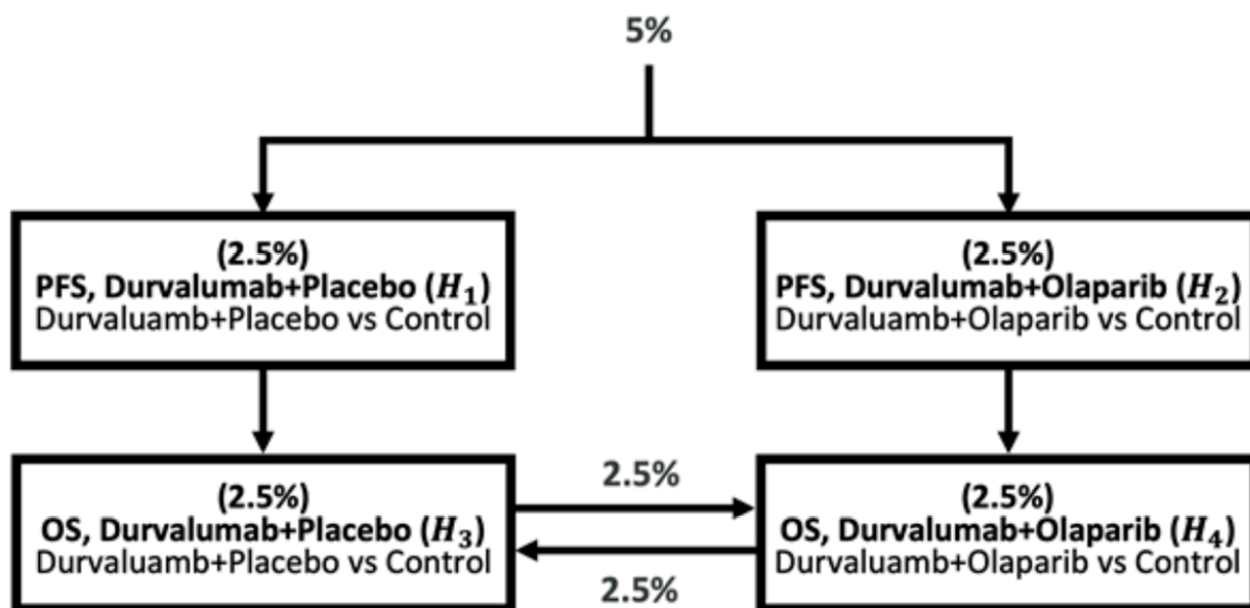


図 1 PFS 等に関する検定手順及び有意水準 (両側) の割当て

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS の主要解析（2023 年 4 月 12 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであり、化学療法群に対する化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群の優越性が検証された。

表 4 PFS の主要解析結果（治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）

	化学療法/Durva/Olap 群	化学療法/Durva 群	化学療法群
例数	239	238	241
イベント数 (%)	126 (52.7)	139 (58.4)	173 (71.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.1 [12.6, 20.7]	10.2 [9.7, 14.7]	9.6 [9.0, 9.9]
ハザード比 [95%CI] *1	0.55 [0.43, 0.69]	0.71 [0.57, 0.89]	—
p 値 (両側) *2	<0.0001*3	0.003*3	—

—：該当なし、\*1：MMR の状態（dMMR、pMMR）及び疾患状態（初発、再発）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、\*3：有意水準（両側）0.025

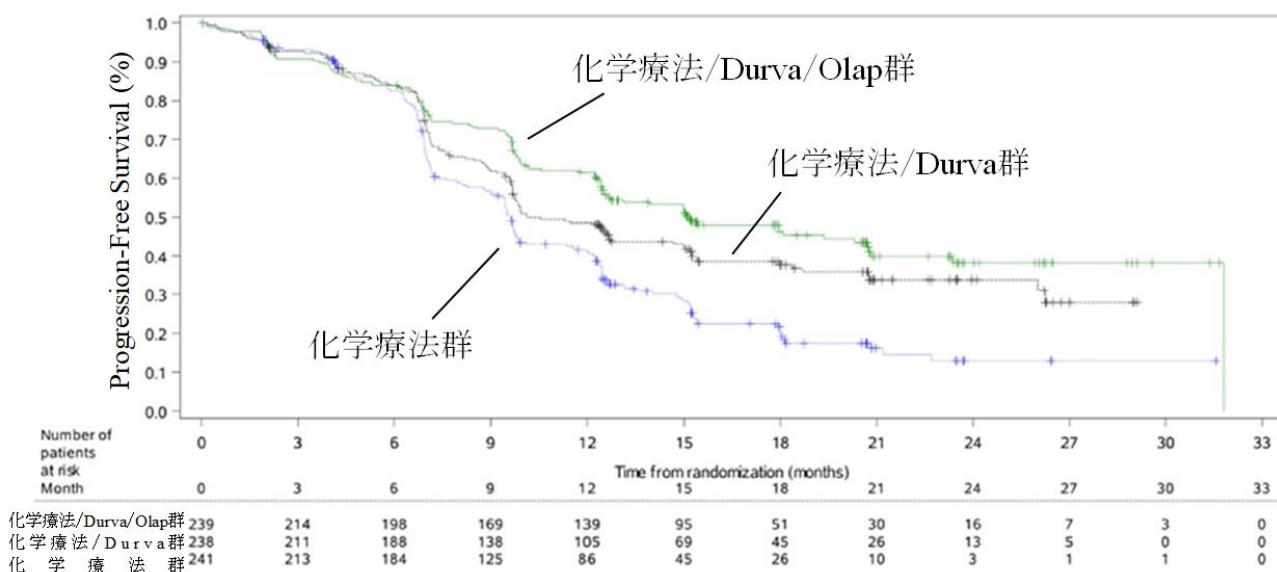


図 2 PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線  
（治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後一定期間<sup>6)</sup>の死亡は、化学療法/Durva/Olap 群 13/238 例 (5.5%)、化学療法/Durva 群 20/235 例 (8.5%)、化学療法群 22/236 例 (9.3%) に認められた。疾患進行による死亡例（化学療法/Durva/Olap 群 5 例、化学療法/Durva 群 14 例、化学療法群 13 例）を除く患者の死因は、化学療法/Durva/Olap 群で心停止 2 例、急性呼吸不全/肺炎、蜂巣炎/敗血症性ショック、急性胆嚢炎、多臓器機能不全症候群、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症/疾患進行各 1 例、化学療法/Durva 群で死亡 3 例、全身健康状態悪化、心筋梗塞及び腎不全各 1 例、化学療法群で死亡 3 例、肺塞栓症/疾患進行、COVID-19、誤嚥性肺炎、呼吸不全、敗血症性ショック及び尿路性敗血症各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

上記のうち、日本人患者における死亡は化学療法/Durva/Olap 群 1 例、化学療法/Durva 群 2 例、化学療法群 3 例に認められた。疾患進行による死亡例（化学療法/Durva 群 1 例、化学療法群 3 例）を除く患

<sup>6)</sup> Durva 若しくは Durva のプラセボの最終投与後 90 日、又は Olap 若しくは Olap のプラセボの最終投与後 30 日のいずれか遅い時点まで

者の死因は、化学療法/Durva/Olap 群で敗血症/疾患進行 1 例、化学療法/Durva 群で心筋梗塞 1 例であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性及び安全性については DUO-E 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、DUO-E 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対して、化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、DUO-E 試験の対照群として CBDCA/PTX/プラセボ投与を設定した理由について、以下のように説明している。

DUO-E 試験の計画時点における海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.3.2019））等において、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対しては CBDCA/PTX 投与が推奨されていたこと、及び国内診療ガイドラインにおいても、当該患者に対する治療選択肢の一つとして CBDCA/PTX 投与が推奨されていたことから、DUO-E 試験の対照群として CBDCA/PTX/プラセボ投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、DUO-E 試験における主要評価項目として、PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化までの期間を延長させること等が期待でき、臨床的意義があると考えことから、DUO-E 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DUO-E 試験の対象患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることから、DUO-E 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切であった。しかしながら、当該患者における PFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、DUO-E 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて Durva 及び Olap の有効性評価を行うことは可能と判断した。

### 7.R.2.3 有効性の評価結果について

DUO-E 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、化学療法群に対する化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。なお、感度解析として実施された RECIST ver.1.1 に基づく BICR による PFS について、化学療法群に対する化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.55 [0.42, 0.70] 及び 0.74 [0.58, 0.94] であった。

DUO-E 試験では、PFS の主要解析において、①化学療法群に対する化学療法/Durva/Olap 群の優越性が検証された場合には、副次評価項目とされた化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群の OS の比較、及び②化学療法群に対する化学療法/Durva 群の優越性が検証された場合には、副次評価項目とされた化学療法/Durva 群と化学療法群の OS の比較について検定することとされた (図 1)。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

DUO-E 試験における OS の 1 回目の中間解析 (2023 年 4 月 12 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 5 及び図 3 のとおりであった。

表 5 OS の 1 回目の中間解析結果 (FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	化学療法/Durva/Olap 群	化学療法/Durva 群	化学療法群
例数	239	238	241
イベント数 (%)	52 (21.8)	65 (27.3)	82 (34.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	未達 [未達, 未達]	未達 [未達, 未達]	25.9 [23.9, 未達]
ハザード比 [95%CI] *1	0.59 [0.42, 0.83] *3	0.77 [0.56, 1.07] *5	—
p 値 (両側) *2	0.003*4	0.120*6	—

—: 該当なし、\*1: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 非層別 log-rank 検定、\*3: 有意水準に対応した 99.94%CI は [0.32, 1.08]、\*4: 有意水準 (両側) 0.0006、\*5: 有意水準に対応した 99.89%CI は [0.45, 1.33]、\*6: 有意水準 (両側) 0.0011

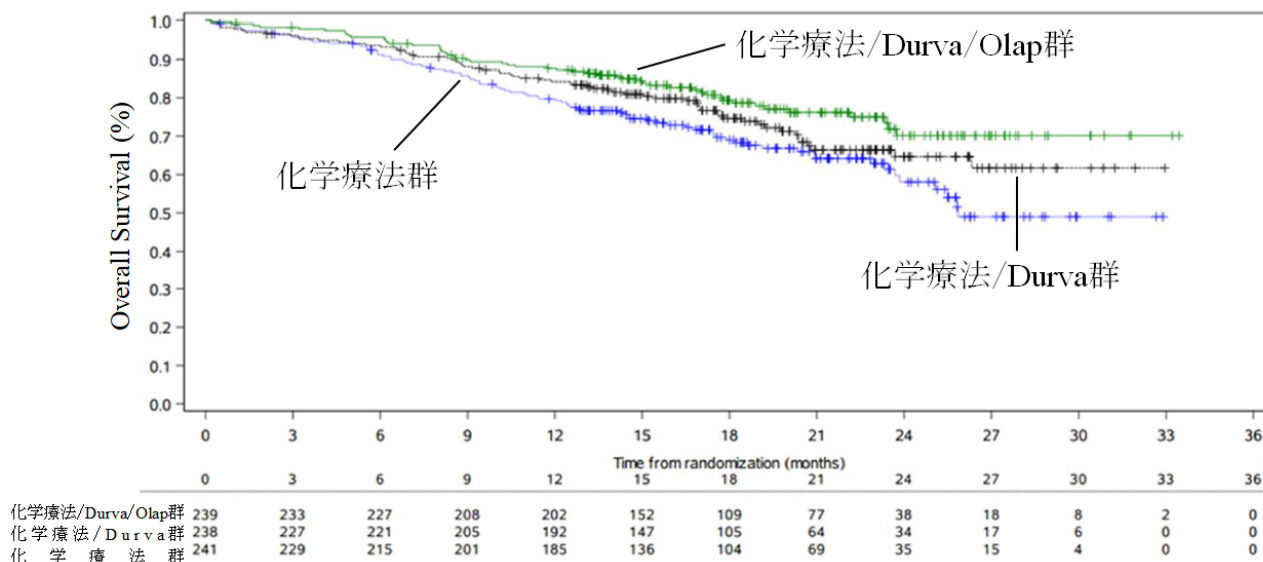


図 3 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

また、日本人集団における RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS の解析 (2023 年 4 月 12 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 4 のとおりであった。

表 6 日本人集団における PFS の主要解析結果  
(治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	化学療法/Durva/Olap 群	化学療法/Durva 群	化学療法群
例数	26	30	32
イベント数 (%)	14 (53.8)	19 (63.3)	26 (81.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	15.1 [9.7, 未達]	9.9 [7.1, 20.8]	9.5 [6.9, 12.5]
ハザード比 [95%CI] *	0.44 [0.22, 0.85]	0.61 [0.32, 1.12]	—

—: 該当なし、\*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

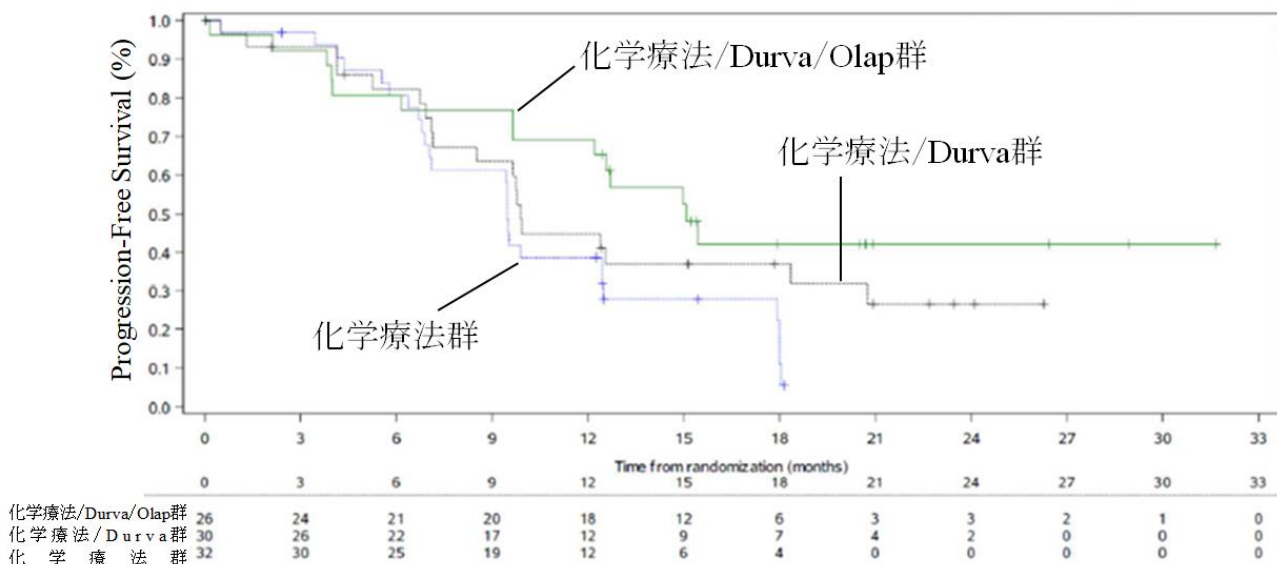


図 4 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

加えて、Olap の作用機序を考慮すると Olap の有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられたことから、DUO-E 試験では、事前に定義した HRR 関連遺伝子変異の有無別<sup>7)</sup> の有効性について探索的に評価する計画とされていた。DUO-E 試験に組み入れられ、HRR 関連遺伝子変異の有無が評価可能であった患者における、当該遺伝子変異の有無別の RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS の解析 (2023 年 4 月 12 日データカットオフ) の結果は表 7 のとおりであった。

表 7 HRR 関連遺伝子変異の有無別の PFS の解析結果  
(治験担当医師判定、RECIST ver.1.1、FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

		化学療法/Durva/Olap 群	化学療法/Durva 群	化学療法群
HRR 関連 遺伝子変異 あり	例数	39	26	32
	イベント数 (%)	16 (41.0)	12 (46.2)	23 (71.9)
	中央値 [95%CI] (カ月)	未達 [未達, 未達]	9.7 [7.0, 未達]	9.5 [6.9, 12.5]
	ハザード比 [95%CI] *	0.30 [0.15, 0.58]	0.57 [0.27, 1.13]	—
HRR 関連 遺伝子変異 なし	例数	141	138	132
	イベント数 (%)	81 (57.4)	85 (61.6)	96 (72.7)
	中央値 [95%CI] (カ月)	15.0 [12.4, 20.3]	11.3 [9.7, 15.0]	9.7 [8.8, 12.4]
	ハザード比 [95%CI] *	0.59 [0.44, 0.80]	0.72 [0.54, 0.97]	—

—: 該当なし、\*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

<sup>7)</sup> 腫瘍組織検体を用いた FoundationOne CDx による検査において、ATM、BRCA1、BRCA2、BARD1、BRIP1、CDK12、CHEK1、CHEK2、FANCL、PALB2、RAD51B、RAD51C、RAD51D 及び RAD54L 遺伝子のうち少なくとも一つの遺伝子に変異が認められる場合、HRR 関連遺伝子変異ありと定義された。

下記の理由等から、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者に対する化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性は示されたと判断した。

- DUO-E 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、化学療法群に対する化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果の大きさは臨床的に意義のあるものであったこと
- DUO-E 試験における OS の 1 回目の中間解析において、化学療法群と比較して化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群で短縮する傾向は認められなかったこと
- 日本人集団における PFS の結果について、全体集団と同様の傾向が認められたこと等を踏まえると、日本人患者においても化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性は期待できると考えること

ただし、MMR の状態別及び PD-L1 発現状況別の化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性及び臨床的位置付けについては、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項において検討する。

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

機構は、以下に示す検討の結果、進行・再発の子宮体癌患者に対する①化学療法/Durva/Olap 及び②化学療法/Durva の投与時に特に注意を要する有害事象は、Durva 及び Olap の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象<sup>8)</sup>に加え、上記①及び②の投与時における赤芽球癆並びに上記①の投与時における自己免疫性溶血性貧血であり、Durva 及び Olap の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、Durva 及び Olap の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、Durva、Olap 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、進行・再発の子宮体癌患者に対する化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、DUO-E 試験において認められた安全性情報を基に、化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

DUO-E 試験の化学療法併用期及び維持療法期における安全性の概要は、それぞれ表 8 及び表 10 のとおりであった。また、DUO-E 試験の化学療法併用期及び維持療法期において、化学療法群と比較して化

<sup>8)</sup> Durva :

ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、膵炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎及び化学療法併用時の発熱性好中球減少症（「令和 5 年 10 月 10 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」等参照）

Olap :

骨髄抑制、ILD、二次性悪性腫瘍、静脈血栓塞栓症及び感染症（「令和 5 年 7 月 5 日付け審査報告書 リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」等参照）

学療法/Durva/Olap 群又は化学療法/Durva 群で発現割合が高かった有害事象は、それぞれ表 9 及び表 11 のとおりであった。

表 8 安全性の概要 (DUO-E 試験、化学療法併用期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例	化学療法/Durva 群 235 例	化学療法群 236 例
全有害事象	236 (99.2)	231 (98.3)	234 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	125 (52.5)	116 (49.4)	120 (50.8)
死亡に至った有害事象	2 (0.8)	4 (1.7)	6 (2.5)
重篤な有害事象	55 (23.1)	57 (24.3)	57 (24.2)
投与中止に至った有害事象*1	35 (14.7)	40 (17.0)	38 (16.1)
化学療法*2	31 (13.0)	30 (12.8)	32 (13.6)
Durva 又はプラセボ	6 (2.5)	18 (7.7)	15 (6.4)
休薬に至った有害事象*1	104 (43.7)	102 (43.4)	97 (41.1)
化学療法*2	85 (35.7)	85 (36.2)	83 (35.2)
Durva 又はプラセボ	93 (39.1)	91 (38.7)	79 (33.5)
減量に至った有害事象*3	70 (29.4)	71 (30.2)	66 (28.0)

\*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2: 化学療法で用いたいずれかの薬剤の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*3: 化学療法で用いたいずれかの薬剤の減量に至った有害事象 (Durva の減量は不可とされた)

表 9 化学療法群と比較して化学療法/Durva/Olap 群又は化学療法/Durva 群で発現割合が高かった\*1有害事象 (DUO-E 試験、化学療法併用期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)		
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例	化学療法/Durva 群 235 例	化学療法群 236 例
全有害事象			
血小板減少症	31 (13.0)	30 (12.8)	15 (6.4)
発疹	21 (8.8)	37 (15.7)	21 (8.9)
甲状腺機能低下症	20 (8.4)	22 (9.4)	3 (1.3)
Grade 3 以上の有害事象			
好中球減少症	20 (8.4)	19 (8.1)	14 (5.9)
休薬に至った有害事象*2			
血小板減少症	14 (5.9)	13 (5.5)	6 (2.5)
血小板数減少	13 (5.5)	18 (7.7)	13 (5.5)
減量に至った有害事象*3			
貧血	10 (4.2)	12 (5.1)	7 (3.0)
血小板減少症	8 (3.4)	6 (2.6)	3 (1.3)
疲労	0	7 (3.0)	2 (0.8)

\*1: 全有害事象は 5% 以上、それ以外は 2% 以上高かった有害事象を記載した (該当する死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった)、\*2: いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、\*3: 化学療法で用いたいずれかの薬剤の減量に至った有害事象 (Durva の減量は不可とされた)



表 10 安全性の概要 (DUO-E 試験、維持療法期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	化学療法/Durva/Olap 群 192 例	化学療法/Durva 群 183 例	化学療法群 169 例
全有害事象	184 (95.8)	158 (86.3)	143 (84.6)
Grade 3 以上の有害事象	79 (41.1)	30 (16.4)	28 (16.6)
死亡に至った有害事象	3 (1.6)	0	2 (1.2)
重篤な有害事象	42 (21.9)	22 (12.0)	19 (11.2)
投与中止に至った有害事象*1	26 (13.5)	11 (6.0)	6 (3.6)
Durva 又はプラセボ	16 (8.3)	9 (4.9)	4 (2.4)
Olap 又はプラセボ	21 (10.9)	10 (5.5)	5 (3.0)
休薬に至った有害事象*1	113 (58.9)	52 (28.4)	36 (21.3)
Durva 又はプラセボ	68 (35.4)	38 (20.8)	18 (10.7)
Olap 又はプラセボ	106 (55.2)	33 (18.0)	30 (17.8)
減量に至った有害事象*2	63 (32.8)	13 (7.1)	4 (2.4)

\*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2：Olap 又はプラセボの減量に至った有害事象 (Durva の減量は不可とされた)

表 11 化学療法群と比較して化学療法/Durva/Olap 群又は化学療法/Durva 群で発現割合が高かった\*1有害事象 (DUO-E 試験、維持療法期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)		
	化学療法/Durva/Olap 群 192 例	化学療法/Durva 群 183 例	化学療法群 169 例
全有害事象			
悪心	79 (41.1)	22 (12.0)	25 (14.8)
貧血	70 (36.5)	16 (8.7)	17 (10.1)
疲労	43 (22.4)	13 (7.1)	19 (11.2)
嘔吐	39 (20.3)	13 (7.1)	16 (9.5)
下痢	34 (17.7)	28 (15.3)	20 (11.8)
COVID-19	34 (17.7)	21 (11.5)	20 (11.8)
食欲減退	28 (14.6)	9 (4.9)	6 (3.6)
背部痛	23 (12.0)	11 (6.0)	11 (6.5)
関節痛	22 (11.5)	34 (18.6)	16 (9.5)
好中球減少症	21 (10.9)	6 (3.3)	1 (0.6)
無力症	19 (9.9)	6 (3.3)	2 (1.2)
血中クレアチニン増加	19 (9.9)	4 (2.2)	2 (1.2)
血小板数減少	17 (8.9)	5 (2.7)	5 (3.0)
甲状腺機能低下症	15 (7.8)	18 (9.8)	5 (3.0)
味覚不全	14 (7.3)	2 (1.1)	2 (1.2)
末梢性浮腫	13 (6.8)	14 (7.7)	3 (1.8)
Grade 3 以上の有害事象			
貧血	36 (18.8)	0	1 (0.6)
好中球減少症	9 (4.7)	0	0
重篤な有害事象			
貧血	12 (6.3)	0	0
投与中止に至った有害事象*2			
貧血	7 (3.6)	2 (1.1)	0
休薬に至った有害事象*2			
貧血	39 (20.3)	2 (1.1)	2 (1.2)
COVID-19	24 (12.5)	11 (6.0)	12 (7.1)
悪心	12 (6.3)	2 (1.1)	3 (1.8)
好中球減少症	10 (5.2)	1 (0.5)	0
嘔吐	7 (3.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
疲労	6 (3.1)	1 (0.5)	0
ALT 増加	4 (2.1)	2 (1.1)	0
下痢	4 (2.1)	2 (1.1)	0
白血球減少症	4 (2.1)	0	0
血小板減少症	4 (2.1)	0	0
甲状腺機能低下症	2 (1.0)	4 (2.2)	0
減量に至った有害事象*3			
貧血	25 (13.0)	1 (0.5)	0
悪心	6 (3.1)	0	0
疲労	5 (2.6)	0	0
好中球減少症	5 (2.6)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (2.1)	2 (1.1)	0

\*1: 全有害事象は 5%以上、それ以外は 2%以上高かった有害事象を記載した (該当する死亡に至った有害事象は認められなかった)、\*2: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*3: Olap 又はプラセボの減量に至った有害事象 (Durva の減量は不可とされた)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DUO-E 試験において化学療法群と比較して化学療法/Durva/Olap 群又は化学療法/Durva 群で発現割合の高かった有害事象 (表 9 及び表 11 参照) について、大部分は Durva 又は Olap の既知の有害事象であった。また、新たな注意喚起が必要な事象は認められなかった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、Durva、Olap 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、進行・再発の子宮体癌患者に対する化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、DUO-E 試験の化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群において認められた安全性情報を基に、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

DUO-E 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、化学療法併用期及び維持療法期でそれぞれ表 12 及び表 15 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、化学療法併用期（化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群）でそれぞれ表 13 及び表 14、維持療法期（化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群）でそれぞれ表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 12 安全性の概要（DUO-E 試験、化学療法併用期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	化学療法/Durva/Olap 群		化学療法/Durva 群	
	日本人患者 26 例	外国人患者 212 例	日本人患者 30 例	外国人患者 205 例
全有害事象	26 (100)	210 (99.1)	30 (100)	201 (98.0)
Grade 3 以上の有害事象	20 (76.9)	105 (49.5)	22 (73.3)	94 (45.9)
死亡に至った有害事象	1 (3.8)	1 (0.5)	1 (3.3)	3 (1.5)
重篤な有害事象	9 (34.6)	46 (21.7)	13 (43.3)	44 (21.5)
投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup>	4 (15.4)	31 (14.6)	7 (23.3)	33 (16.1)
休薬に至った有害事象 <sup>*1</sup>	12 (46.2)	96 (45.3)	16 (53.3)	86 (42.0)
減量に至った有害事象 <sup>*2</sup>	5 (19.2)	65 (30.7)	5 (16.7)	66 (32.2)

\*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2：化学療法で用いたいずれかの薬剤の減量に至った有害事象（Durva の減量は不可とされた）

表 13 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった<sup>\*1</sup>有害事象  
（DUO-E 試験、化学療法/Durva/Olap 群、化学療法併用期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 26 例	外国人患者 212 例
全有害事象		
脱毛症	18 (69.2)	101 (47.6)
好中球数減少	10 (38.5)	35 (16.5)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	8 (30.8)	23 (10.8)
貧血	6 (23.1)	29 (13.7)
白血球数減少	5 (19.2)	5 (2.4)
発熱性好中球減少症	2 (7.7)	4 (1.9)
COVID-19	2 (7.7)	1 (0.5)
ALT 増加	2 (7.7)	0
重篤な有害事象		
発熱性好中球減少症	2 (7.7)	3 (1.4)
COVID-19	2 (7.7)	1 (0.5)
休薬に至った有害事象 <sup>*2</sup>		
好中球数減少	3 (11.5)	4 (1.9)

\*1：全有害事象は 20% 以上、それ以外は 5% 以上高かった有害事象を記載した（該当する死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった）、\*2：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

表 14 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった\*1有害事象  
(DUO-E 試験、化学療法/Durva 群、化学療法併用期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 30 例	外国人患者 205 例
全有害事象		
関節痛	11 (36.7)	32 (15.6)
倦怠感	11 (36.7)	1 (0.5)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	7 (23.3)	19 (9.3)
好中球減少症	4 (13.3)	15 (7.3)
白血球数減少	3 (10.0)	5 (2.4)
ALT 増加	2 (6.7)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	2 (6.7)	1 (0.5)
重篤な有害事象		
斑状丘疹状皮疹	2 (6.7)	0
投与中止に至った有害事象*2		
注入に伴う反応	2 (6.7)	3 (1.5)
斑状丘疹状皮疹	2 (6.7)	0
休薬に至った有害事象*2		
貧血	4 (13.3)	17 (8.3)
好中球減少症	4 (13.3)	9 (4.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (6.7)	1 (0.5)

\*1：全有害事象は 20%以上、それ以外は 5%以上高かった有害事象を記載した（該当する死亡に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった）、\*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象

表 15 安全性の概要 (DUO-E 試験、維持療法期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	化学療法/Durva/Olap 群		化学療法/Durva 群	
	日本人患者 20 例	外国人患者 172 例	日本人患者 20 例	外国人患者 163 例
全有害事象	20 (100)	164 (95.3)	17 (85.0)	141 (86.5)
Grade 3 以上の有害事象	9 (45.0)	70 (40.7)	2 (10.0)	28 (17.2)
死亡に至った有害事象	0	3 (1.7)	0	0
重篤な有害事象	5 (25.0)	37 (21.5)	2 (10.0)	20 (12.3)
投与中止に至った有害事象*1	6 (30.0)	20 (11.6)	3 (15.0)	8 (4.9)
休薬に至った有害事象*1	13 (65.0)	100 (58.1)	8 (40.0)	44 (27.0)
減量に至った有害事象*2	4 (20.0)	59 (34.3)	1 (5.0)	12 (7.4)

\*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2：Olap 又はプラセボの減量に至った有害事象 (Durva の減量は不可とされた)

表 16 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった\*1有害事象  
(DUO-E 試験、化学療法/Durva/Olap 群、維持療法期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 20 例	外国人患者 172 例
全有害事象		
貧血	11 (55.0)	59 (34.3)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	5 (25.0)	31 (18.0)
赤芽球癆	2 (10.0)	1 (0.6)
重篤な有害事象		
赤芽球癆	2 (10.0)	1 (0.6)
投与中止に至った有害事象*2		
貧血	2 (10.0)	5 (2.9)
休薬に至った有害事象*2		
貧血	6 (30.0)	33 (19.2)
悪心	3 (15.0)	9 (5.2)
発熱	2 (10.0)	1 (0.6)

\*1：全有害事象は 20%以上、それ以外は 5%以上高く日本人患者で 2 例以上に認められた有害事象を記載した（該当する死亡に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった）、\*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象

表 17 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった\*1有害事象  
(DUO-E 試験、化学療法/Durva 群、維持療法期、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	日本人患者 20 例	外国人患者 163 例
全有害事象		
発熱	7 (35.0)	4 (2.5)
休薬に至った有害事象*2		
発熱	2 (10.0)	0

\*1：全有害事象は 20%以上、それ以外は 5%以上高く日本人患者で 2 例以上に認められた有害事象を記載した（該当する Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった）、\*2：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DUO-E 試験において検討された日本人症例数は限られており、安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、下記の点等を踏まえると、Durva、Olap 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は忍容可能と判断した。

- 化学療法併用期における死亡に至った有害事象、並びに維持療法期における死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合について、明確な国内外差は認められなかったこと（表 12 及び表 15 参照）
- 化学療法併用期における重篤な有害事象の発現割合について、外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められたものの、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象等の発現割合には明確な差異は認められなかったこと（表 12 参照）
- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象について、大部分は非重篤であった（表 13、表 14、表 16 及び表 17 参照）こと、また、赤芽球癆（7.R.3.3 参照）以外に新たな注意喚起が必要な事象は認められなかったこと

以下の項では、DUO-E 試験を含む Durva 及び Olap の臨床試験並びに Durva 及び Olap の製造販売後の使用経験において一定数の発現例が認められており、新たな注意喚起の要否について検討が必要と判断した赤芽球癆及び自己免疫性溶血性貧血について記載する。

### 7.R.3.3 赤芽球癆

申請者は、Durva 及び Olap 投与による赤芽球癆について、以下のように説明している。

赤芽球癆に関連する有害事象として、MedDRA PT の「赤芽球癆」に該当する事象を集計した。

DUO-E 試験における赤芽球癆の発現状況は表 18 及び表 19 のとおりであった。DUO-E 試験の化学療法/Durva/Olap 群における赤芽球癆の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 394（302、529）であった。

表 18 赤芽球癆の発現状況（DUO-E 試験）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)		
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例	化学療法/Durva 群 235 例	化学療法群 236 例
赤芽球癆	3 (1.3)	0	0

表 19 重篤な赤芽球癆の発現状況（DUO-E 試験）

	例数 (%)		
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例	化学療法/Durva 群 235 例	化学療法群 236 例
死亡に至った赤芽球癆	0	0	0
重篤な赤芽球癆	3 (1.3)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な赤芽球癆	3 (1.3)	0	0
投与中止に至った赤芽球癆*	1 (0.4)	0	0
休薬に至った赤芽球癆*	0	0	0
減量に至った赤芽球癆*	0	0	0

\*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象（Durva の減量は不可とされた）

また、Durva 又は Olap を投与した臨床試験又は製造販売後において、Durva 又は Olap との因果関係が否定できない重篤な赤芽球癆が発現した患者の詳細は表 20 のとおりであった。

表 20 Durva 又は Olap との因果関係が否定できない重篤な赤芽球癆を発現した患者一覧

被験薬 (併用薬 <sup>*1</sup> )	試験名 <sup>*2</sup>	年齢	性別	人種	原疾患名	PT	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	Durva 又は Olap の処置	転帰
Durva Olap	DUO-E	6■	女	外国人	子宮体癌	赤芽球癆	3	528 380	533	中止 中止	回復
Durva Olap	DUO-E	7■	女	日本人	子宮体癌	赤芽球癆	3	407 215	不明	非該当 中止	未回復
Durva Olap	DUO-E	5■	女	日本人	子宮体癌	赤芽球癆	3	393 230	118	中止 中止	回復
Durva Olap	DUO-O	7■	女	■	卵巣癌	赤芽球癆	3	308 172	655	中止 中止	回復
Durva Olap	DUO-O	7■	女	■	卵巣癌	赤芽球癆	4	373 255	167	中止 中止	回復
Durva Olap	DUO-O	4■	女	■	卵巣癌	赤芽球癆	4	435 320	315	中止 中止	回復
Durva	製造販売後	6■	女	日本人	NSCLC	赤芽球癆	不明	不明	不明	不明	軽快
Durva	製造販売後	7■	男	日本人	NSCLC	赤芽球癆	不明	不明	不明	中止	不明
Durva	製造販売後	6■	男	日本人	NSCLC	赤芽球癆	4	25	不明	中止	軽快
Durva	製造販売後	7■	男	外国人	NSCLC	赤芽球癆	不明	不明	不明	不明	回復
Durva	製造販売後	6■	女	日本人	NSCLC	赤芽球癆	不明	不明	不明	中止	未回復
Durva (Trem)	製造販売後	5■	女	日本人	NSCLC	赤芽球癆	不明	147	不明	中止	未回復
Olap (Pembro)	MK7339-001	6■	女	外国人	卵巣癌	赤芽球癆	3	461	不明	非該当	軽快
Olap	D0810C0024	5■	女	外国人	卵巣癌	赤芽球癆	4	8	不明	減量	軽快
Olap	製造販売後	4■	女	日本人	卵巣癌	赤芽球癆	不明	173	不明	中止	軽快
Olap	製造販売後	不明	女	日本人	卵巣癌	赤芽球癆	不明	不明	不明	中止	不明
Olap	製造販売後	不明	女	日本人	卵巣癌	赤芽球癆	不明	547	不明	中止	未回復
Olap	製造販売後	6■	女	日本人	卵巣癌	赤芽球癆	不明	200	不明	減量	未回復
Olap	製造販売後	6■	女	日本人	卵巣癌	赤芽球癆	不明	291	不明	中止	未回復
Olap	製造販売後	4■	女	外国人	卵巣癌	赤芽球癆	不明	44	不明	中止	未回復

\*1：併用された抗悪性腫瘍剤のうち、免疫チェックポイント阻害剤のみを記載、\*2：DUO-O 試験：進行卵巣癌患者を対象に Durva、化学療法及びペバシズマブの併用療法後の維持療法として Durva、Olap 及びペバシズマブの併用投与の有効性等を検討することを目的とした臨床試験、MK7339-001 試験：進行卵巣癌患者を対象に化学療法と Pembro との併用療法後の維持療法として Olap の有効性等を検討することを目的とした臨床試験、D0810C0024 試験：進行固形癌患者を対象に Olap の PK 等を検討することを目的とした臨床試験

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、Durva と Olap との併用投与に際しては赤芽球癆の発現に注意が必要である。

- DUO-E 試験において、化学療法/Durva 群及び化学療法群では認められていない一方、化学療法/Durva/Olap 群では複数例に認められていること
- Durva と Olap が併用投与された臨床試験において、骨髄検査により診断され、偶発的な発現である可能性以外には Durva と Olap との併用投与により発現した可能性が考えられる重篤な赤芽球癆が複数例認められていること

また、DUO-E 試験の化学療法/Durva 群において赤芽球癆の発現は認められていないものの、下記の点を考慮すると、Olap を併用しない Durva 投与に際しても赤芽球癆が発現する可能性はある。

- Olap を併用しない Durva 投与した臨床試験又は製造販売後において、骨髄検査により診断され、偶発的な発現である可能性以外には Durva により発現した可能性が考えられる重篤な赤芽球癆が複数例認められていること

- 他の PD-1/PD-L1 阻害剤において赤芽球癆の発現が報告されていること

したがって、臨床試験における Durva と Olap との併用投与時の赤芽球癆の発現状況及び対処法について添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があり、Olap を併用しない Durva 投与時の赤芽球癆の発現状況についても資材等を用いて医療現場に情報提供する必要があると判断した。

また、Durva と Olap が併用投与された日本人症例数は限られており、赤芽球癆の発現リスクの国内外差について現時点において結論付けることは困難であるものの、DUO-E 試験の化学療法/Durva/Olap 群において外国人患者と比較して日本人患者で赤芽球癆の発現が多い傾向が認められており、日本人患者における赤芽球癆の発現割合に関連する情報は化学療法/Durva/Olap 投与のベネフィットリスクバランスを踏まえた適応患者の選択に際して有益であると考えことから、当該情報については製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。加えて、Olap を併用しない Durva 投与時における赤芽球癆の発現状況についても製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

一方、Durva を併用しない Olap 投与した臨床試験又は製造販売後においても、Olap との因果関係が否定できない重篤な赤芽球癆は複数例認められているものの、赤芽球癆の診断に関する情報が限られている症例又は Olap 以外による発現要因が考えられる症例であること等を考慮すると、Durva を併用しない Olap 投与による赤芽球癆の発現リスクについて現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

#### 7.R.3.4 自己免疫性溶血性貧血

申請者は、Durva 及び Olap 投与による自己免疫性溶血性貧血について、以下のように説明している。

自己免疫性溶血性貧血に関連する有害事象として、MedDRA PT の「自己免疫性溶血性貧血」及び「溶血性貧血」に該当する事象を集計した。

DUO-E 試験における自己免疫性溶血性貧血の発現状況は表 21 及び表 22 のとおりであった。DUO-E 試験の①化学療法/Durva/Olap 群及び②化学療法/Durva 群における自己免疫性溶血性貧血の初回発現時期（日）は、それぞれ①383、476 及び 502 並びに②174 であった。

表 21 自己免疫性溶血性貧血の発現状況 (DUO-E 試験)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)		
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例	化学療法/Durva 群 235 例	化学療法群 236 例
自己免疫性溶血性貧血*	3 (1.3)	2 (0.8)	0
自己免疫性溶血性貧血	2 (0.8)	1 (0.4)	0
溶血性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0

\*: 集計対象とされた事象の合計



表 22 重篤な自己免疫性溶血性貧血の発現状況 (DUO-E 試験)

	例数 (%)		
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例	化学療法/Durva 群 235 例	化学療法群 236 例
死亡に至った自己免疫性溶血性貧血	0	0	0
重篤な自己免疫性溶血性貧血	2 (0.8)	1 (0.4)	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
溶血性貧血	1 (0.4)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な自己免疫性溶血性貧血	2 (0.8)	1 (0.4)	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	0
溶血性貧血	1 (0.4)	0	0
投与中止に至った自己免疫性溶血性貧血*	0	0	0
休薬に至った自己免疫性溶血性貧血*	1 (0.4)	0	0
自己免疫性溶血性貧血	1 (0.4)	0	0
減量に至った自己免疫性溶血性貧血*	0	0	0

\* : いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象 (Durva の減量は不可とされた)

また、Durva 又は Olap を投与した臨床試験又は製造販売後において、Durva 又は Olap との因果関係が否定できない重篤な自己免疫性溶血性貧血が発現した患者の詳細は表 23 のとおりであった。

表 23 Durva 又は Olap との因果関係が否定できない重篤な自己免疫性溶血性貧血を発現した患者一覧

被験薬 (併用薬*1)	試験名*2	年齢	性別	人種	原疾患名	PT*3	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	Durva 又は Olap の処置	転帰
Durva Olap	DUO-E	7■	女	外国人	子宮体癌	自己免疫性溶血性貧血	3	501 371	22	不変 休薬	回復 後遺症
Durva Olap	DUO-O	6■	女	■	卵巣癌	自己免疫性溶血性貧血	3	305 196	146	中止 中止	回復
Durva Olap	DUO-O	4■	女	■	卵巣癌	自己免疫性溶血性貧血	3	370 248	346	中止 中止	回復
Durva Olap	DUO-O	7■	女	■	卵巣癌	自己免疫性溶血性貧血	3	308 172	655	中止 非該当	回復
Durva Olap	DUO-O	4■	女	■	卵巣癌	溶血性貧血	2	260 112	62	中止 中止	回復
Durva Olap (Trem)	D4190L00025	6■	女	外国人	乳癌	自己免疫性溶血性貧血	4	150 213	不明	不変 不変	回復
Durva Olap (Trem)	D4190L00025	4■	女	外国人	悪性腫瘍	溶血性貧血	3	49 190	37	不明 非該当	回復
Durva	DUO-E	6■	女	外国人	子宮体癌	自己免疫性溶血性貧血	3	173	66	不変	回復
Durva	D4191L00033	8■	女	外国人	NSCLC	自己免疫性溶血性貧血	3	77	不明	不明	不明
Durva	D419PC00004	不明	不明	外国人	骨髄異形 成症候群	自己免疫性溶血性貧血	3	不明	不明	不明	不明
Durva	D9078C00001	7■	女	外国人	NSCLC	溶血性貧血	3	34	不明	中止	未回復
Durva	製造販売後	6■	男	日本人	NSCLC	自己免疫性溶血性貧血	2	238	不明	中止	軽快
Durva	製造販売後	6■	男	外国人	不明	自己免疫性溶血性貧血	不明	228	不明	中止	軽快
Durva (Trem)	製造販売後	NS	女	日本人	NSCLC	自己免疫性溶血性貧血	不明	24	不明	不明	回復
Durva (Trem)	製造販売後	NS	不明	外国人	肝細胞癌	自己免疫性溶血性貧血	不明	不明	不明	中止	軽快
Olap (Pembro)	KEYLYNK009	5■	女	外国人	乳癌	自己免疫性溶血性貧血	3	64	58	休薬	回復
Olap	製造販売後	8■	女	日本人	腹膜癌	自己免疫性溶血性貧血	不明	不明	不明	中止	軽快
Olap	製造販売後	7■	女	日本人	卵巣癌	自己免疫性溶血性貧血	不明	不明	不明	中止	不明

\*1：併用された抗悪性腫瘍剤のうち、免疫チェックポイント阻害剤のみを記載、\*2：DUO-O 試験：進行卵巣癌患者を対象に Durva、化学療法及びペバシズマブの併用療法後の維持療法として Durva、Olap 及びペバシズマブの併用投与の有効性等を検討することを目的とした臨床試験、D4190L00025 試験：HRR 関連遺伝子変異を有する固形癌患者を対象に Olap 後の維持療法として Durva と Trem との併用投与の有効性等を検討することを目的とした臨床試験、D4191L00033：切除可能な NSCLC 患者を対象に Durva の有効性等を検討することを目的とした臨床試験、D419PC00004：骨髄異形成症候群患者を対象に Durva とアザシチジンの有効性等を検討することを目的とした臨床試験、D9078C00001 試験：白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的放射線療法後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象に Durva と oleclumab (本邦未承認)との併用投与と Durva と monalizumab (本邦未承認)との併用投与の有効性等を比較することを目的とした臨床試験、KEYLYNK009 試験：進行乳癌患者を対象に化学療法と Pembro による導入療法後に Olap と Pembro との併用投与の有効性等を検討することを目的とした臨床試験、\*3：MedDRA PT「溶血性貧血」の患者については、クームス試験が陽性であるとの情報が得られている患者を記載した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Durva と Olap が併用投与された臨床試験において、Durva 又は Olap との因果関係が否定できない、かつ骨髄検査により他の疾患を除外した上で診断された重篤な自己免疫性溶血性貧血が複数例認められていることから、Durva と Olap との併用投与に際しては自己免疫性溶血性貧血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における Durva と Olap との併用投与時の自己免疫性溶血性貧血の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

一方、Olap を併用しない Durva 投与した臨床試験又は製造販売後及び Durva を併用しない Olap 投与した臨床試験又は製造販売後においても、それぞれ Durva 又は Olap との因果関係が否定できない重篤

な自己免疫性溶血性貧血が認められているものの、1 例以外は自己免疫性溶血性貧血の診断に関する情報が限られている症例又は Durva 若しくは Olap 以外による発現要因が考えられる症例であること等を考慮すると、Olap を併用しない Durva 投与及び Durva を併用しない Olap 投与による自己免疫性溶血性貧血について現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る Durva 及び Olap の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定された。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durva	進行・再発の子宮体癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>
Olap	ミスマッチ修復欠損を有しない進行・再発の子宮体癌における Durva を含む化学療法後の維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</li> <li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ミスマッチ修復欠損を有しないことが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係る Durva 及び Olap の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durva	進行・再発の子宮体癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>• Durva の有効性は、PD-L1 発現状況により異なる傾向が示唆されている。PD-L1 発現状況別の有効性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durva の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>
Olap	ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌における Durva を含む化学療法後の維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</li> <li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、pMMR が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> </ul>

##### 7.R.4.1 Durva 及び Olap の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、進行・再発の子宮体癌患者に対する化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva に関する記載は認められなかった。

機構は、DUO-E 試験における層別因子の一つとして MMR の状態が設定されていたことを踏まえ、MMR の状態別の化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性及び安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

DUO-E 試験の計画時点で、国内外において、子宮体癌を含む固形癌患者のうち dMMR を有する患者に対して Pembro が承認されており、MMR の状態が Durva の効果予測因子である可能性が考えられたことから、DUO-E 試験における層別因子の一つとして MMR の状態を設定し、Ventana 社の「Ventana MMR immunohistochemistry panel」を用いて腫瘍組織検体における MMR の状態を確認した。MMR の状態別の

部分集団における化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性及び安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

① 有効性

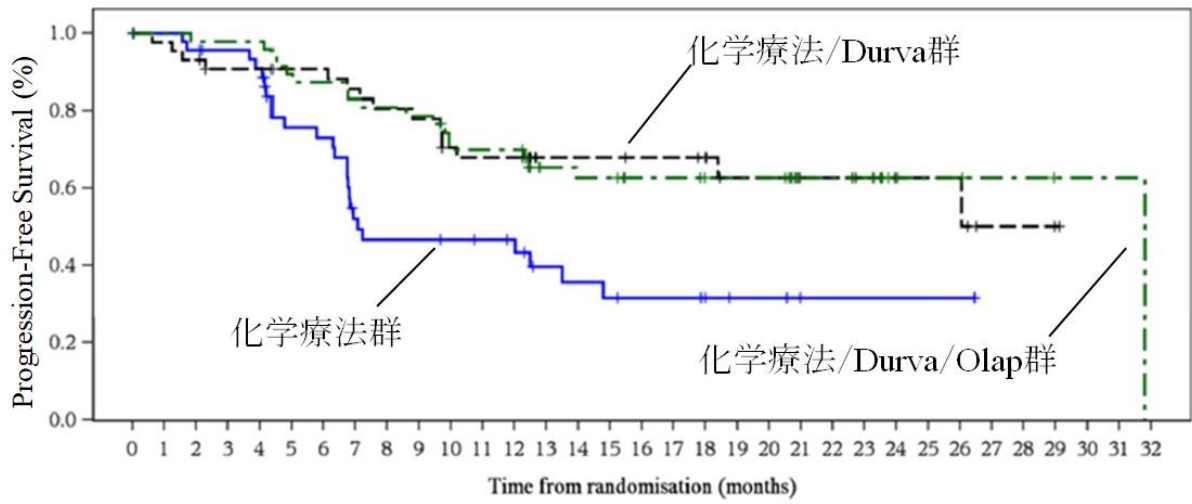
MMR の状態別の RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS 及び OS の解析（2023 年 4 月 12 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 24 及び図 5 並びに表 25 及び図 6 のとおりであった。

Olap 等の PARP 阻害剤は、STING 経路の活性化、下流の I 型 IFN の産生及び T 細胞活性の増強を介して Durva 等の免疫チェックポイント阻害剤の有効性を増強する可能性がある旨が報告されていること（Cancer Res 2018; 78: 6717-25、Front Immunol 2022; 13: 816642、J Hematol Oncol 2019; 12: 98）から、Olap 併用による上乗せ効果を期待したものの、dMMR を有する患者では Durva の有効性が最大化されていることにより、Olap の上乗せ効果が認められなかったと考える。なお、MMR の状態別の各集団において、Durva 及び Olap の有効性に影響を及ぼすと考えられる主な患者背景因子について、投与群間での不均衡は認められなかった。

表 24 MMR の状態別の PFS の解析結果  
(治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

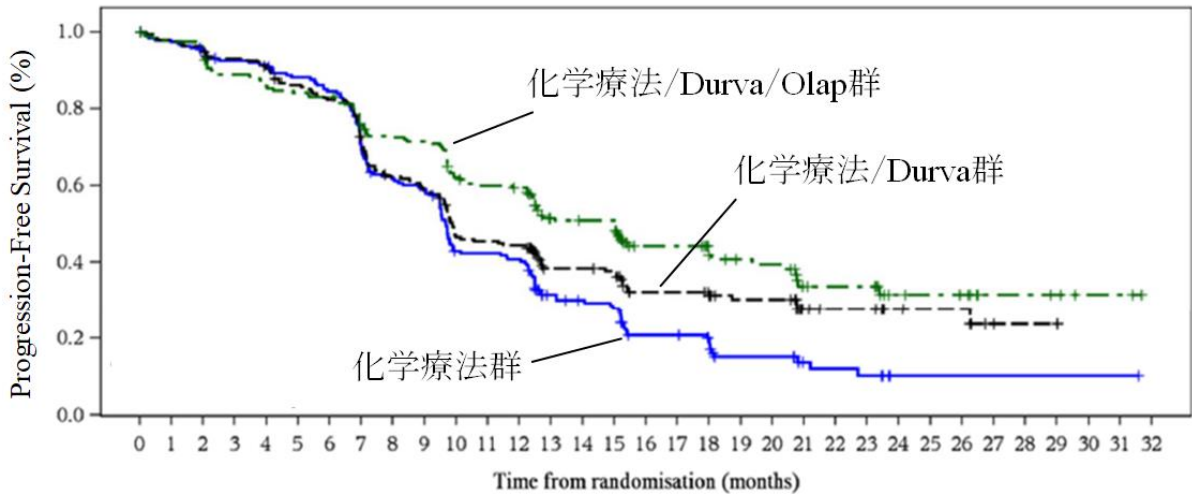
	化学療法/Durva/Olap 群	化学療法/Durva 群	化学療法群	交互作用の p 値*4	
	例数	48	46	49	
	イベント数 (%)	18 (37.5)	15 (32.6)	25 (51.0)	
dMMR	中央値 [95%CI] (カ月)	31.8 [12.4, 未達]	未達 [未達, 未達]	7.0 [6.7, 14.8]	<化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群> 0.137
	ハザード比 [95%CI] *1,2	0.41 [0.21, 0.75]	0.42 [0.22, 0.80]	—	
	ハザード比 [95%CI] *1,3	0.97 [0.49, 1.98]	—	—	
	例数	191	192	192	<化学療法/Durva 群と化学療法群> 0.031
	イベント数 (%)	108 (56.5)	124 (64.6)	148 (77.1)	
pMMR	中央値 [95%CI] (カ月)	15.0 [12.4, 18.0]	9.9 [9.4, 12.5]	9.7 [9.2, 10.1]	
	ハザード比 [95%CI] *1,2	0.57 [0.44, 0.73]	0.77 [0.60, 0.97]	—	
	ハザード比 [95%CI] *1,3	0.76 [0.59, 0.99]	—	—	

—：該当なし、\*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：化学療法群との比較、\*3：化学療法/Durva 群との比較、\*4：①投与群、②MMR の状態及び③投与群と MMR の状態との交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデル



Number of patients at risk

化学療法群	49	45	43	41	39	29	28	19	17	17	16	15	13	10	9	8	7	7	5	4	4	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	
化学療法/Durva群	46	42	40	37	37	36	36	34	32	31	27	26	26	19	19	19	17	17	14	11	11	9	9	7	5	5	5	2	2	1	0	0	0
化学療法/Durva/Olap群	48	47	46	46	46	41	41	39	38	37	32	32	32	24	23	23	18	18	16	16	16	10	10	9	4	3	3	2	2	1	1	1	0



Number of patients at risk

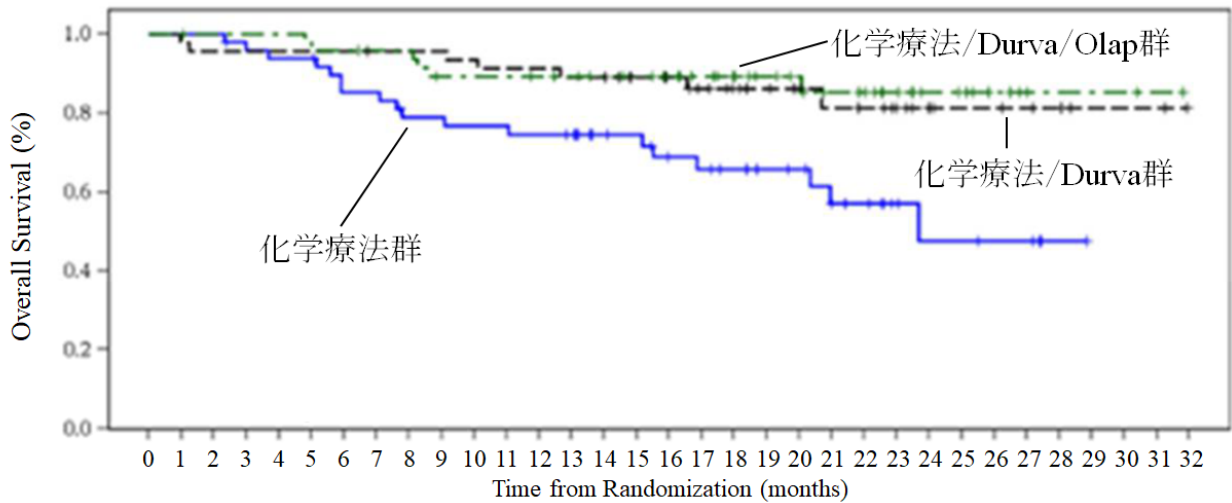
化学療法群	192	184	178	172	170	163	156	126	113	108	77	76	73	44	40	37	25	25	21	13	13	8	7	6	1	1	1	1	1	1	1	1	0
化学療法/Durva群	192	186	182	174	169	159	152	128	113	107	83	81	79	53	53	50	36	36	31	27	27	17	15	15	8	7	7	3	2	2	0	0	0
化学療法/Durva/Olap群	191	185	183	168	164	159	157	141	134	132	114	109	107	77	75	72	46	46	35	32	31	20	19	19	12	11	10	5	5	4	2	2	0

図5 MMRの状態別のPFSのKaplan-Meier曲線  
 (治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ)  
 (上図：dMMR集団、下図：pMMR集団)

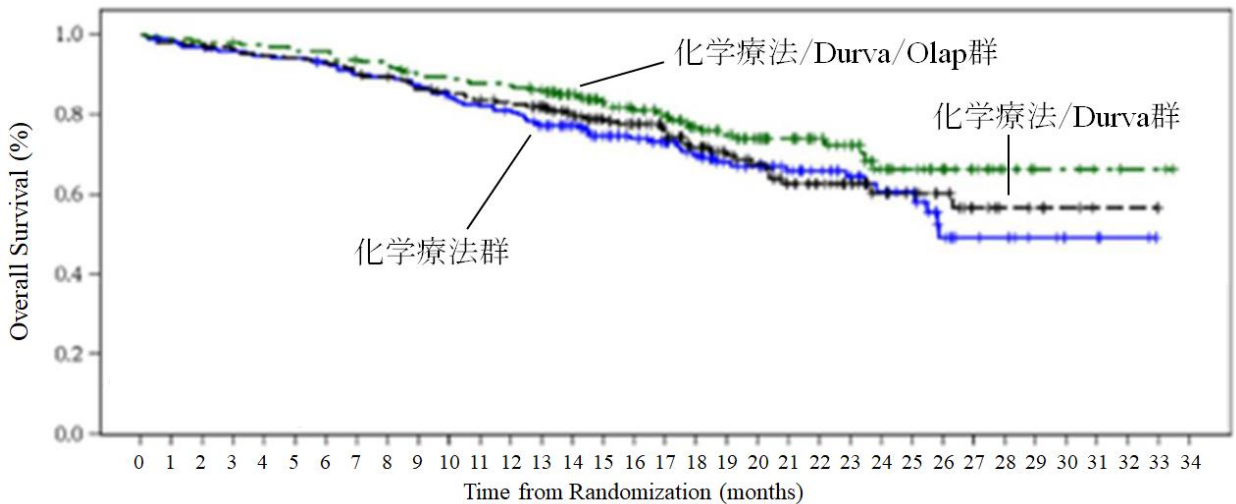
表 25 MMR の状態別の OS の解析結果 (FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	化学療法/Durva/Olap 群	化学療法/Durva 群	化学療法群	交互作用の p 値*4
例数	48	46	49	
イベント数 (%)	6 (12.5)	7 (15.2)	18 (36.7)	
dMMR 中央値 [95%CI] (カ月)	未達 [未達, 未達]	未達 [未達, 未達]	23.7 [16.9, 未達]	<化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群> 0.074
ハザード比 [95%CI] *1,2	0.28 [0.10, 0.68]	0.34 [0.13, 0.79]	—	
ハザード比 [95%CI] *1,3	0.84 [0.27, 2.52]	—	—	
例数	191	192	192	
イベント数 (%)	46 (24.1)	58 (30.2)	64 (33.3)	
pMMR 中央値 [95%CI] (カ月)	未達 [未達, 未達]	未達 [未達, 未達]	25.9 [25.1, 未達]	<化学療法/Durva 群と化学療法群> 0.034
ハザード比 [95%CI] *1,2	0.69 [0.47, 1.00]	0.91 [0.64, 1.30]	—	
ハザード比 [95%CI] *1,3	0.75 [0.51, 1.11]	—	—	

— : 該当なし、\*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 化学療法群との比較、\*3 : 化学療法/Durva 群との比較、\*4 : ①投与群、②MMR の状態及び③投与群と MMR の状態との交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデル



化学療法群	49	49	49	46	45	45	40	40	36	36	35	35	34	33	28	27	23	22	20	17	16	12	11	7	5	5	4	4	1	0	0	0	0	
化学療法/Durva群	46	45	44	44	44	44	44	43	43	43	42	41	41	40	40	33	31	28	25	21	19	17	15	12	9	7	7	6	5	2	2	2	2	0
化学療法/Durva/Olap群	48	48	47	47	47	45	45	44	44	40	40	40	39	38	36	35	33	30	27	24	22	19	18	13	9	8	5	3	2	2	2	1	0	



化学療法群	192	188	185	183	181	180	175	170	169	165	158	154	151	141	125	109	99	93	84	71	66	57	51	39	30	26	15	11	10	7	4	4	2	0	0
化学療法/Durva群	192	188	187	183	180	179	177	172	169	162	159	155	151	143	128	114	104	93	80	67	59	47	41	34	25	22	18	11	7	6	4	2	2	0	0
化学療法/Durva/Olap群	191	189	187	186	185	182	182	177	176	168	167	164	163	158	138	117	108	102	82	75	64	58	48	40	29	25	20	15	9	6	6	3	2	2	0

図 6 MMR の状態別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)  
(上図 : dMMR 集団、下図 : pMMR 集団)

② 安全性

DUO-E 試験の化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群における MMR の状態別の有害事象の発現状況は表 26 のとおりであった。MMR の状態別で安全性に明確な差異は認められなかったことから、化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は MMR の状態にかかわらず忍容可能であると考えられる。

表 26 MMR の状態別の安全性の概要（安全性解析対象集団、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	化学療法/Durva/Olap 群		化学療法/Durva 群	
	dMMR 患者 47 例	pMMR 患者 191 例	dMMR 患者 44 例	pMMR 患者 191 例
全有害事象	47 (100)	190 (99.5)	44 (100)	188 (98.4)
Grade 3 以上の有害事象	31 (66.0)	129 (67.5)	23 (52.3)	106 (55.5)
死亡に至った有害事象	1 (2.1)	4 (2.1)	0	4 (2.1)
重篤な有害事象	16 (34.0)	69 (36.1)	13 (29.5)	60 (31.4)

上記①及び②の検討結果から、化学療法/Durva の対象となる患者は MMR の状態を問わない進行・再発の子宮体癌患者であると考えられる一方、化学療法/Durva/Olap の対象となる患者は進行・再発の子宮体癌患者のうち pMMR の患者であると考えられる。なお、pMMR の患者において化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は、安全性プロファイルの差異を考慮して使い分けられると考える。

MMR の状態を確認するための Olap のコンパニオン診断薬として、Ventana 社により、「ベンタナ OptiView MLH1 [M1]」、「ベンタナ OptiView MSH2 [G219-1129]」、「ベンタナ OptiView MSH6 [SP93]」及び「ベンタナ OptiView PMS2 [A16-4]」が 2024 年 7 月 31 日に一変申請されている。

また、申請者は、化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva のいずれについても、①子宮体癌に対する術後補助療法としての有効性及び安全性、②FIGO 分類 I 期及び II 期の患者に対する有効性及び安全性、並びに③FIGO 分類 III 期の患者のうち手術又は生検後に残存する病変を有さない患者に対する有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等から、術後補助療法としての投与、FIGO 分類 I 期及び II 期の患者に対する投与、並びに FIGO 分類 III 期の患者のうち手術又は生検後に残存する病変を有さない患者に対する投与は推奨されないと考える。加えて、DUO-E 試験では、化学療法併用期における治療後に疾患進行が認められていない患者が維持療法期に移行可能とされ、維持療法として Olap 等が投与されたことから、Olap の投与対象は Durva 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者であると考えられる。なお、国内診療ガイドラインにおいて、進行・再発の子宮体癌に対して ADM/CDDP と CBDCA/PTX は同程度に推奨されていることを踏まえると、化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は ADM/CDDP より優先されると考える。

以上より、DUO-E 試験の対象とされた患者の病期（手術又は生検後に残存する病変の有無を含む）について Durva の添付文書の「臨床成績」の項において情報提供した上で、本一変申請に係る Durva 及び Olap の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durva	進行・再発の子宮体癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>
Olap	ミスマッチ修復欠損を有しない進行・再発の子宮体癌における Durva を含む化学療法後の維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</li> <li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ミスマッチ修復欠損を有しないことが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> </ul>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、添付文書の「臨床成績」の項において情報提供する DUO-E 試験の対象とされた患者の病期（手術又は生検後に残存する病変の有無を含む）等について熟知した上で適応患者の選択を行う旨を、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切と判断した。また、Olap の効能・効果における「ミスマッチ修復欠損を有しない」との記載は、国内診療ガイドライン等における記載を踏まえ、「ミスマッチ修復機能正常（pMMR）」とすることが適切と判断した。

以上より、本一変申請に係る Durva 及び Olap の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durva	進行・再発の子宮体癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>
Olap	ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌における Durva を含む化学療法後の維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</li> <li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、pMMR が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> </ul>

なお、MMR の状態を確認するための Olap のコンパニオン診断薬として一変申請された診断薬を用いて Olap の投与対象となる患者を選択することの適切性については審査報告（2）に記載する。

#### 7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の Durva の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、Durva がヒト PD-L1 に対する抗体医薬品であることから、PD-L1 の発現状況別の化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性及び安全性並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

DUO-E 試験において、Ventana 社の「Ventana PD-L1 SP263 formulation locked assay」を用いて腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況（TAP<sup>9)</sup>）が測定可能であった患者集団における TAP 別（カットオフ値：1）の化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性及び安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

<sup>9)</sup> 子宮体癌においては、腫瘍細胞と比較して腫瘍浸潤免疫細胞における PD-L1 陽性率が高いことが報告されていたこと（Am J Surg Pathol 2020; 44: 174-81）を考慮し、PD-L1 の発現状況として TAP（①細胞膜に染色反応が認められる腫瘍細胞及び②細胞膜又は細胞質に染色反応が認められる腫瘍関連免疫細胞が存在する領域の面積を、腫瘍領域全体の面積で除して 100 を乗じた値（%））を用いることとされた。



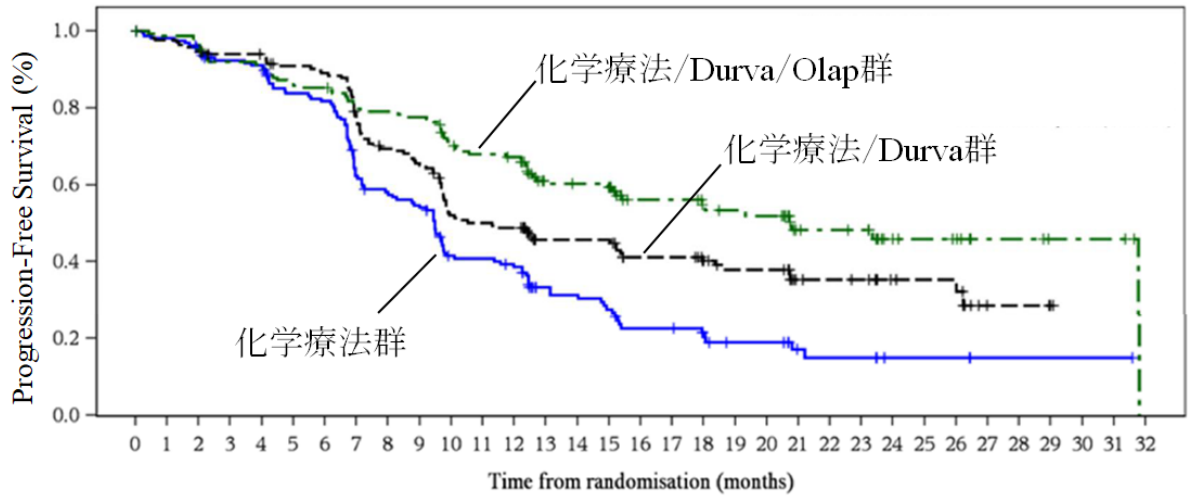
① 有効性

DUO-E 試験における PD-L1 の発現状況別の RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS 及び OS の解析（2023 年 4 月 12 日データカットオフ）の結果並びに Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 27 及び図 7 並びに表 28 及び図 8 のとおりであった。化学療法群と比較して化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群において PD-L1 発現状況にかかわらず PFS が延長する傾向が認められていること、並びに TAP<1 集団の結果は患者数の少ない部分集団における探索的な結果であることから、PD-L1 発現状況に基づいて Durva の投与対象を選択する必要はないと考える。なお、PD-L1 の発現状況別の各集団において、Durva 及び Olap の有効性に影響を及ぼすと考えられる主な患者背景因子について、投与群間での不均衡は認められなかった。

表 27 PD-L1 の発現状況別の PFS の解析結果  
(治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

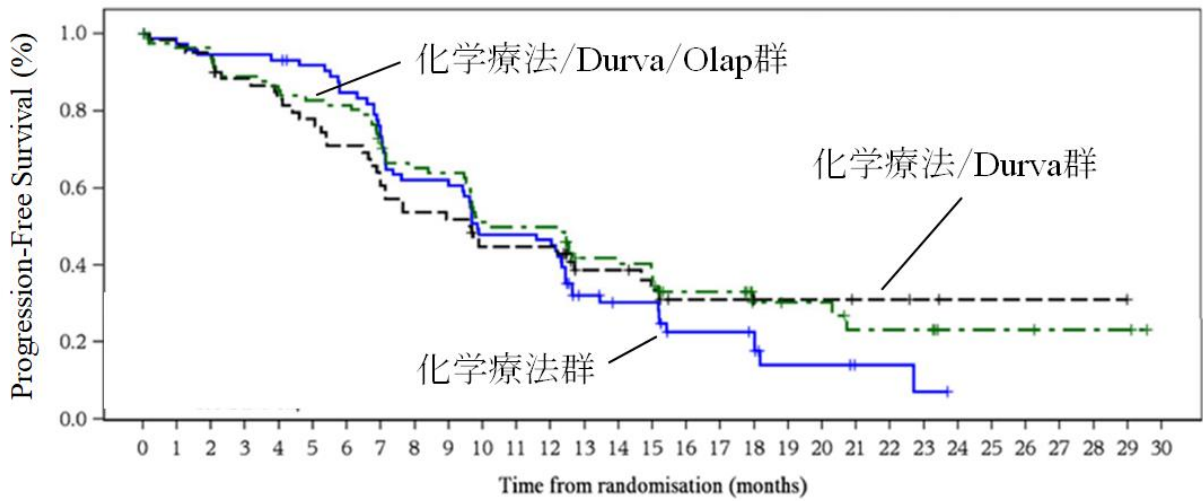
		化学療法/Durva/Olap 群	化学療法/Durva 群	化学療法群	交互作用の p 値*2
	例数	150	170	163	
TAP	イベント数 (%)	68 (45.3)	97 (57.1)	114 (69.9)	<化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群> 0.005
≥1	中央値 [95%CI] (カ月)	20.8 [15.1, 未達]	11.3 [9.7, 15.4]	9.5 [7.9, 9.9]	
	ハザード比 [95%CI] *1	0.42 [0.31, 0.57]	0.63 [0.48, 0.83]	—	
	例数	82	61	75	
TAP	イベント数 (%)	55 (67.1)	38 (62.3)	57 (76.0)	<化学療法/Durva 群と化学療法群> 0.147
<1	中央値 [95%CI] (カ月)	10.1 [9.5, 15.0]	9.7 [7.0, 14.7]	9.9 [7.6, 12.5]	
	ハザード比 [95%CI] *1	0.80 [0.55, 1.16]	0.89 [0.59, 1.34]	—	

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



Number of patients at risk

化学療法群	163	155	149	141	139	125	122	92	85	80	58	57	53	35	33	29	22	22	17	13	13	8	7	7	3	3	3	1	1	1	1	1	0
化学療法/Durva群	170	162	158	153	152	145	142	122	109	103	80	77	75	53	53	43	43	38	33	33	22	21	20	12	11	11	4	3	2	0	0	0	0
化学療法/Durva/Olap群	150	147	144	136	135	127	126	118	116	114	101	97	95	68	66	65	45	45	40	38	37	24	23	22	13	11	10	5	5	3	3	3	0



Number of patients at risk

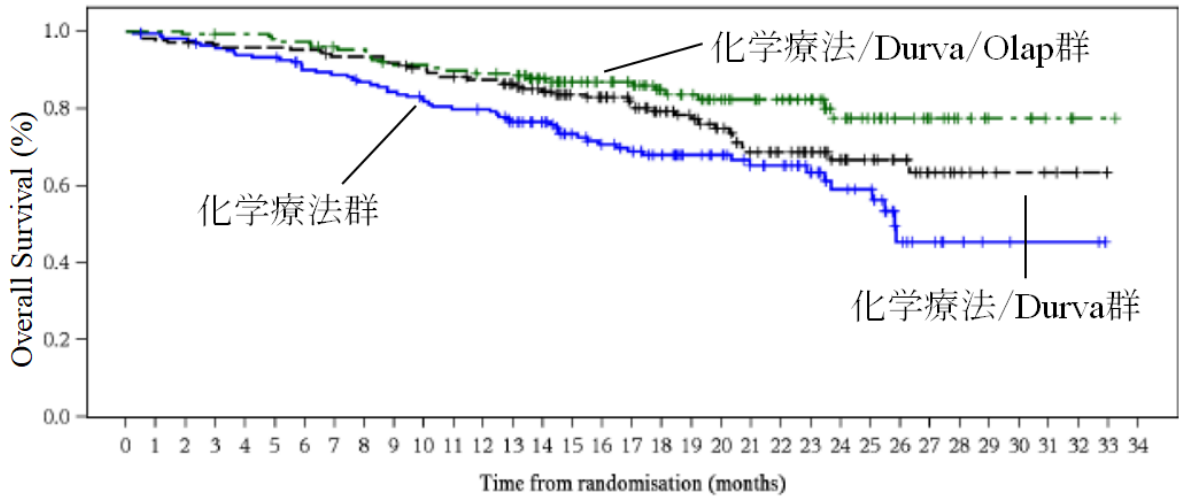
化学療法群	75	71	69	69	68	65	60	52	44	44	34	34	33	19	16	16	10	10	9	4	4	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
化学療法/Durva群	61	59	57	51	48	45	41	35	31	30	25	25	25	16	16	13	9	9	6	4	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0
化学療法/Durva/Olap群	82	78	78	72	69	67	66	57	51	50	40	39	39	29	28	26	18	18	10	9	9	6	6	6	3	3	3	2	2	2	2	0

図7 PD-L1の発現状況別のPFSのKaplan-Meier曲線  
 (治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023年4月12日データカットオフ)  
 (上図：TAP $\geq$ 1集団、下図：TAP<1集団)

表 28 PD-L1 の発現状況別の OS の解析結果 (FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

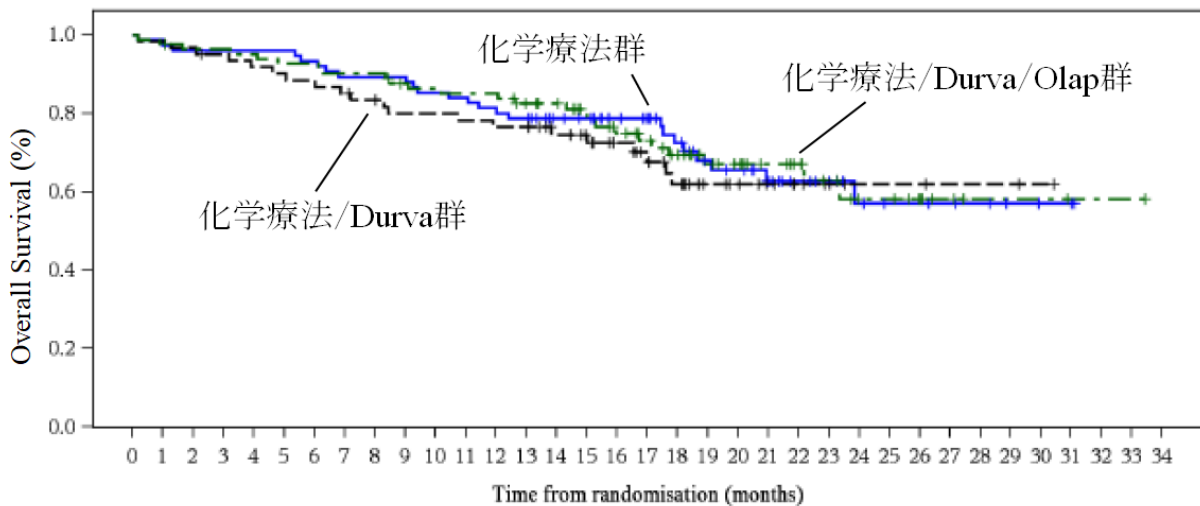
		化学療法/Durva/Olap 群	化学療法/Durva 群	化学療法群	交互作用の p 値*2
TAP ≥1	例数	150	170	163	<化学療法/Durva/Olap 群と化学療法群> 0.025
	イベント数 (%)	25 (16.7)	43 (25.3)	56 (34.4)	
	中央値 [95%CI] (カ月)	未達 [未達, 未達]	未達 [未達, 未達]	25.8 [23.7, 未達]	
		ハザード比 [95%CI] *1	0.42 [0.26, 0.67]	0.65 [0.44, 0.97]	—
TAP <1	例数	82	61	75	<化学療法/Durva 群と化学療法群> 0.085
	イベント数 (%)	25 (30.5)	20 (32.8)	24 (32.0)	
	中央値 [95%CI] (カ月)	未達 [未達, 未達]	未達 [未達, 未達]	未達 [未達, 未達]	
		ハザード比 [95%CI] *1	0.99 [0.56, 1.74]	1.19 [0.65, 2.16]	—

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



Number of patients at risk

化学療法群	163	161	159	154	151	150	142	140	136	132	127	124	123	114	100	85	78	74	69	60	56	49	46	33	25	23	11	8	5	3	2	2	2	0	0
化学療法/Durva群	170	166	165	163	162	162	161	157	157	154	150	146	143	134	124	107	101	93	81	71	63	53	48	40	31	26	22	15	10	6	5	4	2	0	0
化学療法/Durva/Olap群	150	150	149	148	148	145	145	141	140	133	133	131	129	128	110	96	91	87	71	67	57	54	48	39	28	23	18	14	9	6	6	3	1	1	0



Number of patients at risk

化学療法群	75	73	72	72	72	70	67	67	67	64	63	61	59	53	51	44	41	35	28	26	20	16	13	10	8	8	7	6	4	2	2	0	0	0	
化学療法/Durva群	61	60	59	57	55	54	53	51	49	46	46	45	44	44	39	36	31	26	22	15	13	10	7	5	3	3	3	2	2	2	1	0	0	0	0
化学療法/Durva/Olap群	82	80	78	78	77	75	73	73	69	68	67	67	62	59	51	46	42	35	29	26	21	18	14	10	10	7	4	2	2	2	1	1	1	0	

図 8 PD-L1 の発現状況別の OS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)  
(上図 : TAP ≥ 1 集団、下図 : TAP < 1 集団)

## ② 安全性

DUO-E 試験の化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群における PD-L1 の発現状況別の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであった。PD-L1 の発現状況別で安全性に明確な差異は認められなかったことから、化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は PD-L1 の発現状況にかかわらず忍容可能であると考ええる。

表 29 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要（安全性解析対象集団、2023 年 4 月 12 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	化学療法/Durva/Olap 群		化学療法/Durva 群	
	TAP $\geq$ 1 患者 150 例	TAP<1 患者 81 例	TAP $\geq$ 1 患者 169 例	TAP<1 患者 59 例
全有害事象	150 (100)	80 (98.8)	167 (98.8)	58 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	100 (66.7)	55 (67.9)	89 (52.7)	35 (59.3)
死亡に至った有害事象	4 (2.7)	1 (1.2)	3 (1.8)	1 (1.7)
重篤な有害事象	52 (34.7)	29 (35.8)	55 (32.5)	17 (28.8)

上記①及び②の検討結果から、進行・再発の子宮体癌患者において、化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は PD-L1 の発現状況にかかわらず推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DUO-E 試験において PD-L1 発現状況は層別因子として設定されていないことから、PD-L1 発現状況別の部分集団において投与群間で患者背景因子の不均衡が生じている可能性はあることを考慮すると、当該部分集団の結果は慎重に評価する必要がある。しかしながら、下記の点等を考慮すると、TAP<1 の患者に対する化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva に際しては、他の治療選択肢についても慎重に検討される必要があると考える。

- DUO-E 試験において、TAP $\geq$ 1 集団と比較して TAP<1 集団では、化学療法に Durva 又は Durva/Olap を上乗せすることによる PFS 及び OS の延長効果が小さい傾向が認められていること
- DUO-E 試験の TAP<1 集団における PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線について、無作為化から一定期間は、化学療法群と比較して化学療法群/Durva 群が下回る傾向が認められていること
- 化学療法/Durva/Olap については、DUO-E 試験において、化学療法群と比較して化学療法/Durva/Olap 群で Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること（表 10 参照）

以上より、DUO-E 試験における PD-L1 の発現状況別の化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性について Durva の添付文書の「臨床成績」の項において情報提供した上で、Durva の効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- Durva の有効性は、PD-L1 発現状況により異なる傾向が示唆されている。PD-L1 発現状況別の有効性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durva の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る Durva 及び Olap の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定された。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durva	白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durva として、1 回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、Durva として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後の維持療法期における 1 回投与量は、20 mg/kg (体重) とする。	<効能共通> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の Durva の休薬・中止等の目安について。</li> <li>Olap との併用時に、自己免疫性溶血性貧血が発現した場合には、Durva 及び Olap の投与を中止すること。</li> </ul> <進行・再発の子宮体癌> <ul style="list-style-type: none"> <li>併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。</li> </ul>
Olap	Durva との併用において、通常、成人には Olap として 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<効能共通> <ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。</li> <li>副作用発現時の Olap の休薬・減量・中止等の目安について。</li> <li>Durva との併用時に、自己免疫性溶血性貧血が発現した場合には、Olap 及び Durva の投与を中止すること。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係る Durva 及び Olap の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durva	CBDCA 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durva として、1 回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、Durva として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg (体重) とする。	<効能共通> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の Durva の休薬・中止等の目安について。</li> </ul> <進行・再発の子宮体癌> <ul style="list-style-type: none"> <li>CBDCA 及び PTX との併用において投与を開始すること。</li> </ul>
Olap	Durva との併用において、通常、成人には Olap として 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<効能共通> <ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。</li> <li>副作用発現時の Olap の休薬・減量・中止等の目安について。</li> </ul>

#### 7.R.5.1 Durva 及び Olap の用法・用量及び Durva と併用する抗悪性腫瘍剤について

申請者は、本一変申請に係る Durva 及び Olap の用法・用量の設定根拠について、それぞれ以下のように説明している。

##### ① Durva

DUO-E 試験において、CBDCA 及び PTX との併用で Durva 1,120 mg<sup>10)</sup> を Q3W で 60 分間以上かけて点滴静注した後、維持療法として Durva 1,500 mg を Q4W で 60 分間以上かけて点滴静注した時の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、DUO-E 試験における設定に基づき設定した。なお、DUO-E 試験では、米国薬局方において推奨されている注射剤のエンドトキシン量<sup>11)</sup> を考慮し、維持療法期における 1,500 mg 投与時に当該エンドトキシン量を超えないよう、体重 30 kg 以下の

<sup>10)</sup> DUO-E 試験において Durva と併用することとされた CBDCA/PTX の投与間隔が Q3W であることを考慮し、1 週間あたりの Durva の投与量が Durva の既承認の効能・効果に係る用法・用量 (1,500 mg を Q4W 投与) と同等となる用量として設定された。

<sup>11)</sup> 脊髄腔内投与以外の注射剤 (放射性医薬品を除く) に含まれるエンドトキシンの量を 5 EU/kg/時間以下とすることが推奨されている。

患者に対しては、1,500 mg の体重換算用量である 20 mg/kg を設定した。一方、化学療法併用期における 1,120 mg 投与時に当該エンドトキシン量を超えるのは体重 20.2 kg 以下の患者であり、当該患者は進行・再発の卵巣癌患者において稀であると考えたことから、化学療法併用期における体重換算用量は設定しなかった。

また、DUO-E 試験では、CBDCA/PTX 投与による過敏症反応が発現した場合等には、①CBDCA 及び②PTX をそれぞれ①CDDP 及び②nab-PTX 又は DTX に変更することを可能とした<sup>12)</sup>。下記の点等を考慮すると、本邦における製造販売後において、CBDCA/PTX 投与による過敏症反応が発現した場合等には、Durva と併用する化学療法を CBDCA/DTX に変更することは許容可能と考える。

- DUO-E 試験の化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群における PTX の DTX への変更の有無別の PFS の結果及び安全性の概要はそれぞれ表 30 及び表 31 のとおりであり、当該変更を行った患者数は限られていることから比較には限界があるものの、当該変更の有無別で明確な差異は認められなかったこと

**表 30 PTX の DTX への変更の有無別の PFS の結果**  
(治験担当医師判定、RECIST ver1.1、FAS、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

	化学療法/Durva/Olap 群		化学療法/Durva 群	
	例数		例数	
変更なし	232		234	
イベント数 (%)	122 (52.6)		136 (58.1)	
中央値 [95%CI] (カ月)	15.2 [12.5, 20.7]		10.5 [9.7, 14.7]	
変更あり	7		4	
イベント数 (%)	4 (57.1)		3 (75.0)	
中央値 [95%CI] (カ月)	15.1 [3.8, 未達]		9.9 [1.3, 未達]	

**表 31 PTX の DTX への変更の有無別の安全性の概要**  
(安全性解析対象集団、全治療期間、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

PTX の DTX への変更	例数 (%)			
	化学療法/Durva/Olap 群		化学療法/Durva 群	
	なし 231 例	あり* 7 例	なし 231 例	あり* 4 例
全有害事象	230 (99.6)	7 (100)	228 (98.7)	4 (100)
Grade 3 以上の有害事象	154 (66.7)	6 (85.7)	126 (54.5)	3 (75.0)
死亡に至った有害事象	4 (1.7)	1 (14.3)	4 (1.7)	0
重篤な有害事象	81 (35.1)	4 (57.1)	70 (30.3)	3 (75.0)

\* : PTX の DTX への変更に発現した①全有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③死亡に至った有害事象、④重篤な有害事象の発現例数 (%) は、化学療法/Durva/Olap 群でそれぞれ①7 (100)、②5 (71.4)、③1 (14.3)、④3 (42.9)、化学療法/Durva 群でそれぞれ①4 (100)、②2 (50.0)、③0、④1 (25.0) であった。

## ② Olap

DUO-E 試験において、化学療法/Durva 後の維持療法として、Durva との併用で Olap 300 mg を BID 投与した時の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、DUO-E 試験における設定に基づき設定した。

<sup>12)</sup> 変更可能とされた各薬剤の用法・用量は、各実施国における添付文書に従うこととされた。CBDCA/PTX を① CBDCA/DTX、② CBDCA/nab-PTX、③ CDDP/PTX 及び④ CDDP/DTX に変更した患者は、それぞれ①18 例、②1 例、③ 17 例及び④0 例であった。なお、進行・再発の子宮体癌患者に対する CBDCA/DTX 投与は、本邦において承認されている DTX の効能・効果及び用法・用量の範囲内である一方、当該患者に対する CBDCA/nab-PTX、CDDP/PTX 及び CDDP/DTX は、本邦において承認されている CDDP の用法・用量及び nab-PTX の効能・効果の範囲外である。

以上より、DUO-E 試験において CBDCA/PTX 投与による過敏症反応が発現した場合等に変更可能とされた薬剤、及び当該薬剤の DUO-E 試験における用法・用量での進行・再発の子宮体癌に対する投与に係る本邦における承認状況について Durva の添付文書の「臨床成績」の項において情報提供した上で、本一変申請に係る Durva 及び Olap の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durva	白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durva として、1 回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、Durva として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用投与終了後の維持療法期における 1 回投与量は、20 mg/kg (体重) とする。	<p>&lt;進行・再発の子宮体癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。</li> </ul>
Olap	Durva との併用において、通常、成人には Olap として 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<p>&lt;効能共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。</li> </ul>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、進行・再発の子宮体癌患者に対して、①CBDCA/PTX 以外との併用において Durva の投与を開始した臨床試験成績は得られていないこと、及び②CBDCA/PTX 投与による過敏症反応が発現した場合等に許容される変更はタキサン系抗悪性腫瘍剤である PTX と DTX の変更であることから、CBDCA/PTX との併用において Durva の投与を開始する旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起した上で、CBDCA 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において Durva を投与する旨を用法・用量に記載することが適切と考える。

以上より、本一変申請に係る Durva 及び Olap の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durva	CBCDA 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durva として、1 回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、Durva として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg (体重) とする。	<p>&lt;進行・再発の子宮体癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CBCDA 及び PTX との併用において投与を開始すること。</li> </ul>
Olap	Durva との併用において、通常、成人には Olap として 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<p>&lt;効能共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。</li> </ul>

#### 7.R.5.2 Durva 及び Olap の休薬・中止等の目安について

申請者は、Durva 及び Olap の休薬・中止等の目安について、以下のように説明している。

副作用発現時の Durva 及び Olap の休薬・中止等の基準について、DUO-E 試験では Durva 及び Olap の既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、Durva 及び Olap の臨床的有用性が示されたことから、Durva 及び Olap のそれぞれの用法・用量に関連する注意の項において、副作用発現時の休薬・中止等の目安として既承認の効能・効果と同一の内容を設定した。

また、DUO-E 試験では赤芽球癆発現時の休薬・中止等の基準は設定されていなかったものの、Durva と Olap を併用投与した臨床試験及び製造販売後における発現状況に基づき、赤芽球癆は Durva と Olap との併用投与の副作用と判断したことから、Durva と Olap との併用投与時に赤芽球癆が認められた場合には Durva 及び Olap の投与を中止する旨を Durva 及び Olap のそれぞれの副作用発現時の休薬・中止等の目安として設定した。

一方、Durva と Olap を併用投与した臨床試験及び製造販売後における発現状況に基づき、Durva と Olap の併用投与に際しては自己免疫性溶血性貧血の発現に注意が必要と考えるものの、現時点では Durva と Olap の併用投与の副作用とは結論付けられず、潜在的なリスクであると判断したことから、副作用発現時の休薬・中止等の目安としては設定せず、別途、Durva 及び Olap のそれぞれの用法・用量に関連する注意の項において、Durva と Olap との併用投与時に自己免疫性溶血性貧血が認められた場合には Durva 及び Olap の投与を中止する旨の注意喚起を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

Durva と Olap との併用投与時に赤芽球癆が発現した際の休薬・中止等の目安について、上記の申請者の説明を了承した。ただし、Olap を併用しない Durva 投与に際しても赤芽球癆の発現に注意が必要と考えること（7.R.3.3 参照）から、Durva については Olap の併用投与の有無にかかわらず、赤芽球癆が認められた場合には投与を中止する旨を設定することが適切と考える。

また、Durva と Olap との併用投与時に自己免疫性溶血性貧血が発現した際の対応についても、副作用発現時の休薬・中止等の目安として設定することが適切と考える。

以上より、Durva 及び Olap の用法・用量に関連する注意の項において、副作用発現時の Durva 及び Olap の休薬・中止等の目安として、既承認の効能・効果と同一の内容に加えて下記の内容を設定することが適切と判断した。

#### <Durva>

副作用	程度	処置
赤芽球癆	全 Grade	Durva の投与を中止する。
Olap との併用時における自己免疫性溶血性貧血	全 Grade	Durva 及び Olap の投与を中止する。

#### <Olap>

副作用	程度	処置	再開時の投与量
Durva との併用時における赤芽球癆	全 Grade	Olap 及び Durva の投与を中止する。	再開しない。
Durva との併用時における自己免疫性溶血性貧血	全 Grade	Olap 及び Durva の投与を中止する。	再開しない。

### 7.R.6 RMP (案) について

Durva 及び Olap は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定されることとなる。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、現時点における Durva 及び Olap の RMP (案) について、それぞれ表 32 及び表 33 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。



表 32 Durva の RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• 大腸炎・重度の下痢</li> <li>• 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</li> <li>• 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）</li> <li>• 1 型糖尿病</li> <li>• 腎障害（間質性腎炎等）</li> <li>• 筋炎</li> <li>• 心筋炎</li> <li>• 重症筋無力症</li> <li>• 免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>• 脳炎</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）</li> <li>• infusion reaction</li> <li>• <u>Olap 併用時の赤芽球瘍</u></li> <li>• <u>Olap 併用時の溶血性貧血</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 膵炎</li> <li>• 消化管穿孔</li> <li>• 横紋筋融解症</li> <li>• 髄膜炎</li> <li>• <u>赤芽球瘍（Olap 併用時を除く）</u></li> <li>• 化学療法併用時の発熱性好中球減少症</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用</li> </ul>	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

下線：本一変申請において追加する事項

表 33 Olap の RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• ILD</li> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> <li>• 感染症</li> <li>• <u>Durva 併用時の赤芽球瘍</u></li> <li>• <u>Durva 併用時の溶血性貧血</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 二次性悪性腫瘍</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 腎機能障害患者への投与</li> </ul>	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

下線：本一変申請において追加する事項

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、進行・再発の子宮体癌患者における化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- DUO-E 試験の化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群と、既承認の効能・効果に係る Durva 及び Olap 投与との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3.1 参照）

- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査において、日本人患者における Durva 及び Olap の安全性情報は一定程度収集されており<sup>13)</sup>、収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の製造販売後の検討事項に係る申請者の説明を了承した。ただし、日本人患者における赤芽球癆の発現割合に関連する情報については製造販売後も引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した（7.R.3.3 参照）。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（DUO-E 試験）

#### 7.2.1.1 化学療法併用期

有害事象は①化学療法/Durva/Olap 群で 236/238 例 (99.2%)、②化学療法/Durva 群で 231/235 例 (98.3%)、③化学療法群で 234/236 例 (99.2%) に認められ、いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①化学療法/Durva/Olap 群で 232/238 例 (97.5%)、②化学療法/Durva 群で 218/235 例 (92.8%)、③化学療法群で 227/236 例 (96.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 34 のとおりであった。

---

<sup>13)</sup> Durva :

①根治的放射線療法後の NSCLC 患者における維持療法、②小細胞肺癌患者、③切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、④肝細胞癌患者及び⑤胆道癌患者を対象とした製造販売後調査が終了又は実施中であり、それぞれ①630 例（調査終了時点）、②247 例（2024 年 4 月 30 日時点）、③96 例（2024 年 4 月 30 日時点）、④407 例（2024 年 4 月 30 日時点）及び⑤5 例（2024 年 4 月 30 日時点）の調査票が収集されている。

Olap :

①卵巣癌患者、②手術不能又は再発乳癌患者、③膵癌患者及び④再発高リスクの乳癌の術後患者を対象とした製造販売後調査が終了又は実施中であり、それぞれ①838 例（調査終了時点）、②110 例（調査終了時点）、③95 例（2023 年 12 月 15 日時点）及び④0 例（2023 年 12 月 15 日時点）の調査票が収集されている。

表 34 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象（化学療法併用期）

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例		化学療法/Durva 群 235 例		化学療法群 236 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	236 (99.2)	125 (52.5)	231 (98.3)	116 (49.4)	234 (99.2)	120 (50.8)
感染症および寄生虫症						
尿路感染	29 (12.2)	4 (1.7)	23 (9.8)	1 (0.4)	32 (13.6)	2 (0.8)
血液およびリンパ系障害						
貧血	125 (52.5)	35 (14.7)	107 (45.5)	37 (15.7)	123 (52.1)	33 (14.0)
好中球減少症	37 (15.5)	20 (8.4)	33 (14.0)	19 (8.1)	31 (13.1)	14 (5.9)
血小板減少症	31 (13.0)	7 (2.9)	30 (12.8)	7 (3.0)	15 (6.4)	3 (1.3)
代謝および栄養障害						
低マグネシウム血症	35 (14.7)	0	37 (15.7)	1 (0.4)	35 (14.8)	2 (0.8)
食欲減退	33 (13.9)	2 (0.8)	35 (14.9)	0	43 (18.2)	0
低カリウム血症	25 (10.5)	6 (2.5)	26 (11.1)	6 (2.6)	15 (6.4)	2 (0.8)
精神障害						
不眠症	23 (9.7)	0	17 (7.2)	0	29 (12.3)	0
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	59 (24.8)	2 (0.8)	57 (24.3)	0	66 (28.0)	6 (2.5)
末梢性ニューロパチー	55 (23.1)	3 (1.3)	60 (25.5)	3 (1.3)	63 (26.7)	1 (0.4)
浮動性めまい	26 (10.9)	1 (0.4)	21 (8.9)	0	23 (9.7)	0
頭痛	23 (9.7)	0	21 (8.9)	0	26 (11.0)	0
味覚不全	13 (5.5)	0	23 (9.8)	0	25 (10.6)	0
胃腸障害						
悪心	89 (37.4)	5 (2.1)	85 (36.2)	1 (0.4)	93 (39.4)	2 (0.8)
便秘	69 (29.0)	0	55 (23.4)	2 (0.9)	77 (32.6)	5 (2.1)
下痢	50 (21.0)	2 (0.8)	57 (24.3)	3 (1.3)	54 (22.9)	5 (2.1)
嘔吐	30 (12.6)	1 (0.4)	41 (17.4)	3 (1.3)	31 (13.1)	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	119 (50.0)	0	117 (49.8)	0	117 (49.6)	0
そう痒症	26 (10.9)	2 (0.8)	20 (8.5)	0	20 (8.5)	0
発疹	21 (8.8)	1 (0.4)	37 (15.7)	1 (0.4)	21 (8.9)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	42 (17.6)	2 (0.8)	43 (18.3)	1 (0.4)	47 (19.9)	1 (0.4)
筋肉痛	28 (11.8)	0	28 (11.9)	0	39 (16.5)	1 (0.4)
四肢痛	20 (8.4)	1 (0.4)	25 (10.6)	0	26 (11.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	71 (29.8)	4 (1.7)	78 (33.2)	5 (2.1)	82 (34.7)	4 (1.7)
無力症	33 (13.9)	7 (2.9)	19 (8.1)	3 (1.3)	24 (10.2)	4 (1.7)
臨床検査						
好中球数減少	45 (18.9)	31 (13.0)	42 (17.9)	26 (11.1)	61 (25.8)	36 (15.3)
血小板数減少	34 (14.3)	6 (2.5)	34 (14.5)	8 (3.4)	36 (15.3)	9 (3.8)
白血球数減少	34 (14.3)	10 (4.2)	27 (11.5)	8 (3.4)	37 (15.7)	11 (4.7)
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	12 (5.0)	1 (0.4)	14 (6.0)	0	24 (10.2)	2 (0.8)

重篤な有害事象は①化学療法/Durva/Olap 群で 55/238 例 (23.1%)、②化学療法/Durva 群で 57/235 例 (24.3%)、③化学療法群で 57/236 例 (24.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象 (化学療法併用期)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例		化学療法/Durva 群 235 例		化学療法群 236 例	
	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	55 (23.1)	34 (14.3)	57 (24.3)	37 (15.7)	57 (24.2)	38 (16.1)
貧血	8 (3.4)	8 (3.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	10 (4.2)	9 (3.8)
発熱性好中球減少症	5 (2.1)	5 (2.1)	4 (1.7)	4 (1.7)	8 (3.4)	8 (3.4)

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は①化学療法/Durva/Olap 群で 35/238 例 (14.7%)、②化学療法/Durva 群で 40/235 例 (17.0%)、③化学療法群で 38/236 例 (16.1%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で発現割合が 2%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象 (化学療法併用期)

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	化学療法/Durva/Olap 群 238 例		化学療法/Durva 群 235 例		化学療法群 236 例	
	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	35 (14.7)	33 (13.9)	40 (17.0)	35 (14.9)	38 (16.1)	30 (12.7)
末梢性ニューロパチー	8 (3.4)	8 (3.4)	5 (2.1)	5 (2.1)	5 (2.1)	5 (2.1)
注入に伴う反応	5 (2.1)	5 (2.1)	5 (2.1)	5 (2.1)	9 (3.8)	9 (3.8)
貧血	3 (1.3)	3 (1.3)	4 (1.7)	3 (1.3)	6 (2.5)	3 (1.3)

### 7.2.1.2 維持療法期

有害事象は①化学療法/Durva/Olap 群で 184/192 例 (95.8%)、②化学療法/Durva 群で 158/183 例 (86.3%)、③化学療法群で 143/169 例 (84.6%) に認められ、いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①化学療法/Durva/Olap 群で 166/192 例 (86.5%)、②化学療法/Durva 群で 102/183 例 (55.7%)、③化学療法群で 85/169 例 (50.3%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象（維持療法期）

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	化学療法/Durva/Olap 群 192 例		化学療法/Durva 群 183 例		化学療法群 169 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	184 (95.8)	79 (41.1)	158 (86.3)	30 (16.4)	143 (84.6)	28 (16.6)
感染症および寄生虫症						
COVID-19	34 (17.7)	1 (0.5)	21 (11.5)	1 (0.5)	20 (11.8)	1 (0.6)
尿路感染	25 (13.0)	4 (2.1)	14 (7.7)	1 (0.5)	23 (13.6)	6 (3.6)
血液およびリンパ系障害						
貧血	70 (36.5)	36 (18.8)	16 (8.7)	0	17 (10.1)	1 (0.6)
好中球減少症	21 (10.9)	9 (4.7)	6 (3.3)	0	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	28 (14.6)	0	9 (4.9)	0	6 (3.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	21 (10.9)	0	22 (12.0)	0	14 (8.3)	0
胃腸障害						
悪心	79 (41.1)	3 (1.6)	22 (12.0)	0	25 (14.8)	1 (0.6)
嘔吐	39 (20.3)	0	13 (7.1)	1 (0.5)	16 (9.5)	1 (0.6)
下痢	34 (17.7)	1 (0.5)	28 (15.3)	1 (0.5)	20 (11.8)	1 (0.6)
腹痛	23 (12.0)	0	20 (10.9)	1 (0.5)	18 (10.7)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	23 (12.0)	0	11 (6.0)	0	11 (6.5)	0
関節痛	22 (11.5)	0	34 (18.6)	0	16 (9.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	43 (22.4)	3 (1.6)	13 (7.1)	1 (0.5)	19 (11.2)	0

重篤な有害事象は①化学療法/Durva/Olap 群で 42/192 例 (21.9%)、②化学療法/Durva 群で 22/183 例 (12.0%)、③化学療法群で 19/169 例 (11.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象（維持療法期）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	化学療法/Durva/Olap 群 192 例		化学療法/Durva 群 183 例		化学療法群 169 例	
	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	42 (21.9)	25 (13.0)	22 (12.0)	7 (3.8)	19 (11.2)	4 (2.4)
貧血	12 (6.3)	12 (6.3)	0	0	0	0
尿路感染	3 (1.6)	0	1 (0.5)	0	4 (2.4)	1 (0.6)

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は①化学療法/Durva/Olap 群で 26/192 例 (13.5%)、②化学療法/Durva 群で 11/183 例 (6.0%)、③化学療法群で 6/169 例 (3.6%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で発現割合が 2%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（維持療法期）

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)					
	化学療法/Durva/Olap 群 192 例		化学療法/Durva 群 183 例		化学療法群 169 例	
	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	いずれかの治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	26 (13.5)	20 (10.4)	11 (6.0)	10 (5.5)	6 (3.6)	3 (1.8)
貧血	7 (3.6)	7 (3.6)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、進行・再発の子宮体癌に対する化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は、進行・再発の子宮体癌患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、臨床的位置付け及び効能・効果については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 10 月 15 日

### 申請品目

① [販 売 名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg  
[一 般 名] デュルバルマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 30 日

② [販 売 名] リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg  
[一 般 名] オラパリブ  
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 11 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (DUO-E 試験) において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく治験担当医師判定による PFS について、化学療法群に対する化学療法/Durva/Olap 群及び化学療法/Durva 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性は示されたと判断した (MMR の状態別及び PD-L1 発現状況別の化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の有効性を踏まえた Durva 及び Olap の臨床的位置付け及び効能・効果に係る判断については、「1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照)。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、進行・再発の子宮体癌患者に対する①化学療法/Durva/Olap 及び②化学療法/Durva の投与時に特に注意を要する有害事象は、

Durva 及び Olap の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象<sup>14)</sup>に加え、上記①及び②の投与時における赤芽球瘡並びに上記①の投与時における自己免疫性溶血性貧血であると判断した。

また、機構は、Durva 及び Olap の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、Durva、Olap 又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされる場合には、進行・再発の子宮体癌患者に対する化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る Durva 及び Olap の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
Durva	進行・再発の子宮体癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>• 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> <li>• Durva の有効性は、PD-L1 発現状況により異なる傾向が示唆されている。PD-L1 発現状況別の有効性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、Durva の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</li> </ul>
Olap	ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌における Durva を含む化学療法後の維持療法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durva 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</li> <li>• 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、pMMR が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。</li> </ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<sup>14)</sup> Durva :

ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少性紫斑病、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、膵炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎及び化学療法併用時の発熱性好中球減少症（「令和5年10月10日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」等参照）

Olap :

骨髄抑制、ILD、二次性悪性腫瘍、静脈血栓塞栓症及び感染症（「令和5年7月5日付け審査報告書 リンパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg」等参照）



#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る Durva 及び Olap の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
Durva	CBDCA 及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には Durva として、1 回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分間以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、Durva として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg (体重) とする。	<p>&lt;効能共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>副作用発現時の Durva の休薬・中止等の目安について。</li> </ul> <p>&lt;進行・再発の子宮体癌&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CBDCA 及び PTX との併用において投与を開始すること。</li> </ul>
Olap	Durva との併用において、通常、成人には Olap として 1 回 300 mg を 1 日 2 回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<p>&lt;効能共通&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。</li> <li>副作用発現時の Olap の休薬・減量・中止等の目安について。</li> </ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.5 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、現時点における Durva 及び Olap の RMP (案) について、それぞれ表 40 及び表 41 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 40 Durva の RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• 大腸炎・重度の下痢</li> <li>• 肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎</li> <li>• 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）</li> <li>• 1型糖尿病</li> <li>• 腎障害（間質性腎炎等）</li> <li>• 筋炎</li> <li>• 心筋炎</li> <li>• 重症筋無力症</li> <li>• 免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>• 脳炎</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）</li> <li>• infusion reaction</li> <li>• <u>赤芽球癆（Olap 併用時）</u></li> <li>• <u>溶血性貧血（Olap 併用時）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 膵炎</li> <li>• 消化管穿孔</li> <li>• 横紋筋融解症</li> <li>• 髄膜炎</li> <li>• <u>赤芽球癆（Olap 併用時を除く）</u></li> <li>• 化学療法併用時の発熱性好中球減少症</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者での使用</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

表 41 Olap の RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨髄抑制</li> <li>• ILD</li> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> <li>• 感染症</li> <li>• <u>赤芽球癆（Durva 併用時）</u></li> <li>• <u>溶血性貧血（Durva 併用時）</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 二次性悪性腫瘍</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 腎機能障害患者への投与</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、進行・再発の子宮体癌患者における化学療法/Durva/Olap 及び化学療法/Durva の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。なお、日本人患者における赤芽球癆の発現割合に関連する情報については製造販売後も引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における Durva 及び Olap の RMP (案) について、表 42 及び表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 42 Durva の追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査（進展型小細胞肺癌）</li> <li>全例調査（切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）</li> <li>全例調査（切除不能な肝細胞癌）</li> <li>使用成績調査（治癒切除不能な胆道癌）</li> <li>製造販売後データベース調査（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）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 43 Olap の追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査(BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膀胱癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法)</li> <li>使用成績調査(BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法)</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 1.6 その他

### 1.6.1 MMR の状態を確認するための Olap のコンパニオン診断薬及び PD-L1 の発現状況を確認するための診断薬について

MMR の状態を確認するための Olap のコンパニオン診断薬として、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社により「ベンタナ OptiView MLH1 (M1)」、「ベンタナ OptiView PMS2 (A16-4)」、「ベンタナ OptiView MSH2 (G219-1129)」及び「ベンタナ OptiView MSH6 (SP93)」が一変申請されている。

申請者は、上記の診断薬について、いずれも DUO-E 試験で用いられた検査法と良好な判定一致率が確認されたことから、上記の 4 つの診断薬を用いて Olap の投与対象となる患者を選択することが適切と考える旨を説明している。

また、申請者は、審査報告 (1) の「7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の Durva の有効性及び安全性並びに投与対象について」の項における検討を踏まえ、PD-L1 の発現状況を確認するための診断薬について適切に開発する旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、Durva 及び Olap の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、Durva 及び Olap の再審査期間は残余期間（それぞれ令和 8 年 7 月 1 日及び令和 8 年 1 月 18 日まで）と設定する。

(イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

進行・再発の子宮体癌

[用法・用量] (下線部追加)

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法＞

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。投与期間は 12 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

トレメリムマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

＜進展型小細胞肺癌＞

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回、60 分以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

＜切除不能な肝細胞癌＞

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

＜治癒切除不能な胆道癌＞

ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、3 週間間隔で、1回 1,500 mg を 60 分以上かけて点滴静注する。3 週間間隔での繰り返し投与後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

＜進行・再発の子宮体癌＞

カルボプラチン及びタキサン系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,120 mg を 3 週間間隔で、60 分以上かけて点滴静注する。その後の維持療法において、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合、維持療法における 1 回投与量は、20 mg/kg（体重）とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患（放射線肺臓炎を含む）があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

＜切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法＞

1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜進展型小細胞肺癌＞

4. 臨床試験に組み入れられた患者の進展型の基準等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜切除不能な肝細胞癌＞

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

＜治癒切除不能な胆道癌＞

7. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

＜進行・再発の子宮体癌＞

8. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
9. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。

10. 本剤の有効性は、PD-L1 発現状況により異なる傾向が示唆されている。PD-L1 発現状況別の有効性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

<効能共通>

1. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用発現時の用量調節等の基準

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~10 倍、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	本剤の投与を中止する。
肝機能障害 (ベースラインの AST 若しくは ALT が基準値上限を超えている肝悪性腫瘍を有する患者)	・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5~7 倍、かつ基準値上限の 20 倍以下に増加した場合 ・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5~5 倍、かつ基準値上限の 20 倍以下に増加し、加えて総ビリルビンが基準値上限の 1.5~2 倍に増加し、本剤以外に原因がない場合	ベースラインの 2.5 倍未満に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 若しくは ALT がベースラインの 7 倍超、又は基準値上限の 20 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
	・AST 若しくは ALT がベースラインの 2.5 倍超、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超まで増加し、本剤以外に原因がない場合	
大腸炎・下痢	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 の場合	・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・トレメリムマブ（遺伝子組換え）との併用の場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
消化管穿孔	全 Grade	本剤の投与を中止する。
甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体機能低下症	Grade 2~4 の場合	症状が安定するまで本剤を休薬する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5~3 倍まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤の投与を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	・Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・30 日以内に Grade 1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。
心筋炎	Grade 2~4 の場合	本剤の投与を中止する。
重症筋無力症	Grade 2~4 の場合	本剤の投与を中止する。

副作用	程度*	処置
脳炎	Grade 2～4 の場合	本剤の投与を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	・ Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 ・ 30 日以内に Grade 1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	・ Grade 2 で 1 週間以上継続した場合 ・ Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・ Grade 4 の場合 ・ 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 又は中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) の場合	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を 50%減速する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
赤芽球癆	全 Grade	本剤の投与を中止する。
オラパリブとの併用投与下の自己免疫性溶血性貧血	全 Grade	本剤及びオラパリブの投与を中止する。
上記以外の副作用 (甲状腺機能低下症、 1 型糖尿病を除く)	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる。

<切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法>

2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

3. 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

<切除不能な肝細胞癌>

4. 本剤の用法及び用量は「臨床成績」の項の内容を熟知し、併用投与及び単独投与の有効性及び安全性を十分に理解した上で、選択すること。

<進行・再発の子宮体癌>

5. カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用において投与を開始すること。

(リムパーザ錠 100 mg、同錠 150 mg)

[効能・効果] (下線部追加)

白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法

**BRCA** 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法

相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ (遺伝子組換え) を含む初回化学療法後の維持療法

がん化学療法歴のある **BRCA** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性の手術不能又は再発乳癌

**BRCA** 遺伝子変異陽性かつ **HER2** 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

**BRCA** 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌

**BRCA** 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法

ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ (遺伝子組換え)

を含む化学療法後の維持療法

[用法・用量] (下線部追加)

＜白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、*BRCA* 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法＞

通常、成人にはオラパリブとして1回 300 mg を1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法＞

ベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回 300 mg を1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法＞

通常、成人にはオラパリブとして1回 300 mg を1日2回、経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合、投与期間は1年間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜*BRCA* 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌＞

通常、成人にはオラパリブとして1回 300 mg を1日2回、経口投与する。他の薬剤と併用する場合は、アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾロンと併用すること。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜ミスマッチ修復機能正常 (pMMR) の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法＞

デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはオラパリブとして1回 300 mg を1日2回、経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

＜白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法＞

1. 再発時の白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。



2. 臨床試験に組み入れられた患者における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法終了後から再発までの期間（PFI）等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法＞

3. 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
4. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。
5. 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法＞

6. 国際産婦人科連合（FIGO）進行期分類Ⅲ期又はⅣ期の卵巣癌と診断され、白金系抗悪性腫瘍剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法で奏効が維持されている患者を対象とすること。
7. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、相同組換え修復欠損を有することが確認された患者に投与すること。

＜がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌＞

8. 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。
9. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、生殖細胞系列の BRCA 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。

＜BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法＞

10. 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
11. 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義、前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
12. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。

＜BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌＞

13. 本剤の術後補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
14. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、BRCA 遺伝子変異を有することが確認された患者に投与すること。
15. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜BRCA 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膀胱癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法＞

16. 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
17. 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

18. 臨床試験に組み入れられた患者の病期、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の投与期間等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
19. 承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いた検査により、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異（病的変異又は病的変異疑い）を有することが確認された患者に投与すること。
- ＜ミスマッチ修復機能正常（pMMR）の進行・再発の子宮体癌におけるデュルバルマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法後の維持療法＞
20. デュルバルマブ（遺伝子組換え）及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法で疾患進行が認められていない患者を対象とすること。
21. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、pMMR が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

＜効能共通＞

- 100 mg 錠と 150 mg 錠の生物学的同等性は示されていないため、300 mg を投与する際には 100 mg 錠を使用しないこと。
- 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度*	処置	再開時の投与量
貧血	ヘモグロビン値が Grade 3 又は 4 の場合	ヘモグロビン値 $\geq 9$ g/dL に回復するまで最大 4 週間休薬する。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 回目の再開の場合、減量せずに投与する。</li> <li>• 2 回目の再開の場合、1 回 250 mg を 1 日 2 回で投与する。</li> <li>• 3 回目の再開の場合、1 回 200 mg を 1 日 2 回で投与する。</li> </ul>
好中球減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	
血小板減少	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで最大 4 週間休薬する。	減量せずに投与する。
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。
	Grade 3 又は 4 の場合	中止する。	再開しない。
デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の赤芽球癆	全 Grade	本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）の投与を中止する。	再開しない。
デュルバルマブ（遺伝子組換え）との併用投与下の自己免疫性溶血性貧血	全 Grade	本剤及びデュルバルマブ（遺伝子組換え）の投与を中止する。	再開しない。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。	減量せずに投与する。

\* : Grade は NCI-CTCAE ver4.0 に準じる。

＜白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法、がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ *HER2* 陰性の手術不能又は再発乳癌、*BRCA* 遺伝子変異陽性の治癒切除不能な膀胱癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法＞

3. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

<BRCA 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法>

4. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
5. 本剤の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。

<相同組換え修復欠損を有する卵巣癌におけるベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む初回化学療法後の維持療法>

6. 本剤の投与開始後 2 年が経過した時点で完全奏効が得られている患者においては、本剤の投与を中止すること。
7. ベバシズマブ（遺伝子組換え）の投与期間等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で投与すること。

<BRCA 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法>

8. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
9. 内分泌療法剤との併用の必要性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、ホルモン受容体の発現状態等を考慮した上で判断すること。

<BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌>

10. アビラテロン酢酸エステル又はエンザルタミドによる治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
11. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
12. 外科的又は内科的去勢術と併用しない場合の有効性及び安全性は確立していない。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADM	doxorubicin hydrochloride	ドキソルビシン塩酸塩
ADM/CDDP		ADM と CDDP との併用
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATM	ataxia-telangiectasia mutated	
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BARD1	BRCA1 associated RING domain 1	
BID	bis in die	1日2回
BRCA1	BRCA1 DNA repair associated	
BRCA2	BRCA2 DNA repair associated	
BRCA 遺伝子	breast cancer susceptibility gene	乳癌感受性遺伝子
BRIP1	BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1	
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
CBDCA/PTX/プラセボ		CBDCA、PTX 及びプラセボの併用
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDK12	cyclin dependent kinase 12	
CHEK1	checkpoint kinase 1	
CHEK2	checkpoint kinase 2	
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
dMMR	mismatch repair deficient	MMR 欠損
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
Durva	durvalumab (genetical recombination)	デュルバルマブ (遺伝子組換え)
Durva/Olap		Durva と Olap との併用
EU	European Union	欧州連合
FANCL	FA complementation group L	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際産婦人科連合
HRR	homologous recombination repair	相同組換え修復
IFN	interferon	インターフェロン
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMR	mismatch repair	ミスマッチ修復機能
nab-PTX		パクリタキセル (アルブミン懸濁型)
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Uterine Neoplasms	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌

Olap	olaparib	オラパリブ
OS	overall survival	全生存期間
PALB2	partner and localizer of BRCA2	
PARP	poly (ADP-ribose) polymerase	ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
Pembro	pembrolizumab (genetical recombination)	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
pMMR	mismatch repair proficient	MMR 正常
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RAD51B	RAD51 paralog B	
RAD51C	RAD51 paralog C	
RAD51D	RAD51 paralog D	
RAD54L	RAD54 like	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class	器官別大分類
TAP	tumor area positivity score	
Trem	tremelimumab (genetical recombination)	トレメリムマブ (遺伝子組換え)
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
化学療法/Durva		化学療法と Durva との併用
化学療法/Durva/Olap		化学療法、Durva 及び Olap の併用
国内診療ガイドライン		子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版 日本婦人科腫瘍学会編
DUO-E 試験		D9311C00001 試験
DUO-O 試験		D081RC00001 試験
ベバシズマブ		ベバシズマブ (遺伝子組換え)