第 2 部　CTD の概要

一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価
デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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
投与群及び併合集団の表記 8
2.5.1 製品開発の根拠 9
2.5.1.1 緒言 9
2.5.1.2 疾患背景及び現在の治療法 10
2.5.1.2.1 SCLC 10
2.5.1.2.2 LS-SCLC の現在の治療選択肢 10
2.5.1.2.3 LS-SCLC の医療上のアンメットニーズ 11
2.5.1.3 開発の科学的及び臨床的根拠 12
2.5.1.3.1 SCLC における免疫チェックポイント阻害薬の効果 12
2.5.1.3.1.1 1108 試験：再発 SCLC を対象としたデュルバルマブ単剤療法の初期評価 12
2.5.1.3.1.2 D4190C00010 試験：再発 SCLC を対象としたデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の初期評価 13
2.5.1.3.2 PACIFIC 試験：III 期の切除不能な NSCLC を対象とした cCRT 施行後のデュルバルマブ地固め療法を検討するランダム化、第 III 相試験 13
2.5.1.3.3 CASPIAN 試験：ES-SCLC を対象としたデュルバルマブ療法の良好なベネフィット・リスクを示す第 III 相試験 14
2.5.1.3.4 CLOVER 試験：LS-SCLC を対象としたデュルバルマブと cCRT の併用療法及びデュルバルマブ+トレメリムマブと cCRT の併用療法を検討する第 I 相試験 14
2.5.1.4 臨床開発プログラム 15
2.5.1.4.1 デュルバルマブの臨床開発プログラムの概要 15
2.5.1.4.2 本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床データ 15
2.5.1.4.3 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 16
2.5.1.4.4 規制当局との主な相談内容 16
2.5.1.4.5 欧米における小児開発 19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 薬物動態 20
2.5.3.2 薬力学 20
2.5.3.3 免疫原性 20
2.5.3.4 曝露量-反応関係 20
2.5.3.5 薬物相互作用 20
2.5.3.6 用量設定の根拠 21
2.5.4 有効性の概括評価 21
2.5.4.1 ADRIATIC 試験–試験デザイン及び主な特徴 21
2.5.4.1.1 盲検化 23

2.5.4.1.2 患者集団 23
2.5.4.1.3 層別因子 24
2.5.4.1.4 対照薬の選択 24
2.5.4.1.5 投与期間 24
2.5.4.1.6 有効性の評価項目 25
2.5.4.1.7 患者報告アウトカム（PRO）の評価項目 25
2.5.4.1.8 統計解析方法 26
2.5.4.1.8.1 解析対象集団 26
2.5.4.1.8.2 多重検定手順（MTP） 26
2.5.4.1.8.3 解析方法 27
2.5.4.2 ADRIATIC 試験（主要な試験）の結果 29
2.5.4.2.1 試験対象集団 29
2.5.4.2.1.1 患者の内訳 29
2.5.4.2.1.2 患者の人口統計学的特性及び疾患特性 29
2.5.4.2.1.3 cCRT 及び PCI 歴 30
2.5.4.2.2 有効性の結果の比較（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ） 30
2.5.4.2.2.1 2 つの主要評価項目である OS 及び PFS 32
2.5.4.2.2.2 OS 及び PFS の部分集団解析 36
2.5.4.2.2.3 有効性を裏付けるその他の副次評価項目 39
2.5.4.2.2.4 PD-L1 発現状況別の有効性の結果（OS、PFS 及び ORR） 40
2.5.5 安全性の概括評価 40
2.5.5.1 安全性データの収集及び解析 40
2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び人口統計学 42
2.5.5.2.1 曝露状況 42
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性 42
2.5.5.3 有害事象の評価 43
2.5.5.3.1 分類別の全ての有害事象の要約 43
2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象 46
2.5.5.3.3 重症度別の有害事象 46
2.5.5.3.4 死亡に至った有害事象 47
2.5.5.3.5 重篤な有害事象 47
2.5.5.3.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 48
2.5.5.3.7 治験薬の投与変更に至った有害事象 48
2.5.5.3.8 免疫介在性の有害事象 49
2.5.5.3.8.1 肺臓炎 51
2.5.5.3.9 抗薬物抗体に関連する有害事象 51
2.5.5.3.10 その他の重要な有害事象 52
2.5.5.3.10.1 肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象） 52
2.5.5.4 副作用 52
2.5.5.5 臨床検査データ 53
2.5.5.6 バイタルサイン、心電図、及び身体所見 53
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性 53
2.5.5.8 市販後安全性報告 53
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 53

2.5.6.1 治療背景 54
2.5.6.1.1 疾患 54
2.5.6.1.2 現在の治療法 54
2.5.6.2 デュルバルマブ単剤療法のベネフィット 54
2.5.6.3 デュルバルマブ単剤療法のリスク 56
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 57
2.5.7 参考文献 59

表目次

表 1 海外における「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」 9
表 2 米国 FDA 及び EMA との主な相談内容の要約 17
表 3 有効性の結果の要約（ADRIATIC 試験、FAS） 30
表 4 有害事象の概要（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 44
表 5 免疫介在性の有害事象の概要（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 50

図目次

図 1 試験デザイン（ADRIATIC 試験） 23
図 2 主要評価項目及び主な副次評価項目の MTP（ADRIATIC 試験） 27
図 3 OS の Kaplan-Meier 曲線（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）（ADRIATIC 試験、FAS） 33
図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）（ADRIATIC 試験、FAS） 35
図 5 部分集団別の OS のフォレストプロット（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）（ADRIATIC 試験、FAS） 37
図 6 部分集団別の PFS のフォレストプロット（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）（ADRIATIC 試験、FAS） 38

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Antidrug antibody：抗薬物抗体
AJCC	American Joint Committee on Cancer：米国がん合同委員会
ALK	Anaplastic lymphoma kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
cCRT	Chemotherapy concurrent with radiotherapy：同時化学放射線療法
CD	Cluster of differentiation：白血球分化抗原
CI	Confidence interval：信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019：新型コロナウイルス感染症
CR	Complete response：完全奏効
CRT	Chemoradiation therapy：化学放射線療法
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte antigen 4：細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
D	Durvalumab：デュルバルマブ
DCO	Data cut off：データカットオフ
DLT	Dose limiting toxicity：用量制限毒性
DoR	Duration of response：奏効期間
ECG	Electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EGFR	Epidermal growth factor receptor：上皮成長因子受容体
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EP	Etoposide and platinum-based chemotherapy：エトポシド及び白金製剤の化学療法
ES-SCLC	Extensive stage small-cell lung cancer：進展型小細胞肺癌
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FPAS	Full PD-L1 Analysis Set：最大の PD-L1 解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRQoL	Health related quality of life：健康関連の Quality of Life
IC	Immune cells：免疫細胞
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IDMC	Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
IgG	Immunoglobulin G：免疫グロブリン G
iPSP	Initial Pediatric Study Plan：小児医薬品開発計画
IV	Intravenous administration：静脈内投与

略語及び専門用語	用語の説明
IVRS	Interactive voice response system：電話を使った音声応答による登録システム
LS-SCLC	Limited stage small-cell lung cancer：限局型小細胞肺癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像診断
MTP	Multiple testing procedure：多重検定手順
NR	Not reached：未達
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
OS24	Proportion of patient alive at 24 months from randomization：ランダム化後 24 か月時点の生存割合
OS36	Proportion of patient alive at 36 months from randomization：ランダム化後 36 か月時点の生存割合
OS-IA1	First interim analysis of OS：OS の 1 回目中間解析
OS-IA2	Second interim analysis of OS：OS の 2 回目中間解析
PCI	Prophylactic cranial irradiation：予防的全脳照射
PD	Progressive disease：進行
PD-1	Programmed cell death-1
PDCO	Paediatrics Committee：小児委員会
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PFS2	Time from randomization to second progression or death：ランダム化から二次進行又は死亡までの期間
PFS18	Progression-free survival at 18 months following randomization：ランダム化後 18 か月時点の無増悪生存割合
PFS24	Progression-free survival at 24 months following randomization：ランダム化後 24 か月時点の無増悪生存割合
PFS-IA	Interim PFS analysis：PFS の中間解析
PIP	Pediatric Investigational Plan：小児医薬品開発計画
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
PRO	Patient reported outcome：患者報告アウトカム
PS	Performance status
Q2W	Every 2 weeks：2 週毎
Q4W	Every 4 weeks：4 週毎
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire：生活の質に関する中心的な 30 項目の質問
QLQ-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
Rb	Retinoblastoma：網膜芽細胞腫

略語及び専門用語	用語の説明
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SCLC	Small-cell lung cancer：小細胞肺癌
SD	Stable disease：安定
T	Tremelimumab：トレメリムマブ
TC	Tumor cell：腫瘍細胞
TNM	Tumor, node, metastasis
TTDM	Time to death or distant metastasis：死亡又は遠隔転移発現までの期間
vs	Versus
WHO	World Health Organization：世界保健機関

投与群及び併合集団の表記

本臨床に関する概括評価の本体では、個々の製剤に言及する場合は「デュルバルマブ」及び「トレメリムマブ」という用語を用い、投与群及び併合集団に言及する場合は以下の表記を用いる。

投与群／併合集団	表記
デュルバルマブ単剤療法群：デュルバルマブ 1500 mg IV の Q4W 投与とトレメリムマブのプラセボ（IV）の Q4W 投与を 4 回併用後、4 週間の間隔を空けてデュルバルマブ 1500 mg IV を Q4W 投与する。 注）：最初の 600 例の全 3 投与群へのランダム化の終了後にデュルバルマブ単剤療法群にランダム化された患者にはサイクル 1 から投与期を通してデュルバルマブのみを投与した（トレメリムマブのプラセボは投与せず）（2.5.4.1 項参照）。	D 群
デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法群：デュルバルマブ 1500 mg IV の Q4W 投与とトレメリムマブ 75 mg IV の Q4W 投与を 4 回併用後、4 週間の間隔を空けてデュルバルマブ 1500 mg IV を Q4W 投与する。	D+T 群
プラセボ群：デュルバルマブのプラセボ（IV）の Q4W 投与とトレメリムマブのプラセボ（IV）の Q4W 投与を 4 回併用後、4 週間の間隔を空けてデュルバルマブのプラセボ（IV）を Q4W 投与する。 注）：最初の 600 例の全 3 投与群へのランダム化の終了後にプラセボ群にランダム化された患者にはサイクル 1 から投与期を通してデュルバルマブのプラセボのみを投与した（トレメリムマブのプラセボは投与せず）（2.5.4.1 項参照）。	プラセボ群
D Pan-tumor 併合集団：デュルバルマブ単剤療法 1500 mg Q4W、又はこれに相当する用量である 10 mg/kg Q2W 若しくは 20 mg/kg Q4W の IV 投与を 1 回以上受けた患者で構成される（治療ラインもがん種も問わない）。	D Pan-tumor 併合集団

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

デュルバルマブ（本邦ではイミフィンジ®点滴静注）は切除不能な III 期の局所進行 NSCLC に対する単剤療法、及び ES-SCLC に対する化学療法との併用による一次治療を適応として世界中で医薬品製造販売承認を得ている薬剤である。また、デュルバルマブは、トレメリムマブ（本邦ではイジュド®点滴静注）及び白金製剤を含む化学療法との併用による転移性 NSCLC に対する一次治療、単剤投与又はトレメリムマブとの併用による切除不能な肝細胞癌に対する治療、並びにゲムシタビン及びシスプラチンとの併用による局所進行又は転移性の胆道癌に対する治療を適応として承認されている。なお、本邦におけるデュルバルマブの医薬品製造販売承認の状況を本臨床に関する概括評価の補遺 1 の 2.5.1.1 項に示す。

デュルバルマブは、抗腫瘍薬及び免疫調節薬に分類される免疫調節療法の薬剤である。デュルバルマブは IgG1κ サブクラスの完全ヒト型モノクローナル抗体であり、高い親和性で PD-L1 に結合して PD-L1 と PD-1 及び CD80（B7.1）との相互作用を選択的に阻害するが、PD-1/PD-L2 相互作用には関与しない。デュルバルマブの作用機序の詳細は、臨床薬理試験の概要 2.7.2.1.1 項を参照のこと。

本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、本申請）は、白金製剤を含む CRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対するデュルバルマブ単剤療法を適応として実施する。海外における「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」を表 1 に示す。なお、本邦における効能又は効果（案）、用法及び用量（案）を本臨床に関する概括評価の補遺 1 の表 1 に示す。

表 1　海外における「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」

Proposed indication[a]	IMFINZI is indicated for the treatment of patients with limited-stage small cell lung cancer (LS-SCLC) whose disease has not progressed following platinum-based chemoradiation therapy (CRT).
Proposed dosage and duration of treatment	IMFINZI 1500 mg[b] every 4 weeks until disease progression, unacceptable toxicity or for a maximum of 24 months.

[a] Note regional variations may apply. The specific language of the proposed indication is provided in the draft labeling in Module 1.

[b] Patients with a body weight of 30 kg or less must receive weight-based dosing, equivalent to durvalumab 20 mg/kg every 4 weeks as monotherapy until weight increases to greater than 30 kg.

本臨床に関する概括評価の本体の目的は、対象患者集団及び申請用法及び用量（案）でのデュルバルマブ単剤療法のベネフィット・リスクの重要な評価結果を示し、申請効能又は効果（案）によるデュルバルマブの添付文書の改訂内容を裏付けることである。

本申請には、現在も実施継続中の第 III 相試験である D933QC00001 試験（以下、ADRIATIC 試験）の OS-IA1 / PFS-IA（DCO 日：2024 年 1 月 15 日）で得られたデータ、並びにデュルバルマブの臨床開発プログラムにおけるその他の試験で得られた PK 及び安全性を裏付けるデータを示す。本中間解析時点で、2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）であるデュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較における OS 及び PFS が達成された。MTP に基づきデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法とプラセボの OS に関する比較検定も行ったものの、統計学的に有意な有効性は認められなかったため、D+T 群は盲検性を維持し、次に計画されている解析時に評価する

こととする。したがって、OS-IA1 / PFS-IA で得られた D 群とプラセボ群の比較解析結果を基に、デュルバルマブの本申請を行う。

2.5.1.2 疾患背景及び現在の治療法

2.5.1.2.1 SCLC

肺癌はがんに関連する死亡原因として最も多く、世界で 2 番目に多いがんである。年新規肺癌患者数は 220 万人／年、肺癌関連の死亡は約 180 万人／年と推定されている（Sung et al 2021）。近年、肺癌患者に対する新たな治療法に進歩が見られるが、肺癌の生存率は病期を問わず依然として極めて低い。肺癌には生存率に有意な地域差があるという特徴があり、米国及び欧州連合における 5 年生存率は、それぞれ約 25%（SEER*Explorer）及び約 15%（OECD/European Union 2020）である。

SCLC は悪性度の高い神経内分泌腫瘍であり、肺癌の患者全体の約 15%を占める。世界での新規診断患者は約 25 万人／年、死亡は約 20 万人／年とされている（Rudin et al 2021）。SCLC の分類には AJCC/International Union Against Cancer の TNM 分類及びこれよりも古い米国 Veterans Administration diagnosis scheme for SCLC が用いられる（Jett et al 2013、Kalemkerian and Gadgeel 2013、Käsmann et al 2020）。LS-SCLC は TNM 分類の I～III 期に相当し、全ての腫瘍組織が単一照射野内に収まる。ES-SCLC は TNM 分類で IV 期に分類され、放射線治療の際に腫瘍組織が単一照射野の境界線外に広がる又は遠隔転移を認める腫瘍と定義され、悪性胸水又は悪性心嚢水が含まれる（Micke et al 2002、Rudin et al 2021）。SCLC 患者のうち、約 30%が LS-SCLC、約 70%が ES-SCLC と診断される（García-Campelo et al 2023、Byers and Rudin 2015）。

SCLC は浸潤性の高い固形癌であり、急速な倍加時間、高度の増殖分画、及び早期の播種性転移を特徴とする。SCLC は転移能が極めて高く、よく見られる転移部位は対側肺、脳、肝臓、副腎、及び骨等である。また、SCLC は早期に転移する傾向があるため、全ての固形癌の中で循環腫瘍細胞の濃度が最も高い（Hou et al 2012）。SCLC は現在又は過去の喫煙歴、及び高度の腫瘍遺伝子変異量との相関が強く（Peifer et al 2012）、SCLC と診断される非喫煙者の割合は一貫して低い（近年発表された SCLC 患者を対象とした第 III 相試験に基づくと約 2%～8%；Rudin et al 2021、Paz-Ares et al 2019、Rudin et al 2020）。SCLC は男性に多いが、女性の発症率も世界的に上昇している。米国では、SCLC の有病率は白人に比べてアフリカ系の人種で低く（Rudin et al 2021）、2016 年～2020 年の SCLC 患者の 66%は 65 歳以上であった（SEER*Explorer）。

SCLC 患者の大部分では、2 つの主要な腫瘍抑制因子である p53 及び Rb タンパク質（それぞれ *TP53* 及び *RB1* 遺伝子によってコードされている）が共に不活性化されている（George et al 2015）。これは NSCLC とは異なる病態生理学的に重要な特徴であり、p53 及び Rb タンパク質の不活性化時にしばしば認められる特徴として、*EGFR* 変異遺伝子や *ALK* 融合遺伝子のようながん遺伝子の活性化が挙げられる。SCLC 患者の OS の中央値は過去 30 年間ほとんど改善していない。概して、LS-SCLC 患者で 24 か月未満、ES-SCLC 患者で約 12 か月である（Wang et al 2017、Rudin et al 2021）。

2.5.1.2.2 LS-SCLC の現在の治療選択肢

初期の高い化学療法感受性にもかかわらず、再発時に広範な化学療法抵抗性を示すため、SCLC は最も治療困難な固形癌の一つである（Fukuoka et al 1991、Roth et al 1992、Niell et al 2005、Schmittel et al 2006、Noda et al 2002、Hanna et al 2006、Rossi et al 2012、Oronsky et al 2022）。過去 30 年間、LS-SCLC と診断された患者の大部分に対する確立された標準治療は、根治的治療を目的とした cCRT であった。初発時に極めて早期の I～IIA 期（T1～2、N0、M0）と診

断された場合、外科的切除及びその後の白金製剤を用いた術後補助化学療法（術後放射線療法の有無を問わない）の適応となり得るが、当該患者は SCLC 患者全体のわずか 4%である（Rudin et al 2021）。医学的に手術不能な患者又は外科手術を希望しない患者に対する治療として、定位放射線治療が考慮されることもあるが、より一般的には IIB～IIIC 期の全ての患者に対する治療と同様に cCRT が施行される（NCCN 2024、Shioyama et al 2018、Verma et al 2017a、Verma et al 2017b）。

cCRT 施行中の LS-SCLC 患者の大部分に対する標準的な全身療法は、放射線療法と同時に 4 サイクル（通常は 21～28 日／サイクル）投与する白金製剤を含む化学療法である（NCCN 2024［Clinical Practice Guidelines in Oncology］、Dingemans et al 2021［European Society for Medical Oncology Guideline］）。化学療法としては各サイクルの Day 1 にシスプラチン 60～75 mg/m^2 投与、並びに Day 1、2、及び 3 にエトポシド 100～120 mg/m^2 投与が推奨されている。シスプラチンの使用に適さない又はシスプラチンの使用を選択しない患者には、Day 1 にカルボプラチン AUC 5～6 投与量の投与、並びに Day 1、2、及び 3 にエトポシド 100 mg/m^2 投与が代替の化学療法として広く受け入れられている（Skarlos et al 2001、NCCN 2024、Dingemans et al 2021）。

放射線療法について、最適な用量及びスケジュールは各地域の基準によって異なる。一般的には、1 日 1 回 2 Gy を胸部照射し、6 週間で総線量 60～66 Gy（ただし、より高い線量として 70 Gy までとされる場合もある）とするレジメン、又は、1 日 2 回 3 Gy（1 回 1.5 Gy ）を照射し、通常は 3 週間で総線量 45 Gy とするレジメンが用いられる（Faivre-Finn et al 2017、Bogart et al 2022、Bogart et al 2023、NCCN 2024）。放射線療法の治療開始のタイミングも重要な検討事項である。放射線療法と化学療法の同時併用は逐次的な CRT（放射線療法の前に化学療法を実施）よりも好ましい（Takada et al 2002、NCCN 2024、Dingemans et al 2021）。放射線療法は治療過程のなるべく早い時期に開始するべきであり、化学療法の 1 又は 2 サイクル目に開始するのが理想的である（Fried et al 2004、Dingemans et al 2021）。いずれかの療法開始から放射線療法終了までの間隔が短い方が生存率は改善する（De Ruysscher et al 2006）。cCRT に加えて、化学療法又は生物学的製剤による維持療法及び地固め療法を含むいくつかの治療方法が検討されているが、SCLC の予後改善には至っていない（Rossi et al 2010）。

SCLC は脳に転移する傾向があるため、PCI を LS-SCLC 患者の標準治療として用いることが一般的となっている。過去の臨床試験のメタ解析の結果、LS-SCLC 患者では PCI による脳転移の発現率低下及び OS の延長が示されている（Aupérin et al 1999）。ただし、過去の試験では、脳転移を評価する際にベースライン時の画像検査として脳 MRI を実施しない場合もあった（Arriagada et al 2002、Aupérin et al 1999）。したがって、PCI は通常、認知機能に影響し得る潜在的副作用を慎重に検討した上で実施される。

現在、cCRT 完遂後の LS-SCLC 患者に対して承認された薬物療法はない。これらの患者に対する標準治療は検査による観察である。患者に対しては通常、疾患の再発を検出するために定期的な画像検査による観察を行い、再発が認められた時点で更なる治療が適応となる場合はその後の治療が継続される。

なお、本邦における LS-SCLC の現在の治療選択肢の状況については、本臨床に関する概括評価の補遺 1 の 2.5.1.2.2 項に示す。

2.5.1.2.3 LS-SCLC の医療上のアンメットニーズ

LS-SCLC 患者に対する cCRT の奏効率は約 90%であるが、ほとんどの患者で最終的に病勢進行が認められ、cCRT 開始後における PFS の中央値は 10～15 か月、OS の中央値は 25～30 か月である（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Walls et al 2024）。根治的 cCRT を完遂した LS-

SCLC 患者でも、長期にわたる病勢コントロール及び生存を達成する患者の割合は最大 25%に過ぎない（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Rudin et al 2021、Walls et al 2024）。このように、LS-SCLC 患者の長期予後は不良であり、治療選択肢の改善に対する医療上のアンメットニーズは極めて高い。

LS-SCLC 患者の 75%超が再発時に更なる治療を必要とする。再発時に推奨される治療選択肢は、臨床試験への参加、又は再発前と同じ白金製剤及びエトポシドを用いた化学療法と免疫療法の併用療法等である。化学療法の完了から再発までの期間が 6 か月以下であることから、同じ白金製剤及びエトポシドを用いた化学療法の再投与が適格でない場合は、一次治療の化学療法及び免疫療法後に進行が認められた ES-SCLC 患者に対する治療と同様の代替療法が検討される（NCCN 2024、Dingemans et al 2021）。また、患者数は少ないが、SCLC の局所再発に対し、救済放射線療法及び手術による治療の可能性も示されている（Joosten et al 2021、Motas et al 2023、Käsmann et al 2020）。

SCLC の最初の治療薬としてシスプラチン及びエトポシドが 1985 年に承認されて以降、LS-SCLC に対して放射線療法と併用する薬剤は 1999 年に承認されたカルボプラチンのみである。ES-SCLC に対する治療法として免疫療法が登場したが、過去 30 年間、cCRT 完遂後の LS-SCLC 患者の治療薬として新たに承認された薬剤はない。

LS-SCLC 患者の生存期間を延長する新たな薬剤に対する重要な医療上のアンメットニーズが世界的に依然として存在する。

2.5.1.3 開発の科学的及び臨床的根拠

ADRIATIC 試験は、早期臨床試験における再発 SCLC に対するデュルバルマブ単剤療法及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の評価（2.5.1.3.1 項参照）及び第 III 相 PACIFIC 試験における cCRT 施行後の免疫療法の有用性を示す良好な結果（2.5.1.3.2 項参照）に基づいて開始された。さらに、ADRIATIC 試験の実施中に、他試験で SCLC におけるデュルバルマブ単剤療法の安全性及び有効性を更に裏付ける新たな臨床データが得られた（2.5.1.3.3 及び 2.5.1.3.4 項参照）。

2.5.1.3.1 SCLC における免疫チェックポイント阻害薬の効果

2.5.1.3.1.1 1108 試験：再発 SCLC を対象としたデュルバルマブ単剤療法の初期評価

肺癌患者にデュルバルマブを最初に投与した試験は、アストラゼネカ社が実施した第 I/II 相 CD-ON-MEDI4736-1108 試験（1108 試験、NCT01693562）であり、進行固形癌の成人患者を対象にデュルバルマブの安全性、忍容性、PK、免疫原性、及び抗腫瘍効果を評価した。再発 SCLC 患者 21 例が用量拡大期に参加した。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は 33.3%であり、14 例（66.7%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。16 件の死亡が認められ、その全てが SCLC による病勢進行に関連すると判断された。また、デュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルは、抗 PD-1/PD-L1 抗体の既知の安全性プロファイルと概ね整合していた（OPDIVO™ Package Insert、KEYTRUDA™ Package Insert、TECENTRIQ™ Package Insert、BAVENCIO™ Package Insert）。免疫介在性の有害事象は管理可能で、概して可逆的であった。

再発 SCLC 患者 21 例のうち 15 例（71.4%）で奏効が評価可能であり、ORR は 9.5%であった。2 例（9.5%）で PR、4 例（19.0%）で SD、9 例（42.9%）で PD が認められた。PR が認められた 2 例の DoR は、それぞれ 14.6 及び 29.5 か月であった。再発 SCLC 患者 21 例における OS の中央

値は 4.8 か月（95% CI：1.3～10.4）であった。なお、1108 試験は、再発 SCLC におけるデュルバルマブの抗腫瘍効果のエビデンスを示した最初の試験である。

2.5.1.3.1.2 D4190C00010 試験：再発 SCLC を対象としたデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の初期評価

アストラゼネカ社が実施した第 I / II 相 D4190C00010 試験（NCT02261220）は、再発 SCLC におけるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の抗腫瘍効果のエビデンスを示した最初の試験である。D4190C00010 試験では、再発 SCLC 患者 30 例を含む進行固形癌患者を対象として PD-L1 阻害薬に CTLA-4 阻害薬を追加投与したときの安全性、忍容性、PK、免疫原性及び潜在的ベネフィットを探索的に検討した。デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の安全性プロファイルは管理可能であり、抗 PD-1／PD-L1 抗体及び抗 CTLA-4 抗体の既知の安全性プロファイルと概ね整合していた（OPDIVO™ Package Insert、KEYTRUDA™ Package Insert、TECENTRIQ™ Package Insert、BAVENCIO™ Package Insert、YERVOY™ Package Insert）。免疫介在性の有害事象は管理可能であり、概して可逆的であった。有害事象と関連する死亡の報告はなかった。

再発 SCLC 患者 30 例のうち、24 例（80.0%）で奏効が評価可能であり、ORR は 13.3%であった。2 例（6.7%）で CR、2 例（6.7%）で確定 PR、1 例（3.3%）で未確定 PR、3 例（10.0%）で SD、17 例（56.7%）で PD が認められた。奏効までの期間の中央値は 1.9 か月であり、DoR の中央値は 18.9 か月であった。SCLC コホートでは、OS の中央値は 7.9 か月（95% CI：3.2～15.8）、1 年生存率は 41.7%（95% CI：23.3～59.2）、2 年生存率は 18.2%（95% CI：6.3～35.0）であった。

2.5.1.3.2 PACIFIC 試験：III 期の切除不能な NSCLC を対象とした cCRT 施行後のデュルバルマブ地固め療法を検討するランダム化、第 III 相試験

アストラゼネカ社が実施した第 III 相 PACIFIC 試験（NCT02125461）は、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない、III 期の切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象に、デュルバルマブとプラセボを比較するランドマーク試験である。PACIFIC 試験では、白金製剤を含む cCRT 施行後の地固め療法としてデュルバルマブを追加投与することにより、PFS の統計学的に有意な延長（PFS の中央値が 5.6 か月から 16.8 か月に延長［HR：0.52［95% CI：0.42～0.65］p < 0.0001］）が示された（Antonia et al 2017）。さらに、OS の統計学的に有意な延長（HR：0.68［99.73% CI：0.47～0.997］、p = 0.00251）（Antonia et al 2018）及び良好な安全性プロファイルが示された。PACIFIC 試験の結果に基づき、デュルバルマブは同患者に対する治療を適応として規制当局から承認を取得した。LS-SCLC の根治的治療は cCRT であり、III 期の切除不能な NSCLC の根治的局所治療と同様であることから、LS-SCLC においても cCRT 施行後にデュルバルマブを投与すると PFS 及び OS における同様の臨床上のベネフィットが得られる可能性があるという仮説が立てられた。

PACIFIC 試験では、デュルバルマブの忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能で、デュルバルマブの既存の安全性プロファイルと同様であった。有害事象の発現割合はデュルバルマブ群で 96.8%、プラセボ群で 94.9%であり、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合はデュルバルマブ群で 29.9%、プラセボ群で 26.1%であった。最もよく見られた CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象は肺炎（デュルバルマブ群：4.4%、プラセボ群：3.8%）であった。重篤な有害事象の発現割合はデュルバルマブ群で 28.6%、プラセボ群で 22.6%であり、死亡に至った有害事象の発現割合はデュルバルマブ群で 4.4%、プラセボ群で 5.6%であった。cCRT 施行後に免疫療法を実施する際の主な懸念の一つとして、肺臓炎のリスクが上昇することが挙げられる。肺臓炎／

放射線肺臓炎（Grade を問わず）の発現割合はプラセボ群（24.8%）よりデュルバルマブ群（33.9%）の方が数値的に高かったが、ほとんどは Grade が低く管理可能な事象であった（Antonia et al 2017）。

2.5.1.3.3 CASPIAN 試験：ES-SCLC を対象としたデュルバルマブ療法の良好なベネフィット・リスクを示す第 III 相試験

アストラゼネカ社が実施した第 III 相 CASPIAN 試験（NCT03043872）の結果に基づき、デュルバルマブとシスプラチン又はカルボプラチンを用いた EP の併用療法（デュルバルマブ+EP）は ES-SCLC 患者の一次治療を適応として承認された。CASPIAN 試験では、805 例をデュルバルマブ+トレメリムマブ+EP 群、デュルバルマブ+EP 群、又は EP 群のいずれかにランダム化した。EP にデュルバルマブを併用することによって、OS の中央値が 10.3 か月から 13.0 か月に統計学的に有意に延長された（HR：0.73［95% CI：0.59～0.91］、p = 0.0047）。また、18 か月時点の生存率は EP 群では 25%（95% CI：18.4～31.6）であったのに対し、デュルバルマブ+EP 群では 34%（95% CI：26.9～41.0）であった（Paz-Ares et al 2019［DCO 日：2019 年 3 月 11 日］）。この結果により、ES-SCLC の一次治療として、標準的な化学療法とデュルバルマブを併用し、その後、デュルバルマブを継続投与する治療法における、デュルバルマブの有用性が確立された。

CASPIAN 試験の最新の解析結果では、OS の中央値はデュルバルマブ+EP 群では 12.9 か月、EP 群では 10.5 か月であり（HR：0.75［95% CI：0.62～0.91］、p = 0.0032［名目上］）、2 年間の追跡調査を通してデュルバルマブ+EP 群で OS の延長が確認された（Goldman et al 2021［DCO 日：2020 年 1 月 27 日］）。予め計画されていた、追跡期間の中央値が約 3 年間の OS の探索的解析によって、36 か月生存率についてデュルバルマブ+EP 群で引き続き改善（デュルバルマブ+EP 群 vs EP 群：17.6% vs 5.8%、HR：0.71［95% CI：0.60～0.86］、p = 0.0003［名目上］）が確認された（Paz-Ares et al 2022［DCO 日：2021 年 3 月 22 日］）。

また、CASPIAN 試験では、EP 群と比較してデュルバルマブ+トレメリムマブ+EP 群で OS の数値的な延長が認められたが、統計学的有意差は認められなかった（HR：0.82［95% CI：0.68～1.00］、p = 0.045）（Goldman et al 2021［DCO 日：2020 年 1 月 27 日］）。

CASPIAN 試験では、デュルバルマブと EP の併用療法により OS の中央値が延長し、3 年間の追跡期間中、OS の延長が持続したことから、ES-SCLC 患者に対し、初回全身療法としてデュルバルマブを投与することで生存期間が持続的に延長されることが確認された。

2.5.1.3.4 CLOVER 試験：LS-SCLC を対象としたデュルバルマブと cCRT の併用療法及びデュルバルマブ+トレメリムマブと cCRT の併用療法を検討する第 I 相試験

アストラゼネカ社が実施した非盲検、第 I 相 CLOVER 試験（NCT03509012）では、LS-SCLC 患者に対する一次治療としてデュルバルマブと cCRT の併用療法、及びデュルバルマブ+トレメリムマブと cCRT の併用療法が検討され、このような治療状況下における更なる安全性データが得られた。24 例にデュルバルマブが投与され（デュルバルマブ+cCRT 群）、9 例にデュルバルマブ及びトレメリムマブが投与された（デュルバルマブ+トレメリムマブ+cCRT 群）。デュルバルマブ+cCRT 群では、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象が 19 例（79.2%）、重篤な有害事象が 5 例（20.8%）で報告された。デュルバルマブ+トレメリムマブ+cCRT 群では、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象が 8 例（88.9%）、重篤な有害事象が 4 例（44.4%）で報告された。DLT 及び死亡に至った有害事象は認められなかった。デュルバルマブ+cCRT 群の確定 ORR は 66.7%（16/24 例、95% CI：44.68～84.37）、DoR の中央値は 13.4 か月（95% CI：5.2～NR）であり、デュルバルマ

ブ+トレメリムマブ+cCRT 群の ORR は 88.9%（8/9 例、95% CI：51.75～99.72）、DoR の中央値は NR（95% CI：3.0～NR）であった。ADRIATIC 試験の実施中に得られた CLOVER 試験の結果により、LS-SCLC 患者に対するデュルバルマブ及びデュルバルマブ+トレメリムマブの安全性及び有効性の予備データが示された。最も重要な点として、予測できない安全性所見が認められず、全体的に有害事象は管理可能であり、デュルバルマブ及び cCRT の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。

2.5.1.4 臨床開発プログラム

2.5.1.4.1 デュルバルマブの臨床開発プログラムの概要

デュルバルマブの臨床開発プログラムは、本申請の効能・効果以外に多岐にわたっており、様々ながん種、病期、及び治療ラインを対象とした潜在的な免疫療法として、デュルバルマブの単剤療法、及びデュルバルマブとその他の抗癌剤の併用療法が開発中である。

アストラゼネカ社は、FDA の”Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics”（FDA 2018）、EMA の”Guideline on the Clinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products”（EMA 2023）、並びに ICH の科学的及び規制関連のガイダンスに従って臨床開発プログラムを実行した。

最新の”Periodic Benefit-Risk Evaluation Report”の DCO 日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、アストラゼネカ社又は MedImmune 社が実施した、様々ながん種、病期、及び治療ラインを対象とした介入試験において、推定 [redacted] 例の患者がデュルバルマブの投与を受けた。これらの患者のうち、デュルバルマブ単剤療法は [redacted] 例、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法は [redacted] 例、デュルバルマブとその他の治験薬及び／又は既承認薬の併用療法は [redacted] 例で実施された。

これらの大規模な安全性データにより、デュルバルマブ単剤療法、及びデュルバルマブとその他の抗癌剤の併用療法の安全性プロファイルは、免疫チェックポイント阻害薬に分類されるその他の薬剤の薬理学的特性と整合していることが示された。免疫チェックポイント阻害薬を使用した際に認められるほとんどの副作用は、特定の組織における炎症細胞の影響によるものであり、あらゆる器官で発現する可能性がある（Dougan 2020）。

2.5.1.4.2 本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床データ

申請効能又は効果（案）に関するベネフィット・リスク評価は主に ADRIATIC 試験の結果に基づいている。ADRIATIC 試験は、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者を対象に、地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性及び安全性をプラセボと比較する、第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群、多施設、国際共同試験であり、現在も実施中である。ADRIATIC 試験のデザインの主な特徴を 2.5.4.1 項、解析対象集団の詳細を 2.5.4.1.8.1 項に示す。

デュルバルマブ単剤療法の PK 及び安全性プロファイルは、がん種とは無関係であると考えられるため、適応がより多岐にわたるデュルバルマブ臨床開発プログラムの他試験から得られた臨床薬理学及び安全性データも臨床データパッケージのサポートデータとして含める。PK 及び安全性のサポート試験の概要はそれぞれ臨床薬理試験の概要 表 2 及び臨床的安全性の概要 表 1 を参照のこと。

2.5.1.4.3　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

アストラゼネカ社の手順、内部品質管理手順、及び監査プログラムにより、臨床試験プログラムが ICH 及び米国 FDA の GCP ガイドラインを遵守して実施されていることを保証する。

2.5.1.4.4　規制当局との主な相談内容

本申請に関連する米国及び欧州にて実施した規制当局（FDA 及び EMA）との主な相談内容を表 2 に要約する。試験開始前（第 II 相終了時）及び試験期間中、医薬品医療機器総合機構（日本）及び Centre for Drug Evaluation（中国）を含む他の規制当局との公式の相談は実施していない。

規制当局の見解は、当時の試験デザインに基づくものであることを考慮する必要がある。なお、米国及び欧州における[redacted]相談の時点（それぞれ 20[redacted] 年 [redacted] 月及び [redacted] 月）での ADRIATIC 試験の計画では、1 回の PFS-IA（イベント発現割合：52%［D 群及びプラセボ群の PFS イベント数：207 件］）が設定され、この中間解析時には OS 解析は実施しないこととしていた。PFS 最終解析（イベント発現割合：65%［D 群及びプラセボ群の PFS イベント数：259 件］）は OS-IA1（イベント発現割合：41%［D 群及びプラセボ群の死亡イベント数：162 件］）と同時に実施する計画であった。試験デザインの重要な変更（評価項目の変更を含む）の要約は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.9.1 項を参照のこと。

表 2　　米国 FDA 及び EMA との主な相談内容の要約

Region	Date	Type of interaction	Summary of key feedback
Key Interactions with the US FDA			
US	[redacted] 20[redacted]	[redacted] Meeting	• [redacted] ◦ [redacted] ◦ [redacted] ◦ [redacted] ◦ [redacted] • [redacted] • [redacted]
US	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	• [redacted]
US	[redacted] 20[redacted]	[redacted] Meeting	• [redacted]

表 2　　米国 FDA 及び EMA との主な相談内容の要約

Region	Date	Type of interaction	Summary of key feedback
Key Interactions with the EMA			
EU	[redacted] 20[redacted]	[redacted]	• [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted]

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の情報に基づく。

2.5.1.4.5 欧米における小児開発

米国では、アストラゼネカ社は 20[redacted] 年 [redacted] 月にデュルバルマブに関する iPSP を提出した。小児患者を対象に試験を実施することは非現実的であるため、iPSP で申請効能又は効果（案）（LS-SCLC）を考慮して、全ての年齢群の小児患者を対象にした試験の実施の免除を求めた。20[redacted] 年 [redacted] 月に iPSP に関して FDA からの同意が得られた。

小児試験免除の要請は米国での承認申請に含まれる。

欧州では、Reg (EC) No. 1901/2006 の第 7 章に基づき、アストラゼネカ社が提出したデュルバルマブの PIP が承認されている。デュルバルマブの最初の PIP は 2018 年 3 月 16 日に承認された（EMEA-002028-PIP01-16, EMA PIP Decision Number P/0082/2018）。デュルバルマブの PIP の最新改訂版は 2023 年 8 月 11 日に承認された（EMEA-002028-PIP01-16-M04, EMA PIP Decision Number P/0301/2023）。また、PIP の作成終了後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PIP Compliance Check を PDCO に提出し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PIP に関して PDCO から肯定的な意見を得た。欧州では、PIP は「悪性新生物に分類される全ての状態の治療（中枢神経系、造血系及びリンパ組織を除く）」という広い条件で承認されており、SCLC はこの条件に含まれる。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

デュルバルマブの投与経路は IV のみであることから、生物薬剤学試験は実施しなかった。デュルバルマブの生物薬剤学的特性は、*in vitro* 試験のデータ、並びに患者にデュルバルマブを投与した第 I、II 及び III 相試験のデータによって十分に評価されている（詳細は、既提出の承認申請時の資料第 3 部に示す）。

臨床開発プログラムで用いた生体試料分析法はバリデートされており、真度及び精度は良好であり、分析法のバリデーション結果は使用目的の許容範囲内であった。

ADRIATIC 試験で用いた生体試料分析法の詳細は、生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 2.7.1.1.4.2 項を参照のこと。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

デュルバルマブの PK、薬力学、及び免疫原性の特性は、単剤療法を検討した 13 試験の併合データ（D Pan-tumor 併合集団）の評価に基づき既に十分に明らかにされている（デュルバルマブの切除不能な肝細胞癌を効能又は効果とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請時［HIMALAYA 試験］の臨床薬理試験の概要［eCTD 受付番号：340201002］参照）。

全体として、ADRIATIC 試験の臨床薬理データは、白金製剤を含む CRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者を対象にデュルバルマブ 1500 mg を Q4W 投与する申請用法及び用量（案）を支持している。

臨床薬理データから、PK プロファイルについては、LS-SCLC 患者を対象としたデュルバルマブ 1500 mg Q4W 単剤投与時と、現在の添付文書に記載されているデュルバルマブ単剤投与時で同様であることが示されている。

以下の項では、臨床薬理データを評価したときの主な所見を要約する。臨床薬理試験の方法及び結果の詳細は、臨床薬理試験の概要 2.7.2.3 及び 2.7.2.4 項を参照のこと。

2.5.3.1 薬物動態

ADRIATIC 試験のデータにより、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者を対象に、デュルバルマブ単剤療法を実施したときのデュルバルマブの PK が、固形癌患者を対象にデュルバルマブ単剤療法を検討した試験で既に報告されている PK データと一貫していることが示された。ADRIATIC 試験におけるデュルバルマブのピーク濃度及びトラフ濃度は、同一の又は同等の用法・用量を用いた過去の試験と全体的に類似していた（臨床薬理試験の概要 2.7.2.3.1.1 項参照）。

PPK 解析は、デュルバルマブ単剤療法の複数の承認申請を目的として実施され、これらの承認申請ではがん種などの様々な内因性及び外因性要因が評価された。これらの解析において、デュルバルマブ単剤療法を検討した多数の試験から、様々ながん種に対しデュルバルマブの PK に臨床的に意義のある差異がないことが確認された。したがって、ADRIATIC 試験の PPK 解析は本申請資料に示していない。PPK 解析の詳細は、既提出の切除不能な肝細胞癌を効能・効果とした承認申請（eCTD 受付番号：340201002）で提出した臨床薬理試験の概要 2.7.2.3.2.2 項に記載されている。

2.5.3.2 薬力学

過去の承認申請で報告したデュルバルマブの薬力学データへの追加データはない。薬力学データの概要は、既提出の切除不能な肝細胞癌を効能・効果とした承認申請（eCTD 受付番号：340201002）で提出した臨床薬理試験の概要 2.7.2.3.3 項に記載されている。

2.5.3.3 免疫原性

ADRIATIC 試験では、デュルバルマブに対する ADA の陽性割合及び発現割合は低かった。デュルバルマブに対する ADA 反応は、ほとんどが一過性であり、ADA の抗体価は低かった。

デュルバルマブに対する ADA 発現患者のうち、中和抗体を発現した患者は、ADA が評価可能であった患者のごく一部（1%）であった。

デュルバルマブに対する ADA は PK 又は安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。全体として、これらの結果は、過去の臨床試験で見られたデュルバルマブの低い免疫原性プロファイルと整合していた。

免疫原性の詳細は、臨床薬理試験の概要 2.7.2.4 項を参照のこと。

2.5.3.4 曝露量-反応関係

過去に複数の承認申請（PACIFIC 試験、CASPIAN 試験、POSEIDON 試験、及び HIMALAYA 試験）のために曝露量-反応解析を実施した結果、各試験で評価した固定用量 1500 mg 又はこれに相当する用量では、有効性及び安全性評価項目の両方で、有意な曝露量-反応関係は認められなかった。したがって、ADRIATIC 試験の曝露量-反応解析は本申請資料に示していない。曝露量-反応関係の解析の詳細は、既提出の切除不能な肝細胞癌を効能・効果とした承認申請（eCTD 受付番号：340201002）で提出した臨床薬理試験の概要 2.7.2.3.4 項に記載されている。

2.5.3.5 薬物相互作用

デュルバルマブを用いた正式な薬物相互作用試験は実施しなかった。デュルバルマブの主要排泄経路は細網内皮系のタンパク質異化作用による経路又は標的介在性消失による経路であり、肝経路又は腎経路ではない。このことから、デュルバルマブと他の製剤との PK 薬物相互作用はな

いと予想される。デュルバルマブが薬物の主要な代謝経路であるシトクロム P450 を誘導又は阻害することはないと予想される。

2.5.3.6 用量設定の根拠

デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 単剤療法は、世界的に多くの地域で製造販売承認を取得している。承認されている 10 mg/kg Q2W 投与（本邦においては承認取得後、固定用量への切り替えを行ったため現在承認されていない）のレジメンの根拠は、適切な臨床的ベネフィット・リスクプロファイルを示す臨床データ及び非臨床データに基づくものである。

デュルバルマブの曝露量及びそのばらつきが 10 mg/kg Q2W 単剤療法と同程度と推定されることから、より投与頻度の少ない固定用量 1500 mg Q4W 投与（体重中央値 75 kg で 10 mg/kg Q2W 又は 20 mg/kg Q4W に相当）を ADRIATIC 試験の用法及び用量とした。デュルバルマブ 1500 mg Q4W の PK は、様々な適応症において十分に確立されている。この固定用量の用法・用量は既に承認されており、患者にとって利便性が高く、処方が簡便で、投与過誤の削減に寄与することから、処方者の間で 10 mg/kg Q2W 投与や 20 mg/kg Q4W 投与よりも好まれる。デュルバルマブ 1500 mg Q4W 投与は現在、複数のがん種を対象とした多くの臨床試験で使用されている。

ADRIATIC 試験の結果から、デュルバルマブ 1500 mg Q4W 投与について臨床的に意義のある有効性（臨床的有効性の概要参照）及び管理可能な安全性プロファイル（臨床的安全性の概要参照）が認められたことに基づき、デュルバルマブ 1500 mg Q4W 投与は、白金製剤を含む CRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者にとって適切な用法及び用量であることが確認された。

2.5.4 有効性の概括評価

本項では、対象患者集団における申請用法及び用量（案）でのデュルバルマブ単剤療法の有効性に関する臨床データの重要な考察を記載する。

申請効能又は効果（案）に関する有効性評価は、主要な第 III 相試験である ADRIATIC 試験の結果に基づく。このほかに効能又は効果（案）を裏付ける試験はないため、有効性データの併合も実施していない。ADRIATIC 試験は現在も実施中である。本申請には OS-IA1 / PFS-IA のデータ（DCO 日：2024 年 1 月 15 日）を示す。

臨床的有効性の解析の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11 項を参照のこと。

2.5.4.1 ADRIATIC 試験–試験デザイン及び主な特徴

ADRIATIC 試験は、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者を対象に、地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法及びデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性及び安全性をプラセボと比較するようにデザインされた、第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群、多施設、国際共同試験であり、現在も実施中である。

ADRIATIC 試験は、当初、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法とプラセボの比較における PFS 及び OS、並びにデュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較における PFS の 3 つを主要評価項目とする 3 つの投与群からなる試験（各群 200 例）としてデザインされた。この試験デザインは、アストラゼネカ社が治験依頼者である CASPIAN 試験（2.5.1.3.3 項参照）の最終解析後の 2020 年に変更された（治験実施計画書［海外版］第 4.0 版）。CASPIAN 試験において、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性がデュルバルマブ単剤療法を上回らなかったことから、ADRIATIC 試験では D 群とプラセボ群の比較を優先させることに変更した。当該試験デ

ザインの変更を支持するデータは他社で実施された STIMULI 試験でも得られており、CRT 施行後の LS-SCLC 患者を対象として、ニボルマブ（抗 PD-1 抗体）とイピリムマブ（抗 CTLA-4 抗体）の併用療法の PFS に対するベネフィットを示すことができなかった（Peters et al 2022）。

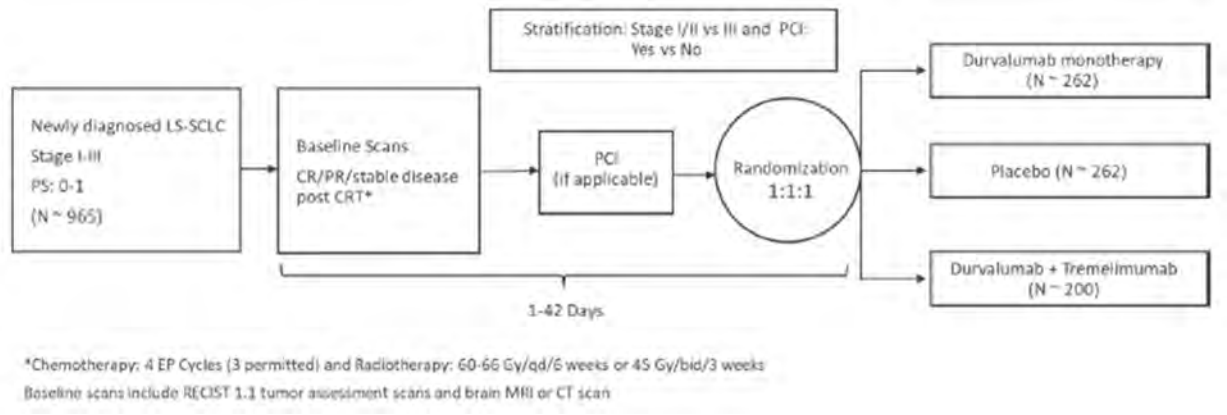
PFS（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）及び OS を指標としてデュルバルマブ単剤療法とプラセボの有効性を比較する 2 つの主要目的が設定された。治療効果の仮定の変更に基づき、D 群及びプラセボ群に合計で 124 例が追加された。有効性評価項目である PFS 及び OS についてのデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法とプラセボの比較は、D+T 群の患者数に変更はなく、副次評価項目に変更された。これらの変更の根拠及び詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.9.1.1 項を参照のこと。

約 724 例を TNM 分類に基づく病期（I/II 期 vs III 期）及び PCI 歴（あり vs なし）に基づいて層別化してランダム化する計画とした。当初、適格患者は 1：1：1 の比率で以下の 3 投与群のいずれかにランダム化された（図 1）。

- デュルバルマブ単剤療法群（D 群）：デュルバルマブ 1500 mg IV の Q4W 投与とトレメリムマブのプラセボ（IV）の Q4W 投与を 4 回併用後、4 週間の間隔を空けてデュルバルマブ 1500 mg IV を Q4W 投与する。
- プラセボ群：デュルバルマブのプラセボ（IV）の Q4W 投与とトレメリムマブのプラセボ（IV）の Q4W 投与を 4 回併用後、4 週間の間隔を空けてデュルバルマブのプラセボ（IV）を Q4W 投与する。
- デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法群（D+T 群）：デュルバルマブ 1500 mg IV の Q4W 投与とトレメリムマブ 75 mg IV の Q4W 投与を 4 回併用後、4 週間の間隔を空けてデュルバルマブ 1500 mg IV を Q4W 投与する。

3 投与群全体で 600 例（各群 200 例）がランダム化された後、D+T 群へのランダム化を終了した。その後の患者は D 群又はプラセボ群に 1：1 の比率でランダム化され、各投与群で合計約 262 例を組み入れる計画であった。D+T 群へのランダム化完了後に新たに D 群又はプラセボ群にランダム化された患者は、投与期間中（最長 24 か月間）、サイクル 1 から、それぞれデュルバルマブ又はデュルバルマブのプラセボを 1 種類のみ投与された。組入れが継続されている投与群はトレメリムマブを投与しない投与群であり、2 つ目のプラセボを投与して盲検性を維持する必要はなくなったため、トレメリムマブの投与を盲検化する目的のプラセボ投与は行わなかった。

図 1　　試験デザイン（ADRIATIC 試験）



bid: twice daily, qd: once per day
After 600 patients had been randomized, the D+T group was closed to further enrolment and subsequent patients were randomized 1:1 to either the D or placebo group.

本試験デザインの主な長所を以下に示す：

- 本試験は二重盲検プラセボ対照試験であり、これにより、患者、治験責任（分担）医師及びアストラゼネカ社によるバイアスが最小限に抑えられる。
- 主要評価項目である PFS は画像検査に基づく BICR により判定され、これにより、治療を担当する治験責任（分担）医師による判定に関連するバイアスを回避する。
- LS-SCLC 患者の実際の臨床診療が適切に反映されるように、cCRT 中の放射線照射及び PCI を柔軟に実施できるような適格性基準を設定した。

試験デザインの詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9 項を参照のこと。

2.5.4.1.1　　盲検化

ADRIATIC 試験は、患者、治験責任（分担）医師及びアストラゼネカ社による潜在的なバイアスを最小限に抑えるため、臨床試験で最も厳密な盲検法である二重盲検下で実施した。

2.5.4.1.2　　患者集団

ADRIATIC 試験は、試験結果を複数の地域での申請に用いるために国際共同試験として実施した。対象集団は、組織学的又は細胞学的に LS-SCLC（AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition に基づく I～III 期の患者で、I 又は II 期の患者は医学的に手術不能な患者）が確認されたスクリーニング時に 18 歳以上の患者で、白金製剤を含む cCRT 施行後に CR、PR 又は SD を達成し、進行が認められていない患者とした。化学療法では、白金製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）とエトポシド（IV）の併用療法が 4 サイクル投与された。放射線療法では、総線量 60～66 Gy を 6 週間にわたり 1 日 1 回照射する標準的な照射スケジュール又は総線量 45 Gy を 3 週間にわたり 1 日 2 回照射する過分割照射スケジュールのいずれかを選択した。放射線療法は遅くとも化学療法の 2 サイクル目終了までに開始しなければならなかった。また、PCI は治験責任（分担）医師の判断で地域の標準治療に従い実施可能とした。PCI は cCRT 施行後に実施し、ランダム化及び治験薬の初回投与前 1～42 日以内に完了しなければならなかった。また、本試験には、組入れ又

はランダム化時点で WHO/ECOG PS が 0 又は 1 であり、余命 12 週以上と予想される患者を組み入れた。

I～IIA 期（T1-2、N0-M0）を含む極めて早期の LS-SCLC と診断された患者は、原発腫瘍の根治的切除（通常は、切除術の後に縦隔放射線療法を伴う又は伴わない全身化学療法を実施する）に適格である可能性がある（NCCN 2018）。複数の試験において、cCRT を受けた患者と比較して、主に手術による治療を受けた患者で生存期間延長が認められた（Yang et al 2018）。そのため、I 又は II 期の LS-SCLC 患者は、治験責任（分担）医師及び／又は主治医により医学的に手術が不可能であると判断された場合に限り、ADRIATIC 試験の参加に適格とした。

主な除外基準は、組織学的に SCLC と NSCLC の混合型肺癌を有する者、ES-SCLC を有する者、グレード 2 以上の肺臓炎の既往がある者、同種臓器移植歴がある者、現在若しくは過去に自己免疫疾患若しくは炎症性疾患が確認された者、コントロール不良の併発疾患を有する者、他の原発性悪性腫瘍の既往がある者、軟髄膜癌腫症の既往がある者、活動性の原発性免疫不全症の既往がある者、脳転移又は脊髄圧迫を有する者、及び LS-SCLC に対し逐次 CRT を受けた者（放射線療法と化学療法の同時併用なし）であった。

2.5.4.1.3 層別因子

LS-SCLC の早期（I/II 期）と III 期では生存率を指標とした予後に重要な差があることから、投与群間の潜在的な不均衡を最小限に抑えるために TNM 分類に基づく病期で層別化した。LS-SCLC と診断された患者のほとんどは III 期であり、これらの患者では、I/II 期の患者と比較して OS が大幅に短縮する（Nicholson et al 2016）。また、化学療法のみ又は cCRT による初回導入療法後に進行が認められていない LS-SCLC 患者を対象にした過去の臨床試験のメタ解析及び独立した臨床試験では、PCI が脳転移を減少させ OS を延長させることが示されている（Arriagada et al 2002、Aupérin et al 1999）ため、患者は PCI 歴の有無でも層別化された。

2.5.4.1.4 対照薬の選択

ADRIATIC 試験はデュルバルマブ及びトレメリムマブの対照薬としてプラセボを用い、治験薬の投与について盲検性を維持した。

現在のところ、cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対して承認された薬物療法はなく、標準治療は検査による観察である（NCCN 2018）。したがって、プラセボ対照群を設定することは妥当であると考えられ、D 群及び D+T 群の両方について MTP を用いてプラセボ群と比較した。

cCRT 中の 1 日 1 回及び 1 日 2 回の放射線照射、並びに各地域の標準治療に沿った治験責任（分担）医師の判断による PCI を考慮して、本試験では頑健な対照群を設けた。これにより、本試験の対照群は LS-SCLC 患者に対する国際的な標準治療が正確に反映された集団となった。D 群及び D+T 群でもプラセボ群と同様の標準治療が用いられた。

2.5.4.1.5 投与期間

ADRIATIC 試験では、臨床的進行又は RECIST ガイドライン第 1.1 版で規定する画像検査上の進行（PD）が認められるまで、若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は最長 24 か月間のいずれか早い時点まで、各投与群の治験薬を投与した。

cCRT を受けた LS-SCLC 患者における PFS の中央値は cCRT 開始後から約 10～15 か月間であり（Faivre-Finn et al 2017、Sun et al 2013、Turrisi et al 1999）、また LS-SCLC 患者では診断後の最初の 2 年間で再発及び進行のリスクが最も高くなる（Johnson et al 1996、Murray et al 1993、

Turrisi et al 1999）。したがって、疾患再発のリスクが高い期間との重複を踏まえ、デュルバルマブによる地固め療法の最長期間として 24 か月間を選択した。

この最長 24 か月間の投与期間は、[redacted] における FDA の助言内容とも[redacted]する（FDA [redacted] Meeting minutes [redacted] 20[redacted] 参照）。

2.5.4.1.6 有効性の評価項目

ADRIATIC 試験で設定した 2 つの主要目的（dual primary objectives）は、PFS 及び OS を指標として、デュルバルマブ単剤療法の有効性をプラセボとの比較により評価することであった。2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）の PFS 及び OS は、MTP を設定し評価した（2.5.4.1.8.2 項参照）。PFS は RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づいた BICR 判定により評価した。各患者の画像の BICR では、独立した立場の放射線科医 2 名が 1 次判定を行い、2 名の間で判定が異なる場合は別途判定を行うこととした（詳細は BICR の規約［ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9］参照）。ADRIATIC 試験の主な副次目的は、MTP に基づき、OS を指標として、更に OS が統計学的に有意であった場合は PFS を指標として、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性をプラセボとの比較により評価することであった。

一般的に、OS は、がん患者を対象とした第 III 相試験のアウトカム指標として望ましいと考えられているものの、早期がんでは妥当な期間内で意義のある結果を得ることが難しく、試験期間の長期化につながることがある。そのため、PFS のような早期の臨床的有用性を示す評価指標が、重要な有効性の評価項目としてよく用いられる。PFS は腫瘍の増殖を反映することが可能であり、OS に対するベネフィットの決定前に評価可能で、OS に相関する可能性がある。がん免疫療法ではまだ確立されていないものの、CRT を受けた LS-SCLC 患者における PFS と OS の間に強い相関関係が示されている（Yang et al 2022）。規制ガイドライン（FDA 2018、EMA 2023）に基づくと、PFS は早期がん患者を対象とした試験の適切な評価項目と考えられ、他のがん種でも薬事承認を裏付けるデータである。そのため、ADRIATIC 試験では OS と共に PFS を 2 つの主要評価項目に設定した。

PFS 及び OS のベネフィットを更に明らかにするため、副次評価項目として PFS 及び OS を評価する際に臨床的に意義がある評価時点を選択し、PFS18 及び PFS24、並びに OS24 及び OS36 を評価した。主要評価項目を裏付け、治験薬投与に関連するベネフィットを示すため、その他の副次評価項目として ORR、TTDM、PFS2、及び PRO を評価した。

腫瘍細胞の PD-L1 発現状況が進行 NSCLC において免疫療法への反応に対し重要な役割を担うことが示されているが（Brody et al 2017、Byers and Rudin 2015、Reck et al 2016）、SCLC では PD-L1 は免疫療法のバイオマーカーとして確立されておらず、PD-L1 発現状況を測定するための検証された診断プラットフォームもない。ADRIATIC 試験では TC 及び IC の PD-L1 発現状況を LS-SCLC における潜在的な予測バイオマーカーとして評価し、PD-L1 発現状況別の有効性（PFS、OS 及び ORR）を評価した。

本試験の主な評価項目の設定根拠の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.2.1 項を参照のこと。

2.5.4.1.7 患者報告アウトカム（PRO）の評価項目

ADRIATIC 試験では、疾患関連症状、治療の影響、及び HRQoL を評価する PRO の副次評価項目として EORTC QLQ-C30 及びそれを補完する EORTC QLQ-LC13 を設定した。これらの項目は患者から見た治療のベネフィットと毒性の全体的な影響を示すために設定され、ベネフィット・

リスク評価の助けとなる。これらの PRO 質問票は、これまでにもがんの臨床試験で利用されており、十分確立されたものである。

2.5.4.1.8 統計解析方法

2.5.4.1.8.1 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）

FAS にはランダム化した全ての患者を含めた。デュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較の有効性解析（PRO を含む）は、全て FAS を対象に実施した。実際に投与された治験薬ではなく、ランダム化された治験薬に基づき投与群を比較した。ランダム化後に治験薬の投与を受けなかった患者も、ランダム化された投与群の解析に含めた。

安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者を含めた。安全性データは投与された治験薬に基づき要約した。

最大の PD-L1 解析対象集団（FPAS）

FPAS には FAS の患者のうち評価可能な PD-L1 のデータを有する全ての患者を含めた。

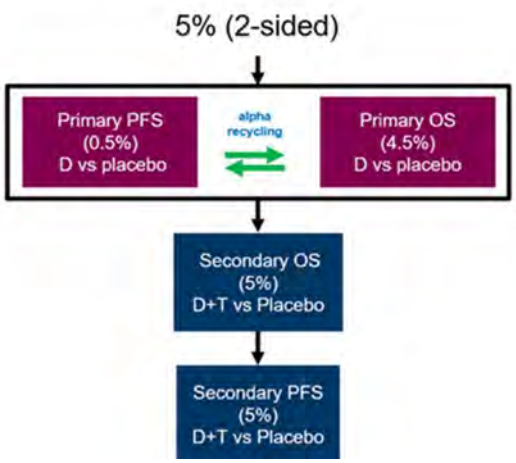
その他の解析対象集団の詳細は ADRIATIC 試験の統計解析計画書第 5 版（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9）を参照のこと。

2.5.4.1.8.2 多重検定手順（MTP）

階層的な MTP（図 2）を用い、2 つの主要評価項目である D 群とプラセボ群における PFS（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）及び OS の検定から開始する計画とした。まず、2 つの主要評価項目の間で全体の第一種過誤率 5%（両側）を分割した。PFS の解析には有意水準 0.5%を配分し、想定される 2 回の解析（1 回の中間解析と 1 回の主要解析）時点の間で有意水準 0.5%を調整した。OS の解析には有意水準 4.5%を配分し、想定される 4 回の解析（2 回の中間解析と 1 回の主要解析、さらに OS-IA2 と PFS の主要解析が同時に実施されなかった場合に PFS の主要解析時に実施する OS の追加解析 1 回）時点の間で有意水準 4.5%を調整した。PFS の有意水準である 0.5%は中間解析時及び主要解析時に O’Brien Fleming 型消費関数に近似の Lan-DeMets 消費関数を用いてコントロールした。OS-IA2 と PFS の主要解析が同時に実施されなかった場合に PFS の主要解析時に実施する可能性のある OS の追加解析に有意水準 0.01%（両側）を配分する計画であった。OS の残りの有意水準である 4.49%は OS-IA1 時に O’Brien Fleming 型消費関数に近似の Lan-DeMets 消費関数を用いてコントロールされ、OS-IA2 及び主要解析時に O’Brien Fleming 型消費関数に近似の Lan-DeMets 消費関数を用いてコントロールされる計画であった。

中間解析又は主要解析時いずれかの PFS 解析結果が有意となった場合、配分した有意水準（test mass）（0.5%）を OS に再利用し、OS に関する解析全体の有意水準を 5%にする。この場合、有意水準 5%を Lan-DeMets 消費関数を用いて OS-IA1、OS-IA2 及び OS 主要解析に配分することとし、OS-IA2 と PFS の主要解析が同時に実施されなかった場合に PFS の主要解析時に実施する可能性のある OS の追加解析に有意水準 0.01%（両側）を配分する計画であった。中間解析又は主要解析時に、PFS の解析結果がいずれも有意水準 0.5%で有意とならず、OS の解析結果が有意水準 4.5%で有意となった場合、この 4.5%を再利用し PFS について有意水準 5%（中間解析と主要解析の間で調整）で検定することとした。PFS の再検定は当初の PFS 解析時点に得られた情報のみを用いて行うことができることとした。

図 2　　主要評価項目及び主な副次評価項目の MTP（ADRIATIC 試験）



MTP の詳細は、ADRIATIC 試験の統計解析計画書第 5 版（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9 参照）に示す。

2.5.4.1.8.3　　解析方法

統計解析方法は事前に規定し、治験実施計画書に記載した。統計解析方法の詳細は、ADRIATIC 試験の統計解析計画書第 5 版（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9 参照）に示す。

試験実施中に、現在の治験実施計画書に合わせて統計解析計画書を改訂した（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.1 参照）。統計解析計画書に反映されているが治験実施計画書の改訂箇所として記載されていない変更の要約は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.9.2 項に示す。

統計解析計画書の全ての変更は DCO 日（2024 年 1 月 15 日）の前、及びデータベースロック日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の前に加えられた。

主要評価項目 PFS の統計的仮説：

- H0：デュルバルマブ単剤療法とプラセボの間で差異はない。
- H1：デュルバルマブ単剤療法とプラセボの間で差異がある。

主要評価項目 OS の統計的仮説：

- H0：デュルバルマブ単剤療法とプラセボの間で差異はない。
- H1：デュルバルマブ単剤療法とプラセボの間で差異がある。

FAS における PFS 又は OS の主要解析により上記の帰無仮説のいずれかが棄却された場合、本試験の結果は肯定的（すなわち成功）と判断することとした。

PFS 主要解析は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による腫瘍評価に基づき実施する。PFS 主要解析の実施時期は以下のうち最も早い時点で実施するよう計画された。

- D 群及びプラセボ群で BICR 判定による PFS イベントが約 370 件認められた時点（イベント発現割合：70.6%）
- OS-IA2 にて、プラセボ群と比較して D 群で OS において統計学的に有意な投与群間差が認められた場合は、OS-IA2（死亡イベントが約 299 件［情報分数：85.9%、イベント発現割合：57.1%］）の実施時点
- 最後の患者のランダム化から約 36 か月が経過した時点

D 群及びプラセボ群で死亡イベントが約 348 件発現した時点（イベント発現割合：66.4%）で OS の主要解析を実施する計画であった。

本試験では、最大 4 回（PFS について 1 回及び OS について最大 3 回）の中間解析が計画された。PFS については、D 群とプラセボ群との比較において、中間解析時点で BICR 判定による PFS イベントが約 308 件（情報分数：83.2%、イベント発現割合：58.8%）利用可能となる計画であった。OS については、D 群とプラセボ群との比較において、OS-IA1 では約 242 件（情報分数：69.5%、イベント発現割合：46.2%）、OS-IA2 では約 299 件（情報分数：85.9%、イベント発現割合：57.1%）の死亡イベントが利用可能となる計画であった。OS-IA2 が PFS の主要解析と同時期に実施されない場合は、PFS の主要解析時に OS の追加解析を行うこととした。

主要評価項目である OS 及び PFS、並びに有効性のその他の評価項目である ORR、DoR、TTDM 及び PFS2 の主要解析は、ランダム化した全ての患者を含む FAS を対象に実施した。

事前に規定した副次目的に従い、補助的な有効性評価として FPAS（評価可能な PD-L1 データを有する患者集団）を対象にして PD-L1 発現状況別（1%未満［TC 及び IC］vs 1%以上［TC 又は IC］）の OS 及び PFS を解析した。

PRO（副次評価項目）の解析は、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 質問票を用いて、FAS を対象に実施した。

OS 及び PFS それぞれの主要解析を実施し、p 値の算出には TNM 分類（I/II 期 vs III 期）及び PCI 歴（あり vs なし）で調整した層別ログランク検定を用い、タイデータには Efron 法を用いた。層別 Cox 比例ハザードモデルによる HR、これに対応する CI（95%及び［1 − 調整した有意水準］× 100%）によって、プラセボと比較したデュルバルマブ単剤療法の効果を推定した。各層のイベント数を 5 件以上確保するため、TNM 分類の I/II 期の層のイベント数が少なすぎた場合、TNM 分類をモデルから除き、PCI 歴のみを層別因子とした。

OS、PFS 及び ORR については、治療効果の頑健性を評価するために感度分析を実施した（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9 参照）。

予想される予後因子及び／又は予測因子の間での治療効果の一貫性を検討するため、非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、事前に規定したベースライン因子に基づく OS 及び PFS の部分集団解析を実施した。

統計解析方法、患者数の決定、及び中間解析の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.8 項に示す。

2.5.4.2 ADRIATIC 試験（主要な試験）の結果

OS-IA1 及び PFS-IA の時点で、本試験の 2 つの主要評価項目であるデュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較における OS 及び PFS は達成された。IDMC が中間解析の結果を評価し、2 つの主要評価項目で統計学的有意差の水準に到達したことを確認した。その後、有意水準 5%（両側）を階層的な MTP の次の階層に持ち越し、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法とプラセボの OS の比較検定も行ったものの、事前に規定した有意水準に到達しなかった。そのため、デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法とプラセボの PFS の比較検定は実施しなかった。アストラゼネカ社、治験責任（分担）医師、治験実施施設のスタッフ及び患者に対する D+T 群の盲検性は、IDMC が次の解析予定時に本投与群を評価するまで維持される予定である。したがって、本概要では OS-IA1 及び PFS-IA 時点のデュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較の結果のみを示す。

2.5.4.2.1 試験対象集団

2.5.4.2.1.1 患者の内訳

ADRIATIC 試験では、全体（全体コホート）で 939 例が組み入れられた。組入れは既に完了している。多様な地域で実施されたことを考慮すると、ADRIATIC 試験の結果は世界中の LS-SCLC 患者を代表するものであると考えられる。

164 施設（19 か国）において、730 例が D 群（264 例）、D+T 群（200 例）、又はプラセボ群（266 例）の 3 投与群にランダム化された。

治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（73.6%）と比較して D 群（66.5%）で低かった。最もよく見られた治験薬の投与中止の理由は、病勢進行（D 群：46.0% vs プラセボ群：58.1%、以下同順）及び有害事象（16.3% vs 10.9%）であった。DCO（2024 年 1 月 15 日）時点で、D 群の 140 例（53.0%）及びプラセボ群の 111 例（41.7%）は試験を継続中であり、生存状況の追跡調査を行っている（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.1 参照）。

患者の内訳の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.1 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.2 患者の人口統計学的特性及び疾患特性

ADRIATIC 試験は白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC（AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition に基づく I～III 期の患者で、I 又は II 期の患者は医学的に手術不能な患者）成人患者を対象とし、本試験でランダム化された患者集団は、対象患者集団を代表するものであった。

全体として、病歴、手術歴及び WHO/ECOG PS を含む、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は両投与群で概ね均衡がとれていた。

FAS（530 例）のうち、患者の多くは男性（69.1%）で、白人（50.4%）又はアジア人（47.5%）であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他の人種の患者は少数であった。年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：28～84 歳）であり、65 歳以上の患者の割合は 39.2%であった。本患者集団から予想されたとおり、ほとんどの患者（90.8%）は現喫煙者又は元喫煙者であった。組入れ時の適格基準どおり、全ての患者で WHO/ECOG PS が 0 又は 1 であった。

患者の疾患特性は、本患者集団から予想できるものであった。患者の多くは AJCC 病期が III 期（87.4%）であった。リンパ節に局所進行性疾患を有していた患者の割合は、プラセボ群（55.6%）と比較して D 群（63.3%）で高かったが、全体的な局所進行性疾患の割合は両投与群

で同程度であった。PD-L1 の発現状況（後ろ向き中央検査に基づく）は、28.5%の患者で 1%未満（TC 及び IC）、34.3%の患者で 1%以上（TC 又は IC）であり、37.2%の患者は発現状況が不明でであった。PD-L1 検査は後ろ向きに実施され、ランダム化に際して必須ではなかったため、検体がなかった患者や、一部の検体が VENTANA PD-L1（SP263）アッセイの検体品質要件を満たしていなかった患者では、PD-L1 の発現状況は不明であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.4 項を参照のこと。

2.5.4.2.1.3 cCRT 及び PCI 歴

全体として、本試験で患者がランダム化前に受けた cCRT は、LS-SCLC 患者に対する標準的な根治的治療として適切であり、標準治療の地域間での差異及び患者の意向を反映していた。化学療法、放射線療法又は PCI の治療歴に投与群間で特筆すべき差異は認められなかった。

本試験の選択基準のとおり、全ての患者は cCRT 施行後の患者であった。患者の多く（88.3%）は白金製剤を含む化学療法（66.2%はシスプラチンとエトポシドの併用化学療法、33.8%はカルボプラチンとエトポシドの併用化学療法）を 4 サイクル受けていた。患者の多くは規定どおりのレジメンで放射線療法を受けていた（1 日 1 回・総線量 60～66 Gy：66.6%、1 日 2 回・総線量 45 Gy：27.0%）。ランダム化前に施行された cCRT に対する最良効果は、CR（12.3%）又は PR（73.8%）であった。全体として、53.8%の患者が PCI を受けていた。

詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.4.3 項を参照のこと。

2.5.4.2.2 有効性の結果の比較（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）

OS-IA1 及び PFS-IA の時点で、本試験の 2 つの主要評価項目であるデュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較における OS 及び PFS（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）は達成された。デュルバルマブ単剤療法の申請効能又は効果（案）を裏付ける、有効性の結果の要約を表 3 に示す。

表 3 有効性の結果の要約（ADRIATIC 試験、FAS）

	D (N = 264)	Placebo (N = 266)
Primary efficacy endpoints		
OS		
Death, n (%)	115 (43.6)	146 (54.9)
Median OS (months) (95% CI) [a]	55.9 (37.3, NR)	33.4 (25.5, 39.9)
HR, D vs placebo (95% CI) [b,c]	0.73 (0.569, 0.928)	
HR, D vs placebo (98.321% CI) [b,c,d]	0.73 (0.538, 0.979)	
2-sided p-value [e]	0.01042	
Survival rate at 24 months (OS24) (%) (95% CI) [a]	68.0 (61.9, 73.3)	58.5 (52.3, 64.3)
Survival rate at 36 months (OS36) (%) (95% CI) [a]	56.5 (50.0, 62.5)	47.6 (41.3, 53.7)
PFS (BICR)		
Total events [f], n (%)	139 (52.7)	169 (63.5)
Median PFS (months) (95% CI) [a]	16.6 (10.2, 28.2)	9.2 (7.4, 12.9)
HR, D vs placebo (95% CI) [g,h]	0.76 (0.606, 0.950)	
HR (97.195% CI) [g,h,i]	0.76 (0.589, 0.976)	
HR (99.816% CI) [g,h,i]	0.76 (0.530, 1.084)	
2-sided p-value [j]	0.01608	

表 3 有効性の結果の要約（ADRIATIC 試験、FAS）

	D (N = 264)	Placebo (N = 266)
Progression-free survival at 18 months (PFS18) (%) (95% CI) [a]	48.8 (42.2, 55.0)	36.1 (29.9, 42.2)
Progression-free survival at 24 months (PFS24) (%) (95% CI) [a]	46.2 (39.6, 52.5)	34.2 (28.2, 40.3)
Secondary efficacy endpoints		
ORR (BICR) [k]		
Unconfirmed ORR, number (%) [95% CI]	53 (30.3) [23.6, 37.7]	54 (32.0) [25.0, 39.6]
Difference in proportions, % (95% CI) [l]	-1.2 (-11.0, 8.5)	
Confirmed ORR, number (%) [95% CI]	45 (25.7) [19.4, 32.9]	44 (26.0) [19.6, 33.3]
Difference in proportions, % (95% CI) [l]	0.0 (-9.3, 9.1)	
DoR (BICR)		
Median (95% CI) unconfirmed DoR, months [a]	33.0 (22.4, NR)	27.7 (9.6, NR)
Median (95% CI) confirmed DoR, months [a]	38.8 (25.9, NR)	27.8 (9.9, NR)
TTDM by Investigator assessment (Sensitivity analysis) [m]		
Median TTDM, months (95% CI) [a]	37.3 (23.0, NR)	17.6 (12.9, NR)
HR, durvalumab vs placebo (95% CI) [f,g]	0.79 (0.611, 1.028)	
Time from randomization to second progression		
Median PFS2, months (95% CI) [a]	NR (NR, NR)	37.6 (25.3, NR)
HR, durvalumab vs placebo (95% CI) [f,g]	0.66 (0.495, 0.880)	

[a] Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median OS, PFS, DoR, TTDM and PFS2 was derived based on Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. CIs for OS24, OS36, PFS18, and PFS24 were derived based on a log(-log(.)) transformation.

[b] The HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for receipt of PCI (yes vs no), with treatment as only covariate and ties handled by Efron approach. CIs were calculated using the profile likelihood approach.

[c] A HR < 1 favors durvalumab to be associated with a longer survival than placebo.

[d] 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 were 1.679% for a 4.5% overall alpha for OS. The Lan-DeMets spending function that approximates the O'Brien Fleming approach was used to derive the adjusted alpha level.

[e] The analysis was performed using the stratified log-rank test, adjusting for receipt of PCI (yes vs no).

[f] Patients who had not progressed or died, or who progressed or died after 2 or more missed visits were censored at the latest evaluable RECIST assessment, or Day 1 if there were no evaluable visits. Patients with RECIST progression within 2 visits of baseline who did not have any evaluable visits or did not have a baseline assessment were censored at Day 1.

[g] The HR and CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for TNM stage (Stage I/II vs III) and receipt of PCI (yes vs no), with treatment as only covariate and ties handled by Efron approach. CIs were calculated using the profile likelihood approach.

[h] A HR < 1 favors durvalumab to be associated with a longer event-free survival than placebo.

[i] 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 for PFS were 0.184% for a 0.5% overall alpha and 2.805% for a 5% overall alpha. The Lan-DeMets spending function that approximates the O'Brien Fleming approach was used to derive the adjusted alpha level.

[j] The analysis was performed using the stratified log-rank test, adjusting for TNM stage (Stage I/II vs III) and receipt of PCI (yes vs no).

[k] ORR was defined as the number (%) of patients with at least one visit response of CR or PR. Patients who did not have measurable disease at baseline were excluded from the analysis. Patients who discontinued treatment without progression, received a subsequent anti-cancer therapy, and then responded were not included as responders.

[l] The analysis was performed using a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by TNM stage (Stage I/II vs III) and receipt of PCI (yes vs no). CIs were calculated using Miettinen and Nurminen's method.

[m] Date and location information for new lesions used to support TTDM analysis by BICR was incomplete.

Source: Table 14.2.2.1.A, Table 14.2.1.1.A, Table 14.2.3.1.1.A, Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2, Table 14.2.3.2.1.A, Table 14.2.6.2.A, and Table 14.2.7.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1

2.5.4.2.2.1 2 つの主要評価項目である OS 及び PFS

2.5.4.2.2.1.1 OS

OS-IA1 及び PFS-IA の DCO 時点で、ADRIATIC 試験では D 群とプラセボ群の比較で主要評価項目である OS を達成した。OS のイベントは全体で 261 件認められ、発現割合は 49.2%であった。全ての患者における OS の追跡期間の中央値は、D 群で 30.75 か月、プラセボ群で 28.63 か月であり、打ち切り患者における OS の追跡期間の中央値は、D 群で 37.19 か月、プラセボ群で 37.24 か月であった。早期打ち切り患者の割合は D 群（5.3%）及びプラセボ群（4.9%）の両方で低かった。

プラセボと比較してデュルバルマブ単剤療法で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長が認められ、HR は 0.73（95% CI：0.569～0.928、p = 0.01042）であり、デュルバルマブ単剤療法により死亡のリスクはプラセボと比較して 27%低下した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、D 群で 55.9 か月（95% CI：37.3～NR）、プラセボ群で 33.4 か月（95% CI：25.5～39.9）であり（表 3）、プラセボ群と比較して D 群で 22.5 か月延長した。

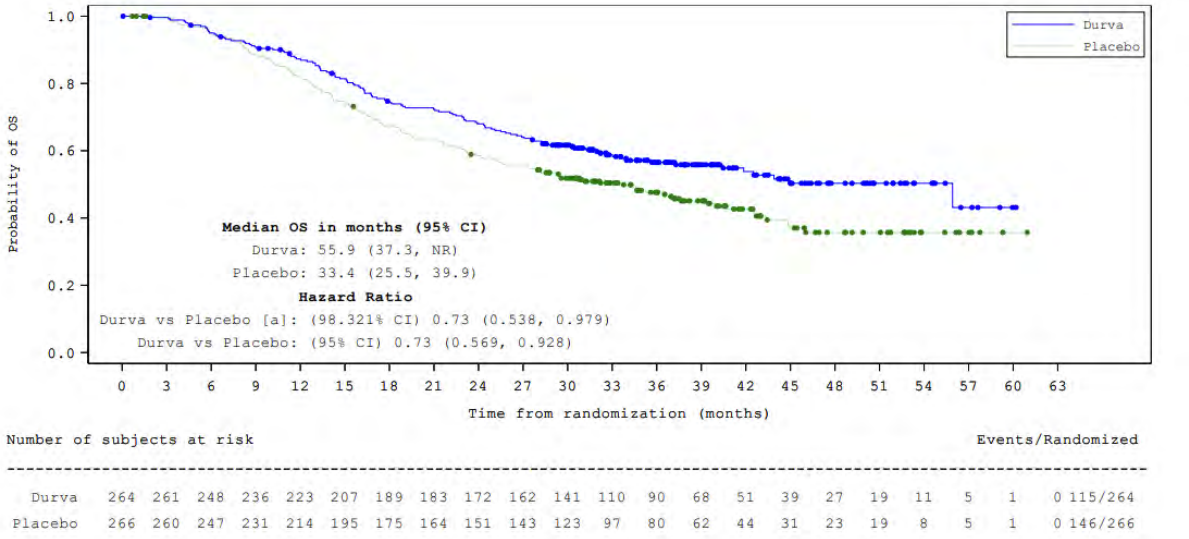
D 群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は治験薬投与開始後約 8 か月時点から乖離し始め、それ以降明確な乖離が持続した（図 3）。OS の 2 つのランドマーク推定値（OS24 及び OS36）は、プラセボ群（それぞれ 58.5%及び 47.6%）と比較して D 群（それぞれ 68.0%及び 56.5%）で高く、この結果は、生存ベネフィットは D 群の方が良好で、持続的であることを示している（表 3）。生存ベネフィットを評価する上で考慮が必要となる打ち切り患者の割合は、プラセボ群（45.1%）と比較して D 群（56.4%）で高かった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 13 参照）。

免疫療法の特性から予想されたとおり Kaplan-Meier 曲線の解離は遅れたが、二重対数プロットでは比例ハザード性が成立しないという仮定からの逸脱を示唆する結果は認められなかった。

また、プラセボ群では OS の中央値は 33.4 か月であり、この結果は cCRT を受けた患者を対象とした近年実施された複数の試験の結果（25～30 か月）（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Walls et al 2024）に基づく予想と概ね整合している。

全体として、これらのデータは対照群の結果の頑健性及びデュルバルマブに関連するベネフィットを示している。

図 3　　OS の Kaplan-Meier 曲線（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）（ADRIATIC 試験、FAS）



Durva: durvalumab monotherapy

[a] 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 were 1.679% for a 4.5% overall alpha for OS. The Lan-DeMets spending function that approximates the O'Brien Fleming approach was used to derive the adjusted alpha level.

Circle indicates a censored observation.

Source: Figure 14.2.2.4.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

OS の感度分析

打ち切りパターンを評価する感度分析により、OS の打ち切りパターンについて投与群間差は認められず、この結果は主要解析の頑健性を裏付けるものであった。

さらに、事前に規定した共変量（治療、性別、ランダム化時点の年齢、喫煙状況、ベースラインの WHO/ECOG PS、地域、人種、cCRT の最終実施からランダム化までの期間、白金製剤を含む化学療法歴、施行された放射線療法レジメン及び cCRT に対する最良効果を含む）が OS に及ぼす影響を PCI 歴で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて感度分析を行った結果、これらの共変量が OS の HR 推定値に及ぼす影響は認められなかった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.1.1 項参照）。

2.5.4.2.2.1.2　PFS

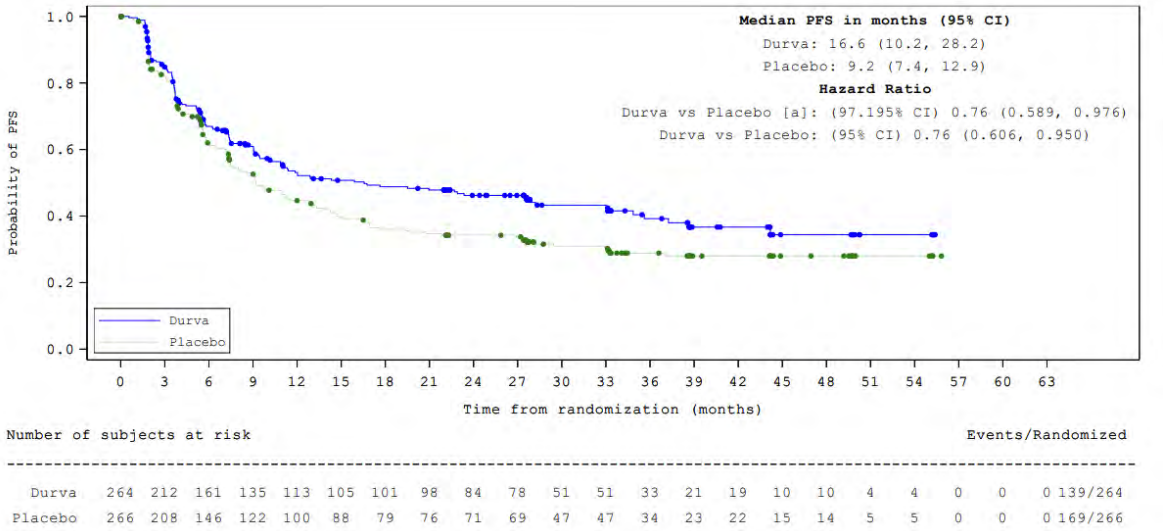
OS-IA1 及び PFS-IA の DCO 時点で、ADRIATIC 試験では MTP で事前に規定したとおり OS の有意水準を再利用後、D 群とプラセボ群の比較で主要評価項目である PFS（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）を達成した。PFS のイベントは全体で 308 件認められ、発現割合は 58.1%であった。全ての患者における PFS の追跡期間の中央値は、D 群で 9.07 か月、プラセボ群で 7.39 か月であり、打ち切り患者における PFS の追跡期間の中央値は、D 群で 27.43 か月、プラセボ群で 27.73 か月であった。

プラセボと比較してデュルバルマブ単剤療法で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められ、HR は 0.76（95% CI：0.606～0.950、p = 0.01608）であり、デュルバルマブ単剤

療法により進行又は死亡のリスクはプラセボと比較して 24%低下した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、D 群で 16.6 か月（95% CI：10.2～28.2）、プラセボ群で 9.2 か月（95% CI：7.4～12.9）であり（表 3）、プラセボ群と比較して D 群で 7.4 か月延長した。

D 群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は治験薬投与開始後約 6 か月時点から乖離し始め、それ以降明確な乖離が持続した（図 4）。PFS の 2 つのランドマーク推定値（PFS18 及び PFS24）は、プラセボ群（それぞれ 36.1%及び 34.2%）と比較して D 群（それぞれ 48.8%及び 46.2%）で高かった（表 3）。

図 4　PFS の Kaplan-Meier 曲線（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）（ADRIATIC 試験、FAS）



Durva: durvalumab monotherapy

[a] 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 were 2.805% for a 5% overall alpha for PFS. The Lan-DeMets spending function that approximates the O'Brien Fleming approach was used to derive the adjusted alpha level.

Progression was determined by the RECIST 1.1-based assessment of the BICR.

Circle indicates a censored observation.

Source: Figure 14.2.1.5.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

PFS の感度分析

事前に規定された評価-時間バイアス、脱落バイアス及び判定バイアスを検討する感度分析の結果は主要解析の結果と一致し、PFS に関する治療効果の頑健性が示された。

さらに、事前に規定した共変量（治療、性別、ランダム化時点の年齢、喫煙状況、ベースラインの WHO/ECOG PS、地域、人種、cCRT の最終実施からランダム化までの期間、白金製剤を含む化学療法歴、施行された放射線療法レジメン及び cCRT に対する最良効果を含む）が PFS に及ぼす影響を TNM 分類及び PCI 歴で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて感度分析を行った結果、これらの共変量が PFS の HR 推定値に及ぼす影響は認められなかった。

PFS の打ち切り指標を逆にした打ち切りまでの期間の感度分析では、PFS の打ち切りは、プラセボ群と比較して D 群で早期であった可能性が認められた。しかしながら、早期打ち切り患者のベースライン特性は試験対象集団全体のベースライン特性と概ね一貫しており、投与群間で比較的均衡していた。これは、早期打ち切り患者は特定の傾向を有する集団ではなくランダムな集団である可能性を示しており、早期打ち切り患者の PFS が短い可能性は低い。事前に規定した感度分析との一致及び OS の良好な結果は、早期打ち切りが認められたものの、今回の PFS の結果及び結論を裏付けるものであった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.2.1 及び 11.7.1 項参照）。

2.5.4.2.2.2 OS 及び PFS の部分集団解析

OS 及び PFS の部分集団解析では、事前に規定した部分集団のほとんどで HR は 1.0 未満であり、デュルバルマブの優れた治療効果がほぼ一貫して示された（図 5 及び図 6）。

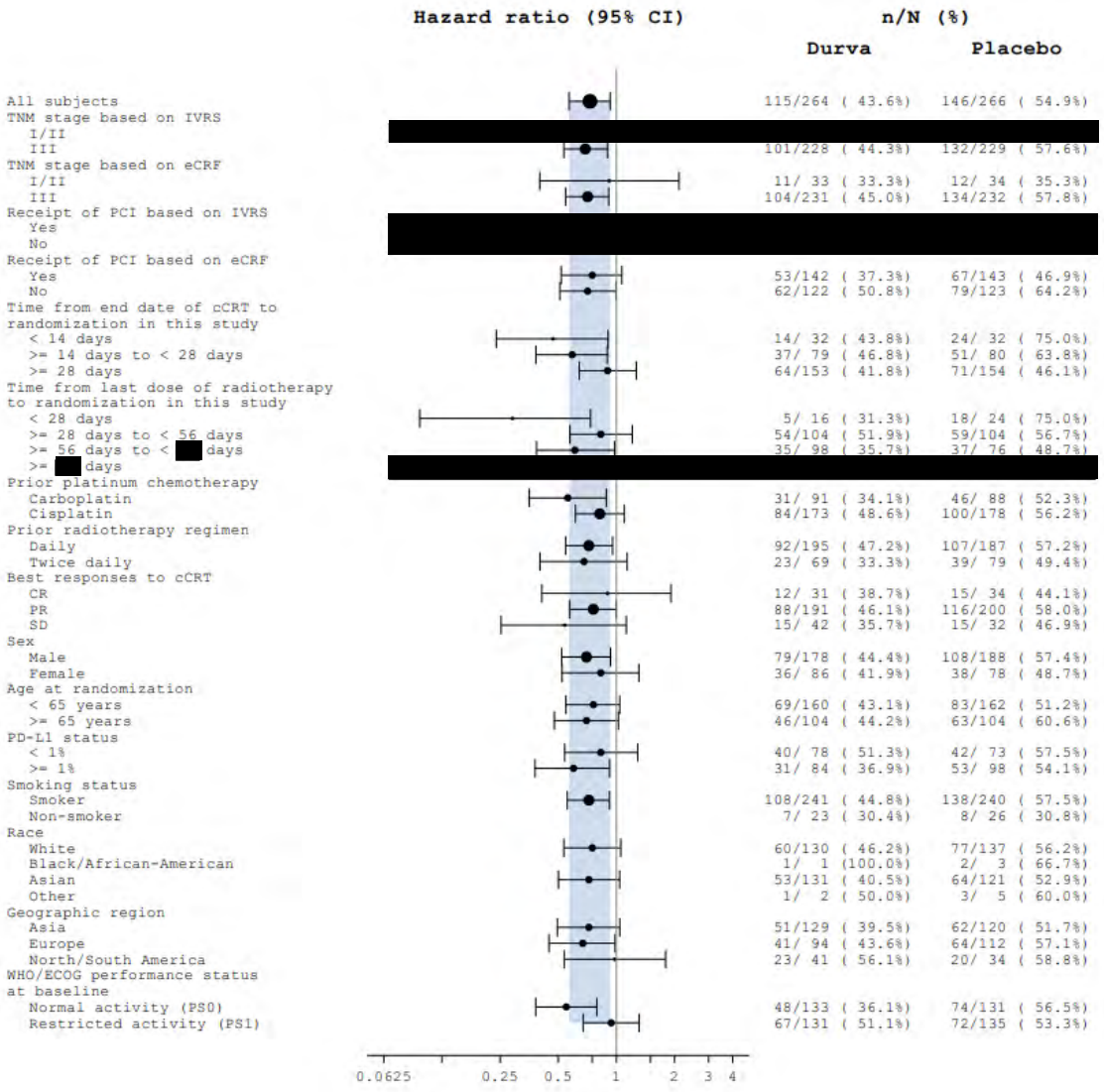
全体的な交互作用の検定で統計学的に有意な結果は認められず、認められた OS 及び PFS に関する治療効果は層レベル間でほぼ一貫していたことが示唆された（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.1.17.1.A 及び 14.2.2.10.1.A 参照）。

いくつかの部分集団で OS 及び／又は PFS の HR 推定値が 1 以上であったが、これらの部分集団のイベント数は比較的少なく、そのため CI の幅の広さで示されるとおり HR 推定値の不確実性が高いことから、解析結果の解釈には注意が必要である。また、ADRIATIC 試験では部分集団別の評価を十分に行う患者数は設定されておらず、部分集団解析では多重性の調整を行わなかった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.3 項参照）。

- 放射線療法の最終実施から本試験のランダム化までの期間が [redacted] 日以上の患者の部分集団では、OS の HR は [redacted]、PFS の HR は [redacted] であり、プラセボとの比較においてデュルバルマブ投与の明確なベネフィットが認められなかった。事後解析により、全体集団と比較して本部分集団で、シスプラチン投与を受けた患者の割合（本部分集団：[redacted]% vs 全体集団：66.2%、以下同順）、放射線療法を 1 日 2 回受けた患者の割合（[redacted]% vs 27.9%）及び PCI を受けた患者の割合（[redacted]% vs 53.8%）が高かった。また、全体集団と比較して本部分集団で、放射線療法の最終実施からランダム化までの期間の中央値（[redacted] 日 vs [redacted] 日）、及び cCRT の最終実施からランダム化までの期間の中央値（[redacted] 日 vs [redacted] 日）は長かった。この結果は、本部分集団の患者は放射線療法又は cCRT 後の回復までの期間がより長く、その結果、cCRT 施行後のデュルバルマブによる地固め療法を最適な時期で受けることができなかったことを示唆している。重要なこととして、全体集団と一貫した OS 及び PFS のベネフィットが、放射線療法のレジメン別（1 日 1 回又は 1 日 2 回）、PCI 歴の有無別、及び白金製剤を含む化学療法の薬剤別（カルボプラチン又はシスプラチン）の各部分集団で認められたことが挙げられる。
- IVRS に基づく TNM 分類が I 又は II 期の患者の部分集団では、OS の HR は [redacted] であり、投与群間差は認められなかったが、PFS の HR は [redacted] であり、プラセボとの比較においてデュルバルマブ投与のベネフィットが認められた。本部分集団ではイベント数が少なく（D 群及びプラセボ群のいずれも OS イベントが 14 件）、TNM 分類が III 期の患者と比較して予後が概ね良好であるため、本部分集団を評価するにはより長期間の追跡調査が必要である。
- cCRT に対する最良効果が CR であった患者の部分集団では、OS の HR は 0.90（95% CI：0.411～1.917）であり、プラセボとの比較においてデュルバルマブ投与のベネフィットが認められた。一方、PFS の HR は 1.00（95% CI：0.498～1.990）であり、投与群間差は認められなかった。本部分集団では D 群（PFS イベントが 15 件）及びプラセボ群（PFS イベントが 18 件）におけるイベントが少数であったため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

全体として、OS 及び PFS について一貫して治療効果が認められたことにより、人口統計学的特性、患者／疾患特性、並びに cCRT 及び PCI に関連するパラメータを問わず、対象患者集団におけるデュルバルマブ投与のベネフィットが再確認された。

図 5　部分集団別の OS のフォレストプロット（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）（ADRIATIC 試験、FAS）

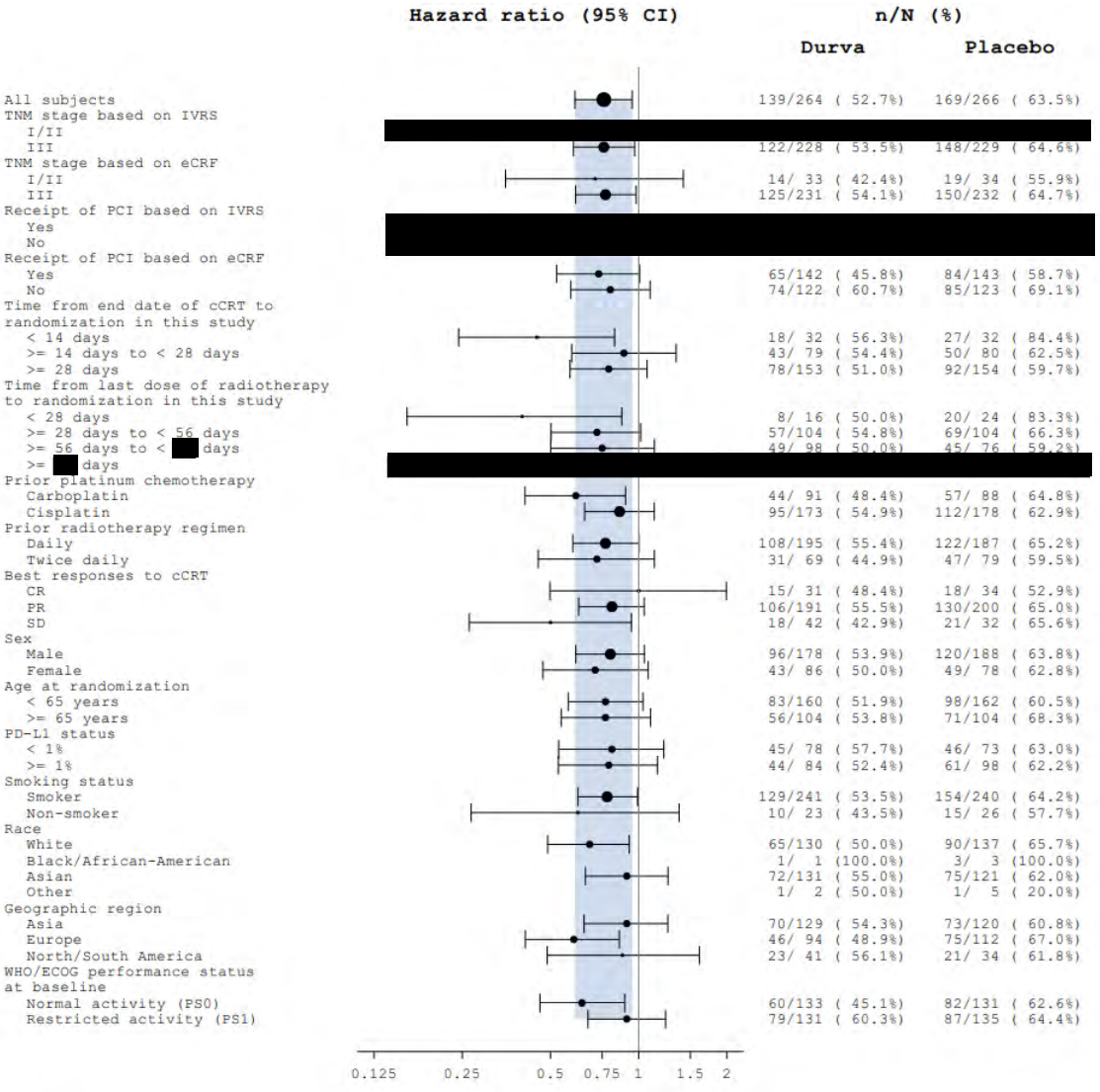


Durva: durvalumab monotherapy

HR (D vs Placebo) and 95%CI were displayed on a logarithmic scale. Size of circle is proportional to the number of events. Band represents the 95% confidence interval for the main HR.

Source: Figure 14.2.2.8.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

図 6　　部分集団別の PFS のフォレストプロット（デュルバルマブ単剤療法 vs プラセボ）（ADRIATIC 試験、FAS）



Durva: durvalumab monotherapy

HR (D vs Placebo) and 95% CI are displayed on a logarithmic scale. Size of circle is proportional to the number of events. Band represents the 95% CI for the main PFS HR.

Source: Figure 14.2.1.15.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

2.5.4.2.2.3 有効性を裏付けるその他の副次評価項目

ORR、DoR 及び PFS2 を含む有効性の副次評価項目の解析結果は、対象患者集団にデュルバルマブを投与したときの主要評価項目の結果を裏付けるものであった（表 3）。

腫瘍評価関連項目での改善

ORR：

ベースラインに標的病変が認められた患者において、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定により評価した ORR は、未確定奏効が認められた患者（D 群：30.3%［95% CI：23.6～37.7］vs プラセボ群：32.0%［95% CI：25.0～39.6］、以下同順）及び確定奏効が認められた患者（25.7%［95% CI：19.4～32.9］vs 26.0%［95% CI：19.6～33.3］）のいずれでも、D 群とプラセボ群で同程度であり（表 3）、これは cCRT による奏効を反映した結果であると考えられる。一方、感度分析では、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師判定により評価した ORR は、未確定奏効が認められた患者（35.4%［95% CI：28.0～43.3］vs 25.4%［95% CI：19.1～32.7］）及び確定奏効が認められた患者（32.3%［95% CI：25.2～40.1］vs 20.1%［95% CI：14.4～27.0］）のいずれでも、プラセボ群と比較して D 群で数値的に高かった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.3.3.1.A 及び 14.2.3.4.1.A 参照）。

DoR：

本試験の対象疾患を評価する際に、DoR はより意義のある評価項目である。RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定により評価した DoR の中央値は、未確定奏効が認められた患者（D 群：33.0 か月［95% CI：22.4～NR］vs プラセボ群：27.7 か月［95% CI：9.6～NR］、以下同順）及び確定奏効が認められた患者（38.8 か月［95% CI：25.9～NR］vs 27.8 か月［95% CI：9.9～NR］）のいずれでもプラセボ群と比較して D 群で長かった（表 3）。プラセボ群と比較して D 群で奏効は持続し、Kaplan-Meier 法を用いて推定した治験薬投与開始後 18 か月時点の奏効持続割合は、未確定奏効が認められた患者において、D 群で 71.5%（95% CI：56.6～82.0）、プラセボ群で 55.2%（95% CI：39.4～68.5）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.4.4 項参照）。

TTDM：

BICR による TTDM の解析に用いる新病変の日付及び部位の情報が不完全であったため、今回の中間解析では BICR 判定を用いた TTDM に関する正式な結論は得られなかった。治験責任（分担）医師判定により評価した TTDM の情報は完全であり、プラセボ群と比較して D 群で良好な結果が得られた（HR：0.79［95% CI：0.611～1.028］）（表 3）（TTDM の詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.6 項参照）。

ORR 及び DoR の詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.4 項、TTDM の詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.6 項を参照のこと。

進行後の評価項目：PFS2

PFS2 のイベント（二次進行［治験責任（分担）医師判定］又は死亡）は D 群の 31.1%、プラセボ群の 40.6%で報告された。プラセボと比較してデュルバルマブ単剤療法により PFS2 は延長し、HR は 0.66（95% CI：0.495～0.880）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS2 の中央値は、プラセボ群（37.6 か月［95% CI：25.3～NR］）と比較して D 群（NR［95% CI：NR～NR］）で長かった（表 3）（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.7.2.1.A 参照）。

PRO：EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13

ADRIATIC 試験に組み入れられた LS-SCLC 患者は、機能的健康状態は概ね良好で、症状の影響も管理可能であり、概して LS-SCLC 患者の基準値を超えていた（Scott et al 2008）。

主要な PRO 評価項目に D 群とプラセボ群の間で臨床的に意義のある差は認められなかった。治験薬投与期間が長かったにもかかわらず、デュルバルマブによる機能及び症状への悪影響は認められなかった（臨床転帰評価／生活の質の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.11 項参照）。

PRO の比較（D 群 vs プラセボ群）の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.11 項を参照のこと。

2.5.4.2.2.4 PD-L1 発現状況別の有効性の結果（OS、PFS 及び ORR）

ADRIATIC 試験では、PD-L1 の発現状況は一部の患者（FPAS）で確認されていた。FPAS は、D 群 162 例、プラセボ群 171 例であった。PD-L1 発現状況が評価不能であった患者は 197 例であった。PD-L1 検査は後ろ向きに実施され、ランダム化に際して必須ではなかったため、検体がなかった患者や、一部の検体が VENTANA PD-L1（SP263）アッセイの検体品質要件を満たしていなかった患者では、PD-L1 の発現状況は不明であった。LS-SCLC 患者では PD-L1 は確立されたバイオマーカーではなく、PD-L1 陽性の割合は低いことが最近のデータから示されている。本試験では、LS-SCLC 患者で免疫療法を実施する際の潜在的なバイオマーカーとして PD-L1 を評価するために、PD-L1 発現状況別で有効性を解析した。

全体として、OS、PFS 及び ORR は、FPAS と FAS で同程度であった。

PD-L1 発現状況を問わず、プラセボ群と比較して D 群で OS 及び PFS についてベネフィットが認められた。PD-L1 発現量が高値（1%以上［TC 又は IC］）の患者では、OS 及び PFS がプラセボ群と比較して D 群で延長し、HR はそれぞれ 0.60（95% CI：0.379～0.923）及び 0.79（95% CI：0.532～1.158）で FAS と同様であった。同様に、PD-L1 発現量が低値（1%未満［TC 及び IC］）の患者でも OS 及び PFS についてデュルバルマブ投与のベネフィットが認められ、HR はそれぞれ 0.83（95% CI：0.540～1.288）及び 0.81（95% CI：0.533～1.218）であった。

PD-L1 発現状況別の OS、PFS 及び ORR の結果の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.10 項を参照のこと。

2.5.5 安全性の概括評価

本項では、対象患者集団に、デュルバルマブを単剤投与したときのデュルバルマブの安全性及び忍容性に関する臨床データの主な解析結果を示す。

臨床的安全性の解析の詳細は、臨床的安全性の概要及び ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12 項を参照のこと。

2.5.5.1 安全性データの収集及び解析

アストラゼネカ社は、世界中の規制要件を満たす万全で頑健かつ厳格な安全性報告手順を定めた。デュルバルマブの安全性の監視活動は継続的に実施され、全世界の安全性データベース、臨床試験データ、及び公表論文を定期的に評価した。

申請効能又は効果（案）を裏付ける安全性及び忍容性の評価は、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者を対象とした主要な試験である ADRIATIC 試験の

OS-IA1 / PFS-IA（DCO：2024 年 1 月 15 日）時点のデータに基づいている。この主要な安全性データセットは、治験薬（デュルバルマブ又はプラセボ）の投与を 1 回以上受けた 527 例のデータから構成される。これらの患者における治験薬の曝露状況（患者数及び曝露期間の両方を含む）及び ADRIATIC 試験で実施した臨床評価は、対象患者集団における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評価するために十分であると考えられる。

デュルバルマブ単剤療法の安全性について、併合データセットを用いて更に評価した。本併合データを用いることにより、様々ながん種及び病期の患者を含むより広範な患者集団におけるデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルの特性を明らかにし、頻度推定値の感度及び精度を高めることができる。

- **D Pan-tumor 併合集団：**デュルバルマブ単剤療法群が設定された 15 試験（完了した 14 試験及び実施中の ADRIATIC 試験）の患者（4642 例）から得られた安全性データで構成される。本併合集団は、デュルバルマブ単剤療法 1500 mg Q4W、又はこれに相当する用量である 10 mg/kg Q2W 若しくは 20 mg/kg Q4W の IV 投与を 1 回以上受けた患者で構成される（治療ラインもがん種も問わない）。

ADRIATIC 試験の安全性データを D Pan-tumor 併合集団のデータと共に示し、これによりデュルバルマブ単剤療法データを含む最大の安全性併合データを用いた比較評価が可能になる。

D Pan-tumor 併合集団に含まれる臨床試験の詳細は、臨床的安全性の概要の表 1 を参照のこと。

全ての安全性解析はいずれかの治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者を含む安全性解析対象集団を対象に実施した。また、統計解析計画書に基づき安全性解析対象集団の患者を実際に受けた投与に応じて各投与群に割り付けた（FAS の患者はランダム化された投与群に割り付けられた点で安全性解析対象集団とは異なる）。D 群とプラセボ群の比較に用いた安全性解析対象集団は 527 例であり、FAS よりも 3 例少なかった。FAS で D 群及びプラセボ群にランダム化された各 1 例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団からは除外された。また、D 群にランダム化された 1 例は 2 サイクルのトレメリムマブ投与を受けたため、統計解析計画書に基づき現在も盲検性が維持されている D+T 安全性解析対象集団に含める。本患者のプロファイルを ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 14.5 項に示す。

ADRIATIC 試験で評価した安全性データには、曝露量、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、バイタルサイン、及び ECG が含まれた。

有害事象の重症度は米国国立がん研究所 CTCAE（バージョン 4.03）に基づいて判定した。ADRIATIC 試験では有害事象データのコード化に MedDRA バージョン 26.1 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 D Pan-tumor 併合集団の試験データは、安全性併合データベースで MedDRA バージョン 26.1 に読み替えた。

副作用は、全てのデータソース（非臨床試験の所見、実施中の臨床開発プログラムの臨床データ、及びデュルバルマブの市販後安全性報告）から新たに得られた安全性データに基づく継続的な安全性評価及び対象集団における主要なランダム化対照（実薬対照又はプラセボ）試験における比較解析によって特定される。既知の副作用の一覧に記載のない有害事象は、医学的に再検討し、副作用として追加するかどうか判断した。

デュルバルマブは、T 細胞の活性化を阻害する抑制性シグナルを遮断し、この作用機序が原因で、免疫介在性の有害事象が発現する可能性がある。対象患者集団において、免疫介在性の有害事象は主に ADRIATIC 試験のデータにより評価し、D Pan-tumor 併合集団のデータにより補助的

に評価した。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定義、並びに免疫介在性の有害事象のプログラム化された判定法の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.8.1.4 項を参照のこと。免疫介在性の有害事象の判定法の詳細を imAE charter version 7.0（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9 の Durvalumab and Tremelimumab Global imAE Characterization Charter 参照）に示す。

ADRIATIC 試験の評価及び評価方法の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9、D Pan-tumor 併合集団の評価及び評価方法の詳細は、ADRIATIC 試験の Integrated summary of safety 統計解析計画書（ISS SAP）を参照のこと。

2.5.5.2 臨床的安全性データベース：曝露状況及び人口統計学

2.5.5.2.1 曝露状況

ADRIATIC 試験の D 群及びプラセボ群における治験薬の全般的な曝露状況は、対象患者集団におけるデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルを明らかにするために十分であった。

ADRIATIC 試験

デュルバルマブの総投与期間の中央値（範囲）は、D 群で 40.00 週（4.0～108.0 週）、プラセボ群で 35.86 週（4.0～108.1 週）であった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

治験薬の曝露期間は、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で長かった。D Pan-tumor 併合集団では、デュルバルマブの総投与期間の中央値（範囲）は 18.00 週（0.4～300.0 週）であった。ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団の間の曝露量の差は、D Pan-tumor 併合集団のデータセットには、第 I 相及び第 II 相試験、並びに病期がより進行しており投与期間が短い可能性が高い患者を対象とした二次又は三次治療の試験のデータが含まれていたことが原因である可能性がある。

全般的な曝露状況の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.1 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

ADRIATIC 試験

安全性解析対象集団の各投与群は、人口統計学的特性及びベースライン特性に関して均衡がとれており、対象患者集団を代表するものであった（臨床的安全性の概要 表 3 参照）。本試験の選択基準に合致して、全ての患者が LS-SCLC 患者に対する標準的な根治的治療として適切な cCRT を受けていた（2.5.4.2.1.3 項参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

人口統計学的特性及びベースライン特性は、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群でアジア人（ADRIATIC 試験の D 群：50.0% vs D Pan-tumor 併合集団：32.6%、以下同順）、WHO/ECOG PS が 0 の患者（50.0% vs 39.7%）、及びアジア地域の患者（49.2% vs 30.6%）の割合が高かった点を除き、同様であった（臨床的安全性の概要 表 3 参照）。

2.5.5.3 有害事象の評価

全体として、ADRIATIC 試験の D 群で報告された有害事象は、参考とした併合データに基づくデュルバルマブ単剤療法の既存の安全性プロファイルと同様であった。デュルバルマブの安全性に関する新たな懸念は認められなかった。cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルは、忍容性があり管理可能であった。

2.5.5.3.1 分類別の全ての有害事象の要約

ADRIATIC 試験

分類別の有害事象の発現割合は、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して D 群で高かった点を除き、両投与群で同程度であった。また、治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群（48.7%）と比較して D 群（67.2%）で高く、これはプラセボ対照試験では予想可能な結果である。

全体として、ほとんどの有害事象は非重篤であり、各投与群の約半数の患者で CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 の有害事象が報告された。死亡に至った有害事象の発現割合は両投与群で低く、同程度であった。本試験で報告された CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象は、忍容性があり、臨床的に管理可能であった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象（ADRIATIC 試験の D 群：24.4% vs D Pan-tumor 併合集団：38.4%、以下同順）、重篤な有害事象（29.8% vs 35.7%）、及び死亡に至った有害事象（2.7% vs 5.9%）の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（16.4% vs 10.5%）は D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高かったが、曝露量で調整した有害事象の発現率（100 人・年あたりの発現例数）（15.7 vs 16.8）は ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった（表 4 及び第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.1.1 参照）。

治験責任（分担）医師による治験薬と有害事象の因果関係の評価の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書及び第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs に示した。なお、ADRIATIC 試験では対照群はプラセボ群であること、及び因果関係の評価は主観的な特性があることを考慮し、以降は治験薬との因果関係を問わず、全体的な結果について記載する。

有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

表 4　　有害事象の概要（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of patients [a]		
	ADRIATIC		Pan-tumor Pool
	D (N = 262)	Placebo (N = 265)	D (N = 4642)
Any AE	247 (94.3)	234 (88.3)	4381 (94.4)
Any AE causally related to any study treatment [b]	176 (67.2)	129 (48.7)	2711 (58.4)
Any AE causally related to durvalumab/placebo [b]	176 (67.2)	129 (48.7)	2711 (58.4)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4 [c]	64 (24.4)	64 (24.2)	1782 (38.4)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4, causally related to any study treatment [b, c]	23 (8.8)	16 (6.0)	540 (11.6)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4, causally related to durvalumab/placebo [b, c]	23 (8.8)	16 (6.0)	540 (11.6)
Any AE with outcome of death	7 (2.7)	5 (1.9)	275 (5.9)
Any AE with outcome of death, causally related to any study treatment [b]	2 (0.8)	0	37 (0.8)
Any AE with outcome of death, causally related to durvalumab/placebo [b]	2 (0.8)	0	37 (0.8)
Any SAE (including events with outcome of death) [d]	78 (29.8)	64 (24.2)	1657 (35.7)
Any SAE (including events with outcome of death), causally related to any study treatment [b, d]	32 (12.2)	17 (6.4)	370 (8.0)
Any SAE (including events with outcome of death), causally related to durvalumab/placebo [b, d]	32 (12.2)	17 (6.4)	370 (8.0)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	43 (16.4)	28 (10.6)	489 (10.5)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab/placebo	43 (16.4)	28 (10.6)	489 (10.5)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment, causally related to any study treatment [b]	30 (11.5)	15 (5.7)	234 (5.0)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab, causally related to durvalumab/placebo [b]	30 (11.5)	15 (5.7)	234 (5.0)
Any AE leading to dose modification of study treatment [e]	91 (34.7)	76 (28.7)	1295 (27.9)
Any AE leading to dose delay or interruption of any study treatment [f]	91 (34.7)	76 (28.7)	1286 (27.7)
Any AE leading to dose delay or interruption of durvalumab/placebo [f]	91 (34.7)	76 (28.7)	1286 (27.7)

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

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

[c] Maximum CTCAE Grade of 3 or 4 was derived for each patient/treatment period/event and excluded patients who experienced Grade 3 or 4 events with a Grade 5 event.

[d] Seriousness, as assessed by the Investigator. An AE with missing seriousness was considered serious.

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

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

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

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 26.1, CTCAE version 4.03.

Source: Table 2.7.4.2.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

ADRIATIC 試験では、D 群で最もよく見られた有害事象は、cCRT 施行後の患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法の既存の安全性プロファイルと同様であった。

ADRIATIC 試験

D 群及びプラセボ群の両方で最もよく見られた有害事象（発現割合が 20%以上）（基本語）は、放射線肺臓炎（D 群：22.9% vs プラセボ群：23.4%、以下同順）であり、cCRT 施行後の LS-SCLC 患者では予想できた結果であった。肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象）の解析について本臨床概要評価 2.5.5.3.10.1 項で論じる。よく見られた有害事象のうち、プラセボ群と比較して D 群で発現割合が高かった事象（投与群間差が 5%以上）は、甲状腺機能低下症（16.0% vs 3.8%）、そう痒症（13.0% vs 7.2%）及び甲状腺機能亢進症（10.3% vs 1.5%）であり、いずれの事象もデュルバルマブの既知の副作用であった（臨床的安全性の概要 表 5 参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

D Pan-tumor 併合集団と比較して、ADRIATIC 試験の D 群の有害事象プロファイルに新たな又は想定されない安全性所見は認められなかった。D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で発現割合が高かった有害事象（差が 5%以上）は、放射線肺臓炎（ADRIATIC 試験の D 群：22.9% vs D Pan-tumor 併合集団：3.5%、以下同順）、甲状腺機能低下症（16.0% vs 10.2%）、浮動性めまい（12.2% vs 6.1%）、肺臓炎（10.7% vs 3.7%）、甲状腺機能亢進症（10.3% vs 4.6%）、COVID-19（6.9% vs 0.6%）及び白血球数減少（6.9% vs 1.2%）であった。ADRIATIC 試験の D 群で放射線肺臓炎及び肺臓炎の発現割合が高かったことに関しては、患者が本試験の前に cCRT 及び PCI を受けていたことにより説明できる可能性がある。ADRIATIC 試験の D 群で甲状腺機能亢進症の発現割合が高かったことに関しては、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群でデュルバルマブの投与期間がより長かったことにより説明できる可能性がある。ADRIATIC 試験の D 群で COVID-19 の発現割合が高かったが、これは D Pan-tumor 併合集団の大部分の試験とは異なり ADRIATIC 試験では大部分の患者が COVID-19 パンデミック以降に登録されたことが原因と考えられる（臨床的安全性の概要 表 5 参照）。

比較的よく見られる有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.2 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.3 重症度別の有害事象

ADRIATIC 試験

有害事象の CTCAE Grade 別の分布は、CTCAE Grade 1 の有害事象の発現割合がプラセボ群（18.9%）と比較して D 群（13.0%）で低く、CTCAE Grade 2 の有害事象の発現割合がプラセボ群（43.8%）と比較して D 群（55.0%）で高かった点を除き、両投与群で同様であった。投与群間で認められた CTCAE Grade 1 又は 2 の有害事象の発現割合の不均衡は、主に CTCAE Grade 2 の甲状腺機能低下に関連する事象（D 群：11.5% vs プラセボ群：1.9%）に起因しており、本事象はデュルバルマブの既知の安全性プロファイルと関連がある。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象（基本語）の発現割合は両投与群で同程度であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.3.2.4.2 参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で低かった（ADRIATIC 試験の D 群：24.4% vs D Pan-tumor 併合集団：38.4%、以下同順）。一方、CTCAE の最大 Grade 2 の有害事象の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高く（55.0% vs 36.1%）、この結果は主に CTCAE Grade 2 の放射線肺臓炎（13.4% vs 1.7%）、甲状腺機能低下症（11.5% vs 5.7%）、及び肺臓炎（6.9% vs 1.7%）に起因する（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.3 及び 2.7.4.2.4 参照）。

重症度別の有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.3 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.2 項を参照のこと。

2.5.5.3.4 死亡に至った有害事象

ADRIATIC 試験

死亡に至った有害事象の発現割合は低く、D 群（2.7%）とプラセボ群（1.9%）で同程度であった。死亡に至った有害事象の発現に特定の傾向は認められず、各投与群で 3 例以上に認められた事象はなかった。

死亡に至った有害事象のうち、治験薬に関連すると判断された事象は、D 群の 2 例（0.8%）（脳症及び肺臓炎が各 1 例）で認められ、プラセボ群では認められなかった。死亡に至った有害事象を評価したところ、デュルバルマブの既存の安全性プロファイルから想定されない新たな安全性の懸念は認められなかった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

死亡に至った有害事象の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団（5.9%）と比較して ADRIATIC 試験の D 群（2.7%）で低かった。死亡に至った有害事象の大部分は、治験薬に関連しないと判断された。治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象の発現割合は、D 群及び D Pan-tumor 併合集団の両投与群で 0.8%であった。

死亡の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.1 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.3.5 重篤な有害事象

ADRIATIC 試験

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して D 群で高かった（D 群：29.8% vs プラセボ群：24.2%、以下同順）が、曝露量で調整した事象の発現率（100 人・年あたりの発現例数）は両投与群で同程度であった（28.5 vs 25.7）。最もよく見られた重篤な有害事象は、放射線肺臓炎（5.0% vs 2.6%）、肺炎（4.6% vs 3.8%）及び肺臓炎（3.1% vs 2.3%）であり、これらの事象のうちプラセボ群と比較して D 群で著しく発現割合が高かった（投与群間差が 5%以上）事象はなかった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.4.1 参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

重篤な有害事象の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団（35.7%）と比較して ADRIATIC 試験の D 群（29.8%）で低かった。cCRT 施行後の患者では予想されたとおり、ADRIATIC 試験の D 群で最もよく見られた重篤な有害事象は、放射線肺臓炎（5.0%）であり、放射線肺臓炎の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団（0.7%）と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高かった。その他の重篤

な有害事象の発現割合について、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団の間で顕著な差は認められなかった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.4.1 参照）。

重篤な有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.2 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

2.5.5.3.6 治験薬の投与中止に至った有害事象

ADRIATIC 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（10.6%）と比較して D 群（16.4%）で高かった。この投与群間差は主に、CTCAE の最大 Grade 2 の事象が D 群でより多かった（D 群：8.0% vs プラセボ群：3.4%、以下同順）ことに起因する。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、両投与群で同程度（6.5% vs 6.0%）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table IEMT000658_009 参照）。

最もよく見られた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割合が 2%以上）は、放射線肺臓炎（3.8% vs 1.9%）及び肺臓炎（3.1% vs 1.1%）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.3 項参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団（10.5%）と比較して ADRIATIC 試験の D 群（16.4%）で高かったが、曝露量で調整した有害事象の発現率（100 人・年あたりの発現例数）は、ADRIATIC 試験の D 群（15.7）と D Pan-tumor 併合集団（16.8）で同程度であった（臨床的安全性の概要 表 10 参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.3 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.5 項を参照のこと。

2.5.5.3.7 治験薬の投与変更に至った有害事象

ADRIATIC 試験

ADRIATIC 試験では、有害事象を理由としたデュルバルマブの減量は認められず、投与変更は投与延期又は投与中断に限定された。治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（28.7%）と比較して D 群（34.7%）で高かった。最もよく見られた治験薬の投与変更に至った有害事象は、放射線肺臓炎（D 群：9.9% vs プラセボ群：7.2%、以下同順）及び肺臓炎（4.6% vs 1.9%）であった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団（27.9%）と比較して ADRIATIC 試験の D 群（34.7%）で高かった。ADRIATIC 試験の D 群の患者は cCRT 施行後であることから予想されたとおり、放射線肺臓炎及び肺臓炎の発現割合は ADRIATIC 試験の D 群で高かったが、その他全ての治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.5.2 参照）。

治験薬の投与延期又は投与中断に至った有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.4 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.6 項を参照のこと。

2.5.5.3.8 免疫介在性の有害事象

ADRIATIC 試験

D 群で報告された免疫介在性の有害事象は、参考とした併合データに基づくデュルバルマブ単剤療法の既存の安全性プロファイルと同様であり、概ね忍容性があり管理可能であった。免疫介在性の有害事象が認められた患者の大部分では、当該事象により治験薬の投与中止に至ることはなかった。デュルバルマブ単剤療法の既存の安全性プロファイルと比較して、LS-SCLC 患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法について新たな安全性の懸念は認められなかった。

免疫介在性の有害事象の発現割合はデュルバルマブの作用機序から予想されるとおり、既知の安全性プロファイルと同様に、プラセボ群（10.2%）と比較して D 群（32.1%）で高く（表 5）、この結果は、主に甲状腺機能低下に関連する事象（D 群：13.7% vs プラセボ群：3.4%、以下同順）及び肺臓炎に関連する事象（11.8% vs 3.0%）に起因していた（臨床的安全性の概要 表 12 参照）。免疫介在性の有害事象の大部分は CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象の発現割合は、D 群で 5.3%、プラセボ群で 1.5%であった。治験薬の投与中止に至った免疫介在性の有害事象の発現割合は、D 群で 7.3%、プラセボ群で 2.6%であった。死亡に至った免疫介在性の有害事象は D 群の 1 例（0.4%）（基本語：肺臓炎）で報告され、プラセボ群では報告がなかった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

全体として、免疫介在性の有害事象の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団（18.4%）と比較して ADRIATIC 試験の D 群（32.1%）で高く、この差は D 群の患者集団から予想されたとおり、主に甲状腺機能低下に関連する事象（ADRIATIC 試験の D 群：13.7% vs D Pan-tumor 併合集団：8.3%、以下同順）及び肺臓炎に関連する事象（11.8% vs 3.2%）に起因していた。ADRIATIC 試験の D 群及び D Pan-tumor 併合集団の両方で、免疫介在性の有害事象の大部分は非重篤で、CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群（5.3%）と D Pan-tumor 併合集団（4.4%）で同程度であった（表 5）。

表 5　　免疫介在性の有害事象の概要（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Immune-mediated AE Category	Number (%) of patients		
	ADRIATIC		Pan-tumor Pool
	D (N = 262)	Placebo (N = 265)	D (N = 4642)
Any AE	84 (32.1)	27 (10.2)	853 (18.4)
Any AE causally related to any study treatment [a]	79 (30.2)	24 (9.1)	720 (15.5)
Any SAE	24 (9.2)	8 (3.0)	202 (4.4)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4 [b]	14 (5.3)	4 (1.5)	204 (4.4)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4, causally related to any study treatment [a,b]	14 (5.3)	4 (1.5)	175 (3.8)
Any SAE with outcome of death [c]	1 (0.4)	0	18 (0.4)
Received systemic corticosteroids	50 (19.1)	18 (6.8)	496 (10.7)
Received ≥ 40 mg prednisone equivalent steroids	36 (13.7)	15 (5.7)	335 (7.2)
Received other immunosuppressants	3 (1.1)	1 (0.4)	21 (0.5)
Received endocrine therapy	41 (15.6)	9 (3.4)	442 (9.5)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	19 (7.3)	7 (2.6)	142 (3.1)

[a] Causally related is defined as reasonable possibility that the AE was caused by treatment, as assessed by Investigator. Missing responses are counted as causally related.

[b] Grade 3: severe, Grade 4: life-threatening.

[c] If a patient has multiple events within a specific AE type then the outcome of the event with the worst outcome is counted. Outcomes from worst to best are death, not resolved, resolved.

The table includes AEs with an onset date or that worsen on or after the date of first dose and up to and including <<x days>> following the date of last dose of treatment or up to the day prior to start of subsequent cancer therapy, whichever comes first.

Disease progression adverse events reported in Study 1108 are not included in this summary.

AESI or AEPI Version 19.0; MedDRA Version 26.1; CTCAE version 4.03.

AEPI: adverse event of possible interest, AESI: adverse event of special interest

Source: Table 2.7.4.6.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.5.5.3.8.1 肺臓炎

ADRIATIC 試験の全ての患者はランダム化前に cCRT を受けている。このことは、放射線肺臓炎及び肺臓炎を発現させるリスク因子として認識されており、これらの事象は免疫療法後に悪化する恐れがある。本項では、自動判定により免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎について要約する。肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象）の解析については、2.5.5.3.10.1 項を参照のこと。

ADRIATIC 試験

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の発現割合は、プラセボ群（3.0%）と比較して D 群（11.8%）で高く、この結果は、cCRT 施行後の患者集団でデュルバルマブが投与されたことから予想可能である。免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の大部分は、重症度が軽度又は中等度であった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、D 群で 1.9%、プラセボ群で 0.8%であった。死亡に至った有害事象は D 群の 1 例（0.4%）で報告され、本事象は治験薬に関連すると判断された。治験薬の投与中止に至った免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の発現割合は、D 群で 5.0%、プラセボ群で 1.1%であった。

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎が認められた 31 例のうち、18 例で転帰が回復／消失であった。免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の回復までの期間の中央値は、プラセボ群（73.0 日）と比較して D 群（42.5 日）で短かった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.5.1 項参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団（3.2%）と比較して ADRIATIC 試験の D 群（11.8%）で高く、この差は対象患者集団及び地固め療法の実施状況の違いに起因する。免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の回復までの期間の中央値は、D Pan-tumor 併合集団（51.0 日）と比較して ADRIATIC 試験の D 群（42.5 日）で短かった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.2 及び 2.7.4.6.5 参照）。

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.5.1 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.7.1 項を参照のこと。

2.5.5.3.9 抗薬物抗体に関連する有害事象

ADRIATIC 試験

治験薬投与下での ADA 及び中和抗体の発現割合は低いため、安全性に及ぼす影響は限定的である。報告された有害事象は、治験薬投与下で ADA が発現した患者と発現しなかった患者で概ね同様であった。新たな事象、及び免疫複合体疾患を明らかに示唆する事象は認められなかった。全体として、ADA がデュルバルマブ単剤療法の安全性に影響を及ぼすことを示すエビデンスは得られなかった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

デュルバルマブの ADA の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群（3.4%）と D Pan-tumor 併合集団（2.6%）で同程度であった。治験薬投与下で ADA が発現した患者と発現しなかった患者で報告された分類別の有害事象は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同様であった。

ADA が発現した患者で認められた有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.6 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.9 項を参照のこと。

2.5.5.3.10 その他の重要な有害事象

2.5.5.3.10.1 肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象）

自動判定により免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の事象については、別途 2.5.5.3.8.1 項で考察する。

ADRIATIC 試験では全ての患者に、cCRT により放射線肺臓炎が発現しデュルバルマブ投与中に増悪するリスクがあった。肺臓炎と放射線肺臓炎の臨床症状／徴候は類似しているため、肺臓炎と放射線肺臓炎を鑑別することは難しく、その診断は非常に主観的なものとなり、多くの場合臨床経験や免疫療法の実施状況に基づく医師の判断に委ねられている。肺臓炎及び放射線肺臓炎の真の発現頻度を推定するため、肺臓炎と放射線肺臓炎をまとめてグループ化して解析を実施した。詳細は、ADRIATIC 試験の治験総括報告書 9.8.1.4 項を参照のこと。

ADRIATIC 試験

ADRIATIC 試験では、肺臓炎又は放射線肺臓炎の発現割合は、プラセボ群（30.2%）と比較して D 群（38.2%）で高かった。大部分の患者の肺臓炎又は放射線肺臓炎は CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であり、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の肺臓炎又は放射線肺臓炎の発現割合は両投与群で同程度であった（D 群：3.1% vs プラセボ群：2.6%）。死亡に至った肺臓炎又は放射線肺臓炎は、D 群の 1 例（基本語：肺臓炎）で認められ、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った肺臓炎又は放射線肺臓炎は、D 群の 8.8%（主に CTCAE Grade 2 の事象）、プラセボ群の 3.0%で報告された。

肺臓炎及び放射線肺臓炎の事象の詳細については、ADRIATIC 試験の治験総括報告書 12.3.4 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.10 項に示す。

PACIFIC 試験との比較

肺臓炎又は放射線肺臓炎の発現割合は、ADRIATIC 試験と切除不能な局所進行 NSCLC に対する cCRT 施行後のデュルバルマブ地固め療法を検討した PACIFIC 試験（D 群：33.9% vs プラセボ群：24.8%）（Antonia et al 2017）で同程度であった。注目すべき点として、ADRIATIC 試験の試験デザインは、cCRT 施行後にデュルバルマブ地固め療法を実施するという点で PACIFIC 試験と類似することが挙げられる。ただし、cCRT の強度は、PACIFIC 試験（2 サイクルの白金製剤を含む 2 剤併用化学療法に加え 1 日 1 回の放射線療法）に比べ、ADRIATIC 試験（4 サイクルの白金製剤を含む 2 剤併用化学療法に加え 1 日 1 回又は 1 日 2 回の放射線療法）の方が高い。

2.5.5.4 副作用

ADRIATIC 試験のデータ解析以前に特定されたデュルバルマブの既知の副作用は、承認済みのイミフィンジの現在の添付文書に反映されている。

デュルバルマブの安全性プロファイル及び既知の副作用プロファイルに影響を及ぼす安全性の懸念を同定するために、副作用を包括的に解析した。ADRIATIC 試験のデータを評価することにより、ADRIATIC 試験のデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルは、デュルバルマブ単剤療法の既知の安全性プロファイルと整合していることが示され、既知の副作用プロファイルに影響を及ぼす新たな安全性の懸念は認められなかった。解析結果及び評価結果に基づくと、デュルバルマブの単剤療法に特有の新たな副作用は特定されなかった。

全ての副作用用語別の副作用及び CIOMS 分類は臨床的安全性の概要 表 13、副作用の詳細は臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.11 項を参照のこと。

2.5.5.5 臨床検査データ

ADRIATIC 試験では全体として、血液学検査値、血液生化学検査値、肝機能検査値、甲状腺機能検査値、及び腎機能検査値について、いずれの投与群でもベースラインからの予期せぬ推移又は経時的傾向は認められなかった。両投与群の大部分の患者で、血液学検査又は血液生化学検査値に CTCAE Grade 1 又は 2 への変化が認められた。血液学検査、血液生化学検査、肝機能検査、甲状腺機能検査、及び腎機能検査値における CTCAE Grade 3 又は 4 への変化は、D 群とプラセボ群で同様であった。

血液学検査値又は血液生化学検査値のベースラインからの推移又は経時的傾向、及び CTCAE Grade 3 又は 4 への変化は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同様であった。

臨床検査値の評価の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.4 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.3 項を参照のこと。

2.5.5.6 バイタルサイン、心電図、及び身体所見

ADRIATIC 試験では、両投与群でベースラインから試験期間を通してバイタルサイン及び WHO/ECOG PS に意味のある変化は認められず、いずれの投与群でも安全性の懸念を示す ECG データは認められなかった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.5 項参照）。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

ADRIATIC 試験におけるデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルについて、内因性要因（性別、年齢、人種、ベースラインの ECOG/WHO PS）及び外因性要因（地理的地域）の観点からデュルバルマブ単剤療法の既知の安全性プロファイルと比較したところ、安全性に関する懸念は認められなかった。内因性要因及び外因性要因の部分集団間で患者数に不均衡があるため、これらの部分集団間における有害事象の発現割合の差の解釈には注意が必要である（臨床的安全性の概要 2.7.4.5.1 及び 2.7.4.5.2 項参照）。

妊娠及び授乳、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、並びに自動車運転及び機械操作に対する影響について、デュルバルマブの使用に関する新たな情報はない。これらの情報は、既に現在の添付文書で十分に述べられている。

特別な患者集団及び状況下における安全性の詳細は、臨床的安全性の概要 2.7.4.5 項を参照のこと。

2.5.5.8 市販後安全性報告

販売開始から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、デュルバルマブの市販後の全世界での累計曝露量は、118467 人年と推定されている。市販後安全性報告では、安全性に関する新たな懸念は特定されていない（臨床的安全性の概要 2.7.4.6 項参照）。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

医薬品の各使用目的での有効性及び安全性に関する判断は、ベネフィット及びリスクのバランス評価に基づいて行われる。

2.5.6.1　治療背景

2.5.6.1.1　疾患

SCLC は、生命に関わる侵襲性の強い消耗性疾患であり、肺癌全体の約 15%を占める。全世界での新規診断患者は年間約 25 万人で、約 20 万人が死亡する（Rudin et al 2021）。SCLC 患者のうち、約 30%は LS-SCLC、約 70%は ES-SCLC と診断される（García-Campelo et al 2023、Byers and Rudin 2015）。

概して、LS-SCLC 患者の生存期間の中央値は 3 年未満である（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Walls et al 2024）。疾患背景の詳細は 2.5.1.2 項を参照のこと。

2.5.6.1.2　現在の治療法

初期の高い化学療法感受性にもかかわらず、再発時に広範な化学療法抵抗性を示すため、SCLC は最も治療困難な固形癌の一つである（Fukuoka et al 1991、Roth et al 1992、Niell et al 2005、Schmittel et al 2006、Noda et al 2002、Hanna et al 2006、Rossi et al 2012、Oronsky et al 2022）。LS-SCLC と診断されたほとんどの患者に対する標準治療は、放射線療法に白金製剤を含む化学療法 4 サイクルを併用する根治的 cCRT であり、その後、必要に応じて PCI を実施する。LS-SCLC に対する cCRT の奏効率は約 90%であるが、ほとんどの患者で最終的には病勢進行が認められ、cCRT 開始後の PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 10～15 か月及び 25～30 か月である（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Walls et al 2024）。

根治的 cCRT を完遂した LS-SCLC 患者でも、長期にわたる病勢コントロール及び生存が得られる患者の割合は最大 25%に過ぎない（Rudin et al 2021）。現在、cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対して承認された薬物療法はない。これらの患者に対する標準治療は検査による観察である。患者には通常、疾患の再発を検出するために定期的な画像検査による観察を行い、再発が認められた時点で更なる治療が適応となる場合はその後の治療が継続される。そのため、LS-SCLC 患者の生存期間を延長する新たな薬剤に対する重要な医療上のアンメットニーズが依然として存在する。現在の治療法の詳細は、2.5.1.2 項に示す。

2.5.6.2　デュルバルマブ単剤療法のベネフィット

ADRIATIC 試験の目的は、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対して地固め療法としてデュルバルマブ単剤療法を実施することにより、生存ベネフィットが得られるとの仮説を検証することである。

対象患者集団における地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法に関する主なベネフィットは、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS 及び PFS の延長である。

プラセボと比較してデュルバルマブ単剤療法で認められた統計学的に有意かつ臨床的に意義のある、持続的な生存ベネフィット

OS-IA1 及び PFS-IA の時点で、ADRIATIC 試験の 2 つの主要評価項目であるデュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較における OS 及び PFS は達成された。これらの中間解析により、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対する地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法の OS 及び PFS に関する統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるベネフィットが示された。

- プラセボと比較してデュルバルマブ単剤療法で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある、持続的な OS の延長が認められ、HR の推定値は 0.73（95% CI：0.569～0.928、p = 0.01042）であり、デュルバルマブ単剤療法により死亡のリスクはプラセボと比較して 27%低下した。この結果は、LS-SCLC のように侵襲性の強いがん患者において臨床的に意義のある改善が認められたことを示している。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は、D 群で 55.9 か月（95% CI：37.3～NR）、プラセボ群で 33.4 か月（95% CI：25.5～39.9）であり、プラセボ群と比較して D 群で 22.5 か月延長した。Kaplan-Meier 曲線では、OS に関するデュルバルマブ投与のベネフィットを示す乖離が治験薬投与開始後約 8 か月時点から認められ、それ以降も乖離は持続した。OS24 及び OS36 は、プラセボ群（それぞれ 58.5%及び 47.6%）と比較して D 群（それぞれ 68.0%及び 56.5%）で高く、この結果は、生存ベネフィットが持続的であることを示している。
- プラセボと比較してデュルバルマブ単剤療法で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）の延長が認められ、HR は 0.76（95% CI：0.606～0.950、p = 0.01608）であり、デュルバルマブ単剤療法により病勢進行又は死亡のリスクはプラセボと比較して 24%低下した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、プラセボ群と比較して D 群で 7.4 か月延長した。Kaplan-Meier 曲線では、PFS に関するデュルバルマブ投与のベネフィットを示す乖離が治験薬投与開始後約 6 か月時点から認められ、それ以降も乖離は持続した。PFS18 及び PFS24 は、プラセボ群（それぞれ 36.1%及び 34.2%）と比較して D 群（それぞれ 48.8%及び 46.2%）で高く、この結果は、PFS に関するベネフィットが持続的であることを示している。

頑健で一貫した生存ベネフィット

事前に規定した感度分析の結果は主要解析の結果と一致し、OS 及び PFS に関するデュルバルマブ投与の生存ベネフィットの頑健性が示された。

デュルバルマブ投与による OS 及び PFS の延長が、人口統計学的特性及び疾患特性に基づき事前に規定した部分集団で概ね一貫して認められた。また、PD-L1 発現状況を問わず（1%以上［TC 又は IC］及び 1%未満［TC 及び IC］）、OS 及び PFS に関するベネフィットが示された。これらの結果により、幅広い対象患者集団におけるデュルバルマブ投与のベネフィットが再確認された。

プラセボと比較してデュルバルマブで認められた OS 及び PFS に関するベネフィットを裏付けるその他の有効性評価項目（ORR、DoR、PFS2 及び PRO）

ORR、DoR 及び PFS2 を含む有効性の副次評価項目の解析結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

- 全体として、両投与群の患者の多くは、cCRT 施行後に既に客観的奏効として CR（12.3%）又は PR（73.8%）を達成していた。両投与群のベースライン時に標的病変が認められた患者での ORR は約 30%であり、この治療効果は主に cCRT の施行によるものであると考えられた。最も重要なこととしては、治験薬投与開始後 12 か月時点及び 18 か月時点の奏効持続割合は D 群の方が高く、プラセボと比較して D 群で奏効がより長く持続することが示され、この治療効果はデュルバルマブ投与による可能性が高いと考えられる。
- プラセボと比較してデュルバルマブ投与により PFS2 は延長し、この結果は主要評価項目の結果を更に裏付けている。

- PRO の評価結果に基づくと、治験薬投与期間が長かったにもかかわらず、デュルバルマブ投与による機能及び症状への臨床的に意義のある悪影響は認められなかった。

このように、承認された薬物療法がなく重要な医療上のアンメットニーズが存在する対象患者集団において、デュルバルマブ単剤療法による OS 及び PFS の延長は、臨床的に意義のあるベネフィットを示す有力な証拠である。

2.5.6.3 デュルバルマブ単剤療法のリスク

対象患者集団におけるデュルバルマブ地固め療法に関する主なリスクは、免疫介在性の有害事象（肺臓炎に関連する事象及び甲状腺機能低下に関連する事象を含む）、並びに肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象である。

デュルバルマブ投与の忍容性は良好で、その安全性プロファイルは管理可能である。

全体として、cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法は忍容性があり、その安全性プロファイルは管理可能であることが示された。ADRIATIC 試験で認められたデュルバルマブ単剤療法の安全性は、cCRT 施行後の患者におけるデュルバルマブ単剤療法の既存の安全性プロファイルと同様であった。また、デュルバルマブの安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

ADRIATIC 試験で見られた有害事象の大部分は CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 で非重篤であり、概ね投与変更及び／又は併用薬により管理可能であった。本試験の患者集団から予想されたとおり、放射線肺臓炎が両投与群で最もよく見られた有害事象であった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合（D 群：24.4%、プラセボ群：24.2%、以下同順）、並びに CTCAE の最大 Grade3 の有害事象及び CTCAE の最大 Grade 4 の有害事象のそれぞれの発現割合は、D 群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（16.4%、10.6%）は、プラセボ群と比較して D 群で高かったが、このうち、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象の発現割合（6.5%、6.0%）は、両投与群で同程度であり、この投与群間差は主に、CTCAE の最大 Grade 2 の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（8.0%、3.4%）がプラセボ群と比較して D 群で高かったことに起因していた。最もよく見られた CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象は肺炎であり、本事象は対象疾患及び治療の実施状況に起因する可能性があった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の肺炎の発現割合（2.7%、3.4%）は両投与群で同程度であり、治験薬に関連すると判断された事象はなかった。

死亡に至った有害事象は、D 群では 7 例（2.7%）、プラセボ群では 5 例（1.9%）で見られた。D 群の 2 例で認められた死亡（脳症及び肺臓炎）を除き、治験薬に関連すると判断された死亡は認められなかった。死亡に至った有害事象を評価した結果、デュルバルマブの既存の安全性プロファイルに影響を及ぼす安全性の懸念は認められなかった。

ADRIATIC 試験におけるデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルについて、内因性要因（性別、年齢、人種、ベースラインの ECOG/WHO PS）及び外因性要因（地理的地域）の観点からデュルバルマブ単剤療法の既知の安全性プロファイルと比較したところ、安全性に関する懸念は認められなかった。内因性要因及び外因性要因の部分集団間で患者数に不均衡が認められることから、これらの部分集団間における有害事象の発現割合の差の解釈には注意が必要である。

肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象

肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象）は、ADRIATIC 試験での治療の実施状況（cCRT 施行後に地固め療法として免疫療法を実施）から予想できる有害事象である。これら

の事象のほとんどは CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であり、管理可能であった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象の発現割合（D 群：3.1% vs プラセボ群：2.6%）は、両投与群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は、D 群で 8.8%（主に CTCAE の最大 Grade 2）、プラセボ群で 3.0%であった。上述したとおり、D 群において、死亡に至った有害事象として 1 例に肺臓炎が見られた。これらの事象の発現割合は、ADRIATIC 試験と切除不能な局所進行 NSCLC に対する cCRT 施行後のデュルバルマブ地固め療法を評価した PACIFIC 試験（Antonia et al 2017）で同程度であった。

デュルバルマブ投与で見られた免疫介在性の有害事象は概ね忍容性があり管理可能で、デュルバルマブの既存の安全性プロファイルと同様であった。

ADRIATIC 試験の D 群で見られた免疫介在性の有害事象は、D Pan-tumor 併合集団で示されたデュルバルマブの既存の安全性プロファイルと同様であり、概ね管理可能及び／又は標準治療ガイドラインに従った適切な医療管理により治療可能であった。本試験の対象患者集団から予想されたとおり、最もよく見られた免疫介在性の有害事象は、甲状腺機能低下に関連する事象（これらの事象は全て CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は 0.4%）及び肺臓炎に関連する事象（これらの事象の大部分は CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は 5.0%）であった。全体として、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の免疫介在性の有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群（5.3%）と D Pan-tumor 併合集団（4.4%）で同程度であった。

ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団の安全性データを包括的に評価したところ、対象患者集団に対するデュルバルマブ投与に関連する新たな免疫介在性の有害事象は認められなかった。

免疫介在性の有害事象には、早期発見及び注意深いモニタリングに加え、デュルバルマブ投与の延期／中止及び全身ステロイド療法や内分泌療法を含む適切な治療による時宜を得た医学的介入が必要とされる。海外のデュルバルマブの製品情報における”Warnings and Precautions”の項には、重要な免疫介在性の有害事象が詳細な特徴と共に記載されており、モニタリング、投与変更及び治療に関する奨励事項の情報も記載されている。なお、本邦では、イミフィンジの添付文書及び適正使用ガイドに当該情報が記載されている。

全体として、本試験の安全性の結果により、対象患者集団に対するデュルバルマブ投与は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは管理可能であることが示された。デュルバルマブのベネフィット・リスクプロファイルに対し、影響を及ぼす可能性のある安全性に関する懸念は認められなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

LS-SCLC は重篤な疾患であり、cCRT 開始後における OS の中央値は 25～30 か月である（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Walls et al 2024）。LS-SCLC と診断された大部分の患者に対する標準療法は、30 年以上前に確立された根治的治療を目的とした cCRT であるが、依然として予後は不良であり、ほとんどの患者で 2 年以内に再発が認められる。cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対する標準治療は検査による観察であり、疾患の進行が認められた患者に対する治療選択肢は限られている。

申請効能又は効果（案）におけるデュルバルマブ投与のベネフィット・リスクプロファイルは良好である。

ADRIATIC 試験の結果から、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対する、地固め療法としてのデュルバルマブ投与の統計学的に有意かつ臨床的に意義のあ

る生存ベネフィット（2 つの主要評価項目である OS 及び PFS）が示された。OS36 及び PFS24 は、プラセボ群と比較して D 群で高く、D 群における良好な生存ベネフィットが持続的であることを示している。重要な点は、OS 及び PFS に関するベネフィットの頑健性が事前に規定された感度分析によって裏付けられ、認められたベネフィットは人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に基づき事前に規定した部分集団において概ね一貫していたことである。ORR、DoR、PFS2 及び PRO を含む有効性の副次評価項目の結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

全体として、cCRT 施行後の LS-SCLC 患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法は忍容性があり、その安全性プロファイルは管理可能であることが示されたことから、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。最長 2 年までのデュルバルマブ投与における忍容性は良好であった。最もよく見られた有害事象は、CRT 施行後の患者から予想される既知の有害事象、及びデュルバルマブの既存の安全性プロファイルの両方と同様であった。有害事象の大部分は CTCAE Grade が低く、管理可能であった。

以上のことから、デュルバルマブによる地固め療法は良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、アストラゼネカ社は ADRIATIC 試験の結果が、cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対するデュルバルマブの申請効能又は効果（案）を裏付けるものであると考えている。さらに、新たな薬物療法に対する重要な医療上のアンメットニーズを満たすことから、デュルバルマブは対象患者集団にとって、過去数十年間で初めて承認される全身療法の選択肢となる可能性があると考える。

2.5.7 参考文献

AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition

Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, editors. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. American Joint Committee on Cancer; 2017. Available on request.

Antonia et al 2017

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017;377(20):1919-29.

Antonia et al 2018

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al; PACIFIC Investigators. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018;379(24):2342-50.

Arriagada et al 2002

Arriagada R, Le Chevalier T, Rivière A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. Ann Oncol. 2002;13(5):748-54.

Aupérin et al 1999

Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med. 1999;341(7):476-84.

BAVENCIO™ Package Insert

BAVENCIO (avelumab) injection [package insert]. New York, NY: EMD Serono, Inc. and Pfizer Inc..

Bogart et al 2022

Bogart JA, Waqar SN, Mix MD. Radiation and Systemic Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(6):661-70.

Bogart et al 2023

Bogart J, Wang X, Masters G, Gao J, Komaki R, Gaspar LE, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. J Clin Oncol. 2023;41(13):2394-402.

Brody et al 2017

Brody R, Zhang Y, Ballas M, Siddiqui MK, Gupta P, Barker C, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. Lung Cancer. 2017;112:200-15.

Byers and Rudin 2015

Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? Cancer. 2015;121(5):664-72.

De Ruysscher et al 2006

De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(7):1057-63.

Dingemans et al 2021

Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al; ESMO Guidelines Committee. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(7): 839-53.

Dougan 2020

Dougan M. Understanding and Overcoming the Inflammatory Toxicities of Immunotherapy. Cancer Immunol Res. 2020;8(10):1230-5.

EMA 2023

European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products EMA/CHMP/205/95 Rev.6. November 2023. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. Accessed 21 March 2024.

Faivre-Finn et al 2017

Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al; CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised superiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(8):1116-25.

FDA 2018

US Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics – Guidance for Industry. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf. Accessed 08 December 2023.

Fried et al 2004

Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22(23):4837-45.

Fukuoka et al 1991

Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1991;83(12):855-61.

García-Campelo et al 2023

García-Campelo R, Sullivan I, Arriola E, Insa A, Vidal OJ, Cruz-Castellanos P, et al. SEOM-GECP Clinical guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of small-cell lung cancer (SCLC) (2022). Clin Transl Oncol. 2023;25(9):2679-91. Erratum in: Clin Transl Oncol. 2023;25(9):2760-2.

George et al 2015

George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature. 2015;524(7563):47-53.

Goldman et al 2021

Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al; CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(1):51-65.

Hanna et al 2006

Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(13):2038-43.

Hou et al 2012

Hou JM, Krebs MG, Lancashire L, Sloane R, Backen A, Swain RK, et al. Clinical significance and molecular characteristics of circulating tumor cells and circulating tumor microemboli in patients with small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012;30(5):525-32.

Jett et al 2013

Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e400S-19S.

Johnson et al 1996

Johnson BE, Bridges JD, Sobczeck M, Gray J, Linnoila RI, Gazdar AF, et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. J Clin Oncol. 1996;14(3):806-13.

Joosten et al 2021

Joosten PJM, Winkelman TA, Heineman DJ, Hashemi SMS, Bahce I, Senan S, et al. Salvage Surgery for Patients With Local Recurrence or Persistent Disease After Treatment With Chemoradiotherapy for SCLC. JTO Clin Res Rep. 2021;2(5):100172.

Kalemkerian and Gadgeel 2013

Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(1):99-104.

Käsmann et al 2020

Käsmann L, Janssen S, Baschnagel AM, Kruser TJ, Harada H, Aktan M, et al. Prognostic factors and outcome of reirradiation for locally recurrent small cell lung cancer-a multicenter study. Transl Lung Cancer Res. 2020;9(2):232-8.

KEYTRUDA™ Package Insert

KEYTRUDA (pembrolizumab) injection [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc..

Micke et al 2002

Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, et al. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? Lung Cancer. 2002;37(3):271-6.

Motas et al 2023

Motas N, Manolache V, Scarci M, Nimigean V, Nimigean VR, Simion L, et al. Salvage Surgery for Small-Cell Lung Cancer-A Literature Review. Cancers (Basel). 2023;15(8):2241.

Murray et al 1993

Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1993;11(2):336-44.

NCCN 2018

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 2.2018.

NCCN 2024

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 2.2024.

Nicholson et al 2016

Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al; Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(3):300-11.

Niell et al 2005

Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, et al; Cancer and Leukemia Group. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. J Clin Oncol. 2005;23(16):3752-9.

Noda et al 2002

Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al; Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):85-91.

OECD/European Union 2020

OECD/European Union. Incidence, survival and mortality for lung cancer, in Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. Available from: https://doi.org/10.1787/547f405e-en. Accessed 11August 2023.

OPDIVO™ Package Insert

OPDIVO (nivolumab) injection [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.

Oronsky et al 2022

Oronsky B, Abrouk N, Caroen S, Lybeck M, Guo X, Wang X, et al. A 2022 Update on Extensive Stage Small-Cell Lung Cancer (SCLC). J Cancer. 2022;13(9):2945-53.

Paz-Ares et al 2019

Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-39.

Paz-Ares et al 2022

Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. ESMO Open. 2022;7(2):100408.

Peifer et al 2012

Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. Nat Genet. 2012;44(10):1104-10.

Peters et al 2022

Peters S, Pujol JL, Dafni U, Dómine M, Popat S, Reck M, et al; ETOP/IFCT 4-12 STIMULI Collaborators. Consolidation nivolumab and ipilimumab versus observation in limited-disease small-cell lung cancer after chemo-radiotherapy - results from the randomised phase II ETOP/IFCT 4-12 STIMULI trial. Ann Oncol. 2022;33(1):67-79.

Reck et al 2016

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

Rossi et al 2010

Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2010;70(2):119-28.

Rossi et al 2012

Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol. 2012;30(14):1692-8.

Roth et al 1992

Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1992;10(2):282-91.

Rudin et al 2020

Rudin CM, Awad MM, Navarro A, Gottfried M, Peters S, Csőszi T, et al; KEYNOTE-604 Investigators. Pembrolizumab or Placebo Plus Etoposide and Platinum as First-Line Therapy for Extensive-Stage Small-

Cell Lung Cancer: Randomized, Double-Blind, Phase III KEYNOTE-604 Study. J Clin Oncol. 2020;38(21):2369-79.

Rudin et al 2021

Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):3.

Schmittel et al 2006

Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, Martus P, Schulze K, Hortig P, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2006;17(4):663-7.

Scott et al 2008

Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Reference Values. July 2008. Available from: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf. Accessed 06 June 2024.

SEER*Explorer

SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Available from: https://seer.cancer.gov/explorer/. Accessed 11 August 2023.

Shioyama et al 2018

Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, Matsuo Y, Takeda A, Yamashita H, et al; Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group (JRS-SBRTSG). Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. Technol Cancer Res Treat. 2018;17:1533033818783904.

Skarlos et al 2001

Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, Panoussaki E, Pavlidis N, Kalofonos HP, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). Ann Oncol. 2001;12(9):1231-8.

Sun et al 2013

Sun JM, Ahn YC, Choi EK, Ahn MJ, Ahn JS, Lee SH, et al. Phase III trial of concurrent thoracic radiotherapy with either first- or third-cycle chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2013;24(8):2088-92. Erratum in: Ann Oncol. 2014;25(8):1672.

Sung et al 2021

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

Takada et al 2002

Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-

stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol. 2002;20(14):3054-60.

TECENTRIQ™ Package Insert

TECENTRIQ (atezolizumab) injection [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech Inc., A Member of the Roche Group.

Turrisi et al 1999

Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med. 1999;340(4):265-71.

Verma et al 2017a

Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Gajjar SR, Shah C, Zhen W, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97(2):362-71.

Verma et al 2017b

Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. Clin Lung Cancer. 2017;18(6):675-81.

Walls et al 2024

Walls GM, Mistry H, Barlesi F, Bezjak A, Pechoux CL, O'Brien M, et al. Long-Term Outcomes After Concurrent Once- or Twice-Daily Chemoradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Brief Report From the CONVERT Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024:S0360-3016(24)00382-1.

Wang et al 2017

Wang S, Tang J, Sun T, Zheng X, Li J, Sun H, et al. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. Sci Rep. 2017;7(1):1339.

Yang et al 2018

Yang CFJ, Chan DY, Shah SA, Yerokun BA, Wang XF, D'Amico TA, et al. Long-term Survival After Surgery Compared With Concurrent Chemoradiation For Node-negative Small Cell Lung Cancer. Ann Surg. 2018;268(6):1105-12.

Yang et al 2022

Yang Y, Wang J, Wang W, Zhang T, Zhao J, Wang Y, et al. Progression-Free Survival and Time to Progression as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Chemoradiotherapy Trials in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2022;12:810580.

YERVOY™ Package Insert

YERVOY (ipilimumab) injection [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company.

第 2 部　CTD の概要　補遺 1

一般名：デュルバルマブ（遺伝子組換え）

版番号：[redacted]

2.5　臨床に関する概括評価　補遺 1
デュルバルマブ（遺伝子組換え）

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
本臨床に関する概括評価の補遺 1 の位置づけ 6
本臨床に関する概括評価の補遺 1 に記載した臨床試験 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 緒言 6
2.5.1.2 疾患背景及び現在の治療法 7
2.5.1.2.1 日本における SCLC 7
2.5.1.2.2 日本における LS-SCLC の現在の治療選択肢 7
2.5.1.2.3 日本における LS-SCLC の医療上のアンメットニーズ 8
2.5.1.3 臨床開発プログラム 8
2.5.1.3.1 日本における本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床データ 8
2.5.1.3.2 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 9
2.5.1.3.3 規制当局との主な相談内容 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 9
2.5.4 有効性の概括評価 9
2.5.4.1 ADRIATIC 試験における日本人集団 9
2.5.4.1.1 患者の内訳 10
2.5.4.1.2 治験実施計画書からの逸脱 11
2.5.4.1.3 解析対象集団 11
2.5.4.1.4 ベースライン時の患者特性 11
2.5.4.1.4.1 人口統計学的特性及び患者特性 11
2.5.4.1.4.2 ベースライン時の疾患特性 13
2.5.4.1.4.3 cCRT 及び PCI 歴 14
2.5.4.1.5 治験薬投与中止後の抗がん療法 16
2.5.4.1.6 その他の患者背景情報 17
2.5.4.1.7 日本人集団における試験対象患者の結論 18
2.5.4.2 ADRIATIC 試験における日本人集団の有効性の評価 19
2.5.4.2.1 OS（2 つの主要評価項目、dual primary endpoints） 20
2.5.4.2.2 BICR 判定による PFS（2 つの主要評価項目、dual primary endpoints） 22
2.5.4.2.3 治験責任（分担）医師判定による PFS 23
2.5.4.2.4 客観的奏効率（副次評価項目） 26
2.5.4.2.5 その他の有効性評価項目 26
2.5.4.3 日本人集団における有効性の結論 26
2.5.5 安全性の概括評価 27
2.5.5.1 ADRIATIC 試験における日本人集団の曝露状況 27
2.5.5.2 ADRIATIC 試験における日本人集団の有害事象の評価 29

2.5.5.2.1 分類別の全ての有害事象の要約 29
2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象 31
2.5.5.2.3 治験薬に関連すると判断された有害事象 32
2.5.5.2.4 CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象 33
2.5.5.2.5 死亡及び死亡に至った有害事象 35
2.5.5.2.6 重篤な有害事象 35
2.5.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象 36
2.5.5.2.8 その他の安全性評価項目 37
2.5.5.3 日本人集団における安全性の結論 38
2.5.6 日本人集団におけるベネフィットとリスクに関する結論 38
2.5.7 参考文献 39

表目次

表 1 本邦のデュルバルマブに関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」 7
表 2 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のための臨床データパッケージ 9
表 3 人口統計学的特性及び患者特性（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 12
表 4 ベースライン時の主な疾患特性及び WHO/ECOG PS（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 13
表 5 cCRT 及び PCI 歴（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 15
表 6 治験薬投与中止後の抗がん療法（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 17
表 7 日本人集団におけるその他の主な患者背景情報の結果一覧 17
表 8 主な有効性の結果の要約（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 19
表 9 RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師判定による PFS（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 24
表 10 日本人集団におけるその他の主な有効性評価項目の結果一覧 26
表 11 安全性評価を補足する集計一覧（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団） 27
表 12 曝露状況（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 28
表 13 有害事象の概要（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 30
表 14 比較的よく見られた基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、いずれかの投与群で発現割合 10%以上、安全性解析対象集団） 31
表 15 比較的よく見られた基本語別の治験薬に関連すると判断された有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、いずれかの投与群で 2 例以上、安全性解析対象集団） 33
表 16 CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 であった基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 34

表 17 死亡の概要（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 35
表 18 重篤な有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 36
表 19 治験薬の投与中止に至った有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団） 37
表 20 日本人集団におけるその他の主な安全性評価項目の結果一覧 37

図目次

図 1 DCO 時点における日本人患者の内訳（ADRIATIC 試験） 11
図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 21
図 3 BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 23
図 4 治験責任（分担）医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS） 25

略語及び専門用語一覧表

本臨床に関する概括評価の補遺 1 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
AJCC	American Joint Committee on Cancer：米国がん合同委員会
BICR	Blinded Independent Central Review：盲検下独立中央評価
cCRT	Chemotherapy concurrent with radiotherapy：同時化学放射線療法
CI	Confidence interval：信頼区間
CR	Complete response：完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
D	Durvalumab：デュルバルマブ
DCO	Data cut off：データカットオフ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
ES-SCLC	Extensive stage small-cell lung cancer：進展型小細胞肺癌
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
HR	Hazard ratio：ハザード比
IC	Immune cell：免疫細胞
LS-SCLC	Limited stage small-cell lung cancer：限局型小細胞肺癌
NR	Not reached：未達
OS	Overall survival：全生存期間
OS24	Proportion of patient alive at 24 months from randomization：ランダム化後 24 か月時点の生存割合
OS36	Proportion of patient alive at 36 months from randomization：ランダム化後 36 か月時点の生存割合
OS-IA1	First interim analysis of OS：OS の 1 回目中間解析
PCI	Prophylactic cranial irradiation：予防的全脳照射
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PFS18	Progression-free survival at 18 months following randomization：ランダム化後 18 か月時点の無増悪生存割合
PFS24	Progression-free survival at 24 months following randomization：ランダム化後 24 か月時点の無増悪生存割合
PFS-IA	Interim PFS analysis：PFS の中間解析
PS	Performance status
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SCLC	Small-cell lung cancer：小細胞肺癌
SD	Stable disease：安定
TC	Tumor cell：腫瘍細胞
WHO	World Health Organization：世界保健機関

本臨床に関する概括評価の補遺 1 の位置づけ

臨床に関する概括評価の本体は、グローバル申請用に作成した主たる評価資料である D933QC00001 試験（以下、ADRIATIC 試験）の OS-IA1 / PFS-IA（DCO 日：2024 年 1 月 15 日）で得られた全体集団のデータに基づく国際共通化資料（コモン・テクニカル・ドキュメント）である。本臨床に関する概括評価の補遺 1 は、2.5.1.1 項の表 1 に示す本邦における申請効能又は効果、並びに申請用法及び用量にて使用するデュルバルマブ（遺伝子組換え）（以下、デュルバルマブ）の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請のために臨床に関する概括評価の本体を補足するものである。

本臨床に関する概括評価の補遺 1 に記載した臨床試験

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のための臨床データパッケージを 2.5.1.3.1 項の表 2 に示す。なお、試験デザインの概略は、臨床に関する概括評価の本体の 2.5.4.1 項の図 1 に記載した。

臨床に関する概括評価の本体に加えて本臨床に関する概括評価の補遺 1 で主に提示するものは、評価資料である ADRIATIC 試験の OS-IA1 / PFS-IA（DCO 日：2024 年 1 月 15 日）で得られた日本人集団における有効性及び安全性の結果の要約である。なお、日本人集団とは、本邦の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。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

本邦において、デュルバルマブは、2018 年 7 月に「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」、2020 年 8 月に「進展型小細胞肺癌」並びに 2022 年 12 月に「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」及び「治癒切除不能な胆道癌」の効能又は効果で承認された。

今回、白金製剤を含む cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者（日本人患者を含む）を対象に、地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法又はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法を実施する第 III 相ランダム化プラセボ対照二重盲検国際多施設共同試験（ADRIATIC 試験）を実施し、中間解析で得られたデュルバルマブ単剤療法群（D 群）とプラセボ群の結果を比較した。

事前に規定した解析計画に基づき中間解析（PFS-IA / OS-IA1、DCO 日：2024 年 1 月 15 日）を実施し、cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者に対するデュルバルマブ単剤療法の有効性及び安全性の全体集団の結果（臨床に関する概括評価の本体参照）、更に日本人集団の結果、及び全体集団と日本人集団を比較した結果が得られた。

上記の試験結果に基づき根治的化学放射線療法施行後に進行が認められていない LS-SCLC に対す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を実施する。なお、デュルバルマブは、本邦において 2024 年 6 月 19 日に「根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌」を指定効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

本邦のデュルバルマブに関する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又は効果（案）、用法及び用量（案）は、以下の表 1 に示した。

表 1　本邦のデュルバルマブに関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請における「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」

効能又は効果（案）	根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない限局型小細胞肺癌
用法及び用量（案）	通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500mg を 4 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 カ月間までとする。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。

2.5.1.2　疾患背景及び現在の治療法

2.5.1.2.1　日本における SCLC

本邦における 2019 年の肺癌の罹患数は 126,548 人と報告されている（Walls et al 2024、国立がん研究センター 2022）。全肺癌のうち SCLC の割合は約 15%（Rudin et al 2021、日本肺癌学会 2023）、SCLC のうち LS-SCLC の割合は約 30%であることから（Sabari et al 2017）、本邦における LS-SCLC の罹患数は約 5,695 人と推定される。また、厚生労働省が実施した令和 2 年患者調査によると、本邦における「気管、気管支及び肺の悪性新生物」の総患者数は約 328,000 人と報告されていることから（厚生労働省 2020）、本邦における LS-SCLC の総患者数は約 14,760 人と推定される。

本邦における 2021 年の肺癌による死亡数は 76,212 人（男性 53,278 人、女性 22,934 人）で、部位別がん死亡数では肺癌が第 1 位であった。また、がん診療連携拠点病院等で 2013～2014 年に診断された SCLC 患者の 5 年相対生存率は 11.6%であり、非小細胞肺癌患者の 47.7%と比べて低かった（がん研究振興財団 2023）。

2.5.1.2.2　日本における LS-SCLC の現在の治療選択肢

SCLC は初期の高い化学療法感受性にもかかわらず、再発時には広範囲の化学療法に対して抵抗性となるため、最も治療困難な固形癌の 1 つである（Fukuoka et al 1991、Roth et al 1992、Niell et al 2005、Schmittel et al 2006、Noda et al 2002、Hanna et al 2006、Rossi et al 2012）。LS-SCLC と診断された患者の大部分に対する標準治療は、根治目的での cCRT であるが、これは 30 年以上前に確立したものである。初発時に非常に早期（病期 I～IIA［T1～2、N0、M0］）で診断された場合、外科的切除及びその後の白金製剤を用いた術後補助化学療法（術後補助放射線療法の有無を問わない）の適応となり得るが、当該患者は少ない。医学的に手術不能な患者、又は外科手術を行わないことを希望する患者には定位放射線治療が考慮されることもあるが、病期 IIB～IIIC の患者に対する治療と同様に、cCRT による治療が行われることが、世界的にみてより一般的である（Shioyama et al 2018、Verma et al 2017a、Verma et al 2017b、日本肺癌学会 2023）。

日本肺癌学会の肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会 2023）において、LS-SCLC 患者（PS 0～2）に対しては、化学放射線療法を行うことが推奨されている。放射線治療と同時併用する際の化学療法としては、シスプラチン（Day 1 に 80 mg/m^2）＋エトポシド（Day 1～3 に 100 mg/m^2）療法を 3～4 週毎（放射線治療施行中は 4 週毎）に合計 4 サイクルまで行うことが推奨されている。なお、シスプラチン＋エトポシド療法が困難な場合には、カルボプラチン＋エトポシド療法後に逐次放射線療法を行うことが提案されている。化学療法と併用する胸部放射線治療の放射線照射方法に関しては、1 日 2 回照射する加速過分割照射法（45 Gy/30 回、治療期間：3 週

間）を行うことが推奨されている。化学放射線療法における放射線治療の実施タイミングについては、早期同時併用を行うことが推奨されている。

cCRT に加えて、化学療法又は生物学的製剤による維持療法及び地固め療法を含む、いくつかの治療方法が検討されているが、SCLC のアウトカム改善には至っていない（Rossi et al 2010）。SCLC は脳に転移しやすいため、LS-SCLC 患者の標準治療として PCI が日常的に実施されている（日本肺癌学会 2023）。過去の臨床試験のメタ解析では、LS-SCLC 患者において、PCI による脳転移の発現割合低下及び OS の延長が示されている。ただし、過去の試験では、脳転移を評価するためのベースライン時の画像検査として脳磁気共鳴画像診断（MRI）が一貫して利用されていたわけではない（Arriagada et al 2002、Aupérin et al 1999）。したがって、PCI は通常、認知機能に影響を与え得る潜在的な副作用を慎重に検討した上で実施される。

現在のところ、cCRT 完遂後の LS-SCLC 患者に対する治療として承認された薬物療法はない。患者は通常、疾患の再発を検出するために定期的な画像検査による観察を行い、再発が検出された時点で更なる治療の適応となる場合はその後の治療を行う。

2.5.1.2.3 日本における LS-SCLC の医療上のアンメットニーズ

LS-SCLC 患者に対する cCRT の奏効率は約 90%であるが、ほとんどの患者で最終的に病勢進行が認められ、cCRT 開始後における PFS 中央値は 10～15 か月、OS 中央値は 25～30 か月である（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Walls et al 2024）。根治的 cCRT を完遂した LS-SCLC 患者でも、長期にわたる病勢コントロール及び生存を達成する患者は最大 25%にすぎない（Bogart et al 2023、Faivre-Finn et al 2017、Rudin et al 2021、Walls et al 2024）。このように、LS-SCLC 患者の長期予後が不良であり、治療選択肢の改善に対する医療上のアンメットニーズは極めて高い。

LS-SCLC 患者の 75%超が再発時に更なる治療を必要とするにもかかわらず、再発時に推奨される治療選択肢は、臨床試験への参加、又は再発前と同じ白金製剤及びエトポシドを用いた化学療法と免疫療法の併用療法等である。化学療法の完了から再発までの期間が 6 か月以下であることから、同じ白金製剤及びエトポシドを用いた化学療法の再投与が適格でない場合は、一次治療の化学療法及び免疫療法後に進行が認められた進展型小細胞肺癌（ES-SCLC）患者に対する治療と同様の代替療法が検討される（NCCN 2024、Bogart et al 2023、Dingemans et al 2021［ESMO ガイドライン］、日本肺癌学会 2023）。

ES-SCLC では免疫療法の進歩（デュルバルマブと化学療法の併用療法について本邦では 2020 年に承認取得）があったのに対して、LS-SCLC に対する標準治療は 30 年近く変わっていない。LS-SCLC 患者の PFS を延長し、更に OS を延長する新規治療薬に対する重要な医療上のアンメットニーズは依然として存在する。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

2.5.1.3.1 日本における本申請の臨床データパッケージに含まれる臨床データ

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のための臨床データパッケージを表 2 に示す。なお、本邦申請用の有効性データセット（FAS）及び安全性データセットは、臨床に関する概括評価の本体の 2.5.1.4.2 項と同一である。

本申請効能又は効果における根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められない日本人の LS-SCLC 患者における地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法の有効性及び安全性、並びに用

法及び用量設定の主な考察は、国際共同第 III 相 ADRIATIC 試験（評価資料）に基づいて行う。なお、ADRIATIC 試験の今回の解析データにおいては、50 例の日本人患者（D 群 19 例、プラセボ群 31 例）が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれている。

表 2 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のための臨床データパッケージ

試験番号 試験の相 ＜資料区分＞	試験の標題	DCO	報告書を添付した場所
D933QC00001（ADRIATIC 試験） 国際共同第 III 相 ＜評価資料＞	同時化学放射線療法の施行後に進行が認められていない限局型小細胞肺癌の患者を対象として、デュルバルマブ単剤療法又はデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法を実施する第 III 相無作為化プラセボ対照二重盲検国際多施設共同試験（ADRIATIC）	PFS-IA / OS-IA1 の中間解析：2024 年 1 月 15 日	5.3.5.1.1

2.5.1.3.2 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

臨床に関する概括評価の本体に記載した規制要件に加え、本邦において更に適用された規制要件は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日発行の厚生省令第 28 号）、同省令の一部を改正する省令及び関連する通知であった。

2.5.1.3.3 規制当局との主な相談内容

ADRIATIC 試験に参加する前に、医薬品医療機器総合機構との医薬品第 II 相試験終了後相談は実施しなかった。また、医薬品申請前相談も実施していない。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

臨床に関する概括評価の本体の 2.5.2 項への追加事項はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床に関する概括評価の本体の 2.5.3 項への追加事項はない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 ADRIATIC 試験における日本人集団

本項は、最新の DCO（OS-IA1 / PFS-IA、2024 年 1 月 15 日）時点の D 群及びプラセボ群のデータに基づいている。なお、日本人集団とは、本邦の実施医療機関で組み入れられた患者と定義した。

2.5.4.1.1 患者の内訳

日本人患者の組入れは、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から開始された。最初の患者のランダム化日は、全体集団が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、日本人集団が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、最後の患者のランダム化日は、全体集団が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、日本人集団が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。OS-IA1 / PFS-IA の DCO 時点で、本試験の全体集団への患者の組入れは完了していた。本試験において D 群又はプラセボ群にランダム化された全体集団の 530 例（FAS；D群 264 例、プラセボ群 266 例）のうち、日本人患者は 50 例（D 群 19 例、プラセボ群 31 例）であった（図 1）。ランダム化された全ての日本人患者は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。なお、日本人はランダム化の層別因子ではなく、日本人集団内で D 群とプラセボ群で 1：1 にランダム化されていなかったこと（臨床に関する概括評価の本体 2.5.4.1.3 項参照）から、日本人集団における D 群とプラセボ群のランダム化例数に不均衡が認められた。

治験薬の投与を中止した患者の割合は、プラセボ群（20 例［64.5%］）と比較して D 群（9 例［47.4%］）で低かった。治験薬の投与を中止した主な理由は、病勢進行（D 群 4 例［21.1%］、プラセボ群 15 例［48.4%］）及び有害事象（D 群 4 例［21.1%］、プラセボ群 3 例［9.7%］）であった。試験の中止は、D 群で 6 例（31.6%）、プラセボ群で 16 例（51.6%）に認められ、試験中止理由はいずれも死亡であった（図 1）。

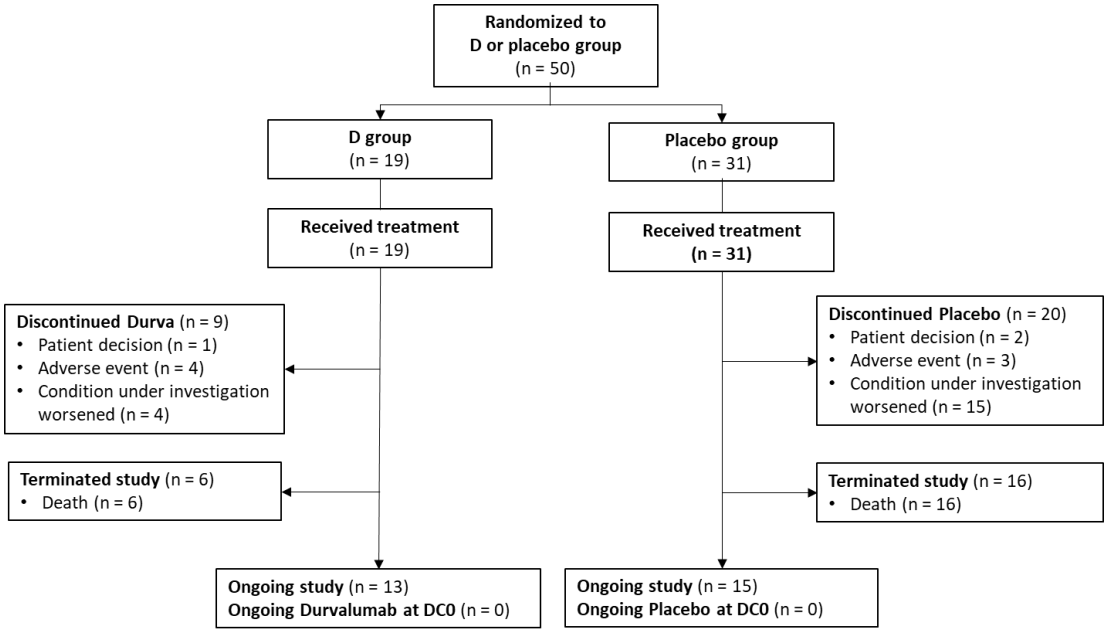
日本人集団と全体集団の比較

D 群 10 例（52.6%）及びプラセボ群 11 例（35.5%）の日本人患者は、最大サイクル（最長 2 年）の治験薬の投与を完了した（第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.1.1.J 参照）。最大サイクル（最長 2 年）の治験薬の投与を完了した患者の割合は、いずれの投与群においても全体集団と比較して日本人集団で高かった（全体集団：D 群 33.5%、プラセボ群 26.4%）。

DCO 時点において、D 群 13 例（68.4%）及びプラセボ群 15 例（48.4%）の日本人患者が試験継続中又は生存追跡期間中であり、各投与群の当該患者の割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かった（全体集団：D 群 53.0%、プラセボ群 41.7%）。これらの全ての患者は既に治験薬の投与を中止又は完了していた。

なお、全体集団の患者の内訳の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.1 項及び臨床的有効性の概要 2.7.3.3.1.1 項を参照のこと。

図 1 DCO 時点における日本人患者の内訳（ADRIATIC 試験）



Source: Table 14.1.1.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.1.2 治験実施計画書からの逸脱

日本人患者における治験実施計画書からの重要な逸脱については、第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.1.2.J を参照のこと。

2.5.4.1.3 解析対象集団

FAS に含まれる患者（D 群 264 例、プラセボ群 266 例）のうち、日本人患者は 50 例（D 群 19 例、プラセボ群 31 例）であった（第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.1.3.J 参照）。

安全性解析対象集団に含まれる患者（D 群 262 例、プラセボ群 265 例）のうち、日本人患者は 50 例（D 群 19 例、プラセボ群 31 例）であった（第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.1.3.J 参照）。

2.5.4.1.4 ベースライン時の患者特性

2.5.4.1.4.1 人口統計学的特性及び患者特性

FAS の日本人集団（50 例）では、男性が多く（82.0%）、年齢の中央値は 66.5 歳（範囲：45～77 歳）であった。対象疾患から予測できる通り、多くの患者は喫煙者（現喫煙者又は元喫煙者）（49 例［98.0%］）であり、非喫煙者は 1 例（2.0%）であった（表 3）。

年齢の中央値は、D 群で 68.0 歳（範囲：52～74 歳）、プラセボ群で 63.0 歳（範囲：45～77 歳）であり、大きな差は見られなかった。しかし、65 歳以上の患者の割合は、D 群で 73.7%、プラセボ群で 38.7%であったことより、プラセボ群に比べて D 群でより多くの割合で高齢者がランダム化された。

日本人集団における人口統計学的特性及び患者特性は、年齢分布を除き、いずれの特性パラメータにおいても投与群間で大きな差は見られなかった。

日本人集団と全体集団の比較

日本人集団と全体集団における人口統計学的特性及び患者特性の比較において、男性患者の割合は全体集団（69.1%）と比較して日本人集団（82.0%）で高かった。また、年齢の中央値は全体集団（62.0 歳）と比較して日本人集団（66.5 歳）でわずかに高く、特に 65 歳以上の患者の割合は全体集団（39.2%）と比較して日本人集団（52.0%）で高かった。日本人集団と全体集団において、多くの患者は喫煙者（現喫煙者又は元喫煙者）であった（日本人集団 98.0%、全体集団 90.8%）が、非喫煙者の割合は全体集団（9.2%）と比較して日本人集団（2.0%）で低かった。

なお、全体集団の人口統計学的特性及び患者特性の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.4.1 項及び臨床的有効性の概要 2.7.3.3.1.4.1 項を参照のこと。

表 3　　人口統計学的特性及び患者特性（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

Parameter	D (N = 19)	Placebo (N = 31)	Total (N = 50)
Age (years)			
Mean (std)	66.5 (5.60)	63.2 (9.28)	64.4 (8.19)
Median	68.0	63.0	66.5
Min, Max	52, 74	45, 77	45, 77
Age group (years), n (%)			
< 50	0	2 (6.5)	2 (4.0)
≥ 50 to < 65	5 (26.3)	17 (54.8)	22 (44.0)
≥ 65 to < 75	14 (73.7)	9 (29.0)	23 (46.0)
≥ 75	0	3 (9.7)	3 (6.0)
Age group (years), n (%)			
< 65	5 (26.3)	19 (61.3)	24 (48.0)
≥ 65	14 (73.7)	12 (38.7)	26 (52.0)
Sex, n (%)			
Male	15 (78.9)	26 (83.9)	41 (82.0)
Female	4 (21.1)	5 (16.1)	9 (18.0)
Race, n (%)			
Asian	19 (100.0)	31 (100.0)	50 (100.0)
Smoking history, n (%)			
Never	1 (5.3)	0	1 (2.0)
Smoker	18 (94.7)	31 (100.0)	49 (98.0)
Ex-smoker	16 (84.2)	28 (90.3)	44 (88.0)
Current smoker	2 (10.5)	3 (9.7)	5 (10.0)

Age (years) calculated relative to date of randomization.
Data captured at baseline.
Max: maximum; Min: minimum; std: standard deviation
Source: Table 14.1.4.J and Table 14.1.19.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.1.4.2 ベースライン時の疾患特性

日本人集団におけるベースラインの疾患特性は、日本の対象患者集団を代表するものであった（表 4）。

組入れ基準通り、全ての患者で WHO/ECOG PS が 0（35 例［70.0%］）又は 1（15 例［30.0%］）であった。PS が 0 の患者の割合は、プラセボ群（64.5%）と比較して D 群（78.9%）で高かった。

AJCC 病期は III 期が多く（40 例［80.0%］）、次に II 期（9 例［18.0%］）が多かった。III 期の患者の割合は、プラセボ群（83.9%）と比較して D 群（73.7%）でわずかに低く、プラセボ群には 3 例（9.7%）の IIIC 期の患者が含まれていた。

PD-L1 の発現状況は、1%未満（TC 及び IC）が 12 例（24.0%）、1%以上（TC 又は IC）が 21 例（42.0%）であった。PD-L1 の発現状況が 1%以上の患者の割合は、プラセボ群（48.4%）と比較して D 群（31.6%）で低かった。なお、17 例（34.0%）の患者の PD-L1 の発現状況が不明であり、その割合に D 群（9 例［47.4%］）とプラセボ群（8 例［25.8%］）で差が認められたことから、PD-L1 の発現状況の解釈には注意が必要である。

組入れ時点で、大部分の患者で局所進行癌が認められ（39 例［78.0%］）、内訳として、32 例（64.0%）は呼吸器に、31 例（62.0%）はリンパ節に局所進行癌が認められた。cCRT 施行後に癌病変が消失していた患者の割合は、プラセボ群（25.8%）と比較して D 群（15.8%）で低かった。

日本人集団と全体集団の比較

全体集団と比較して、日本人集団では WHO/ECOG PS が 0 の患者の割合が高かった（日本人集団 70.0%、全体集団 48.7%、以下同順）。主な病期は、日本人集団及び全体集団ともに III 期であったが、日本人集団は全体集団と比較して II 期の割合が比較的高かった（18.0%、9.1%）。組入れ時の PD-L1 の発現状況に関しては、日本人集団（1%未満：24.0%、1%以上：42.0%）と全体集団（1%未満：28.5%、1%以上：34.3%）で明らかな差は見られなかった。また、全体集団と比較して、日本人集団では cCRT 施行後に癌病変が消失していた患者の割合が高かった（22.0%、12.5%）。

なお、全体集団のベースラインの疾患特性の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.4.2 項及び臨床的有効性の概要 2.7.3.3.1.4.2 項を参照のこと。

表 4 ベースライン時の主な疾患特性及び WHO/ECOG PS（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

Parameter	Number (%) of Japanese patients		
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)	Total (N = 50)
WHO/ECOG performance status			
(0) Normal activity	15 (78.9)	20 (64.5)	35 (70.0)
(1) Restricted activity	4 (21.1)	11 (35.5)	15 (30.0)
AJCC stage [a]			
I	0	1 (3.2)	1 (2.0)
Stage IA	0	1 (3.2)	1 (2.0)
Stage IB	-	-	-
II	5 (26.3)	4 (12.9)	9 (18.0)

表 4 ベースライン時の主な疾患特性及び WHO/ECOG PS（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

Parameter	Number (%) of Japanese patients		
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)	Total (N = 50)
Stage IIA	-	-	-
Stage IIB	5 (26.3)	4 (12.9)	9 (18.0)
III	14 (73.7)	26 (83.9)	40 (80.0)
Stage IIIA	7 (36.8)	12 (38.7)	19 (38.0)
Stage IIIB	7 (36.8)	11 (35.5)	18 (36.0)
Stage IIIC	0	3 (9.7)	3 (6.0)
PD-L1 status			
TC AND IC <1%	4 (21.1)	8 (25.8)	12 (24.0)
TC OR IC >=1%	6 (31.6)	15 (48.4)	21 (42.0)
Missing [b]	9 (47.4)	8 (25.8)	17 (34.0)
Extent of disease at baseline [c]			
No evidence of disease	3 (15.8)	8 (25.8)	11 (22.0)
Locally advanced (total)	16 (84.2)	23 (74.2)	39 (78.0)
Respiratory	12 (63.2)	20 (64.5)	32 (64.0)
Lymph nodes	14 (73.7)	17 (54.8)	31 (62.0)

[a] AJCC stage is derived from the T/N/M Stage, AJCC overall stage is as reported by investigator on CRF. AJCC 8th Edition

[b] Testing was retrospective and not required for randomization.

[c] A patient can have one or more sites of disease reported.

CRF: case report form; T/N/M: tumor, node, metastasis

Source: Table 14.1.13.J and Table 14.1.15.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.1.4.3 cCRT 及び PCI 歴

大部分の患者（49 例［98.0%］）は、白金製剤を含む化学療法を 4 サイクル受けた。45 例（90.0%）はシスプラチンを、5 例（10.0%）はカルボプラチンを投与された（表 5）。

48 例（96.0%）は、1 日 2 回の放射線療法レジメンを受けた。他の 2 例（4.0%）は 1 日 1 回の放射線療法レジメンを受けたが、いずれも D 群の患者であり、プラセボ群には 1 日 1 回の放射線療法レジメンを受けた患者はいなかった。

34 例（D 群 14 例［73.7%］、プラセボ群 20 例［64.5%］）が cCRT 終了から 28 日以降にランダム化された。また、cCRT 終了から 13 日以内にランダム化された患者は、D 群では 3 例（15.8%）、プラセボ群では 1 例（3.2%）、一方、cCRT 終了から 14 日から 27 日以内にランダム化された患者は、D 群では 2 例（10.5%）、プラセボ群では 10 例（32.3%）であり、投与群間でランダム化までの日数に若干の異なる傾向が認められた。

多くの患者（44 例［88.0%］）が放射線療法レジメン終了から [redacted] 日以降にランダム化された。この期間が長くなった主な理由は、96.0%の日本人患者が 1 日 2 回の放射線療法レジメンを受けたことによると考えられた。

前治療の cCRT に対する最良効果は、CR が 11 例（22.0%）、部分奏効が 38 例（76.0%）、SD が 1 例（2.0%）であった。なお、CR であった患者の割合は、プラセボ群（25.8%）と比較して D 群（15.8%）で低かった。

患者の半数以上（28 例［56.0%］）が PCI を受けた。

日本人集団と全体集団の比較

全体集団と比較して、日本人集団では白金製剤を含む化学療法を 3 サイクル受けた患者の割合は低く（日本人集団 2.0%、全体集団 11.3%、以下同順）、4 サイクル受けた患者の割合が比較的高かった（98.0%、88.3%）。また、白金製剤を含む化学療法においてシスプラチン使用の割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かった（90.0%、66.2%）。1 日 2 回の放射線療法レジメンを受けた患者の割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かった（96.0%、27.9%）。これらの日本人集団における治療の傾向は、日本の治療ガイドライン（日本肺癌学会 2023）の推奨に沿うものであった（2.5.1.2.2 項参照）。

前治療の cCRT に対する最良効果に関して、CR の患者の割合は全体集団と比較して日本人集団で高く（日本人集団 22.0%、全体集団 12.3%）、SD の患者の割合は日本人集団で低かった（日本人集団 2.0%、全体集団 14.0%）。

日本人集団では、88.0%の患者が放射線療法レジメン終了から [redacted] 日以降にランダム化されたが、全体集団では約 80%の患者が放射線療法レジメン終了から [redacted] 日未満にランダム化され（28 日未満：7.5%、28 日以上 56 日未満：39.2%、56 日以上 [redacted] 日未満：32.8%）、そのほとんどが 28 日以上 [redacted] 日未満であった。

PCI を受けた患者の割合は、日本人集団（56.0%）と全体集団（53.8%）で同様であった。

なお、全体集団の前治療の cCRT 及び PCI の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.4.3 項及び臨床的有効性の概要 2.7.3.3.1.4.4 項を参照のこと。

表 5 cCRT 及び PCI 歴（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

Parameter	Number (%) of Japanese patients		
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)	Total (N = 50)
Number of chemotherapy cycles			
3	0	1 (3.2)	1 (2.0)
4	19 (100.0)	30 (96.8)	49 (98.0)
Chemotherapy regimen [a]			
Cisplatin + etoposide	18 (94.7)	27 (87.1)	45 (90.0)
Carboplatin + etoposide	1 (5.3)	4 (12.9)	5 (10.0)
Radiotherapy fractionation schedule [b]			
Once daily	2 (10.5)	0	2 (4.0)
Twice daily	17 (89.5)	31 (100.0)	48 (96.0)
Radiotherapy regimen (Gy) [b]			
>=60 - <=66	2 (10.5)	0	2 (4.0)
45	17 (89.5)	30 (96.8)	47 (94.0)
Other	0	1 (3.2)	1 (2.0)
Time from end of cCRT to randomization in this study (days) [c]			
<14	3 (15.8)	1 (3.2)	4 (8.0)

表 5 cCRT 及び PCI 歴（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

Parameter	Number (%) of Japanese patients		
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)	Total (N = 50)
>=14 - <28	2 (10.5)	10 (32.3)	12 (24.0)
>=28	14 (73.7)	20 (64.5)	34 (68.0)
Time from end of radiotherapy to randomization in this study (days)			
>=28 - <56	1 (5.3)	1 (3.2)	2 (4.0)
>=56 - < [redacted]	1 (5.3)	3 (9.7)	4 (8.0)
>= [redacted]	17 (89.5)	27 (87.1)	44 (88.0)
Best response to cCRT			
Complete response	3 (15.8)	8 (25.8)	11 (22.0)
Partial response	15 (78.9)	23 (74.2)	38 (76.0)
Stable disease	1 (5.3)	0	1 (2.0)
PCI regimen			
Yes	10 (52.6)	18 (58.1)	28 (56.0)
No	9 (47.4)	13 (41.9)	22 (44.0)

[a] Chemotherapy regimen based on first cycle of chemotherapy.

[b] Chest irradiation.

[c] End of cCRT is defined as the last cycle of chemotherapy (last date of platinum chemotherapy dosing + cycle length) or the last dose of radiotherapy, whichever is later.

Source: Table 14.1.13.J and Table 14.1.14.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.1.5 治験薬投与中止後の抗がん療法

治験薬の投与中止後に疾患に関連する抗がん療法が実施された患者は、D 群で 3 例（15.8%）、プラセボ群で 13 例（41.9%）であり、その割合は、プラセボ群と比較して D 群で低かった（表 6）。

治験薬の投与中止後に疾患に対し主に使用された抗がん療法は、単剤若しくは併用による細胞障害性化学療法（D 群 3 例［15.8%］、プラセボ群 13 例［41.9%］）、又は単剤若しくは併用による免疫療法（D 群 0 例、プラセボ群 7 例［22.6%］）であった。

二次治療は、D 群では 3 例（15.8%）、プラセボ群では 13 例（41.9%）の患者で実施された。三次以降の治療は、プラセボ群では三次治療が 9 例（29.0%）で、四次以降の治療が 5 例（16.1%）で実施されたが、D 群では実施されなかった。

日本人集団と全体集団の比較

日本人集団において治験薬の投与中止後に抗がん療法が実施された患者の割合は、全体集団（D 群 36.0%、プラセボ群 47.7%）と比較していずれの投与群においても低かった。特に D 群では、全体集団（36.0%）と比較して日本人集団（15.8%）で治験薬の投与中止後に抗がん療法が実施された患者の割合が半分以下であった。

治験薬の投与中止後に疾患に対して主に使用された抗がん療法の種類別の割合は、日本人集団と全体集団で同様であり、細胞障害性化学療法（日本人集団 32.0%、全体集団 39.4%）及び免疫療法（日本人集団 14.0%、全体集団 11.7%）であった。

なお、全体集団の治験薬投与中止後の抗がん療法の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.6 項及び臨床的有効性の概要 2.7.3.3.1.5 項を参照のこと。

表 6 治験薬投与中止後の抗がん療法（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

Treatment [a]	Number (%) Japanese of patients		
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)	Total (N = 50)
Number of patients with post-discontinuation disease-related anticancer therapy	**3 (15.8)**	**13 (41.9)**	**16 (32.0)**
Therapy Class [b]			
Cytotoxic Chemotherapy	3 (15.8)	13 (41.9)	16 (32.0)
Hormonal Therapy	0	0	0
Immunotherapy [c]			
Targeted Therapy			
Antibody-Drug Conjugate Therapy	0	0	0
Experimental Therapy			
Other	0	0	0
Line of Treatment [b]			
Second Line	3 (15.8)	13 (41.9)	16 (32.0)
Third Line			
> Third Line			
Not Applicable	0	0	0

[a] Therapies post discontinuation of treatment.

[b] A patient can be counted in one or more of the categories. As collected on eCRF.

[c] 'Immunotherapy' includes any therapy in which at least one mechanism of action involves modulation of the immune system.

For all other categories, patients are counted once in each category.
eCRF: electronic case report form
Source: Table 14.1.20.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.1.6 その他の患者背景情報

日本人集団におけるその他の主な患者背景情報の結果については、表 7 を参照のこと。

表 7 日本人集団におけるその他の主な患者背景情報の結果一覧

項目	第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output
治験実施計画書からの逸脱	Table 14.1.2.J
患者特性（身長、体重、BMI）	Table 14.1.5.J
既往歴	Table 14.1.10.J
合併症	Table 14.1.11.J
手術歴	Table 14.1.12.J

表 7 日本人集団におけるその他の主な患者背景情報の結果一覧

項目	第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output
併用薬	Table 14.1.16.J、Table 14.1.17.J
治験薬投与前の放射線療法	Table 14.1.22.J
治験薬投与後の放射線療法	Table 14.1.23.J

Source: ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.1.7 日本人集団における試験対象患者の結論

- 日本人集団における人口統計学的特性及びその他の特性は、対象とした本邦の医療環境及び治療ガイドラインに従った適切な根治的 cCRT が施行された日本人の LS-SCLC 患者集団を代表するものであった。
- 日本人集団では、男性が多く（82.0%）、年齢の中央値は 66.5 歳（範囲：45～77 歳）であった。また、多くの患者は喫煙者（現喫煙者又は元喫煙者）（98.0%）であった。65 歳以上の患者の割合は、D 群で 73.7%、プラセボ群で 38.7%であり、プラセボ群に比べて D 群でより多くの割合で高齢者がランダム化された。男性の患者の割合は全体集団（69.1%）と比較して日本人集団（82.0%）で高く、また、特に 65 歳以上の患者の割合は全体集団（39.2%）と比較して日本人集団（52.0%）で高かった。
- 全ての日本人患者は WHO/ECOG PS が 0 又は 1 であり、PS が 0 の患者の割合は、プラセボ群（64.5%）と比較して D 群（78.9%）で高かった。患者の多くは、AJCC 病期が III 期（80.0%）であった。組入れ時点で、大部分の患者で局所進行癌が認められ（78.0%）、cCRT 施行後に癌病変が消失していた患者の割合は、プラセボ群（25.8%）と比較して D 群（15.8%）で低かった。全体集団と比較して、日本人集団では WHO/ECOG PS が 0 の患者の割合が高く（日本人集団 70.0%、全体集団 48.7%、以下同順）、主な病期は、日本人集団及び全体集団ともに III 期であったが、日本人集団は全体集団と比較して II 期の割合が比較的高かった（18.0%、9.1%）。また、全体集団と比較して、日本人集団では cCRT 施行後に癌病変が消失していた患者の割合が高かった（22.0%、12.5%）。
- 日本人集団は、日本の治療ガイドライン（日本肺癌学会 2023）の推奨に従って集中的な cCRT を受けており、大多数の患者が白金製剤を含む化学療法においてシスプラチンを使用し、1 日 2 回の放射線療法レジメンを受け、また全体集団と比較してより多くの患者が cCRT 施行後に CR を達成した。これは、最大サイクルの治験薬の投与を完了した患者の割合が全体集団と比較して日本人集団で高くなったことに反映されていると考えられた。
- 日本人集団において、治験薬の投与中止後に抗がん療法が実施された患者の割合は、プラセボ群と比較して D 群で低かった。日本人集団において治験薬の投与中止後に抗がん療法が実施された患者の割合は、全体集団と比較して低く、特に D 群では患者の割合が半分以下であった。

2.5.4.2 ADRIATIC 試験における日本人集団の有効性の評価

本項は、最新の DCO（OS-IA1 / PFS-IA、2024 年 1 月 15 日）時点の D 群及びプラセボ群のデータに基づいている。

FAS には日本人患者 50 例が含まれており、D 群に 19 例、プラセボ群に 31 例がランダム化された。日本人集団における主な有効性の結果を表 8 に示す。本試験の日本人集団は、統計学的に評価可能な例数を確保するよう計画されていないことから、部分集団解析の多重性に対する調整は行われていない。

日本人集団の患者数が限られており、また OS 及び PFS のイベント数が少なくイベント発現割合が低いことから、以下に示す主な有効性の結果の解釈には注意が必要である。

表 8 主な有効性の結果の要約（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
Follow-up duration (months)		
Median follow-up duration in all patients	38.64	38.77
Min, Max	5.6, 60.0	5.5, 60.9
Median follow-up duration in censored patients (n)	45.01 (13)	51.55 (15)
Min, Max	9.8, 60.0	38.8, 60.9
OS		
Number of deaths (%)	6 (31.6)	16 (51.6)
Censored patients, n (%)	13 (68.4)	15 (48.4)
Still in survival follow-up [a]	13 (68.4)	15 (48.4)
Terminated prior to death [b]	0	0
Median OS (months) (95% CI) [c]	NR (15.5, NR)	44.9 (28.1, NR)
HR (95% CI), D versus placebo [d, e]	0.67 (0.239, 1.624)	
2-sided p-value [f]	0.3956	
OS at 24 months (%) (95% CI) [c]	67.4 (41.2, 83.9)	74.2 (55.0, 86.2)
OS at 36 months (%) (95% CI) [c]	67.4 (41.2, 83.9)	58.1 (39.0, 73.1)
PFS (BICR)		
Total events, n (%) [g]	9 (47.4)	15 (48.4)
RECIST progression	9 (47.4)	13 (41.9)
Target Lesions [h]	2 (10.5)	4 (12.9)
Non Target Lesions [h]	2 (10.5)	1 (3.2)
New Lesions [h]	5 (26.3)	9 (29.0)
Death in absence of progression	0	2 (6.5)
Censored patients, n (%)	10 (52.6)	16 (51.6)
Censored RECIST progression [i]	0	0
Censored death [j]	1 (5.3)	2 (6.5)
Progression-free at time of analysis [k]	9 (47.4)	14 (45.2)
Lost to follow-up [l]	0	0
Withdrawn consent [l]	0	0
Discontinued study	0	0
Median PFS (months) (95% CI) [m]	44.2 (8.5, NR)	29.4 (9.2, NR)
HR (95% CI), D versus placebo [e, n]	1.05 (0.440, 2.362)	

表 8 主な有効性の結果の要約（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
2-sided p-value [f]	0.9105	
PFS at 18 months (%) (95% CI) [m]	59.6 (32.9, 78.6)	62.2 (42.1, 77.1)
PFS at 24 months (%) (95% CI) [m]	59.6 (32.9, 78.6)	58.6 (38.5, 74.1)
ORR (BICR)		
Unconfirmed ORR (%) (95% CI)	38.5 (13.9, 68.4)	33.3 (11.8, 61.6)
Difference in proportions (%) (95% CI)	5.1 (-29.6, 39.3)	

[a] Includes patients known to be alive at data cut-off.

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

[c] Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median overall survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. CI for OS24 and OS36 are derived based on a log(-log(.)) transformation.

[d] The HR and CI were calculated using an unstratified Cox proportional hazards model, with treatment as only covariate and ties handled by Efron approach. CIs were calculated using the profile likelihood approach.

[e] A HR < 1 favors durvalumab to be associated with a longer survival than placebo.

[f] The analysis was performed using an unstratified log-rank test, p-value is considered nominal.

[g] Patients who had not progressed or died, or who progressed or died after 2 or more missed visits were censored at the latest evaluable RECIST assessment, or Day 1 if there were no evaluable visits. Patients with RECIST progression within 2 visits of baseline who did not have any evaluable visits or did not have a baseline assessment were censored at Day 1.

[h] Target lesions, non target lesions and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

[i] RECIST progression event occurred after 2 or more missed visits or within 2 visits of baseline where the patient had no evaluable visits or did not have a baseline assessment.

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

[k] Includes patients, known to be alive, or with no evaluable baseline RECIST assessment (censored at Day 1).

[l] Patients censored at last evaluable RECIST assessment.

[m] Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median progression-free survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. CI for PFS18 and PFS24 are derived based on a log(-log(.)) transformation.

[n] The HR and CI were calculated using an unstratified Cox proportional hazards model, with treatment as only covariate and ties handled by Efron approach. CIs were calculated using the profile likelihood approach.

RECIST version 1.1.

Max: maximum; Min: minimum; ORR: objective response rate

Source: Table 14.2.1.1.A.J, Table 14.2.2.1.A.J, Table 14.2.2.2.J and Table 14.2.3.1.1.A.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.2.1 OS（2 つの主要評価項目、dual primary endpoints）

OS-IA1 の DCO 時点の日本人集団（50 例）において、OS のイベントは D 群で 6 例（31.6%）及びプラセボ群で 16 例（51.6%）に発現した（表 8）。

OS の追跡期間の中央値は、D 群で 38.64 か月、プラセボ群で 38.77 か月であった。

D 群では 13 例（68.4%）が、プラセボ群では 15 例（48.4%）が打ち切られ、いずれの患者も生存追跡調査中である。日本人打ち切り患者における OS の追跡期間の中央値は、D 群で 45.01 か月、プラセボ群で 51.55 か月であり、これらは全体集団よりも長期であった（全体集団：D 群 37.19 か月、プラセボ群 37.24 か月）。

プラセボ群に対する D 群の OS の HR の推定値は 0.67（95% CI：0.239～1.624）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は D 群で NR（95% CI：15.5～NR）、プラセボ群で 44.9 か月（95% CI：28.1～NR）であった。OS24 は、D 群で 67.4%、プラセボ群で 74.2%であった。また、OS36 は、D 群で 67.4%、プラセボ群で 58.1%であった。D 群では 24～36 か月の間に OS のイベントが発現しなかったことから、OS24 と OS36 は同じ（67.4%）であった。

日本人集団と全体集団の比較

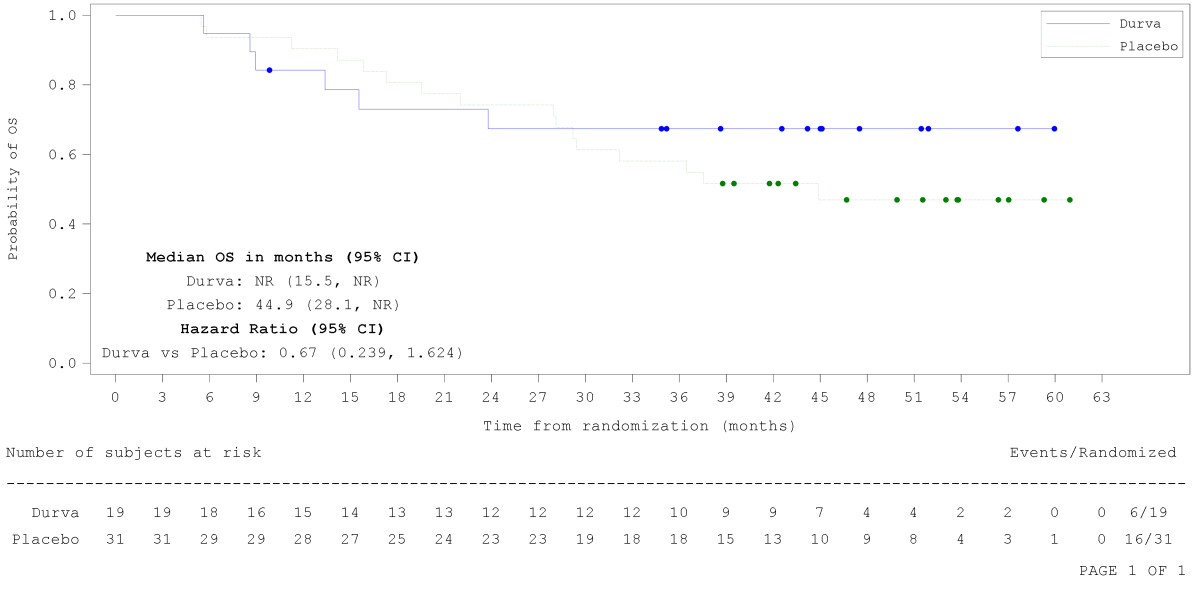
日本人集団における OS イベントの発現割合（44.0%）は、全体集団（49.2%）よりも低かった。

日本人集団における OS の追跡期間の中央値は、全体集団よりも長期であった（全体集団：D 群 30.75 か月、プラセボ群 28.63 か月）。

日本人集団では、各投与群の日本人患者数が少なく、更にイベント発現割合が低かったことから 95% CI は広いものの、日本人集団におけるプラセボ群に対する D 群の OS の HR の推定値は全体集団（0.73）と同様であった。したがって、全体集団と同様に日本人集団において、プラセボ群と比較して D 群が生存におけるベネフィットを有することが示唆された。

なお、全体集団の OS の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.1 項及び臨床的有効性の概要 2.7.3.3.2.1.1 項を参照のこと。

図 2　　OS の Kaplan-Meier 曲線（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）



One month is calculated as 30.4375 days.
Circle indicates a censored observation.
Durva: durvalumab
Source: Figure 14.2.2.4.1.A.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.2.2 BICR 判定による PFS（2 つの主要評価項目、dual primary endpoints）

PFS-IA の DCO 時点の日本人集団（50 例）において、D 群で 9 例（47.4%）及びプラセボ群で 15 例（48.4%）に PFS イベント（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）が発現し、発現割合は投与群間で同様であった（表 8）。

プラセボ群において、OS イベント数（16 件）よりも PFS イベント数（15 件）が少なかった。PFS の解析計画では、全ての死亡がイベントとして取り扱われたわけではなく、2 回以上腫瘍評価の来院がない状況で死亡が認められた場合には死亡前の最終腫瘍評価時点で打ち切りとして取り扱っていたため、OS イベント数より PFS イベント数が少なくなったと考えられる。

D 群では 10 例（52.6%）、プラセボ群では 16 例（51.6%）が打ち切られ、その割合は両投与群で同様であった。打ち切られた患者のうち、D 群では 9 例（47.4%）、プラセボ群では 14 例（45.2%）が解析時点で無増悪であった。

プラセボ群に対する D 群の PFS の HR の推定値は 1.05 であり、投与群間で差は見られなかったものの、95% CI は広く（0.440～2.362）、各投与群の日本人患者数が少ないこと及びイベント発現割合が低かったことを反映していた（表 8 及び図 3）。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は D 群で 44.2 か月（95% CI：8.5～NR）、プラセボ群で 29.4 か月（95% CI：9.2～NR）であった。

PFS24 は、D 群で 59.6%（95% CI：32.9～78.6）、プラセボ群で 58.6%（95% CI：38.5～74.1）であった。

投与群間で例数に不均衡が見られ、また各投与群の日本人患者数が少ないこと及びイベント発現割合が低かったことから、結果の解釈は難しいものの、以上の結果から、PFS-IA の DCO 時点の日本人集団では、D 群とプラセボ群の間で BICR 判定による PFS に差は見られなかった。

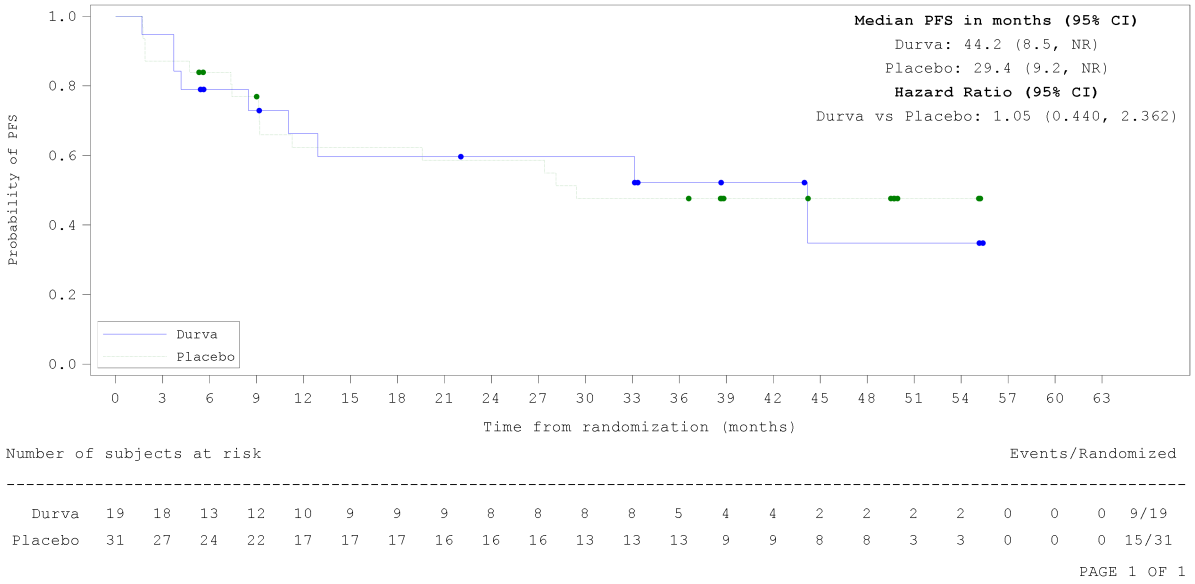
BICR 判定による PFS の日本人集団と全体集団の比較

日本人集団における PFS イベントの発現割合（48.0%）は、全体集団（58.1%）よりも低かった。

全体集団における Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、D 群で 16.6 か月（95% CI：10.2～28.2）、プラセボ群で 9.2 か月（95% CI：7.4～12.9）であり、全体集団に比べて日本人集団のいずれの投与群においても長かった。この差の原因としては、全体集団に比べて日本人集団で cCRT の効果判定が良好な患者が組み入れられたことが考えられた。また、全体集団と比べて日本人集団でより多くの患者が試験で最大サイクル（最長 2 年）の治験薬の投与を完了していることから、cCRT の治療効果により日本人集団の両投与群で PFS イベントの発現割合が比較的低かったと考えられる。

なお、全体集団の BICR 判定による PFS の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.2 項及び臨床的有効性の概要 2.7.3.3.2.1.2 項を参照のこと。

図 3　　BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）



One month is calculated as 30.4375 days.
Progression is determined by the RECIST-based assessment of the Blinded Independent Central Review (BICR).
Circle indicates a censored observation.
RECIST version 1.1.
Durva: durvalumab
Source: Figure 14.2.1.5.1.A.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.2.3　　治験責任（分担）医師判定による PFS

PFS-IA の DCO 時点の日本人集団（50 例）において、D 群で 8 例（42.1%）及びプラセボ群で 18 例（58.1%）に PFS イベント（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任［分担］医師判定）が発現した（表 9）。PFS イベントは、BICR 判定（D 群 9 例［47.4%］、プラセボ群 15 例［48.4%］）（表 8）に比べて、治験責任（分担）医師判定では D 群で 1 例減少し、プラセボ群で 3 例増加した。

D 群では 11 例（57.9%）、プラセボ群では 13 例（41.9%）が打ち切られ、その割合はプラセボ群に比べて D 群の方が高かった。D 群及びプラセボ群で打ち切られた全ての患者は、解析時点で無増悪であった。

プラセボ群に対する D 群の PFS（治験責任［分担］医師判定）の HR の推定値は 0.68（95% CI：0.277～1.508）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（治験責任［分担］医師判定）の中央値は D 群で 44.2 か月（95% CI：8.5～NR）、プラセボ群で 19.7 か月（95% CI：7.4～NR）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、BICR 判定（D 群 44.2 か月、プラセボ群 29.4 か月）（表 8）に比べて、治験責任（分担）医師判定では D 群で同じであったが、プラセボ群で約 10 か月短かった。

治験責任（分担）医師判定による PFS18 及び PFS24 はプラセボ群と比較して D 群で高かった。PFS18 及び PFS24 は、D 群では 18～24 か月の間に PFS のイベントが発現しなかったことから、いずれも 65.6%であった。プラセボ群ではそれぞれ 50.4%及び 47.0%であった。

治験責任（分担）医師判定による PFS の D 群及びプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は、治験薬投与開始後約 10 か月時点からプラセボ群と比較して D 群における PFS の延長を示す持続的な乖離が認められ（図 4）、PFS18 と PFS24 がプラセボ群と比較して D 群で高かった結果を反映していた。

治験責任（分担）医師判定による PFS の日本人集団と全体集団の比較

日本人集団における治験責任（分担）医師判定による PFS のイベント発現割合（52.0%）は、全体集団（62.6%）よりも低かった。

全体集団における Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（治験責任［分担］医師判定）の中央値（95% CI）は、D 群で 16.1 か月（10.1～23.0）、プラセボ群で 9.2 か月（7.4～12.8）であり、両投与群において、全体集団に比べて日本人集団で長かった。

日本人集団におけるプラセボ群に対する D 群の PFS（治験責任［分担］医師判定）の HR の推定値（0.68［95% CI：0.277～1.508］）は、各投与群の日本人患者数が少なく、更にイベント発現割合が低かったことから、95% CI は広いものの、全体集団（0.76［95% CI：0.615～0.948］）と同様であった。

なお、全体集団の治験責任（分担）医師判定による PFS の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.1.2.A 及び Figure 14.2.1.6.1.A を参照のこと。

表 9 RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師判定による PFS（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
PFS (investigator assessment)		
Total events, n (%) [a]	8 (42.1)	18 (58.1)
RECIST progression	8 (42.1)	17 (54.8)
Target Lesions [b]		
Non Target Lesions [b]	1 (5.3)	1 (3.2)
New Lesions [b]	7 (36.8)	14 (45.2)
Death in absence of progression		
Censored patients, n (%)	11 (57.9)	13 (41.9)
Censored RECIST progression [c]	0	0
Censored death [d]	0	0
Progression-free at time of analysis [e]	11 (57.9)	13 (41.9)
Lost to follow-up [f]	0	0
Withdrawn consent [f]	0	0
Discontinued study	0	0
Median PFS (months) (95% CI) [g]	44.2 (8.5, NR)	19.7 (7.4, NR)
HR (95% CI), D versus placebo [h, j]	0.68 (0.277, 1.508)	
2-sided p-value [i]	0.3569	
PFS at 18 months (%) (95% CI) [g]	65.6 (38.7, 82.9)	50.4 (31.7, 66.5)
PFS at 24 months (%) (95% CI) [g]	65.6 (38.7, 82.9)	47.0 (28.7, 63.4)

[a] Patients who had not progressed or died, or who progressed or died after 2 or more missed visits were censored at the latest evaluable RECIST assessment, or Day 1 if there were no evaluable visits. Patients with RECIST progression within 2 visits of baseline who did not have any evaluable visits or did not have a baseline assessment were censored at Day 1.

[b] Target lesions, non target lesions and new lesions are not necessarily mutually exclusive categories.

[c] RECIST progression event occurred after 2 or more missed visits or within 2 visits of baseline where the patient had no evaluable visits or did not have a baseline assessment.

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

[e] Includes patients, known to be alive, or with no evaluable baseline RECIST assessment (censored at Day 1).

[f] Patients censored at last evaluable RECIST assessment.

[g] Calculated using the Kaplan-Meier technique. CI for median progression-free survival is derived based on Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. CI for PFS18 and PFS24 are derived based on a log(-log(.)) transformation.

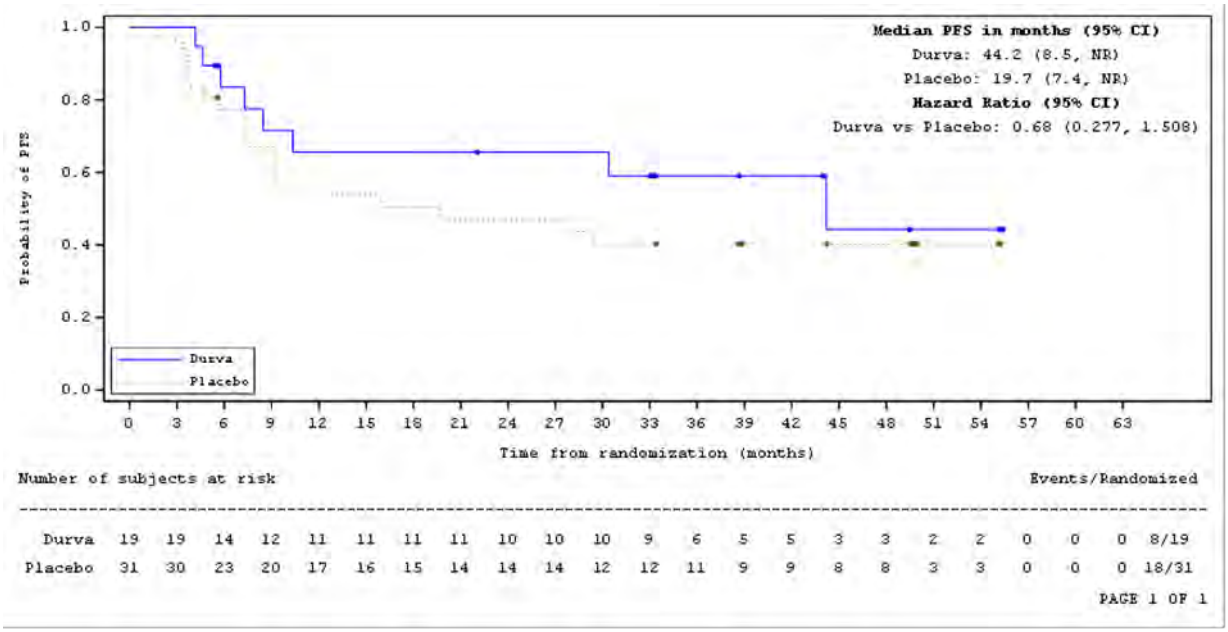
[h] The HR and CI were calculated using an unstratified Cox proportional hazards model, with treatment as only covariate and ties handled by Efron approach. CIs were calculated using the profile likelihood approach.

[i] The analysis was performed using an unstratified log-rank test, p-value is considered nominal.

[j] A HR < 1 favors durvalumab to be associated with a longer event-free survival than placebo.

Source: 14.2.1.2.A.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

図 4　治験責任（分担）医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）



One month is calculated as 30.4375 days.
Progression is determined by the RECIST-based assessment of the investigator.
Circle indicates a censored observation.
RECIST version 1.1.
Durva: durvalumab
Source: Figure 14.2.1.6.1.A.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.2.4 客観的奏効率（副次評価項目）

OS-IA1 / PFS-IA の DCO（2024 年 1 月 15 日）時点で、日本人集団における RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による未確定客観的奏効率は、D 群で 38.5%、プラセボ群で 33.3%であり、両投与群で同様であった（差：5.1%［95% CI：-29.6～39.3］）（第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.2.3.1.1.A.J 参照）。また、全体集団（D 群 30.3%、プラセボ群 32.0%）とも同様であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.3.1.1.A 参照）。

2.5.4.2.5 その他の有効性評価項目

日本人集団におけるその他の主な有効性評価項目の結果については、表 10 を参照のこと。

表 10 日本人集団におけるその他の主な有効性評価項目の結果一覧

項目	第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output
ORR (confirmed response), based on BICR assessment	Table 14.2.3.2.1.A.J
BOR (unconfirmed response), based on BICR assessment	Table 14.2.4.1.J
BOR (confirmed response), based on BICR assessment	Table 14.2.4.2.J
DoR (unconfirmed response), based on BICR assessment	Table 14.2.5.1.J, Figure 14.2.5.3.1.A.J
DoR (confirmed response), based on BICR assessment	Table 14.2.5.2.J, Figure 14.2.5.4.1.A.J

BOR: best objective response; DoR: duration of response; ORR: objective response rate
Source: ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.4.3 日本人集団における有効性の結論

- 日本人集団の患者数が限られており、また OS 及び PFS のイベント数が少ないことから、有効性の結果の解釈には注意が必要である。
- 日本人集団において、プラセボ群に対する D 群の OS の HR の推定値は 0.67（95% CI：0.239～1.624）であった。各投与群の日本人患者数が少なく、更にイベント発現割合が低かったことから 95% CI は広いものの、生存におけるベネフィットを有することが示唆された。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は D 群で NR（95% CI：15.5～NR）、プラセボ群で 44.9 か月（95% CI：28.1～NR）であった。
- 日本人集団において、プラセボ群に対する D 群の PFS（BICR 判定）の HR の推定値は 1.05（95% CI：0.440～2.362）であり、投与群間で差は見られなかった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（BICR 判定）の中央値は D 群で 44.2 か月（95% CI：8.5～NR）、プラセボ群で 29.4 か月（95% CI：9.2～NR）であった。一方、プラセボ群に対する D 群の PFS（治験責任［分担］医師判定）の HR の推定値は 0.68（95% CI：0.277～1.508）であり、全体集団の HR の推定値（0.76［95% CI：0.615～0.948］）と同様であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS（治験責任［分担］医師判定）の中央値は D 群で 44.2 か月（95% CI：8.5～NR）、プラセボ群で 19.7 か月（95% CI：7.4～NR）であった。PFS（治験責任［分担］医師判定）の Kaplan-Meier 曲線は、治験薬投与開始

後約 10 か月時点からプラセボ群と比較して D 群における PFS の延長を示す持続的な乖離が認められた。PFS18 と PFS24（治験責任［分担］医師判定）は、プラセボ群（それぞれ 50.4%及び 47.0%）と比較して D 群（いずれも 65.6%）で高かった。また、治験責任（分担）医師判定による PFS で認められたデュルバルマブ単剤療法のベネフィットは、全体集団（FAS）と同様であった。なお、投与群間で例数に不均衡が見られ、また各投与群の日本人患者数が少ないこと及びイベント発現割合が低かったことから、結果の解釈には注意が必要である。

- 上記の結果から、日本人集団の D 群の有効性において全体集団と比べて明確に異なる傾向は見られなかった。したがって、全体集団で示されたデュルバルマブ単剤療法のベネフィットが日本人集団でも期待できると考える。

2.5.5 安全性の概括評価

本項は、最新の DCO（OS-IA1 / PFS-IA、2024 年 1 月 15 日）時点の D 群及びプラセボ群のデータに基づいている。OS-IA1 / PFS-IA における安全性解析対象集団には、日本人患者 50 例（D 群 19 例、プラセボ群 31 例）が含まれていた。

提示した日本人集団の患者数が限られているため、結果の解釈には注意が必要である。

なお、表 11 に記載した ADRIATIC 試験の安全性評価を補足する集計を、臨床的安全性の概要の付録 2.7.4.7 項に添付した。

表 11 安全性評価を補足する集計一覧（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

項目	2.7.4.7 項
CTCAE Grade 別（全 Grade 及び Grade 3 以上）の有害事象（全体集団及び日本人集団）	
全有害事象	表 1.1
主な有害事象（5%以上）	表 1.2
分類別の有害事象（治験薬に関連すると判断された有害事象を含む）	表 2
日本人患者及び外国人患者別の有害事象	
有害事象の概要	表 3.1
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	表 3.2
日本人患者と比較して外国人患者で発現割合が高かった有害事象	表 3.3

2.5.5.1 ADRIATIC 試験における日本人集団の曝露状況

OS-IA1 / PFS-IA の DCO 時点で、日本人集団の D 群におけるデュルバルマブの実際の投与期間の中央値（100.1 週［範囲：4～104 週］）は、総投与期間の中央値（100.1 週［範囲：4～108 週］）と同じであり（表 12）、投与中断やサイクルの遅延がごくわずかであったことを反映している。同様に、プラセボ群におけるデュルバルマブのプラセボの実際の投与期間の中央値（40.0 週［範囲：4～104 週］）は、総投与期間の中央値（40.0 週［範囲：4～107 週］）と同じであった。

日本人集団の D 群におけるデュルバルマブ投与のサイクル数の中央値は、25.0 サイクル（範囲：1～26 サイクル）であった。また、プラセボ群におけるデュルバルマブのプラセボ投与のサイクル数の中央値は、10.0 サイクル（範囲：1～26 サイクル）であった。

日本人集団と全体集団の比較

デュルバルマブの実際の投与期間の中央値は、全体集団の D 群（36.6 週）と比較して日本人集団の D 群（100.1 週）で長かった。同様に、デュルバルマブ投与のサイクル数の中央値は、全体集団の D 群（9.0 サイクル）と比較して日本人集団の D 群（25.0 サイクル）で長かった。以上の結果から、全体集団と比べて日本人集団では、より多くの全投薬量が長期間で投薬されたと結論付けられる。一方、プラセボ群におけるデュルバルマブのプラセボの実際の投与期間の中央値及び投与サイクル数の中央値は、日本人集団でそれぞれ 40.0 週及び 10.0 サイクル、全体集団でそれぞれ 35.9 週及び 9.0 サイクルであり、集団間の差はほとんど見られなかった。

なお、全体集団の全般的な曝露状況の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.1 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.1.2 項を参照のこと。

表 12　　曝露状況（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

		D		Placebo	
		D (N =19)	Treme (Placebo) (N =19)	D (Placebo) (N =31)	Treme (Placebo) (N =31)
Number of infusions received	n	19	19	31	31
	Mean	15.5	3.7	13.5	3.6
	SD	10.88	0.73	10.05	0.84
	Median	25.0	4.0	10.0	4.0
	Min	1	1	1	1
	Max	26	4	26	4
Total treatment duration (weeks) [a]	n	19	19	31	31
	Mean	64.1	16.0	56.3	15.8
	SD	43.69	4.05	40.55	4.12
	Median	100.1	16.0	40.0	16.0
	Min	4	4	4	4
	Max	108	25	107	24
	Total treatment years	23.3	5.8	33.4	9.4
Actual treatment duration (weeks) [b]	n	19	19	31	31
	Mean	62.5	15.1	54.4	14.7
	SD	43.78	2.99	40.19	3.41
	Median	100.1	16.0	40.0	16.0
	Min	4	4	4	4
	Max	104	17	104	17
	Total treatment years	22.8	5.5	32.3	8.7
Number of cycles received	n	19	19	31	31
	Mean	15.5	3.7	13.5	3.6
	SD	10.88	0.73	10.05	0.84
	Median	25.0	4.0	10.0	4.0
	Min	1	1	1	1
	Max	26	4	26	4

表 12 曝露状況（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

		D		Placebo	
		D (N =19)	Treme (Placebo) (N =19)	D (Placebo) (N =31)	Treme (Placebo) (N =31)
Number of cycles received n (%) [c]	≥ 1	19 (100.0)	19 (100.0)	31 (100.0)	31 (100.0)
	≥ 2	18 (94.7)	18 (94.7)	30 (96.8)	30 (96.8)
	≥ 3	18 (94.7)	18 (94.7)	26 (83.9)	26 (83.9)
	≥ 4	16 (84.2)	16 (84.2)	26 (83.9)	26 (83.9)
	≥ 5	15 (78.9)	0	22 (71.0)	0
	≥ 6	13 (68.4)	0	21 (67.7)	0
	≥ 7	11 (57.9)	0	20 (64.5)	0
	≥ 8	10 (52.6)	0	19 (61.3)	0
	≥ 12	10 (52.6)	0	13 (41.9)	0
	≥ 18	10 (52.6)	0	13 (41.9)	0
	≥ 24	10 (52.6)	0	11 (35.5)	0
	≥ 26	5 (26.3)	0	8 (25.8)	0

[a] Total treatment duration is defined as the number of days from first dose date of study drug to the earliest of "last dose date of study drug + 27 days" or death date or DCO (divided by 7 to convert to weeks).

[b] Actual treatment duration is defined as total treatment duration excluding total duration of dose interruptions and cycle delays.

[c] Rows are cumulative and patients are included if they have taken treatment up to and including that number of cycles. Percentages are based on n (= Number of patients who received at least one dose of the molecule).

Tremelimumab placebo was only taken for 4 cycles and was dropped after the 600th patient, due to clinical study protocol v4 update to increase recruitment in durvalumab and placebo arms only.

Max: maximum; Min: minimum; N: number of patients in treatment group; n: number of patients included in analysis; SD: standard deviation; Treme: tremelimumab

Source: Table 14.3.1.1.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.2 ADRIATIC 試験における日本人集団の有害事象の評価

2.5.5.2.1 分類別の全ての有害事象の要約

大部分の日本人患者（D 群 17 例［89.5%］、プラセボ群 29 例［93.5%］）で有害事象が見られ、その発現割合は投与群間で概ね同様であった（表 13）。治験薬に関連すると判断された有害事象は、D 群で 11 例（57.9%）、プラセボ群で 22 例（71.0%）に見られ、その発現割合はプラセボ群と比較して D 群で数値的に低かった（2.5.5.2.3 項参照）。

多くの有害事象は非重篤であり、重症度は低かった（CTCAE の最大 Grade 1 又は 2）。重篤な有害事象及び CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は投与群間で概ね同様であった。D 群で見られた全ての CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象は、治験薬に関連しないと判断された。

死亡に至った有害事象は見られなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、D 群で 4 例（21.1%）、プラセボ群で 3 例（9.7%）に見られ、その発現割合はプラセボ群と比較して D 群で高かった。いずれの投与群においても治験

薬の投与中止に至った有害事象の多く（D 群 3/4 例、プラセボ群 3/3 例）が治験薬に関連すると判断された。

日本人集団と全体集団の比較

分類別の有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団間で概ね同様であり、両集団間で安全性の懸念となる明らかな差は見られなかった。

なお、全体集団の分類別の有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.1 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1 項を参照のこと。

表 13 有害事象の概要（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

AE category	Number (%) of Japanese patients [a]	
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
Any AE	17 (89.5)	29 (93.5)
Any AE possibly related to any study treatment [b]	11 (57.9)	22 (71.0)
Any AE of any CTCAE Grade 3 or 4	4 (21.1)	6 (19.4)
Any AE of any CTCAE Grade 3 or 4, possibly related to any study treatment [b]	0	3 (9.7)
Any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	4 (21.1)	6 (19.4)
Any AE possibly related to any study treatment, with a maximum CTCAE Grade 3 or 4 [b,c]	0	3 (9.7)
Any AE with outcome = death	0	0
Any AE with outcome = death, possibly related to any study treatment [b]	0	0
Any SAE (including events with outcome = death)	5 (26.3)	7 (22.6)
Any SAE (including events with outcome = death), possibly related to any study treatment [b]	2 (10.5)	4 (12.9)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	4 (21.1)	3 (9.7)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment, possibly related to any study treatment [b]	3 (15.8)	3 (9.7)
Any AE leading to dose interruption [d]	6 (31.6)	11 (35.5)

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

[b] As assessed by the investigator. AEs are counted as related if related to any treatment (durvalumab or placebo) or missing response for any component.

[c] Possibly related to treatment and further identified as maximum CTCAE Grade 3 or 4.

[d] AEs on the AE eCRF form with Action taken = ‘Drug interrupted’. Note that a drug interruption can either be a cycle delay beyond the protocol-specified window or an infusion interruption.

Patients who had an AE leading to discontinuation of treatment post the DCO, were reset to the action taken at the DCO using the dosing information.

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 90 days following the date of last dose of treatment or up to the date of initiation of the first subsequent systemic anti-cancer therapy (whichever occurred first).

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

CTCAE version 4.03; MedDRA version 26.1.

AE: adverse event; eCRF: electronic case report form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE: serious adverse event

Source: Table 14.3.2.1.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.2 比較的よく見られる有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で発現割合が 20%以上であった有害事象は、放射線肺臓炎（D 群 8 例［42.1%］、プラセボ群 12 例［38.7%］、以下同順）、便秘（5 例［26.3%］、6 例［19.4%］）、食欲減退（4 例［21.1%］、5 例［16.1%］）及び甲状腺機能低下症（4 例［21.1%］、1 例［3.2%］）であった（表 14）。

プラセボ群と比較して D 群で発現割合が高かった有害事象（差が 10%超の基本語）は、甲状腺機能低下症（D 群 4 例［21.1%］、プラセボ群 1 例［3.2%］、以下同順）、湿疹（3 例［15.8%］、1 例［3.2%］）、不眠症（3 例［15.8%］、1 例［3.2%］）、帯状疱疹（2 例［10.5%］、0 例）及び頻尿（2 例［10.5%］、0 例）であった。

日本人集団と全体集団の比較

D 群において全体集団と比較して日本人集団で発現割合が高かった有害事象（差が 15%以上）は、放射線肺臓炎及び便秘（全体集団：それぞれ 22.9%及び 10.3%）であったが、いずれも投与群間で大きな差は見られなかった。D 群において日本人集団で見られた放射線肺臓炎及び便秘はいずれも非重篤であり、重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

なお、全体集団の比較的よく見られる有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.2 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

表 14 比較的よく見られた基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、いずれかの投与群で発現割合 10%以上、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of Japanese patients [a]	
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
Patients with any AE	17 (89.5)	29 (93.5)
放射線肺臓炎	8 (42.1)	12 (38.7)
便秘	5 (26.3)	6 (19.4)
食欲減退	4 (21.1)	5 (16.1)
甲状腺機能低下症	4 (21.1)	1 (3.2)
関節痛	3 (15.8)	5 (16.1)
下痢	3 (15.8)	5 (16.1)
湿疹	3 (15.8)	1 (3.2)
不眠症	3 (15.8)	1 (3.2)
帯状疱疹	2 (10.5)	0
肺炎	2 (10.5)	4 (12.9)
肺臓炎	2 (10.5)	2 (6.5)
頻尿	2 (10.5)	0
そう痒症	2 (10.5)	5 (16.1)
発熱	2 (10.5)	3 (9.7)
皮膚乾燥	1 (5.3)	4 (12.9)
発疹	1 (5.3)	5 (16.1)
背部痛	0	5 (16.1)

表 14 比較的よく見られた基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、いずれかの投与群で発現割合 10%以上、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of Japanese patients [a]	
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
疲労	0	4 (12.9)
倦怠感	0	4 (12.9)
悪心	0	4 (12.9)
嘔吐	0	4 (12.9)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term in D group, then placebo group.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term.
Patients with more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

Most common is defined as a total frequency of ≥ 10% of all AEs in any treatment group.

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 90 days following the date of last dose of treatment or up to the date of initiation of the first subsequent systemic anti-cancer therapy (whichever occurred first).

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 26.1.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Source: Table 14.3.2.5.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.3 治験薬に関連すると判断された有害事象

日本人集団のいずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった治験薬に関連すると判断された有害事象は、甲状腺機能低下症（D 群 4 例［21.1%］、プラセボ群 1 例［3.2%］、以下同順）、食欲減退（3 例［15.8%］、4 例［12.9%］）、肺臓炎（2 例［10.5%］、2 例［6.5%］）、下痢（2 例［10.5%］、1 例［3.2%］）及び発熱（2 例［10.5%］、0 例）であった（表 15）。

日本人集団のいずれかの投与群で 2 例以上に見られた治験薬に関連すると判断された有害事象のうち、プラセボ群と比較して D 群で発現割合が高かった事象（差が 10%超の基本語）は、甲状腺機能低下症（D 群 4 例［21.1%］、プラセボ群 1 例［3.2%］）であった。

プラセボ群において比較的多くの治験薬に関連すると判断された有害事象（22 例［71.0%］）が見られた。そのうち、発現割合が 10%以上であった事象は食欲減退（4 例［12.9%］）のみであり、また CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は肺臓炎、イレウス、リパーゼ増加及び放射線肺臓炎（各 1 例）であった（第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.3.2.9.2.J 参照）。以上のことから、プラセボ群における治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は高かったものの、特別な傾向は認められなかった。

日本人集団と全体集団の比較

D 群及びプラセボ群の治験薬に関連すると判断された有害事象において、全体集団と比較して日本人集団で発現割合が 10%以上高い事象は見られなかった。

なお、全体集団の治験薬に関連すると判断された有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.2.1 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.1 項を参照のこと。

表 15 比較的よく見られた基本語別の治験薬に関連すると判断された有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、いずれかの投与群で 2 例以上、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of Japanese patients [a]	
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
Patients with any AE possibly related to any study treatment [b]	11 (57.9)	22 (71.0)
甲状腺機能低下症	4 (21.1)	1 (3.2)
食欲減退	3 (15.8)	4 (12.9)
肺臓炎	2 (10.5)	2 (6.5)
下痢	2 (10.5)	1 (3.2)
発熱	2 (10.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.3)	2 (6.5)
そう痒症	1 (5.3)	3 (9.7)
発疹	1 (5.3)	3 (9.7)
疲労	0	3 (9.7)
放射線肺臓炎	0	3 (9.7)
皮膚乾燥	0	2 (6.5)
関節痛	0	2 (6.5)
筋肉痛	0	2 (6.5)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term in D group, then placebo group.

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

Patients with multiple events possibly related to treatment are counted only once in that 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 90 days following the date of last dose of treatment or up to the date of initiation of the first subsequent systemic anti-cancer therapy (whichever occurred first).

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 26.1.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Source: Table 14.3.2.6.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.4 CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象

CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象は、D 群で 4 例（21.1%）、プラセボ群で 6 例（19.4%）に見られ、その発現割合は D 群とプラセボ群で同様であった（表 16）。

日本人集団の D 群で 2 例以上に発現した CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。プラセボ群で 2 例以上に発現した CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象は、肺炎（2 例［6.5%］）であった。なお、肺炎は D 群で 1 例（5.3%）に見られた。D 群で見られた CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象は、いずれも治験薬に関連しないと判断された（第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.3.2.9.2.J 参照）。

日本人集団と全体集団の比較

CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団（D 群 24.4%、プラセボ群 24.2%）で同様であった。

なお、全体集団の CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.3 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.2.1 項を参照のこと。

表 16 CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 であった基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of Japanese patients [a]	
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
Patients with any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	4 (21.1)	6 (19.4)
気管支炎	1 (5.3)	0
脳卒中	1 (5.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (5.3)	0
下痢	1 (5.3)	0
肺炎	1 (5.3)	2 (6.5)
アルコール性肝疾患	0	1 (3.2)
胆嚢炎	0	1 (3.2)
肝機能異常	0	1 (3.2)
低ナトリウム血症	0	1 (3.2)
イレウス	0	1 (3.2)
リパーゼ増加	0	1 (3.2)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (3.2)
肺臓炎	0	1 (3.2)
放射線肺臓炎	0	1 (3.2)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of preferred term in D group, then placebo group.

Maximum CTCAE Grade of 3 or 4 is derived separately for system organ class and preferred term, and excludes patients who experienced Grade 3 or 4 events with a Grade 5 event in the same preferred term.

Patients with multiple events in the same preferred term are counted only once in that preferred term. Patients with more than one preferred term are counted once in each of those preferred terms.

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 90 days following the date of last dose of treatment or up to the date of initiation of the first subsequent systemic anti-cancer therapy (whichever occurred first).

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

CTCAE version 4.03; MedDRA version 26.1.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Source: Table 14.3.2.1.J and Table 14.3.2.8.2.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.5 死亡及び死亡に至った有害事象

死亡

全体として、日本人集団における死亡の発現割合は、プラセボ群（16 例［51.6%］）と比較してD 群（6 例［31.6%］）で数値的に低く（表 17）、全体集団（D 群 43.6%、プラセボ群 54.9%）と同様であった。

いずれの投与群においても大部分の死亡例（D 群 5/6 例、プラセボ群 15/16 例）は、治験責任（分担）医師により原疾患の進行によるものと判断された。

表 17 死亡の概要（ADRIATIC 試験の日本人集団、FAS）

Category	Number (%) of Japanese patients	
	D (N =19)	Placebo (N = 31)
Total number of deaths	6 (31.6)	16 (51.6)
Death related to disease under investigation only [a]	5 (26.3)	15 (48.4)
Death related to disease under investigation [a] and a AE with outcome of death	0	0
AE with outcome of death only	0	0
Death after end of safety follow up period and not due to AE or disease under investigation [b]	1 (5.3)	1 (3.2)

[a] Death related to disease under investigation is determined by the investigator.

[b] Death not due to disease progression or a treatment-emergent adverse event.

Main categories are mutually exclusive, patients are only reported in one category.
Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).
MedDRA version 26.1.
AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
Source: Table 14.3.3.1.1.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

死亡に至った有害事象

日本人集団において、死亡に至った有害事象は見られなかった。

なお、全体集団の死亡及び死亡に至った有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.1 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.3 項を参照のこと。

2.5.5.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、D 群で 5 例（26.3%）、プラセボ群で 7 例（22.6%）に見られ、その発現割合はD 群とプラセボ群で同様であった（表 18）。

D 群では 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。プラセボ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎、放射線肺臓炎及び肺臓炎（各 2 例［6.5%］）であり、これらの重篤な有害事象のうち、肺炎が D 群で 1 例（5.3%）に見られた。D 群で見られた治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象は、自己免疫性脳炎及び間質性肺疾患（各 1 例）であった（第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.3.4.1.2.J 参照）。

日本人集団と全体集団の比較

重篤な有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団（D 群 29.8%、プラセボ群 24.2%）で同様であった。

なお、全体集団の重篤な有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.2 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

表 18 重篤な有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of Japanese patients [a]	
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
Patients with any SAE	5 (26.3)	7 (22.6)
肺炎	1 (5.3)	2 (6.5)
気管支炎	1 (5.3)	0
脳卒中	1 (5.3)	0
自己免疫性脳炎	1 (5.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (5.3)	0
間質性肺疾患	1 (5.3)	0
放射線肺臓炎	0	2 (6.5)
肺臓炎	0	2 (6.5)
イレウス	0	1 (3.2)
胆嚢炎	0	1 (3.2)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (3.2)

[a] Number (%) of patients with SAEs, sorted in decreasing frequency of preferred term in D group, then placebo group.

Patients with multiple SAEs are counted once for each 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 90 days following the date of last dose of treatment or up to the date of initiation of the first subsequent systemic anti-cancer therapy (whichever occurred first).

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 26.1.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAE: serious adverse event

Source: Table 14.3.4.1.1.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.7 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、D 群で 4 例（21.1%）、プラセボ群で 3 例（9.7%）に見られ、その発現割合はプラセボ群と比較して D 群で数値的に高かった（表 19）。

いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。D 群における治験薬の投与中止に至った有害事象は、CTCAE Grade 1 又は 2 であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.3.5.2.1 参照）。D 群で見られた治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との関連があると判断された事象は、自己免疫性脳炎、間質性肺疾患、肺臓炎（各 1 例）あった（第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output Table 14.3.5.1.2.J 参照）。

日本人集団と全体集団の比較

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団（D 群 16.4%、プラセボ群 10.6%）で同様であった。

なお、全体集団の治験薬の投与中止に至った有害事象の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.3 項及び臨床的安全性の概要 2.7.4.2.1.5 項を参照のこと。

表 19 治験薬の投与中止に至った有害事象（ADRIATIC 試験の日本人集団、安全性解析対象集団）

Preferred term	Number (%) of Japanese patients [a]	
	D (N = 19)	Placebo (N = 31)
Patients with any AE leading to discontinuation [b]	4 (21.1)	3 (9.7)
放射線肺臓炎	1 (5.3)	1 (3.2)
肺臓炎	1 (5.3)	1 (3.2)
間質性肺疾患	1 (5.3)	0
自己免疫性脳炎	1 (5.3)	0
筋肉痛	0	1 (3.2)

[a] Number (%) of patients with AEs leading to discontinuation of treatment, sorted in decreasing frequency of preferred term in D group, then placebo group.

[b] Action taken of any treatment permanently stopped.

Patients with multiple AEs leading to discontinuation of treatment are counted once for each 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 90 days following the date of last dose of treatment or up to the date of initiation of the first subsequent systemic anti-cancer therapy (whichever occurred first).

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N).

MedDRA version 26.1.

AE: adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Source: Table 14.3.5.1.1.J, ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.2.8 その他の安全性評価項目

日本人集団におけるその他の主な安全性評価項目の結果については、表 20 を参照のこと。

表 20 日本人集団におけるその他の主な安全性評価項目の結果一覧

項目	第 5 部 5.3.5.3 項 ADRIATIC Japanese population output
治験薬に関連すると判断された CTCAE Grade 3 以上の有害事象	Table 14.3.2.9.1.J
治験薬に関連すると判断された死亡に至った有害事象	Table 14.3.3.1.4.J
治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象	Table 14.3.4.1.2.J
治験薬に関連すると判断された治験薬の投与中止に至った有害事象	Table 14.3.5.1.2.J
免疫介在性の有害事象	Table 14.3.6.4.3.A.J
肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象）	Table 14.3.8.1.1.J

Source: ADRIATIC Japanese population output, Module 5.3.5.3.

2.5.5.3　日本人集団における安全性の結論

- ADRIATIC 試験の OS-IA1 / PFS-IA の DCO 時点で、D 群におけるデュルバルマブの実際の投与期間の中央値は、全体集団と比較して日本人集団（安全性解析対象集団）で長かった。
- 日本人集団の分類別の有害事象の発現割合は、全体集団と概ね同様であった。日本人集団の D 群において、放射線肺臓炎及び便秘の発現割合は、全体集団と比べて高かったが、投与群間で大きな差は見られなかった。日本人集団におけるこれらの事象は、いずれも非重篤であり、重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。
- 日本人集団における CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、D 群とプラセボ群で同様であり、全体集団の結果と同様であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して D 群で数値的に高かったが、全体集団の結果と同様であった。
- 日本人集団において、死亡に至った有害事象は見られなかった。
- 日本人集団の D 群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象はなく、治験薬の投与中止に至った全ての有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。
- ADRIATIC 試験におけるデュルバルマブ単剤療法の安全性データは、良好な忍容性を示し、毒性管理ガイドラインにより管理可能であった。また、既知の安全性プロファイルと比べて、日本人の LS-SCLC 患者におけるデュルバルマブ単剤療法による新たな安全性所見は認められなかったことから、日本人患者特有の新たな安全性の懸念は特定されなかった。

2.5.6　日本人集団におけるベネフィットとリスクに関する結論

臨床に関する概括評価の本体の 2.5.6 項の各項に下記を追加する。

白金製剤を含む根治的 cCRT 施行後に進行が認められていない日本人の LS-SCLC 患者における、地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法のベネフィット・リスクプロファイルについて、ADRIATIC 試験の OS-IA1 / PFS-IA における日本人集団の有効性及び安全性データを評価し、更にそれらを全体集団の結果と比較することにより検討した。日本人集団におけるベネフィットとリスクに関する結論を列挙する。

- LS-SCLC 患者に対する cCRT の奏効率は高いものの、ほとんどの患者で最終的に病勢進行が認められ、依然として LS-SCLC 患者の長期予後は不良である。根治的 cCRT を完遂した LS-SCLC 患者でも、長期にわたる病勢コントロールが得られる患者は限定的である。したがって、LS-SCLC に対する初期治療後の病勢進行を抑制し、PFS を延長し、更に OS を延長する新規治療薬に対する医療上のアンメットニーズは極めて高い。
- デュルバルマブの薬物動態に明確な国内外差は認められない（臨床に関する概括評価の本体 2.5.3.1 項参照）。
- ADRIATIC 試験における日本人集団の主な有効性の結果及び全体集団との比較結果から、日本人集団におけるデュルバルマブ単剤療法の有効性に全体集団と比べて明確に異なる傾向は見られなかった。したがって、全体集団で示されたデュルバルマブ単剤療法

のベネフィットが日本人集団でも期待できると考えた。以上のことから、地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法は、cCRT 施行後に進行が認められていない日本人の LS-SCLC 患者においても重要な医療上のアンメットニーズを満たすことができると考えられた。

- ADRIATIC 試験における日本人集団の主な安全性の結果から、cCRT 施行後に進行が認められていない日本人の LS-SCLC 患者における地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法は、良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは管理可能であった。日本人集団のデュルバルマブ単剤療法において、放射線肺臓炎及び便秘の発現割合は、全体集団と比べて高かったが、投与群間で大きな差は見られなかった。日本人集団におけるこれらの事象は、いずれも非重篤であり、重症度は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。したがって、安全性の懸念となる安全性プロファイルの明確な国内外差は認められず、日本人患者特有の安全性の懸念や新たな安全性上のリスクは特定されなかった。
- ADRIATIC 試験の日本人の LS-SCLC 患者から得られた安全性及び有効性の成績は、全体集団の成績と概ね類似しており、cCRT 施行後に進行が認められていない日本人の LS-SCLC 患者における地固め療法としてのデュルバルマブ単剤療法は、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

2.5.7 参考文献

Arriagada et al 2002

Arriagada R, Le Chevalier T, Rivière A, Chomy P, Monnet I, Bardet E, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. Ann Oncol. 2002;13(5):748-54.

Aupérin et al 1999

Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med. 1999;341(7):476-84.

Bogart et al 2023

Bogart J, Wang X, Masters G, Gao J, Komaki R, Gaspar LE, et al. High-Dose Once-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: CALGB 30610 (Alliance)/RTOG 0538. J Clin Oncol. 2023;41(13):2394-402.

Dingemans et al 2021

Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(7): 839-53.

Faivre-Finn et al 2017

Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(8):1116-25.

Fukuoka et al 1991

Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1991;83(12):855-61.

Hanna et al 2006

Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(13):2038-43.

NCCN 2024

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 3.2024.

Niell et al 2005

Niell HB, Herndon JE 2nd, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, et al. Cancer and Leukemia Group. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. J Clin Oncol. 2005;23(16):3752-9.

Noda et al 2002

Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):85-91.

Rossi et al 2010

Rossi A, Garassino MC, Cinquini M, Sburlati P, Di Maio M, Farina G, et al. Maintenance or consolidation therapy in small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2010;70(2):119-28.

Rossi et al 2012

Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol. 2012;30(14):1692-8.

Roth et al 1992

Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1992;10(2):282-91.

Rudin et al 2021

Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):3.

Sabari et al 2017

Sabari JK, Lok BH, Laird JH, Poirier JT, Rudin CM. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(9): 549-61.

Schmittel et al 2006

Schmittel A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, Martus P, Schulze K, Hortig P, et al. A randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2006;17(4):663-7.

Shioyama et al 2018

Shioyama Y, Onishi H, Takayama K, Matsuo Y, Takeda A, Yamashita H, et al. Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group (JRS-SBRTSG). Clinical Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Stage I Small-Cell Lung Cancer: Analysis of a Subset of the Japanese Radiological Society Multi-Institutional SBRT Study Group Database. Technol Cancer Res Treat. 2018;17:1533033818783904.

Verma et al 2017a

Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Gajjar SR, Shah C, Zhen W, et al. Multi-Institutional Experience of Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Stage I Small Cell Lung Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;97(2):362-71.

Verma et al 2017b

Verma V, Simone CB 2nd, Allen PK, Lin SH. Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for T1-T2N0 Small Cell Carcinoma According to Addition of Chemotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: A Multicenter Analysis. Clin Lung Cancer. 2017;18(6):675-81.

Walls et al 2024

Walls GM, Mistry H, Barlesi F, Bezjak A, Pechoux CL, O'Brien M, et al. Long-Term Outcomes After Concurrent Once- or Twice-Daily Chemoradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer: A Brief Report From the CONVERT Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024:S0360-3016(24)00382-1.

国立がん研究センター 2022

国立がん研究センターがん情報サービス がん統計
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/12_lung.html. Accessed 12 July 2024.

厚生労働省 2020

厚生労働省 令和 2 年患者調査 https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/. Accessed 12 July 2024.

日本肺癌学会 2023

日本肺癌学会 肺癌診療ガイドライン 2023 年版
https://www.haigan.gr.jp/guideline/2023/1/3/230103000000.html. Accessed 12 July 2024.

がん研究振興財団 2023

公益財団法人がん研究振興財団 がんの統計 2023
https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/2023_jp.html. Accessed 12 July 2024.