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]

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
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 4
併合集団の表記 5
本概要で参照した試験 6
2.7.1.1　背景及び概観 8
2.7.1.1.1　緒言 8
2.7.1.1.2　製剤の開発 8
2.7.1.1.2.1　デュルバルマブ 8
2.7.1.1.3　生物薬剤学試験 8
2.7.1.1.4　分析法 8
2.7.1.1.4.1　デュルバルマブの原薬及び製剤の分析法 8
2.7.1.1.4.2　デュルバルマブの生体試料分析法 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 13
2.7.1.2.1　臨床試験の一覧表 13
2.7.1.2.2　個々の試験の説明 13
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.1.4　付録 13
2.7.1.4.1　生物薬剤学試験の概要 13
2.7.1.4.2　臨床試験で使用した製剤ロット 13
2.7.1.4.3　生体試料分析法の概要 14
2.7.1.4.3.1　臨床試験でデュルバルマブ濃度の測定に用いた生体試料分析法 14
2.7.1.4.3.2　ADA 及び nAB の分析法のライフサイクルの管理 23

表目次

表 1　臨床試験の要約 6
表 2　ADRIATIC 試験で用いたデュルバルマブの生体試料分析法 9
表 3　ADRIATIC 試験における血清中デュルバルマブ濃度の分析法パラメータの要約（[redacted] 社） 9
表 4　ADRIATIC 試験における血清中デュルバルマブ濃度の分析法パラメータの要約（[redacted] 社［[redacted]］） 9
表 5　ADRIATIC 試験における抗デュルバルマブ抗体の分析法パラメータの要約（[redacted] 社） 10

表 6　ADRIATIC 試験における抗デュルバルマブ抗体の分析法パラメータの要約（[redacted]社［[redacted]］）..... 11
表 7　ADRIATIC 試験における抗デュルバルマブ nAB の分析法パラメータの要約（[redacted]社）..... 12
表 8　ADRIATIC 試験における抗デュルバルマブ nAB の分析法パラメータの要約（[redacted]社［[redacted]］）..... 12
表 9　ADRIATIC 試験で用いたデュルバルマブのロット番号 13
表 10　デュルバルマブ濃度を測定するために用いた生体試料分析法のライフサイクルに関する情報..... 14
表 11　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted]社、方法 BAL-17-078-230）..... 15
表 12　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted]社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032）..... 18
表 13　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約（[redacted]社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032、主要なバリデーション）..... 21
表 14　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約（[redacted]社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032、補遺 1）..... 22
表 15　抗デュルバルマブ抗体の分析法パラメータの要約 24
表 16　抗デュルバルマブ nAB の分析法パラメータの要約..... 27

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
MEDI4736	durvalumab：デュルバルマブの開発コード名
nAB	neutralizing antibody：中和抗体
PD-L1	programmed cell death ligand-1：プログラム細胞死リガンド 1

併合集団の表記

本概要では、個々の製剤に言及する場合は「デュルバルマブ」という用語を用いる。併合集団に言及する場合は以下の表記を用いる。

併合集団	表記
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

IV：静脈内、Q2W：2 週毎、Q4W：4 週毎

本概要で参照した試験

本概要で参照した臨床試験を以下に示す。

表 1　　臨床試験の要約

Study number and name	Study title	Data cut-off	D Pan-tumor Pool (N = 4642)
Pivotal study			
D933QC00001 **ADRIATIC**	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international study of durvalumab or durvalumab and tremelimumab as consolidation treatment for patients with limited stage small-cell lung cancer who have not progressed following concurrent chemoradiation therapy	15 Jan 2024	Durvalumab 1500 mg Q4W (N = 262)
Supportive studies			
CD-ON-MEDI4736-1108 **Study 1108**	A Phase I/II study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI4736 in subjects with advanced solid tumors	[redacted] Oct 2017	Durvalumab 10 mg/kg Q2W and 20 mg/kg Q4W (N = 1001)
D4190C00002 **Japan Study 02**	A Phase I, open-label, multicenter study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI4736 in patients with advanced solid tumors	[redacted] 20[redacted]	Durvalumab 10 mg/kg Q2W and 20 mg/kg Q4W (N = 124)
D4191C00003 **ATLANTIC**	A Phase II, non-comparative, open-label, multicenter, international study of MEDI4736, in patients with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB-IV) who have received at least 2 prior systemic treatment regimens including one platinum-based chemotherapy regimen	03 Jun 2016	Durvalumab 10 mg/kg Q2W (N = 444)
D4191C00004 **ARCTIC**	A Phase III, open-label, randomized, multicenter, international study of MEDI4736, given as monotherapy or in combination with tremelimumab, determined by PD-L1 expression, versus SoC in patients with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB-IV) who have received at least 2 prior systemic treatment regimens including one platinum-based chemotherapy regimen and do not have known EGFR-TK activating mutations or ALK rearrangements	09 Feb 2018	Durvalumab 10 mg/kg Q2W (N = 179)
D4191C00001 **PACIFIC**	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable NSCLC (Stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based, concurrent chemoradiation therapy	22 Mar 2018	Durvalumab 10 mg/kg Q2W (N = 475)
D419AC00001 **MYSTIC**	A Phase III randomized, open-label, multicenter, global study of MEDI4736 in combination with tremelimumab therapy or MEDI4736 monotherapy versus SoC platinum-based chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced or metastatic NSCLC	04 Oct 2018	Durvalumab 20 mg/kg Q4W (N = 369)

表 1　　臨床試験の要約

Study number and name	Study title	Data cut-off	D Pan-tumor Pool (N = 4642)
D4193C00001 **HAWK**	A Phase II, multicenter, single-arm, global study of MEDI4736 monotherapy in patients with recurrent or metastatic SCCHN	[redacted] Oct 2018	Durvalumab 10 mg/kg Q2W (N = 112)
D4193C00002 **EAGLE**	A Phase III randomized, open-label, multicenter, global study of MEDI4736 monotherapy and MEDI4736 in combination with tremelimumab versus SoC therapy in patients with recurrent or metastatic SCCHN	10 Sep 2018	Durvalumab 10 mg/kg Q2W (N = 237)
D4193C00003 **CONDOR**	A Phase II, randomized, open-label, multicenter, global study of MEDI4736 monotherapy, tremelimumab monotherapy, and MEDI4736 in combination with tremelimumab in patients with recurrent or metastatic SCCHN	[redacted] Aug 2018	Durvalumab 10 mg/kg Q2W (N = 65)
D419BC00001 **DANUBE**	A Phase III, randomized, open-label, controlled, multicenter, global study of first-line MEDI4736 (durvalumab) monotherapy and MEDI4736 (durvalumab) in combination with tremelimumab versus SoC in patients with unresectable stage IV urothelial cancer	27 Jan 2020	Durvalumab 1500 mg Q4W (N = 345)
D419LC00001 **KESTREL**	A Phase III randomized, open-label, multicenter, global study of MEDI4736 alone or in combination with tremelimumab versus SoC in the treatment of first-line recurrent or metastatic SCCHN patients	06 Jul 2020	Durvalumab 1500 mg Q4W (N = 202)
D4190C00022 **Study 22**	A study of safety, tolerability, and clinical activity of durvalumab and tremelimumab administered as monotherapy, or durvalumab in combination with tremelimumab or bevacizumab in subjects with advanced unresectable HCC	06 Nov 2020	Durvalumab 20 mg/kg Q4W and 1500 mg Q4W (N = 104)
D419CC00002 **HIMALAYA**	Randomized, open-label, multicenter, Phase III study of durvalumab and tremelimumab as first-line treatment in patients with advanced HCC	27 Aug 2021	Durvalumab 1500 mg Q4W (N = 388)
D419AC00002 **PEARL**	A Phase III randomized, open-label, multi-center study of durvalumab versus standard of care platinum-based chemotherapy as first line treatment in patients with PD-L1-high expression advanced non small-cell lung cancer (NSCLC)	27 Oct 2022	Durvalumab 20 mg/kg Q4W (N = 335)

ALK: anaplastic lymphoma kinase, EGFR-TK: epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase, HCC: hepatocellular carcinoma, NSCLC: non small cell lung cancer, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, SCCHN: squamous cell carcinoma of the head and neck, SoC: standard of care.

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　緒言

本概要では、本申請の評価資料である D933QC00001 試験（ADRIATIC 試験）に関する新たな生体試料分析の情報を要約する。本申請に用いた全ての試験の詳細を表 1 に示す。デュルバルマブの製剤開発及び臨床試験で使用した生体試料分析法は、D Pan-tumor 併合集団を構成する本申請を支持する試験のデータ評価に基づいて既に十分に特徴づけられており、これらのデータは、切除不能な肝細胞癌を効能又は効果とした製造販売承認申請（以下、承認申請、eCTD 受付番号：340201002）で提出した生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項に要約している。

2.7.1.1.2　製剤の開発

2.7.1.1.2.1　デュルバルマブ

ADRIATIC 試験では、デュルバルマブの製剤は、1 バイアルの溶液中にデュルバルマブ 500 mg を含有する、希釈後点滴静注用の単一バイアルとして提供された。

デュルバルマブの製剤開発については既提出の第 3 部 3.2.P.2.2 項（製剤）を、デュルバルマブの製造工程及び関連する製造工程の開発については既提出の第 3 部 3.2.P.2.3 項（製造工程の開発の経緯）を参照のこと。

既提出の第 3 部 3.2.P.2.3.3 項（製造工程の開発の経緯）に記載しているように、デュルバルマブの製剤の全ての製造工程について全体的な比較検証を行い、全ての工程の同等性／同質性が実証された。

2.7.1.1.3　生物薬剤学試験

デュルバルマブは静脈内投与のみに用いられるため、異なる製剤を用いた生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1.4　分析法

2.7.1.1.4.1　デュルバルマブの原薬及び製剤の分析法

デュルバルマブの原薬の分析法については既提出の第 3 部 3.2.S.4.2 項（原薬の試験方法）を、デュルバルマブの製剤の分析法については既提出の第 3 部 3.2.P.5.2 項（製剤の試験方法）を参照のこと。

2.7.1.1.4.2　デュルバルマブの生体試料分析法

ADRIATIC 試験における血清中デュルバルマブ濃度の測定、ヒト血清中デュルバルマブに対する ADA 及び nAB の検出に用いた生体試料分析法一覧を表 2 に示す。D Pan-tumor 併合集団を構成するその他の試験で用いたそれらの生体試料分析法については、切除不能な肝細胞癌を効能又は効果とした承認申請（eCTD 受付番号：340201002）で提出した生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

血清中デュルバルマブ濃度（表 3 及び表 4）、ADA（表 5 及び表 6）及び nAB（表 7 及び表 8）の分析法パラメータを以下の表に示す。

ADRIATIC 試験で用いた血清中デュルバルマブ濃度の分析法 BAL-17-078-230（[redacted] 社）及び ICSH 16-032（[redacted] 社［[redacted]］）の性能特性の要約を付録（それぞれ表 11 及び表 12）に示す。

ADA 及び nAB の分析法のライフサイクルの管理に関する情報を付録（それぞれ表 15 及び表 16）に示す。

表 2　　ADRIATIC 試験で用いたデュルバルマブの生体試料分析法

Drug product	Measurement	Laboratory	Validation report	Method number
Durvalumab	Concentration	[redacted]	BAL-17-078-230-REP	BAL-17-078-230
		[redacted]	8359-995	ICSH 16-032
	ADA	[redacted]	RAVC2	ICDIM 166
		[redacted]	8387-613	ICSH 18-043
	nAB	[redacted]	RJRG2	ICDIM 324
		[redacted]	8387-615	ICSH 18-044

表 3　　ADRIATIC 試験における血清中デュルバルマブ濃度の分析法パラメータの要約（[redacted] 社）

Method number	BAL-17-078-230
Report number	**BAL-17-078-230-REP**
LLOQ (ng/mL)	50.00
Range (ng/mL)	50.00 to 3200.00
Inter-assay %RE range	-9.0 to 2.6
Inter-assay %CV range	5.7 to 8.6
Intra-assay %RE range	-20.1 to 12.7
Intra-assay %CV range	1.2 to 8.0

See Appendix Table 11 for additional method information.
CV: coefficient of variation, LLOQ: lower limit of quantification, RE: relative error.

表 4　　ADRIATIC 試験における血清中デュルバルマブ濃度の分析法パラメータの要約（[redacted] 社［[redacted]］）

Method number	ICSH 16-032
Report number	**8359-995**
LLOQ (ng/mL)	50.00
Range (ng/mL)	50.00 to 3200.00
Inter-assay %RE range	-0.6 to 8.2
Inter-assay %CV range	6.6 to 11.5
Intra-assay %RE range	-14.3 to 19.5
Intra-assay %CV range	1.7 to 11.4

See Appendix Table 12 for additional method information.
CV: coefficient of variation, LLOQ: lower limit of quantification, RE: relative error.

表 5　ADRIATIC 試験における抗デュルバルマブ抗体の分析法パラメータの要約（[redacted]社）

Method number	ICDIM 166
Screening assay cut point [a]	1.59
Screening assay false-positive rate (%)	5
Assay LOD (ng/mL) [b]	8.22
Assay detectable range (ng/mL)	8.22 to 100000
Assay drug tolerance	Assay can detect ≥ 82.3 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab [c]
Inter-assay precision (%CV)	15.6 to 27.0 [d]
Intra-assay precision (%CV)	1.94 to 3.80
Confirmatory assay cut point (% inhibition) [e]	29.4
Confirmatory assay false-positive rate (%)	0.1
Validation report number	See Module 5.3.1.4 Main Validation: RAVC2 Addendum 1: RAVC4
Synopsis of amendment history	Addendum 1: Additional Stability

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

[b] Represents screening assay sensitivity.

[c] Additional drug tolerance evaluation was performed at the AstraZeneca South San Francisco bioanalytical laboratory. According to the report G-IM-0143, the assay can detect ≥ 100 ng/mL positive control in the presence of ≤ 161 µg/mL of durvalumab (≤ 182 µg/mL in the screening tier).

[d] The overall precision of the raw response for each positive control level (high positive control, low positive control), and re-adjusted low positive control was ≤ 23.0% and met the target criterion of ≤ 25.0%. The overall precision of the raw response for negative control was 27.0%, which was greater than the target criterion of ≤ 25.0%. High negative control response was observed in 2 runs. The runs were performed on the same day and met the final acceptance criteria of cut point factor (1.59 signal to background ratio) < low positive control SN. All other runs demonstrated comparable negative control response; therefore, overall precision of the raw response for negative control was found to be acceptable.

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

CV: coefficient of variation, LOD: limit of detection, RLU: relative light unit, SN: signal-to-noise.

表 6　ADRIATIC 試験における抗デュルバルマブ抗体の分析法パラメータの要約（[redacted] 社［[redacted]］）

Method number	ICSH 18-043
Screening assay cut point [a]	1.21
Screening assay false-positive rate (%)	5
Assay LOD (ng/mL) [b]	5.07
Assay detectable range (ng/mL)	5.07 to 500000
Assay drug tolerance	Assay can detect ≥ 15 ng/mL positive control in the presence of ≤ 500 µg/mL of durvalumab
Inter-assay precision (%CV)	2.3 to 9.9
Intra-assay precision (%CV)	0.8 to 2.7
Confirmatory assay cut point (% inhibition) [c]	26.5
Confirmatory assay false-positive rate (%)	1
Validation report number	See Module 5.3.1.4 Main Validation: 8387-613 Addendum 1: 8387-613 Addendum 1 Addendum 2: 8387-613 Addendum 2 Amendment 1: 8387-613 Amended Final Report 1
Synopsis of amendment history	Addendum 1: Cross-validation Addendum 2: Additional Selectivity Amendment 1: Lab and Method Information Updates

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

[b] Represents screening assay sensitivity.

[c] Confirmatory cut point was established for each disease state matrix by statistical analysis of the percent inhibition levels of the responses of individual naïve samples from patients with cancer tested, both with and without drug.

CV: coefficient of variation, LOD: limit of detection, RLU: relative light unit, SN: signal-to-noise.

注：[redacted] 社（[redacted]）でバリデートされた ADA 分析法（ICSH 18-043［表 6］）は、[redacted] 社（ICDIM 166［表 5］）と同様のブリッジングアッセイとしてフォーマットされているが、drug tolerance を高めるために試料の前処理が追加されている。[redacted] 社（[redacted]）の分析法では、最初に試料中の抗デュルバルマブ抗体を酸解離させ、次に drug tolerance を高めるためにアフィニティキャプチャーにより試料中の過剰な遊離薬物を除去する。2 回目の酸溶出後、試料をビオチン標識された MEDI4736 及び sulfo-TAG MEDI4736 を含む混合物とインキュベートし、sulfo-TAG ADA とビオチン標識された薬物の複合体を形成させる。標識された薬物 ADA 複合体をストレプトアビジンプレートに移し、捕捉する。シグナルが設定したカットポイント以上の場合、試料中に ADA が存在することを示す。酸による試料の前処理、アフィニティキャプチャーによる溶出及びマスターミックスインキュベーション後の最終的な試料の希釈は 1:31.25 であった。

表 7　ADRIATIC 試験における抗デュルバルマブ nAB の分析法パラメータの要約（[redacted]社）

Method number	ICDIM 324
Assay cut point [a]	1.20
Assay false-positive rate (%)	1
Assay LOD (ng/mL) [b]	220.69
Assay drug tolerance	Assay can detect 2000 ng/mL of positive control in the presence of 1000 ng/mL of durvalumab in 100% serum
Inter-assay precision (%CV) range	7.91 to 18.3 (Based on SN ratio)
Intra-assay precision (%CV) range	2.3 to 10.3
Validation report number	See Module 5.3.1.4 Main Validation: RJRG2
Synopsis of amendment history	N/A

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

[b] Represents assay sensitivity.

CV: coefficient of variation, LOD: limit of detection, N/A: not applicable, RLU: relative light unit, SN: signal-to-noise.

表 8　ADRIATIC 試験における抗デュルバルマブ nAB の分析法パラメータの要約（[redacted]社［[redacted]］）

Method number	ICSH 18-044
Validation report number	**8387-615**
Assay cut point [a]	0.863
Assay false positive rate (%)	1
Assay LOD (ng/mL) [b]	20.5
Assay drug tolerance	Assay can detect 100 ng/mL of positive control in the presence of 500 µg/mL of durvalumab in 100% serum
Inter-assay precision (%CV) range	14.0 to 25.3
Intra-assay precision (%CV) range	2.9 to 16.7
Validation report number	See Module 5.3.1.4 Main Validation: 8387-615 Addendum 1: 8387-615 Addendum 1
Synopsis of amendment history	Addendum 1 Cross-validation

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

[b] Represents assay sensitivity.

CV: coefficient of variation, LOD: limit of detection, RLU: relative light unit, SN: signal-to-noise.

注：[redacted]社（[redacted]）でバリデートされた nAB 分析法（ICSH 18-044［表 8］）は競合リガンド結合アッセイであるが、[redacted]社（ICDIM 324［表 7］）の nAB 分析法はサンドイッチ免疫アッ

セイである。[redacted]社（[redacted]）の分析法では、最初に試料中の抗デュルバルマブ抗体を酸解離させ、次に drug tolerance を高めるためにアフィニティキャプチャーにより試料中の過剰な遊離薬物を除去する。2 回目の酸溶出後、試料を sulfo-TAG MEDI4736 とインキュベートし、遊離の sulfo-TAG MEDI4736 を捕捉するために PD-L1 を予め固定した[redacted]（[redacted]）社のプレートに添加する。試料中に nAB が存在する場合、sulfo-TAG MEDI4736 が PD-L1 に結合することを妨害し、シグナル生成を阻害する。シグナルが設定したカットポイント以下の場合、試料中に nAB が存在することを示す。

酸による試料の前処理及びアフィニティキャプチャーによる溶出後の最終的な試料の希釈は 1:3.75 であった。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　臨床試験の一覧表

臨床試験の一覧を表 1 に示す。

ADRIATIC 試験（評価資料）で使用した治験薬のロット番号を付録（表 9）に示す。

2.7.1.2.2　個々の試験の説明

D Pan-tumor 併合集団を構成する本申請を支持する試験ではデュルバルマブは静脈内投与しており、また ADRIATIC 試験で使用した製剤はこれまでの臨床試験で使用した製剤と同一であったため、異なる製剤を用いたデュルバルマブの生物薬剤学試験は実施していない。ADRIATIC 試験では薬物動態評価用の試料を採取した。臨床薬理の結果の要約は臨床薬理試験の概要 2.7.2 項を、治験総括報告書の要約は個々の試験のまとめの概要 2.7.6 項を、それぞれ参照のこと。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

異なる製剤を用いた生物薬剤学試験は実施しなかったため、試験間の比較は行っていない。

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　生物薬剤学試験の概要

デュルバルマブの生物薬剤学試験は新たに実施しなかった。

2.7.1.4.2　臨床試験で使用した製剤ロット

ADRIATIC 試験で用いたデュルバルマブのロット番号を表 9 に示す。

表 9　ADRIATIC 試験で用いたデュルバルマブのロット番号

Study	Durvalumab lot numbers	CSR location in Module 5
ADRIATIC	[redacted]	5.3.5.1

CSR: clinical study report.

2.7.1.4.3　生体試料分析法の概要

ADRIATIC 試験でデュルバルマブ濃度、並びにデュルバルマブに対する ADA 及び nAB を測定するために用いた生体試料分析法一覧を 2.7.1.1.4.2 項に示す。D Pan-tumor 併合集団を構成するその他の試験で使用した測定法については、切除不能な肝細胞癌を効能又は効果とした承認申請（eCTD 受付番号：340201002）で提出した生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 項を参照のこと。

2.7.1.4.3.1　臨床試験でデュルバルマブ濃度の測定に用いた生体試料分析法

ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定するために用いた生体試料分析法のライフサイクルに関する情報を表 10 に示す。分析法バリデーションパラメータの要約を表 11（[redacted] 社）及び表 12（[redacted] 社［[redacted]］）に示す。ICSH 16-032（[redacted] 社［[redacted]］）の分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約を表 13 に示す。

表 10　デュルバルマブ濃度を測定するために用いた生体試料分析法のライフサイクルに関する情報

	Method validation #1	Method validation #2
Analyte	Durvalumab	Durvalumab
Validation type	Full	Full
eCTD reference number	N/A	N/A
Method ID	BAL-17-078-230	ICSH 16-032
Duration of time method is in-use	[redacted] 20[redacted] - present	[redacted] 20[redacted] - present
Bioanalytical site	[redacted] Labs, [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], US	[redacted] ([redacted]), [redacted], [redacted], [redacted], China [redacted] ([redacted]), [redacted], [redacted], China
Matrix	Human serum	Human serum
Platform	ECL	ECL
Format	ECL immunoassay using [redacted] technology	ECL immunoassay using [redacted] technology
Stock reference, lot number, expiration date	Durvalumab Lot [redacted] exp: [redacted] 20[redacted] Durvalumab Lot [redacted] exp: [redacted] 20[redacted]	Durvalumab Lot [redacted] exp: [redacted] 20[redacted] Durvalumab Lot [redacted] exp: [redacted] 20[redacted]
Calibration ranges from the LLOQ to the ULOQ	50.0 ng/mL to 3200 ng/mL in 100% human serum	50.0 ng/mL to 3200 ng/mL in 100% human serum
Matrix study population	Normal serum, disease state serum	Normal serum, disease state serum

表 10 デュルバルマブ濃度を測定するために用いた生体試料分析法のライフサイクルに関する情報

	Method validation #1	Method validation #2
Link to reports and applicable amendments	See Module 5.3.1.4 Main Validation: BAL-17-078-230-REP Addendum 1: BAL-17-078-230.01-REP Addendum 2: BAL-17-078-230.02-REP	See Module 5.3.1.4 Main Validation: 8359-995 Addendum 1: 8359-995 Addendum 1 Addendum 2: 8359-995 Addendum 2 Addendum 3: 8359-995 Addendum 3
Synopsis of amendment history	Addendum 1: Long-term Stability Addendum 2: ISR	Addendum 1: Cross-validation Addendum 2: Additional Selectivity Addendum 3: Additional Accuracy and Precision and Stability

ECL: electrochemiluminescence, eCTD: electronic common technical document, exp: expiration, ID: identification, ISR: incurred sample reanalysis, LLOQ: lower limit of quantification, N/A: not applicable, NC: North Carolina, ULOQ: upper limit of quantification, US: the United States.

表 11 ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted] 社、方法 BAL-17-078-230）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an ECL Method for the Quantification of MEDI4736 in Human Serum. Report BAL-17-078-230-REP – Main Validation Report BAL-17-078-230.01-REP – Long-Term Stability Report BAL-17-078-230.02-REP – ISR
Method description	[redacted] Streptavidin Multi-Array 96-well plates were blocked with 200 µL/well Blocking Buffer for approximately 1 to 4 hours at room temperature. Plates were then washed 3 times with ~300 µL/well of [redacted] Wash Buffer. After the washing step, the plates were coated at 50 µL/well with 2 µg/mL biotinylated ADA, clone AB0470011, prepared in Assay Buffer (Capture Solution) and incubated for 30 minutes ± 5 minutes with shaking at approximately 400 rpm at room temperature. Plates were washed 3 times with ~300 µL/well of [redacted] wash buffer after incubation. After washing, 30 µL/well of standards, controls, and/or samples prepared at the MRD of 1:20 were added to the wells. Plates were incubated for 1 hour ± 10 minutes, with shaking at approximately 400 rpm at room temperature. Unbound materials were removed after approximately 1 hour of incubation by washing 3 times with ~300 µL/well of [redacted] Wash Buffer. Ruthenylated mouse anti-human IgG Fc, (anti-TM clone A8) at 1 µg/mL prepared in Assay Buffer was added (30 µL/well) and incubated for approximately 1 hour ± 10 minutes at room temperature in the dark. Excess ruthenylated reagent was removed by washing 3 times with ~300 µL/well of [redacted] Wash Buffer after incubation and 150 µL/well of 1X [redacted] Read Buffer T was added. ECL signal for each plate well was measured by an [redacted] Sector Imager within 15 minutes.
Materials used for calibration curve & concentration	Durvalumab in human serum at final concentrations (incorporating dilutions) of 1.25, 2.50, 5.00, 10.0, 20.0, 40.0, 80.0, 160, and 320 ng/mL (calibration points of 1.25 and 320 ng/mL were used as anchor points).

表 11　　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted] 社、方法 BAL-17-078-230）

Validated assay range	50.0 to 3200 ng/mL in undiluted human serum		
Material used for QCs & concentration	Durvalumab in human serum at 50, 100, 400, 2000, and 3200 ng/mL prior to dilution (2.50, 5.00, 20.0, 100, and 160 ng/mL following MRD)		
MRDs	1:20		
Source & lot of reagents (LBA)	Durvalumab (MedImmune) Lot: [redacted] Biotinylated anti-durvalumab capture antibody clone AB0470011 Lot: [redacted] Ruthenylated anti-TM detection antibody ([redacted]) Lot: [redacted] Human Serum ([redacted]) Lot: [redacted]		
Regression model & weighting	5 parameter logistic curve with $1/Y^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	See Table 5 of Report BAL-17-078-230-REP
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-3.0% to 4.3%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.4%	
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs: 50 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 2000 (HQC), and 3200 (ULOQ-QC) ng/mL	-9.0% to 2.6%	See Table 7 of Report BAL-17-078-230-REP
	Inter-batch %CV QCs: 50 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 2000 (HQC), and 3200 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 8.6%	
	TE QCs: 50 (LLOQ-QC), 100 (LQC), 400 (MQC), 2000 (HQC), and 3200 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 17.3%	
Selectivity & matrix effect	The assay demonstrated selectivity for durvalumab in normal human serum at the high spiked concentration of 2000 ng/mL in 10 of 10 (100%) human serum samples and at the LLOQ spiked concentration of 50 ng/mL in 10 of 10 (100%) human serum samples, where recoveries ranged from 101.8% to 118.4% of the spiked concentration with CVs between 0.1% to 7.9%. The assay also demonstrated selectivity for durvalumab in disease states with 92% of the unspiked values below the LLOQ, a 96% pass rate for the high spike, and 80% pass rate for the LLOQ spikes.		See Table 9 of Report BAL-17-078-230-REP See Table 10 of Report BAL-17-078-230-REP

表 11 ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted] 社、方法 BAL-17-078-230）

Interference & specificity	Interference of tremelimumab: the assay demonstrated specificity for durvalumab as all samples spiked with tremelimumab within the quantifiable range of the assay had recoveries between 100.6% and 112.5% with %CVs of 0.1% to 8.2%. No interference from tremelimumab was detected in the assay.	See Table 11 of Report BAL-17-078-230-REP
Hemolysis effect	Two of the three 100% hemolyzed samples under recovered at both the high spike and the LLOQ. This could be due to a possible suppression of ECL signal from the high amounts of free hemoglobin. The visually hemolyzed samples (50% diluted) recovered within 82.0% to 92.3% and are more representative of serum samples. The assay shows suitable recovery in visually hemolyzed samples, but not in 100% hemolyzed samples.	See Table 12 of Report BAL-17-078-230-REP
Lipemic effect	Lipemic matrices recovered within 78.8% to 95.2%. The assay showed suitable recovery in lipemic samples.	
Dilution linearity & hook effect	Dilutional linearity and prozone effect were assessed by spiking 4 individual lots of neat human serum with 1.01 mg/mL of drug product (above the highest calibrator concentration). Each spiked sample was diluted in pooled human serum at 7 dilutions. Each dilution of each lot of human serum was diluted 20-fold in Assay Buffer prior to analysis and was run in replicates of 5 in one run. Linearity was observed within the quantitation range at dilutions of serum up to 129280-fold, with recoveries ranging from 80.6% to 118.7% and %CVs between 0.7% to 7.8% across all dilutions. The data do not suggest that there is a prozone (hook) effect in the assay, as no decrease in signal was detected with increasing drug concentrations.	See Table 13 of Report BAL-17-078-230-REP See Figure 2 of Report BAL-17-078-230-REP
Bench-top/process stability	24 hours 15 minutes in human serum at room temperature	See Table 14 of Report BAL-17-078-230-REP
Freeze-thaw stability	6 cycles frozen at -80°C ± 15°C and thawed to room temperature	See Table 15 of Report BAL-17-078-230-REP
Long-term storage	1430 days at -20°C ± 10°C 1430 days at -80°C (-65°C to -90°C)	See Table 12 of Report BAL-17-078-230.01-REP
Parallelism	Not assessed	N/A
Carry over	Not assessed	N/A
Method performance in the ADRIATIC study Bioanalytical Report: BAL-20-223-214-IREP		
Assay passing rate	47 of 56 (83.9%), including ISR	See Table 11 of Report BAL-20-223-214-IREP

表 11　　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted] 社、方法 BAL-17-078-230）

Standard curve performance	• Cumulative bias range: -2.5% to 3.8% • Cumulative precision: ≤ 5.7% CV	See Table 13 of Report BAL-20-223-214-IREP
QC performance	• Cumulative bias range: 1.2% to 1.7% • Cumulative precision: ≤ 10.1% CV • TE: ≤ 11.5%	See Table 14 of Report BAL-20-223-214-IREP
Method reproducibility	Acceptable reproducibility of the method was demonstrated through ISR performed across various durvalumab studies. The results can be found in Validation Report Addendum BAL-17-078-230.02-REP. Separate ISR was performed according to [redacted] Document Number 513919 throughout this study and will be reported within an addendum to the validation report in the future.	See Validation Report Addendum BAL-17-078-230.02-REP Will be reported separately
Study sample analysis/stability	All standards, QCs, and study samples were analyzed within the established stability of 1430 days at -70°C ± 10°C.	See Section 10 of Report BAL-20-223-214-IREP
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: 7 Performance during accuracy and precision runs: N/A	

CV: coefficient of variation, ECL: electrochemiluminescence, HQC: higher quality control, IgG Fc: immunoglobulin G fragment crystallizable, ISR: incurred sample reanalysis, LBA: ligand-binding assay, LLOQ: lower limit of quantification, LQC: lower quality control, MQC: medium quality control, MRD: minimum required dilution, N/A: not applicable, QC: quality control, TE: total error, TM: triple mutation, ULOQ: upper limit of quantification.

表 12　　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted] 社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032）

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of an ECL Method for the Quantification of MEDI4736 in Human Serum Report 8359-995 – Main Validation Report 8359-995 Addendum 1 – Cross-validation Report 8359-995 Addendum 2 – Additional Selectivity Report 8359-995 Addendum 3 – Additional Accuracy and Precision and Stability
Method description	In this assay, biotinylated durvalumab anti-id is coated to an [redacted] Streptavidin Multi Array 96-well plate to capture durvalumab. Any bound durvalumab is then detected by anti-TM antibody labelled with ruthenium (Sulfo-Tag). After addition of [redacted] Read Buffer, the plate is read on an [redacted] Sector Imager ([redacted]) for ECL signal measurement. Durvalumab concentrations are interpolated from the standard curve using the SOFTmax® PRO GxP Software or Watson Laboratory Information Management System software.

表 12　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted] 社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032）

Materials used for calibration curve & concentration	Durvalumab in 100% human serum at 25.00, 50.00, 100.00, 200.00, 400.00, 800.00, 1600.00, 3200.00, 6400.00, and 12800.00 ng/mL		
Validated assay range	50.00 to 3200.00 ng/mL in undiluted human serum		
Material used for QCs & concentration	Durvalumab in 100% human serum at concentrations of 50.00 (LLOQ-QC), 100.00 (LQC), 400.00 (MQC), 2000.00 (HQC), and 3200.00 (ULOQ-QC) ng/mL		
MRDs	1:20		
Source & lot of reagents (LBA)	Durvalumab (from AstraZeneca) Lot: [redacted] Biotinylated anti-durvalumab capture antibody clone AB0470011 (labelled at [redacted], [redacted]) Ruthenylated anti-TM detection antibody clone A8 (labelled at [redacted], [redacted])		
Regression model & weighting	5 parameter logistic curve with $1/Y^2$ weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	See Table 1 of Report 8359-995
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-6.8% to 5.4%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.5%	
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs QCs: 50.00 (LLOQ-QC), 100.00 (LQC), 400.00 (MQC), 2000.00 (HQC), and 3200.00 (ULOQ-QC) ng/mL	-0.6% to 8.2%	See Table 4 of Report 8359-995
	Inter-batch %CV QCs: 50.00 (LLOQ-QC), 100.00 (LQC), 400.00 (MQC), 2000.00 (HQC), and 3200.00 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 11.5%	
	TE QCs: 50.00 (LLOQ-QC), 100.00 (LQC), 400.00 (MQC), 2000.00 (HQC), and 3200.00 (ULOQ-QC) ng/mL	≤ 17.0%	

表 12　　ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted] 社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032）

Selectivity & matrix effect	Disease human serum: acceptable • 20 of 20 (100%) unspiked sample generated a result less than the LLOQ • 20 of 20 (100%) samples met criteria at the LLOQ • 17 of 20 (85%) samples met criteria at the ULOQ Normal human serum: acceptable • 10 of 10 (100%) unspiked samples generated a result less than the LLOQ • 9 of 10 (90%) samples met criteria at the LLOQ • 9 of 10 (90%) samples met criteria at the ULOQ based on the mean result from 3 determinations with acceptable %CV. Chinese normal human serum: Acceptable • 5 of 5 (100%) unspiked samples generated a result less than the LLOQ • 5 of 5 (100%) samples met criteria at the LLOQ • 5 of 5 (100%) samples met criteria at the ULOQ	See Table 6, Table 7-1, and Table 7-2 of Report 8359-995 See Table 4 of Report 8359-995 Addendum 2
Interference & specificity	Not assessed	N/A
Hemolysis effect	No matrix effect was observed in hemolyzed matrix. • Unspiked hemolyzed matrix generated a result less than LLOQ • Spiked hemolyzed matrix met acceptance criteria at the nominal LLOQ (50.00 ng/mL) • Spiked hemolyzed matrix met acceptance criteria at the nominal ULOQ (3200.00 ng/mL)	See Table 4 of Report 8359-995 Addendum 2
Lipemic effect	No matrix effect was observed in lipemic matrix. • Unspiked lipemic matrix generated a result less than LLOQ • Spiked lipemic matrix met acceptance criteria at the nominal LLOQ (50.00 ng/mL) • Spiked lipemic matrix met acceptance criteria at the nominal ULOQ (3200.00 ng/mL)	See Table 4 of Report 8359-995 Addendum 2
Dilution linearity & hook effect	Samples can be diluted 1:10000 excluding the MRD. No hook effect was observed up to 500000 ng/mL in human serum excluding the MRD.	See Table 8 of Report 8359-995
Bench-top/process stability	24 hours 34 minutes in human serum at room temperature	See Table 7-4 of Report 8359-995 Addendum 3
Freeze-thaw stability	6 cycles frozen at -70°C ± 10°C and thawed to room temperature 6 cycles frozen at -20°C ± 10°C and thawed to room temperature	See Table 6-5 and Table 6-6 of Report 8359-995 Addendum 3

表 12 ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する生体試料分析法の性能特性の要約（[redacted] 社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032）

Long-term storage	1489 days at -60 to -80°C	See Table 5 of Report 8359-995 Addendum 2
Parallelism	Not assessed	N/A
Carry over	Not assessed	N/A
Method performance in the ADRIATIC study Bioanalytical Report: 8394-366		
Assay passing rate	10 out of 11 (90.9%), including ISR and excluding reagent qualification runs	See Table 1 of Report 8394-366
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -1.9% to 4.1% • Cumulative precision: ≤ 7.3% CV	See Table 2A of Report 8394-366
QC performance	• Cumulative bias range: 1.7% to 5.8% • Cumulative precision: ≤ 9.8% CV • TE: ≤ 14.8%	See Table 4B of Report 8394-366
Method reproducibility	ISR was performed in 9.1% (22) of study samples and 100% of samples met the pre-specified criteria.	See Table 7 of Report 8394-366
Study sample analysis/ stability	All samples were tested within the established stability of 1489 days at -70°C ± 10°C.	See Section 12.3.1 of Report 8394-366
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: 7 Performance during accuracy and precision runs: N/A	

anti-id: anti-idiotype, CV: coefficient of variation, ECL: electrochemiluminescence, HQC: higher quality control, ISR: incurred sample reanalysis, LBA: ligand-binding assay, LLOQ: lower limit of quantification, LQC: lower quality control, MQC: medium quality control, MRD: minimum required dilution, N/A: not applicable, QC: quality control, TE: total error, TM: triple mutation, ULOQ: upper limit of quantification.

表 13 ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約（[redacted] 社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032、主要なバリデーション）

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of an ECL Method for the Quantification of MEDI4736 in Human Serum Report 8359-995 – Main Validation		
Changes in method	No changes		
New validated assay range if any	No changes: 50.0 to 3200 ng/mL in 100% human serum		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	N/A	N/A
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	N/A	

表 13 ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約（[redacted] 社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032、主要なバリデーション）

QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	N/A	N/A
	Inter-batch %CV	N/A	
	Percent TE	N/A	
Cross-validation	A set of blinded samples were shipped to [redacted] Site for analysis with nominal concentrations of these samples disclosed only after completion of all validation experiments. All test samples analyzed by the originator laboratory (formerly AstraZeneca Mountain View Research Laboratory) were designated as result A (Reference results), while the results from [redacted] Site were designed as result B (Repeated results). The percentage differences of result A and result B for each sample were calculated by using the following formula: Relative Percentage Difference (%) = (B-A)/ Mean (A, B)*100 A = Reference result B = Repeat result	27 of 30 (90%) cross-validation samples met the target difference% within ± 30%, and all results had CV% < 20%.	See Table 10 of Report 8359-995
List other parameters	N/A	N/A	N/A

CV: coefficient of variation, ECL: electrochemiluminescence, LLOQ: lower limit of quantification, N/A: not applicable, QC: quality control, TE: total error, ULOQ: upper limit of quantification.

表 14 ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約（[redacted] 社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032、補遺 1）

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Validation of an ECL Method for the Quantification of MEDI4736 in Human Serum Report 8359-995 Addendum 1 – Cross-validation		
Changes in method	No changes		
New validated assay range if any	No changes: 50.0 to 3200 ng/mL in 100% human serum		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location (hyperlinked)**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-2.5% to 3.2%	See Table 1 of Report 8359-995 Addendum 1
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 4.8%	
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-10.5% to 2.5%	See Table 4 of Report 8359-995 Addendum 1
	Inter-batch %CV	≤ 16.6%	
	Percent TE	≤ 18.7%	

表 14 ヒト血清中デュルバルマブ濃度を測定する分析法の変更及びクロスバリデーションの結果の要約（[redacted] 社［[redacted]］、方法 ICSH 16-032、補遺 1）

Cross-validation	The [redacted] lab moved from: [redacted], China To: [redacted], China The objective of this supplementary experiment was to conduct the partial validation for the determination of MEDI4736 in human serum using ECL at Covance new site, based on the method validation 8359-995. Three accuracy and precision runs were performed on 2 separate days by one analyst at the new site ([redacted]). Six sets of qualified QC samples (LQC, MQC, and HQC) and 6 sets of new prepared QC samples (LLOQ and ULOQ) were included in each precision and accuracy run. Therein, 2 sets of qualified LQC, MQC and HQC were plated in positions as in sample runs, which were used as the acceptance criteria of the runs.	≥ 2/3 (66.7%) intra-assay bias, precision (%CV) and TE for the LLOQ, LQC, MQC, HQC and ULOQ were acceptable and within the target specifications. Inter-assay bias, precision (%CV) and TE for the LLOQ, LQC, MQC, HQC and ULOQ were within the target specifications	See Table 3 and Table 4 of Report 8359-995 Addendum 1
List other parameters	N/A	N/A	N/A

CV: coefficient of variation, ECL: electrochemiluminescence, HQC: higher quality control, LLOQ: lower limit of quantification, LQC: lower quality control, MQC: medium quality control, N/A: not applicable, QC: quality control, TE: total error, ULOQ: upper limit of quantification.

2.7.1.4.3.2 ADA 及び nAB の分析法のライフサイクルの管理

ADA 結合アッセイのバリデーション並びに ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団を構成する本申請を支持する試験での試料の分析は、[redacted] 社（[redacted]、米国）、AstraZeneca 社（カリフォルニア州、米国）、[redacted] 社（[redacted]、米国）、[redacted] 社（[redacted]、米国）、[redacted] 社（[redacted]、米国）及び [redacted] 社（[redacted]、中国）の生体試料分析施設で実施された。ADA の分析法パラメータの要約を表 15 に示す。nAB の分析法のバリデーション並びに ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団を構成する本申請を支持する試験での試料の分析は、AstraZeneca 社（カリフォルニア州、米国）、[redacted] 社（[redacted]、[redacted]、米国）及び [redacted] 社（[redacted]、中国）で実施された。nAB の分析法パラメータの要約を表 16 に示す。

表 15　　抗デュルバルマブ抗体の分析法パラメータの要約

Assay parameter tested	Validation at AstraZeneca Hayward	Cross-validation at AstraZeneca Mountain View [a]	Cross-validation at AstraZeneca South San Francisco and PMC for Drug Tolerance	Validation at [redacted]	Validation at [redacted]	Validation at [redacted] Labs	Validation at [redacted]	Validation at [redacted]
Screening assay cut point [b,c]	1.14	1.24	1.24	1.22	1.23	1.26	1.59	1.21
Screening assay false-positive rate (%)	1	1	1	5	5	5	5	5
Assay LOD (ng/mL) [d]	21.40	27.16	27.16	4.08	3.85	1.64	8.22	5.07
Assay detectable range (ng/mL)	21.40 to 100000	N/A	N/A	4.08 to 100000	3.85 to 100000	1.64 to 100000	8.22 to 100000	5.07 to 500000
Assay drug tolerance	Assay can detect ≥ 82.3 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab	N/A	Assay can detect ≥ 100 ng/mL positive control in the presence of ≤ 161 µg/mL of durvalumab (≤ 182 µg/mL in the screening tier)	Assay can detect ≥ 9.14 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab	Assay can detect ≥ 247 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab	Assay can detect 25 ng/mL positive control in the presence of 100 µg/mL of durvalumab	Assay can detect ≥ 82.3 ng/mL positive control in the presence of ≤ 100 µg/mL of durvalumab	Assay can detect ≥ 15 ng/mL positive control in the presence of ≤ 500 µg/mL of durvalumab
Inter-assay precision (%CV)	17 to 21	6 to 7	NR	22.7 [e]	6.8 to 19.4	8.6 to 12.7	15.6 to 27.0 [f]	2.3 to 9.9

表 15　　抗デュルバルマブ抗体の分析法パラメータの要約

Assay parameter tested	Validation at AstraZeneca Hayward	Cross-validation at AstraZeneca Mountain View [a]	Cross-validation at AstraZeneca South San Francisco and PMC for Drug Tolerance	Validation at [redacted]	Validation at [redacted]	Validation at [redacted] Labs	Validation at [redacted]	Validation at [redacted]
Intra-assay precision (%CV)	2 to 5	NR	NR	2.9 to 22.0 [g]	5.5 to 17.8	1.9 to 9.2	1.9 to 3.8	0.8 to 2.7
Confirmatory assay cut point (% inhibition) [h]	22.11	23.14	28.5	34.79	32.2	33.5	29.4	26.5
Confirmatory assay false positive rate (%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	1
Validation report number [i]	V-IM-0077	V-IM-0077 Addendum 1	V-IM-0077 Addendum 2, G-IM-0143	AR5377	SC-14/128-004	BAL-15-078-147-REP	RAVC2	8387-613
Synopsis of amendment history	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Addendum 1: Reference Range, Drug Interference, and Robustness Addendum 2: Long Term Stability Amendment 1: Drug Tolerance Calculation Correction	Addendum 1: Additional Stability	Addendum 1: Cross-validation Addendum 2: Additional Selectivity Amendment 1: Lab and Method Information Updates

表 15　　抗デュルバルマブ抗体の分析法パラメータの要約

Assay parameter tested	Validation at AstraZeneca Hayward	Cross-validation at AstraZeneca Mountain View [a]	Cross-validation at AstraZeneca South San Francisco and PMC for Drug Tolerance	Validation at [redacted]	Validation at [redacted]	Validation at [redacted] Labs	Validation at [redacted]	Validation at [redacted]
Clinical studies	Study 1108	ATLANTIC, Japan Study 02, Study 1108, HAWK, CONDOR	N/A	Study 22	MYSTIC, PACIFIC, ARCTIC, EAGLE, KESTREL	PEARL	DANUBE, HIMALAYA, **ADRIATIC**	**ADRIATIC**

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

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

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

[d] Represents screening assay sensitivity.

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

[f] The overall precision of the raw response for each positive control level (high positive control, low positive control), and re-adjusted low positive control was ≤ 23.0% and met the target criterion of ≤ 25.0%. The overall precision of the raw response for negative control was 27.0%, which was greater than the target criterion of ≤ 25.0%. High negative control response was observed in 2 runs. The runs were performed on the same day and met the final acceptance criteria of cut point factor (1.59 signal to background ratio) < low positive control signal to noise. All other runs demonstrated comparable negative control response; therefore, overall precision of the raw response for negative control was found to be acceptable.

[g] A high %CV was observed in a single run out of 22 runs performed. All other runs and levels have a %CV ≤ 12.6%.

[h] Confirmatory cut point was established for each disease state matrix by statistical analysis of the percent inhibition levels of the responses of individual naïve samples from patients with cancer tested, both with and without drug.

[i] Provided in Module 5.3.1.4 of the HIMALAYA submission.

CV: coefficient of variation, LOD: limit of detection, N/A: not applicable, NR: not reported, RLU: relative light unit, SD: standard deviation, SN: signal-to-noise.

表 16 抗デュルバルマブ nAB の分析法パラメータの要約

Assay parameter tested	Validation at AstraZeneca, Mountain View	Validation at AstraZeneca, South San Francisco	Validation at [redacted]	Validation at [redacted]
Assay cut point [a]	1.42	1.22	1.20	0.863
Assay false-positive rate (%)	1	1	1	1
Assay LOD (ng/mL)	289	198.9	220.69	20.5
Assay drug tolerance	Assay can detect ≥ 711 ng/mL of positive control in the presence of 500 ng/mL of durvalumab in 100% serum	Not evaluated	Assay can detect 2000 ng/mL of positive control in the presence of 1000 ng/mL of durvalumab in 100% serum	Assay can detect 100 ng/mL of positive control in the presence of 500 µg/mL of durvalumab in 100% serum
Inter-assay precision (%CV)	23.0 to 26.0	8.0 to 10.8	7.9 to 18.3 (Based on SN ratio)	14.0 to 25.3
Intra-assay precision (%CV)	0.4 to 16.0 [b]	3.0 [c]	2.3 to 10.3	2.9 to 16.7
Validation report number [d]	V-IM-0085	V-IM-0085 Addendum 1	RJRG2	8387-615
Synopsis of amendment history	N/A	N/A	N/A	Addendum 1 Cross-validation
Clinical studies	ARCTIC, MYSTIC, ATLANTIC, PACIFIC, Japan Study 02, Study 1108, Study 22, HAWK, CONDOR, EAGLE, DANUBE, KESTREL	MYSTIC, EAGLE, PEARL, HIMALAYA, Study 22	**ADRIATIC**	**ADRIATIC**

[a] Cut point is expressed as signal:background ratio.

[b] Intra-assay precision was determined using mean values from all validation runs.

[c] Intra-assay precision was determined in a separate dedicated run at the low positive control.

[d] Provided in Module 5.3.1.4 of the HIMALAYA submission

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

CV: coefficient of variation, LOD: limit of detection, N/A: not applicable, SN: signal-to-noise.

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]

2.7.2　臨床薬理試験
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 4
投与群及び併合集団の表記 5
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 緒言 6
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の目的と範囲 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 臨床試験の概要表 7
2.7.2.2.2 個々の試験の説明 12
2.7.2.2.2.1 評価資料：D933QC00001 試験（ADRIATIC 試験） 12
2.7.2.2.2.2 補足的な臨床試験 14
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
2.7.2.3.1 固形癌患者を対象としたデュルバルマブの薬物動態 14
2.7.2.3.1.1 全試験を通してのデュルバルマブの薬物動態 14
2.7.2.3.1.2 デュルバルマブの母集団薬物動態の評価 16
2.7.2.3.2 薬力学 16
2.7.2.3.3 曝露-反応関係 16
2.7.2.3.4 薬物相互作用 16
2.7.2.3.5 用量設定の根拠 16
2.7.2.4 特別な試験 17
2.7.2.4.1 免疫原性 17
2.7.2.4.1.1 免疫原性のリスク評価 17
2.7.2.4.1.2 デュルバルマブの製剤ロットのトレーサビリティ 17
2.7.2.4.1.3 免疫原性の検討方法 18
2.7.2.4.1.3.1 臨床試験における抗薬物抗体測定方針の概要 18
2.7.2.4.1.3.2 臨床試験における抗デュルバルマブ抗体及び中和抗体に関する生体試料分析法 19
2.7.2.4.1.3.3 デュルバルマブの免疫原性評価用試料の採取計画 19
2.7.2.4.1.4 免疫原性の結果 19
2.7.2.4.1.4.1 ADRIATIC 試験の免疫原性の結果 19
2.7.2.4.1.4.2 全試験を通しての免疫原性の評価 21
2.7.2.4.1.5 免疫原性が薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に及ぼす影響 23
2.7.2.4.1.5.1 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響 23
2.7.2.4.1.5.2 免疫原性が薬力学に及ぼす影響 24
2.7.2.4.1.5.3 免疫原性が安全性に及ぼす影響 24
2.7.2.4.1.5.4 免疫原性が有効性に及ぼす影響 25
2.7.2.4.1.6 免疫原性の考察及び結論 25
2.7.2.4.1.6.1 免疫原性 25

2.7.2.4.1.6.2 市販後の免疫原性の監視計画 25
2.7.2.4.1.6.3 免疫原性アッセイのライフサイクルの管理 25

2.7.2.5 付録 25

表目次

表 1 既提出の臨床試験で検証された用法・用量 7

表 2 本申請における臨床薬理データを利用した試験の一覧 8

表 3 ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団における血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の要約（ADRIATIC 試験［PK 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ PK 解析対象集団］） 15

表 4 ADRIATIC 試験で用いたデュルバルマブのロット番号 17

表 5 ADRIATIC 試験で使用したデュルバルマブの生体試料分析法 19

表 6 ADRIATIC 試験におけるデュルバルマブの投与経路、用法・用量、ADA 評価用試料採取時点及び免疫原性の結果の概要 20

表 7 ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブに対する ADA 反応の要約（ADRIATIC 試験［ADA 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ ADA 解析対象集団］） 21

表 8 ADRIATIC 試験における血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の ADA カテゴリー／来院日別の要約（ADRIATIC 試験［PK 解析対象集団］） 23

表 9 ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団における血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の時点毎の要約（ADTIATIC 試験［PK 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ PK 解析対象集団） 26

表 10 ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブに対する ADA 発現患者の割合と抗体価の来院日別の要約（ADRIATIC 試験［ADA 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ ADA 解析対象集団］） 29

表 11 ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるベースライン後のデュルバルマブに対する ADA 初回反応と抗体価についての来院日別の要約（ADRIATIC 試験［ADA 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ ADA 解析対象集団］） 30

図目次

図 1 免疫測定法による結果判定のフローチャート 18

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
CD	cluster of differentiation：白血球分化抗原
C_{max}	maximum serum concentration：最高血清中濃度
DCO	data cut off：データカットオフ
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
IA	interim analysis：中間解析
IV	intravenous administration：静脈内投与
LLOQ	lower limit of quantitation：定量限界
LS-SCLC	limited stage small-cell lung cancer：限局型小細胞肺癌
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
nAB	neutralizing antibody：中和抗体
OS	overall survival：全生存期間
OS-IA1	first IA of OS：OS の最初の中間解析
PD-1	programmed cell death 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PD-L2	programmed cell death ligand 2
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic：薬物動態
PPK	population pharmacokinetic：母集団薬物動態
QxW	every x weeks：X 週毎

投与群及び併合集団の表記

本概要では、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（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。 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は、サイクル 1 から投与期を通してデュルバルマブの IV 投与のみを受けた（トレメリムマブのプラセボの IV 投与を受けなかった）。	D 群
デュルバルマブとトレメリムマブ併用療法群：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 IV 投与のみを受けた（トレメリムマブのプラセボの IV 投与を受けなかった）。	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

IV：静脈内投与、Q2W：2 週毎、Q4W：4 週毎

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　緒言

PD-L1 は腫瘍細胞及び腫瘍微小環境の腫瘍関連免疫細胞のいずれにも発現しており、PD-L1 の発現は炎症シグナルによって誘導される。PD-L1 は、その受容体である PD-1 及び CD80（B7.1）との相互作用を通じて、T 細胞の機能と活性化を遮断する。デュルバルマブは完全ヒト型高親和性免疫グロブリン G1 κ mAb であり、PD-L1 に結合して PD-L1 と PD-1 及び CD80 との相互作用を選択的に遮断するが、PD-1/PD-L2 相互作用には関与しない（Stewart et al 2015）。PD-L1/PD-1 及び PD-L1/CD80 相互作用が遮断されることによって、抗体依存的な細胞介在性細胞毒性が誘導されることなく、T 細胞の抑制が解除され、抗腫瘍免疫反応が促進される。

2.7.2.1.2　臨床薬理試験の目的と範囲

本概要の目的は、申請する効能・効果、用法・用量、投与期間を裏付けるため、今回の申請に係る評価資料である D933QC00001 試験（以下、ADRIATIC 試験、DCO：2024 年 1 月 15 日）及び D Pan-tumor 併合集団に含まれる 14 の補足的な臨床試験（表 2 参照）に関する新たな PK 及び免疫原性データを提供することである。D Pan-tumor 併合集団は、いずれかの治療ライン（がん種を問わない）において、デュルバルマブ単剤療法を 1500 mg Q4W IV で 1 回以上投与された患者、又は 1500 mg Q4W IV に相当する用量である 10 mg/kg Q2W IV 若しくは 20 mg/kg Q4W IV の投与を 1 回以上受けた全ての患者で構成される。

ADRIATIC 試験では、PFS の IA と OS の最初の IA（OS-IA1）の時点で、デュルバルマブ単剤療法群（D 群）とプラセボ群との比較において OS と PFS の 2 つの主要評価項目が達成された。OS は多重性を考慮した検定手法によってデュルバルマブとトレメリムマブ併用療法群（D+T 群）とプラセボ群の比較を行ったが、有効性についての統計学的に有意とする基準を満たさなかったことより、予定された次の解析まで D+T 群の盲検化は維持されている。

デュルバルマブの PK、免疫原性及び薬力学は、D Pan-tumor 併合集団を構成する試験から統合されたデータの評価に基づいて既に十分に特徴付けられている。その概要は、既提出の切除不能な肝細胞癌を効能・効果とした製造販売承認申請（以下、承認申請、eCTD 受付番号：340201002）で提出した臨床薬理試験の概要に記載されている。

ADRIATIC 試験の PK 及び免疫原性データを D Pan-tumor 併合集団の PK 及び免疫原性データと比較した。D Pan-tumor 併合集団は、ADRIATIC 試験及びデュルバルマブ単剤療法を用いた 14 の補足的な臨床試験からのデータを統合したものである。D Pan-tumor 併合集団に含まれる臨床試験の詳細を表 2 に示す。

デュルバルマブに係る複数の承認申請（PACIFIC 試験、CASPIAN 試験、POSEIDON 試験、及び HIMALAYA 試験）において PPK 及び曝露-反応関係解析が実施されており、がん種の違いが PK に臨床的に意義のある共変量として特定されていないこと、並びに各臨床試験で検証した用量で有効性及び安全性の評価項目に明確な曝露-反応関係が認められていないことが確認されている（表 1）。したがって、本申請資料には、デュルバルマブの PPK 及び曝露-反応関係解析の結果は含まれていない。

表 1　　既提出の臨床試験で検証された用法・用量

Study	Durvalumab
D4191C00001 (PACIFIC)	Durvalumab IV 10 mg/kg Q2W for up to 12 months
D419QC00001 (CASPIAN)	Durvalumab IV 1500 mg Q3W × 4 doses, then durvalumab IV 1500 mg Q4W until progression of disease + etoposide + carboplatin or cisplatin for 4 cycles
D419MC00004 (POSEIDON)	Durvalumab IV 1500 mg Q3W × 4 doses + SoC, then durvalumab 1500 mg IV Q4W until progression of disease
D419CC00002 (HIMALAYA)	Durvalumab IV 1500 mg Q4W until confirmed progression of disease

IV: intravenous administration, Q2W: every 2 weeks, Q3W: every 3 weeks, Q4W: every 4 weeks

本概要では、以下の事項についての詳細な要約を記載する。

- ADRIATIC 試験から得られた具体的な PK 及び免疫原性データ（本概要の 2.7.2.2 項参照）
- ADRIATIC 試験と D Pan-tumor 併合集団の PK 結果の比較（本概要の 2.7.2.3 項参照）
  - D Pan-tumor 併合集団のデータには、ADRIATIC 試験の他に 13 のデータ利用可能な補足的な単剤療法試験から得られた主要な PK 及び薬力学的データが含まれる。
- デュルバルマブに対する ADA が PK、安全性及び有効性に及ぼす潜在的影響の評価
- ADRIATIC 試験から得られたデュルバルマブの免疫原性データ、並びに ADRIATIC 試験を含む 14 の補足的な単剤療法試験（D Pan-tumor 併合集団）を含むデュルバルマブ免疫原性データ

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　　臨床試験の概要表

本概要に含まれる臨床試験の一覧を表 2 に示す。全臨床試験の一覧については 5.2 項を参照のこと。表 2 に記載した全ての臨床試験でデュルバルマブは単剤療法として IV 投与された。

表 2　　本申請における臨床薬理データを利用した試験の一覧

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of study	Study design and type of control	Dosage regimen D Pan-tumor Pool
Pivotal study				
D933QC00001 (ADRIATIC) A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, international study of durvalumab or durvalumab and tremelimumab as consolidation treatment for patients with LS-SCLC who have not progressed following cCRT	15 Jan 2024	Efficacy, safety, tolerability, PK, immunogenicity, and health-related quality of life	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center	• Durvalumab 1500 mg IV Q4W (N = 262)
Supportive studies				
CD-ON-MEDI4736-1108 (Study 1108) A Phase I/II study to evaluate the safety, tolerability, and PK of MEDI4736 in subjects with advanced solid tumors	[redacted] Oct 2017	Safety, tolerability, efficacy, PK, and immunogenicity	Open-label, multiple-arm, non-randomized	• Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W and 20 mg/kg IV Q4W (N =1001)
D4190C00002 (Japan Study 02) A Phase I, open-label, multicenter study to evaluate the safety, tolerability, and PK of MEDI4736 in patients with advanced solid tumors	[redacted] [redacted] 20[redacted]	Safety and tolerability	Open-label, non-randomized	• Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W and 20 mg/kg IV Q4W (N =124)
D4191C00003 (ATLANTIC) A Phase II, non-comparative, open-label, multicenter, international study of MEDI4736 in patients with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB - IV) who have received at least 2 prior systemic treatment regimens including one platinum-based chemotherapy regimen	03 Jun 2016	Efficacy, safety, tolerability, PK, and immunogenicity	Open-label, single-arm, non-randomized	• Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W (N = 444)

表 2　　本申請における臨床薬理データを利用した試験の一覧

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of study	Study design and type of control	Dosage regimen D Pan-tumor Pool
D4191C00004 (ARCTIC) A Phase III, open-label, randomized, multicenter, international study of MEDI4736, given as monotherapy or in combination with tremelimumab, determined by PD-L1 expression, versus SoC in patients with locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB - IV) who have received at least 2 prior systemic treatment regimens including one platinum-based chemotherapy regimen and do not have known EGFR tyrosine kinase activating mutations or ALK rearrangements	09 Feb 2018	Efficacy, safety, tolerability, PK, and immunogenicity	Open-label, randomized, active comparator	• Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W (N = 179)
D4191C00001 (PACIFIC) A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, international study of MEDI4736 as sequential therapy in patients with locally advanced, unresectable NSCLC (Stage III) who have not progressed following definitive, platinum-based cCRT	22 Mar 2018	Efficacy, safety, tolerability, PK, immunogenicity, and health-related quality of life	Randomized, double-blind, placebo-controlled	• Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W (N = 475)
D419AC00001 (MYSTIC) A Phase III, randomized, open-label, multi-center, global study of MEDI4736 in combination with tremelimumab therapy or MEDI4736 monotherapy versus standard of care platinum-based chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced or metastatic NSCLC	04 Oct 2018	Efficacy	Open-label, randomized, active comparator	• Durvalumab 20 mg/kg IV Q4W (N = 369)
D4193C00001 (HAWK) A Phase II, multi-center, single-arm, global study of MEDI4736 monotherapy in patients with recurrent or metastatic SCCHN	[redacted] Oct 2018	Efficacy and health-related quality of life	Open-label, single-arm	• Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W (N = 112)

表 2　　本申請における臨床薬理データを利用した試験の一覧

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of study	Study design and type of control	Dosage regimen D Pan-tumor Pool
D4193C00002 (EAGLE) A Phase III, randomized, open-label, multi-center, global study of MEDI4736 monotherapy and MEDI4736 in combination with tremelimumab versus SoC therapy in patients with recurrent or metastatic SCCHN	10 Sep 2018	Efficacy, safety	Open-label, randomized	• Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W (N = 237)
D4193C00003 (CONDOR) A Phase II, randomized, open-label, multi-center, global study of MEDI4736 monotherapy, tremelimumab monotherapy, and MEDI4736 in combination with tremelimumab in patients with recurrent or metastatic SCCHN	[redacted] Aug 2018	Efficacy, safety, and health-related quality of life	Open-label, randomized	• Durvalumab 10 mg/kg IV Q2W (N = 65)
D419BC00001 (DANUBE) A Phase III, randomized, open-label, controlled, multi-center, global study of first-line MEDI4736 (durvalumab) monotherapy and MEDI4736 (durvalumab) in combination with tremelimumab versus SoC in patients with unresectable Stage IV urothelial cancer	27 Jan 2020	Efficacy and safety	Randomized, open-label, controlled (SoC), multicenter	• Durvalumab 1500 mg IV Q4W (N = 345)
D419LC00001 (KESTREL) A Phase III, randomized, open-label, multi-center, global study of MEDI4736 alone or in combination with tremelimumab versus SoC in the treatment of first-line recurrent or metastatic SCCHN patients	06 Jul 2020	Efficacy and safety	Randomized, open-label, multicenter, global	• Durvalumab 1500 mg IV Q4W (N = 202)
D4190C00022 (Study 22) A study of safety, tolerability, and clinical activity of durvalumab and tremelimumab administered as monotherapy, or durvalumab in combination with tremelimumab or bevacizumab in subjects with advanced HCC	06 Nov 2020	Safety, tolerability, efficacy, PK, and immunogenicity	Open-label, multiple-arm, randomized	Part 2A: • Durvalumab 20 mg/kg IV Q4W (N = 3) • Durvalumab 1500 mg IV Q4W (N = 39) Part 3: • Durvalumab 1500 mg Q4W (N = 62)

表 2　　本申請における臨床薬理データを利用した試験の一覧

Study number (name) Study title	DCO date	Objectives of study	Study design and type of control	Dosage regimen D Pan-tumor Pool
D419CC00002 (HIMALAYA) Randomized, open-label, multicenter Phase III study of durvalumab and tremelimumab as first-line treatment in patients with advanced HCC	27 Aug 2021	Efficacy and safety	Randomized, open-label	• Durvalumab 1500 mg IV Q4W (N = 388)
D419AC00002 (PEARL) A Phase III randomized, open-label, multi-center study of durvalumab versus standard of care platinum-based chemotherapy as first line treatment in patients with PD-L1-high expression advanced NSCLC	27 Oct 2022	Efficacy, safety, PK, immunogenicity, and health-related quality of life	Randomized, open-label, multi-center	• Durvalumab 20 mg/kg IV Q4W (N = 335) (immunogenicity data only)

ALK: anaplastic lymphoma kinase, cCRT: concurrent chemoradiation therapy, DCO: data cut off, EGFR: epidermal growth factor receptor, HCC: Hepatocellular carcinoma, IV: intravenous administration, LS-SCLC: limited stage small-cell lung cancer, N: number of patients, NSCLC: non small cell lung cancer, PD-L1: programmed cell death ligand 1, PK: pharmacokinetic, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, SCCHN: squamous cell carcinoma of the head and neck, SoC: standard of care

2.7.2.2.2 個々の試験の説明

2.7.2.2.2.1 評価資料：D933QC00001 試験（ADRIATIC 試験）

本項では、評価資料である ADRIATIC 試験の PK 及び免疫原性評価の主要な結論について、ADRIATIC 試験で得られた PK 及び ADA 試料の結果に基づき記載する。要約については 2.7.2.3 項に記載している。

標題

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）

試験デザイン

試験デザインについては臨床的有効性の概要 2.7.3.2.2 項を参照のこと。

臨床薬理評価の目的

LS-SCLC 患者を対象に、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 PK を評価し、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免疫原性を評価する。

PK 及び ADA 試料の採取

デュルバルマブの PK 試料は、サイクル 1 の投与後（投与終了後 10 分以内）、並びにサイクル 2、サイクル 5 及び最終予定サイクルの投与前（投与開始前 60 分以内）に採取し、ADA 試料は、サイクル 1、サイクル 5、サイクル 13、サイクル 20 及び最終予定サイクルの投与前に採取した。トレメリムマブの PK 試料は、サイクル 1 の投与後（投与終了後 10 分以内）、並びにサイクル 2、サイクル 5 及びサイクル 7 の投与前（投与開始前 60 分以内）に採取し、ADA 試料は、サイクル 1、サイクル 5、サイクル 7 及びサイクル 10 の投与前に採取した。投与前に採取する PK 及び ADA 試料は、サイクル 1 からサイクル 4 まではトレメリムマブ投与前に、サイクル 5 以降はデュルバルマブ投与前に採取した。600 例の患者がランダム化された後に新たにランダム化された患者では、トレメリムマブに関する PK 及び ADA 評価を必要としなかった。

PK 及び免疫原性の結果

本概要では DCO 日（2024 年 1 月 15 日）以降の PK 及び ADA データを記載する。D+T 群とプラセボ群を比較した OS-IA1 の結果は、事前に規定した統計学的に有意である基準を満たさず、D+T 群の盲検性は予定された次の解析まで維持されるため、D+T 群の解析結果は本概要に含めていない。

PK

DCO の時点で、PK 解析対象集団の D 群 258 例の患者で PK データ（血清中デュルバルマブ濃度）が得られた。血清中デュルバルマブ濃度はバリデーション済みの生体試料分析法を用いて測定された。LLOQ は 50 ng/mL であった。サイクル 1 の 1 日目（0 週）のデュルバルマブ IV 投与終了時に採取した試料の血清中デュルバルマブ濃度の幾何平均値は、D 群の患者で 306.20 µg/mL であった。定常状態における血清中デュルバルマブ濃度の幾何平均値は 146.97～167.83 µg/mL であり、デュルバルマブ 1500 mg Q4W IV 投与後の予測曝露量の範囲に収まっていた。

免疫原性

デュルバルマブに対する ADA 反応

DCO の時点で、206 例の患者からデュルバルマブに対する免疫原性データが得られた（安全性解析対象集団の全ての患者のうち、デュルバルマブに対する ADA 評価結果がベースラインで得られ、ベースライン後にも 1 回以上得られている全ての患者）。ADA 陽性割合（デュルバルマブ ADA 解析対象集団の患者のうち、ベースライン及び／又はベースライン後に ADA 陽性を示した患者の割合）は 6.3%（206 例中 13 例）であり、ADA 発現割合（ADA 評価可能な患者のうち、治療下で ADA 発現を認めた患者の割合）は 3.4%（206 例中 7 例）であった。ADA 抗体価の検出限界は 1.0 であり、ADA 抗体価は ADA 陽性患者（最大抗体価の中央値 4.0［範囲：1～4］）及び治療下で ADA 発現を認めた患者（最大抗体価の中央値 1.0［範囲：1～256］）ともに概して低かった。

ADA 陽性患者 13 例のうち、4 例はベースラインのみ ADA 陽性、6 例はベースライン後のみ ADA 陽性、3 例はベースライン及びベースライン後のいずれも ADA 陽性であり、そのうち 1 例は治療下で ADA 抗体価の増強を示した。

2 例（1.0%）の患者が nAB を発現した（抗体価はそれぞれ 1 及び 256）。一過性の ADA 陽性を示した患者（ベースラインの測定結果にかかわらず、ベースライン後に ADA 陽性であると 1 回以上測定されたが ADA 陽性持続の条件を満たしていない患者）は 3 例（最大抗体価の中央値 1.0［範囲：1～1］）であり、ADA 陽性持続の患者（ベースラインの測定結果にかかわらず、ベースライン後に ADA 陽性であると 2 回以上評価され、最初の ADA 陽性評価と最後の ADA 陽性評価の間隔が 16 週間［112 日］以上又は評価可能な最終時点で ADA 陽性の患者）は 6 例（最大抗体価の中央値：3.0［範囲：1～256］）であった。

PK に対する ADA の影響

治療下での ADA 発現患者の血清中デュルバルマブ濃度の幾何平均値は、ADA 非発現患者の濃度と概して同程度であった。

安全性に対する ADA の影響

見られた分類別の有害事象の発現状況は、デュルバルマブ ADA 非発現患者と ADA 発現患者で概ね一致していた。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。したがって、ADA の存在がデュルバルマブの安全性に及ぼす明白な影響は認められなかった。しかし、治療下での ADA 発現患者の数が少ないことを考慮すると、本解析の解釈には限界がある。

有効性に対する ADA の影響

ADRIATIC 試験では、治療下での ADA 発現患者の数は少なく（7 例）、有効性に対する ADA の潜在的な影響を評価することはできなかった。

臨床薬理学の結論

- デュルバルマブの血清中濃度はサイクル 5 までに定常状態に達し、予測された曝露量の範囲内であった。
- ADRIATIC 試験におけるデュルバルマブに対する ADA の陽性割合は 6.3%、発現割合は 3.4%と低かった。測定された ADA の抗体価は低かった。これらは、これまでの臨床試験で得られたデュルバルマブの免疫原性が低いという結果と一貫している。デュルバルマブに対する nAB 発現患者の割合はわずか（ADA 評価対象患者の 1%）であった。

ADA は PK 及び安全性に明らかな影響を与えなかった。本臨床試験では有効性への影響は評価できなかった。

2.7.2.2.2.2 補足的な臨床試験

PEARL 試験を除き、本申請の時点で、D Pan-tumor 併合集団に含まれる他の補足的な臨床試験から新たなデータは得られていない。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、評価資料である ADRIATIC 試験及びデータ利用可能な補足的な臨床試験から得られたデュルバルマブの PK データの比較と解析の結果を記載する。

2.7.2.3.1 固形癌患者を対象としたデュルバルマブの薬物動態

2.7.2.3.1.1 全試験を通してのデュルバルマブの薬物動態

デュルバルマブ単剤療法の PK は D Pan-tumor 併合集団の固形癌患者を対象とした臨床試験で既に十分に特徴付けられており、その結果の要約は、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 2.7.2.3.2.1 項に記載されている。D Pan-tumor 併合集団において、デュルバルマブ 1500 mg Q4W IV、又は 20 mg/kg Q4W IV 若しくは 10 mg/kg Q2W IV が治験実施計画書に従って単剤療法として 1 回以上投与され、投与後の評価可能な PK データが 1 回以上得られた全ての患者をデュルバルマブ PK 解析対象集団と定義した。

全ての臨床試験でスパースサンプリングにより PK 評価が行われた。また、D4190C00006 試験及び D4190C00022 試験では集中的なサンプリングも実施された。ADRIATIC 試験の重要なデュルバルマブ PK 結果の要約を付録（本概要の 2.7.2.5 項［表 9］）に示す。補足的な臨床試験から得られた重要な PK データの要約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に記載されている。全体として、デュルバルマブの血清中ピーク及びトラフ濃度は、各試験間において同一又は同一に相当する用法・用量で類似していた。

ADRIATIC 試験（1500 mg Q4W IV）及び D Pan-tumor 併合集団（1500 mg Q4W IV、20 mg/kg Q4W IV 及び 10 mg/kg Q2W IV）における血清中デュルバルマブのピーク濃度（IV 投与終了後）及びトラフ濃度（IV 投与前）の要約を表 3 に示す。

表 3　ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団における血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の要約（ADRIATIC 試験［PK 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ PK 解析対象集団］）

Visit, timepoint	Geometric mean, μg/mL (geometric CV%) [n][a]			
	ADRIATIC (PK Analysis Set)	D Pan-tumor Pool (PK D Population)		
		Durvalumab:		
	D 1500 mg Q4W (N = 258)	1500 mg Q4W IV (N = 1217)	20 mg/kg Q4W (N = 424)	10 mg/kg Q2W (N = 2520)
Week 0, post-infusion	306.2 (360.74) [222]	333.4 (333.37) [745]	394.8 (154.71) [376]	168.4 (210.56) [2267]
Week 4, pre-infusion	78.4 (42.68) [215]	70.2 (87.36) [1067]	58.7 (856.42) [14]	83.0 (70.06) [1074]
Week 16, pre-infusion	147.0 (50.87) [119]	147.0 (50.87) [119][b]	No samples[b]	154.6 (54.16) [507]
Week 100, pre-infusion	167.8 (35.65) [46]	167.8 (35.65) [46][b]	No samples[b]	No samples[b]
Month 3 follow-up	29.5 (186.69) [118]	11.5 (589.41) [334]	6.1 (1447.47) [82]	14.5 (409.47) [625]

[a] 'n' is the number of patients in the PK analysis set with values at that timepoint.

[b] Sampling was not conducted at these timepoints in the supportive studies.

BLQ: below the limit of quantification, CV%: coefficient of variation, D: durvalumab, IV: intravenous administration, LLOQ: lower limit of quantification, N: number of patients, NC: not calculated, NQ: not quantifiable, PK: pharmacokinetic, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, SD: standard deviation

When less than or equal to half of the results are BLQ, the BLQ results are set to the LLOQ (50 ng/mL) and descriptive statistics are calculated accordingly. When more than half (but not all) of the results are BLQ, the geometric mean, SD, CV% and geometric CV% are presented as NC and the median and minimum are presented as NQ. When all results are BLQ, no descriptive statistics are calculated.

Source: Table 2.7.4.10, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

ADRIATIC 試験の D 群における 1500 mg Q4W IV の初回投与後（Week 0）のデュルバルマブの C_{max} の幾何平均値は、D Pan-tumor 併合集団の C_{max} の幾何平均値と類似していた。ADRIATIC 試験の D 群における 1500 mg Q4W IV の初回投与後及び定常状態におけるデュルバルマブの血清中トラフ濃度の幾何平均値は D Pan-tumor 併合集団の血清中トラフ濃度の幾何平均値と類似していた（表 3）。

2.7.2.3.1.2 デュルバルマブの母集団薬物動態の評価

複数の承認申請で PPK 解析が実施され、がん種を含む様々な内因性及び外因性の共変量が評価された。その結果、がん種や試験間でデュルバルマブの PK に臨床的に意義のある差は認められていない。

したがって、PPK 解析の結果は本申請に含まれていない。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。

2.7.2.3.2 薬力学

既提出の承認申請資料に記載した薬力学的データ以外に新たに得られた薬力学データはない。薬力学的データの要約は、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。

2.7.2.3.3 曝露-反応関係

複数の承認申請（PACIFIC 試験、CASPIAN 試験、POSEIDON 試験、及び HIMALAYA 試験）において曝露-反応解析が実施されており、各試験で評価された 1500 mg Q4W IV 又は 1500 mg Q4W IV に相当する用量において、有効性及び安全性の評価項目に明確な曝露-反応関係は認められなかった。したがって、本申請には曝露-反応解析の結果は含まれていない。曝露-反応関係解析の詳細は、既提出の承認申請（eCTD 受付番号：340201002）で提出した臨床薬理試験の概要に記載されている。

2.7.2.3.4 薬物相互作用

デュルバルマブについて正式な薬物相互作用試験を実施していない。デュルバルマブの主たる消失経路は細網内皮系を介するタンパク異化又は標的介在性消失であり、肝臓及び腎臓を介する経路はデュルバルマブの主要な消失経路ではないことから、デュルバルマブを他の薬物と併用したとしても、薬物動態学的薬物相互作用は予想されない。また、デュルバルマブは主要な薬物代謝経路に関与するシトクロム P450 を誘導又は阻害しないと予想される。

2.7.2.3.5 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 75kg 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及び用量は既

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。

2.7.2.4 特別な試験

デュルバルマブのような mAb を含むほとんどの治療用タンパク質の投与は、ある程度の望ましくない免疫反応を誘発する可能性がある（EMA 2017、FDA Guidance 2014）。この免疫反応は、臨床的に重大な影響を及ぼさない一過性の ADA の発現から、有効性の喪失及び／又は生命を脅かす重篤な副作用まで、様々な範囲に及ぶ可能性がある。生物学的製剤に対する免疫反応は、一般的に ADA 反応の評価によってモニターされる。デュルバルマブに対する ADA 反応の評価では、スクリーニング（検出）、確認（特異性）及び抗体価測定（半定量）の 3 段階の測定手法を用いた。さらに、デュルバルマブ ADA 陽性試料について、リガンド結合サンドイッチイムノアッセイを用いて、ADA が *in vitro* でデュルバルマブと可溶性 PD-L1 との相互作用を阻害する（中和する）能力を評価した。

本項では、潜在的なリスク因子、デュルバルマブの潜在的な免疫原性の評価方法、臨床開発プログラムを通して認められたデュルバルマブに対する ADA プロファイル、臨床試験で用いた製剤ロット、並びに PK、安全性及び有効性に及ぼす ADA の潜在的影響の評価について記載する。

2.7.2.4.1 免疫原性

2.7.2.4.1.1 免疫原性のリスク評価

免疫原性のリスク評価は、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 2.7.2.4.2.1 項に記載されている。

2.7.2.4.1.2 デュルバルマブの製剤ロットのトレーサビリティ

デュルバルマブの臨床試験用ロットのトレーサビリティと対応する臨床試験の詳細については、既提出の第 3 部 3.2.S.2.6.3 項（製造工程の開発の経緯）に記載されている。

ADRIATIC 試験で使用された製剤ロットの一覧を表 4 に示す。

表 4 ADRIATIC 試験で用いたデュルバルマブのロット番号

Study number	Durvalumab lot number
D933QC00001 (ADRIATIC)	[redacted]

既提出の第 3 部 3.2.S.2.6.3 項（製造工程の開発の経緯）及び 3.2.P.3.3 項（製造工程及びプロセス・コントロール）に、製造工程のステップ及び Process 1 から Process 2 への工程変更を含むデュルバルマブ製造開発の概要が記載されている。

ADRIATIC 試験では、Process 2 で製造したデュルバルマブ製剤を用い、1 バイアル中にデュルバルマブ 500 mg を含み、希釈して使用する水性注射剤として供給した。本製剤は、50 mg/mL デュルバルマブ、26 mmol/L L-ヒスチジン／L-ヒスチジン塩酸塩水和物、275 mmol/L トレハロース二水和物及び 0.02%（weight/volume）ポリソルベート 80 を含有する pH 6.0 の液である。

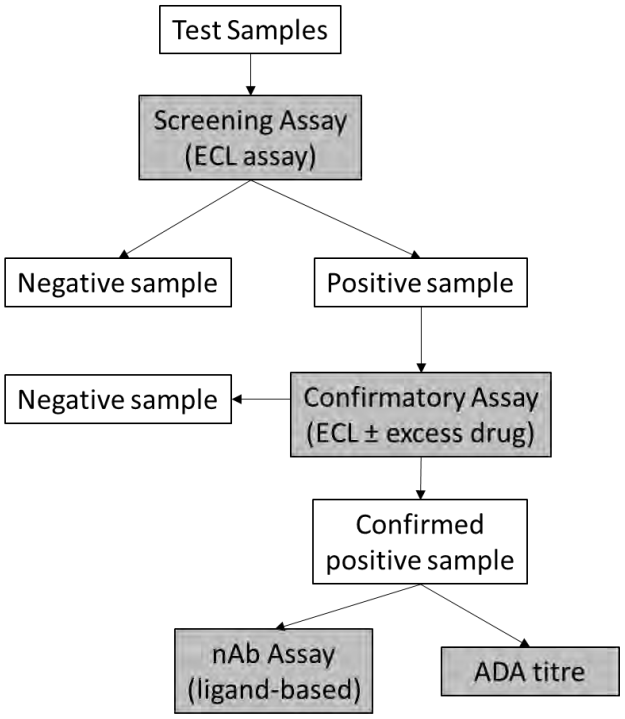
2 つのデュルバルマブ製造工程の同等性／同質性は、既提出の第 3 部 3.2.S.2.6.3 項（製造工程の開発の経緯）及び 3.2.P.2.3.3 項（製造工程及びプロセス・コントロール）に記載されている。比較試験の結果、Process 1 で製造されたロットと Process 2 で製造されたロットは同等であることが示された。通常の試験及び特性試験の結果はいずれも、市販用製剤の品質が臨床試験で使用された製剤の品質と同様であることを示している。

2.7.2.4.1.3　免疫原性の検討方法

2.7.2.4.1.3.1　臨床試験における抗薬物抗体測定方針の概要

臨床試験でのデュルバルマブに対する ADA 反応の評価では、抗体の検出（スクリーニングアッセイ）、特異性確認（確認アッセイ）及び特性評価（抗体価測定）の、バリデーション済みの 3 段階の測定手法を用いた。いくつかの臨床試験では、ADA 陽性が確認された試料に対して、nAB アッセイを用いて中和活性を *in vitro* で測定した（図 1）。PK、ADA 及び nAB の試料採取計画は、各臨床試験の治験実施計画書の評価スケジュールに記載されている。いずれのアッセイにおいても、各臨床試験の対象疾患を有する未治療の個々のヒト血清を用いて適切にカットポイントを設定した。

図 1　　免疫測定法による結果判定のフローチャート



ADA: antidrug antibody, ECL: electrochemiluminescence, nAb: neutralizing antibody

2.7.2.4.1.3.2 臨床試験における抗デュルバルマブ抗体及び中和抗体に関する生体試料分析法

ADRIATIC 試験でのデュルバルマブの免疫原性評価には段階的測定手法を用いた。ADA 及び nAB の分析法番号を表 5 に示す。臨床試験における抗デュルバルマブ抗体及び nAB の生物学的分析法の詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要の 2.7.1.1.4.2 項を参照のこと。

表 5 ADRIATIC 試験で使用したデュルバルマブの生体試料分析法

Drug product	Measurement	Laboratory	Validation report	Method number
Durvalumab	ADA	[redacted]	RAVC2	ICDIM 166
		[redacted]	8387-613	ICSH 18-043
	nAB	[redacted]	RJRG2	ICDIM 324
		[redacted]	8387-615	ICSH 18-044

ADA: antidrug antibody, nAB: neutralizing antibody

2.7.2.4.1.3.3 デュルバルマブの免疫原性評価用試料の採取計画

血清中デュルバルマブ濃度評価用の血液試料及び ADA 評価用の血液試料は、治験実施計画書の評価スケジュールに従って採取した（表 6）。

2.7.2.4.1.4 免疫原性の結果

2.7.2.4.1.4.1 ADRIATIC 試験の免疫原性の結果

ADRIATIC 試験におけるデュルバルマブの投与経路、用法・用量、ADA 評価用試料採取時点及び免疫原性の結果の要約を表 6 に示す。

ADRIATIC 試験で、ADA 陽性割合は 6.3%（206 例中 13 例）、ADA 発現割合は 3.4%（206 例中 7 例）であり、いずれも低かった。

この結果はデュルバルマブ臨床開発プログラムの他の臨床試験の結果と同様であった。D Pan-tumor 併合集団に含まれる補足的な臨床試験全体の ADA 陽性割合は 6.0%であり、ADA 発現割合は 2.6%であった。ADRIATIC 試験の nAB 発現患者の割合は低く（1.0%）、D Pan-tumor 併合集団に含まれる補足的な臨床試験全体の nAB 発現患者の割合（0.5%）と一貫していた（表 7）。

表 6　　ADRIATIC 試験におけるデュルバルマブの投与経路、用法・用量、ADA 評価用試料採取時点及び免疫原性の結果の概要

Study number (name) DCO date	Route of administration and dosage regimen	Durvalumab ADA sampling timepoints	Durvalumab ADA results
Pivotal study			
D933QC00001 (ADRIATIC) • DCO: 15 January 2024	• Durvalumab 1500 mg IV Q4W in combination with placebo IV Q4W for 4 doses/cycles each, followed by durvalumab 1500 mg IV Q4W starting 4 weeks after the final dose of durvalumab in combination with placebo	Pre-dose on Cycles 1, 5, 13, and 20 and on the last scheduled Cycle	ADA prevalence was 6.3% (13/206). ADA incidence was 3.4% (7/206). 2/206 patients (1.0%) were nAB positive.

ADA: antidrug antibody, DCO: data cut off, IV: intravenous administration, nAB: neutralizing antibody, Q4W: every 4 weeks

2.7.2.4.1.4.2 全試験を通しての免疫原性の評価

ADA の結果は、ADRIATIC 試験の D 群でデュルバルマブの投与を受けた 206 例の患者及び D Pan-tumor 併合集団でデュルバルマブの投与を受けた 3511 例の患者（表 2）から得られた。D Pan-tumor 併合集団では、デュルバルマブ ADA 解析対象集団を、ベースラインの ADA データが存在し、治験実施計画書に従ってデュルバルマブ 1500 mg Q4W IV、又は 20 mg/kg Q4W IV 若しくは 10 mg/kg Q2W IV が単剤療法として 1 回以上投与され、投与後の評価可能な ADA データが 1 回以上得られた全ての患者から成る集団と定義した。

ADRIATIC 試験の全体的な免疫原性プロファイルは、デュルバルマブの過去の臨床試験で観察された免疫原性プロファイルと一貫しており、デュルバルマブの免疫原性は全体的に低かった（すなわち、ADA 陽性割合及び発現割合は低く、nAB 発現患者はほとんど認められず、ADA 抗体価は低かった）。

ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブに対する ADA 反応の要約を表 7 に示す。

ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブに対する ADA 発現患者の割合と抗体価の来院日別の要約、及びベースライン後のデュルバルマブに対する ADA 初回反応と抗体価についての来院日別の要約を付録（本概要の 2.7.2.5 項［表 10 及び表 11］）に示す。

表 7　ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブに対する ADA 反応の要約（ADRIATIC 試験［ADA 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ ADA 解析対象集団］）

Visit, timepoint	ADRIATIC (Durvalumab ADA Analysis Set) D 1500 mg Q4W (N = 262)	D Pan-tumor Pool (ADA D Population) (N = 4642)
ADA-evaluable patients, n (%)	206 (78.6)	3511 (75.6)
ADA-positive at any visit (at baseline and/or postbaseline) (ADA prevalence), n (%)[a]	13 (6.3)	212 (6.0)
Median of maximum titer	2.0	4.0
(Minimum, Maximum)	(1, 256)	(1, 1024)
Treatment-emergent ADA-positive (ADA incidence), n (%)[b]	7 (3.4)	93 (2.6)
Median of maximum titer	1.5	4.0
(Minimum, Maximum)	(1, 256)	(1, 1024)
ADA-positive postbaseline and positive at baseline, n (%)	3 (1.5)	21 (0.6)
Median of maximum titer	4.0	8.0
(Minimum, Maximum)	(1, 4)	(1, 32)
ADA-positive postbaseline only, or treatment-induced ADA, n (%)	6 (2.9)	89 (2.5)
Median of maximum titer	1.0	4.0
(Minimum, Maximum)	(1, 256)	(1, 1024)

表 7　ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブに対する ADA 反応の要約（ADRIATIC 試験［ADA 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ ADA 解析対象集団］）

Visit, timepoint	ADRIATIC (Durvalumab ADA Analysis Set) D 1500 mg Q4W (N = 262)	D Pan-tumor Pool (ADA D Population) (N = 4642)
ADA-positive at baseline only, n (%)	4 (1.9)	102 (2.9)
Median of maximum titer	1.5	4.0
(Minimum, Maximum)	(1, 2)	(1, 125)
Treatment-boosted ADA, n (%)[c]	1 (0.5)	4 (0.1)
Median of maximum titer	4.0	12.0
(Minimum, Maximum)	(1, 4)	(1, 32)
Persistently positive, n (%)[d]	6 (2.9)	73 (2.1)
Median of maximum titer	3.0	4.0
(Minimum, Maximum)	(1, 256)	(1, 1024)
Transiently positive, n (%)[e]	3 (1.5)	37 (1.1)
Median of maximum titer	1.0	4.0
(Minimum, Maximum)	(1, 1)	(1, 128)
nAB-positive at any visit, n (%)	2 (1.0)	19 (0.5)
Median of maximum titer	128.5	16.0
(Minimum, Maximum)	(1, 256)	(1, 1024)

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

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

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

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

[e] Transiently positive is defined as having at least 1 postbaseline ADA-positive measurement and not fulfilling the conditions for persistently positive. The category includes patients meeting these criteria who are ADA-positive at baseline.

ADA: antidrug antibody, D: durvalumab, n: number of patients, nAB: neutralizing antibody, Q4W: every 4 weeks

N is the number of patients in the safety analysis set in the treatment group. The denominator for calculation of percentage for all categories is the number of ADA-evaluable patients (defined as the patients in the safety analysis set who have a non-missing baseline ADA and at least 1 non-missing postbaseline results) in the treatment group. The denominator for ADA-evaluable patients category is N.

If a patient has more than 1 titer result, the maximum titer result is used, regardless of whether it is baseline or postbaseline.

Source: Table 2.7.4.9.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.2.4.1.5 免疫原性が薬物動態、薬力学、安全性及び有効性に及ぼす影響

2.7.2.4.1.5.1 免疫原性が薬物動態に及ぼす影響

複数の承認申請（PACIFIC 試験、CASPIAN 試験、POSEIDON 試験、及び HIMALAYA 試験）において PPK 解析が実施されており、ADA の発現はデュルバルマブの PK に影響を及ぼさないことが示されている。

ADRIATIC 試験において、治療下での ADA 発現患者の血清中デュルバルマブ濃度の幾何平均値は、ADA 非発現患者の血清中デュルバルマブ濃度の幾何平均値と概して同程度であった（表 8）。また、治療下での ADA 発現患者の個々の PK プロファイルは、ADA 非発現患者の PK プロファイルのばらつきの範囲内であった。したがって、治療下でのデュルバルマブに対する ADA の発現はデュルバルマブの血清中濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。ADA 発現患者の数は少なく、ADA 発現患者数と ADA 非発現患者数との間に大きな不均衡があるため、検定を用いた統計学的比較は実施できなかった。

表 8 ADRIATIC 試験における血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の ADA カテゴリー／来院日別の要約（ADRIATIC 試験［PK 解析対象集団］）

Visit Timepoint	Durvalumab (N = 258)	
	Treatment-emergent ADA-positive to durvalumab[a] (n = 7)	ADA-negative to durvalumab[b] (n = 192)
Week 0 (end of infusion) (Cycle 1)		
n	6	171
n < LLOQ	0	5
Geometric mean (μg/mL)[c]	393.21	298.77
Geometric CV%[c]	9.94	411.66
Week 4 (pre-infusion) (Cycle 2)		
n	5	166
n < LLOQ	0	0
Geometric mean (μg/mL)[c]	59.37	79.92
Geometric CV%[c]	45.82	42.25
Week 16 (pre-infusion) (Cycle 5)		
n	1	111
n < LLOQ	0	0
Geometric mean (μg/mL)[c]	78.89	147.83
Geometric CV%[c]	NC	51.19
Week 100 (pre-infusion) (Cycle 26)		
n	1	40
n < LLOQ	0	0
Geometric mean (μg/mL)[c]	198.88	168.49
Geometric CV% [c]	NC	38.00
Month 3 follow-up		
n	3	110

表 8　ADRIATIC 試験における血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の ADA カテゴリー／来院日別の要約（ADRIATIC 試験［PK 解析対象集団］）

Visit Timepoint	Durvalumab (N = 258)	
	Treatment-emergent ADA-positive to durvalumab[a] (n = 7)	ADA-negative to durvalumab[b] (n = 192)
n < LLOQ	0	1
Geometric mean (μg/mL)[c]	12.96	30.15
Geometric CV%[c]	52.09	195.40

[a] Treatment-emergent ADA positive is defined as either treatment-induced (post-baseline ADA positive only) or treatment-boosted ADA (baseline positive ADA titer that was boosted to ≥ 4 fold during the study period).

[b] ADA negative includes patients without any ADA positive results at baseline or post-baseline against durvalumab.

[c] Calculated using log transformed data.

ADA: antidrug antibody, CSR: clinical study report, CV%: coefficient of variation, LLOQ: lower limit of quantification, N: number of patients, n: Number of patients in the ADA category, NC: not calculated, NQ: not quantifiable, PK: pharmacokinetic, SD: standard deviation

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

LLOQ is 0.05 μg/mL.

PK analysis set - all patients who received at least one dose of study treatment per the protocol for whom any post-dose data were available and who did not violate or deviate from the protocol in ways that would significantly affect the PK analyses.

Source: Table 26, ADRIATIC Interim CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.2.4.1.5.2　免疫原性が薬力学に及ぼす影響

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に記載したとおり、デュルバルマブの免疫原性がデュルバルマブ投与後の遊離型可溶性 PD-L1 の抑制を指標とした薬力学的作用に対してほとんど影響を及ぼさないことが示唆されている。

2.7.2.4.1.5.3　免疫原性が安全性に及ぼす影響

D Pan-tumor 併合集団及び ADRIATIC 試験でデュルバルマブを投与されたデュルバルマブに対する ADA 発現患者について、有害事象、重篤な有害事象及び他の安全性データの一覧、並びに重要な安全性に関する叙述を評価した。

ADRIATIC 試験での ADA に関連する有害事象の要約表については、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 14.2.17.3 項を参照のこと。

ADRIATIC 試験の ADA 発現患者と ADA 非発現患者で報告された分類別の有害事象の発現状況は概ね一致していた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 36 及び Appendix 16.2.6.3.5 参照）。

D Pan-tumor 併合集団において、ADA 発現患者と ADA 非発現患者で見られた有害事象の種類及び発現割合は同様であった（Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.9.4、Table 2.7.4.9.5 及び Listing 2.7.4.9.6 参照）。新たな事象及び免疫複合体疾患を明らかに示唆する又は示す事象は認められなかった。したがって、ADA の存在がデュルバルマブの安全性に及ぼす明白な影響は認められなかった。

全体として、D Pan-tumor 併合集団に含まれる臨床試験においてデュルバルマブの安全性プロファイルに ADA が影響するという明確な根拠は認められなかった。

2.7.2.4.1.5.4 免疫原性が有効性に及ぼす影響

ADRIATIC 試験では、治療下での ADA 発現患者の数が少なく（7 例）、有効性に対する ADA の潜在的な影響を評価することはできなかった。

2.7.2.4.1.6 免疫原性の考察及び結論

2.7.2.4.1.6.1 免疫原性

全体の結果はデュルバルマブの既知の免疫原性プロファイルと一貫している。

ADRIATIC 試験での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。測定された ADA の抗体価は低かった。nAB 発現患者の割合はわずか（ADA 評価が可能な患者の 1%）であった。これらの結果は、これまでの臨床試験で観察されたデュルバルマブの低い免疫原性と一貫している。

ADA は PK 及び安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.7.2.4.1.6.2 市販後の免疫原性の監視計画

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

2.7.2.4.1.6.3 免疫原性アッセイのライフサイクルの管理

デュルバルマブの免疫原性アッセイのライフサイクルマネジメントにあたっては、アッセイの性能及び重要な試薬を監視し、全ての臨床試験において免疫原性の評価の妥当性を確保する予定である。新たな効能・効果や併用薬剤を考慮する場合は、必要に応じて分析法を検討する。

2.7.2.5 付録

評価資料である ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブの重要な PK 結果の要約を表 9 に示す。

ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブに対する ADA 陽性患者の割合と抗体価についての来院日別の要約を表 10 に示す。また、ベースライン後のデュルバルマブに対する ADA 初回反応と抗体価についての来院日別の要約を表 11 に示す。

表 9　　ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団における血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の時点毎の要約（ADTIATIC 試験［PK 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ PK 解析対象集団）

	ADRIATIC	D Pan-tumor Pool		
Analysis time point	D 1500 mg Q4W (N = 258)	1500 mg Q4W (N = 1217)	20 mg/kg Q4W (N = 424)	10 mg/kg Q2W (N = 2520)
Week 0 - Post-Infusion				
n[a]	222	745	376	2267
Mean	430.996	450.609	470.915	212.324
SD	327.8606	227.1443	213.2918	98.2250
Median	409.962	439.006	439.373	204.900
(Min, Max)	(0.05, 4721.52)	(0.05, 4721.52)	(0.05, 2320.59)	(0.03, 1474.70)
CV%	76.07	50.42	45.29	46.26
Geometric mean	306.2	333.4	394.8	168.4
Geometric CV%	360.74	332.37	154.71	210.56
Number of BLQ	6	21	5	49
Week 4 - Pre-Infusion				
n[a]	215	1067	14	1074
Mean	89.570	83.389	102.039	93.709
SD	107.2276	66.0542	53.0520	40.6833
Median	78.450	75.592	94.680	90.390
(Min, Max)	(36.65, 1561.68)	(0.05, 1561.68)	(0.05, 176.58)	(0.05, 404.90)
CV%	119.71	79.21	51.99	43.41
Geometric Mean	78.4	70.2	58.7	83.0
Geometric CV%	42.68	87.36	856.42	70.06
Number of BLQ	0	6	1	1
Week 16 - Pre-Infusion				
n[a]	119	119	0	507
Mean	159.630	159.630	-	172.604
SD	58.5615	58. 5615	-	77.9061
Median	147.456	147.456	-	162.090
(Min, Max)	(4.22, 347.83)	(4.22, 347.83)	(-, -)	(3.92, 594.50)

表 9　　ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団における血清中デュルバルマブ濃度（μg/mL）の時点毎の要約（ADTIATIC 試験［PK 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ PK 解析対象集団）

	ADRIATIC	D Pan-tumor Pool		
Analysis time point	D 1500 mg Q4W (N = 258)	1500 mg Q4W (N = 1217)	20 mg/kg Q4W (N = 424)	10 mg/kg Q2W (N = 2520)
CV%	36.69	36.69	-	45.14
Geometric Mean	147.0	147.0	-	154.6
Geometric CV%	50.87	50.87	-	54.16
Number of BLQ	0	0	0	0
Week 100 - Pre-Infusion				
n[a]	46	46	0	0
Mean	178.204	178.204	-	-
SD	65.4220	65.4220	-	-
Median	166.150	166.150	-	-
(Min, Max)	(75.25, 356.00)	(75.25, 356.00)	(-, -)	(-, -)
CV%	36.71	36.71	-	-
Geometric Mean	167.8	167.8	-	-
Geometric CV%	35.65	35.65	-	-
Number of BLQ	0	0	0	0
Month 3 FU				
n[a]	118	334	82	625
Mean	44.972	28.384	35.661	29.983
SD	36.0261	30.7447	103.2895	29.7905
Median	37.741	18.804	9.681	22.370
(Min, Max)	(0.05, 230.43)	(0.05, 230.43)	(0.05, 662.50)	(0.05, 221.37)
CV%	80.11	108.32	289.64	99.36
Geometric Mean	29.5	11.5	6.1	14.5
Geometric CV%	186.69	589.41	1447.47	409.47
Number of BLQ	1	21	11	27

[a] 'n' is the number of patients in the PK analysis set with values at that timepoint.

BLQ: below the limit of quantification, CV%: coefficient of variation, D: durvalumab, FU: follow-up, LLOQ: lower limit of quantification, Max: maximum, Min: minimum, N: number of patients, NC: not calculated, NQ: not quantifiable, PK: pharmacokinetic, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, SD: standard deviation

When less than or equal to half of the results were BLQ, the BLQ results were set to the LLOQ (50 ng/mL) and descriptive statistics were calculated accordingly. When more than half (but not all) of the results were BLQ, the geometric mean, SD, CV% and geometric CV% were presented as NC and the median and minimum were presented as NQ. When all results were BLQ, no descriptive statistics were calculated.

Source: Table 2.7.4.10, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

表 10　ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるデュルバルマブに対する ADA 発現患者の割合と抗体価の来院日別の要約（ADRIATIC 試験［ADA 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ ADA 解析対象集団］）

Timepoint	ADRIATIC Durvalumab (N = 262)	D Pan-tumor Pool (N = 4642)
Cycle 1/Baseline ADA-evaluable patients, n[a]	206	3511
ADA-positive patients, n (%)[b]	7 (3.4)	123 (3.5)
Median titer	2.0	4.0
Week 3-4 ADA-evaluable patients, n[a]	0	1723
ADA-positive patients, n (%)[b]	0	58 (3.4)
Median titer	NA	4.0
Week 11-12 ADA-evaluable patients, n[a]	0	1197
ADA-positive patients, n (%)[b]	0	10 (0.8)
Median titer	NA	4.0
Cycle 5/Week 15-16 ADA-evaluable patients, n[a]	169	771
ADA-positive patients, n (%) [b]	3 (1.8)	6 (0.8)
Median titer	2.0	3.0
Cycle 13/Week 47-52 ADA-evaluable patients, n[a]	98	349
ADA-positive patients, n (%)[b]	2 (2.0)	2 (0.6)
Median titer	1.0	1.0
Cycle 20/Week 73-77 ADA-evaluable patients, n[a]	79	85
ADA-positive patients, n (%) [b]	0	0
Median titer	NA	NA
Cycle 26/Week 94-106 ADA-evaluable patients, n [a]	53	56
ADA-positive patients, n (%)[b]	1 (1.9)	1 (1.8)
Median titer	4.0	4.0
Follow-up ADA-evaluable patients, n[a]	140	1164
ADA-positive patients, n (%)[b]	5 (3.6)	19 (1.6)
Median titer	2.0	2.0

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

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

ADA: antidrug antibody, D: durvalumab, N: number of patients, n: number of patients, NA: not applicable

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

1 out of 2 treatment-emergent ADA-positive patients have reportable titers at Cycle 13/Week 47-52 visit in the ADRIATIC study.

Source: Table 2.7.4.9.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

表 11　ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団におけるベースライン後のデュルバルマブに対する ADA 初回反応と抗体価についての来院日別の要約（ADRIATIC 試験［ADA 解析対象集団］及び D Pan-tumor 併合集団［デュルバルマブ ADA 解析対象集団］）

	ADRIATIC	
Timepoint	Durvalumab (N = 262)	D Pan-tumor Pool (N = 4642)
Week 3-4 ADA-evaluable patients, n[a]	0	1723
First-time ADA-positive patients, n (%)[b]	0	58 (3.4)
Median titer	NA	4.0
Week 11-12 ADA-evaluable patients, n[a]	0	1197
First-time ADA-positive patients, n (%)[b]	0	9 (0.8)
Median titer	NA	6.0
Cycle 5/Week 15-16 ADA-evaluable patients, n[a]	169	771
First-time ADA-positive patients, n (%)[b]	3 (1.8)	6 (0.8)
Median titer	2.0	3.0
Cycle 13/Week 47-52 ADA-evaluable patients, n [a]	98	349
First-time ADA-positive patients, n (%) [b]	2 (2.0)	2 (0.6)
Median titer	1.0	1.0
Cycle 20/Week 73-77 ADA-evaluable patients, n[a]	79	85
First-time ADA-positive patients, n (%)[b]	0	0
Median titer	NA	NA
Cycle 26/Week 94-106 ADA-evaluable patients, n[a]	53	56
First-time ADA-positive patients, n (%)[b]	0	0
Median titer	NA	NA
Follow-up ADA-evaluable patients, n[a]	140	1164
First-time ADA-positive patients, n (%)[b]	4 (2.9)	16 (1.4)
Median titer	2.5	2.0

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

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

ADA: antidrug antibody, D: durvalumab, N: number of patients, n: number of patients, NA: not applicable

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

1 out of 2 treatment-emergent ADA-positive patients have reportable titers at Cycle 13/Week 47-52 visit in the ADRIATIC study.

Source: Table 2.7.4.9.3, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

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]

2.7.3　臨床的有効性
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
投与群の表記 7
2.7.3.1 背景及び概観 8
2.7.3.1.1 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有効性を評価する試験の概要 8
2.7.3.1.2 ADRIATIC 試験デザインの特徴の概要 8
2.7.3.1.2.1 試験デザインの概要 8
2.7.3.1.2.2 対象集団 10
2.7.3.1.2.3 層別因子 10
2.7.3.1.2.4 対照の選択 11
2.7.3.1.2.5 投与期間 11
2.7.3.1.2.6 盲検化 11
2.7.3.1.2.7 有効性の評価項目 11
2.7.3.1.2.8 PRO の評価項目 13
2.7.3.1.2.9 統計解析方法 14
2.7.3.1.2.9.1 統計的仮説及び MTP 14
2.7.3.1.2.9.2 解析方法 16
2.7.3.1.2.9.3 解析対象集団 19
2.7.3.1.2.10 治験実施計画書の改訂 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 ADRIATIC 試験の一覧表 21
2.7.3.2.2 ADRIATIC 試験の概要 22
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 23
2.7.3.3.1 試験対象集団 24
2.7.3.3.1.1 患者の内訳 24
2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱 27
2.7.3.3.1.3 解析対象集団 27
2.7.3.3.1.4 患者の人口統計学的特性及び疾患特性 27
2.7.3.3.1.4.1 患者の人口統計学的特性 27
2.7.3.3.1.4.2 疾患特性 28
2.7.3.3.1.4.3 病歴及び手術歴 28
2.7.3.3.1.4.4 cCRT 及び PCI 歴 28
2.7.3.3.1.5 治験薬投与中止後の抗がん療法 29
2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討 29
2.7.3.3.2.1 有効性の結果の比較（デュルバルマブ単剤療法対プラセボ） 29
2.7.3.3.2.1.1 OS 29
2.7.3.3.2.1.2 PFS 32
2.7.3.3.2.1.3 有効性を裏付けるその他の副次評価項目 36

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較（デュルバルマブ単剤療法対プラセボ） 40
2.7.3.3.3.1 OS の部分集団解析 40
2.7.3.3.3.2 PFS の部分集団解析 41
2.7.3.3.3.3 PD-L1 発現量の部分集団（1%以上［TC 又は IC］対 1%未満［TC 及び IC］）別の有効性の解析 43
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 45
2.7.3.4.1 用法・用量の妥当性 45
2.7.3.4.1.1 デュルバルマブ単剤療法の用法・用量の設定根拠 45
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 45
2.7.3.6 付録 46

表目次

表 1 有効性評価項目の定義（ADRIATIC 試験） 12
表 2 有効性の評価項目及び解析方法（ADRIATIC 試験） 16
表 3 有効性評価に用いた臨床試験（ADRIATIC 試験）の一覧表 21
表 4 OS、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS） 30
表 5 RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた PFS、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS） 32
表 6 その他の有効性の副次評価項目の結果、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS） 36
表 7 PD-L1 発現状況が評価可能であった患者における OS 及び PFS（ADRIATIC 試験、FPAS） 43

図目次

図 1 試験デザイン（ADRIATIC 試験） 9
図 2 主要評価項目及び主な副次評価項目の MTP（ADRIATIC 試験） 15
図 3 DCO 時点の患者の内訳（ADRIATIC 試験） 25
図 4 OS の Kaplan-Meier 曲線、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS） 31
図 5 PFS の Kaplan-Meier 曲線、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS） 34
図 6 PFS の主要解析及び感度分析の解析方法別フォレストプロット、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS） 35
図 7 RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた標的病変サイズの最良変化率の Waterfall プロット（ADRIATIC 試験、FAS） 38

図 8 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対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS） 41
図 9 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対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS） 42

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
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
BOR	Best objective response：最良総合効果
cCRT	Chemotherapy concurrent with radiotherapy：同時化学放射線療法
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：欧州医薬品委員会
CI	Confidence interval：信頼区間
CR	Complete response：完全奏効
CRT	Chemoradiation therapy：化学放射線療法
CT	Computed tomography：コンピュータ断層撮影
D	Durvalumab：デュルバルマブ
DCO	Data cut off：データカットオフ
DoR	Duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
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
HR	Hazard ratio：ハザード比
HRQoL	Health related quality of life：健康関連の Quality of Life
IC	Immune cell：免疫細胞
IF	Information fraction：情報分数
IPD	Important protocol deviations：治験実施計画書からの重要な逸脱
IV	Intravenous administration：静脈内投与
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
MRI	Magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像診断
MTP	Multiple testing procedure：多重検定手順
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
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

略語及び専門用語	用語の説明
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-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
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
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
PR	Partial response：部分奏効
PRO	Patient reported outcome：患者報告アウトカム
PS	Performance status
QLQ-C30	30-item core quality of life questionnaire：生活の質に関する中心的な 30 項目の質問
QLQ-LC13	13-item lung cancer quality of life questionnaire：13 項目の肺癌に関する生活の質の質問
QoL	Quality of life：生活の質
QxW	Every x weeks：X 週毎
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
SOC	System organ class：器官別大分類
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

投与群の表記

本臨床的有効性の概要では、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、投与群に言及する場合は以下の表記を用いる。

投与群	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）（2.7.3.1.2.1 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）（2.7.3.1.2.1 項参照）。	プラセボ群

2.7.3.1 背景及び概観

本臨床的有効性の概要では、白金製剤を含む CRT 施行後に進行が認められていない成人の LS-SCLC 患者に対する地固め療法としてのデュルバルマブ（MEDI4736）単剤療法のベネフィット・リスク評価を裏付けるための有効性データを提示する。

2.7.3.1.1 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有効性を評価する試験の概要

申請効能・効果に関連する有効性のエビデンスは、主要な第 III 相、ランダム化、二重盲検、3 群、プラセボ対照、多施設、国際共同試験である D933QC00001 試験（以下、ADRIATIC 試験）に基づいている。申請効能・効果に関する補助的な試験はなく、有効性データの併合は実施していない。ADRIATIC 試験の概要を表 3（2.7.3.2.1 項）に示す。ADRIATIC 試験は現在実施中であり、本申請には DCO 日が 2024 年 1 月 15 日である PFS-IA / OS-IA1 の中間解析データが含まれる。ADRIATIC 試験では現在もデータの収集を継続しており、有効性評価項目に関するイベントがさらに集積されたデータを用いて事前に規定された解析を実施するとともに、より長期の安全性データの評価を行う。

有効性の評価に用いた重要な試験デザインの特徴を 2.7.3.1.2 項に記載する。詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書を参照のこと。

2.7.3.1.2 ADRIATIC 試験デザインの特徴の概要

2.7.3.1.2.1 試験デザインの概要

ADRIATIC 試験は、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 LS-SCLC 患者（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）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、3 群、プラセボ対照、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 群試験（各投与群 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、Amendment 3.0、2020 年 11 月 13 日）。CASPIAN 試験におけ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初期データに基づき、ADRIATIC 試験では D 群とプラセボ群の比較を優先させることとなった。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（dual primary objectives）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 124 例が追加された。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 群の患者数の変更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。

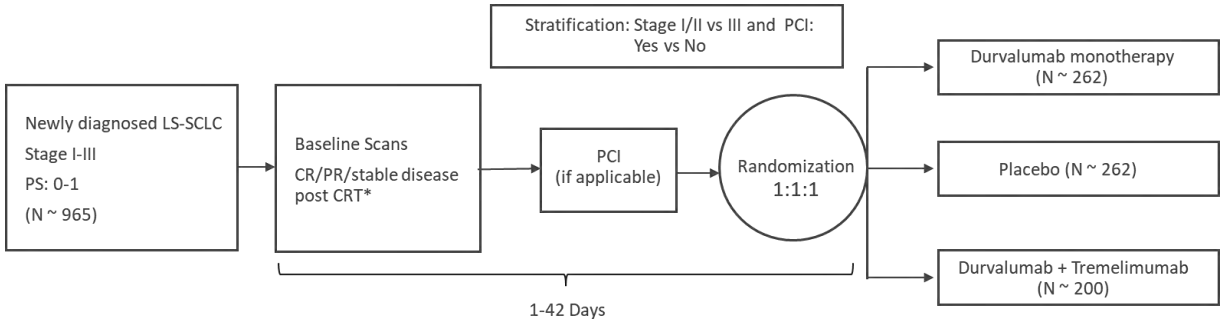
ADRIATIC 試験のデザインの概要を図 1 に示す。約 724 例を TNM 分類に基づく病期（I/II 期 vs III 期）及び PCI 歴（あり vs なし）に基づいて層別化してランダム化する計画とした。当初、適格患者は 1：1：1 の比率で以下の 3 投与群のいずれかにランダムに割り付けられた。3 投与群全体で 600 例（各投与群 200 例）がランダム化された後、D+T 群へのランダム化を終了した。その後の患者は D 群又はプラセボ群に 1：1 の比率でランダム化され、各投与群で合計約 262 例を組

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。詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.1 項を参照のこと。

- 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。
- 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。
- 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。

デュルバルマブ及びトレメリムマブは標準的な投与時間である約 1 時間をかけて静脈内投与された。併用療法では、まずトレメリムマブ又はプラセボが投与され、デュルバルマブ又はプラセボの投与は、トレメリムマブ又はプラセボの投与終了から約 1 時間（最長 2 時間）後に開始された。ADRIATIC 試験では、平均体重 75 kg に基づき、デュルバルマブ 1500 mg の Q4W 投与（20 mg/kg の Q4W 投与に相当）及びトレメリムマブ 75 mg の Q4W 投与（1 mg/kg の Q4W 投与に相当）の固定用量が投与された。デュルバルマブの用量の設定根拠に関する詳細は 2.7.3.4.1 項に示す。

図 1　　試験デザイン（ADRIATIC 試験）



*Chemotherapy: 4 EP Cycles (3 permitted) and Radiotherapy: 60-66 Gy/qd/6 weeks or 45 Gy/bid/3 weeks
Baseline scans include RECIST 1.1 tumor assessment scans and brain MRI or CT scan

600 例がランダム化された後、D+T 群へのランダム化は終了し、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た。
bid：1 日 2 回、EP：エトポシド、qd：1 日 1 回

ADRIATIC 試験の主要目的は、PFS 及び OS の 2 つを指標として、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。主な副次目的は、PFS 及び OS 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。腫瘍評価（CT 又は MRI）を、スクリーニング時、その後ランダム化から最初の 72 週は 8 週毎、96 週までは 12 週毎、その後は RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく画像検査

上の進行（PD）まで 24 週毎で行った。画像検査上の進行（PD）後は、進行（PD）から 4 週以上が経過し、かつ次の予定された画像検査のための来院前にフォローアップ画像検査が行われた。進行（PD）までの画像検査／腫瘍評価は、PFS 解析後も試験終了まで実施可能であった。ADRIATIC 試験の奏効の評価は、全て RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR で行った。生存状況の評価は、治験薬最終投与の 8、12、16、24、32、40 及び 48 週後、その後は試験終了又は死亡まで 8 週毎で実施した。

本申請における ADRIATIC 試験の主要な有効性データは、DCO 日が 2024 年 1 月 15 日である PFS-IA / OS-IA1 の中間解析に基づいている。ADRIATIC 試験の MTP を 2.7.3.1.2.9.1 項に示す。

患者の治験薬及び試験手順の遵守状況は定期的に確認された。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。

2.7.3.1.2.2 対象集団

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、白金製剤を含む根治的 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。この cCRT では放射線療法と同時に白金製剤を含む化学療法（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。cCRT 及び PCI はランダム化及び治験薬（デュルバルマブ、トレメリムマブ又はプラセボ）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。さらに、ベースラインの有効性評価は、CRT 施行後にスクリーニング検査の一部としてランダム化及び治験薬の初回投与前 42 日以内に実施しなければならなかった。

本試験には、組入れ及びランダム化時点で WHO/ECOG PS が 0 又は 1 であり、余命 12 週以上の患者を組み入れた。本試験から、組織学的に SCLC と NSCLC の混合型を有する者、進展型 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、脳転移若しくは脊髄圧迫を有する者又は 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）が除外された。

全ての適格基準（上記の除外基準の例外を含む）については ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.3 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.3 層別因子

ランダム化に際しては、TNM 分類に基づく LS-SCLC の病期（I/II 期 vs III 期）及び PCI 歴（あり vs なし）で患者を層別化した。

組入れ後、患者は LS-SCLC の病期（I/II 期 vs III 期）及び PCI 歴（あり vs なし）で層別化された。LS-SCLC の早期病期（I/II 期）と III 期では生存率について予後に重要な差があることから、患者を病期で層別化した。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 期の患者と比べて 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、PCI 歴でも患者を層別化した。

2.7.3.1.2.4 対照の選択

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。

2.7.3.1.2.5 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）が認められた場合は治験薬の投与を中止し、患者に別の抗がん療法を受ける機会を提供した。進行が認められない患者には、許容できない毒性が認められるまで、同意撤回まで又はその他の中止基準に該当するまで、最長 24 か月間治験薬を投与した。

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 年間に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]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）における FDA の助言内容とも[redacted]する。

投与期間及び用法・用量の根拠の詳細については、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.2.1 項及び 9.2.2 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.6 盲検化

バイアスが生じる可能性を最小限にするため、ADRIATIC 試験は臨床試験で最も厳格な盲検法である二重盲検法を用いて実施された。治験依頼者、治験責任（分担）医師、実施医療機関スタッフ及び患者は治験薬の割付けについて盲検化され、中間解析まで盲検性が維持された。

この盲検性維持のため、本試験の他の部分に関与しない第三者（非盲検の薬剤師）が全ての治験薬の溶解と調剤を担当し、ランダム化後の調剤にかかる時間に差が出ないよう努めた。治験責任（分担）医師に対する治験薬の割付けについての盲検化は、医療上の緊急事態が発生した場合又は進行が認められた際に次の治療法を決定する場合にのみ解除可能とした。

2.7.3.1.2.7 有効性の評価項目

ADRIATIC 試験では、2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）としてデュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較における PFS 及び OS を設定した。PFS は RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づき BICR 判定で評価された。各患者の画像の BICR は独立した立場の一次判定を行う放射線科医師 2 名によって行われ、2 名の間で判定が異なる場合は別の判定が行われた（詳細は BICR の規約［ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9］を参照のこと）。全ての有効性評価項目の定義を表 1 に示す。全ての有効性の評価項目は、デュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較及び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で解析する計画であった。デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法とデュルバルマブ単剤療法の比較では、PFS、OS 及び ORR を指標として有効性を評価する計画であった。

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）の該当箇所を参照のこと。

表 1　　有効性評価項目の定義（ADRIATIC 試験）

評価項目	定義	SAP の項
PFS	患者が治療を中止したか否か、あるいは PD 前に他の抗がん療法を受けたか否かにかかわらず、ランダム化日から PD 又は原因を問わない死亡日（病勢進行に起因しない場合原因を問わない）までの期間（すなわち、イベントの発現日又は打ち切り日-ランダム化日+1）[a]	3.2.1
OS	ランダム化日から死亡（原因を問わない）までの期間（すなわち、死亡日又は打ち切り日-ランダム化日+1）	3.2.2
ORR	ランダム化された全患者[b]のうち、少なくとも 1 回 CR 又は PR（未確定）と判定された患者の割合（%）	3.2.3
DoR	最初の奏効の確認日から最初の進行（PD）又は進行（PD）が認められずに死亡した日まで（すなわち、PFS イベントの発現日又は打ち切り日-最初の奏効日+1）	3.2.4
PFS18/PFS24	ランダム化後、それぞれ 18 及び 24 か月時点の PFS の Kaplan-Meier 推定値	3.2.5
TTDM	ランダム化日から遠隔転移が最初に認められた日又は遠隔転移を認めずに死亡した日までの期間。遠隔転移は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく新病変が照射野の外側で認められた場合又は生検によって確認された新病変と定義した。	3.2.6
OS24/OS36	ランダム化後、それぞれ 24 及び 36 か月時点の OS の Kaplan-Meier 推定値	3.2.7
PFS2	ランダム化日から PFS の評価に用いた PD 以降に確認された、最初の後治療（放射線療法を除く）における増悪イベント又は死亡までの期間のうち、いずれか早い時点までの期間（すなわち、PFS2 イベントの発現日又は打ち切り日-ランダム化日+1）	3.2.8
BOR	RECIST ガイドラインに基づく各来院時の奏効全てに基づき算出し、ランダム化後、後治療（放射線療法を除く）開始前で、RECIST ガイドラインに基づく進行（PD）、又は RECIST ガイドラインに基づく進行（PD）及び後治療の実施がない場合の最終評価までの最良効果と定義した。	3.2.9

[a] 2 回以上連続して来院がなかった患者を含む打ち切りの詳細は、ADRIATIC 試験の統計解析計画書第 5.0 版の 3.2.1 項（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9）を参照のこと。

[b] BICR でベースライン時に測定可能病変のない患者がいた場合、BICR データの ORR 解析ではこれらの患者を除外したため、分母はランダム化された患者のうち、BICR のいずれかの評価者によりベースライン時に測定可能病変が認められた患者とした。したがって、進行（PD）まで又は進行（PD）が認められなかった場合は最終評価までに得られたデータが ORR の評価に含まれた。進行（PD）が認められないままランダム化された治療を中止し、後治療（放射線療法を除く）を受けた後に奏効が認められた患者は ORR の奏効例には含めなかった。

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の設定根拠

ADRIATIC 試験の主要目的は、PFS 及び OS の 2 つを指標として、デュルバルマブ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。PFS 及び OS を 2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）とし、MTP を設定し検証した（2.7.3.1.2.9.1 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。ADRIATIC 試験の主な副次目的は、MTP に基づき、OS 及び 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）。

したがって、抗がん剤及び生物学的製剤の承認のための臨床試験の評価項目に関する FDA ガイダンス（FDA Guidance 2018）及び抗がん剤の評価に関する CHMP ガイドライン（EMA Guideline 2023）に沿って、PFS は早期がんを対象とした試験の適切な評価項目と考えられ、他のがん種の薬事承認においても用いられている。これらの規制ガイドラインに基づき、ADRIATIC 試験では OS と共に PFS を主要評価項目に設定した。

その他の副次及び探索的評価項目

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 のランドマーク推定値（PFS18 及び PFS24）及び OS のランドマーク推定値（OS24 及び OS36）を評価した。主要評価項目を裏付けるため、ORR、TTDM、PFS2 及び PRO を含む副次評価項目を評価した。

TC 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、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しておらず、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 における潜在的な効果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。

2.7.3.1.2.8 PRO の評価項目

ADRIATIC 試験では、PRO の質問票は試験中止、PFS2 又は死亡まで評価スケジュールに従って収集された。PRO の評価項目（副次評価項目）は、EORTC QLQ-C30 及び EORTC-QLQ-LC13 を用いて評価した。全ての項目／質問は公表されている採点ガイドライン又は公表されているガイドラインがない場合は開発者のガイドラインに従って採点された。

PRO の評価項目の定義及び採点の詳細は、ADRIATIC 試験の統計解析計画書 3.3 項（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9）を参照のこと。

PRO の評価項目の設定根拠

PRO は、がんの臨床試験で治療の有効性を評価する際の重要な評価項目である（Kluetz et al 2018）。患者からの直接の報告に基づく定性的研究では、SCLC 患者が経験する重大な症状及び機能的負担が特定されている（Bennett et al 2017）。本試験では、PFS 及びその他の臨床的評価項目を評価することに加えて、臨床的ベネフィットが患者の健康にどのように関連するかを理解

し、ベネフィット・リスク評価を行う際に役立てるため、疾患関連症状、身体機能及びその他のHRQoL 指標に与える治療の影響を評価することが重要であった。副次評価項目である PRO は、EORTC QLQ-C30 及びそれを補完する EORTC QLQ-LC13 を用いて、疾患関連症状、治療の影響及び HRQoL を評価し、患者の観点から治療のベネフィットと毒性の全体的な影響を示し、ベネフィット・リスク評価に役立つよう計画された。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、十分確立された測定法である。

2.7.3.1.2.9 統計解析方法

MTP、解析方法及び有効性の解析対象集団の概要をそれぞれ 2.7.3.1.2.9.1 項、2.7.3.1.2.9.2 項及び 2.7.3.1.2.9.3 項に示す。ADRIATIC 試験の統計解析方法の詳細は、ADRIATIC 試験の統計解析計画書第 5.0 版（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9）を参照のこと。

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した。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 件発現した時点（イベント発現割合：70.6%）
- OS-IA2 でプラセボ群と比較して D 群で統計学的に有意な投与群間の差が認められた場合は、OS-IA2 の実施時点
- 最後の患者のランダム化から約 36 か月間が経過した時点

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（IF 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（IF 69.5%、イベント発現割合 46.2%）、OS-IA2 では約 299 件の死亡イベント（IF 85.9%、イベント発現割合 57.1%）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。本臨床的有効性の概要では、PFS-IA 及び OS-IA1 時の結果について記載する。

解析時点での実際のイベント数に基づく PFS-IA 及び OS-IA1 に適用された統計パラメータについては ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.8.4 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.9.1 統計的仮説及び MTP

本試験の 2 つの主要目的は、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。FAS における PFS 又は OS の主要解析により下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（2.7.3.1.2.9.3 項参照）。

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：

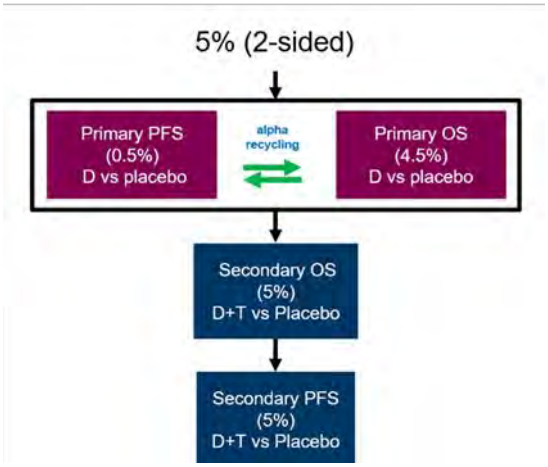
- H0：デュルバルマブ単剤療法とプラセボの間で差異はない。
- H1：デュルバルマブ単剤療法とプラセボの間で差異がある。

2 つの主要評価項目（PFS 及び OS のデュルバルマブ単剤療法とプラセボとの比較）の双方について帰無仮説が棄却された場合、主な副次評価項目である PFS 及び OS を指標とした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関する以下の統計的仮説について検証することとした。

- H0：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間で差異はない。
- H1：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間で差異がある。

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%を分割した。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%を分割した。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 型に近似した 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 型に近似した 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 型に近似した 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。

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 5.0 版（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9）を参照のこと。

2.7.3.1.2.9.2 解析方法

本概要に結果を記載した有効性の評価項目及び解析方法の要約を、事前に計画された感度分析及び部分集団解析とともに表 2 に示す。詳細は ADRIATIC 試験の統計解析計画書第 5.0 版（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9）の該当項を参照のこと。

表 2　　有効性の評価項目及び解析方法（ADRIATIC 試験）

評価項目	解析の詳細及び方法	SAP の項
2 つの主要評価項目		
PFS （D 群 vs プラセボ群）	PFS の主要解析（D 群とプラセボ群の比較）は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR による腫瘍評価の判定を使用した。 解析は、p 値の算出には TNM 分類の病期（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（PROC LIFETEST の TEST statement を使用）を用い、タイデータには Efron 法（Efron 1977）を用いた。層別 Cox 比例ハザードモデル（Cox 1972）（タイデータ = Efron 法及び STRATA statement に含まれる層別変数）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%）及びプロファイル尤度法により算出した CI 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することとした。 統計モデルの共変量は、後にその値が誤りであることが判明した場合でも、ランダム化の際に IVRS に入力された値に基づいた。 <u>感度分析</u> PFS について以下の感度分析を実施し、デュルバルマブ単剤療法とプラセボを比較した。 • 評価-時間バイアス（治験実施計画書で規定した時点で画像検査が行われなかった場合に生じうるバイアスを評価する区間打ち切り解析） • 脱落バイアス（代替的な打ち切り規則を適用した解析） • 判定バイアス（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任［分担］医師判定を使用） • PFS の感度分析では、PFS の打ち切り指標を逆にした打ち切りまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を用いて、主要解析の治療比較に関する打ち切りパターンを検討した。 多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて HR の推定に対する共変量の影響を評価した。 <u>部分集団解析</u>	4.2.2

表 2　　有効性の評価項目及び解析方法（ADRIATIC 試験）

評価項目	解析の詳細及び方法	SAP の項
	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 PFS の部分集団解析を実施した。以下の部分集団を対象にデュルバルマブ単剤療法とプラセボの PFS（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）を比較した。 • TNM 分類（I/II 期 vs III 期） • PCI 歴（あり vs なし） • cCRT の終了日から ADRIATIC 試験のランダム化までの期間（14 日未満、14 日以上 28 日未満、28 日以上） • 直近の放射線療法施行から ADRIATIC 試験のランダム化までの期間（28 日未満、28 日以上 56 日未満、56 日以上 [redacted] 日未満、[redacted] 日以上） • 白金製剤を含む化学療法歴（カルボプラチン vs シスプラチン） • 放射線療法歴（1 日 1 回 vs 1 日 2 回） • CRT の最良効果（CR vs PR vs SD） • 性別（男性 vs 女性） • ランダム化時の年齢（65 歳未満 vs 65 歳以上） • PD-L1 発現状況（1%以上［TC 又は IC］vs 1%未満［TC 及び IC］） • 喫煙歴（喫煙者［現喫煙者又は元喫煙者］vs 非喫煙者） • 人種／民族（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他［ハワイ諸島／太平洋諸島先住民又はアメリカ／アラスカ先住民又はその他］） • 居住地域（アジア、欧州、南米／北米） • ベースライン時の WHO/ECOG PS（0 vs 1） Cox 比例ハザードモデルを用いた交互作用の検定により層別変数間における治療効果の一貫性を評価した。	
OS （D 群 vs プラセボ群）	OS の主要解析（D 群とプラセボ群の比較）についても、主要評価項目である PFS と同一の方法で層別ログランク検定を用いて解析することとした。治療効果を層別 Cox 比例ハザードモデルによる HR、対応する CI（95%及び［1-調整した有意水準］×100%）によって推定した。 <u>感度分析</u> OS の感度分析では、OS の打ち切り指標を逆にした打ち切りまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を用いて、主要解析の治療比較に関する脱落バイアスを除外するため打ち切りパターンを検討した。	4.2.3

表 2　　有効性の評価項目及び解析方法（ADRIATIC 試験）

評価項目	解析の詳細及び方法	SAP の項
	多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて HR の推定に対する共変量の影響を評価した。 **部分集団解析** 部分集団解析は、非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて PFS と同様に主要解析の投与群間で OS を比較した。 Cox 比例ハザードモデルを用いた交互作用の検定により層別変数間における治療効果の一貫性を評価した。	
副次評価項目		
ORR（D 群 vs プラセボ群）	ORR は、プログラムによって導出された RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による未確定奏効（確定されている必要はない）及び確定奏効（最初に CR/PR と判定されてから 4 週間超が経過した後に奏効が確定されている必要がある）に基づいた。確定 ORR の解析は完全性を確保する目的で実施する。PFS の評価項目と同様の層別因子を用いて層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による解析で、D 群とプラセボ群の比較を行った。この解析は、ベースライン時に測定可能病変が認められた患者を対象に実施した。 **感度分析** 確定奏効及び未確定奏効を有する患者を対象に、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師による判定を使用した ORR の感度分析を実施した。	4.2.4
DoR（D 群 vs プラセボ群）	確定奏効及び未確定奏効を有する患者を対象に、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を使用した DoR を Kaplan-Meier 推定値とその 95% CI を用いて評価した。	4.2.5
PFS18/ PFS24（D 群 vs プラセボ群）	18 か月及び 24 か月時点の PFS のランドマーク推定値（PFS18 及び PFS24）を Kaplan-Meier 推定値とその 95% CI を用いて評価した。	4.2.6
TTDM（D 群 vs プラセボ群）	TTDM の解析は、PFS と同一の方法（層別ログランク検定）を用いたが、部分集団解析は行わなかった。RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師の判定を用いた TTDM の感度分析を実施した。	4.2.7
OS24/ OS36（D 群 vs プラセボ群）	24 か月及び 36 か月時点の OS のランドマーク推定値（OS24 及び OS36）を Kaplan-Meier 推定値とその 95% CI を用いて評価した。	4.2.8
PFS2（D 群 vs プラセボ群）	PFS2（治験責任［分担］医師判定を使用）の解析は、PFS と同一の方法（層別ログランク検定）を用いたが、部分集団解析は行わなかった。	4.2.9

表 2　　有効性の評価項目及び解析方法（ADRIATIC 試験）

評価項目	解析の詳細及び方法	SAP の項
PD-L1 発現量の部分集団における PFS、OS 及び ORR	FPAS における PFS 及び OS の解析を、PFS 及び OS の主要／副次解析と同様の方法で実施した。FPAS における BICR の判定による確定奏効の ORR については、層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。奏効率の群間差の CI は Miettinen and Nurminen の層別信頼限界により算出した。 PD-L1 発現量の部分集団（1%以上［TC 又は IC］vs 1%未満［TC 及び IC］）における PFS、OS 及び ORR に対する治療効果を推定する部分集団解析も、PD-L1 に関する FPAS を対象にした解析と同様の方法で実施したが、層別化は行わなかった。すなわち、いずれのモデルでも共変量は治療のみとした。 PD-L1 発現状況の評価には VENTANA PD-L1（SP263）アッセイを用い、カットオフ値は CASPIAN 試験で認められた発現率に基づいた（Paz-Ares et al 2024）。	4.2.18
PRO（D 群 vs プラセボ群）	主な症状（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13）のベースラインからの変化量は反復測定混合モデルを用いて評価した。 GHS／QoL／機能改善率（EORTC QLQ-C30 の評価項目）及び症状改善率（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 の評価項目）はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。 GHS／QoL／機能悪化までの期間（EORTC QLQ-C30 の評価項目）及び症状悪化までの期間（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 の評価項目）は、Kaplan-Meier 曲線、層別ログランク検定及び Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。	4.2.11

D 群とプラセボ群を比較する解析は FAS を対象に実施した。
GHS：全般的健康状態、SAP：統計解析計画書

2.7.3.1.2.9.3　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。

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 5.0 版（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9）を参照のこと。

2.7.3.1.2.10 治験実施計画書の改訂

ADRIATIC 試験の治験実施計画書は 4 回改訂された。主要な改訂はいずれも、本臨床的有効性の概要に結果を記載した中間解析の DCO（2024 年 1 月 15 日）前に行われた。主な改訂の要約は下記のとおりである。また、全ての治験実施計画書の改訂の要約及び主な変更点は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.9.1 項を参照のこと。

2.7.3.1.2.1 項に示したとおり、ADRIATIC 試験のデザインは、アストラゼネカ社が治験依頼者である CASPIAN 試験の最終解析の結果が得られた後に治験実施計画書（海外版）第 4.0 版（Amendment 3.0、2020 年 11 月 13 日）にて変更された。CASPIAN 試験におけ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初期データに基づき、ADRIATIC 試験では D 群とプラセボ群の比較を優先させることとなった。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 群及びプラセボ群で合わせて 124 例が追加でランダム化されるように変更した。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 群の患者数の変更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。試験の完全性に関する計画に従って、治験依頼者、患者及び治験責任（分担）医師に対する盲検性は維持された。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

ADRIATIC 試験の一覧表を 2.7.3.2.1 項（表 3）に、概要を 2.7.3.2.2 項に示す。

2.7.3.2.1　ADRIATIC 試験の一覧表

表 3　有効性評価に用いた臨床試験（ADRIATIC 試験）の一覧表

試験 ID	試験デザイン	対象集団	治験薬	臨床的有効性の概要に示す有効性評価項目	ランダム化例数
D933QC00001 (ADRIATIC)	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の有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価する第 III 相、ランダム化、二重盲検、3 群、プラセボ対照、多施設、国際共同試験	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 LS-SCLC 患者	デュルバルマブ単剤療法：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、デュルバルマブ 1500 mg IV を Q4W 投与 プラセボ：デュルバルマブのプラセボ（IV）とトレメリムマブのプラセボ（IV）を Q4W で 4 回併用投与後、デュルバルマブのプラセボ（IV）を Q4W 投与 デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法：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、デュルバルマブ 1500 mg IV を Q4W 投与	PFS、OS、ORR[a]、DoR[b]、PFS18/PFS24、TTDM、OS24/OS36、PFS2、BOR 及び PRO の評価項目[c]	D 群：264 例 D+T 群：200 例 プラセボ群：266 例

[a] ベースライン時に測定可能病変が認められた患者を ORR の解析の対象とした。

[b] ORR の解析で奏効が認められた患者を DoR の解析の対象とした。

[c] PRO の評価項目（副次評価項目）は、EORTC QLQ-C30 と QLQ-LC13（肺癌特有の追加調査項目を含む HRQoL）を用いて評価した。

2.7.3.2.2　ADRIATIC 試験の概要

ADRIATIC 試験は、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 LS-SCLC 患者（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）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の有効性及び安全性をプラセボとの比較により評価する第 III 相、ランダム化、二重盲検、3 群、プラセボ対照、多施設、国際共同試験であり、現在実施中である。当初、適格患者は 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、デュルバルマブ 1500 mg IV を Q4W 投与）、プラセボ群（デュルバルマブのプラセボ［IV］とトレメリムマブのプラセボ［IV］を Q4W で 4 回併用投与後、デュルバルマブのプラセボ［IV］を Q4W 投与）又は 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、デュルバルマブ 1500 mg IV を Q4W 投与）のいずれかに 1：1：1 の比率でランダム化された。ランダム化に際しては、TNM 分類に基づく病期（I/II 期 vs III 期）及び PCI 歴（あり vs なし）で患者を層別化した。

2.7.3.1.2.1 項に記載したとおり、3 投与群全体で 600 例（各投与群 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。

ADRIATIC 試験の 2 つの主要目的は、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。

有効性の副次目的は以下を評価することとした。

- PFS 及び OS を指標として、プラセボとの比較によるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性
- ORR、PFS18、PFS24、TTDM、OS24、OS36 及び PFS2 を指標として、プラセボとの比較によ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有効性
- PFS、OS 及び ORR を指標として、デュルバルマブ単剤療法との比較によるデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性
- プラセボとの比較によ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を受けた患者における EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 を用いた疾患関連症状及び HRQoL
- PD-L1 発現状況及び腫瘍微小環境内における空間的分布と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の臨床転帰との相関

有効性の結果：本臨床的有効性の概要には、事前に規定された最初の中間解析（OS-IA1 / PFS-IA、DCO：2024 年 1 月 15 日）のデータを示す。主な有効性の結論を以下に示す。

- ADRIATIC 試験では、デュルバルマブ単剤療法とプラセボの比較で OS 及び PFS の 2 つの主要評価項目を達成した。cCRT 施行後に進行が認められていない LS-SCLC 患者において、プラセボと比較してデュルバルマブ単剤療法により統計学的に有意かつ臨床的に

意義のある OS（HR = 0.73、p = 0.01042）及び PFS（HR = 0.76、p = 0.01608）の延長が認められた。

- 死亡のリスクはプラセボ群と比較して D 群で 27%低下した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値（95% CI）は D 群 55.9 か月（37.3～NR）及びプラセボ群 33.4 か月（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。また、OS 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%）で高かった。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、それ以降乖離は持続した。
- 進行又は死亡のリスクはプラセボ群と比較して D 群で 24%低下した。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値（95% CI）は D 群 16.6 か月（10.2～28.2）及びプラセボ群 9.2 か月（7.4～12.9）であり、プラセボ群と比較して D 群で 7.4 か月延長した。また、PFS 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。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、それ以降乖離は持続した。
- OS 及び PFS のベネフィットは、事前に規定した感度分析からも裏付けられており、事前に規定した部分集団間で概ね一貫していた。
- OS 及び PFS のベネフィットは、副次評価項目である ORR、DoR 及び PFS2 により裏付けられた。
- OS 及び PFS のベネフィットは、PD-L1 の発現状況（1%以上［TC 又は IC］vs 1%未満［TC 及び IC］）を問わず、プラセボ群と比較して D 群で認められた。
- 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 の比較検定において、事前に規定した統計学的有意水準に到達しなかったため、D+T 群の盲検性は維持され、D+T 群の解析については記載していない（詳細は 2.7.3.3 項参照）。

主な PRO の結論を以下に示す。

- PRO の主な評価項目に臨床的に意義のある群間差は認められなかった。長期にわたる投与にもかかわらず、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。

安全性の結果：全体として、LS-SCLC 患者を対象とした 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、cCRT 施行後の患者におけるデュルバルマブの確立された安全性プロファイルと一致していた。安全性データから忍容可能かつ管理可能な安全性プロファイルが確認された。LS-SCLC 患者におけるデュルバルマブの新たな安全性所見は認められなかった（詳細は臨床的安全性 2.7.4 項を参照のこと）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

申請効能・効果に対するデュルバルマブの有効性を裏付けるエビデンスは、主要な試験である ADRIATIC 試験に基づいている。その他の裏付けとなる試験はなく、有効性データの併合も実施しなかった。本項では、2024 年 1 月 15 日の DCO までに収集された ADRIATIC 試験のデータを示す。

今回の OS 及び PFS の中間解析（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。独立データモニタリング委員会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。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 の比較検定も行ったものの、事前に規定した O'Brien Fleming 型の統計学的有意差の水準に到達しなかった。そのため、D+T 群の盲検性は維持され、現時点で 20[redacted] 年の[redacted]と予測される OS-IA2 の時点（D 群及びプラセボ群で約 299 件の死亡イベントが発現した時点）で評価する予定である。したがって、本臨床的有効性の概要では 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。

2.7.3.3.1 試験対象集団

ADRIATIC 試験には、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 LS-SCLC 患者が組み入れられた。

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

ADRIATIC 試験では、世界各国において全体（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。試験全体で、19 か国で合計 264 施設が登録され、このうち 164 施設（19 か国）において 3 投与群全てで各 1 例以上の患者がランダム化された（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.1 項参照）。

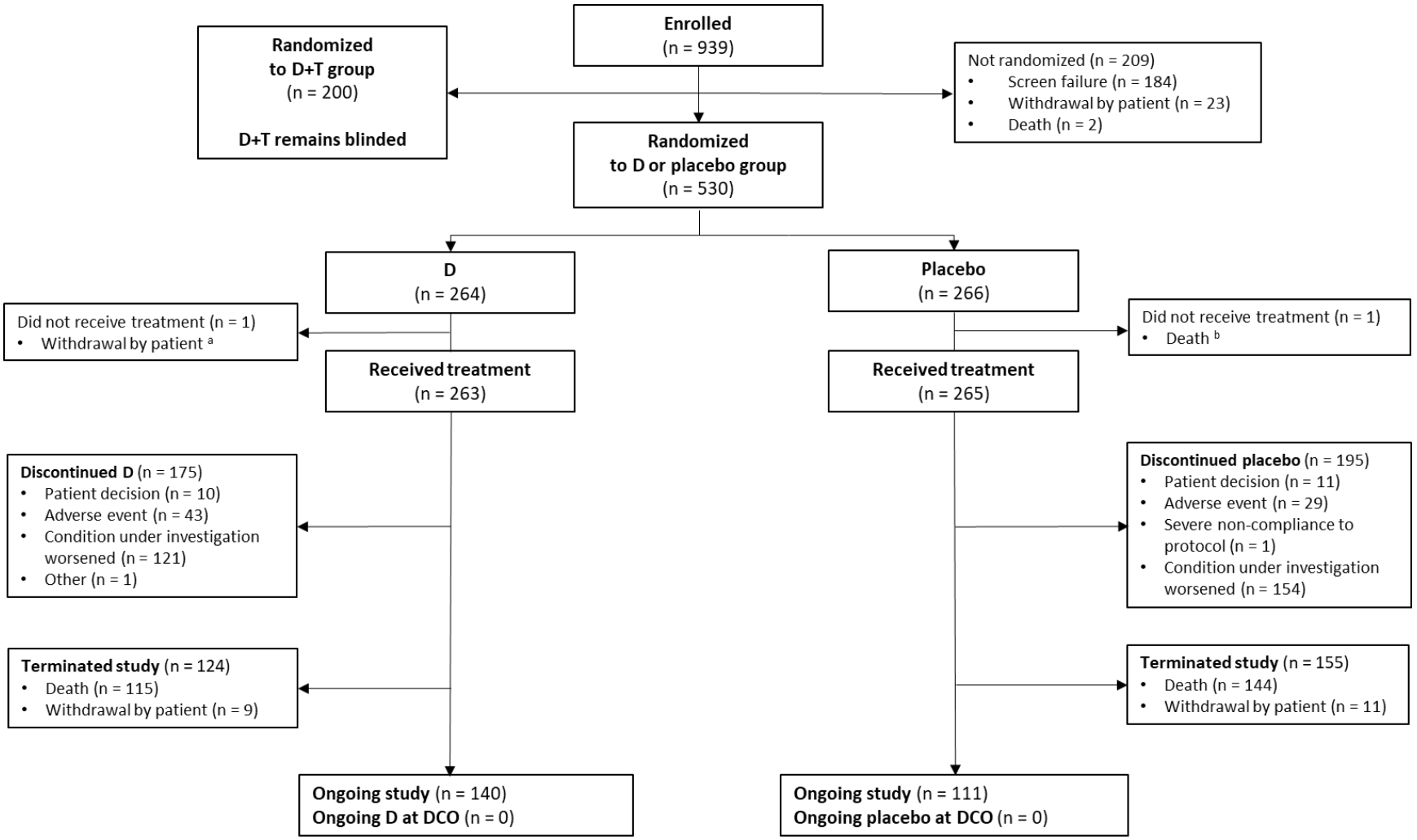
組み入れた 939 例のうち 730 例を D 群（264 例）、D+T 群（200 例）又はプラセボ群（266 例）にランダム化した。D 群では 175 例（66.5%）が、プラセボ群では 195 例（73.6%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した主な理由は、病勢進行（D 群 46.0%、プラセボ群 58.1%、以下同順）及び有害事象（16.3%、10.9%）であった。DCO 時点で、治験薬投与を中止又は完了した D 群の 140 例（53.0%）及びプラセボ群の 111 例（41.7%）は試験を継続中であり、生存状況の追跡調査を行っている（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.1 参照）。

DCO 時点で、治験薬の投与を継続中の患者はいなかった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.4.5.5 項参照）。

DCO 時点（2024 年 1 月 15 日）の ADRIATIC 試験の患者の内訳を図 3 に示す。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。

2.7.3.3 項に記載したとおり、D+T 群については、治験依頼者に対する盲検性は維持されており、次の OS-IA2 の中間解析で評価する予定である。

図 3　　DCO 時点の患者の内訳（ADRIATIC 試験）



[a] Patient missed the 3-day dosing window and subsequently withdrew.

[b] Patient missed the 3-day dosing window and subsequently died; see Section 12.3.1, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

Note: One patient randomized to the D group received 2 cycles of tremelimumab. In accordance with the SAP, which stated that “Patients receiving tremelimumab, at any time, will be summarized in the durvalumab + tremelimumab arm”, this patient was not included in the D or placebo safety analysis set, the PK analysis set, or the durvalumab anti-drug antibodies analysis set for the comparison of D vs placebo; however, they were included in efficacy analyses per the FAS definition.

CSR: clinical study report; PK: pharmacokinetic; SAP: statistical analysis plan

Source: Table 14.1.1, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱（IPD）は、ADRIATIC 試験の統計解析計画書第 5.0 版（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9 参照）の記載に基づき特定され、データベースロック前に評価及び合意された。

DCO 時点で IPD が 1 件以上見られた患者は 79 例（14.9%）（D 群 46 例［17.4%］、プラセボ群 33 例［12.4%］）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.2 参照）。全体として、これらの IPD は試験の実施や結果の解釈への影響を示唆するものではなかった。

よく見られた IPD は以下であった。

- 重要な選択／除外基準からの逸脱（D 群 22 例［8.3%］、プラセボ群 11 例［4.1%］）

  大多数は、選択基準 7 からの逸脱であった（cCRT 終了からランダム化及び治験薬の初回投与までとするスクリーニング期間が最長期間である 42 日間を超えた）（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.2.2 参照）。

- ランダム化されたが、誤った用量又は治験薬を投与（D 群 12 例［4.5%］、プラセボ群 7 例［2.6%］）

  大多数は（17/19 例）、トレメリムマブのプラセボ投与に関する逸脱であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.2.2 参照）。

全体として、本試験で認められた IPD は、対象集団の有効性及び安全性に影響を与えるものではなかった。

詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.1.3 解析対象集団

FAS にはランダム化された全患者 530 例（D 群 264 例、プラセボ群 266 例）が含められた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.3 参照）。D+T 群については治験依頼者に対する盲検性が維持されており、次の OS-IA2 で評価する予定である（2.7.3.3 項参照）。

2.7.3.3.1.4 患者の人口統計学的特性及び疾患特性

ADRIATIC 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り、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は両群で概ね均衡していた。

2.7.3.3.1.4.1 患者の人口統計学的特性

人口統計学的特性及び患者の特性は、両投与群で概ね均衡しており、いずれの特性にも重要な差は認められなかった。

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。全体として、患者の多くは男性（69.1%）、白人（50.4%）又はアジア人（47.5%）であり、喫煙者（90.8%［元喫煙者 68.5%、現喫煙者 22.3%］）であった。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。詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.4 及び Table 14.1.19 を参照のこと。

2.7.3.3.1.4.2　疾患特性

主な疾患特性及びベースラインの ECOG PS は、対象集団を代表するものであり、両投与群で概ね均衡していた。

組入れ時の適格性基準に基づき、全ての患者で WHO/ECOG PS は 0（48.7%）又は 1（51.3%）であり、また、患者の多くは AJCC 病期が III 期（87.4%、AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition に基づく）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.13 参照）。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あった（詳細は 2.7.3.3.3.3 項参照）。

2 つの疾患特性に投与群間で 5%超の差が見られた。cCRT 施行後の組入れ時に治験責任（分担）医師の評価に基づきリンパ節に局所進行性疾患を有していた患者の割合が、D 群（63.3%）でプラセボ群（55.6%）と比較して高かったが、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（約 87%、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.15 参照）。PD-L1 の発現量が高値（1%以上［TC 又は IC］）の患者の割合は、D 群（31.8%）でプラセボ群（36.8%）と比較して低かった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.13 参照）。

2.7.3.3.1.4.3　病歴及び手術歴

ベースラインの過去及び現在の病歴及び手術歴は投与群間で概ね均衡しており、本試験で対象とした患者集団に見られる典型的な合併症であった。

全体でよく見られた合併症（SOC 別で 10%超）は、血管障害（高血圧［37.9%］を含む 43.2%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（慢性閉塞性肺疾患［16.2%］及び咳嗽［14.2%］を含む 42.6%）、代謝および栄養障害（34.7%）、胃腸障害（34.0%）、筋骨格系および結合組織障害（20.6%）、神経系障害（19.4%）、精神障害（19.1%）、心臓障害（17.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（16.0%）、皮膚および皮下組織障害（15.8%）及び血液およびリンパ系障害（11.7%）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.11 参照）。

全体でよく見られた既往歴（SOC 別で 10%超）は、胃腸障害（14.2%）、感染症および寄生虫症（13.4%）及び傷害、中毒および処置合併症（11.1%）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.10 参照）。

2.7.3.3.1.4.4　cCRT 及び PCI 歴

本試験の選択基準では、治験実施計画書で定義された cCRT レジメンを受けた患者を適格とした。

全体として、本試験で患者が組入れ前に受けた 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。

患者の多くは白金製剤を含む化学療法を 4 サイクル受けており（88.3%）、多くがシスプラチンとエトポシドの併用化学療法レジメンを投与されていた（66.2%）。全体として、66.6%の患者は総線量 60～66 Gy の 1 日 1 回の放射線療法、27.0%の患者は総線量 45 Gy の 1 日 2 回の放射線療法を同時に受けていた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.14 参照）。多くの患者の cCRT に対する最良効果は、CR 又は PR であった（それぞれ 12.3%及び 73.8%、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.13 参照）。全体として、53.8%の患者が PCI を受けていた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.14 参照）。

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は認められなかった。

2.7.3.3.1.5 治験薬投与中止後の抗がん療法

治験薬投与中止後に抗がん療法を受けた患者の割合は、プラセボ群（127 例［47.7%］）と比較して D 群（95 例［36.0%］）で低かった。

よく見られた中止後の抗がん療法は、単剤又は併用療法による細胞障害性化学療法（D 群 88 例［33.3%］及びプラセボ群 121 例［45.5%］、以下同順）及び単剤又は併用療法による免疫療法（23 例［8.7%］及び 39 例［14.7%］）であった。詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.20 参照のこと。

中止後の抗がん療法の二次治療を受けた患者は、D 群 92 例（34.8%）及びプラセボ群 124 例（46.6%）であり、三次治療を受けた患者は D 群 47 例（17.8%）及びプラセボ群 56 例（21.1%）であった。中止後の抗がん療法の四次治療以降を受けた患者は両投与群で同数（22 例［8.3%］）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.20 参照）。

2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討

本項では、申請効能・効果におけるデュルバルマブ単剤療法の有効性を特徴付ける臨床データを示す。申請効能・効果に対するデュルバルマブの有効性を裏付けるエビデンスは、主要な ADRIATIC 試験に基づいている。その他の裏付けとなる試験はなく、有効性データの併合も実施しなかった。

部分集団解析の詳細は 2.7.3.3.3 項に示す。

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

2.7.3.3.2.1.1 OS

ADRIATIC 試験では、D 群とプラセボ群の比較で OS の主要評価項目を達成した。

OS-IA1 及び PFS-IA の DCO（2024 年 1 月 15 日）時点で、OS のイベント発現割合は全体で 49.2%であった。死亡した患者の割合は D 群で 43.6%、プラセボ群で 54.9%であった（表 4）。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 か月であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.2.2 参照）。打ち切り患者の割合は、D 群で 56.4%、プラセボ群で 45.1%であった（表 4）。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（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.2.2 参照）。

デュルバルマブ単剤療法で、プラセボと比較して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 の推定値（95% CI）は 0.73（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（95% CI）は、D 群で 55.9 か月（37.3～NR）、プラセボ群で 33.4 か月（25.5～39.9）であり（表 4）、プラセボ群と比較して D 群で 22.5 か月延長した。

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%）で高かった（表 4）。

D 群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線はランダム化後約 8 か月時点から乖離し始め、それ以降乖離は持続した（図 4）。

表 4　　OS、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS）

	D (N = 264)	Placebo (N = 266)
Death, n (%)	115 (43.6)	146 (54.9)
Censored patients, n (%)	149 (56.4)	120 (45.1)
Still in survival follow-up [a]	140 (53.0)	111 (41.7)
Terminated prior to death [b]	9 (3.4)	9 (3.4)
Lost to follow-up	0	0
Withdrawn consent	9 (3.4)	9 (3.4)
Other	0	0
Median OS (months) [c]	55.9	33.4
95% CI for median OS [c]	37.3, NR	25.5, 39.9
Survival rate at 24 months (OS24) [c]	68.0	58.5
95% CI for OS24 [c]	61.9, 73.3	52.3, 64.3
Survival rate at 36 months (OS36) [c]	56.5	47.6
95% CI for OS36 [c]	50.0, 62.5	41.3, 53.7
HR, D vs placebo [d, g]	0.73	
98.321% CI for HR [d, e]	0.538, 0.979	
95% CI for HR [d]	0.569, 0.928	
2-sided p-value [f]	0.01042	

[a] Includes patients known to be alive at the DCO.

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

[c] Calculated using the KM technique. CI for median OS was derived based on Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. CIs for OS24 and OS36 were derived based on a log(-log(.)) transformation.

[d] 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.

[e] 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.

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

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

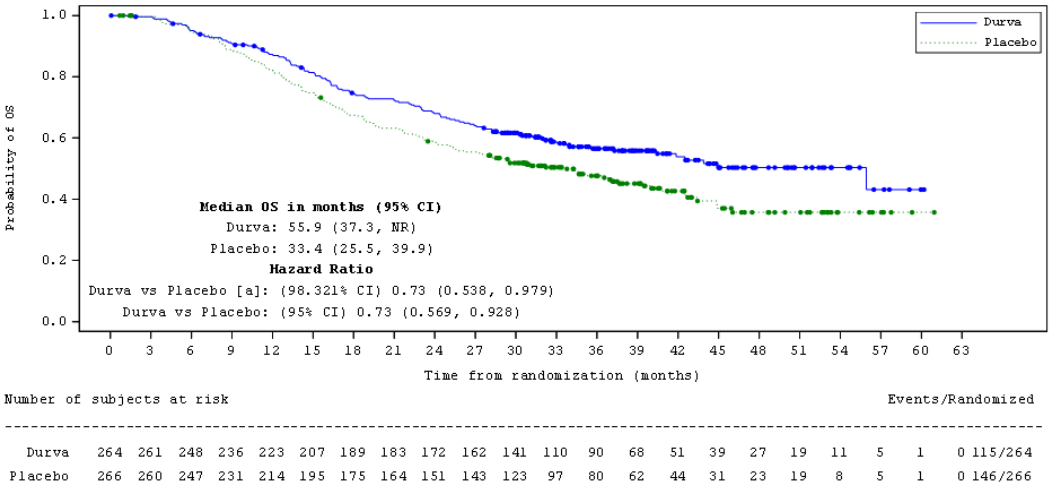
One month was calculated as 30.4375 days.

Stratification factor was based on the values entered into the IVRS.

CSR: clinical study report; KM: Kaplan-Meier

Source: Table 14.2.2.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

図 4　　OS の Kaplan-Meier 曲線、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（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.

CSR: clinical study report

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

OS の感度分析

OS の感度分析では、OS の打ち切り指標を逆にした打ち切りまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を用いて、主要解析の治療比較に関する脱落バイアスを除外するため打ち切りパターンを検討した。

解析の結果、OS の打ち切りパターンについて投与群間で差は認められず（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Figure 14.2.2.5.1.A 参照）、早期打ち切り患者（すなわち DCO 時点で生存状況不明の患者）は D 群 14/264 例（5.3%）及びプラセボ群 13/266 例（4.9%）（以下同順）であり、DCO の 24 週超前の打ち切り患者は 10/264 例（3.8%）及び 9/266 例（3.4%）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.2.2 参照）。この結果は、主要解析の頑健性を裏付けるものである。

<u>共変量の影響</u>

PCI 歴で層別化し、治療、性別、ランダム化時点の年齢、喫煙歴、ベースラインの WHO/ECOG PS、地域、人種、cCRT 完了からランダム化までの期間、白金製剤を含む化学療法歴、過去の放射線療法レジメン及び cCRT に対する最良効果を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、OS に対するプラセボとの比較におけるデュルバルマブ投与の影響（HR［95% CI］：0.75［0.585～0.966］、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.2.9.A 参照）は、共変量を除いたモデルの推定値と同程度であり（HR［95% CI］：0.73［0.569～0.928］［表 4］）、これらの共変量が OS の HR 推定値に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

OS の部分集団解析

OS の部分集団解析では、事前に規定した多くの部分集団で HR が 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。OS の部分集団解析の詳細は 2.7.3.3.3.1 項を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.2 PFS

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（図 2）、D 群とプラセボ群の比較で PFS（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）の主要評価項目を達成した。

OS-IA1 及び PFS-IA の DCO（2024 年 1 月 15 日）時点で、PFS のイベント発現割合は全体で 58.1%であった。PFS イベントは D 群の 52.7%及びプラセボ群の 63.5%で報告された（表 5）。全患者における PFS 追跡期間の中央値は、D 群で 9.07 か月、プラセボ群で 7.39 か月であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.1.20 参照）。打ち切り患者の割合は、D 群で 47.3%、プラセボ群で 36.5%であった（表 5）。打ち切り患者における PFS 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（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.1.20 参照）。

デュルバルマブ単剤療法により、プラセボと比較して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（95% CI）は 0.76（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（95% CI）は、D 群で 16.6 か月（10.2～28.2）、プラセボ群で 9.2 か月（7.4～12.9）であり（表 5）、プラセボ群と比較して D 群で 7.4 か月延長した。

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 5）。

D 群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線はランダム化後約 6 か月時点から乖離し始め、それ以降乖離は持続した（図 5）。

表 5　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた PFS、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS）

	D (N = 264)	Placebo (N = 266)
Total events [a], n (%)	139 (52.7)	169 (63.5)
RECIST progression	126 (47.7)	158 (59.4)
Target lesions [b]	31 (11.7)	31 (11.7)
Non-target lesions [b]	5 (1.9)	13 (4.9)
New lesions [b]	94 (35.6)	128 (48.1)
Death in absence of progression	13 (4.9)	11 (4.1)
Censored patients, n (%)	125 (47.3)	97 (36.5)
Censored RECIST progression [c]	0	0
Censored death [d]	18 (6.8)	18 (6.8)
Progression-free at time of analysis [e]	101 (38.3)	74 (27.8)

表 5　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた PFS、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS）

	D (N = 264)	Placebo (N = 266)
Lost to follow-up [f]	0	0
Withdrawn consent [f]	6 (2.3)	5 (1.9)
Discontinued study	0	0
Median PFS (months) [g]	16.6	9.2
95% CI for median PFS [g]	10.2, 28.2	7.4, 12.9
Progression-free survival at 18 months (PFS18) [g]	48.8	36.1
95% CI for PFS18 [g]	42.2, 55.0	29.9, 42.2
Progression-free survival at 24 months (PFS24) [g]	46.2	34.2
95% CI for PFS24 [g]	39.6, 52.5	28.2, 40.3
HR, D vs placebo [h,k]	0.76	
99.816% CI for HR [h,i]	0.530, 1.084	
97.195% CI for HR [h,i]	0.589, 0.976	
95% CI for HR [h]	0.606, 0.950	
2-sided p-value [j]	0.01608	

[a] Patients who had not progressed or died, or who progressed or died after ≥2 missed visits were censored at the latest evaluable RECIST assessment, or Day 1 if no evaluable visits. Patients with progression within 2 visits of baseline with no evaluable visits or no baseline assessment were censored at Day 1.
[b] Target lesions, non-target lesions and new lesions were not mutually exclusive.
[c] Progression occurred after ≥2 missed visits or within 2 visits of baseline with no evaluable visits or no baseline assessment.
[d] Death occurred after ≥2 missed visits in the absence of progression.
[e] Includes patients, known to be alive, or with no baseline assessment (censored at Day 1).
[f] Patients censored at last evaluable RECIST assessment.
[g] Calculated using the KM technique. CI for median PFS based on Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. CIs for PFS18 and PFS24 based on a log(-log(.)) transformation.
[h] HR and CI from a stratified Cox proportional hazards model, adjusting for TNM stage and receipt of PCI, with treatment as only covariate and ties handled by Efron approach. CIs based on the profile likelihood approach.
[i] Based on a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming type boundary with the actual number of events, 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.
[j] Based on a stratified log-rank test, adjusting for TNM stage and receipt of PCI.
[k] A HR < 1 favors durvalumab .

One month was calculated as 30.4375 days.

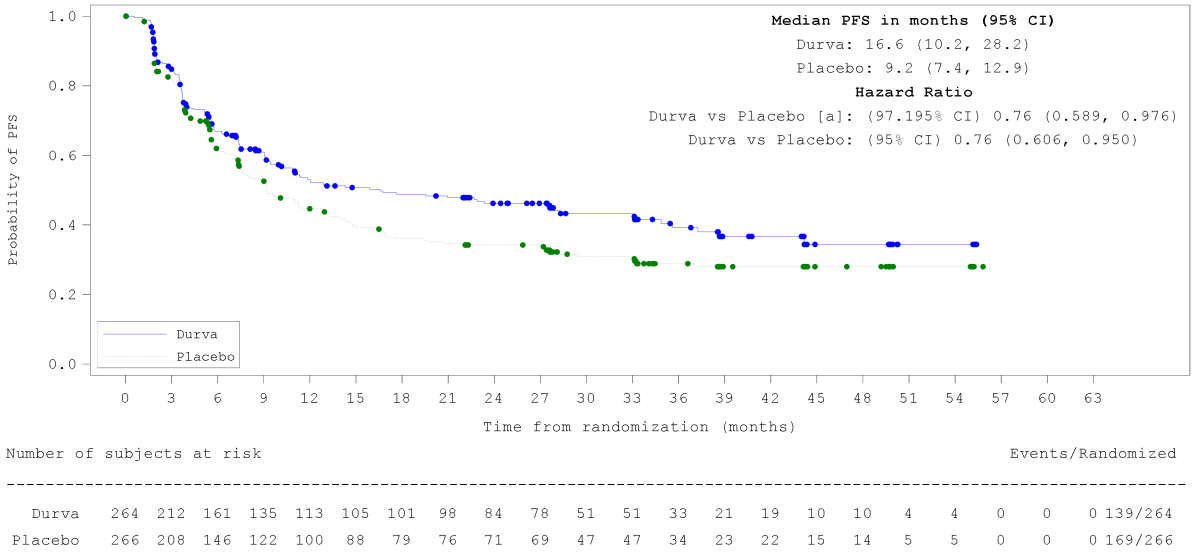
Progression was determined by the RECIST 1.1-based assessment of the BICR.

Stratification factors were based on the values entered into the IVRS.

CSR: clinical study report; KM: Kaplan-Meier

Source: Table 14.2.1.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

図 5　　PFS の Kaplan-Meier 曲線、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS）



Number of subjects at risk　　Events/Randomized

Durva	264	212	161	135	113	105	101	98	84	78	51	51	33	21	19	10	10	4	4	0	0	0	139/264
Placebo	266	208	146	122	100	88	79	76	71	69	47	47	34	23	22	15	14	5	5	0	0	0	169/266

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-based assessment of the BICR.

Circle indicates a censored observation.

RECIST 1.1.

CSR: clinical study report

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

PFS の感度分析

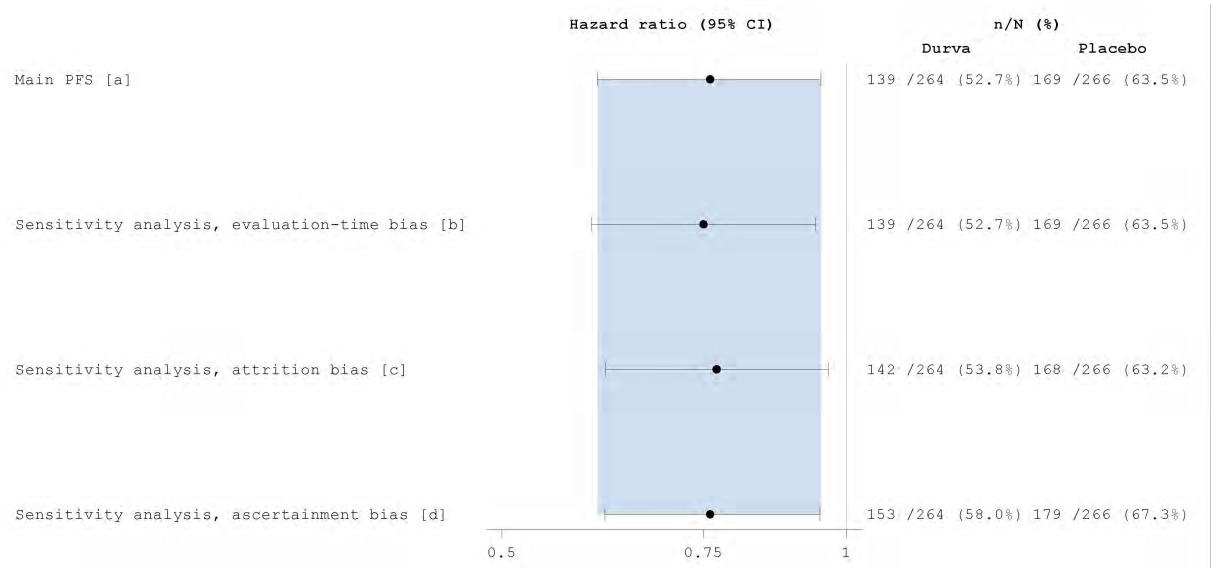
事前に規定された評価-時間バイアス、脱落バイアス及び判定バイアスを検討する感度分析の結果は主要解析の結果と一致し、PFS に対する治療効果の頑健性が示された（図 6）。

- BICR の判定による PFS の区間打ち切り解析（評価-時間バイアスの評価）の HR（95% CI）は 0.75（0.599～0.940）であった（図 6）。
- 代替的な打ち切り規則を適用した BICR の判定による PFS の解析（脱落バイアスの評価）の HR（95% CI）は 0.77（0.616～0.964）であった（図 6）。
- 治験責任（分担）医師の判定による PFS の解析（判定バイアスの評価）の HR（95% CI）は 0.76（0.615～0.948）であった（図 6）。

PFS（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）の打ち切り指標を逆にした打ち切りまでの期間の Kaplan-Meier 曲線では、PFS の打ち切りは D 群でプラセボ群と比較して早期であった可能性が認められ（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Figure 14.2.1.10.1.A 参照）、早期打ち切り患者（DCO 前の直近の画像検査は、計画されていた腫瘍評価の間隔 1 つ超+ 2 週間）は D 群 58/264 例（22.0%）及びプラセボ群 38/266 例（14.3%）（以下同順）であり、DCO の 24 週超

前の打ち切り患者は 59/264 例（22.3%）及び 38/266 例（14.3%）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.1.20 参照）。PFS で早期に打ち切られた 96 例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唆している。可能性は完全には除外できないものの、D 群の全ての患者と比較して D 群の早期打ち切り患者の PFS が短い可能性は低いと考えられる。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る。

図 6　　PFS の主要解析及び感度分析の解析方法別フォレストプロット、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（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.
CSR: clinical study report
Source: Figure 14.2.1.11.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.
Forest plot for analyses in [a] Table 14.2.1.1.A, [b] Table 14.2.1.3.A, [c] Table 14.2.1.4.1.A, [d] Table 14.2.1.2.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

共変量の影響

TNM 病期及び PCI 歴で層別化し、治療、性別、ランダム化時点の年齢、喫煙歴、ベースラインの WHO/ECOG PS、地域、人種、cCRT 完了からランダム化までの期間、白金製剤を含む化学療法歴、過去の放射線療法レジメン及び cCRT に対する最良効果を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた解析では、PFS に対するプラセボとの比較におけるデュルバルマブ投与の影響（HR［95% CI］：0.78［0.617～0.975］、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.1.16.A 参照）は、共変量を除いたモデルの推定値と同程度であり（HR［95% CI］：0.76［0.606～0.950］［表 5］）、これらの共変量が PFS の HR 推定値に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

PFS の部分集団解析

RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた PFS の部分集団解析では、事前に規定した多くの部分集団で HR が 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。PFS の部分集団解析の詳細については 2.7.3.3.3.2 項を参照のこと。

2.7.3.3.2.1.3　有効性を裏付けるその他の副次評価項目

ORR、DoR 及び PFS2 の副次評価項目の結果は、OS 及び PFS に認められたベネフィットを裏付けるものであった（表 6）。

表 6　その他の有効性の副次評価項目の結果、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS）

Efficacy measure	Treatment group	
	D	Placebo
Objective response rate (BICR) [a]		
Unconfirmed ORR, n (%) [95% CI]	53 (30.3) [23.6, 37.7]	54 (32.0) [25.0, 39.6]
Difference in proportion, % (95% CI)	-1.2 (-11.0, 8.5)	
Confirmed ORR, n (%) [95% CI]	45 (25.7) [19.4, 32.9]	44 (26.0) [19.6, 33.3]
Difference in proportion, % (95% CI)	0.0 (-9.3, 9.1)	
Best change from baseline in target lesion size (BICR) [b]		
Mean (SD) percentage change	-35.44 (37.023)	-35.82 (38.650)
Median (min, max) percentage change	-27.00 (-100.0, 87.7)	-24.55 (-100.0, 59.9)
Best objective response (unconfirmed)		
CR, number (%)	5 (2.9)	4 (2.4)
PR, number (%)	48 (27.4)	50 (29.6)
Stable disease, number (%)	94 (53.7)	76 (45.0)
Progressive disease, number (%)	24 (13.7)	33 (19.5)
NE, number (%)	4 (2.3)	6 (3.6)
Best objective response (confirmed)		
CR, number (%)	5 (2.9)	3 (1.8)
PR, number (%)	40 (22.9)	41 (24.3)
Stable disease, number (%)	94 (53.7)	76 (45.0)
Progressive disease, number (%)	24 (13.7)	33 (19.5)
NE, number (%)	4 (2.3)	6 (3.6)
Duration of response (BICR)		
Median (95% CI) unconfirmed DoR, months	33.0 (22.4, NR)	27.7 (9.6, NR)
Median (95% CI) confirmed DoR, months	38.8 (25.9, NR)	27.8 (9.9, NR)
TTDM by Investigator assessment (Sensitivity analysis) [c]		
Median TTDM, months (95% CI)	37.3 (23.0, NR)	17.6 (12.9, NR)
HR, durvalumab vs placebo (95% CI)	0.79 (0.611, 1.028)	

表 6　その他の有効性の副次評価項目の結果、デュルバルマブ単剤療法対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS）

Efficacy measure	Treatment group	
	D	Placebo
Time from randomization to second progression or death		
Median PFS2, months (95% CI)	NR (NR, NR)	37.6 (25.3, NR)
HR, D vs placebo (95% CI)	0.66 (0.495, 0.880)	

[a] ORR was defined as the number (%) of patients with at least one visit response of CR or PR. Patients who do not have measurable disease at baseline (ie, CR after cCRT) were excluded from the analysis. Patients who discontinued treatment without progression, received a subsequent anticancer therapy, and then responded were not included as responders. A confirmed response of CR/PR means that a response of CR/PR was recorded at 1 visit and confirmed by repeat imaging ≥ 28 days after the visit when the response was first observed with no evidence of progression between the initial and CR/PR confirmation visit.

[b] The best percentage change in target lesion size was defined as the maximum reduction from baseline or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction. A negative change denotes a reduction in target lesion size.

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

CSR: clinical study report; max: maximum; min: minimum; NE: not evaluable; SD: standard deviation

Source: Table 14.2.3.1.1.A, Table 14.2.3.2.1.A, Table 14.2.10.2, Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2, Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2, Table 14.2.6.2.A, and Table 14.2.7.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

ORR、BOR 及び DoR

ORR はベースラインに測定可能病変が認められた患者を対象に評価した。

未確定 ORR：DCO（2024 年 1 月 15 日）時点で、未確定 ORR（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）（95% CI）は D 群（30.3%［23.6～37.7］）とプラセボ群（32.0%［25.0～39.6］）で同程度であった（ORR の差［95% CI］：-1.2%［-11.0～8.5］）。D 群及びプラセボ群で BOR が CR であった患者はそれぞれ 5 例（2.9%）及び 4 例（2.4%）、BOR が PR であった患者はそれぞれ 48 例（27.4%）及び 50 例（29.6%）であった（表 6）。

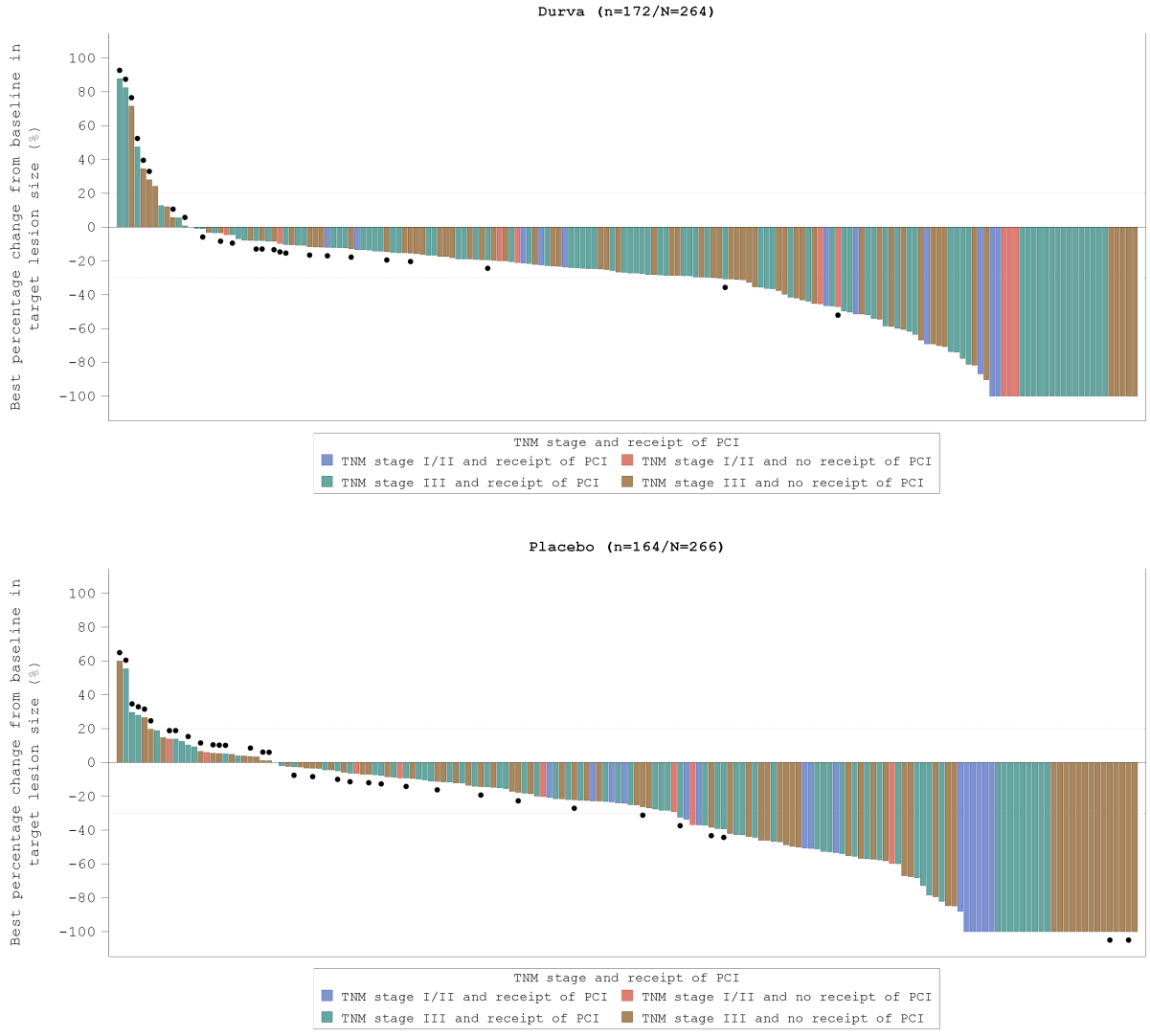
確定 ORR：判定の完全性を確保するため、確定奏効の追加解析を実施した。確定 ORR（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）（95% CI）も、D 群（25.7%［19.4～32.9］）とプラセボ群（26.0%［19.6～33.3］）で同程度であった（ORR の差［95% CI］：0.0%［-9.3～9.1］）。D 群及びプラセボ群で確定 BOR が CR であった患者はそれぞれ 5 例（2.9%）及び 3 例（1.8%）、確定 BOR が PR であった患者はそれぞれ 40 例（22.9%）及び 41 例（24.3%）であった（表 6）。

感度分析の結果、D 群では治験責任（分担）医師判定に基づく ORR は BICR 判定に基づく ORR と比較して数値的に高かった。未確定 ORR 及び確定 ORR は、プラセボ群と比較して D 群で高かった（未確定 ORR の差［95% CI］：9.7%［-0.2～19.5］、確定 ORR の差［95% CI］：11.9%［2.5～21.3］、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.3.3.1.A 及び Table 14.2.3.4.1.A 参照）。

D 群及びプラセボ群でベースラインに測定可能病変が認められた患者における RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた標的病変サイズのベースラインからの最良変化率を図 7 に示す。標的病変のサイズの最良変化率は、ベースラインからの最大縮小率又は縮小が見られなかった場合はベースラインからの最小増加率と定義した。いずれの投与群でも、ベースライ

ンに測定可能病変が認められた患者の多くで腫瘍サイズの縮小が認められた。D 群で認められた標的病変サイズの最良変化率（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定）は、D 群で平均値が-35.44%、中央値が-27.00%（範囲：-100.0%～87.7%）、プラセボ群で平均値が-35.82%、中央値が-24.55%（範囲：-100.0%～59.9%）であった（表 6）。

図 7　RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた標的病変サイズの最良変化率の Waterfall プロット（ADRIATIC 試験、FAS）



Durva = durvalumab monotherapy.
Target lesion size was determined by the RECIST-based assessment of the BICR.
Target lesion size was the sum of diameters of target lesions.
Assessments up to and including the first Progressive disease were considered when identifying the best percentage change from baseline.
n = Patients with a best percentage change from baseline.
Dotted reference lines at -30% and 20% indicate thresholds for PR and progressive disease, respectively.
Patients with progressive disease as best overall response are marked with a dot.
Patients with best percentage change < -100 or > 100 are marked with a hash.

RECIST 1.1.
CSR: clinical study report
Source: Figure 14.2.10.3.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1

RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた DoR の中央値（95% CI）は、未確定奏効が認められた患者及び確定奏効が認められた患者のいずれにおいてもプラセボ群と比較して D 群で長かった（未確定奏効：D 群 33.0 か月［22.4～NR］vs プラセボ群 27.7 か月［9.6～NR］［以下同順］、確定奏効：38.8 か月［25.9～NR］vs 27.8 か月［9.9～NR］、表 6 及び ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Figure 14.2.5.3.1.A 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）医師判定を用いた TTDM の情報は完全であり、プラセボ群と比較して D 群で良好な結果が認められた（HR［95% CI］：0.79［0.611～1.028］、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）。

PFS2

DCO（2024 年 1 月 15 日）時点で、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 82 例（31.1%）及びプラセボ群 108 例（40.6%）で報告された（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.7.1.A 参照）。デュルバルマブ単剤療法によりプラセボと比較して PFS2 は延長し、HR（95% CI）は 0.66（0.495～0.880）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS2 の中央値（95% CI）は、プラセボ群（37.6 か月［25.3～NR］）と比較して D 群（NR［NR～NR］）で長かった（表 6 及び ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Figure 14.2.7.2.1.A 参照）。

PRO

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（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.11 項参照）、概して LS-SCLC 患者の基準値を超えていた（Scott et al 2008）。

全体として、主要な PRO 評価項目のいずれについても D 群とプラセボ群の間でベースラインからの変化に臨床的に重要な差は認められなかった。両投与群において、機能に重要ではないわずかな悪化が報告された（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.12.10.A 参照）。食欲不振の改善は D 群で少なく、統計学的に有意な投与群間の差が認められた（$p = 0.0381$、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.12.10.A 参照）。

胸痛が改善した患者の割合は、プラセボ群と比較して D 群で名目上有意に高かった（オッズ比 2.28、$p = 0.0308$）。疲労、食欲不振、呼吸困難及び咳嗽については、プラセボ群と比較して D 群で数値的な改善（オッズ比は 1 超であったが統計学的に有意ではなかった）が認められた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.12.3.A 参照）。また、全般的健康状態／QoL、role functioning 及び胸痛の主要な PRO 評価項目について、デュルバルマブ単剤療法によりプラセボと比較して悪化までの期間の中央値が数値的に延長した（HR < 1、ただし統計学的有意差なし）。全体として、機能及び症状への影響は少なく、投与開始後 40 週にわたって維持され、重要ではないわずかな悪化が認められた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.12.5.A 及び Figure 14.2.12.6.A 参照）。

上述のとおり、主要な PRO 評価項目について投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。名目上の有意差が認められたのは、胸痛の改善（D 群で良好）及び食欲不振の改善（プラセボ群で良好）であった。長期にわたる投与にもかかわらず、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／QoL 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）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較（デュルバルマブ単剤療法対プラセボ）

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いなかった。また、部分集団解析では多重性の調整を行わなかった。各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 推定値の不確実性は高いことから、本臨床的有効性の概要に示す全ての部分解析について解釈には注意を要する。

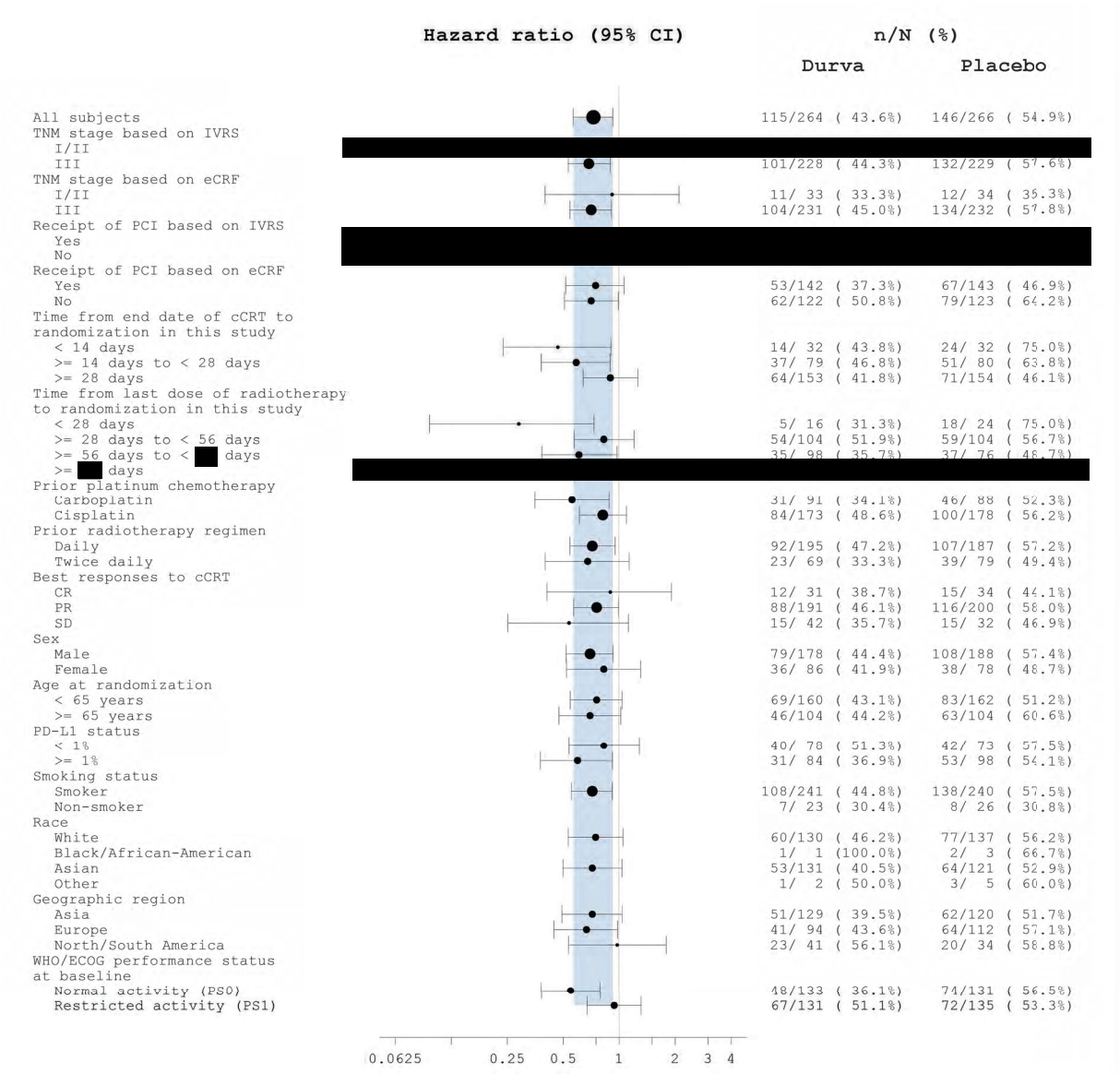
D 群とプラセボ群の比較については、OS 及び PFS の部分集団解析が実施された。その結果をそれぞれ 2.7.3.3.3.1 項及び 2.7.3.3.3.2 項に要約する。また、PD-L1 の発現量が高値の患者（1%以上［TC 又は IC］）及び低値の患者（1%未満［TC 及び IC］）における OS、PFS 及び ORR の解析を 2.7.3.3.3.3 項に要約する。

2.7.3.3.3.1　OS の部分集団解析

OS の部分集団解析では、事前に規定した部分集団の多くで 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 8 及び ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.2.7.A 参照）。放射線療法完了から本試験のランダム化までの期間が [redacted] 日以上の患者（[redacted]）及び IVRS に基づく TNM 病期分類が I 又は II 期の患者（[redacted]）の 2 つの部分集団では、OS の HR 推定値は 1 以上であり、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なかった。OS 及び PFS の注目すべき部分集団の詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.3 項を参照のこと。

治療、全ての層別変数及び層別変数と治療の交互作用を含む Cox 比例ハザードモデルの適合と、交互作用項を除外したモデルの適合を比較することにより、全体的な交互作用の検定を行った。全体的な交互作用の検定で統計学的有意な結果は認められず（p = 0.8576）、認められた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 14.2.2.10.1.A 参照）。

図 8　　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対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS）



Durva = durvalumab monotherapy; SD = stable disease.
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 OS HR.
CSR: clinical study report; eCRF: electronic case report form
Source: Figure 14.2.2.8.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

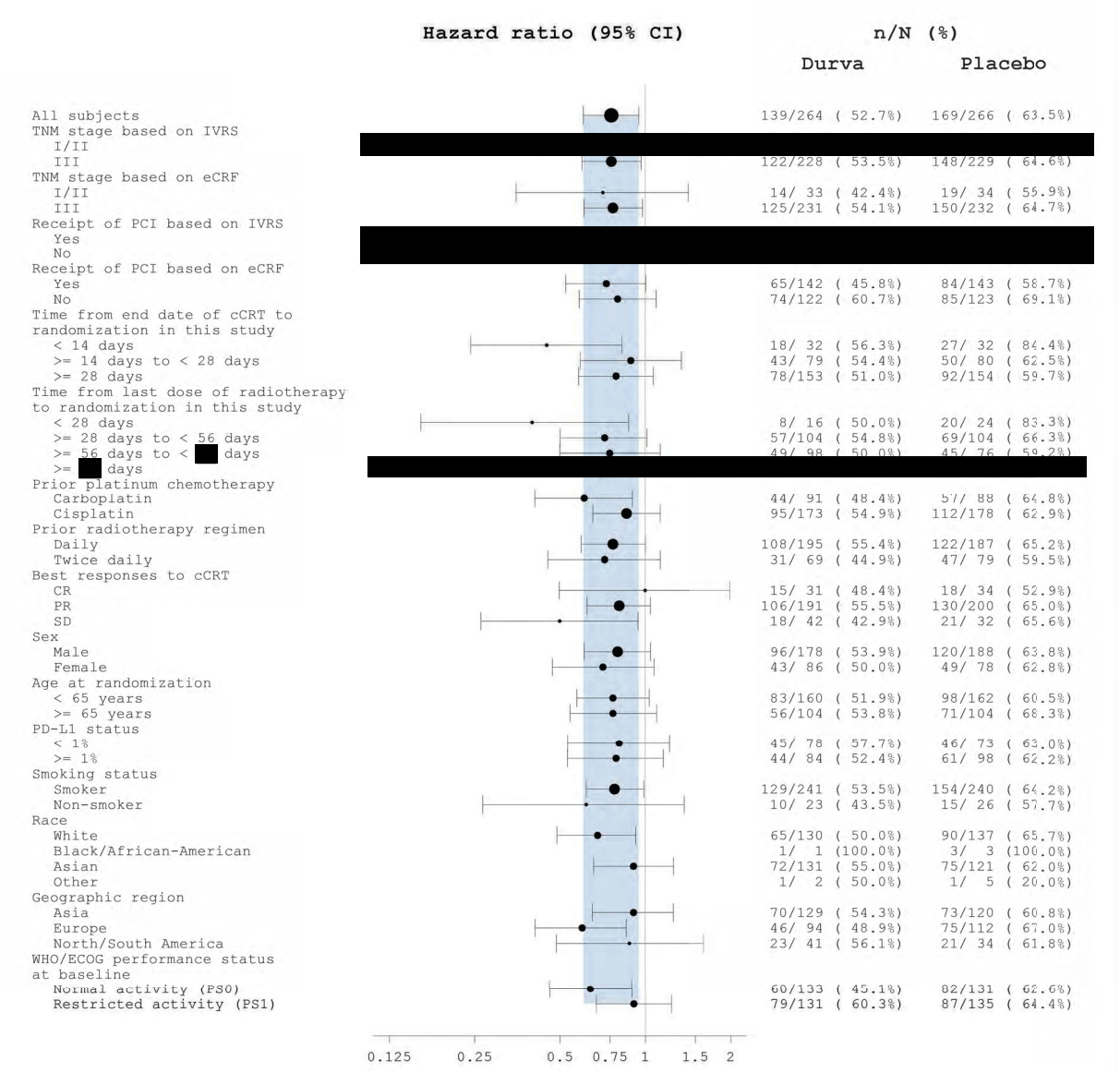
2.7.3.3.3.2　PFS の部分集団解析

RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた PFS の部分集団解析では、事前に規定した部分集団の多くで 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 9 及び ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.1.14.A 参照）。放射線療法完了から本試験のランダム化までの期間が [redacted] 日以上の患者（[redacted]）及び cCRT に対する最良効果が CR であった患者（HR［95% CI］：1.00［0.498～1.990］）の 2 つの部分集団では、PFS の HR 推定値は 1 以上であり、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なかった。OS 及び PFS の注目すべき部分集団の詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.3 項を参照のこと。

治療、全ての層別変数及び層別変数と治療の交互作用を含む Cox 比例ハザードモデルの適合と、交互作用項を除外したモデルの適合を比較することにより、全体的な交互作用の検定を行った。全体的な交互作用の検定で統計学的有意な結果は認められず（p = 0.8960）、認められた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 参照）。

図 9　　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対プラセボ（ADRIATIC 試験、FAS）



Durva = durvalumab monotherapy; SD = stable disease.
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.
CSR: clinical study report; eCRF: electronic case report form
Source: Figure 14.2.1.15.1.A, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.3.3.3.3 PD-L1 発現量の部分集団（1%以上［TC 又は IC］対 1%未満［TC 及び IC］）別の有効性の解析

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 例及びプラセボ群 171 例であった。PD-L1 データ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、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。しかし、ADRIATIC 試験では LS-SCLC 患者集団の大規模なコホートから得られるデータを用いてバイオマーカーとしての PD-L1 を評価することが可能であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 13.1 項参照）。

PD-L1 発現量が高値（1%以上［TC 又は IC］）であった患者は、D 群 84 例及びプラセボ群 98 例であり、低値（1%未満［TC 及び IC］）であった患者は D 群 78 例及びプラセボ群 73 例であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.13 参照）。

FPAS の全体的な OS 及び PFS は、FAS の OS 及び PFS と同様であった。PD-L1 の発現状況を問わず、プラセボ群と比較して D 群で OS 及び PFS のベネフィットが認められた。

PD-L1 発現量が高値の患者では、OS 及び PFS がプラセボ群と比較して D 群で延長し、HR（95% CI）はそれぞれ 0.60（0.379～0.923）及び 0.79（0.532～1.158）で FAS と同様であった。プラセボと比較してデュルバルマブにより死亡のリスクは 40%低下し、進行又は死亡のリスクは 21%低下した（表 7 並びに ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Figure 14.2.2.9.3.C 及び Figure 14.2.1.16.3.C 参照）。デュルバルマブのベネフィットは、PD-L1 発現量が低値の患者にも認められた（表 7 並びに ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Figure 14.2.2.9.2.C 及び Figure 14.2.1.16.2.C 参照）。

表 7　PD-L1 発現状況が評価可能であった患者における OS 及び PFS（ADRIATIC 試験、FPAS）

	FPAS		High PD-L1		Low PD-L1	
	D (N = 162)	Placebo (N = 171)	D (N = 84)	Placebo (N = 98)	D (N = 78)	Placebo (N = 73)
OS						
Death, n (%)	71 (43.8)	95 (55.6)	31 (36.9)	53 (54.1)	40 (51.3)	42 (57.5)
Censored patients, n (%)	91 (56.2)	76 (44.4)	53 (63.1)	45 (45.9)	38 (48.7)	31 (42.5)
Median OS (months) [a]	55.9	32.2	NR	33.4	34.0	31.1
95% CI for median OS [a]	34.0, NR	24.2, 39.9	41.9, NR	23.5, NR	26.2, NR	21.6, 42.5
HR, D vs placebo [b,c]	0.73		0.60		0.83	
95% CI for HR [b]	0.535, 0.992		0.379, 0.923		0.540, 1.288	

表 7　PD-L1 発現状況が評価可能であった患者における OS 及び PFS（ADRIATIC 試験、FPAS）

	FPAS		High PD-L1		Low PD-L1	
	D (N = 162)	Placebo (N = 171)	D (N = 84)	Placebo (N = 98)	D (N = 78)	Placebo (N = 73)
OS24 [a]	69.5	58.7	72.0	60.0	66.7	56.9
95% CI for OS24 [a]	61.6, 76.0	50.9, 65.7	60.9, 80.4	49.6, 69.0	54.8, 76.1	44.7, 67.4
OS36 [a]	56.8	46.3	65.4	45.5	47.0	47.2
95% CI for OS36 [a]	48.5, 64.3	38.4, 53.9	54.0, 74.7	34.9, 55.5	34.7, 58.3	35.0, 58.5
PFS						
Total events [d], n (%)	89 (54.9)	107 (62.6)	44 (52.4)	61 (62.2)	45 (57.7)	46 (63.0)
RECIST progression	80 (49.4)	98 (57.3)	39 (46.4)	57 (58.2)	41 (52.6)	41 (56.2)
Median PFS (months) [e]	16.8	11.0	27.9	11.3	12.0	9.2
95% CI for median PFS [e]	9.5, 33.1	7.7, 14.6	9.4, 38.7	7.5, 16.6	9.0, 34.9	5.6, 16.9
HR, D vs placebo [f,g]	0.80		0.79		0.81	
95% CI for HR [f]	0.599, 1.055		0.532, 1.158		0.533, 1.218	
PFS18 [e]	49.3	37.1	52.4	38.6	45.6	35.1
95% CI for PFS18 [e]	40.9, 57.1	29.4, 44.8	40.8, 62.7	28.5, 48.6	33.4, 57.0	23.4, 47.0
PFS24 [e]	46.8	34.3	52.4	37.4	40.4	29.8
95% CI for PFS24 [e]	38.4, 54.7	26.7, 41.9	40.8, 62.7	27.4, 47.4	28.5, 52.0	18.9, 41.6

[a] Calculated using the KM technique. CI for median OS was derived based on Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. CIs for OS24 and OS36 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] Patients who had not progressed (progression was determined by the RECIST-based assessment of the BICR) 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.

[e] Calculated using the KM technique. CI for median PFS was derived based on Brookmeyer-Crowley method with log-log transformation. CIs for PFS18 and PFS24 were derived based on a log(-log(.)) transformation.

[f] The HR and CI were calculated using a Cox proportional hazards model (stratified for FPAS; unstratified for high/low PD-L1), 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.

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

One month was calculated as 30.4375 days.

CSR: clinical study report; KM: Kaplan-Meier

Source: Table 14.2.2.11.1.C, Table 14.2.2.11.2.C, Table 14.2.2.11.3.C, Table 14.2.1.19.1.C, Table 14.2.1.19.2.C, and Table 14.2.1.19.3.C, ADRIATIC interim CSR, Module 5.3.5.1.

PD-L1 発現量が高値（1%以上［TC 又は IC］）の部分集団における確定 ORR（95% CI）は、D 群で 24.1%（13.5～37.6）、プラセボ群で 34.8%（23.5～47.6）であった（ORR の差［95% CI］：-10.8%［-26.5～5.9］、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.3.5.3.C 参照）。PD-L1 発現量が低値（1%未満［TC 及び IC］）の部分集団における確定 ORR（95% CI）は、D 群で 28.6%（16.6～43.3）、プラセボ群で 21.4%（10.3～36.8）であった（ORR の差［95% CI］：7.1%［-11.2～24.6］、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.3.5.2.C 参照）。FPAS における ORR（95% CI）は、D 群で 26.2%（18.0～35.8）、プラセボ群で 29.6%（21.2～39.2）であった（ORR の差［95% CI］：-3.5%［-15.4～8.6］、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.3.5.1.C 参照）。

PD-L1 発現患者における有効性の詳細は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 11.1.10 項を参照のこと。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量の妥当性

2.7.3.4.1.1 デュルバルマブ単剤療法の用法・用量の設定根拠

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 投与に相当）を ADRIATIC 試験の用法及び用量とした。デュルバルマブ 1500 mg Q4W の薬物動態は、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及び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（2.7.3.3.2.1 項参照）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 2.7.4 項参照）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。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

ADRIATIC 試験では、臨床的進行若しくは RECIST ガイドライン第 1.1 版で定義された画像検査上の進行（PD）が認められるまで、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治験薬を投与することとした。全体で、患者の 33.5%がデュルバルマブの投与を完了した（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.1.1 参照）。デュルバルマブの総投与期間の中央値は 40.0 週（平均値：54.4 週、範囲：4～108 週）、デュルバルマブの投与サイクル数の中央値は 9.0 サイクル（範囲：1～26 サイクル）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.3.1.1 参照）。

ADRIATIC 試験の 2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）（OS 及び PFS、2.7.3.3 項参照）は、イベント発現までの期間に基づく解析であるため、効果の持続はこれらの有効性の指標の評価に含まれている。DCO 時点で、D 群 140 例（53.0%）及びプラセボ群 111 例（41.7%）が試験を継続中であり、生存状況の追跡調査を行っている（2.7.3.3.1.1 項参照）。

ADRIATIC 試験では、デュルバルマブ単剤療法はプラセボと比較して持続的な生存ベネフィットを示した。プラセボ群との比較による D 群の OS のベネフィットは、OS24 及び OS36 のいずれもプラセボ群（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%）で高かったように（2.7.3.3.2.1.1 項参照）、事前に規定した全ての OS ランドマーク推定値でベネフィットを示す傾向が認められ、生存ベネフィットが長期にわたって持続することが示された。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は、プラセボ群（9.2 か月）と比較して D 群（16.6 か月）で延長した。さらに、Kaplan-Meier 曲線に示されるように、D 群とプラセボ群の曲線の乖離はランダム化後約 6 か月時点から認められ、その後も持続し、これを反映して PFS18 及び PFS24 のランドマーク推定値は、プラセボ群と比較して D 群で高かった（2.7.3.3.2.1.2 項参照）。

RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いた 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 vs プラセボ群 27.7 か月）及び確定奏効が認められた患者（D 群 38.8 か月 vs プラセボ群 27.8 か月）のいずれにおいてもプラセボ群と比較して D 群で長かった。さらに、未確定奏効の開始から 18 か月後の Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効持続割合（95% CI）は、D 群 71.5%（56.6～82.0）、プラセボ群 55.2%（39.4～68.5）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.2.5.1、Table 14.2.5.2、Figure 14.2.5.3.1.A 及び IEMT000657_018 参照）。

2.7.3.6 付録

該当なし。

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：■

2.7.4　臨床的安全性
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 6
投与群及び併合集団の表記 8
本臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 10
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 10
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験及び併合解析の概要 11
2.7.4.1.1.1.1 主要な試験である ADRIATIC 試験 11
2.7.4.1.1.1.2 安全性併合データ 12
2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト 12
2.7.4.1.1.2.1 デュルバルマブ単剤療法 12
2.7.4.1.1.3 非臨床所見 12
2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法 12
2.7.4.1.1.4.1 有害事象 13
2.7.4.1.1.4.2 注目すべき有害事象、注目すべき可能性がある有害事象、及び免疫介在性の有害事象 14
2.7.4.1.1.4.3 抗薬物抗体に関連する有害事象 14
2.7.4.1.1.4.4 副作用 14
2.7.4.1.1.4.5 曝露量と安全性の関連性 15
2.7.4.1.1.4.6 臨床検査値の評価 15
2.7.4.1.1.4.7 その他の安全性評価 15
2.7.4.1.1.5 独立データモニタリング委員会 15
2.7.4.1.1.6 個々の試験の叙述 15
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 22
2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象 26
2.7.4.2.1.2.1 CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象 27
2.7.4.2.1.3 死亡 28
2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象 31
2.7.4.2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 33
2.7.4.2.1.6 治験薬の投与変更に至った有害事象 35
2.7.4.2.1.7 免疫介在性の有害事象 35
2.7.4.2.1.7.1 肺臓炎 46
2.7.4.2.1.7.2 肝臓に関連する事象 46
2.7.4.2.1.7.3 消化器に関連する事象 47
2.7.4.2.1.7.4 内分泌障害 48

2.7.4.2.1.7.5 腎臓に関連する事象 51
2.7.4.2.1.7.6 皮膚炎／発疹 52
2.7.4.2.1.7.7 心筋炎 52
2.7.4.2.1.7.8 膵臓に関連する事象 53
2.7.4.2.1.7.9 筋炎 53
2.7.4.2.1.7.10 重症筋無力症 54
2.7.4.2.1.7.11 ギラン・バレー症候群 54
2.7.4.2.1.7.12 その他の稀な事象／種々の事象 54
2.7.4.2.1.8 注目すべき有害事象 55
2.7.4.2.1.8.1 注入に伴う反応／過敏症反応 55
2.7.4.2.1.9 抗薬物抗体に関連する有害事象 56
2.7.4.2.1.10 その他の重要な有害事象 56
2.7.4.2.1.11 副作用 57
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 62
2.7.4.3 臨床検査値の評価 62
2.7.4.3.1 血液学検査 62
2.7.4.3.1.1 血液学検査値のベースラインからの平均変化量の推移 62
2.7.4.3.1.2 臨床的に重要な個々の血液学検査値の変化 62
2.7.4.3.2 血液生化学検査 64
2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量の推移 64
2.7.4.3.2.2 臨床的に重要な個々の血液生化学検査値の変化 64
2.7.4.3.2.3 肝機能検査値異常 68
2.7.4.3.2.4 甲状腺機能検査値異常 68
2.7.4.3.2.5 腎機能検査値異常 70
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目 70
2.7.4.4.1 バイタルサイン 70
2.7.4.4.2 心電図 70
2.7.4.4.3 WHO/ECOG PS 70
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 70
2.7.4.5.1 内因性要因 71
2.7.4.5.1.1 性別による影響 71
2.7.4.5.1.2 年齢による影響 71
2.7.4.5.1.3 人種による影響 72
2.7.4.5.1.4 ベースライン時点の WHO/ECOG PS による影響 73
2.7.4.5.2 外因性要因 73
2.7.4.5.2.1 地理的地域の影響 73
2.7.4.5.3 薬物相互作用 74
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 74
2.7.4.5.4.1 妊娠 74
2.7.4.5.4.2 授乳 74
2.7.4.5.4.3 受胎能・生殖能 74
2.7.4.5.5 過量投与 75
2.7.4.5.6 薬物乱用 75

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 75
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 75
2.7.4.6 市販後データ 75

表目次

表 1 本臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験及び治験総括報告書の第 5 部での資料番号 8
表 2 治験薬の曝露状況（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 16
表 3 人口統計学的特性及びベースライン特性（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 17
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） 20
表 5 器官別大分類別及び基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で発現割合 5%以上）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 23
表 6 CTCAE の最大 Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 26
表 7 CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 であった基本語別の有害事象（発現割合順）（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で発現割合 1%以上）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 27
表 8 ADRIATIC 試験で見られた器官別大分類別及び基本語別の死亡に至った有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 29
表 9 重篤な有害事象（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で発現割合 1%超）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 32
表 10 治験薬の投与中止に至った有害事象（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で 2 例以上）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 34
表 11 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） 37
表 12 グループ化事象別の免疫介在性の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 39
表 13 副作用用語別の副作用（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 58
表 14 臨床的に重要な血液学検査値の変化（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 63
表 15 臨床的に重要な血液生化学検査値の変化（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 65

表 16 甲状腺機能検査値異常（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団） 69

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
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
COVID-19	Coronavirus infectious disease-2019：新型コロナウイルス感染症
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
D	Durvalumab：デュルバルマブ
DCO	Data cut off：データカットオフ
ECG	Electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
IC	Immune cell：免疫細胞
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
ISS	Integrated summary of safety
IV	Intravenous administration：静脈内投与
LLN	Lower limit of normal：基準値下限
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
NSCLC	Non small cell lung cancer：非小細胞肺癌
OS	Overall survival：全生存期間
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-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PFS-IA	Interim PFS analysis：PFS の中間解析
PS	Performance status
Q2W	Every 2 weeks：2 週毎
Q4W	Every 4 weeks：4 週毎
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
T	Tremelimumab：トレメリムマブ
TC	Tumor cell：腫瘍細胞
TNM	Tumor, node, metastasis
TSH	Thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン

略語及び専門用語	用語の説明
ULN	Upper limit of normal：基準値上限
WHO	World Health Organization：世界保健機関

投与群及び併合集団の表記

本臨床的安全性の概要では、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）（2.7.4.1.1.1.1 項参照）。	D 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）（2.7.4.1.1.1.1 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

本臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験

表 1　本臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験及び治験総括報告書の第 5 部での資料番号

試験番号及び試験名／試験状況 [a]（DCO）[b]	試験デザイン	がん種	D Pan-tumor 併合集団（4642 例）	第 5 部での資料番号
主要な試験：評価資料				
D933QC00001 試験（ADRIATIC 試験）／実施中（2024 年 1 月 15 日）	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	LS-SCLC（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患者）	デュルバルマブ 1500 mg Q4W（262 例）	5.3.5.1
併合集団に含まれるサポート試験：安全性併合解析用試験				
CD-ON-MEDI4736-1108 試験（1108 試験）／完了（2017 年 10 月 ■ 日）	第 I/II 相、非盲検、用量探索、規模拡大、多施設共同試験	進行固形がん	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 及び 20 mg/kg Q4W（1001 例）	NA

表 1　本臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験及び治験総括報告書の第 5 部での資料番号

試験番号及び試験名／試験状況 [a]（DCO）[b]	試験デザイン	がん種	D Pan-tumor 併合集団（4642 例）	第 5 部での資料番号
D4190C00002 試験（Japan 02 試験）／完了（20■ 年 ■ 月 ■ 日）	第 I 相、非盲検、用量漸増、規模拡大、多施設共同試験	進行固形がん（日本人患者）	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W 及び 20 mg/kg Q4W（124 例）	NA
D4191C00003 試験（ATLANTIC 試験）／完了（2016 年 6 月 3 日）	第 II 相、非盲検、非比較、多施設共同試験	IIIB～IV 期の局所進行又は転移性 NSCLC	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W（444 例）	NA
D4191C00004 試験（ARCTIC 試験）／完了（2018 年 2 月 9 日）	第 III 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験	IIIB～IV 期の局所進行又は転移性 NSCLC	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W（179 例）	NA
D4191C00001 試験（PACIFIC 試験）／完了（2018 年 3 月 22 日）	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験	III 期の切除不能な局所進行 NSCLC	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W（475 例）	NA
D419AC00001 試験（MYSTIC 試験）／完了（2018 年 10 月 4 日）	第 III 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験	IV 期の局所進行又は転移性 NSCLC	デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W（369 例）	NA
D4193C00001 試験（HAWK 試験）／完了（2018 年 10 月 ■ 日）	第 II 相、単群、非盲検、多施設共同試験	再発又は転移性 SCCHN	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W（112 例）	NA
D4193C00002 試験（EAGLE 試験）／完了（2018 年 9 月 10 日）	第 III 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験	再発又は転移性 SCCHN	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W（237 例）	NA
D4193C00003 試験（CONDOR 試験）／完了（2018 年 8 月 ■ 日）	第 II 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験	再発又は転移性 SCCHN	デュルバルマブ 10 mg/kg Q2W（65 例）	NA
D419BC00001 試験（DANUBE 試験）／完了（2020 年 1 月 27 日）	第 III 相、非盲検、多施設共同試験	膀胱尿路上皮癌	デュルバルマブ 1500 mg Q4W（345 例）	NA

表 1　本臨床的安全性の概要に含まれる臨床試験及び治験総括報告書の第 5 部での資料番号

試験番号及び試験名／試験状況 [a]（DCO）[b]	試験デザイン	がん種	D Pan-tumor 併合集団（4642 例）	第 5 部での資料番号
D419LC00001 試験（KESTREL 試験）／完了（2020 年 7 月 6 日）	第 I 相、非盲検、多施設共同試験	SCCHN	デュルバルマブ 1500 mg Q4W（202 例）	NA
D4190C00022 試験（Study 22 試験）／完了（2020 年 11 月 6 日）	第 II 相、非盲検、多施設共同試験	HCC	パート 2A：デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W（3 例） パート 2A：デュルバルマブ 1500 mg Q4W（39 例） パート 3：デュルバルマブ 1500 mg Q4W（62 例）	NA
D419CC00002 試験（HIMALAYA 試験）／完了（2021 年 8 月 27 日）	第 III 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験	一次治療の HCC	デュルバルマブ 1500 mg Q4W（388 例）	NA
D419AC00002 試験（PEARL 試験）／完了（2022 年 10 月 27 日）	第 III 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験	IV 期の NSCLC	デュルバルマブ 20 mg/kg Q4W（335 例）	NA

HCC：肝細胞癌、NA：該当せず、SCCHN：頭頸部扁平上皮癌

[a] 完了とは治験総括報告書最終版が作成中又は完成していることを意味する。

[b] 安全性併合データの DCO 日

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本臨床的安全性の概要では、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 成人患者に対する地固め療法として、デュルバルマブ（MEDI4736）単剤療法のベネフィット・リスク評価を裏付けるための安全性及び忍容性データを提示する。安全性評価は、主要な試験である D933QC00001 試験（以降は「ADRIATIC 試験」と表記）のデータ及びデュルバルマブの臨床プログラムのその他の試験から得られた併合サポートデータに基づく。

申請する「効能又は効果（案）」及び「用法及び用量（案）」について、全世界共通の案は臨床に関する概括評価の本体に、本邦の案は臨床に関する概括評価の補遺 1 を参照のこと。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験及び併合解析の概要

2.7.4.1.1.1.1 主要な試験である ADRIATIC 試験

主要な安全性データは、現在実施中の白金製剤を含む根治的 CRT 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、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、3 群、多施設、第 III 相国際共同試験である ADRIATIC 試験の PFS-IA / OS-IA1 の中間解析結果（DCO：2024 年 1 月 15 日）に基づいている。

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した。また、患者を TNM 分類の病期（I/II 期 vs III 期）及び PCI 歴（あり vs なし）に基づいて層別化した。設定した 3 投与群を下記に示す。

- 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。
- 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。
- 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。

3 投与群全体で 600 例（各投与群 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（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.1 項参照）。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の投与は行わなかった。

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投与を継続した。

ADRIATIC 試験で設定された 2 つの主要目的（dual primary objectives）は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく盲検下独立中央評価の判定による PFS 及び OS を評価項目として、LS-SCLC 患者における有効性をデュルバルマブ単剤療法とプラセボとの間で比較して評価することであった。PFS-IA 及び OS-IA1（DCO：2024 年 1 月 15 日）のデータに基づくと、ADRIATIC 試験は D 群とプラセボ群との比較で PFS 及び OS の 2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）を達成した。D+T 群については最終解析までアストラゼネカ社の盲検性を維持する。

主要な安全性解析対象集団は、各投与群にランダム化され、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 例から成り、この患者数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評価するために十分であると考えられる。

試験デザインの詳細は ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.1 項を参照のこと。

2.7.4.1.1.1.2 安全性併合データ

デュルバルマブ単剤療法の安全性を併合データセットにより裏付ける。本併合データを用いることにより、種々のがん種、治療ライン、及び病期の患者を含む、より大規模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（表 1）。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を表 1 に要約する。

2.7.4.1.1.2 クラスエフェクト

2.7.4.1.1.2.1 デュルバルマブ単剤療法

デュルバルマブは IgG1κ サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 に結合し PD-L1 と PD-1 及び CD80（B7.1）との相互作用を阻害する。PD-L1/PD-1 及び PD-L1/CD80 の相互作用を阻害することにより T 細胞活性化の抑制が解除され、抗体依存性細胞傷害が誘導されることなく抗腫瘍免疫応答が促進される。抗 PD-1／PD-L1 抗体薬に関連する最も重要なリスクとして免疫介在性のリスクが考えられる。

デュルバルマブ単剤療法に関連する特定されたリスクは、咳嗽／湿性咳嗽、肺臓炎、間質性肺疾患、発声障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝炎、下痢、腹痛、大腸炎、膵炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、副腎機能不全、1 型糖尿病、下垂体炎／下垂体機能低下症、尿崩症、血中クレアチニン増加、排尿困難、腎炎、発疹、そう痒症、寝汗、皮膚炎、類天疱瘡、心筋炎、発熱、末梢性浮腫、上気道感染、肺炎、口腔カンジダ症、歯牙及び口腔内軟部組織感染、インフルエンザ、筋肉痛、筋炎、多発性筋炎、重症筋無力症、注入に伴う反応、免疫性血小板減少症、脳炎、免疫性関節炎、ギラン・バレー症候群、ぶどう膜炎、及び横紋筋融解症である。

これらのリスクは、デュルバルマブの臨床使用経験に基づくものであり、既に販売されている抗 PD-1／PD-L1 抗体薬であるアテゾリズマブ（テセントリク®、抗 PD-L1 抗体）、ニボルマブ（オプジーボ®、抗 PD-1 抗体）、及びペムブロリズマブ（キイトルーダ®、抗 PD-1 抗体）のリスクと同様である。

2.7.4.1.1.3 非臨床所見

現在までに新たな非臨床所見は得られていない。

2.7.4.1.1.4 安全性データの収集及び評価方法

全ての安全性解析はいずれかの治験薬の投与を 1 回以上受けた全患者を含む安全性解析対象集団を対象に実施した。全試験で曝露量、有害事象、臨床検査所見（血液生化学検査、血液学検

査、肝機能検査、甲状腺機能検査、及び腎機能検査）、身体所見、ECG、バイタルサイン、及びWHO/ECOG PS によって安全性を評価した。

安全性データに関して検定を用いた統計解析は実施しなかった。

全ての変数は必要に応じて記述統計を用いて示した。連続変数は、観察数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、並びに必要に応じてベースラインからの変化量を要約した。カテゴリカル変数は、カテゴリー毎に頻度及び割合を要約した。特定のカテゴリー変数については、ベースラインからの変化量をシフト表にて要約した。

主要な試験である ADRIATIC 試験について、収集した安全性に関する変数及びその評価方法の詳細を統計解析計画書（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.1.9 参照）に記載した。D Pan-tumor 併合集団について、収集した安全性に関する変数及びその評価方法の詳細を第 5 部 5.3.5.3 項、ISS 統計解析計画書に記載した。

2.7.4.1.1.4.1 有害事象

アストラゼネカ社の標準業務手順書は継続的に更新されていることから、臨床プログラム全体において、各臨床試験の治験実施計画書で有害事象の定義の記載にわずかな違いが見られたが、定義の意図及び解釈は一貫して変わらず、記載の違いにより事象の報告又は解釈が影響を受けることはなかった。

有害事象の報告期間（同意取得以降、治験責任［分担］医師が有害事象を報告するべき治験実施計画書で規定された期間）は各試験で異なっていた。報告期間は、治験薬の最終投与後 90 日までとする試験がある一方、治験薬の最終投与後 90 日又は最初の後治療開始のいずれか早い方までとする試験もあった。これらの違いにより本臨床的安全性の概要に示す治験薬投与下で発現又は悪化した有害事象（以下、有害事象）の報告が影響を受けることはなかった。

有害事象の重症度は米国国立がん研究所 CTCAE（第 4.03 版）に基づいて判定した。1108 試験及び Japan 02 試験とその他の試験では、CTCAE Grade が変化したときの扱いが異なっていた。1108 試験及び Japan 02 試験では CTCAE Grade が変化した場合、新規の有害事象として扱ったが、その他の試験では同一の有害事象として扱った。これらの違いにより本臨床的安全性の概要に報告する有害事象の発現割合や重症度が影響を受けることはなかった。

病勢進行（報告された事象名）による死亡は、1108 試験では有害事象又は重篤な有害事象として報告したが、その他の試験では有害事象又は重篤な有害事象として報告しなかった。1108 試験では治験責任（分担）医師は「病勢進行」を有害事象（及び重篤な有害事象）として報告したが、その他の試験では報告しないように通達されたため、1108 試験で報告された「病勢進行」の有害事象は本臨床的安全性の概要に示す解析に含まれない。

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。

全体として、有害事象の報告手順に関して、各試験間で大きな違いはなく、結果の解釈に影響はなかったと考えられる。

ADRIATIC 試験で発現した有害事象（有害事象、重篤な有害事象、治験薬に関連すると判断された有害事象、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び免疫介在性の有害事象［2.7.4.1.1.4.2 項参照］）を D Pan-tumor 併合集団の有害事象の併合データと比較して、主要な試験である ADRIATIC 試験の安全性データをデュルバルマブ単剤療法の安全性の併合データと比較する解析を実施した。

2.7.4.1.1.4.2 注目すべき有害事象、注目すべき可能性がある有害事象、及び免疫介在性の有害事象

注目すべき有害事象とは、デュルバルマブの作用機序に起因する炎症又は免疫介在性の病態生理学的機序によって発現した可能性があり、より頻回な経過観察、並びに／又はコルチコステロイド、免疫抑制剤、及び／若しくは内分泌療法などの治療が必要となる有害事象と定義した。さらに、注入に伴う反応及び過敏症／アナフィラキシー反応も注目すべき有害事象と考えられるが、これらはモノクローナル抗体薬で見られる一般的な事象であり、免疫介在性の有害事象とは異なる作用機序により発現するため、免疫介在性の有害事象としては取り扱わない。

注目すべき可能性がある有害事象とは、デュルバルマブの作用機序に起因する炎症又は免疫介在性の病態生理学的機序によって発現した可能性があるものの、その他の病態生理学的機序により発現した可能性がより高い有害事象と定義した。よって、当該事象が本質的に炎症又は免疫介在性である可能性は高くない、及び／又は通常若しくは多くの場合その他の原因で説明できる。

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。

免疫介在性の有害事象を判定する際に、注目すべき有害事象及び注目すべき可能性がある有害事象を皮膚炎／発疹、肺臓炎、下痢／大腸炎、副腎機能不全、甲状腺機能亢進に関連する事象、甲状腺機能低下に関連する事象、下垂体炎、甲状腺炎、1 型糖尿病、肝臓に関連する事象、腸管穿孔、心筋炎、筋炎、腎臓に関連する事象、膵臓に関連する事象、重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、及びその他の稀な事象／種々の事象に分類した。

免疫介在性の有害事象について、ADRIATIC 試験の安全性解析対象集団のデータを基に解析し、そのサポートデータとして D Pan-tumor 併合集団のデータも解析した。

2.7.4.1.1.4.3 抗薬物抗体に関連する有害事象

デュルバルマブの ADA はバリデーション済みのアッセイを用いて評価した（詳細は臨床薬理試験の概要 2.7.2.4.1.3 項参照）。

治験薬を投与され、ADA が認められた患者について、有害事象の一覧、ADA の最初の確認日及び最終確認日、中和抗体の有無、並びに治験薬との因果関係を示した。

ADA に関する安全性の表では、有害事象が 1 件以上認められた患者数を ADA の分類（ADA 陽性、ADA 陰性、治験薬投与下で ADA 発現、及び中和抗体陽性）毎に要約し、Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象が認められた患者も ADA の分類毎に要約した。

いずれかの ADA カテゴリーに分類された有害事象が 1 件以上認められた患者数を要約した（詳細は第 5 部 5.3.5.3 項、ISS 統計解析計画書参照）。

2.7.4.1.1.4.4 副作用

デュルバルマブの作用機序と整合する生物学的妥当性、時間的関連性及び再投与反応、抗 PD-1／PD-L1 薬剤クラスに関連する既知のリスク、並びに対象集団での自然発生率に基づき、安全性所見を継続的に観察及び評価した。

D 群、D+T 群、及びプラセボ群間の比較解析の詳細は第 5 部 5.3.5.3 項、ISS 統計解析計画書に示す。既知の副作用の一覧に記載のない有害事象は、その他の原因（病歴、併用薬、併存疾患、

又はその他のリスク因子）、生物学的妥当性、及び再投与反応の観点から医学的に再検討し、副作用として追加するかどうか判断した。

副作用の解析には、基本語、器官別大分類、及び副作用名別の副作用、最大の重症度別の副作用、治験薬の投与中止に至った副作用、用量変更に至った副作用、重篤な副作用、死亡に至った副作用、並びに器官別大分類、副作用名、及び転帰別の副作用の要約が含まれた。

2.7.4.1.1.4.5 曝露量と安全性の関連性

過去に複数の試験（PACIFIC 試験、CASPIAN 試験、POSEIDON 試験及び HIMALAYA 試験）で曝露量と安全性の関連性を解析したため、ADRIATIC 試験では曝露量と安全性の関連性に関する解析は実施しなかった。これらの解析では、各試験で評価した用量では安全性評価項目に関して明確な曝露-反応関係は認められなかった（臨床薬理試験の概要 2.7.2.3.3 項参照）。

2.7.4.1.1.4.6 臨床検査値の評価

ベースライン時及び投与期間中（血液生化学検査値及び血液学検査値は治験薬最終投与後 90 日まで、甲状腺検査値は治験薬最終投与後 1 か月まで又は緩和的放射線療法を除く全身性の後治療の開始日のいずれか早い方まで）に収集したデータに基づき臨床検査値の併合解析を実施した。1108 試験では上記「治験薬最終投与後 90 日」の箇所は、「治験薬最終投与後 30 日」であった。

安全性の臨床検査値の評価方法及び解析の詳細は第 5 部 5.3.5.3 項、ISS 統計解析計画書を参照のこと。臨床検査値に関する重要な所見を本臨床的安全性の概要に示す。ADRIATIC 試験の臨床検査値に関する詳細な結果は中間治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.1.4.7 その他の安全性評価

その他の安全性評価（ECG、尿検査、バイタルサイン及び ECOG PS）に関する併合集団のデータは示さない。ADRIATIC 試験で見られた所見を本臨床的安全性の概要に示す。

2.7.4.1.1.5 独立データモニタリング委員会

ADRIATIC 試験では、独立した立場の治療分野の専門家及びアストラゼネカ社の社外の生物統計専門家で構成される IDMC が試験実施中のデータをモニタリングして、患者の安全性及び治験の完全性が維持されていることを確認し、事前に計画された中間解析を監視した。IDMC は治験実施期間中に 2 回の安全性レビューを実施した（61 例目がランダム化された後［治験実施計画書で 3 つの投与群のそれぞれに 20 例がランダム化された後と規定］、及び有効性［PFS］の 1 回目の中間解析の実施時点）。IDMC による ADRIATIC 試験のいずれのデータレビューでも、安全性の問題は認められなかった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.8.5 項参照）。

2.7.4.1.1.6 個々の試験の叙述

ADRIATIC 試験の概要は中間治験総括報告書を参照のこと。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

ADRIATIC 試験の D 群及びプラセボ群における治験薬の総曝露量は、本試験の対象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（表 2）。

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

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。これは、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。

表 2　治験薬の曝露状況（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Parameter	ADRIATIC		Pan-tumor Pool
	D (N = 262)	Placebo (N = 265)	D (N = 4642)
Total treatment duration (weeks) [a]			
Mean (SD)	54.48 (40.087)	48.99 (38.256)	32.79 (39.096)
Median (min, max)	40.00 (4.0, 108.0)	35.86 (4.0, 108.1)	18.00 (0.4, 300.0)
Patient-years exposure	273.6	248.8	2917.5
Total treatment duration (weeks) [a]; n (%)			
≥ 16	201 (76.7)	197 (74.3)	2596 (55.9)
≥ 24	173 (66.0)	165 (62.3)	2034 (43.8)
≥ 52	114 (43.5)	107 (40.4)	1017 (21.9)
≥ 76	102 (38.9)	80 (30.2)	427 (9.2)
≥ 104	46 (17.6)	41 (15.5)	286 (6.2)

[a] Total treatment duration = (last dose date + X days or death date or DCO whichever occurs earlier - first dose date + 1)/7. X is defined as the planned frequency in dosing (in days) - 1. For Q2W, X = 13. For Q4W, X = 27.

Patient Year exposure = Total treatment duration (years) summed across all patients within a group. Where treatment duration (years) = (last dose date + X days or death date or DCO whichever occurs earlier - first dose date + 1)/365.25. X is defined as the planned frequency in dosing (in days) - 1. For Q2W, X = 13. For Q4W, X = 27.

max: maximum, min: minimum, SD: standard deviation

Source: Table 2.7.4.1.3 and Table 2.7.4.1.4, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

ADRIATIC 試験

人口統計学的特性及びベースライン特性に関して投与群間で概ね均衡がとれていた（表 3）。患者の年齢の中央値（範囲）は、D 群で 62.0 歳（28～84 歳）、プラセボ群で 62.0 歳（28～79 歳）であった。各投与群で女性より男性（D 群：67.9%、プラセボ群：70.6%、以下同順）が多く、白人が約半数（48.9%、51.7%）を占めた。全患者の約半数（50.0%、50.6%）はベースラインの WHO/ECOG PS が 1 以上であった。

FAS（ランダム化された全患者：530 例）では、大部分の患者（87.4%）で米国がん合同委員会（AJCC）病期が III 期であった。PD-L1 の発現状況は、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）であった。FAS のほとんどの患者（88.3%）は白金製剤を含む化学療法を 4 サイクル受けていた。初回サイクルに受けた白金製剤を含む化学療法は、66.2%の患者でシスプラチン、33.8%の患者でカルボプラチンであった。大部分の患者は規定どおりの用量（1 日 1 回［総線量：60～66 Gy］：66.6%、及び 1 日 2 回［総線量：45 Gy］：27.0%）で放射線療法を同時に受けていた。cCRT 施行後の最良効果は、12.3%の患者で完全奏効、73.8%の患者で部分奏効であった。また、約半数の患者（53.8%）は PCI を受けていた。全体として、本試験のランダム化前に患者が受けた cCRT は、LS-SCLC 患者に対する標準的な根治的治療として適切なものであった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.4.2 項及び 10.4.3 項参照）。

D Pan-tumor 併合集団

患者の年齢の中央値（範囲）は 63.0 歳（19～96 歳）であった（表 3）。女性より男性（69.6%）が多く、白人（62.3%）が半数を上回った。患者の約 2/3（60.1%）はベースラインの WHO/ECOG PS が 1 以上であった。

表 3　人口統計学的特性及びベースライン特性（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Parameter	Number of Patients (%)		
	ADRIATIC		Pan-tumor Pool
	D (N = 262)	Placebo (N = 265)	D (N = 4642)
Age (years)			
n	262	265	4642
Mean	61.8	61.2	61.9
SD	8.93	9.41	10.69
Median	62.0	62.0	63.0
Min	28	28	19
Max	84	79	96
Age group (years), n (%)			
< 50	21 (8.0)	26 (9.8)	537 (11.6)
≥ 50 to < 65	138 (52.7)	135 (50.9)	2089 (45.0)
≥ 65 to < 75	88 (33.6)	86 (32.5)	1542 (33.2)
≥ 75	15 (5.7)	18 (6.8)	474 (10.2)
Sex, n (%)			
Male	178 (67.9)	187 (70.6)	3229 (69.6)
Female	84 (32.1)	78 (29.4)	1413 (30.4)
Race, n (%)			
White	128 (48.9)	137 (51.7)	2892 (62.3)
Black/African American	1 (0.4)	3 (1.1)	85 (1.8)
Asian	131 (50.0)	121 (45.7)	1514 (32.6)
Other	2 (0.8)	4 (1.5)	74 (1.6)
Missing	0	0	77 (1.7)
Geographic region, n (%)			
Asia	129 (49.2)	120 (45.3)	1422 (30.6)
Europe	94 (35.9)	112 (42.3)	1924 (41.4)
North America	37 (14.1)	30 (11.3)	1246 (26.8)

表 3　人口統計学的特性及びベースライン特性（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Parameter	Number of Patients (%)		
	ADRIATIC		Pan-tumor Pool
	D (N = 262)	Placebo (N = 265)	D (N = 4642)
South America	2 (0.8)	3 (1.1)	50 (1.1)
Non-Asia Regions	133 (50.8)	145 (54.7)	3220 (69.4)
Baseline ECOG/WHO PS, n (%) [a]			
0	131 (50.0)	131 (49.4)	1845 (39.7)
≥ 1	131 (50.0)	134 (50.6)	2792 (60.1)
Missing	0	0	5 (0.1)

[a] ADRIATIC, Study 1108 and Japan 2 collected ECOG. ARCTIC, ATLANTIC, MYSTIC and PACIFIC collected WHO. EAGLE, CONDOR, and HAWK collected both ECOG and WHO with the latest test being used for analysis.

max: maximum, min: minimum, SD: standard deviation

Source: Table 2.7.4.1.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.2　有害事象

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。

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、デュルバルマブ単剤療法（D Pan-tumor 併合集団［4642 例］）の既存の安全性プロファイルと同様であった。

D Pan-tumor 併合集団でのデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイル（免疫介在性の有害事象を含む）は、過去のデュルバルマブ単剤療法の承認申請時に用いた安全性解析対象集団のものと同様であった。

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。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

全体として、D 群で見られた有害事象は、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。

なお、デュルバルマブ単剤投与の安全性及び忍容性の補助的な評価では、D Pan-tumor 併合集団が用いられた。

ADRIATIC 試験

大部分の患者（D 群：94.3%、プラセボ群：88.3%）で有害事象が見られた。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 の有害事象が見られた（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.1 及び Table 2.7.4.2.3 参照）。

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、D 群で 67.2%、プラセボ群で 48.7%であった（表 4）。

CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、D 群で 24.4%、プラセボ群で 24.2%であった（表 4）。

重篤な有害事象の発現割合は、D 群で 29.8%、プラセボ群で 24.2%であった（表 4）。

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（表 4）。

治験薬の投与延期又は投与中断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（表 4）。

死亡に至った有害事象の発現割合は、D 群で 2.7%、プラセボ群で 1.9%であり、大多数の事象は治験責任（分担）医師により治験薬に関連しないと判断された（表 4）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

有害事象の発現割合（ADRIATIC 試験の D 群：94.3% vs D Pan-tumor 併合集団：94.4%、以下同順）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）。治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合（67.2% vs 58.4%）は、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（16.4% vs 10.5%）も 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（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.1.1 参照）。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象（24.4% vs 38.4%）、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。

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 any 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 is derived for each patient/treatment period/event and excludes 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 is 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 pretreatment 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.

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

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。全ての有害事象の要約について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.2 を参照のこと。

ADRIATIC 試験

最もよく見られた有害事象（上位 4 件）は、D 群では放射線肺臓炎（22.9%）、食欲減退（16.8%）、甲状腺機能低下症（16.0%）及び咳嗽（15.3%）であり、プラセボ群では放射線肺臓炎（23.4%）、頭痛（13.2%）、並びに疲労及び食欲減退（各 12.8%）であった（表 5）。

比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）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（D 群：16.0% vs プラセボ群：3.8%、以下同順）、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（表 5）。

両投与群で発現割合が 20%以上であった有害事象（基本語）は、放射線肺臓炎（22.9% vs 23.4%）のみであり、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）についての考察を 2.7.4.2.1.10 項に示す。

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、D 群で 67.2%、プラセボ群で 48.7%であった。D 群で最もよく見られた治験薬に関連すると判断された有害事象（上位 3 件）は、甲状腺機能低下症（14.9%）、そう痒症（9.5%）及び肺臓炎（9.2%）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.7.1 参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団における有害事象プロファイルを比較したところ、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（表 5）。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、患者がランダム化前に 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。COVID-19 に関しては、ADRIATIC 試験では FAS の 69.6%の患者が COVID-19 パンデミック以降に組み入れられたのに対し、D Pan-tumor 併合集団の大部分の試験では DCO が COVID-19 パンデミック以前であったことにより説明できる可能性がある（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 10.2.1 項、及び第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.1.1 参照）。

治験薬に関連すると判断された有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群で 67.2%、D Pan-tumor 併合集団で 58.4%であった。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治験薬に関連すると判断された有害事象（差が 5%以上）は、甲状腺機能低下症（14.9% vs 8.6%）及び肺臓炎（9.2% vs 2.8%）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.7.1 参照）。

表 5　　器官別大分類別及び基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で発現割合 5%以上）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

SOC/MedDRA PT	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
Patients with any AE	247 (94.3)	90.3	234 (88.3)	94.1	4381 (94.4)	150.2
感染症および寄生虫症	99 (37.8)	36.2	87 (32.8)	35.0	1770 (38.1)	60.7
COVID－19	18 (6.9)	6.6	17 (6.4)	6.8	27 (0.6)	0.9
肺炎	29 (11.1)	10.6	20 (7.5)	8.0	383 (8.3)	13.1
上気道感染	8 (3.1)	2.9	14 (5.3)	5.6	247 (5.3)	8.5
血液およびリンパ系障害	30 (11.5)	11.0	24 (9.1)	9.6	819 (17.6)	28.1
貧血	23 (8.8)	8.4	16 (6.0)	6.4	629 (13.6)	21.6
内分泌障害	65 (24.8)	23.8	15 (5.7)	6.0	683 (14.7)	23.4
甲状腺機能亢進症	27 (10.3)	9.9	4 (1.5)	1.6	215 (4.6)	7.4
甲状腺機能低下症	42 (16.0)	15.4	10 (3.8)	4.0	472 (10.2)	16.2
代謝および栄養障害	88 (33.6)	32.2	66 (24.9)	26.5	1727 (37.2)	59.2
食欲減退	44 (16.8)	16.1	34 (12.8)	13.7	880 (19.0)	30.2
精神障害	31 (11.8)	11.3	27 (10.2)	10.9	705 (15.2)	24.2
不眠症	16 (6.1)	5.8	13 (4.9)	5.2	340 (7.3)	11.7
神経系障害	77 (29.4)	28.1	76 (28.7)	30.5	1190 (25.6)	40.8
浮動性めまい	32 (12.2)	11.7	20 (7.5)	8.0	283 (6.1)	9.7
頭痛	24 (9.2)	8.8	35 (13.2)	14.1	353 (7.6)	12.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	122 (46.6)	44.6	87 (32.8)	35.0	1956 (42.1)	67.0
咳嗽	40 (15.3)	14.6	32 (12.1)	12.9	712 (15.3)	24.4
呼吸困難	25 (9.5)	9.1	18 (6.8)	7.2	638 (13.7)	21.9
肺臓炎	28 (10.7)	10.2	16 (6.0)	6.4	172 (3.7)	5.9

表 5　　器官別大分類別及び基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で発現割合 5%以上）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
SOC/MedDRA PT	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
胃腸障害	111 (42.4)	40.6	101 (38.1)	40.6	2421 (52.2)	83.0
便秘	27 (10.3)	9.9	26 (9.8)	10.5	710 (15.3)	24.3
下痢	29 (11.1)	10.6	22 (8.3)	8.8	702 (15.1)	24.1
悪心	33 (12.6)	12.1	29 (10.9)	11.7	739 (15.9)	25.3
嘔吐	12 (4.6)	4.4	18 (6.8)	7.2	453 (9.8)	15.5
皮膚および皮下組織障害	81 (30.9)	29.6	60 (22.6)	24.1	1444 (31.1)	49.5
そう痒症	34 (13.0)	12.4	19 (7.2)	7.6	513 (11.1)	17.6
発疹	28 (10.7)	10.2	16 (6.0)	6.4	452 (9.7)	15.5
筋骨格系および結合組織障害	73 (27.9)	26.7	87 (32.8)	35.0	1640 (35.3)	56.2
関節痛	18 (6.9)	6.6	29 (10.9)	11.7	574 (12.4)	19.7
背部痛	17 (6.5)	6.2	20 (7.5)	8.0	474 (10.2)	16.2
一般・全身障害および投与部位の状態	89 (34.0)	32.5	84 (31.7)	33.8	2413 (52.0)	82.7
無力症	26 (9.9)	9.5	20 (7.5)	8.0	529 (11.4)	18.1
疲労	32 (12.2)	11.7	34 (12.8)	13.7	1052 (22.7)	36.1
臨床検査	73 (27.9)	26.7	56 (21.1)	22.5	1504 (32.4)	51.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (5.7)	5.5	13 (4.9)	5.2	299 (6.4)	10.2
体重減少	19 (7.3)	6.9	11 (4.2)	4.4	350 (7.5)	12.0
白血球数減少	18 (6.9)	6.6	11 (4.2)	4.4	54 (1.2)	1.9

表 5　　器官別大分類別及び基本語別の有害事象（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で発現割合 5%以上）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
SOC/MedDRA PT	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
傷害、中毒および処置合併症	78 (29.8)	28.5	80 (30.2)	32.2	602 (13.0)	20.6
放射線肺臓炎	60 (22.9)	21.9	62 (23.4)	24.9	163 (3.5)	5.6

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.

[b] Number of patients with AEs divided by the total number of years at risk for AEs summed across all patients within a group, multiplied by 100.

Patients with multiple AEs are counted once for each SOC/PT.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pretreatment 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).

pt: patient.

MedDRA version 26.1.

Source: Table 2.7.4.2.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象

ADRIATIC 試験の D 群で見られた有害事象の重症度は、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

CTCAE Grade 1 の有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して D 群で低く、CTCAE Grade 2 の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（表 6）。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、D 群とプラセボ群で同程度であった。有害事象が見られた患者数を CTCAE（第 4.03 版）の最大 Grade 別、並びに器官別大分類別及び基本語別で第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.3 に要約する。

治験薬に関連すると判断された有害事象の重症度についても、有害事象全体と同様に、CTCAE Grade 1 の事象の発現割合はプラセボ群と比較して D 群で低く、CTCAE Grade 2 の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（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.8.1 参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

CTCAE 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、CTCAE Grade 3 以上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（表 6）。治験薬に関連すると判断された有害事象については、CTCAE Grade 1 の事象の発現割合は D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で低く、CTCAE Grade 2 の事象の発現割合は D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高かった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.8.1 参照）。

表 6　CTCAE の最大 Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Maximum reported CTCAE grade	Number (%) of patients		
	ADRIATIC		Pan-tumor Pool
	D (N = 262)	Placebo (N = 265)	D (N = 4642)
Total	247 (94.3)	234 (88.3)	4381 (94.4)
Grade 1	34 (13.0)	50 (18.9)	651 (14.0)
Grade 2	144 (55.0)	116 (43.8)	1677 (36.1)
Grade 3	57 (21.8)	59 (22.3)	1575 (33.9)
Grade 4	7 (2.7)	5 (1.9)	207 (4.5)
Grade 5	5 (1.9)	4 (1.5)	271 (5.8)
Grade 3 or higher	69 (26.3)	68 (25.7)	2053 (44.2)
Grade 3 or 4	64 (24.4)	64 (24.2)	1782 (38.4)

Patients with multiple AEs are counted once at the maximum reported CTCAE grade for each SOC/PT.
Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pretreatment 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).
MedDRA version 26.1, CTCAE version 4.03.
Source: Table 2.7.4.2.3, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

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

本項では CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の詳細を示す。各基本語について、Grade 3 又は 4 の有害事象（基本語）が発現した後に Grade 5 の同じ有害事象（基本語）が発現した患者は、「CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象」が見られた患者に含めなかった。

ADRIATIC 試験

CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群（24.4%）とプラセボ群（24.2%）で同程度であった（表 7）。最もよく見られた CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象（5 例以上）は、D 群では肺炎、下痢、リパーゼ増加及び肺塞栓症、プラセボ群では肺炎及び放射線肺臓炎であった。

CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象のうち、治験薬に関連すると判断された事象の発現割合は、両投与群で同程度（D 群：8.8%、プラセボ群：6.0%）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.8.1 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（表 7）。

表 7　CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 であった基本語別の有害事象（発現割合順）（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で発現割合 1%以上）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

MedDRA PT	Number (%) of patients [a]		
	ADRIATIC		Pan-tumor Pool
	D (N = 262)	Placebo (N = 265)	D (N = 4642)
Patients with any AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4	64 (24.4)	6 (24.2)	1782 (38.4)
肺炎	7 (2.7)	9 (3.4)	152 (3.3)
下痢	5 (1.9)	0	39 (0.8)
リパーゼ増加	5 (1.9)	4 (1.5)	60 (1.3)
肺塞栓症	5 (1.9)	3 (1.1)	39 (0.8)
アミラーゼ増加	3 (1.1)	0	40 (0.9)
貧血	3 (1.1)	3 (1.1)	201 (4.3)
高血糖	3 (1.1)	0	42 (0.9)
高血圧	3 (1.1)	0	66 (1.4)
肺臓炎	3 (1.1)	2 (0.8)	33 (0.7)
放射線肺臓炎	3 (1.1)	5 (1.9)	11 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	4 (1.5)	12 (0.3)
疲労	1 (0.4)	4 (1.5)	95 (2.0)

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted in decreasing frequency of PT (ADRIATIC D column). Patients with multiple AEs are counted once for each PT.

Maximum CTCAE grade per patient/event is considered.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pretreatment 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).
MedDRA version 26.1
Source: Table 2.7.4.2.6, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.3 死亡

ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団において、死亡の大部分は治験対象疾患のみと関連していた。

ADRIATIC 試験では、死亡が見られた患者の割合は、プラセボ群（54.7%）と比較して D 群（43.9%）で低かった。各投与群で死亡のほとんど（D 群：35.5%、プラセボ群：46.8%）は治験対象疾患のみと関連していた（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.3.4 参照）。

ADRIATIC 試験で見られた全ての死亡の要約は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.1 項を参照のこと。治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象が見られた患者、並びに病勢進行により死亡した患者の叙述は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 14.4 項を参照のこと。

ADRIATIC 試験

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（表 8）。最もよく見られた死亡に至った有害事象（2 例以上）は、肺炎（D 群：0.8%、プラセボ群：0.8%、以下同順）及び細菌性肺炎（0.8%、0%）であった。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（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.3.2.2 参照）。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（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.1 項参照）。

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、ADRIATIC 試験の D 群で 2.7%、D Pan-tumor 併合集団で 5.9%であった（表 8）。D Pan-tumor 併合集団で最もよく見られた死亡に至った有害事象は死亡（0.6%）及び肺炎（0.4%）であり、その他の事象（基本語）の発現割合は 0.3%以下であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.3.1 参照）。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。デュルバルマブ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（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.3.2.2 参照）。

表 8　　ADRIATIC 試験で見られた器官別大分類別及び基本語別の死亡に至った有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

MedDRA SOC/PT	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
Patients with any AE with an outcome of death	7 (2.7)	2.6	5 (1.9)	2.0	275 (5.9)	9.4
感染症および寄生虫症	4 (1.5)	1.5	4 (1.5)	1.6	54 (1.2)	1.9
COVID－19	0	NA	1 (0.4)	0.4	0	NA
肺炎	2 (0.8)	0.7	2 (0.8)	0.8	19 (0.4)	0.7
細菌性肺炎	2 (0.8)	0.7	0	NA	4 (0.1)	0.1
敗血症	0	NA	1 (0.4)	0.4	14 (0.3)	0.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	NA	1 (0.4)	0.4	2 (< 0.1)	< 0.1
下咽頭扁平上皮癌	0	NA	1 (0.4)	0.4	0	NA
神経系障害	1 (0.4)	0.4	0	NA	12 (0.3)	0.4
脳症	1 (0.4)	0.4	0	NA	1 (< 0.1)	< 0.1
心臓障害	1 (0.4)	0.4	0	NA	31 (0.7)	1.1
心不全	1 (0.4)	0.4	0	NA	3 (0.1)	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0.4	0	NA	62 (1.3)	2.1
肺臓炎	1 (0.4)	0.4	0	NA	10 (0.2)	0.3

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by international order for SOC and alphabetically for PT.

[b] Number of patients with AEs divided by the total number of years at risk for AEs summed across all patients within a group, multiplied by 100.

Patients with multiple AEs are counted once for each SOC/PT.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pretreatment 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).

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

NA: not applicable, pt: patient

MedDRA version 26.1.
Source: Table 2.7.4.3.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験のプラセボ群と比較して D 群で高く、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で低かった。

ADRIATIC 試験で重篤な有害事象が見られた全患者の叙述は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 14.4 項を参照のこと。

ADRIATIC 試験

重篤な有害事象の発現割合は、D 群で 29.8%、プラセボ群で 24.2%であった（表 9）。D 群及びプラセボ群で最もよく見られた重篤な有害事象（両投与群の上位 3 件）は、放射線肺臓炎（D 群：5.0% vs プラセボ群：2.6%、以下同順）、肺炎（4.6% vs 3.8%）及び肺臓炎（3.1% vs 2.3%）であった。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%超）重篤な有害事象は認められなかった。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、D 群で 12.2%、プラセボ群で 6.4%であった（表 4）。

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（表 9）。cCRT 施行後の患者から予想される通り、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。肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象）についての考察を 2.7.4.2.1.10 項に示す。治験薬に関連すると判断された重篤な有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群（12.2%）と D Pan-tumor 併合集団（8.0%）で同程度であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.4.2.1 参照）。

表 9　　重篤な有害事象（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で発現割合 1%超）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
MedDRA PT	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
Patients with any SAE	78 (29.8)	28.5	64 (24.2)	25.7	1657 (35.7)	56.8
放射線肺臓炎	13 (5.0)	4.8	7 (2.6)	2.8	31 (0.7)	1.1
肺炎	12 (4.6)	4.4	10 (3.8)	4.0	190 (4.1)	6.5
肺臓炎	8 (3.1)	2.9	6 (2.3)	2.4	58 (1.2)	2.0
間質性肺疾患	6 (2.3)	2.2	0	NA	18 (0.4)	0.6
免疫性肺疾患	4 (1.5)	1.5	0	NA	6 (0.1)	0.2
細菌性肺炎	3 (1.1)	1.1	0	NA	5 (0.1)	0.2
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0.4	4 (1.5)	1.6	17 (0.4)	0.6
無力症	0	NA	3 (1.1)	1.2	14 (0.3)	0.5

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by decreasing frequency in D group in ADRIATIC.

[b] Number of patients with AEs divided by the total number of years at risk for AEs summed across all patients within a group, multiplied by 100.

Patients with multiple AEs are counted once for each SOC/PT.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pretreatment 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).

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

NA: not applicable, pt: patient

MedDRA version 26.1.

Source: Table 2.7.4.4.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験のプラセボ群と比較して D 群で高く、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高かった。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、投与群間で均衡がとれていた。

治験薬の投与中止に至った全ての有害事象の要約は、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.1.1 を参照のこと。

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、D 群で 16.4%（43 例）、プラセボ群で 10.6%（28 例）であり（表 10）、この投与群間差は主に、CTCAE の最大 Grade 2 の事象が D 群でより多かったことに起因する（表 6 及び ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.3 項参照）。

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（D 群：6.5%［17 例］vs プラセボ群：6.0%［16 例］）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.3 項参照）。

最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合が 1.0%超）は、D 群では放射線肺臓炎、肺臓炎、免疫性肺疾患及び肺炎、プラセボ群では肺臓炎及び放射線肺臓炎であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.1.1 参照）。これらの事象は、プラセボ群と比較して D 群で数値的により多くの患者で見られたが、各事象の発現割合の投与群間差は 2%以下であった。

肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象）についての考察を 2.7.4.2.1.10 項に示す。

治験薬の投与中止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の発現割合は、D 群で 11.5%（30 例）、プラセボ群で 5.7%（15 例）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.2.1 及び Table 2.7.4.5.3 参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 で、治験薬に関連すると判断された事象は、D 群の 11 例（4.2%）及びプラセボ群の 8 例（3.0%）で見られたが、CTCAE の最大 Grade 2 で、治験薬に関連すると判断された事象は、D 群でより多かった（D 群：16 例［6.1%］vs プラセボ群：6 例［2.3%］）（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.3.1 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（表 10）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は ADRIATIC 試験の D 群で高く、この結果は、主に肺臓炎に関連する事象に起因していた。これらの事象のうち、治験薬に関連すると判断された事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群で 11.5%、D Pan-tumor 併合集団で 5.0%であり、ADRIATIC 試験の D 群で最もよく見られた事象（基本語）は、cCRT 施行後の患者を対象とし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った（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.2.2 参照）。

表 10　　治験薬の投与中止に至った有害事象（ADRIATIC 試験のいずれかの投与群で 2 例以上）（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
MedDRA PT	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]	Number (%) of patients [a]	Event rate (per 100 pt years) [b]
Patients with any AE leading to discontinuation of any study treatment	43 (16.4)	15.7	28 (10.6)	11.3	489 (10.5)	16.8
放射線肺臓炎	10 (3.8)	3.7	5 (1.9)	2.0	16 (0.3)	0.5
肺臓炎	8 (3.1)	2.9	3 (1.1)	1.2	48 (1.0)	1.6
免疫性肺疾患	4 (1.5)	1.5	0	NA	5 (0.1)	0.2
肺炎	3 (1.1)	1.1	2 (0.8)	0.8	28 (0.6)	1.0
下痢	2 (0.8)	0.7	0	NA	10 (0.2)	0.3

[a] Number (%) of patients with AEs, sorted by decreasing frequency in D group in ADRIATIC.

[b] Number of patients with AEs divided by the total number of years at risk for AEs summed across all patients within a group, multiplied by 100.

Patients with multiple AEs are counted once for each SOC/PT.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pretreatment 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).

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

NA: not applicable, pt: patient.

MedDRA version 26.1.

Source: Table 2.7.4.5.1.1, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.6 治験薬の投与変更に至った有害事象

治験薬の投与変更に至った有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験のプラセボ群と比較して D 群で高く、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高かった。

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、D 群で 34.7%、プラセボ群で 28.7%であった（表 4）。最もよく見られた治験薬の投与変更に至った有害事象（D 群の上位 2 件）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（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.5.1 参照）。

放射線肺臓炎及び肺臓炎を除く、治験薬の投与変更に至った有害事象は両投与群で同様であった。肺臓炎又は放射線肺臓炎の有害事象（グループ化事象）についての考察を 2.7.4.2.1.10 項に示す。

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（表 4）。ADRIATIC 試験の D 群で最もよく見られたデュルバルマブの投与変更に至った有害事象（基本語）は放射線肺臓炎（ADRIATIC 試験の D 群：9.9% vs D Pan-tumor 併合集団：1.4%、以下同順）及び肺臓炎（4.6% vs 1.3%）であり、cCRT 施行後の患者では予想できた結果であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.5.5.2 参照）。

2.7.4.2.1.7 免疫介在性の有害事象

全体として、D 群で見られた免疫介在性の有害事象は、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所見は認められなかった。

本項では、主要な安全性データ（ADRIATIC 試験の安全性解析対象集団）及び D Pan-tumor 併合集団から得られたデータを対象に、免疫介在性の有害事象の発現割合を要約した。D Pan-tumor 併合集団は、種々のがん種及び病期の患者を含む、より大規模な患者集団であるため、本集団ではデュルバルマブの既存の安全性プロファイルで見られる発現割合が低い事象（例：下垂体炎及び心筋炎）も同定することができた。

注目すべき有害事象及び注目すべき可能性がある有害事象の定義、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を 2.7.4.1.1.4.2 項に示す。免疫介在性の有害事象を判定する際に用いた注目すべき有害事象及び注目すべき可能性がある有害事象の用語の一覧は、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Listing 2.7.4.6.6 を参照のこと。

ADRIATIC 試験

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通り、プラセボ群（10.2%）と比較して D 群（32.1%）で高く（表 11）、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（表 12）。免疫介在性の有害事象の大部分は CTCAE Grade 1 又は 2 で

あった（表 11）。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%）（肺臓炎）で見られ、プラセボ群では見られなかった（表 12）。

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%）で高かった（表 11）。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（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%）であり、対象患者集団から予想できた結果であった（表 12）。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 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。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、ADRIATIC 試験の D 群で 7.3%、D Pan-tumor 併合集団で 3.1%であった（表 11）。

表 11　　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 AE causally related to durvalumab/placebo [a]	79 (30.2)	24 (9.1)	720 (15.5)
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 AE of maximum CTCAE Grade 3 or 4, causally related to durvalumab/placebo [a,b]	14 (5.3)	4 (1.5)	175 (3.8)
Any SAE	24 (9.2)	8 (3.0)	202 (4.4)
Any SAE, causally related to any study treatment [a]	23 (8.8)	8 (3.0)	182 (3.9)
Any SAE, causally related to durvalumab/placebo [a]	23 (8.8)	8 (3.0)	182 (3.9)
Any SAE with outcome of death [c]	1 (0.4)	0	18 (0.4)
Any SAE with outcome of death, causally related to any study treatment [a,c]	1 (0.4)	0	16 (0.3)
Any SAE with outcome of death, causally related to durvalumab/placebo [a,c]	1 (0.4)	0	16 (0.3)
Any AE leading to discontinuation of any study treatment	19 (7.3)	7 (2.6)	142 (3.1)
Any AE leading to discontinuation of durvalumab/placebo	19 (7.3)	7 (2.6)	142 (3.1)
Received therapy			
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)
AE outcome [c,d]			
AE resolved	30 (11.5)	13 (4.9)	312 (6.7)
AE not resolved	54 (20.6)	14 (5.3)	541 (11.7)

[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 subject 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.

[d] Reasons of not recovered/not resolved, recovering/resolving, unknown map to an outcome of not resolved. Reasons of recovered/resolved, recovered/resolved with sequelae map to an outcome of 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 90 days following the date of last dose of treatment or up to the day prior to start of subsequent cancer therapy, whichever comes first.

Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

Disease progression AEs 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, N: Number of subjects per treatment group

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

表 12　　グループ化事象別の免疫介在性の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Event type/treatment [a]	Number (%) of patients [b]												
	Any AE	Any SAE	Maximum CTCAE Grade 3 or 4 [d]	Maximum CTCAE Grade 3 [d]	Maximum CTCAE Grade 4 [d]	Received intervention				AEs leading to discontinuation of any treatment	Event outcome [c]		
						Systemic corticosteroids	≥ 40 mg prednisone equivalent steroid	Other immuno-suppressants	Endocrine therapy		Resulted in death	Not resolved [e]	Resolved [e]
肺臓炎（グループ化事象）													
D	31 (11.8)	17 (6.5)	5 (1.9)	5 (1.9)	0	31 (11.8)	25 (9.5)	1 (0.4)	0	13 (5.0)	1 (0.4)	12 (4.6)	18 (6.9)
Placebo	8 (3.0)	5 (1.9)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	8 (3.0)	7 (2.6)	0	0	3 (1.1)	0	5 (1.9)	3 (1.1)
D Pan-tumor Pool	147 (3.2)	79 (1.7)	39 (0.8)	37 (0.8)	2 (< 0.1)	147 (3.2)	114 (2.5)	4 (0.1)	0	60 (1.3)	10 (0.2)	52 (1.1)	85 (1.8)
肝臓に関連する事象（グループ化事象）													
D	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	2 (0.8)
Placebo	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	3 (1.1)
D Pan-tumor Pool	120 (2.6)	44 (0.9)	79 (1.7)	70 (1.5)	9 (0.2)	120 (2.6)	94 (2.0)	9 (0.2)	0	30 (0.6)	6 (0.1)	58 (1.2)	56 (1.2)
下痢／大腸炎（グループ化事象）													
D	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0
Placebo	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0	0	5 (1.9)	4 (1.5)	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	1 (0.4)	4 (1.5)
D Pan-tumor Pool	79 (1.7)	22 (0.5)	17 (0.4)	15 (0.3)	2 (< 0.1)	79 (1.7)	55 (1.2)	5 (0.1)	0	15 (0.3)	1 (< 0.1)	24 (0.5)	54 (1.2)

表 12　　グループ化事象別の免疫介在性の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Event type/treatment [a]	Number (%) of patients [b]												
	Any AE	Any SAE	Maximum CTCAE Grade 3 or 4 [d]	Maximum CTCAE Grade 3 [d]	Maximum CTCAE Grade 4 [d]	Received intervention				AEs leading to discontinuation of any treatment	Event outcome [c]		
						Systemic corticosteroids	≥ 40 mg prednisone equivalent steroid	Other immuno-suppressants	Endocrine therapy		Resulted in death	Not resolved [e]	Resolved [e]
腸管穿孔（グループ化事象）													
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下に関連する事象（グループ化事象）													
D	36 (13.7)	0	0	0	0	0	0	0	36 (13.7)	1 (0.4)	0	30 (11.5)	6 (2.3)
Placebo	9 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	9 (3.4)	0	0	6 (2.3)	3 (1.1)
D Pan-tumor Pool	384 (8.3)	7 (0.2)	7 (0.2)	7 (0.2)	0	19 (0.4)	7 (0.2)	0	379 (8.2)	1 (< 0.1)	0	305 (6.6)	79 (1.7)
副腎機能不全（グループ化事象）													
D	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	24 (0.5)	9 (0.2)	8 (0.2)	8 (0.2)	0	24 (0.5)	8 (0.2)	0	7 (0.2)	1 (< 0.1)	0	18 (0.4)	6 (0.1)

表 12　　グループ化事象別の免疫介在性の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Event type/treatment [a]	Number (%) of patients [b]												
	Any AE	Any SAE	Maximum CTCAE Grade 3 or 4 [d]	Maximum CTCAE Grade 3 [d]	Maximum CTCAE Grade 4 [d]	Received intervention				AEs leading to discontinuation of any treatment	Event outcome [c]		
						Systemic corticosteroids	≥ 40 mg prednisone equivalent steroid	Other immuno-suppressants	Endocrine therapy		Resulted in death	Not resolved [e]	Resolved [e]
1 型糖尿病（グループ化事象）													
D	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	5 (0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	3 (0.1)	1 (< 0.1)	0	0	0	5 (0.1)	1 (< 0.1)	0	3 (0.1)	2 (< 0.1)
下垂体炎（グループ化事象）													
D	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	6 (0.1)	6 (0.1)	5 (0.1)	5 (0.1)	0	6 (0.1)	3 (0.1)	0	1 (< 0.1)	3 (0.1)	0	5 (0.1)	1 (< 0.1)
甲状腺機能亢進に関連する事象（グループ化事象）													
D	5 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (1.9)	0	0	0	5 (1.9)
Placebo	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)
D Pan-tumor Pool	76 (1.6)	3 (0.1)	0	0	0	15 (0.3)	8 (0.2)	0	71 (1.5)	1 (< 0.1)	0	14 (0.3)	62 (1.3)

表 12　　グループ化事象別の免疫介在性の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Event type/treatment [a]	Number (%) of patients [b]												
	Any AE	Any SAE	Maximum CTCAE Grade 3 or 4 [d]	Maximum CTCAE Grade 3 [d]	Maximum CTCAE Grade 4 [d]	Received intervention				AEs leading to discontinuation of any treatment	Event outcome [c]		
						Systemic corticosteroids	≥ 40 mg prednisone equivalent steroid	Other immuno-suppressants	Endocrine therapy		Resulted in death	Not resolved [e]	Resolved [e]
甲状腺炎（グループ化事象）													
D	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	21 (0.5)	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)	0	6 (0.1)	3 (0.1)	0	18 (0.4)	1 (< 0.1)	0	13 (0.3)	8 (0.2)
腎臓に関連する事象（グループ化事象）													
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	17 (0.4)	5 (0.1)	5 (0.1)	4 (0.1)	1 (< 0.1)	17 (0.4)	12 (0.3)	1 (< 0.1)	0	7 (0.2)	0	9 (0.2)	8 (0.2)
皮膚炎／発疹（グループ化事象）													
D	5 (1.9)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	74 (1.6)	6 (0.1)	20 (0.4)	20 (0.4)	0	74 (1.6)	37 (0.8)	0	0	5 (0.1)	0	28 (0.6)	46 (1.0)

表 12　　グループ化事象別の免疫介在性の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Event type/treatment [a]	Number (%) of patients [b]												
	Any AE	Any SAE	Maximum CTCAE Grade 3 or 4 [d]	Maximum CTCAE Grade 3 [d]	Maximum CTCAE Grade 4 [d]	Received intervention				AEs leading to discontinuation of any treatment	Event outcome [c]		
						Systemic corticosteroids	≥ 40 mg prednisone equivalent steroid	Other immuno-suppressants	Endocrine therapy		Resulted in death	Not resolved [e]	Resolved [e]
心筋炎（グループ化事象）													
D	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0
Placebo	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
D Pan-tumor Pool	8 (0.2)	7 (0.2)	6 (0.1)	2 (< 0.1)	4 (0.1)	8 (0.2)	8 (0.2)	4 (0.1)	0	4 (0.1)	0	7 (0.2)	1 (< 0.1)
膵臓に関連する事象（グループ化事象）													
D	2 (0.8)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	11 (0.2)	2 (< 0.1)	6 (0.1)	4 (0.1)	2 (< 0.1)	11 (0.2)	6 (0.1)	0	0	1 (< 0.1)	0	3 (0.1)	8 (0.2)
筋炎（グループ化事象）													
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	4 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)	4 (0.1)	4 (0.1)	0	0	2 (< 0.1)	0	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)

表 12　　グループ化事象別の免疫介在性の有害事象（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Event type/treatment [a]	Number (%) of patients [b]												
	Any AE	Any SAE	Maximum CTCAE Grade 3 or 4 [d]	Maximum CTCAE Grade 3 [d]	Maximum CTCAE Grade 4 [d]	Received intervention				AEs leading to discontinuation of any treatment	Event outcome [c]		
						Systemic corticosteroids	≥ 40 mg prednisone equivalent steroid	Other immuno-suppressants	Endocrine therapy		Resulted in death	Not resolved [e]	Resolved [e]
重症筋無力症（グループ化事象）													
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)	0	0	1 (< 0.1)	0	2 (< 0.1)	0
ギラン・バレー症候群（グループ化事象）													
D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D Pan-tumor Pool	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)	0	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)	0	0	1 (< 0.1)	0	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
その他の稀な事象／種々の事象（グループ化事象）													
D	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	3 (1.1)	2 (0.8)	0	0	2 (0.8)	0	2 (0.8)	1 (0.4)
Placebo	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0
D Pan-tumor Pool	59 (1.3)	12 (0.3)	12 (0.3)	11 (0.2)	1 (< 0.1)	59 (1.3)	22 (0.5)	1 (< 0.1)	0	10 (0.2)	2 (< 0.1)	36 (0.8)	21 (0.5)

[a] N = 262 for D group; N = 265 for placebo group; N = 4642 for D Pan-tumor Pool.

[b] Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

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

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

[e] Not resolved includes outcomes of: not recovered/not resolved; recovering/resolving; unknown. Resolved includes outcomes of: recovered/resolved, recovered/resolved with sequelae.

The table includes AEs with an onset date or that worsen on or after the date of first dose up to and including 90 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 AEs reported in Study 1108 are not included in this summary.

MedDRA version 26.1, AESI list version 19.0, CTCAE version 4.03.

AESI: adverse event of special interest

Source: Table 2.7.4.6.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.1.7.1 肺臓炎

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 を参照のこと。

肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象（グループ化事象）の解析については、2.7.4.2.1.10 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は、D 群の 31 例（11.8%）、プラセボ群の 8 例（3.0%）で見られた。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群の 5 例（1.9%）、プラセボ群の 2 例（0.8%）で見られた。CTCAE Grade 5 の事象は、D 群の 1 例（0.4%）で見られた。

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で 25 例（9.5%）、プラセボ群で 7 例（2.6%）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と判定された肺臓炎は、D 群の 13 例（5.0%）、プラセボ群の 3 例（1.1%）で見られた。

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の発現までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 55.0 日（1～375 日）、プラセボ群で 65.5 日（24～124 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 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回復までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 42.5 日（9～379 日）、プラセボ群で 73.0 日（67～73 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高かった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎は 147 例（3.2%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 39 例（0.8%）、CTCAE Grade 5 の事象は 10 例（0.2%）で見られた。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 114 例（2.5%）、治験薬の投与を中止した患者は 60 例（1.3%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された肺臓炎の発現までの期間の中央値（範囲）は 56.0 日（1～1308 日）、回復までの期間の中央値（範囲）は 51.0 日（3～589 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.2 肝臓に関連する事象

免疫介在性の有害事象と判定された肝臓に関連する事象（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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肝臓に関連する事象は、D 群の 3 例（1.1%）、プラセボ群の 3 例（1.1%）で見られた。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群の 1 例（0.4%）、プラセボ群の 1 例（0.4%）で見られた。CTCAE Grade 5 の事象は、いずれの投与群でも見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された肝臓に関連する事象に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で 3 例（1.1%）、プラセボ群で 3 例（1.1%）であった。免疫介在性の有害事象と判定された肝臓に関連する事象に対してその他の免疫抑制剤投与を受けた患者は、D

群で 1 例（0.4%）であり、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免疫介在性の有害事象と判定された肝臓に関連する事象は、D 群の 1 例（0.4%）、プラセボ群の 1 例（0.4%）で見られた。

免疫介在性の有害事象と判定された肝臓に関連する事象の発現までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 85.0 日（85～457 日）、プラセボ群で 141.0 日（41～194 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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肝臓に関連する事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された肝臓に関連する事象は 120 例（2.6%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 79 例（1.7%）、CTCAE Grade 5 の事象は 6 例（0.1%）で見られた。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 94 例（2.0%）、治験薬の投与を中止した患者は 30 例（0.6%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された肝臓に関連する事象の発現までの期間の中央値（範囲）は 36.0 日（1～644 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.3 消化器に関連する事象

下痢／大腸炎

免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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下痢／大腸炎は、D 群の 2 例（0.8%）、プラセボ群の 5 例（1.9%）で見られた。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群の 2 例（0.8%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。CTCAE Grade 5 の事象は、いずれの投与群でも見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で 2 例（0.8%）、プラセボ群で 4 例（1.5%）であった。免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎に対してその他の免疫抑制剤投与を受けた患者は、D 群で 1 例（0.4%）、プラセボ群で 1 例（0.4%）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と判定された下痢／大腸炎は、D 群の 2 例（0.8%）、プラセボ群の 2 例（0.8%）で見られた。

免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎の発現までの期間は、D 群で 339 日及び 604 日であり、プラセボ群における当該期間の中央値（範囲）は 13 日（2～463 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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下痢／大腸炎の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎は 79 例（1.7%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 17 例（0.4%）、CTCAE Grade 5 の事象は 1 例（0.1%未満）で見られた。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 55 例（1.2%）、治験薬の投与を中止した患者は 15 例（0.3%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された下痢／大腸炎の発現までの期間の中央値（範囲）は 72.0 日（1～920 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

腸管穿孔

ADRIATIC 試験の D 群及びプラセボ群、並びに D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された腸管穿孔（グループ化事象）は見られなかった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 参照）。

2.7.4.2.1.7.4 内分泌障害

甲状腺機能低下に関連する事象

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能低下に関連する事象（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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甲状腺機能低下に関連する事象は、D 群の 36 例（13.7%）、プラセボ群の 9 例（3.4%）で見られた。両投与群において、これらの事象はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 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と判定された甲状腺機能低下に関連する事象は、D 群の 1 例（0.4%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の発現までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 113.0 日（28～534 日）、プラセボ群で 169.0 日（56～391 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の回復までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 57.5 日（29～197 日）、プラセボ群で 57.0 日（28～84 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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甲状腺機能低下に関連する事象の発現割合は、D Pan-tumor 併合集団と比較して ADRIATIC 試験の D 群で高かった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能低下に関連する事象は 384 例（8.3%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 7 例（0.2%）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 7 例（0.2%）、治験薬の投与を中止した患者は 1 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能低下に関連する事象の発現までの期間の中央値（範囲）は 90.5 日（1～951 日）であり、回復までの期間の中央値（範囲）は 60.0 日（6～418 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

甲状腺機能亢進に関連する事象

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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甲状腺機能亢進に関連する事象は、D 群の 5 例（1.9%）、プラセボ群の 1 例（0.4%）で見られた。両投与群において、これらはいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 の事象であった。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で 1 例（0.4%）であり、プラセボ群では認められなかった。免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象が原因で治験薬の投与を中止した患者は、いずれの投与群でも認められなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象の発現までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 27.0 日（26～166 日）であり、プラセボ群における発現までの期間は 1 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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甲状腺機能亢進に関連する事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象は 76 例（1.6%）で認められた。免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 8 例（0.2%）、治験薬の投与を中止した患者は 1 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺機能亢進に関連する事象の発現までの期間の中央値（範囲）は 43.0 日（1～253 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

甲状腺炎

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺炎（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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甲状腺炎は、D 群の 2 例（0.8%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。D 群で見られた免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺炎は、いずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺炎に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で認められなかった。免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺炎が原因で治験薬の投与を中止した患者は、D 群で認められなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺炎の発現までの期間は、D 群で 55 日及び 85 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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甲状腺炎の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺炎は 21 例（0.5%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 2 例（0.1%未満）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 3 例（0.1%）、治験薬の投与を中止した患者は 1 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された甲状腺炎の発現までの期間の中央値（範囲）は 57.0 日（14～217 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

副腎機能不全

免疫介在性の有害事象と判定された副腎機能不全（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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副腎機能不全は、D 群の 3 例（1.1%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群の 1 例（0.4%）で見られた。CTCAE Grade 5 の事象は、D 群で見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された副腎機能不全に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で認められなかった。免疫介在性の有害事象と判定された副腎機能不全が原因で治験薬の投与を中止した患者は、D 群で認められなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された副腎機能不全の発現までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 113.0 日（21～309 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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副腎機能不全の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された副腎機能不全は 24 例（0.5%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 8 例（0.2%）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 8 例（0.2%）、治験薬の投与を中止した患者は 1 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された副腎機能不全の発現までの期間の中央値（範囲）は 157.5 日（20～547 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

下垂体炎

免疫介在性の有害事象と判定された下垂体炎（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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下垂体炎は、D 群の 1 例（0.4%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群の 1 例（0.4%）で見られた。CTCAE Grade 5 の事象は、D 群で見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された下垂体炎に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で認められなかった。免疫介在性の有害事象と判定された下垂体炎が原因で治験薬の投与を中止した患者は、D 群で認められなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された下垂体炎の発現までの期間は、D 群で 72 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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下垂体炎の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された下垂体炎は 6 例（0.1%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 5 例（0.1%）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 3 例（0.1%）であり、治験薬の投与を中止した患者は 3 例（0.1%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された下垂体炎の発現までの期間の中央値（範囲）は 85.0 日（44～225 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

1 型糖尿病

免疫介在性の有害事象と判定された 1 型糖尿病（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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 1 型糖尿病は、D 群の 1 例（0.4%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群の 1 例（0.4%）で見られた。CTCAE Grade 5 の事象は、D 群で見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された 1 型糖尿病に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で認められなかった。免疫介在性の有害事象と判定された 1 型糖尿病が原因で治験薬の投与を中止した患者は、D 群で認められなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された 1 型糖尿病の発現までの期間は、D 群で 631 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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 1 型糖尿病の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された 1 型糖尿病は 5 例（0.1%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 4 例（0.1%）で見られ、CTCAE Grade 5 の事象は見られなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は認められず、治験薬の投与を中止した患者は 1 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された 1 型糖尿病の発現までの期間の中央値（範囲）は 43.0 日（29～631 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.5 腎臓に関連する事象

免疫介在性の有害事象と判定された腎臓に関連する事象（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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腎臓に関連する事象は、D 群及びプラセボ群のいずれでも見られなかった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された腎臓に関連する事象は 17 例（0.4%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 5 例（0.1%）で認められ、CTCAE Grade 5 の

事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 12 例（0.3%）、治験薬の投与を中止した患者は 7 例（0.2%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された腎臓に関連する事象の発現までの期間の中央値（範囲）は 84.0 日（4～393 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.6 皮膚炎／発疹

免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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皮膚炎／発疹は、D 群の 5 例（1.9%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群の 1 例（0.4%）で見られた。CTCAE Grade 5 の事象は、D 群で見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で 1 例（0.4%）であった。免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹が原因で治験薬の投与を中止した患者は、D 群で認められなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹の発現までの期間の中央値（範囲）は、D 群では 218.0 日（20～600 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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皮膚炎／発疹の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹は 74 例（1.6%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 20 例（0.4%）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 37 例（0.8%）、治験薬の投与を中止した患者は 5 例（0.1%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された皮膚炎／発疹の発現までの期間の中央値（範囲）は 56.0 日（4～600 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.7 心筋炎

免疫介在性の有害事象と判定された心筋炎（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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心筋炎は、D 群の 1 例（0.4%）、プラセボ群の 1 例（0.4%）で見られた。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群では見られず、プラセボ群の 1 例（0.4%）で見られた。CTCAE Grade 5 の事象は、いずれの投与群でも見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された心筋炎に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で 1 例（0.4%）、プラセボ群で 1 例（0.4%）であった。免疫介在性の有害事象と判定された心筋炎が原因で治験薬の投与を中止した患者は、D 群では認められず、プラセボ群で 1 例（0.4%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された心筋炎の発現までの期間は、D 群で 40 日、プラセボ群で 474 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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心筋炎の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された心筋炎は 8 例（0.2%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 6 例（0.1%）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 8 例（0.2%）であり、治験薬の投与を中止した患者は 4 例（0.1%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された心筋炎の発現までの期間の中央値（範囲）は 40.0 日（4～310 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.8 膵臓に関連する事象

免疫介在性の有害事象と判定された膵臓に関連する事象（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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膵臓に関連する事象は、D 群の 2 例（0.8%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は、D 群の 2 例（0.8%）で見られた。CTCAE Grade 5 の事象は、D 群で見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された膵臓に関連する事象に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で 1 例（0.4%）であった。免疫介在性の有害事象と判定された膵臓に関連する事象が原因で治験薬の投与を中止した患者は、D 群で認められなかった。

免疫介在性の有害事象と判定された膵臓に関連する事象の発現までの期間は、D 群で 30 日及び 99 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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膵臓に関連する事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された膵臓に関連する事象は 11 例（0.2%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 6 例（0.1%）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 6 例（0.1%）であり、治験薬の投与を中止した患者は 1 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された膵臓に関連する事象の発現までの期間の中央値（範囲）は 112.0 日（29～440 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.9 筋炎

免疫介在性の有害事象と判定された筋炎（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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筋炎は、D 群及びプラセボ群のいずれでも見られなかった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された筋炎は 4 例（0.1%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 3 例（0.1%）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められな

かった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 4 例（0.1%）であり、治験薬の投与を中止した患者は 2 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された筋炎の発現までの期間の中央値（範囲）は 33.5 日（30～43 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.10 重症筋無力症

免疫介在性の有害事象と判定された重症筋無力症（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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重症筋無力症は、D 群及びプラセボ群のいずれでも見られなかった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定された重症筋無力症は 2 例（0.1%未満）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 1 例（0.1%未満）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 2 例（0.1%未満）、治験薬の投与を中止した患者は 1 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定された重症筋無力症の発現までの期間の中央値（範囲）は 99.0 日（72～126 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.11 ギラン・バレー症候群

免疫介在性の有害事象と判定されたギラン・バレー症候群（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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ギラン・バレー症候群は、D 群及びプラセボ群のいずれでも見られなかった。

D Pan-tumor 併合集団との比較

D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定されたギラン・バレー症候群は 2 例（0.1%未満）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 2 例（0.1%未満）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 2 例（0.1%未満）、治験薬の投与を中止した患者は 1 例（0.1%未満）であった。

免疫介在性の有害事象と判定されたギラン・バレー症候群の発現までの期間は 16 日及び 1040 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.7.12 その他の稀な事象／種々の事象

免疫介在性の有害事象と判定されたその他の稀な事象／種々の事象（グループ化事象）について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.4 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その他の稀な事象／種々の事象は、D 群の 3 例（1.1%）（基本語：関節痛、関節炎及び自己免疫性脳炎）、プラセボ群の 1 例（0.4%）（基本語：関節痛）で見られた。両投与群において、これらの事象はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であった。

免疫介在性の有害事象と判定されたその他の稀な事象／種々の事象に対して高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は、D 群で 2 例（0.8%）、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免疫介在性の有害事象と判定されたその他の稀な事象／種々の事象は、D 群の 2 例（0.8%）で見られ、プラセボ群では見られなかった。

免疫介在性の有害事象と判定されたその他の稀な事象／種々の事象の発現までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 104.0 日（78～361 日）であり、プラセボ群における当該期間は 15.0 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 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その他の稀な事象／種々の事象の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。D Pan-tumor 併合集団では、免疫介在性の有害事象と判定されたその他の稀な事象／種々の事象は 59 例（1.3%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 12 例（0.3%）、CTCAE Grade 5 の事象は 2 例（0.1%未満）で見られた。高用量のコルチコステロイド投与を受けた患者は 22 例（0.5%）、治験薬の投与を中止した患者は 10 例（0.2%）であった。

免疫介在性の有害事象と判定されたその他の稀な事象／種々の事象の発現までの期間の中央値（範囲）は 115.0 日（2～1479 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.8 注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.8.1 注入に伴う反応／過敏症反応

注目すべき有害事象と判定された注入に伴う反応／過敏症反応（グループ化事象）の発現割合は、ADRIATIC 試験の D 群とプラセボ群で同程度であり、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった。

注目すべき有害事象と判定された注入に伴う反応／過敏症反応について、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.3 を参照のこと。

ADRIATIC 試験

注目すべき有害事象と判定された注入に伴う反応／過敏症反応は、D 群の 4 例（1.5%）、プラセボ群の 2 例（0.8%）で見られた。注目すべき有害事象と判定された注入に伴う反応／過敏症反応はいずれも CTCAE Grade 1 又は 2 であり、治験薬の投与中止には至らなかった。

注目すべき有害事象と判定された注入に伴う反応／過敏症反応の発現までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 43.0 日（1～72 日）であり、プラセボ群における当該期間は 51 日及び 192 日であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

D Pan-tumor 併合集団との比較

D Pan-tumor 併合集団では、注目すべき有害事象と判定された注入に伴う反応／過敏症反応は 102 例（2.2%）、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の事象は 12 例（0.3%）で認められ、CTCAE Grade 5 の事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象と判定された注入に伴う反応／過敏症反応は 5 例（0.1%）で見られた。

注目すべき有害事象と判定された注入に伴う反応／過敏症反応の発現までの期間の中央値（範囲）は、29.5 日（1～1792 日）であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.6.5 参照）。

2.7.4.2.1.9 抗薬物抗体に関連する有害事象

デュルバルマブの ADA 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。治験薬投与下で ADA が発現した患者又は発現しなかった患者で見られた有害事象は、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。

ADA に関連する有害事象の概要については、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.9.5 を参照のこと。

ADRIATIC 試験

D 群では、デュルバルマブの ADA の発現割合（ADA が評価可能かつ治験薬投与下で ADA が発現した患者の割合）は 3.4%であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.9.1 参照）。

報告された分類別の有害事象は、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（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.9.4 及び ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Appendix 16.2.6.3.5 参照）。新たな事象、並びに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認められなかった。治験薬投与下で ADA が発現した患者数が少なかったため、本解析の解釈には限界がある（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.2.6 項参照）。

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（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.9.1 参照）。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見ら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（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.9.4 参照）。

2.7.4.2.1.10 その他の重要な有害事象

ADRIATIC 試験では cCRT 施行後の患者を対象にしているため全ての患者で cCRT によって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。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、どちらの診断も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 試験の中間治験総括報告書 9.8.1.4 項を参照のこと。

肺臓炎と放射線肺臓炎を分けて実施した有害事象の解析については、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.3.4 項を参照のこと。

肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象（グループ化事象）

肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象（グループ化事象）の発現割合は、ADRIATIC 試験のプラセボ群と比較して D 群で高かった。

肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象には、胞隔炎、急性間質性肺臓炎、免疫性肺疾患、間質性肺疾患、肺臓炎、放射線肺線維症、放射線肺臓炎の基本語を含めた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 9.8.1.4 項参照）。

ADRIATIC 試験

肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象は、D 群の 38.2%、プラセボ群の 30.2%で見られた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.3.8.1.1 参照）。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象は、D 群の 3.1%、プラセボ群の 2.6%で見られた。死亡に至った肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象は、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（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.3.8.1.4 参照）。治験薬の投与中止に至った肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象は、D 群の 8.8%（主に CTCAE Grade 2 の事象）、プラセボ群の 3.0%で見られた（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.3.8.1.7 参照）。

治験薬の初回投与から肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象の発現（初発）までの期間の中央値（範囲）は、D 群で 56.0 日（1～594 日）、プラセボ群で 56.0 日（2～228 日）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.3.8.1.10 参照）。

DCO 時点において、D 群では、肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象が認められた 100 例のうち 40 例でこれらの事象は回復し、回復までの期間の中央値（範囲）は、59.0 日（9～534 日）であった。プラセボ群では、肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象が認められた 80 例のうち 23 例でこれらの事象は回復し、回復までの期間の中央値（範囲）は、96.0 日（14～708 日）であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 Table 14.3.8.1.10 参照）。

ADRIATIC 試験における肺臓炎又は放射線肺臓炎の事象の発現状況は、切除不能な局所進行 NSCLC 患者を対象に cCRT 施行後の地固め療法としてのデュルバルマブ投与を評価した PACIFIC 試験で認められたものと同様であった（D4191C00001 試験の治験総括報告書参照）。

2.7.4.2.1.11 副作用

既知の副作用の特性に影響を及ぼす新たな安全性所見は認められなかった。解析及び評価結果に基づくと、デュルバルマブ単剤療法に特異的な新たな副作用は特定されなかった。

デュルバルマブに関連する副作用は、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（実薬又はプラセボ対照）試験の比較解析によって特定される。副作用の特定法の詳細については 2.7.4.1.1.4.4 項を参照のこと。ADRIATIC 試験のデータ解析以前のデュルバルマブの既知の副作用は、イミフィンジの添付文書に示されている。

アストラゼネカ社は、デュルバルマブ臨床試験プログラム全体から得られたデータの評価及び市販後データの定期的な評価（2.7.4.6 項参照）に基づき、デュルバルマブの副作用を特定しており、その副作用の情報は最新の企業中核データシートに記載されている。

ADRIATIC 試験での全ての安全性評価項目の結果に基づくデュルバルマブの安全性プロファイルは、既知の副作用プロファイルと同様であった。

ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団における副作用用語別の副作用及び CIOMS 分類を表 13 に示す。

表 13　　副作用用語別の副作用（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
ADR SOC/ADR term	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]
Patients with any ADR	191 (72.9)		147 (55.5)		3279 (70.6)	
血液およびリンパ系障害						
免疫性血小板減少症	0	NR	1 (0.4)	Uncommon	3 (0.1)	Uncommon
心臓障害						
心筋炎	1 (0.4)	Uncommon	0	NR	8 (0.2)	Uncommon
内分泌障害						
副腎機能不全	3 (1.1)	Common	0	NR	28 (0.6)	Uncommon
尿崩症	0	NR	0	NR	1 (< 0.1)	Rare
甲状腺機能亢進症	31 (11.8)	Very common	4 (1.5)	Common	261 (5.6)	Common
下垂体炎／下垂体機能低下症	2 (0.8)	Uncommon	0	NR	6 (0.1)	Uncommon
甲状腺機能低下症	42 (16.0)	Very common	12 (4.5)	Common	540 (11.6)	Very common
甲状腺炎	3 (1.1)	Common	0	NR	38 (0.8)	Uncommon
1 型糖尿病	1 (0.4)	Uncommon	0	NR	4 (0.1)	Uncommon
眼障害						
ぶどう膜炎	0	NR	0	NR	1 (< 0.1)	Rare
胃腸障害						
腹痛	12 (4.6)	Common	19 (7.2)	Common	549 (11.8)	Very common
大腸炎	0	NR	3 (1.1)	Common	39 (0.8)	Uncommon
下痢	29 (11.1)	Very common	22 (8.3)	Common	702 (15.1)	Very common
膵炎	1 (0.4)	Uncommon	1 (0.4)	Uncommon	11 (0.2)	Uncommon
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	8 (3.1)	Common	5 (1.9)	Common	399 (8.6)	Common

表 13　　副作用用語別の副作用（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
ADR SOC/ADR term	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]
発熱	11 (4.2)	Common	13 (4.9)	Common	578 (12.5)	Very common
肝胆道系障害						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (6.5)	Common	14 (5.3)	Common	422 (9.1)	Common
肝炎	4 (1.5)	Common	3 (1.1)	Common	51 (1.1)	Common
感染症および寄生虫症						
歯牙及び口腔内軟部組織感染	3 (1.1)	Common	4 (1.5)	Common	62 (1.3)	Common
インフルエンザ	3 (1.1)	Common	1 (0.4)	Uncommon	65 (1.4)	Common
口腔カンジダ症	4 (1.5)	Common	2 (0.8)	Uncommon	82 (1.8)	Common
肺炎	32 (12.2)	Very common	23 (8.7)	Common	399 (8.6)	Common
上気道感染	19 (7.3)	Common	21 (7.9)	Common	550 (11.8)	Very common
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	4 (1.5)	Common	0	NR	70 (1.5)	Common
筋骨格系および結合組織障害						
免疫性関節炎	0	NR	0	NR	3 (0.1)	Uncommon
筋肉痛	11 (4.2)	Common	10 (3.8)	Common	212 (4.6)	Common
筋炎	0	NR	0	NR	10 (0.2)	Uncommon
神経系障害						
脳炎	1 (0.4)	Uncommon	0	NR	3 (0.1)	Uncommon
重症筋無力症	0	NR	0	NR	3 (0.1)	Uncommon
腎および尿路障害						
血中クレアチニン増加	10 (3.8)	Common	5 (1.9)	Common	158 (3.4)	Common

表 13　　副作用用語別の副作用（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
ADR SOC/ADR term	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]	Number (%) of patients [a]	CIOMS III category [b]
排尿困難	1 (0.4)	Uncommon	2 (0.8)	Uncommon	62 (1.3)	Common
腎炎	1 (0.4)	Uncommon	0	NR	13 (0.3)	Uncommon
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽／湿性咳嗽	45 (17.2)	Very common	37 (14.0)	Very common	838 (18.1)	Very common
発声障害	0	NR	4 (1.5)	Common	108 (2.3)	Common
間質性肺疾患	7 (2.7)	Common	1 (0.4)	Uncommon	33 (0.7)	Uncommon
肺臓炎	36 (13.7)	Very common	16 (6.0)	Common	183 (3.9)	Common
皮膚および皮下組織障害						
皮膚炎	5 (1.9)	Common	6 (2.3)	Common	37 (0.8)	Uncommon
寝汗	0	NR	1 (0.4)	Uncommon	60 (1.3)	Common
類天疱瘡	0	NR	0	NR	6 (0.1)	Uncommon
そう痒症	34 (13.0)	Very common	19 (7.2)	Common	513 (11.1)	Very common
発疹	37 (14.1)	Very common	22 (8.3)	Common	695 (15.0)	Very common

[a] Number (%) of patients with ADRs, sorted in alphabetical order by ADR SOC and ADR PT.

[b] CIOMS III convention and is defined as: (1) very common (≥ 1/10); (2) common (≥ 1/100 to < 1/10); (3) uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); (4) rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); (5) very rare (< 1/10,000); and (6) NR (no result -cannot be estimated from available data).

A patient can have one or more PTs reported under a given SOC.

ADR terms are grouped PTs.

Includes AEs with an onset date on or after the date of first dose or pretreatment 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 anticancer therapy (whichever occurs first).

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

Urticaria events in the infusion related reaction ADR term includes Urticaria starting on same day or 1 day after latest dose.

ADR: adverse drug reaction, CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences

MedDRA version 26.1.
Source: Table 2.7.4.11.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

ADRIATIC 試験における、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象（死亡以外）、治験薬投与期間中及び最終投与後 30 日以内の病勢進行による死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象、CTCAE Grade 3 以上の注目すべき有害事象、CTCAE Grade 2 以下かつ非重篤であり全身ステロイド療法、その他の免疫抑制剤の使用、又は内分泌療法による治療が必要とされる注目すべき有害事象、並びに Hy's Law の基準又は Potential Hy's Law の基準に該当する患者に関する患者毎の安全性の叙述は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 14.4 項を参照のこと。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

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。

血液学検査値、血液生化学検査値、肝機能検査値、及び腎機能検査値の 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。

血液学検査値及び血液生化学検査値のベースラインからの変化及び臨床的に重要な変化は、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.8.1 及び Table 2.7.4.8.2 を参照のこと。

2.7.4.3.1　血液学検査

2.7.4.3.1.1　血液学検査値のベースラインからの平均変化量の推移

ADRIATIC 試験では、投与期間中の血液学検査値は、両投与群の患者の大部分で CTCAE の最大 Grade 0（正常）、1、又は 2 であった。ADRIATIC 試験で認められた血液学検査値のベースラインからの変化は、報告された有害事象プロファイルと概ね整合しており、D Pan-tumor 併合集団のデータとも同様であった。

2.7.4.3.1.2　臨床的に重要な個々の血液学検査値の変化

ADRIATIC 試験では、血液学検査値の CTCAE の Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は、D 群とプラセボ群で同程度であった。血液学検査値の CTCAE の Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった（表 14）。

表 14　臨床的に重要な血液学検査値の変化（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Parameter	n/N (%) of Patients					
	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4
Hemoglobin	5/257 (1.9)	3/257 (1.2)	1/262 (0.4)	2/262 (0.8)	242/4443 (5.4)	211/4443 (4.7)
Leukocytes	2/257 (0.8)	1/257 (0.4)	9/262 (3.4)	3/262 (1.1)	85/4443 (1.9)	23/4443 (0.5)
Lymphocytes	27/257 (10.5)	27/257 (10.5)	31/262 (11.8)	25/262 (9.5)	775/4085 (19.0)	534/4085 (13.1)
Low	25/257 (9.7)	27/257 (10.5)	30/262 (11.5)	25/262 (9.5)	763/4085 (18.7)	533/4085 (13.0)
High	2/257 (0.8)	0/257	2/262 (0.8)	0/262	13/4085 (0.3)	1/4085 (< 0.1)
Neutrophils	8/252 (3.2)	1/252 (0.4)	10/251 (4.0)	2/251 (0.8)	138/4401 (3.1)	39/4401 (0.9)
Platelets	4/257 (1.6)	2/257 (0.8)	4/262 (1.5)	2/262 (0.8)	75/4440 (1.7)	51/4440 (1.1)

[a] ADRIATIC study collects data for random, fasting and non-fasting glucose and this table presents fasting glucose only for ADRIATIC columns. Pooled column contains a mix of random, fasting and non- fasting glucose.

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N) with a non-missing CTCAE grade change.

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or until the initiation of the first subsequent therapy (whichever occurred first).

Patient’s worst (highest CTCAE grade; highest Common Toxicity Criteria grade in the direction of high corrected calcium) changes from baseline are used.

All studies use CTCAE version 4.03.

Source: Table 2.7.4.8.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.3.2 血液生化学検査

血液生化学検査値の変化は、報告された有害事象プロファイルと概ね整合していた。ADRIATIC 試験でデュルバルマブの投与を受けた患者では、血液生化学検査値のベースラインからの変化について、その他の意味のあるプラセボとの差は認められず、ADRIATIC 試験の血液生化学検査データは D Pan-tumor 併合集団のデータと同様であった。

2.7.4.3.2.1 血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量の推移

ADRIATIC 試験では、投与期間中の血液生化学検査値は、両投与群の患者の大部分で CTCAE の最大 Grade 0（正常）、1、又は 2 であった。血液生化学検査値のベースラインからの変化は、報告された有害事象プロファイルと概ね整合しており、D Pan-tumor 併合集団のデータとも同様であった。

2.7.4.3.2.2 臨床的に重要な個々の血液生化学検査値の変化

ADRIATIC 試験では、血液生化学検査値が CTCAE Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は、D 群とプラセボ群で同程度であった。血液生化学検査値が CTCAE1 Grade 3 又は 4 へ変化した患者の割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった（表 15）。

表 15　　臨床的に重要な血液生化学検査値の変化（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Parameter	n/N (%) of Patients					
	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4
Alanine aminotransferase	15/258 (5.8)	6/258 (2.3)	10/261 (3.8)	6/261 (2.3)	254/4434 (5.7)	166/4434 (3.7)
Albumin	9/254 (3.5)	0/254	6/256 (2.3)	2/256 (0.8)	535/4386 (12.2)	61/4386 (1.4)
Alkaline phosphatase	6/257 (2.3)	3/257 (1.2)	1/261 (0.4)	1/261 (0.4)	211/4412 (4.8)	179/4412 (4.1)
Amylase	15/251 (6.0)	7/251 (2.8)	7/248 (2.8)	6/248 (2.4)	116/1780 (6.5)	86/1780 (4.8)
Aspartate aminotransferase	11/258 (4.3)	6/258 (2.3)	6/261 (2.3)	4/261 (1.5)	285/4423 (6.4)	254/4423 (5.7)
Corrected calcium	1/253 (0.4)	0/253	3/256 (1.2)	2/256 (0.8)	214/4258 (5.0)	123/4258 (2.9)
Low	1/253 (0.4)	0/253	3/256 (1.2)	2/256 (0.8)	67/4258 (1.6)	29/4258 (0.7)
High	0/253	0/253	0/256	0/256	151/4258 (3.5)	96/4258 (2.3)
Creatinine	13/258 (5.0)	0/258	11/261 (4.2)	2/261 (0.8)	183/4370 (4.2)	38/4370 (0.9)
Gamma glutamyl transferase	21/227 (9.3)	15/227 (6.6)	12/239 (5.0)	7/239 (2.9)	239/2294 (10.4)	209/2294 (9.1)
Glucose [a]	4/63 (6.3)	2/63 (3.2)	3/65 (4.6)	1/65 (1.5)	613/4392 (14.0)	264/4392 (6.0)
Low	0/63	0/63	0/65	0/65	70/4392 (1.6)	23/4392 (0.5)

表 15　　臨床的に重要な血液生化学検査値の変化（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Parameter	n/N (%) of Patients					
	ADRIATIC				Pan-tumor Pool	
	D (N = 262)		Placebo (N = 265)		D (N = 4642)	
	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4	≥ 2 CTCAE Grade Changes	CTCAE Grade Changes to 3 or 4
High	4/63 (6.3)	2/63 (3.2)	3/65 (4.6)	1/65 (1.5)	562/4392 (12.8)	244/4392 (5.6)
Lipase	20/240 (8.3)	16/240 (6.7)	28/223 (12.6)	20/223 (9.0)	171/1662 (10.3)	137/1662 (8.2)
Magnesium	8/223 (3.6)	4/223 (1.8)	3/238 (1.3)	3/238 (1.3)	97/3820 (2.5)	84/3820 (2.2)
Low	4/223 (1.8)	0/223	0/238	0/238	36/3820 (0.9)	17/3820 (0.4)
High	4/223 (1.8)	4/223 (1.8)	3/238 (1.3)	3/238 (1.3)	72/3820 (1.9)	71/3820 (1.9)
Potassium	10/258 (3.9)	5/258 (1.9)	8/261 (3.1)	6/261 (2.3)	338/4426 (7.6)	183/4426 (4.1)
Low	2/258 (0.8)	2/258 (0.8)	4/261 (1.5)	4/261 (1.5)	97/4426 (2.2)	100/4426 (2.3)
High	9/258 (3.5)	3/258 (1.2)	4/261 (1.5)	2/261 (0.8)	248/4426 (5.6)	88/4426 (2.0)
Sodium	14/258 (5.4)	14/258 (5.4)	17/260 (6.5)	17/260 (6.5)	377/4435 (8.5)	371/4435 (8.4)
Low	14/258 (5.4)	14/258 (5.4)	16/260 (6.2)	16/260 (6.2)	358/4435 (8.1)	364/4435 (8.2)
High	0/258	0/258	1/260 (0.4)	1/260 (0.4)	27/4435 (0.6)	15/4435 (0.3)
Total bilirubin	7/258 (2.7)	0/258	6/261 (2.3)	0/261	219/4427 (4.9)	109/4427 (2.5)

Percentages are based on the total number of patients in the treatment group (N) with a non-missing CTCAE grade change.

Derived from laboratory assessments between the start of treatment and up to and including 90 days following the date of last dose of study treatment or until the initiation of the first subsequent therapy (whichever occurred first).

Patient’s worst (highest CTCAE grade; highest Common Toxicity Criteria grade in the direction of high corrected calcium) changes from baseline are used.

All studies use CTCAE version 4.03.

Source: Table 2.7.4.8.2, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.3.2.3 肝機能検査値異常

ADRIATIC 試験では、肝機能検査値の変化は、報告された有害事象プロファイルと概ね整合していた。D 群及びプラセボ群の患者における肝機能検査値のベースラインからの変化について、その他の意味のある投与群間差は認められなかった。ADRIATIC 試験の肝機能検査データは D Pan-tumor 併合集団のデータと同様であった。

ADRIATIC 試験の両投与群で見られた肝機能検査値異常の主な範囲は、ALT で≥ 3 ×～≤ 5 × ULN、AST で> 5 ×～≤ 8 × ULN（軽度～中等度）であり、これは D Pan-tumor 併合集団で見られた異常値の結果と同様であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.8.3 参照）。

Potential Hy's Law の基準に該当する肝機能検査値異常（ALT 若しくは AST ≥ 3 × ULN 及び総ビリルビン ≥ 2 × ULN が同時に見られる、又は ALT 若しくは AST ≥ 3 × ULN が総ビリルビン ≥ 2 × ULN に先行する）が見られた患者の割合は、ADRIATIC 試験の D 群（3 例［1.1%］）と D Pan-tumor 併合集団（140 例［3.0%］）で同程度であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.8.3 参照）。ADRIATIC 試験の D 群の 3 例はいずれも、肝機能検査値の上昇についてデュルバルマブ以外で説明が可能であった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.4.2.4 項参照）。

いずれかの評価時点で ALT 若しくは AST、並びにビリルビン増加が認められた患者の詳細は、第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Listing 2.7.4.8.4 を参照のこと。ADRIATIC 試験で Potential Hy's Law の基準に該当する患者の叙述は、ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 14.4 項を参照のこと。

2.7.4.3.2.4 甲状腺機能検査値異常

ADRIATIC 試験では、甲状腺機能検査値の変化は、報告された有害事象プロファイルと概ね整合していた。D 群及びプラセボ群における甲状腺機能検査値のベースラインからの変化について、その他の意味のある投与群間差は認めらなかった。ADRIATIC 試験の甲状腺機能検査データは D Pan-tumor 併合集団のデータと同様であった。

ADRIATIC 試験では、ULN を上回る TSH 値の上昇及び LLN を下回る TSH 値の低下が見られた患者の割合は、プラセボ群と比較して D 群で高かった（表 16）。甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症はデュルバルマブの既知のリスクであり、本試験期間中に得られた TSH 値の結果に予想外の所見は認められなかった。

TSH 値の上昇及び TSH 値の低下が見られた患者の割合は、ADRIATIC 試験の D 群と D Pan-tumor 併合集団で同程度であった（表 16）。

表 16　　甲状腺機能検査値異常（ADRIATIC 試験及び D Pan-tumor 併合集団、安全性解析対象集団）

Thyroid Function Tests	Number (%) of Patients		
	ADRIATIC		Pan-tumor Pool
	D (N = 262)	Placebo (N = 265)	D (N = 4642)
On-treatment elevated TSH > ULN	82 (31.3)	47 (17.7)	1457 (31.4)
On-treatment elevated TSH > ULN with TSH ≤ ULN at baseline *	72	39	929
with at least one T3 free/T4 free < LLN [a]	45 (62.5)	13 (33.3)	560 (60.3)
with all other T3 free/T4 free ≥ LLN [a]	16 (22.2)	15 (38.5)	303 (32.6)
with all T3 free/T4 free missing [a]	11 (15.3)	11 (28.2)	66 (7.1)
On-treatment low TSH < LLN	84 (32.1)	45 (17.0)	1041 (22.4)
On-treatment low TSH < LLN with TSH ≥ LLN at baseline *	72	30	847
with at least one T3 free/T4 free > ULN [a]	23 (31.9)	2 (6.7)	373 (44.0)
with all other T3 free/T4 free ≤ ULN [a]	37 (51.4)	23 (76.7)	409 (48.3)
with T3 free/T4 free missing [a]	12 (16.7)	5 (16.7)	65 (7.7)
Number of patients with at least one baseline and postbaseline TSH result *	256	258	4246
On-treatment elevated TSH > ULN and above baseline [a]	81 (31.6)	47 (18.2)	1291 (30.4)
On-treatment decreased TSH < LLN and below baseline [a]	80 (31.3)	36 (14.0)	972 (22.9)

[a] Percentage is based on number of patients in the main category above denoted with a *.

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

Derived from laboratory assessments from the start of treatment and up to and including 90 days following the date of last dose of study medication or up to and including the date of the initiation of the first subsequent therapy (whichever occurs first).

T3: triiodothyronine, T4: thyroxine

Source: Table 2.7.4.8.8, Pooled Safety Outputs, Module 5.3.5.3.

2.7.4.3.2.5 腎機能検査値異常

ADRIATIC 試験では、腎機能検査値の変化は、報告された有害事象プロファイルと概ね整合していた。D 群及びプラセボ群における腎機能検査値のベースラインからの変化について、その他の意味のある投与群間差は認められず、ADRIATIC 試験の腎機能検査データは D Pan-tumor 併合集団のデータと同様であった。

ADRIATIC 試験で投与期間中に腎機能検査値が評価可能であった患者のうち、腎機能障害の分類がベースラインから悪化した患者の割合は、プラセボ群（29.1%）と比較して D 群（35.7%）で高かった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.8.10 参照）。D 群では、腎機能障害の分類で重度又は腎不全へ移行した患者はなかった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.8.9 参照）。腎機能障害の分類がベースラインから悪化し、かつクレアチニン値が評価可能であった患者のうち、悪化が一過性であり回復した患者の割合は、D 群で 88.2%、プラセボ群で 87.3%であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.8.10 参照）。

腎機能障害の分類がベースラインから悪化した患者の割合は、ADRIATIC 試験の D 群（35.7%）と D Pan-tumor 併合集団（32.9%）で同程度であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.8.10 参照）。ADRIATIC 試験と同様に、D Pan-tumor 併合集団で見られた腎機能障害の分類の悪化の大部分（85.3%）は一過性であり回復した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

ADRIATIC 試験の両投与群で、ベースライン後の試験期間を通してバイタルサインに意味のある変化は認められなかった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.5.1 項参照）。

2.7.4.4.2 心電図

ADRIATIC 試験の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 12.5.2 項参照）。

2.7.4.4.3 WHO/ECOG PS

ADRIATIC 試験の両投与群で、ベースライン後の試験期間を通して WHO/ECOG PS に意味のある変化は認められなかった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.5.3 項参照）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

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。内因性要因及び外因性要因別に安全性データを評価したところ、ADRIATIC 試験ではデュルバルマブの安全性に関する懸念は認められず、D Pan-tumor 併合集団と比較してもそのような懸念は認められなかった。

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、様々な内因性要因とデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルとの関係を要約する。これらのデータは、人口統計学的要因及びその他の内因性要因に基づいて行う患者管理に関連している。

2.7.4.5.1.1 性別による影響

デュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルを性別で評価したところ、新たな安全性の懸念は認められなかった。男性と比較して女性の割合が低いため、部分集団間の差の解釈には注意が必要である。

概して、ADRIATIC 試験の D 群で認められた全ての重症度の有害事象、死亡に至った有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合は、男性と女性で同程度であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.1.2 参照）。最もよく見られた有害事象のうち、男性と比較して女性でより多く見られた事象（部分集団間の差が 5%以上）は、甲状腺機能低下症、そう痒症、食欲減退、疲労、悪心、下痢、便秘及び咳嗽であり、女性と比較して男性でより多く見られた事象は、発疹であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.2.2 参照）。甲状腺機能低下症はデュルバルマブ単剤療法の既知の副作用であり、女性でより多く見られている。

ADRIATIC 試験の D 群で認められた 2 つの分類別の有害事象（CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合は、男性と比較して女性で高かった。同様の男女差はプラセボ群でも認められた。これらの男女差は、治験薬投与前に受けた cCRT 及び PCI による集中治療に起因する可能性がある。

- D 群における CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、男性（22.5%）と比較して女性（28.6%）で高く、同様の傾向がプラセボ群（女性：35.9% vs 男性：19.3%、以下同順）でも認められたが、D Pan-tumor 併合集団（38.2% vs 38.5%）では認められなかった。
- D 群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、男性（12.4%）と比較して女性（25.0%）で高く、同様の傾向がプラセボ群（女性：16.7% vs 男性：8.0%、以下同順）でも認められたが、D Pan-tumor 併合集団（9.9% vs 10.8%）では認められなかった。

2.7.4.5.1.2 年齢による影響

デュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルを年齢別で評価したところ、新たな安全性の懸念は認められなかった。年齢グループ間で患者数に不均衡があるため、部分集団間の差の解釈には注意が必要である。特に、50 歳未満及び 75 歳以上の年齢グループでは患者の割合が ADRIATIC 試験の D 群でそれぞれ 8.0%及び 5.7%のみであるため、結果の解釈が限定的となる可能性がある。

概して、ADRIATIC 試験の D 群で認められた全ての重症度の有害事象、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合は、4 つの年齢グループ全てで同程度であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.1.1 参照）。最もよく見られた有害事象のうち、そう痒症及び咳嗽は年齢が上がるにつれて概ね多く見られた。甲状腺機能亢進症は年齢が上がるにつれて概ね少なく見られた（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.2.1 参照）。

ADRIATIC 試験の D 群で認められた死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、年齢が上がるにつれて増加した。

- D 群における死亡に至った有害事象の発現割合は、年齢が上がるにつれて増加し（50 歳未満：0%、50 歳以上 65 歳未満：0.7%、65 歳以上 75 歳未満：5.7%、75 歳以上：6.7%、以下同順）、同様の傾向がプラセボ群（0%、1.5%、1.2%、11.1%）及び D Pan-tumor 併合集団（4.5%、5.2%、7.1%、6.8%）でも認められた。
- D 群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、年齢が上がるにつれて増加し（50 歳未満：4.8%、50 歳以上 65 歳未満：12.3%、65 歳以上 75 歳未満：20.5%、75 歳以上：46.7%、以下同順）、同様の傾向はプラセボ群（11.5%、8.1%、14.0%、11.1%）では認められなかったが、D Pan-tumor 併合集団（6.7%、9.4%、12.5%、13.7%）では認められた。

2.7.4.5.1.3 人種による影響

デュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルを人種別で評価したところ、新たな安全性の懸念は認められなかった。人種間で患者数に不均衡があるため、部分集団間の差の解釈には注意が必要である。特に、アフリカ系アメリカ人は ADRIATIC 試験の D 群で 1 例（0.4%）のみであるため、結論を導くことは困難であった。

概して、ADRIATIC 試験の D 群で認められた全ての重症度の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、4 つの人種全てで同程度であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.1.3 参照）。最もよく見られた有害事象のうち、白人（15.6%）と比較してアジア人（30.5%）でより多く見られた事象は放射線肺臓炎であり、アジア人と比較して白人でより多く見られた事象（部分集団間の差が 5%以上）は、疲労、悪心及び咳嗽であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.2.3 参照）。

ADRIATIC 試験の D 群で認められた 3 つの分類別の有害事象（CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象）の発現割合は、アジア人と比較して白人で高かった。

- D 群における CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、アジア人（21.4%）と比較して白人（27.3%）で高く、同様の傾向がプラセボ群（白人：29.9% vs アジア人：18.2%、以下同順）及び D Pan-tumor 併合集団（40.2% vs 33.9%）でも認められた。
- D 群における死亡に至った有害事象の発現割合は、アジア人（0%）と比較して白人（5.5%）で高かったが、同様の傾向はプラセボ群（白人：1.5% vs アジア人：2.5%、以下同順）及び D Pan-tumor 併合集団（6.2% vs 4.4%）では認められなかった。白人での死亡に至った有害事象の発現割合は、ADRIATIC 試験と D Pan-tumor 併合集団で同程度であったため、上記の ADRIATIC 試験の結果は新たな安全性の懸念を示すものではないと考えられる。
- D 群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アジア人（10.7%）と比較して白人（21.9%）で高かったが、同様の傾向はプラセボ群（白人：10.2% vs アジア人：10.7%、以下同順）及び D Pan-tumor 併合集団（11.1% vs 9.5%）では認められなかった。全体として、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 群で高かった（2.7.4.2.1.5 項参照）。

2.7.4.5.1.4 ベースライン時点の WHO/ECOG PS による影響

デュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルを WHO/ECOG PS 別で評価したところ、新たな安全性の懸念は認められなかった。

概して、ADRIATIC 試験の D 群で認められた全ての重症度の有害事象、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象、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は、ベースライン時の WHO/ECOG PS が 0 のグループと比較して WHO/ECOG PS が 1 以上のグループで数値的に高かった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.1.5 参照）。このような傾向は、全身状態が悪化した患者ほど有害事象が発現しやすい傾向と一致する。最もよく見られた有害事象のうち、ベースライン時の WHO/ECOG PS が 0 のグループと比較して WHO/ECOG PS が 1 以上のグループでより多く見られた有害事象（部分集団間の差が 5%以上）は、肺臓炎、甲状腺機能亢進症及び疲労であり、ベースライン時の WHO/ECOG PS が 1 以上のグループと比較して WHO/ECOG PS が 0 のグループでより多く見られた有害事象は、そう痒症、咳嗽及び便秘であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.2.5 参照）。

ADRIATIC 試験の D 群における死亡に至った有害事象の発現割合は、ベースライン時の WHO/ECOG PS が 0 のグループ（3.1%）と WHO/ECOG PS が 1 以上のグループ（2.3%）で同程度であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 地理的地域の影響

デュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルを地理的地域別で評価したところ、新たな安全性の懸念は認められなかった。地理的地域グループ間で患者数に不均衡があるため、部分集団間の差の解釈には注意が必要である。特に、北米及び南米グループでは患者の割合が ADRIATIC 試験の D 群でそれぞれ 14.1%及び 0.8%のみであるため、結果の解釈が限定的となる可能性がある。

概して、ADRIATIC 試験の D 群で認められた全ての重症度の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、地理的地域グループ全てで同程度であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.1.4 参照）。最もよく見られた有害事象の発現割合の部分集団間の差は、内因性要因である性別、年齢及び人種に起因する可能性がある（2.7.4.5.1.1、2.7.4.5.1.2 及び 2.7.4.5.1.3 項参照）（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.2.4 参照）。

ADRIATIC 試験の D 群における死亡に至った有害事象の発現割合は、北米で 2.7%、欧州で 6.4%、アジアで 0%であった（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.2.1.4 参照）。これらの差は、白人の割合がアジア（0%）と比較して北米（91.9%）及び欧州（97.9%）でより高いことに起因する可能性がある（第 5 部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.1.2.4 参照）。D 群では、死亡に至った有害事象の発現割合は、アジア人と比較して白人で高かったが、プラセボ群及び D Pan-tumor 併合集団ではこのような結果は認められなかった（2.7.4.5.1.3 参照）。死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群では北米で 3.3%、欧州で 0.9%、アジアで 2.5%であり、D Pan-tumor 併合集団では北米で 6.2%、欧州で 6.5%、アジアで 4.6%であった。

ADRIATIC 試験の D 群における CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、他の地理的地域と比較して北米で高かった。これらの差は、女性（北米：59.5% vs アジア及び欧州：17.8%及び 41.5%、以下同順）及び高齢者（65 歳以上 75 歳未満：40.5% vs 34.1%及び 30.9%）の割合が北米でより高いことに起因する可能性がある（第 5

部 5.3.5.3 項、Pooled Safety Outputs Table 2.7.4.1.2.4 参照）。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は女性及び高齢者で高く、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は女性で高かった（2.7.4.5.1.1 及び 2.7.4.5.1.2 項参照）。

- D 群における CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、アジア（20.9%）及び欧州（23.4%）と比較して北米（40.5%）で高く、同様の傾向がプラセボ群（北米：43.3%、アジア：18.3%、欧州：25.0%、以下同順）及び D Pan-tumor 併合集団（47.5%、33.4%、36.1%）でも認められた。
- D 群における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アジア（10.1%）及び欧州（14.9%）と比較して北米（43.2%）で高く、同様の傾向がプラセボ群（北米：16.7%、アジア：11.7%、欧州：8.0%、以下同順）でも認められたが、D Pan-tumor 併合集団（9.9%、9.9%、11.3%）では認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

デュルバルマブは免疫グロブリンであるため、正式な薬物動態学としての薬物相互作用試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊娠

ADRIATIC 試験では、2024 年 1 月 15 日時点で妊娠の報告はなかった。

妊婦に対するデュルバルマブの使用に関するデータはない。妊娠中にデュルバルマブを使用すること、並びに本剤投与期間中及び最終投与日から最低 3 か月の間に妊娠可能な女性が適切な避妊を行わずにデュルバルマブを使用することは推奨されない。

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

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

2.7.4.5.4.2 授乳

デュルバルマブのヒト乳汁中への移行の有無、母乳で育てられた乳児における吸収及び影響、又は乳汁産生に対する影響は不明である。なお、ヒト IgG1 はヒト乳汁中に分泌されることが知られている。動物を用いた生殖試験では、妊娠したカニクイザルにおいてデュルバルマブ投与と母乳中への用量依存性の低濃度のデュルバルマブ分泌の関連が認められた。母乳で育てられた乳児でデュルバルマブによる副作用が発現する恐れがあるため、本剤投与期間中及び最終投与日から最低 3 か月の間に授乳期の女性が母乳を与えることは推奨されない。

2.7.4.5.4.3 受胎能・生殖能

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

2.7.4.5.5 過量投与

ADRIATIC 試験では、2024 年 1 月 15 日時点でデュルバルマブの過量投与の報告はなかった。

デュルバルマブには、企図的過量投与の可能性を増大させる特定の作用又は特性はない。デュルバルマブを過量投与した場合の特別な治療法はなく、また、過量投与時の症状も特定されていない。

盲検解除後のデータを評価したところ、報告された全ての過量投与はトレメリムマブのプラセボ投与のみで認められた。これらのトレメリムマブのプラセボの過量投与はいずれも有害事象とは関連しなかった（ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書 12.5.7 項参照）。

2.7.4.5.6 薬物乱用

デュルバルマブについて、臨床現場での使用状況、作用機序、生理学的及び薬理学的特性、並びに刺激性を有していないことを考慮すると、デュルバルマブの投与が薬物乱用を引き起こす可能性は低い。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

デュルバルマブは、依存性を引き起こす恐れはなく、継続的な投与も行わないため、デュルバルマブの投与は離脱症状及び反跳現象に関連しない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作又は精神機能の障害に対するデュルバルマブの影響に関連するデータはない。

2.7.4.6 市販後データ

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、デュルバルマブは III 期の NSCLC に対する治療を適応として 86 か国、化学療法との併用による進展型小細胞肺癌に対する治療を適応として 84 か国でそれぞれ承認されている。また、デュルバルマブは尿路上皮癌に対する治療を適応として 10 か国で承認されているほか、日本では肝細胞癌の治療を適応として承認されている。デュルバルマブは、トレメリムマブ及び白金製剤を含む化学療法との併用による転移性 NSCLC に対する治療を適応として 33 か国、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を適応として 33 か国、化学療法との併用による胆道癌に対する治療を適応として 46 か国でそれぞれ承認されており、さらにオーストラリアでは化学療法との併用による悪性胸膜中皮腫に対する治療を適応として暫定的に承認されている。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、市販後の全世界での累計曝露量は、[redacted]人年と推定されている。市販後の安全性報告では、安全性に関する新たな懸念は特定されていない。

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：■

2.7.4.7　臨床的安全性　付録
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。

表目次

表 1.1　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団） 3
表 1.2　CTCAE Grade 別の主な有害事象（5%以上）（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団） 37
表 2　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団） 40
表 3.1　日本人患者及び外国人患者における有害事象の概要（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団） 53
表 3.2　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（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団） 54
表 3.3　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（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団） 57

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	247 (94.3)	69 (26.3)	234 (88.3)	68 (25.7)	17 (89.5)	4 (21.1)	29 (93.5)	6 (19.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症								
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Atypical pneumonia	異型肺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	5 (1.9)	1 (0.4)	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (3.2)	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	18 (6.9)	0	17 (6.4)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Conjunctivitis	結膜炎	4 (1.5)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Cystitis	膀胱炎	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	1 (5.3)	0	0	0
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Diverticulitis	憩室炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Empyema	蓄膿	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Eye infection	眼感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Fungal infection	真菌感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Genital herpes simplex	陰部単純ヘルペス	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Genital infection fungal	真菌性性器感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	1 (5.3)	0	1 (3.2)	0
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Herpes simplex reactivation	単純ヘルペス再燃	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	6 (2.3)	0	7 (2.6)	0	2 (10.5)	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (5.3)	0	0	0
Infection	感染	2 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Lip infection	口唇感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Mastoiditis	乳様突起炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (1.5)	0	5 (1.9)	0	0	0	2 (6.5)	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	4 (1.5)	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (3.2)	0
Oral fungal infection	口腔真菌感染	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Otitis media	中耳炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Pharyngitis	咽頭炎	3 (1.1)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (3.2)	0
Pneumonia	肺炎	29 (11.1)	9 (3.4)	20 (7.5)	11 (4.2)	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (12.9)	2 (6.5)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Pneumonia viral	ウイルス性肺炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Pulpitis dental	歯髄炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pyuria	膿尿	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Respiratory tract infection	気道感染	7 (2.7)	0	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	5 (1.9)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Staphylococcal infection	ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Tooth infection	歯感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (3.1)	1 (0.4)	14 (5.3)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	2 (6.5)	0
Urinary tract infection	尿路感染	10 (3.8)	1 (0.4)	7 (2.6)	0	0	0	0	0
Vestibular neuronitis	前庭神経炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.2)	0
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
Acute promyelocytic leukaemia	急性前骨髄球性白血病	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Adenocarcinoma gastric	胃腺癌	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Basal cell carcinoma	基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Chronic myeloid leukaemia	慢性骨髄性白血病	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Paraneoplastic syndrome	腫瘍随伴症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma of the hypopharynx	下咽頭扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害								
Anaemia	貧血	23 (8.8)	3 (1.1)	16 (6.0)	3 (1.1)	0	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	2 (0.8)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Myelosuppression	骨髄抑制	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	4 (1.5)	0	4 (1.5)	2 (0.8)	0	0	0	0
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Thrombocytopenia	血小板減少症	6 (2.3)	2 (0.8)	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害								
Anaphylactic reaction	アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Contrast media allergy	造影剤アレルギー	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Hypersensitivity	過敏症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害								
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cushing's syndrome	クッシング症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	27 (10.3)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Hypogonadism	性腺機能低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypophysitis	下垂体炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	42 (16.0)	0	10 (3.8)	0	4 (21.1)	0	1 (3.2)	0
Thyroid disorder	甲状腺障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Thyroiditis	甲状腺炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害								
Appetite disorder	食欲障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	44 (16.8)	0	34 (12.8)	0	4 (21.1)	0	5 (16.1)	0
Dehydration	脱水	6 (2.3)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Diabetic metabolic decompensation	糖尿病性代謝代償不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Dyslipidaemia	脂質異常症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Hypercholesterolaemia	高コレステロール血症	4 (1.5)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	11 (4.2)	3 (1.1)	10 (3.8)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Hypermagnesaemia	高マグネシウム血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	5 (1.9)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	高尿酸血症	4 (1.5)	0	4 (1.5)	0	1 (5.3)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	9 (3.4)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	低血糖	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	9 (3.4)	1 (0.4)	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	6 (2.3)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	11 (4.2)	0	9 (3.4)	2 (0.8)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
Hypophagia	過小食	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Hypophosphataemia	低リン血症	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Iron deficiency	鉄欠乏	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (3.2)	0
Polydipsia	多飲症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	4 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Vitamin B12 deficiency	ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害								
Agitation	激越	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Alcoholic psychosis	アルコール精神病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Anger	怒り	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Anxiety	不安	2 (0.8)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Anxiety disorder	不安障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Bradyphrenia	精神緩慢	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Delirium	譫妄	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	6 (2.3)	0	8 (3.0)	1 (0.4)	0	0	0	0
Disorientation	失見当識	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eating disorder	摂食障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Initial insomnia	初期不眠症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	16 (6.1)	0	13 (4.9)	0	3 (15.8)	0	1 (3.2)	0
Mixed anxiety and depressive disorder	混合性不安抑うつ障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Panic attack	パニック発作	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Panic disorder	パニック障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害								
Amnesia	健忘	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Anosmia	無嗅覚	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Aphasia	失語症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Ataxia	運動失調	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Balance disorder	平衡障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Brain fog	ブレインフォグ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cerebellar atrophy	小脳萎縮	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (3.2)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Cerebral microinfarction	微小脳梗塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Cerebrovascular accident	脳卒中	4 (1.5)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
Cognitive disorder	認知障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Coordination abnormal	協調運動異常	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Dementia Alzheimer's type	アルツハイマー型認知症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Demyelination	脱髄	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Depressed level of consciousness	意識レベルの低下	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	32 (12.2)	0	20 (7.5)	0	0	0	2 (6.5)	0
Dizziness postural	体位性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚不全	5 (1.9)	0	7 (2.6)	0	0	0	1 (3.2)	0
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Encephalopathy	脳症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Facial nerve disorder	顔面神経障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Facial paralysis	顔面麻痺	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Head discomfort	頭部不快感	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	24 (9.2)	1 (0.4)	35 (13.2)	0	0	0	1 (3.2)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	5 (1.9)	0	5 (1.9)	0	0	0	0	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Lacunar infarction	ラクナ梗塞	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Leukoencephalopathy	白質脳症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Lumbar radiculopathy	腰髄神経根障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Memory impairment	記憶障害	4 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Migraine	片頭痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Monoparesis	不全単麻痺	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Neuralgia	神経痛	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Neurotoxicity	神経毒性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	5 (1.9)	0	5 (1.9)	0	0	0	0	0
Parosmia	嗅覚錯誤	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Partial seizures	部分発作	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral motor neuropathy	末梢性運動ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral nerve lesion	末梢神経病変	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.9)	0	4 (1.5)	0	1 (5.3)	0	1 (3.2)	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Sciatica	坐骨神経痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Seizure	痙攣発作	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Sensory loss	感覚消失	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Somnolence	傾眠	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Syncope	失神	3 (1.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Thecal sac compression	腰部くも膜下槽圧迫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Toxic encephalopathy	中毒性脳症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Vocal cord paralysis	声帯麻痺	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害								
Age-related macular degeneration	加齢黄斑変性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Blepharitis	眼瞼炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Chalazion	霰粒腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Dacryoadenitis acquired	後天性涙腺炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Diplopia	複視	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Dry eye	ドライアイ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Eye oedema	眼球浮腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid ptosis	眼瞼下垂	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Hyalosis asteroid	星状硝子体症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Macular degeneration	黄斑変性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Photopsia	光視症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Refraction disorder	屈折障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Retinal detachment	網膜剥離	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害								
Deafness	難聴	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Deafness neurosensory	感音性難聴	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Deafness unilateral	片耳難聴	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Eustachian tube obstruction	耳管閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperacusis	聴覚過敏	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.2)	0
Middle ear effusion	中耳滲出液	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.2)	0
Vertigo	回転性めまい	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.2)	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (5.3)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害								
Acute left ventricular failure	急性左室不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	心房細動	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block first degree	第一度房室ブロック	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac discomfort	心不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	心不全	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Cardiac hypertrophy	心肥大	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Defect conduction intraventricular	心室内伝導障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Left ventricular dysfunction	左室機能不全	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Mitral valve incompetence	僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Myocarditis	心筋炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	3 (1.1)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Pericarditis	心膜炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	4 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	5 (1.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Supraventricular extrasystoles	上室性期外収縮	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	5 (1.9)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular hypertrophy	心室肥大	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害								
Aortic dilatation	大動脈拡張	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	9 (3.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	6 (2.3)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	0	0
Iliac artery stenosis	腸骨動脈狭窄	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Pallor	蒼白	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Raynaud's phenomenon	レイノー現象	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Varicose vein	静脈瘤	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Venous thrombosis	静脈血栓症	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害								
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Aphonia	失声症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Asthma	喘息	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	1 (5.3)	0	1 (3.2)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	6 (2.3)	1 (0.4)	7 (2.6)	4 (1.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
Cough	咳嗽	40 (15.3)	0	32 (12.1)	0	0	0	1 (3.2)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Dysphonia	発声障害	0	0	4 (1.5)	0	0	0	1 (3.2)	0
Dyspnoea	呼吸困難	25 (9.5)	1 (0.4)	18 (6.8)	0	0	0	1 (3.2)	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Emphysema	肺気腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Haemoptysis	喀血	4 (1.5)	1 (0.4)	6 (2.3)	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperventilation	過換気	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Hypoxia	低酸素症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Immune-mediated lung disease	免疫性肺疾患	8 (3.1)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	7 (2.7)	0	1 (0.4)	0	1 (5.3)	0	0	0
Lung infiltration	肺浸潤	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Nasal congestion	鼻閉	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	7 (2.7)	0	5 (1.9)	0	0	0	1 (3.2)	0
Pleural effusion	胸水	7 (2.7)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Pleural thickening	胸膜肥厚	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pleurisy	胸膜炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	28 (10.7)	4 (1.5)	16 (6.0)	2 (0.8)	2 (10.5)	0	2 (6.5)	1 (3.2)
Pneumothorax	気胸	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Productive cough	湿性咳嗽	12 (4.6)	0	8 (3.0)	0	0	0	1 (3.2)	0
Pulmonary artery thrombosis	肺動脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	6 (2.3)	5 (1.9)	4 (1.5)	3 (1.1)	0	0	0	0
Pulmonary hypertension	肺高血圧症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pulmonary mass	肺腫瘤	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary pain	肺痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Pulmonary toxicity	肺毒性	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pulmonary venous thrombosis	肺静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Respiratory tract inflammation	気道の炎症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Sputum increased	喀痰増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Stridor	上気道性喘鳴	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Upper-airway cough syndrome	上気道咳症候群	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Wheezing	喘鳴	5 (1.9)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害								
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	2 (0.8)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	7 (2.7)	0	9 (3.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (1.5)	0	8 (3.0)	0	1 (5.3)	0	1 (3.2)	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Colitis	大腸炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	27 (10.3)	0	26 (9.8)	0	5 (26.3)	0	6 (19.4)	0
Dental caries	齲歯	2 (0.8)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	29 (11.1)	5 (1.9)	22 (8.3)	0	3 (15.8)	1 (5.3)	5 (16.1)	0
Dry mouth	口内乾燥	4 (1.5)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	6 (2.3)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	5 (1.9)	1 (0.4)	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Eructation	おくび	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Faeces soft	軟便	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Flatulence	鼓腸	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Food poisoning	食中毒	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Gastritis	胃炎	3 (1.1)	0	5 (1.9)	0	0	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	9 (3.4)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	3 (1.1)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Hyperaesthesia teeth	歯の知覚過敏	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Ileus	イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Immune-mediated enterocolitis	免疫性腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Large intestine polyp	大腸ポリープ	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	33 (12.6)	0	29 (10.9)	0	0	0	4 (12.9)	0
Odynophagia	嚥下痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Oesophageal ulcer	食道潰瘍	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Oesophagitis	食道炎	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pancreatitis	膵炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Proctalgia	肛門周囲痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Rectal discharge	直腸分泌物	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Rectal prolapse	直腸脱	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	3 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	2 (6.5)	0
Tongue dry	舌乾燥	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Tooth disorder	歯の障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Toothache	歯痛	3 (1.1)	0	4 (1.5)	0	1 (5.3)	0	1 (3.2)	0
Vomiting	嘔吐	12 (4.6)	0	18 (6.8)	1 (0.4)	0	0	4 (12.9)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害								
Alcoholic liver disease	アルコール性肝疾患	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
Cholelithiasis	胆石症	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis	肝炎	2 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	1 (3.2)	0
Hydrocholecystis	水腫性胆嚢炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Liver injury	肝損傷	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害								

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Acne	ざ瘡	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Alopecia	脱毛症	4 (1.5)	0	5 (1.9)	0	0	0	1 (3.2)	0
Asteatosis	皮脂欠乏症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Dermatitis	皮膚炎	5 (1.9)	0	6 (2.3)	0	0	0	1 (3.2)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	4 (1.5)	0	4 (1.5)	0	1 (5.3)	0	2 (6.5)	0
Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (3.2)	0
Dry skin	皮膚乾燥	8 (3.1)	0	11 (4.2)	0	1 (5.3)	0	4 (12.9)	0
Eczema	湿疹	4 (1.5)	0	3 (1.1)	0	3 (15.8)	0	1 (3.2)	0
Hand dermatitis	手皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Intertrigo	間擦疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	34 (13.0)	0	19 (7.2)	0	2 (10.5)	0	5 (16.1)	0
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Psoriasis	乾癬	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	28 (10.7)	1 (0.4)	16 (6.0)	0	1 (5.3)	0	5 (16.1)	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	4 (1.5)	0	3 (1.1)	0	1 (5.3)	0	1 (3.2)	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Rash papular	丘疹性皮疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Rash pruritic	そう痒性皮疹	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Sensitive skin	敏感肌	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Skin mass	皮膚腫瘤	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	1 (5.3)	0	0	0
Vitiligo	尋常性白斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害								
Arthralgia	関節痛	18 (6.9)	0	29 (10.9)	1 (0.4)	3 (15.8)	0	5 (16.1)	0
Arthritis	関節炎	2 (0.8)	0	3 (1.1)	0	1 (5.3)	0	0	0
Back pain	背部痛	17 (6.5)	1 (0.4)	20 (7.5)	1 (0.4)	0	0	5 (16.1)	0
Bone pain	骨痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Connective tissue disorder	結合組織障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Exostosis	外骨腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Greater trochanteric pain syndrome	大転子疼痛症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Intervertebral disc protrusion	椎間板突出	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Joint stiffness	関節硬直	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Joint swelling	関節腫脹	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Lumbar spinal stenosis	腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Muscle contracture	筋拘縮	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	2 (0.8)	0	6 (2.3)	0	0	0	1 (3.2)	0
Muscular weakness	筋力低下	6 (2.3)	0	6 (2.3)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	4 (1.5)	0	10 (3.8)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal disorder	筋骨格障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (3.2)	0
Myalgia	筋肉痛	11 (4.2)	0	10 (3.8)	0	0	0	3 (9.7)	0
Myopathy	ミオパチー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	4 (1.5)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	2 (0.8)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Osteonecrosis	骨壊死	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Osteopenia	骨減少症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Osteoporosis	骨粗鬆症	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.2)	0
Pain in extremity	四肢痛	12 (4.6)	0	13 (4.9)	0	0	0	3 (9.7)	0
Pain in jaw	顎痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Periarthritis	関節周囲炎	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Sacral pain	仙骨痛	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (6.5)	0
Spinal pain	脊椎痛	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Spinal stenosis	脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Tenosynovitis	腱鞘炎	0	0	2 (0.8)	0	0	0	2 (6.5)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害								
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Calculus bladder	膀胱結石	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Dysuria	排尿困難	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Haematuria	血尿	4 (1.5)	0	3 (1.1)	0	1 (5.3)	0	0	0
Leukocyturia	白血球尿	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Micturition urgency	尿意切迫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Nephritis	腎炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Nocturia	夜間頻尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	3 (1.1)	0	2 (0.8)	0	2 (10.5)	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Renal failure	腎不全	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (3.2)	0
Renal pain	腎臓痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Urinary retention	尿閉	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Urinary tract pain	尿路痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害								
Benign prostatic hyperplasia	良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Breast pain	乳房痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Dyspareunia	性交困難	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Ejaculation disorder	射精障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Erectile dysfunction	勃起不全	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Gynaecomastia	女性化乳房	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Nipple pain	乳頭痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Penile pain	陰茎痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Prostatomegaly	前立腺腫大	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Seminal vesiculitis	精嚢腺炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Vulvovaginal dryness	外陰腟乾燥	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								
Administration site extravasation	投与部位溢出	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	無力症	26 (9.9)	0	20 (7.5)	2 (0.8)	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Catheter site dryness	カテーテル留置部位乾燥	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Catheter site pain	カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Chest discomfort	胸部不快感	5 (1.9)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	3 (1.1)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	32 (12.2)	1 (0.4)	34 (12.8)	4 (1.5)	0	0	4 (12.9)	0
Feeling cold	冷感	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Hernia	ヘルニア	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Hyperthermia	高体温症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Illness	疾患	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	5 (1.9)	0	9 (3.4)	0	0	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	1 (0.4)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Malaise	倦怠感	2 (0.8)	0	5 (1.9)	0	0	0	4 (12.9)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
Nodule	小結節	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	8 (3.1)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Oedema	浮腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	8 (3.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	11 (4.2)	0	13 (4.9)	0	2 (10.5)	0	3 (9.7)	0
Temperature intolerance	温度変化不耐症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Temperature regulation disorder	体温調節障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Xerosis	乾燥症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査								
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (5.7)	1 (0.4)	13 (4.9)	0	1 (5.3)	0	0	0
Alpha hydroxybutyrate dehydrogenase increased	αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	7 (2.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (3.8)	1 (0.4)	8 (3.0)	0	1 (5.3)	0	0	0
Bile acids increased	胆汁酸増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (2.7)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	6 (2.3)	0	10 (3.8)	0	0	0	0	0
Blood bilirubin unconjugated increased	血中非抱合ビリルビン増加	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Blood chloride decreased	血中クロール減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.8)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	10 (3.8)	0	5 (1.9)	0	0	0	1 (3.2)	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	5 (1.9)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Blood pressure decreased	血圧低下	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone decreased	血中甲状腺刺激ホルモン減少	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (3.1)	2 (0.8)	5 (1.9)	0	0	0	1 (3.2)	0
Gastric pH decreased	胃内ｐＨ低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Glycosylated haemoglobin increased	グリコヘモグロビン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Heart rate increased	心拍数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	8 (3.1)	5 (1.9)	7 (2.6)	4 (1.5)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)
Low density lipoprotein increased	低比重リポ蛋白増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lung diffusion test decreased	肺拡散能検査値低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	11 (4.2)	1 (0.4)	6 (2.3)	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (2.3)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
PO2 decreased	ＰＯ２低下	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (2.3)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0
Red blood cell sedimentation rate increased	血沈亢進	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Red blood cells urine positive	尿中赤血球陽性	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Rheumatoid factor increased	リウマチ因子増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Thyroglobulin increased	サイログロブリン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	3 (1.1)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Thyroxine increased	サイロキシン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Tri-iodothyronine free increased	遊離トリヨードチロニン増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Urine analysis abnormal	尿検査異常	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Weight decreased	体重減少	19 (7.3)	0	11 (4.2)	0	0	0	0	0
Weight increased	体重増加	6 (2.3)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	18 (6.9)	0	11 (4.2)	0	0	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症								
Anastomotic ulcer	吻合部潰瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Animal bite	動物咬傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0
Bone contusion	骨挫傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Chillblains	凍瘡	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Compression fracture	圧迫骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Contusion	挫傷	3 (1.1)	0	4 (1.5)	0	1 (5.3)	0	3 (9.7)	0
Fall	転倒	3 (1.1)	0	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0	1 (3.2)	0
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Foot fracture	足骨折	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Humerus fracture	上腕骨骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Immunisation reaction	免疫反応	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	3 (1.1)	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0

表 1.1　　CTCAE Grade 別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Limb traumatic amputation	四肢外傷性切断	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Muscle strain	肉離れ	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
Pelvic fracture	骨盤骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Procedural complication	処置合併症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Procedural pain	処置による疼痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Radiation fibrosis	放射線線維症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Radiation fibrosis - lung	放射線肺線維症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Radiation oesophagitis	放射線性食道炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	60 (22.9)	3 (1.1)	62 (23.4)	5 (1.9)	8 (42.1)	0	12 (38.7)	1 (3.2)
Radiation skin injury	放射線皮膚損傷	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Rib fracture	肋骨骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0
Skin laceration	皮膚裂傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Skin wound	皮膚創傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Sternal fracture	胸骨骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Sunburn	サンバーン	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.2)	0
Product issues	製品の問題								
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

DCO：15 Jan 2024

MedDRA ver 26.1

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 occurs first).

Maximum CTCAE grade.

表 1.2　　CTCAE Grade 別の主な有害事象（5%以上）（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Patients with any AE	Patients with any AE	247 (94.3)	69 (26.3)	234 (88.3)	68 (25.7)	17 (89.5)	4 (21.1)	29 (93.5)	6 (19.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症								
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	18 (6.9)	0	17 (6.4)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	29 (11.1)	9 (3.4)	20 (7.5)	11 (4.2)	2 (10.5)	1 (5.3)	4 (12.9)	2 (6.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	8 (3.1)	1 (0.4)	14 (5.3)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	2 (6.5)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害								
Anaemia	貧血	23 (8.8)	3 (1.1)	16 (6.0)	3 (1.1)	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害								
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	27 (10.3)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	42 (16.0)	0	10 (3.8)	0	4 (21.1)	0	1 (3.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害								
Decreased appetite	食欲減退	44 (16.8)	0	34 (12.8)	0	4 (21.1)	0	5 (16.1)	0
Psychiatric disorders	精神障害								
Insomnia	不眠症	16 (6.1)	0	13 (4.9)	0	3 (15.8)	0	1 (3.2)	0
Nervous system disorders	神経系障害								
Dizziness	浮動性めまい	32 (12.2)	0	20 (7.5)	0	0	0	2 (6.5)	0
Headache	頭痛	24 (9.2)	1 (0.4)	35 (13.2)	0	0	0	1 (3.2)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害								

表 1.2　　CTCAE Grade 別の主な有害事象（5%以上）（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Cough	咳嗽	40 (15.3)	0	32 (12.1)	0	0	0	1 (3.2)	0
Dyspnoea	呼吸困難	25 (9.5)	1 (0.4)	18 (6.8)	0	0	0	1 (3.2)	0
Pneumonitis	肺臓炎	28 (10.7)	4 (1.5)	16 (6.0)	2 (0.8)	2 (10.5)	0	2 (6.5)	1 (3.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害								
Constipation	便秘	27 (10.3)	0	26 (9.8)	0	5 (26.3)	0	6 (19.4)	0
Diarrhoea	下痢	29 (11.1)	5 (1.9)	22 (8.3)	0	3 (15.8)	1 (5.3)	5 (16.1)	0
Nausea	悪心	33 (12.6)	0	29 (10.9)	0	0	0	4 (12.9)	0
Vomiting	嘔吐	12 (4.6)	0	18 (6.8)	1 (0.4)	0	0	4 (12.9)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害								
Pruritus	そう痒症	34 (13.0)	0	19 (7.2)	0	2 (10.5)	0	5 (16.1)	0
Rash	発疹	28 (10.7)	1 (0.4)	16 (6.0)	0	1 (5.3)	0	5 (16.1)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害								
Arthralgia	関節痛	18 (6.9)	0	29 (10.9)	1 (0.4)	3 (15.8)	0	5 (16.1)	0
Back pain	背部痛	17 (6.5)	1 (0.4)	20 (7.5)	1 (0.4)	0	0	5 (16.1)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								
Asthenia	無力症	26 (9.9)	0	20 (7.5)	2 (0.8)	0	0	0	0
Fatigue	疲労	32 (12.2)	1 (0.4)	34 (12.8)	4 (1.5)	0	0	4 (12.9)	0

表 1.2　　CTCAE Grade 別の主な有害事象（5%以上）（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

System organ class / Preferred term	System organ class / Preferred term_J	Number (%) of patients							
		Overall population				Japanese population			
		D (N=262)		Placebo (N=265)		D (N=19)		Placebo (N=31)	
		All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3	All Grade	>=Grade 3
Investigations	臨床検査								
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (5.7)	1 (0.4)	13 (4.9)	0	1 (5.3)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	19 (7.3)	0	11 (4.2)	0	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	18 (6.9)	0	11 (4.2)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症								
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	60 (22.9)	3 (1.1)	62 (23.4)	5 (1.9)	8 (42.1)	0	12 (38.7)	1 (3.2)

DCO：15 Jan 2024

MedDRA ver 26.1

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 occurs first).

Maximum CTCAE grade.

Summary includes AEs with frequency of PT >= 5% on any arm.

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
AEs leading to death	死亡に至った有害事象				
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (0.4)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.4)	0	0	0
Encephalopathy	脳症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pneumonia	肺炎	2 (0.8)	0	2 (0.8)	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	2 (0.8)	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	1 (0.4)	0
Squamous cell carcinoma of the hypopharynx	下咽頭扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0
SAEs	重篤な有害事象				
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Acute left ventricular failure	急性左室不全	1 (0.4)	0	0	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.4)	0	0	0
Acute promyelocytic leukaemia	急性前骨髄球性白血病	0	0	1 (0.4)	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Adenocarcinoma gastric	胃腺癌	1 (0.4)	0	0	0
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Alcoholic psychosis	アルコール精神病	1 (0.4)	0	0	0
Anaemia	貧血	2 (0.8)	0	0	0
Angina unstable	不安定狭心症	1 (0.4)	0	0	0
Appendicitis	虫垂炎	1 (0.4)	0	0	0
Arterial occlusive disease	動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.4)	0
Asthenia	無力症	0	0	3 (1.1)	0

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.4)	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (0.4)	0	0	0
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	1 (0.4)	0	0	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.4)	0	0	0
Breast cancer	乳癌	0	0	1 (0.4)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (0.4)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.4)	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Cataract	白内障	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	0	1 (0.4)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (0.4)	0
Cerebral ischaemia	脳虚血	0	0	1 (0.4)	0
Cerebrovascular accident	脳卒中	2 (0.8)	0	0	0
Cholecystitis	胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	0
Chronic myeloid leukaemia	慢性骨髄性白血病	0	0	1 (0.4)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0
Constipation	便秘	1 (0.4)	0	0	0
Delirium	譫妄	1 (0.4)	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Device dislocation	医療機器位置異常	0	0	1 (0.4)	0
Device related infection	医療機器関連感染	0	0	1 (0.4)	0
Device related thrombosis	医療機器関連血栓症	1 (0.4)	0	0	0

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.4)	0	0	0
Electrolyte imbalance	電解質失調	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Empyema	蓄膿	0	0	1 (0.4)	0
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Encephalopathy	脳症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Exostosis	外骨腫	0	0	1 (0.4)	0
Facial nerve disorder	顔面神経障害	1 (0.4)	0	0	0
Fall	転倒	0	0	1 (0.4)	0
Fatigue	疲労	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)	0
Femur fracture	大腿骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
Foot fracture	足骨折	1 (0.4)	0	0	0
Gastritis	胃炎	1 (0.4)	0	0	0
Greater trochanteric pain syndrome	大転子疼痛症候群	1 (0.4)	0	0	0
Haemoptysis	喀血	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hepatitis	肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	0	1 (0.4)	0
Hernia	ヘルニア	1 (0.4)	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	1 (0.4)	0

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Hypopituitarism	下垂体機能低下症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Ileus	イレウス	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Iliac artery stenosis	腸骨動脈狭窄	0	0	1 (0.4)	0
Immune-mediated lung disease	免疫性肺疾患	4 (1.5)	4 (1.5)	0	0
Infection	感染	0	0	1 (0.4)	0
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.4)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	6 (2.3)	4 (1.5)	0	0
Ischaemic stroke	虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)	0
Limb injury	四肢損傷	1 (0.4)	0	0	0
Limb traumatic amputation	四肢外傷性切断	1 (0.4)	0	0	0
Liver injury	肝損傷	1 (0.4)	0	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.4)	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	0	1 (0.4)	0
Musculoskeletal disorder	筋骨格障害	1 (0.4)	0	0	0
Myocarditis	心筋炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	0	0	1 (0.4)	0
Oesophageal achalasia	食道アカラシア	1 (0.4)	0	0	0
Oesophagitis ulcerative	潰瘍性食道炎	1 (0.4)	0	0	0
Ophthalmic herpes zoster	眼帯状疱疹	1 (0.4)	0	0	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (0.4)	0
Partial seizures	部分発作	1 (0.4)	0	0	0

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Pelvic fracture	骨盤骨折	0	0	1 (0.4)	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1 (0.4)	0	0	0
Peripheral arterial occlusive disease	末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.4)	0
Pleural effusion	胸水	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.4)	0
Pneumonia	肺炎	12 (4.6)	2 (0.8)	10 (3.8)	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	3 (1.1)	0	0	0
Pneumonia legionella	レジオネラ菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	0
Pneumonitis	肺臓炎	8 (3.1)	8 (3.1)	6 (2.3)	6 (2.3)
Pneumothorax	気胸	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.4)	0	0	0
Pulmonary artery thrombosis	肺動脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
Pyrexia	発熱	0	0	1 (0.4)	0
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	13 (5.0)	3 (1.1)	7 (2.6)	3 (1.1)
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	1 (0.4)	0
Respiratory tract infection	気道感染	0	0	1 (0.4)	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
Sepsis	敗血症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	0	0	1 (0.4)	0

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Spinal compression fracture	脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0
Squamous cell carcinoma of the hypopharynx	下咽頭扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0
Staphylococcal sepsis	ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0	0	0
Sternal fracture	胸骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	1 (0.4)	0
Urinary retention	尿閉	1 (0.4)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.4)	0	0	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (0.4)	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
AEs leading to discontinuation of any study treatment	治験薬の投与中止に至った有害事象				
Acute kidney injury	急性腎障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (0.4)	0	0	0
Acute promyelocytic leukaemia	急性前骨髄球性白血病	0	0	1 (0.4)	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	1 (0.4)	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (0.4)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (0.4)	0
Cardiac failure	心不全	1 (0.4)	0	0	0
Cardiac failure acute	急性心不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Chronic myeloid leukaemia	慢性骨髄性白血病	0	0	1 (0.4)	0
Colitis	大腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Delirium	譫妄	1 (0.4)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Encephalopathy	脳症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Fatigue	疲労	1 (0.4)	0	0	0
Gastritis	胃炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatitis	肝炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Immune-mediated enterocolitis	免疫性腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Immune-mediated lung disease	免疫性肺疾患	4 (1.5)	4 (1.5)	0	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Leukoencephalopathy	白質脳症	0	0	1 (0.4)	0
Metabolic encephalopathy	代謝性脳症	0	0	1 (0.4)	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Nervous system disorder	神経系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Paraneoplastic syndrome	腫瘍随伴症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (0.4)	0
Pneumonia	肺炎	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (0.4)	0	0	0
Pneumonitis	肺臓炎	8 (3.1)	8 (3.1)	3 (1.1)	3 (1.1)
Prostate cancer	前立腺癌	1 (0.4)	0	0	0
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	10 (3.8)	5 (1.9)	5 (1.9)	2 (0.8)
Squamous cell carcinoma of lung	肺扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0
Squamous cell carcinoma of the hypopharynx	下咽頭扁平上皮癌	0	0	1 (0.4)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
AEs leading to dose interruption of any study treatment	治験薬の休薬に至った有害事象				
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0
Adrenal insufficiency	副腎機能不全	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.4)
Alcoholic liver disease	アルコール性肝疾患	0	0	1 (0.4)	0
Alcoholic psychosis	アルコール精神病	1 (0.4)	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Anaemia	貧血	1 (0.4)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Asthenia	無力症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Back pain	背部痛	1 (0.4)	0	0	0
Bile duct stone	胆管結石	1 (0.4)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	11 (4.2)	0	7 (2.6)	0
Candida infection	カンジダ感染	1 (0.4)	0	0	0
Cerebrovascular accident	脳卒中	1 (0.4)	0	0	0
Chillblains	凍瘡	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Colitis	大腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0
Cough	咳嗽	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.4)	0
Depression	うつ病	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
Dizziness	浮動性めまい	2 (0.8)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (0.4)	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	2 (0.8)	0
Empyema	蓄膿	0	0	1 (0.4)	0

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Exostosis	外骨腫	0	0	1 (0.4)	0
Face oedema	顔面浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Fall	転倒	2 (0.8)	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (1.5)	3 (1.1)
Foot fracture	足骨折	1 (0.4)	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Haemoptysis	喀血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	1 (0.4)	0
Hepatitis	肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hepatitis E	Ｅ型肝炎	0	0	1 (0.4)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	0	1 (0.4)	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (0.4)	0	0	0
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	3 (1.1)	2 (0.8)	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Immune-mediated lung disease	免疫性肺疾患	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
Infection	感染	0	0	1 (0.4)	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (0.4)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	5 (1.9)	3 (1.1)	0	0

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Limb traumatic amputation	四肢外傷性切断	1 (0.4)	0	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.1)	3 (1.1)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.4)	0	0	0
Lung infiltration	肺浸潤	0	0	1 (0.4)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Myocarditis	心筋炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
Nausea	悪心	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Neurotoxicity	神経毒性	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	2 (0.8)	0
Osteoarthritis	変形性関節症	0	0	1 (0.4)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Partial seizures	部分発作	1 (0.4)	0	0	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	1 (0.4)	0	0	0
Pericardial effusion	心嚢液貯留	0	0	1 (0.4)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.4)	0	0	0
Pleural effusion	胸水	3 (1.1)	2 (0.8)	0	0
Pleural thickening	胸膜肥厚	0	0	1 (0.4)	0
Pneumonia	肺炎	8 (3.1)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Pneumonitis	肺臓炎	12 (4.6)	10 (3.8)	5 (1.9)	4 (1.5)
Pneumothorax	気胸	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

表 2　　分類別の有害事象（ADRIATIC 試験、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients			
		D (N=262)		Placebo (N=265)	
		All AE	Possibly related AE	All AE	Possibly related AE
Pulmonary embolism	肺塞栓症	2 (0.8)	0	0	0
Pulmonary toxicity	肺毒性	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Pulmonary venous thrombosis	肺静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0
Pyrexia	発熱	1 (0.4)	0	0	0
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	26 (9.9)	3 (1.1)	19 (7.2)	6 (2.3)
Rash	発疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.4)	0
Retinal artery occlusion	網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.4)	0
Rib fracture	肋骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
Spinal osteoarthritis	変形性脊椎症	1 (0.4)	0	0	0
Sternal fracture	胸骨骨折	0	0	1 (0.4)	0
Stridor	上気道性喘鳴	0	0	1 (0.4)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
Toothache	歯痛	1 (0.4)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (0.4)	0
Venous thrombosis limb	四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0
Viral infection	ウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0
Vision blurred	霧視	1 (0.4)	0	0	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0

DCO：15 Jan 2024

MedDRA ver 26.1

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 occurs first).

表 3.1　　日本人患者及び外国人患者における有害事象の概要（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団）

		Number (%) of patients	
		Japanese population (N=19)	Non-Japanese population (N=243)
Any AEs	全有害事象	17 (89.5)	230 (94.7)
AEs Grade>=3	Grade 3 以上の有害事象	4 (21.1)	65 (26.7)
AEs leading to death	死亡に至った有害事象	0	7 (2.9)
SAEs	重篤な有害事象	5 (26.3)	73 (30.0)
AEs leading to discontinuation of any study treatment	治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (21.1)	39 (16.0)
AEs leading to dose interruption of any study treatment	治験薬の休薬に至った有害事象	6 (31.6)	85 (35.0)

DCO：15 Jan 2024

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 occurs first).

表 3.2　　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（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients	
		Japanese population (N=19)	Non-Japanese population (N=243)
Any AEs	全有害事象		
Arthralgia	関節痛	3 (15.8)	15 (6.2)
Asthma	喘息	1 (5.3)	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (5.3)	0
Constipation	便秘	5 (26.3)	22 (9.1)
Diarrhoea	下痢	3 (15.8)	26 (10.7)
Eczema	湿疹	3 (15.8)	1 (0.4)
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (5.3)	0
Folliculitis	毛包炎	1 (5.3)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (5.3)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (10.5)	4 (1.6)
Hordeolum	麦粒腫	1 (5.3)	0
Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	4 (21.1)	38 (15.6)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (5.3)	0
Insomnia	不眠症	3 (15.8)	13 (5.3)
Periodontal disease	歯周病	1 (5.3)	0
Pollakiuria	頻尿	2 (10.5)	1 (0.4)
Proteinuria	蛋白尿	1 (5.3)	0
Pyrexia	発熱	2 (10.5)	9 (3.7)
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	8 (42.1)	52 (21.4)
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (5.3)	0
Tinea pedis	足部白癬	1 (5.3)	0
Tooth disorder	歯の障害	1 (5.3)	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (5.3)	0

表 3.2　　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（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients	
		Japanese population (N=19)	Non-Japanese population (N=243)
AEs Grade>=3	Grade 3 以上の有害事象		
Bronchitis	気管支炎	1 (5.3)	0
Cerebrovascular accident	脳卒中	1 (5.3)	1 (0.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (5.3)	0
Diarrhoea	下痢	1 (5.3)	4 (1.6)
Pneumonia	肺炎	1 (5.3)	8 (3.3)
AEs leading to death	死亡に至った有害事象		
SAEs	重篤な有害事象		
Bronchitis	気管支炎	1 (5.3)	0
Cerebrovascular accident	脳卒中	1 (5.3)	1 (0.4)
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (5.3)	0
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (5.3)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (5.3)	5 (2.1)
AEs leading to discontinuation of any study treatment	治験薬の投与中止に至った有害事象		
Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	1 (5.3)	0
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	1 (5.3)	0
Pneumonitis	肺臓炎	1 (5.3)	7 (2.9)
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	1 (5.3)	9 (3.7)
AEs leading to dose interruption of any study treatment	治験薬の休薬に至った有害事象		
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	1 (5.3)	10 (4.1)
Cerebrovascular accident	脳卒中	1 (5.3)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患	1 (5.3)	0
Pharyngitis	咽頭炎	1 (5.3)	0

表 3.2　　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（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients	
		Japanese population (N=19)	Non-Japanese population (N=243)
Pneumonia	肺炎	1 (5.3)	7 (2.9)

DCO：15 Jan 2024

MedDRA ver 26.1

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 occurs first).

* The difference used in "any AEs" is more than 5% and others are more than 1%.

表 3.3　　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（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients	
		Japanese population (N=19)	Non-Japanese population (N=243)
Any AEs	全有害事象		
Anaemia	貧血	0	23 (9.5)
Asthenia	無力症	0	26 (10.7)
Back pain	背部痛	0	17 (7.0)
Cough	咳嗽	0	40 (16.5)
Dizziness	浮動性めまい	0	32 (13.2)
Dyspnoea	呼吸困難	0	25 (10.3)
Fatigue	疲労	0	32 (13.2)
Headache	頭痛	0	24 (9.9)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	27 (11.1)
Nausea	悪心	0	33 (13.6)
Rash	発疹	1 (5.3)	27 (11.1)
Weight decreased	体重減少	0	19 (7.8)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	18 (7.4)
AEs Grade>=3	Grade 3 以上の有害事象		
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	3 (1.2)
Anaemia	貧血	0	3 (1.2)
Hyperglycaemia	高血糖	0	3 (1.2)
Hypertension	高血圧	0	3 (1.2)
Lipase increased	リパーゼ増加	0	5 (2.1)
Pneumonitis	肺臓炎	0	4 (1.6)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	5 (2.1)
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	0	3 (1.2)
AEs leading to death	死亡に至った有害事象		

表 3.3　　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（ADRIATIC 試験の D 群、安全性解析対象集団）

Preferred term	Preferred term_J	Number (%) of patients	
		Japanese population (N=19)	Non-Japanese population (N=243)
SAEs	重篤な有害事象		
Immune-mediated lung disease	免疫性肺疾患	0	4 (1.6)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	3 (1.2)
Pneumonitis	肺臓炎	0	8 (3.3)
Radiation pneumonitis	放射線肺臓炎	0	13 (5.3)
AEs leading to discontinuation of any study treatment	治験薬の投与中止に至った有害事象		
Immune-mediated lung disease	免疫性肺疾患	0	4 (1.6)
Pneumonia	肺炎	0	3 (1.2)
AEs leading to dose interruption of any study treatment	治験薬の休薬に至った有害事象		
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0	3 (1.2)
Interstitial lung disease	間質性肺疾患	0	5 (2.1)
Pleural effusion	胸水	0	3 (1.2)

DCO：15 Jan 2024

MedDRA ver 26.1

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 occurs first).

* The difference used in "any AEs" is more than 5% and others are more than 1%.

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]

2.7.5　参考文献
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。

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.

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.

Bennett et al 2017

Bennett BM, Wells JR, Panter C, Yuan Y, Penrod JR. The humanistic burden of small cell lung cancer (SCLC): a systematic review of health-related quality of life (HRQoL) literature. Front Pharmacol. 2017;8:339.

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.

Cox 1972

Cox DR. Regression models and life-tables. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 1972;34(2):187-202.

Efron 1977

Efron B. The efficiency of Cox’s likelihood function for censored data. J Am Stat Assoc. 1977;72(359):557-65.

EMA 2017

European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1). 18 May 2017. Available from: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf. Accessed 15 March 2024.

EMA Guideline 2023

European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023. EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [cited 13 March 2024]. Available from: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. Accessed 26 March 2024.

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.

FDA Guidance 2014

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. August 2014. Available from: URL: https://www.fda.gov/media/85017/download. Accessed 15 March 2024.

FDA Guidance 2018

Food and Drug Administration. Guidance for industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. Available from: URL: https://www.fda.gov/media/71195/download. Accessed 14 March 2024.

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.

Kluetz et al 2018

Kluetz PG, O'Connor DJ, Soltys K. Incorporating the patient experience into regulatory decision making in the USA, Europe, and Canada. Lancet Oncol. 2018;19(5):e267-74.

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™). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2018.

Nicholson et al 2016

Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. 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.

Paz-Ares et al 2024

Paz-Ares L, Garassino MC, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Poltoratskiy A, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in extensive-stage small cell lung cancer (CASPIAN): outcomes by PD-L1 expression and tissue tumor mutational burden. Clin Cancer Res. 2024;30(4):824-35.

Reck et al 2016

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.

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: URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf. Accessed 07 June 2024.

Stewart et al 2015

Stewart R, Morrow M, Hammond SA, Mulgrew K, Marcus D, Poon E, et al. Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. Cancer Immunol Res. 2015;3(9):1052-62.

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.

Turrisi et al 1999

Turrisi AT 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.

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.

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]

2.7.6　個々の試験のまとめ
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 3
2.7.6.1 臨床試験の一覧表 5
2.7.6.2 個々の試験の概要 6
2.7.6.2.1 限局型小細胞肺癌の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（ADRIATIC 試験、D933QC00001 試験） 6
2.7.6.2.1.1 試験方法 6
2.7.6.2.1.2 試験成績 16
2.7.6.2.1.2.1 試験対象集団 16
2.7.6.2.1.2.2 有効性の結果 17
2.7.6.2.1.2.3 PK 及び免疫原性の結果 18
2.7.6.2.1.2.4 安全性の結果 19
2.7.6.2.1.2.5 結論 20

表目次

表 1 臨床試験の一覧表 5
表 2 試験方法の概略（ADRIATIC 試験） 6

図目次

図 1 治験デザイン（ADRIATIC 試験） 15

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ADA	Antidrug antibody：抗薬物抗体
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
CAS	Combination analysis set：併用療法解析対象集団
cCRT	Concurrent chemoradiation therapy：同時化学放射線療法
CDL	Clinical database lock：臨床データベースロック
CI	Confidence interval：信頼区間
CPAS	Combination PD-L1 analysis set：PD-L1 併合解析対象集団
CR	Complete response：完全奏効
CRT	Chemoradiation therapy：化学放射線療法
CSAS	Combination safety analysis set：安全性併合解析対象集団
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
D 群	デュルバルマブ単剤療法群
D+T 群	デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法群
DCO	Data cut off：データカットオフ
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
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
FPAS	Full PD-L1 analysis set：最大の PD-L1 解析対象集団
GHS	Global Health Status：全般的健康状態
HR	Hazard ratio：ハザード比
IC	Immune cell：免疫細胞
IF	Information fraction：情報分数
IV	Intravenous administration：静脈内投与
LS-SCLC	Limited stage small-cell lung cancer：限局型小細胞肺癌
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 OS analysis：OS の 1 回目中間解析
OS-IA2	Second interim OS analysis：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-L1	Programmed cell death ligand 1

略語及び専門用語	用語の説明
PFS	Progression-free survival：無増悪生存期間
PFS2	Time from 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
PK	Pharmacokinetic：薬物動態
PR	Partial response：部分奏効
PRO	Patient reported outcome(s)
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
QoL	Quality of life：生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SAS	Safety analysis set：安全性解析対象集団
SCLC	Small-cell lung cancer：小細胞肺癌
SD	Stable disease：安定
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

2.7.6.1　臨床試験の一覧表

表 1　臨床試験の一覧表

試験の相種類	試験番号実施国	報告書を添付した場所	主な目的	試験デザイン	用法及び用量	割付例数/投与例数	対象患者	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
第 III 相評価資料	D933QC00001/ADRIATIC 試験 米国、中国、日本、ドイツ、ロシア、韓国他計 19 か国	5.3.5.1	有効性 安全性	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	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 を Q4W 投与 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 を Q4W 投与 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	D 群： 264 例/ 263 例 D+T 群： 200 例/ 未報告 プラセボ群： 266 例/ 265 例	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 LS-SCLC 患者	最長 24 か月	実施中 中間報告書

cCRT：同時化学放射線療法、D 群：デュルバルマブ単剤療法群、D+T 群：デュルバルマブとトレメリムマブの併用療法群、IV：静脈内投与、LS-SCLC：限局型小細胞肺癌、Q4W：4 週毎

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 限局型小細胞肺癌の患者を対象とした国際共同第 III 相試験（ADRIATIC 試験、D933QC00001 試験）

ADRIATIC 試験の中間治験総括報告書（1.0 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の内容に基づき記載した。

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2 に示した。試験デザインを図 1 に示した。

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容
治験の標題	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）
治験期間	最初の患者の組入れ日：2018 年 9 月 27 日 最後の患者の組入れ日：2021 年 8 月 18 日 本概要では、2024 年 1 月 15 日を DCO 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を CDL 日として、事前に計画した PFS-IA 及び OS-IA1 のデータを報告する。PK 及び ADA の検査試料データの解析は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を DCO 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日を CDL 日として実施した。 本概要に記載した治験の目的及び方法は全て、特に断りのない限り、治験実施計画書（海外版）第 5.0 版に基づくものである。
治験実施施設	19 か国、164 施設（1 例以上の患者をランダム化した施設）：アルゼンチン（5 施設）、ベルギー（4 施設）、カナダ（5 施設）、中国（24 施設）、チェコ共和国（4 施設）、ドイツ（11 施設）、インド（2 施設）、イタリア（4 施設）、日本（16 施設）、オランダ（4 施設）、ポーランド（5 施設）、ロシア（10 施設）、韓国（10 施設）、スペイン（9 施設）、台湾（9 施設）、トルコ（9 施設）、英国（1 施設）、米国（26 施設）及びベトナム（6 施設）。
公表文献	本概要作成時点で、本試験のデータを報告する公表文献及び査読中の文献はない。
治験の目的及び評価項目	目的：主要目的 • PFS 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。 評価項目：• RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による PFS 目的：主要目的 • 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。 評価項目：• OS

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容	
	副次目的	
	• PFS 及び OS 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[a]。	• RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による PFS • OS
	• ORR、PFS18、PFS24、TTDM、OS24、OS36、及び PFS2 を指標として、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をプラセボとの比較によりさらに評価する[a]。	• RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による ORR、PFS18、PFS24、及び TTDM • OS24 及び OS36 • PFS2
	• PFS、OS、及び ORR 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デュルバルマブ単剤療法との比較により評価する[a]。	• RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による PFS 及び ORR • OS
	• EORTC QLQ-C30 v3 及び QLQ-LC13 を用いて、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を施行した患者における癌関連症状及び健康関連の QoL をプラセボとの比較により評価する[a]。	• EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13：症状、身体機能、及び全般的健康状態／QoL の変化
	• 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 PK を評価する[a]。	• デュルバルマブ及びトレメリムマブの血清中濃度（ピーク及びトラフ濃度等；スパースサンプリング）
	• 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免疫原性を評価する[a]。	• デュルバルマブ及びトレメリムマブの ADA（確定的な結果；陽性又は陰性）

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容
	• PD-L1 発現量と腫瘍微小環境内における空間的分布との相関、及び PD-L1 発現量と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の臨床転帰との相関を評価する[a]。 • 腫瘍及び／又は免疫細胞における PD-L1 発現量（≥1%でカットオフ）と応答／有効性転帰（PFS、OS、及び ORR）との相関。PD-L1 に関しては、別のカットオフ値で解析することもありうる。 • LS-SCLC 患者におけ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安全性及び忍容性プロファイルをプラセボとの比較により評価する[a]。 • 有害事象、臨床検査値（血液生化学検査、血液学検査、及び尿検査を含む）、身体所見、バイタルサイン（血圧及び脈拍を含む）、及び心電図 [a] OS の解析は、D+T 群とプラセボ群間の統計学的有意性を示すために事前に規定した O'Brien Fleming 型の境界の基準を満たさなかった。したがって、D+T 群の盲検性は次の予定された解析まで引き続き維持される。
治験デザイン	ADRIATIC 試験は実施中の第 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、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 LS-SCLC 患者を対象とした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して評価する試験である。 白金製剤を含む根治的 cCRT 施行後に、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）を達成し、進行が認められないことを適格条件とした。この cCRT 治療は（実施医療機関の治療標準手順に従い行う場合には PCI 治療も含む）、ランダム化及び治験薬（デュルバルマブ、トレメリムマブ、又はプラセボ）の初回投与前 1～42 日以内に完了しておくこととした。さらに、ベースライン時の有効性評価は、ランダム化及び治験薬の初回投与前 42 日以内のスクリーニング検査の一部として CRT 施行後に実施することとした。 約 724 例の患者をランダム化する計画とした。患者は TNM 分類（I/II 期 vs III 期）及び PCI 歴（あり vs なし）で層別化された。最初に、全患者は電話を使った音声応答による登録システム（IVRS）又は Web を使った応答による登録システム（IWRS）を用いて D 群、D+T 群、又はプラセボ群の 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比でランダム化された（下記の「用法用量」参照）。 治験実施計画書（海外版）第 4.0 版への改訂に伴い、600 例の患者がランダム化された時点で D+T 群は計画された 200 例に達したためランダム化を終了し、その後に組み入れられた 124 例の患者は D 群又はプラセボ群に 1：1 の比でランダム化された（他の試験から得られた新たなデータに基づき治療効果に関する仮説が更新されたため、治験実施計画書（海外版）第 4.0 版で変更となった）。

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容
	本試験の主要目的は、PFS 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、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の 2 つである。 腫瘍評価（コンピュータ断層撮影又は磁気共鳴画像診断）はスクリーニング時に実施し、その後、最初の 72 週は（ランダム化日を基準として）8 週毎、96 週までは 12 週毎、その後は RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく画像検査上の進行（PD）まで 24 週毎に実施した。画像検査上の進行（PD）後の追跡画像検査は、進行（PD）後 4 週以上が経過し、かつ次の予定された画像検査の日までに実施した。画像検査は RECIST ガイドライン第 1.1 版に従って評価した。 生存状況の評価は、治験薬最終投与の 8、12、16、24、32、40 及び 48 週後、その後は試験終了又は死亡まで 8 週毎に実施した。
治験対象集団	以下の主な選択基準を満たす患者を適格とした。 • スクリーニング時に 18 歳以上であり、組織学的又は細胞学的に LS-SCLC［TNM 分類 I～III 期の SCLC（全 T、全 N、M0）］が確認された者（AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition 又は International Association for the Study of Lung Cancer［IASLC］Staging Manual in Thoracic Oncology 2016 に従う）。TNM 分類 I 又は II 期の場合は医学的に手術が不可能である者。 • 組入れ時及びランダム化時に、WHO/ECOG Performance Status が 0 又は 1 である者。 • 適切な白金製剤を含む cCRT による一次治療を 4 サイクル受けた者。ただしランダム化及び治験薬の初回投与前 1～42 日以内にその投与を完了しなければならない。 　◦ 化学療法レジメンに白金製剤及びエトポシド（IV）が含まれていなければならない。 　◦ 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で受けた者、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で受けた者。 　◦ 放射線療法はサイクル 2 の化学療法終了までに開始しなければならない。 　◦ PCI は治験責任（分担）医師の判断によって実施可能である。PCI は cCRT 終了後に実施され、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い。 • 白金製剤を含む根治的 cCRT 施行後に、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）又は安定（SD）を達成し、進行していない者。
患者数	本試験に約 724 例（D 群：約 262 例、D+T 群：約 200 例、プラセボ群：約 262 例）の患者を組み入れランダム化するため、全地域で約 965 例の患者を募集しスクリーニングする計画とした。 実際にランダム化された患者は 730 例であった（D 群：264 例、D+T 群：200 例、プラセボ群：266 例）。

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容
	本試験は中国コホートも設定しており、中国本土の実施医療機関でランダム化された全患者を含む。約 108 例の患者を中国からランダム化する計画としていた（全体の患者数の約 15%）。この計画は全体での組入れを終了する前に達成されたため、これらの患者は全体コホートと中国コホートの両方に含まれる。
用法用量	本試験に適格となった患者は、以下の 3 つの投与群のいずれかにランダム化された。 • 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 を Q4W 投与する。 • 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 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。 D+T 群へのランダム化が締め切られた後に D 群又はプラセボ群に新たにランダム化された患者には、サイクル 1 からの投与期間を通して（最長 24 か月間）、デュルバルマブ又はデュルバルマブのプラセボのみを IV 投与した。組入れが継続されている群はトレメリムマブを投与しない群であり、トレメリムマブ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の投与は行っていない。
投与期間	臨床的進行又は RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく画像検査上の進行（PD）が認められるまで、又は許容できない毒性が認められるまで、もしくは最長 24 か月のいずれか早い時点まで各投与群の治験薬を投与した。 毒性、病状悪化又は臨床的進行により治験薬の投与を中止した患者は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく画像検査上の進行（PD）が認められ追跡画像検査を 1 回行うまで又は死亡までのいずれか早い時点まで腫瘍評価による追跡調査を行い、生存状況を追跡調査する。
解析方法	統計解析は、特に断りのない限り SAS® version 9.4 を用いて実施した。 <u>統計解析計画</u> PFS の主要解析は、以下のうち最も早い時点で実施するよう計画した。 • D 群及びプラセボ群で BICR 判定による PFS イベントが約 370 件発現した時点（イベント発現割合：70.6%）。 • OS-IA2 でプラセボ群と比較して D 群で PFS につ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 の実施時点 • 最後の患者のランダム化から約 36 か月間が経過した時点 BICR 判定による PFS イベントが 370 件発現した時点で PFS の主要解析を実施する場合、PFS についてプラセボ群に対する D 群の真の HR が 0.65 と仮定したとき、全体としての両側有意水準 0.5%で PFS について D 群とプラセ

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容
	ボ群の間の統計的有意差を検証する際の検出力は約 90%となる計画であった。 死亡イベントが 348 件発現した時点で OS の主要解析を実施する場合、OS についてプラセボ群に対する D 群の真の HR が 0.73 と仮定したとき、OS について D 群とプラセボ群の間の統計的有意差を検証する際の検出力は約 80%となる計画であった。 最大 4 回の中間解析を計画した（PFS について 1 回、OS について最大 3 回）。PFS については、PFS-IA での D 群とプラセボ群との比較において、BICR 判定による PFS イベントが約 308 件利用可能となる計画であった（IF：83.2%、イベント発現割合：58.8%）。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（IF：69.5%、イベント発現割合：46.2%）、OS-IA2 では約 299 件（IF：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 の追加解析を実施する。本概要では、PFS-IA 及び OS-IA1 のデータを記載する。 <u>統計的仮説</u> 本試験の 2 つの主要目的は、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。 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（成功）と判断することとした。 2 つの主要評価項目（dual primary endpoints；PFS 及び OS を指標としたデュルバルマブ単剤療法とプラセボとの比較）の双方について帰無仮説が棄却された場合、主な副次評価項目である OS を指標としたデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性のプラセボとの比較に関して下記の統計的仮説を検証し、OS について帰無仮説が棄却された場合には、さらに PFS を指標としたデュルバルマブとトレメリムマブの併用療法の有効性のプラセボとの比較に関して下記の統計的仮説を検証することとした。 • H0：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間で差異はない。 • H1：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間で差異がある。 <u>多重検定手順</u> 階層的な多重検定の手順（下図）に従い、2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）である PFS 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（dual primary endpoints）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 回の中間解析及び 1 回の主要解析）時点の間で有意水準 0.5%を分割

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

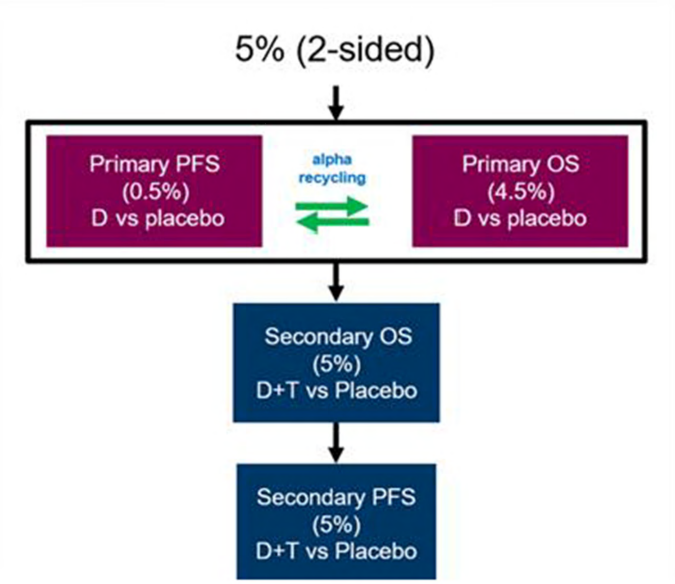
項目	内容
	した。OS の解析には有意水準 4.5%を配分し、想定される 4 回の解析（2 回の中間解析、1 回の主要解析、及び OS-IA2 と PFS の主要解析が同時に実施されなかった場合に PFS の主要解析時に実施する OS の追加解析 1 回）時点の間で有意水準 4.5%を分割した。PFS の有意水準である 0.5%は、中間解析時及び主要解析時に O'Brien Fleming 型に近似した Lan-DeMets 消費関数を用いて制御することとした。OS-IA2 と PFS の主要解析が同時に実施されなかった場合に PFS の主要解析時に実施する可能性がある OS の追加解析には有意水準 0.01%（両側）を配分することとした。OS における残りの有意水準 4.49%は、OS-IA1、OS-IA2 及び主要解析時に O'Brien Fleming 型に近似した Lan-DeMets 消費関数を用いて制御することとした。 主要評価項目及び主な副次評価項目の多重検定手順  Source: Figure S1, ADRIATIC IA CSR, Module 5.3.5.1. <u>解析対象集団</u> **FAS（Full analysis set）**：FAS は、ランダム化された全ての患者で構成される。全ての有効性解析（PRO を含む）は 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。 **CAS（Combination analysis set）**：D+T 群を含む解析（すなわち D+T 群とプラセボ群の比較及び D+T 群と D 群の比較）では、ランダム化された最初の 600 例（3 群全てを通じて）のみを解析対象とし、全例をランダム化された投与群に含めることとした。CAS は、D+T 群を含む解析で、追跡調査期間、組入れ期間、及び患者数に投与群間の不均衡があることにより生ずるバイアスを排除するために用いることとした。D+T 群とプラセボ群を比較した

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容
	OS の解析では、統計学的有意性を示すために事前に規定した O'Brien Fleming 型の有意水準を下回る検定結果が得られなかったため、D+T 群は盲検性が維持されたままである。したがって、D+T 群の解析を含む CAS のデータは、今回の中間報告には含まれていない。 **SAS（Safety analysis set）**：SAS は、治験薬を 1 回以上投与された全ての患者で構成される。実際に投与された治験薬に基づき安全性データを要約した。 **CSAS（Combination safety analysis set）**：CSAS は、CAS のうち治験薬を 1 回以上投与された全ての患者で構成される。実際に投与された治験薬に基づき安全性データを要約することとした。D+T 群の解析を含む CSAS のデータは、今回の中間報告には含まれていない。 **FPAS（Full PD-L1 analysis set）**：FPAS は、FAS のうち評価可能な PD-L1 データを有する全ての患者で構成される。 **CPAS（Combination PD-L1 analysis set）**：CPAS は、CAS のうち評価可能な PD-L1 データを有する全ての患者で構成される。D+T 群の解析を含む CPAS のデータは、今回の中間報告には含まれていない。 **薬物動態解析対象集団**：治験実施計画書に従って 1 回以上治験薬の投与を受け、投与後のデータが得られ、PK 解析に大きく影響を及ぼすような治験実施計画書の違反又は逸脱が認められない全ての患者を薬物動態解析対象集団に含める。 **ADA 解析対象集団**：SAS のうち、ベースラインの ADA の結果が存在し、ベースライン後に同一治験薬（デュルバルマブ又はトレメリムマブ）の ADA の結果が 1 つ以上存在する全ての患者を ADA 解析対象集団に含める。 デュルバルマブ ADA 解析対象集団は、SAS のうち、ベースラインのデュルバルマブの ADA 結果が存在し、ベースライン後のデュルバルマブの ADA 結果が 1 つ以上存在する全ての患者で構成される。 トレメリムマブ ADA 解析対象集団は、SAS のうち、ベースラインのトレメリムマブの ADA 結果が存在し、ベースライン後のトレメリムマブの ADA 結果が 1 つ以上存在する全ての患者で構成される。D+T の解析は今回の中間報告には含まれていない。 2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）の解析 **PFS** 主要評価項目の PFS の解析（D 群とプラセボ群の比較）は、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による評価を使用した。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。プラセボと比較したデュルバルマブ単剤療法の効果は、層別 Cox 比例ハザードモデル（タイデータ = Efron 法及び STRATA statement に含まれる層別変数）による HR と対応する CI（95%及び［1-調整した有意水準］× 100%）、及びプロファイル尤度法により算出した CI によって推定した。 PFS の感度分析を実施し、評価-時間バイアス、脱落バイアス、及び判定バイアス（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任［分担］医師判定を使用）を評価した。予想される予後因子及び／又は予測因子の間での治療効

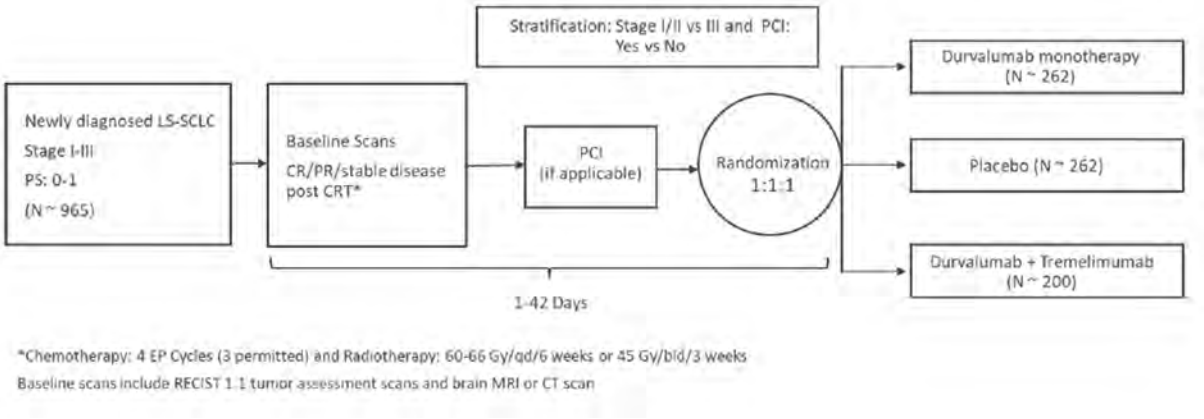
表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容
	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 PFS の部分集団解析を行った。 **OS** OS の主要解析（D 群とプラセボ群の比較）についても、PCI 歴（あり vs なし）で調整した層別ログランク検定を用いて解析した。治療効果を層別 Cox 比例ハザードモデルによる HR と対応する CI（95%及び［1-調整した有意水準］× 100%）によって推定した。 OS の感度分析を実施し、脱落バイアスを評価した。投与群間の OS を比較する非層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、PFS と同様の手法で OS の部分集団解析を行った。 副次評価項目の解析 **PFS18、PFS24、OS24、OS36** Kaplan-Meier 推定値及び CI を用いて投与群間の PFS18 及び PFS24 並びに OS24 及び OS36 を比較した。 **ORR、DoR** ORR は、ベースライン時に測定可能病変が認められた患者における、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定を用いてプログラムにより導出された未確定奏効（確定されている必要はない）及び確定奏効（最初に CR/PR と判定されてから 4 週間以降に奏効が確定されている必要がある）に基づいた。確定 ORR の解析は完全性を確保する目的で実施する。PFS の主要評価項目と同様の層別因子を用いて層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により投与群間の比較を行った。RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師の判定を用いて ORR の解析を繰り返すことにより、感度分析を実施した。Kaplan-Meier 推定値及び CI を用いて DoR を評価した。 **PFS、OS、ORR** FPAS の患者において、PFS の主要／副次解析並びに OS 及び ORR の解析と同様の方法を用いて、BICR 判定による PFS、OS 及び確定 ORR の解析を行った。PD-L1 発現量別の部分集団（TC 又は IC で 1%以上 vs TC 及び IC で 1%未満）における PFS、OS 及び ORR の部分集団解析も同様の方法で実施したが、層別化は行わなかった。 **TTDM** BICR 判定による TTDM は、PFS と同一の方法（層別ログランク検定）を用い、主要評価項目の PFS と同じ共変量で調整した上で投与群間を比較した。RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任（分担）医師の判定を用いて TTDM の感度分析を実施した。 **PFS2** PFS2（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく治験責任［分担］医師判定を使用）は、PFS と同様の方法で層別ログランク検定を用いて投与群間を比較した。治療効果は層別 Cox 比例ハザードモデルによる HR と対応する 95% CI により推定した。 **PRO** PRO については、主な症状（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13）のベースラインからの変化量は反復測定混合モデルを用いて評価した。GHS／QoL／機

表 2　　試験方法の概略（ADRIATIC 試験）

項目	内容
	能改善率（EORTC QLQ-C30 の評価項目）及び症状改善率（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 の評価項目）はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。GHS／QoL／機能悪化までの期間（EORTC QLQ-C30 の評価項目）及び症状悪化までの期間（EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 の評価項目）は、層別ログランク検定を用いて解析した。治療関連症状（PRO-CTCAE 及び重症度に関する患者の全般的印象度［PGIS］）は、要約及び記述統計を用いて提示した。 **PK、ADA** PK 濃度データを要約した。デュルバルマブの ADA が検出された患者数及び割合を要約した。 安全性の解析 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECG、及び WHO/ECOG Performance Status に関する安全性データを適切な記述統計を用いて提示した。安全性データに関して検定を用いた統計解析は実施しなかった。ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 26.1 を用いて有害事象をコードした。有害事象の重症度は CTCAE version 4.03 に基づいて判定した。

図 1　　治験デザイン（ADRIATIC 試験）



BID: twice daily, CR: complete response, CRT: chemoradiation therapy, CT: computed tomography, EP: etoposide and platinum-based chemotherapy, LS-SCLC: limited stage small-cell lung cancer, MRI: magnetic resonance imaging, PCI: Prophylactic cranial irradiation, PR: partial response, PS: performance status, QD: once per day, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Source: Figure 1, ADRIATIC IA CSR, Module 5.3.5.1.

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 試験対象集団

- 全体的にベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、対象集団である、各地域の標準治療に従って適切な根治的 cCRT を受けた LS-SCLC 患者に典型的なものであり、D 群及びプラセボ群間で概ね均衡がとれていた。
    - 対象集団の年齢の中央値は 62.0 歳であり、65 歳以上の患者の割合は 39.2%であった。
    - 男性の割合は 69.1%であった。
    - 対象患者集団から予想されるように、大部分の患者（90.8%）は現喫煙者又は元喫煙者であった。
    - AJCC 病期は、大部分の患者（87.4%）が III 期であった。
    - WHO/ECOG Performance Status が 0 の患者の割合は 48.7%、1 の患者の割合は 51.3%であった。
    - cCRT に関しては、大部分の患者（88.3%）が白金製剤を含む化学療法を 4 サイクル受けており、同時に総線量 60～66 Gy の放射線療法を 1 日 1 回受けていた患者の割合は 66.6%、45 Gy の放射線療法を 1 日 2 回受けていた患者の割合は 27.0%であった。PCI を受けていた患者は約半数（53.8%）であった。前治療の cCRT に対する最良効果は、完全奏効（CR）の患者の割合が 12.3%、部分奏効（PR）の患者の割合は 73.8%であった。
- 本試験における患者の人種の内訳は以下のとおりであった：白人（50.4%）、アジア人（47.5%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（0.8%）、その他（1.3%）。
- FAS における PD-L1 の発現状況（レトロスペクティブな中央検査に基づく）は、TC 及び IC で 1%未満の患者の割合が 28.5%、TC 又は IC で 1%以上の患者の割合が 34.3%であった（37.2%の患者でデータが評価不能であった）。
- 患者の病歴及び併用疾患は総じて対象患者集団に典型的なものであり、投与群間で概ね均衡がとれていた。
- 本試験で患者が投与を受けた併用薬は、本試験の対象患者集団で予測されるものであった。
- DCO 時点で試験を継続中又は生存状況の追跡調査中の患者の割合は D 群で 53.0%、プラセボ群で 41.7%であった。治験薬の投与を中止した理由で最もよく見られたものは、原疾患の悪化（D 群：46.0%、プラセボ群：58.1%）及び有害事象（D 群：16.3%、プラセボ群：10.9%）であった。
- 治験薬投与中止後に抗がん療法を受けた患者の割合は、D 群（36.0%）と比較してプラセボ群（47.7%）の方が多かった。
    - 大部分の患者が治験薬投与中止後の抗がん療法として細胞障害性化学療法を受け（D 群：33.3%、プラセボ群：45.5%）、最もよく使用されたものは白金製剤 2 剤による細胞障害性化学療法であった（D 群：20.5%、プラセボ群：21.1%）。

- 治験薬投与中止後の抗がん療法として免疫療法を受けた患者の割合は、D 群が 8.7%、プラセボ群が 14.7%であった。

- 治験実施計画書からの重要な逸脱は、全体で 14.9%の患者で見られた。これらの逸脱は、本試験全体の実施や試験結果の解釈への影響を示唆するものではなかった。

2.7.6.2.1.2.2 有効性の結果

- 本試験は、予定された PFS-IA と OS-IA1 において、OS と PFS の 2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）を達成した。主な副次評価項目である OS を指標とした D+T 群とプラセボ群の比較については、統計学的有意性を示すための有意水準を下回る検定結果が得られなかった。したがって、D+T 群の盲検性は次の予定された解析まで引き続き維持されたままである。

OS

- デュルバルマブ単剤療法は、プラセボとの比較で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS の延長を示した。
  - プラセボ群と比較した D 群の OS の HR は 0.73（95% CI：0.569～0.928、p = 0.01042）であり、プラセボと比較して死亡リスクが 27%減少した。
  - Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値はプラセボ群と比較して D 群で長く（D 群：55.9 か月、プラセボ群：33.4 か月）、OS 中央値は 22.5 か月延長した。
  - OS24 及び OS36 はプラセボ群と比較して D 群で高く、D 群ではそれぞれ 68.0%及び 56.5%、プラセボ群ではそれぞれ 58.5%及び 47.6%であった。
  - 事前に規定した感度分析の結果は、OS の主要解析を支持するものであった。
  - OS の部分集団解析では、OS に対するデュルバルマブのベネフィットは、事前に規定した層別因子及び部分集団間で概ね一貫していた。
  - PD-L1 発現状況（TC 又は IC で 1%以上 vs TC 及び IC で 1%未満）を問わず、プラセボ群と比較して D 群の患者で OS に対するベネフィットが認められた。

PFS

- デュルバルマブ単剤療法は、プラセボとの比較で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長（RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく BICR 判定による評価）を示した。
  - プラセボ群と比較した D 群の PFS の HR は 0.76（95% CI：0.606～0.950、p = 0.01608）であり、プラセボと比較して、進行又は死亡のリスクが 24%減少した。
  - 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 群で長く（D 群：16.6 か月、プラセボ群：9.2 か月）、PFS 中央値は 7.4 か月延長した。
  - PFS18 及び PFS24 はプラセボ群と比較して D 群で高く、D 群ではそれぞれ 48.8%及び 46.2%、プラセボ群ではそれぞれ 36.1%及び 34.2%であった。
  - 事前に規定した感度分析の結果は、PFS の主要解析を概ね支持するものであったが、プラセボ群と比較して D 群の患者が早期に打ち切られたという結果がいくつか認められた。

- PFS の部分集団解析では、PFS に対するデュルバルマブのベネフィットは、事前に規定した層別因子及び部分集団間で概ね一貫していた。
- PD-L1 発現状況（TC 又は IC で 1%以上 vs TC 及び IC で 1%未満）を問わず、プラセボ群と比較して D 群の患者で PFS に対するベネフィットが認められた。

ORR

- ベースライン時に測定可能病変が認められた患者における ORR（RECIST ガイドライン第 1.1 版を用いた BICR 判定による未確定奏効に基づく）は、D 群が 30.3%、プラセボ群が 32.0%であり、同程度であった（ORR の差：–1.2%、95% CI：–11.0～8.5）。
  - DoR の中央値（RECIST ガイドライン第 1.1 版を用いた BICR 判定による未確定奏効に基づく）は、プラセボ群と比較して D 群で長く、D 群では 33.0 か月、プラセボ群では 27.7 か月であった。

PFS2

- デュルバルマブ単剤療法により、プラセボ群と比較して D 群で PFS2（治験責任［分担］医師判定）の延長が見られた（HR = 0.66、95% CI：0.495～0.880）。
  - Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS2 の中央値は、プラセボ群と比較して D 群で長かった（D 群：未達、プラセボ群： 37.6 か月）。

TTDM

- BICR 判定による TTDM 解析の裏付けに使用された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 判定による TTDM について正式な結論は得られなかった。治験責任（分担）医師の判定による TTDM は完全であり、BICR 判定による TTDM を支持するものであった（HR = 0.79、95% CI：0.611～1.028）。

PROs

- 本試験に組み入れられた LS-SCLC 患者の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。
- PRO 質問票の全体的な遵守率は、最初の 16 週間は 70%を超えており、84 週間を通して 50%を超えていた。
- 要約すると、主な PRO 評価項目において投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。投与期間が長期であったにもかかわらず、デュルバルマブは機能及び症状に対する悪影響を与えなかった。

2.7.6.2.1.2.3 PK 及び免疫原性の結果

- デュルバルマブの血清中濃度はサイクル 5 までに定常状態に達し、予測される曝露の範囲内であった。
- ADRIATIC 試験では、デュルバルマブの ADA 陽性割合及び ADA 発現割合は低かった（それぞれ 6.3%及び 3.4%）。検出された ADA 力価は低値であった。これらの結果は、これまでの臨床試験でデュルバルマブの免疫原性が低かったことと一致する。デュルバル

マブの ADA のうち中和抗体であったのはごく一部であった（ADA が評価可能であった患者の 1%）。ADA は PK 及び安全性に明らかな影響を及ぼさなかった。本試験では有効性への影響は評価できなかった。

2.7.6.2.1.2.4 安全性の結果

- 全体として、LS-SCLC 患者におけるデュルバルマブの安全性データは、cCRT 施行後の患者で確立されたデュルバルマブの安全性プロファイルと一致していた。安全性データから、忍容可能で管理可能な安全性プロファイルが示された。LS-SCLC 患者におけるデュルバルマブの新たな安全性所見は認められなかった。
- 総投与期間の中央値はプラセボ群で 35.9 週であったのに対し、D 群では 40.0 週であった。
- 有害事象の大部分は非重篤であり、重症度は低かった（CTCAE の最大 Grade 1 又は 2）。
    - 両投与群で最もよく見られた有害事象（20%以上）は放射線肺臓炎（D 群：22.9%、プラセボ群：23.4%）であり、これは cCRT 施行後の LS-SCLC 患者で予想されるとおりであった。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（5%超）は、甲状腺機能低下症（D 群：16.0% vs プラセボ群：3.8%、以下同順）、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、これらの事象はデュルバルマブの既知の副作用である。
    - CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は両投与群で同程度（D 群：24.4%、プラセボ群：24.2%）であった。
    - 重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群（24.2%）と比較して、D 群（29.8%）で数値的に高かった。両投与群の重篤な有害事象の大部分は、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。最もよく見られた重篤な有害事象（両投与群の上位 3 件）は、放射線肺臓炎（D 群：5.0%、プラセボ群：2.6%）、肺炎（D 群：4.6%、プラセボ群：3.8%）、及び肺臓炎（D 群：3.1%、プラセボ群：2.3%）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 群で高かった（D 群：16.4%、プラセボ群：10.6%）。最もよく見られた治験薬の投与中止に至った有害事象（両投与群の上位 2 件）は、放射線肺臓炎（D 群：3.8%、プラセボ群：1.9%）及び肺臓炎（D 群：3.1%、プラセボ群：1.1%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 であった有害事象の発現割合は投与群間で均衡がとれていたが（D 群：6.5%、プラセボ群：6.0%）、CTCAE の最大 Grade 2 であった有害事象はプラセボ群と比較して D 群で多かった（D 群：8.0%、プラセボ群：3.4%）。これは、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が D 群で高かった主な原因が、CTCAE の最大 Grade 2 の事象によるものであったことを示している。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は、D 群で 2.7%、プラセボ群で 1.9%であった。いずれの投与群においても大部分の有害事象は治験薬との因果関係はないと判断されたが、2 件の事象がデュルバルマブと関連すると判断された（基本語：肺臓炎［免疫介在性の有害事象と判定］及び脳症）。死亡に至った有害事象の発現に特別な傾向は認められなかった。
- D 群で見られた免疫介在性の有害事象は、デュルバルマブの確立された安全性プロファイルと一致していた。

- 免疫介在性の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：32.1%、プラセボ群：10.2%）。大部分の事象は CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 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 群が 7.3%、プラセボ群が 2.6%であった。
- 最もよく見られた免疫介在性の有害事象（両投与群の上位 2 件）は、甲状腺機能低下に関連する事象（D 群：13.7%、プラセボ群：3.4%）及び肺臓炎に関連する事象（D 群：11.8%、プラセボ群：3.0%）であった。甲状腺機能低下に関連する事象はいずれも CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であり、肺臓炎に関連する事象の大部分は CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であった。
- 全体として、免疫介在性の有害事象のデータは作用機序と整合しており、デュルバルマブの確立された安全性プロファイルと一致していた。

- 肺臓炎又は放射線肺臓炎に関連する事象（グループ化事象）の発現割合は高かったが（D 群：38.2%、プラセボ群：30.2%）、重症度は概ね低かった（CTCAE Grade 1 又は 2）。CTCAE の最大 Grade 3 又は 4 の肺臓炎又は放射線肺臓炎に関連する事象の発現割合は低く、両投与群で同程度であった（D 群：3.1%、プラセボ群：2.6%）。
- いずれの投与群においても血液学検査又は血液生化学検査の検査値の推移に関して、ベースラインからの予期せぬ変化又は傾向は認められなかった。
- バイタルサイン、ECG、及び WHO/ECOG Performance Status について、安全性の懸念を示すデータは認められなかった。

2.7.6.2.1.2.5 結論

ADRIATIC 試験は適切に実施された二重盲検、ランダム化、第 III 相試験である。LS-SCLC 患者にデュルバルマブの地固め療法を行った結果、統計学的に有意かつ臨床的に意義がある OS と PFS の延長を示し、2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）が達成された。また、忍容性は良好で、安全性プロファイルは管理可能であり、デュルバルマブの既知の安全性プロファイルと一致するものであった。

<u>有効性</u>

- ADRIATIC 試験は 2 つの主要評価項目（dual primary endpoints）である OS と PFS を達成した。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 LS-SCLC 患者において、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある OS（HR = 0.73、p = 0.01042）及び PFS（HR = 0.76、p = 0.01608）の延長を示した。
  - OS 及び PFS に対するベネフィットは、事前に規定した各時点の解析（PFS18、PFS24、OS24、及び OS36）及び感度分析によって支持され、事前に規定した部分集団間で概ね一貫していた。
  - OS 及び PFS に対するベネフィットは、ORR、DoR、及び PFS2 のデータによって支持された。

安全性

- 全体として、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、安全性プロファイルは管理可能であった。その安全性プロファイルは cCRT 施行後の肺癌患者で確立されたデュルバルマブ単剤療法の安全性プロファイルと一致していた。
    - 両投与群で最もよく見られた有害事象（20%以上）は放射線肺臓炎（D 群：22.9%、プラセボ群：23.4%）であった。
    - 免疫介在性の有害事象のうち、肺臓炎に関連する事象の発現割合は D 群で 11.8%、プラセボ群で 3.0%であり、大部分は CTCAE の最大 Grade 1 又は 2 であった。
- LS-SCLC 患者を対象としたデュルバルマブ単剤療法において、新たな安全性所見は認められなかった。