

審査報告書

令和7年8月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和6年10月29日、令和6年11月8日¹⁾
[剤形・含量] 1バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の非小細胞肺癌における術前・術後補助療法及び膀胱癌における術前・術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

進展型小細胞肺癌

限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

進行・再発の子宮体癌

¹⁾ ①非小細胞肺癌における術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量、並びに②膀胱癌における術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請が、それぞれ①令和6年10月29日及び②令和6年11月8日に行われた。

膀胱癌における術前・術後補助療法

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和6年11月22日付け
又は令和7年3月27日付けで追加)

[用法及び用量]

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で12回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重30 kg 以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。

〈進展型小細胞肺癌〉

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

〈限局型小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。投与期間は24カ月間までとする。ただし、体重30 kg 以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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

〈治癒切除不能な胆道癌〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

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

〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で8回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和6年11月22日付け
又は令和7年3月27日付けで追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和7年7月3日

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

申請品目

[販売名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] デュルバルマブ（遺伝子組換え）
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和6年10月29日、令和6年11月8日²⁾
[剤形・含量] 1バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

進展型小細胞肺癌

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

膀胱癌における術前・術後補助療法

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

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

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

<切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌>

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

<非小細胞肺癌における術前・術後補助療法>

²⁾ ①NSCLCにおける術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量、並びに②膀胱癌における術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①令和6年10月29日及び②令和6年11月8日に行われた。

術前補助療法として、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1500 mg を3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1500 mg を4週間間隔で12回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<進展型小細胞肺癌>

白金系抗悪性腫瘍剤及びエトポシドとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1500 mg を4週間間隔で60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<切除不能な肝細胞癌>

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

<治癒切除不能な胆道癌>

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

<膀胱癌における術前・術後補助療法>

術前補助療法として、シスプラチンを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1500 mg を3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1500 mg を4週間間隔で8回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7.1 NSCLC における術前・術後補助療法に係る臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料及び機構における審査の概略	5
7.2 膀胱癌における術前・術後補助療法に係る臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料及び機構における審査の概略	32
7.3 臨床試験において認められた有害事象等	57
7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）	58
7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA 試験）	59

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	61
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	61

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

本邦では、本薬は下表の効能・効果で承認されている。

承認年月	本薬の効能・効果
2018年7月	・ 切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法*
2020年8月	・ 進展型小細胞肺癌
2022年12月	・ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 切除不能な肝細胞癌 ・ 治癒切除不能な胆道癌
2024年11月	・ 進行・再発の子宮体癌
2025年3月	・ 限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

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

なお、①NSCLC における術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量、並びに②膀胱癌における術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、申請日（それぞれ①令和6年10月29日及び②令和6年11月8日）は異なるものの同時期になされたことから、本報告書に纏めて記載した。

1.2 開発の経緯等

1.2.1 NSCLC における術前・術後補助療法について

申請者により、NSCLC における術前・術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）が 2018 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、AEGEAN 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 7 月及び 2023 年 11 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 8 月に「IMFINZI, in combination with platinum-containing chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI continued as a single agent as adjuvant treatment after surgery, is indicated for the treatment of adult patients with resectable (tumors \geq 4 cm and/or node positive) non-small cell lung cancer (NSCLC) and no known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations or anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements.」を効能・効果として、EU では 2025 年 3 月に「IMFINZI in combination with platinum-based chemotherapy as neoadjuvant treatment, followed by IMFINZI as monotherapy as adjuvant treatment, is indicated for the treatment of adults with resectable NSCLC at high risk of recurrence and no EGFR mutations or ALK rearrangements.」を効能・効果として承認された。なお、2025 年 5 月時点において、NSCLC における術前・術後補助療法に係る効能・効果にて、29 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、AEGEAN 試験への患者の組入れが 2019 年 3 月から開始された。

今般、AEGEAN 試験を主要な試験成績として、NSCLC における術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

1.2.2 膀胱癌における術前・術後補助療法について

申請者により、膀胱癌における術前・術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（NIAGARA 試験）が 2018 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、NIAGARA 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2024 年 10 月に承認申請が行われ、米国では 2025 年 3 月に「IMFINZI, in combination with gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant treatment, followed by single agent IMFINZI as adjuvant treatment following radical cystectomy, is indicated for the treatment of adult patients with muscle invasive bladder cancer (MIBC).」を効能・効果として承認され、EU では現在審査中である。なお、2025 年 5 月時点において、膀胱癌における術前・術後補助療法に係る効能・効果にて、5 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、NIAGARA 試験への患者の組入れが 2019 年 2 月から開始された。

今般、NIAGARA 試験を主要な試験成績として、膀胱癌における術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する本薬の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、本薬の測定法に関する資料が提出されたが、機構は、初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

「臨床薬理試験に関する資料」として AEGEAN 試験及び NIAGARA 試験成績等が提出されたが、機構は、申請者の説明内容について初回承認時等に評価済みの内容と相違ないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

7.1 NSCLC における術前・術後補助療法に係る臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	AEGEAN試験	III	臨床病期IIA～IIIBの周術期のNSCLC患者	802 ①400 ②402	①術前にChemoとの併用で本薬1,500mgをQ3Wで4回静脈内投与、術後に本薬1,500mgをQ4Wで12回静脈内投与 ②術前にChemoとの併用でプラセボをQ3Wで4回静脈内投与、術後にプラセボをQ4Wで12回静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1.1 評価資料

7.1.1.1 国際共同試験

7.1.1.1.1 国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2：AEGEAN試験＜2018年12月～実施中〔データカットオフ日：2022年1月14日、2022年11月10日及び2024年5月10日〕＞）

臨床病期IIA～IIIBの周術期のNSCLC患者³⁾（目標症例数：800例⁴⁾）を対象に、術前補助療法としてのChemoの併用下で、本薬とプラセボの術前・術後補助療法としての有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む28の国又は地域、183施設で実施された。

用法・用量は、本薬群は、術前補助療法期にChemoとの併用で本薬1,500mgをQ3Wで最大4回静脈内投与し、術後補助療法期に本薬1,500mgをQ4Wで最大12回静脈内投与、プラセボ群は、術前補助療法期にChemoとの併用でプラセボをQ3Wで最大4回静脈内投与し、術後補助療法期にプラセボをQ4Wで最大12回静脈内投与することとされた⁵⁾。また、本薬群及びプラセボ群のいずれも疾患進行、再発又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。Chemoの用法・用量は、表2のとおりとされた。

³⁾ 臨床病期（AJCC/UICC 病期分類（第8版））IIA、IIB、IIIA又はIIIB（T3N2、T4N2）の切除可能な患者が対象とされた。なお、T4の場合は、原発腫瘍の大きさ（7cm超）のみに基づいてT4と判断された場合に限り適格とされた。縦隔リンパ節については、PET及びCT画像が陽性的場合、又はPET及びCT画像が陰性かつ原発腫瘍の大きさが3cm超、中枢腫瘍若しくはPET及びCT画像でN1と判断された場合に病理学的な確定診断が推奨された。

⁴⁾ 主要評価項目の一つとされたRECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるEFSについて、プラセボ群における中央値を33カ月、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を0.67（無作為化から3カ月後までは1、それ以降は0.63）と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付比を1：1、有意水準（両側）0.045、イベント数を371件とした場合、EFSの最終解析における検出力は90%以上であったことから、観察期間等を考慮し、目標症例数はmITT集団740例、ITT集団800例と設定された。もう一つの主要評価項目とされた中央病理検査機関判定によるpCR率について、プラセボ群におけるpCR率を4%、Chemoに対する本薬の上乗せ効果を12%と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付比を1：1、有意水準（両側）0.005、mITT集団の症例数を740例とした場合、pCR率の最終解析における検出力は90%以上であった。

⁵⁾ 手術は術前補助療法期の治験薬の最終投与後40日以内に実施することとされ、術後、切除断端に腫瘍遺残等が認められた場合には、実施医療機関の判断で術後放射線療法の実施が許容された。また、本薬又はプラセボによる術後補助療法は術後10週間以内に開始することとされ、術後放射線療法を実施する場合は、術後8週間以内に放射線療法を開始し、術後補助療法は放射線療法の終了後3週間以内に開始することとされた。

表 2 Chemo の用法・用量

	用法・用量
SQ-NSCLC 患者	
CBDCA/PTX	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量及び PTX 200 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
CDDP/GEM ^{*1}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² を第 1 日目並びに GEM 1,250 mg/m ² (日本では 1,000 mg/m ²) を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
CBDCA/GEM ^{*2}	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量を第 1 日目並びに GEM 1,250 mg/m ² (日本では 1,000 mg/m ²) を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
NSQ-NSCLC 患者	
CDDP/PEM ^{*1}	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 及び PEM 500 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与
CBDCA/PEM	3 週間を 1 サイクルとして、CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量及び PEM 500 mg/m ² を第 1 日目に静脈内投与

*1 : CDDP に対して忍容性が不良な場合、CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量に変更可能とされた、*2 : 併発疾患がある患者又は CDDP に忍容性がないと治験責任医師が判断した患者に対して選択可能とされた

AEGEAN 試験の試験計画の主な変更経緯は、以下のとおりであった。

① 主要評価項目 :

試験開始時点 (治験実施計画書第 2.0 版 (2018 年 12 月 4 日付け)) において、AEGEAN 試験の主要評価項目は中央病理検査機関判定による MPR 率⁶⁾ であったが、FDA による助言を踏まえ、治験実施計画書第 3.0 版 (2019 年 11 月 26 日付け) において、BICR 判定による EFS⁷⁾ が主要評価項目として追加され、それに伴い ITT 集団の目標症例数が 300 例から 800 例に変更された。さらに、術前補助療法として Chemo に抗 PD-1 抗体薬又は抗 PD-L1 抗体薬を併用することにより pCR 率⁸⁾ が増加する旨が報告されたこと (Lancet Oncol 2020; 21: 786-95、Lancet Oncol 2020; 21: 1413-22) 及び FDA による助言を踏まえ、治験実施計画書第 4.0 版 (2021 年 4 月 15 日付け) において、pCR 率が副次評価項目から主要評価項目に変更され、MPR 率は主要評価項目から副次評価項目に変更された。上記の改訂を経て、主要評価項目は中央病理検査機関判定による pCR 率及び BICR 判定による EFS が設定され、いずれか一方で統計学的に有意な差が認められた場合に、本薬の有効性が示されたと判断することとされた。

② 解析対象集団 :

試験開始時点 (治験実施計画書第 2.0 版 (2018 年 12 月 4 日付け)) では、AEGEAN 試験に登録され無作為化される患者のうち、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者の割合は約 20% までとされていたが、試験開始後に、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした臨床試験のメタアナリシスの結果 (Medicine (Baltimore) 2018; 97: e11936、Oncoimmunology 2018; 7: e1457600) から、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者に対する免疫チェックポイント阻害剤

⁶⁾ 根治手術により切除された肺組織検体において、残存腫瘍細胞が 10% 以下である患者の割合と定義された。

⁷⁾ 無作為化割付けされた日から①RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行、②あらゆる理由による死亡、③手術不能と判断された疾患進行、又は④手術を完了できなかった疾患進行のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打切りとすることとされた。

- ・イベントが認められなかった患者は、最終評価日
- ・イベントが認められたものの、手術施行日から 2 回以上連続して画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が 2 回以上連続して実施されなかった時点より前の最終評価日
- ・ベースライン時点又はベースライン後の評価が行われていない患者は、手術施行日より前に死亡した場合を除き、無作為化された日

⁸⁾ 根治手術により切除された肺及びリンパ節を含むすべての組織検体において、腫瘍細胞が認められない患者の割合と定義された。

の有効性は限定的であることが示唆されたこと、及び *EGFR* 遺伝子変異陽性の NSCLC に対する術後補助療法として分子標的薬の有効性が示されたこと (N Engl J Med 2020; 383: 1711-23) を考慮し、*EGFR* 遺伝子変異陽性の患者及び *ALK* 融合遺伝子陽性の患者の登録は行わないことに変更された (治験実施計画書第 4.0 版 (2021 年 4 月 15 日付け))。当該変更に伴い、有効性の解析対象集団は ITT 集団から *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を除外した集団 (mITT 集団) に変更され、治験実施計画書第 4.0 版の改訂前に無作為化された *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は mITT 集団から除外することとされた。

複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、主要評価項目とされた pCR 率及び BICR 判定による EFS にそれぞれ有意水準 (両側) 0.005 及び 0.045 を割り当てた上で、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された (図 1)。

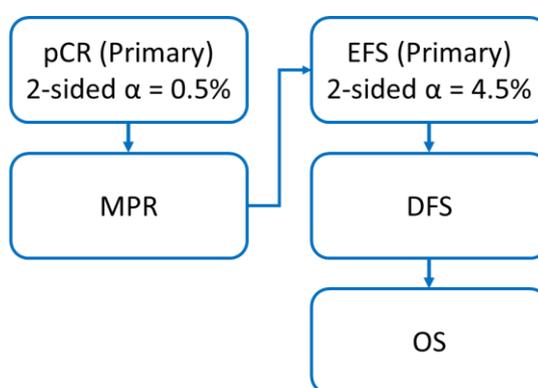


図 1 AEGEAN 試験における検定手順

主要評価項目とされた pCR 率及び BICR 判定による EFS について、以下の時点で解析を実施することとされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

- pCR 率の中間解析：ITT 集団として約 800 例が無作為化された後、mITT 集団のうち約 400 例が約 7 カ月の追跡を受け、中央病理検査機関による pCR 評価を完了した時点
- pCR 率の最終解析：EFS の 1 回目の中間解析時点。ただし、ITT 集団の全例 (手術を実施しない患者を含む) が中央病理検査機関による pCR 評価を完了する前に EFS の 1 回目中間解析時点に到達した場合、EFS の 1 回目の中間解析とは別の時点で実施する。
- EFS の中間解析：mITT 集団において約 224 及び 296 件の EFS イベントが発生した時点
- EFS の最終解析：mITT 集団において約 371 件の EFS イベントが発生した時点

AEGEAN 試験に登録され無作為化⁹⁾された 802 例 (本薬群 400 例、プラセボ群 402 例) が ITT 集団とされ、うち治験実施計画書第 4.0 版までに登録された *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の 62 例を除く 740 例 (本薬群 366 例、プラセボ群 374 例) が mITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 30 例、プラセボ群 34 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬の投与を 1 回

⁹⁾ 臨床病期 (Ⅱ期、Ⅲ期) 及び PD-L1 発現状況 (TC<1%、TC≥1%) を層別因子として、本薬群及びプラセボ群に 1 : 1 の割付比で無作為化された。

以上受けた 799 例（本薬群 401 例¹⁰⁾、プラセボ群 398 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 37 例、プラセボ群 41 例）。

有効性について、主要評価項目の一つとされた中央病理検査機関判定による pCR 率の中間解析結果（2022 年 1 月 14 日データカットオフ）は表 3 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差が認められた。

表 3 pCR 率の中間解析結果（中央病理検査機関判定、mITT 集団、2022 年 1 月 14 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	196	206
pCR 例数	35	10
pCR 率 [95%CI] (%)	17.86 [12.76, 23.95]	4.85 [2.35, 8.75]
pCR 率の群間差 [95%CI] (%)	13.03 [7.11, 19.52] *1	
p 値 (両側) *2	0.000036	

*1：有意水準に対応した 99.9918%CI は [0.68, 26.85]、*2：臨床病期（Ⅱ期、Ⅲ期）及び PD-L1 発現状況（TC<1%、TC≥1%）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準（両側）0.000082

また、もう一つの主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による EFS の 1 回目の中間解析結果（2022 年 11 月 10 日データカットオフ）は表 4 及び図 2 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められた。

表 4 EFS の 1 回目の中間解析結果（BICR 判定、mITT 集団、2022 年 11 月 10 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	366	374
イベント数 (%)	98 (26.8)	138 (36.9)
中央値 [95%CI] (月)	— [31.9, —]	25.9 [18.9, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.53, 0.88] *2	
p 値 (両側) *3	0.003902	

—：推定不能、*1：臨床病期（Ⅱ期、Ⅲ期）及び PD-L1 発現状況（TC<1%、TC≥1%）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 99.0101%CI は [0.48, 0.96]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.009899

¹⁰⁾ プラセボ群に割り付けられたものの、術後補助療法の最初のサイクルにおいて誤って本薬が 1 回投与された 1 例が、安全性解析対象集団では本薬群として取り扱われた。

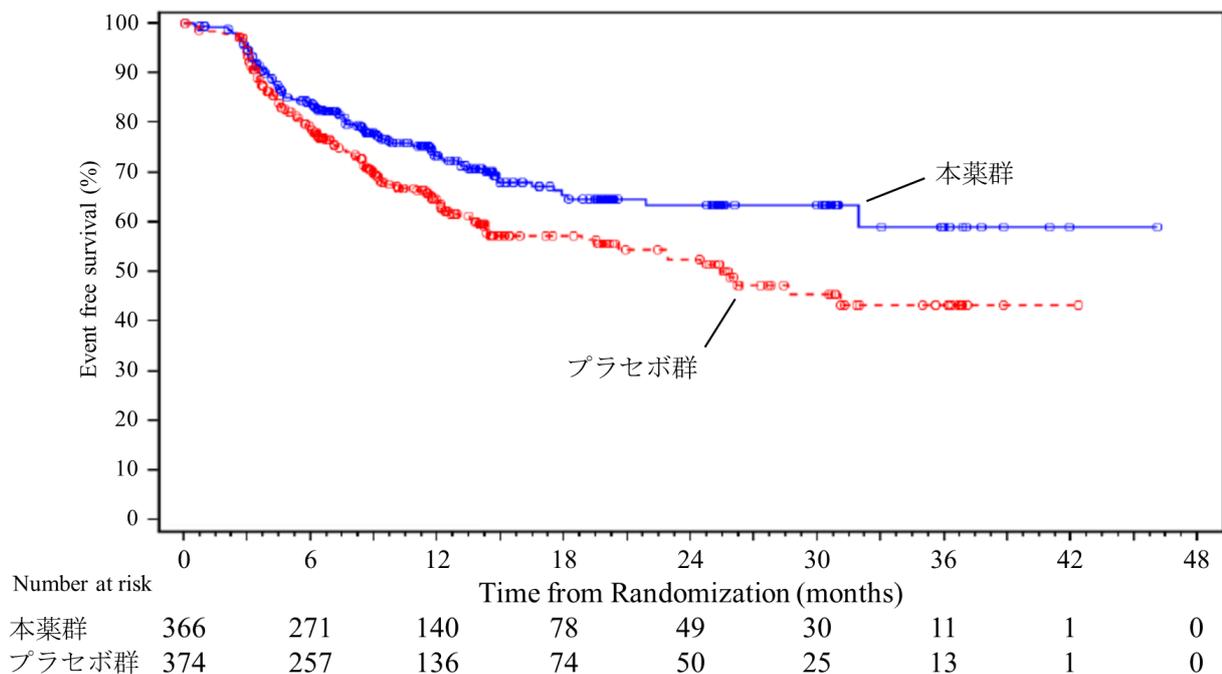


図2 EFSの1回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、mITT集団、2022年11月10日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、本薬群35/401例(8.7%)、プラセボ群22/398例(5.5%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は、本薬群3例、プラセボ群2例)。疾患進行による死亡例(本薬群15例、プラセボ群11例)を除く患者の死因は、本薬群でCOVID-19肺炎3例、COVID-19、肺炎及び敗血症各2例、大動脈瘤破裂、COVID-19肺炎/急性呼吸不全、自殺既遂、食欲減退、間質性肺疾患、心筋炎、誤嚥性肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、敗血症性ショック及び敗血症性ショック/気管支胸膜瘻/肺炎各1例であり、プラセボ群で肺炎2例、急性呼吸不全、COVID-19肺炎、心不全、穿孔性十二指腸潰瘍/敗血症性ショック、感染性胸水、心筋虚血、処置後肺炎、くも膜下出血及び重複感染各1例であった。このうち本薬群の心筋炎、肺臓炎、間質性肺疾患及び食欲減退各1例、プラセボ群の肺炎及び重複感染各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人患者における死因は、疾患進行による死亡例(本薬群0例、プラセボ群1例)を除いて、本薬群で自殺既遂、誤嚥性肺炎及び肺臓炎各1例、プラセボ群で心不全1例であり、このうち本薬群の肺臓炎1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.R 機構における審査の概略

7.1.R.1 審査方針について

機構は、臨床病期IIA～IIIBの周術期のNSCLC患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性については、AEGEAN試験の結果に基づき評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について(令和3年12月10日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「国際共同治験の計画及び

デザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、AEGEAN試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.1.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期のNSCLC患者に対する術前・術後補助療法として、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.1.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、AEGEAN試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、AEGEAN試験における対照群では、術前補助療法期にChemo(SQ-NSCLC患者に対してCBDCA/PTX、CDDP/GEM又はCBDCA/GEM、NSQ-NSCLC患者に対してCDDP/PEM又はCBDCA/PEM)との併用でプラセボを投与、術後補助療法期にプラセボを投与することとした。

- AEGEAN試験計画時点におけるNCCNガイドライン(NSCLC)(v.4.2018)において、NSCLC患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法の有効性がメタアナリシスにより示された旨の報告(Lancet 2014; 383: 1561-71)等に基づき、臨床病期Ⅱ～ⅢBのNSCLC患者に対してCBDCA/PTX、CDDP/GEM、CBDCA/GEM、CDDP/PEM、CBDCA/PEM¹¹⁾等による術前補助療法が治療選択肢とされていたこと
- AEGEAN試験計画時点におけるESMOガイドライン(2017年版)において臨床病期ⅢA～ⅢBのNSCLC患者に対する周術期治療として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法が治療選択肢の一つとされていたこと
- AEGEAN試験計画時点における国内診療ガイドライン(肺癌)(2018年版)において臨床病期ⅢA又はⅢB(T3N2、T4N2)の切除可能なNSCLC患者に対する周術期治療として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法が治療選択肢の一つとされていたこと
- 術前補助療法を実施したNSCLC患者に対して、推奨される術後補助療法はなかったこと

なお、国内診療ガイドライン(肺癌)(2018年版)において、臨床病期Ⅰ～ⅡのNSCLC患者に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法はエビデンスが十分でないことから推奨されていなかったものの、前述のNSCLC患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む術前補助療法に関するメタアナリシス(Lancet 2014; 383: 1561-71)等において、臨床病期Ⅱを含むNSCLC患者に対しても術前補助療法は利益をもたらすと報告されていることを踏まえると、臨床病期ⅡA～ⅢBのNSCLC患者を対象とするAEGEAN試験の対照群としてChemoによる術前補助療法を設定したことは適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、AEGEAN試験における主要評価項目として、①pCR率及び②EFSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

¹¹⁾ CDDP/PEM及びCBDCA/PEMはNSQ-NSCLC患者に対する治療選択肢とされていた。

- ① NSCLC 患者に対する術前補助療法として白金系抗悪性腫瘍剤に加えて抗 PD-1 抗体薬又は抗 PD-L1 抗体薬を投与すると pCR 率が増加する旨が報告されていたこと (Lancet Oncol 2020; 21: 786-95、Lancet Oncol 2020; 21: 1413-22)、及び術前補助療法において白金系抗悪性腫瘍剤と抗 PD-1 抗体薬との併用投与により pCR が得られた NSCLC 患者では、pCR が得られなかった患者と比較して、より長期の生存が認められる旨が報告されていたこと (N Engl J Med 2022; 386: 1973-85)
- ② 周術期の NSCLC 患者において、根治手術不能となる疾患進行が認められた場合又は遠隔再発が認められた場合には根治が期待できなくなること、並びに増悪又は再発までの期間の延長は患者の身体機能及び生活の質の維持につながることから、AEGEAN 試験で定義された EFS が延長することには臨床的意義があると考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NSCLC 患者に対する周術期治療は延命を期待して施行されるものであることから、AEGEAN 試験の対象患者における本薬の有効性を評価する指標としては OS が重要と考えるものの、当該患者における EFS の延長に一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。一方、周術期の NSCLC 患者において pCR と OS との関連は現時点で明らかでないこと、及び本薬が術前補助療法に加え術後補助療法としても投与されることを踏まえると、pCR 率の結果に基づき NSCLC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性を評価することは困難と考える。

以上より、NSCLC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性については、AEGEAN 試験において主要評価項目の一つとされた EFS の結果に加えて、副次評価項目とされた OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

7.1.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、AEGEAN 試験の対象患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

AEGEAN 試験の mITT 集団において、主要評価項目の一つとされた BICR 判定による EFS について、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められた。

AEGEAN 試験では、試験開始後の治験実施計画書第 4.0 版 (2021 年 4 月 15 日付け) において、EGFR 遺伝子変異陽性の患者及び ALK 融合遺伝子陽性の患者の登録は行わない旨、並びに有効性の解析対象集団を ITT 集団から mITT 集団に変更する旨の改訂が行われている (7.1.1.1.1 参照)。EGFR 遺伝子変異及び ALK 融合遺伝子は無作為化の層別因子に設定されていなかったものの、mITT 集団における患者背景因子の分布に投与群間で不均衡は認められなかった¹²⁾。また、主要評価項目の一つとされた BICR 判定による EFS の解析結果 (2022 年 11 月 10 日データカットオフ) について、ITT 集団におけるハザード比

¹²⁾ 患者の各背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの % (例数) は以下のとおりであった。
 年齢 (歳) : 本薬群 65.0 (30, 88)、プラセボ群 65.0 (39, 85)、体重 (kg) : 本薬群 70.0 (39.0, 152.0)、プラセボ群 70.0 (35.0, 182.0)、性別 : 本薬群 男性 68.9% (252 例)、女性 31.1% (114 例)、プラセボ群 男性 74.3% (278 例)、女性 25.7% (96 例)、人種 : 本薬群 白人 56.3% (206 例)、アジア人 39.1% (143 例)、アメリカンインディアン又はアラスカンネイティブ 1.6% (6 例)、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1.1% (4 例)、その他 1.9% (7 例)、プラセボ群 白人 51.1% (191 例)、アジア人 43.9% (164 例)、アメリカンインディアン又はアラスカンネイティブ 1.1% (4 例)、黒人又はアフリカ系アメリカ人 0.8% (3 例)、その他 3.2% (12 例)、臨床病期 : 本薬群 II A 4.9% (18 例)、II B 23.5% (86 例)、III A 47.3% (173 例)、III B 24.0% (88 例)、プラセボ群 II A 6.4% (24 例)、II B 23.0% (86 例)、III A 44.1% (165 例)、III B 26.2% (98 例)、PD-L1 発現状況 : 本薬群 TC < 1% 33.3% (122 例)、TC ≥ 1% 66.7% (244 例)、プラセボ群 TC < 1% 33.4% (125 例)、TC ≥ 1% 66.6% (249 例)

[95%CI] は 0.69 [0.54, 0.88] であり、mITT 集団 (表 4) と ITT 集団との間で明確な差異は認められなかった。

また、術前補助療法期において本薬又はプラセボと併用された Chemo (①CBDCA/PTX、②CDDP/GEM、③CBDCA/GEM、④CDDP/PEM、⑤CBDCA/PEM) 別の部分集団におけるプラセボ群に対する本薬群の EFS の結果は表 5 のとおりであり、いずれの集団においても本薬の有効性が期待できる結果であった。

表 5 術前補助療法期において本薬又はプラセボと併用された Chemo 別の EFS の中間解析結果 (BICR 判定、mITT 集団、2022 年 11 月 10 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
CBDCA/PTX	本薬群	120	43 (35.8)	— [23.8, —]	0.72 [0.49, 1.06]
	プラセボ群	142	64 (45.1)	20.6 [11.8, —]	
CDDP/GEM	本薬群	46	11 (23.9)	— [34.1, —]	0.51 [0.24, 1.06]
	プラセボ群	46	19 (41.3)	45.0 [11.0, —]	
CBDCA/GEM	本薬群	9	3 (33.3)	— [2.2, —]	—
	プラセボ群	8	2 (25.0)	— [8.4, —]	
CDDP/PEM	本薬群	54	17 (31.5)	— [33.2, —]	0.63 [0.33, 1.17]
	プラセボ群	50	23 (46.0)	— [11.7, —]	
CBDCA/PEM	本薬群	137	50 (36.5)	— [30.8, —]	0.76 [0.52, 1.11]
	プラセボ群	128	57 (44.5)	26.2 [22.9, —]	

— : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

また、副次評価項目とされた OS の 2 回目の中間解析 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6 OS の 2 回目の中間解析結果 (mITT 集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	366	374
イベント数 (%)	121 (33.1)	140 (37.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	53.2 [44.3, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.89 [0.70, 1.14]	

— : 推定不能、* : 臨床病期 (Ⅱ期、Ⅲ期) 及び PD-L1 発現状況 (TC<1%、TC≥1%) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

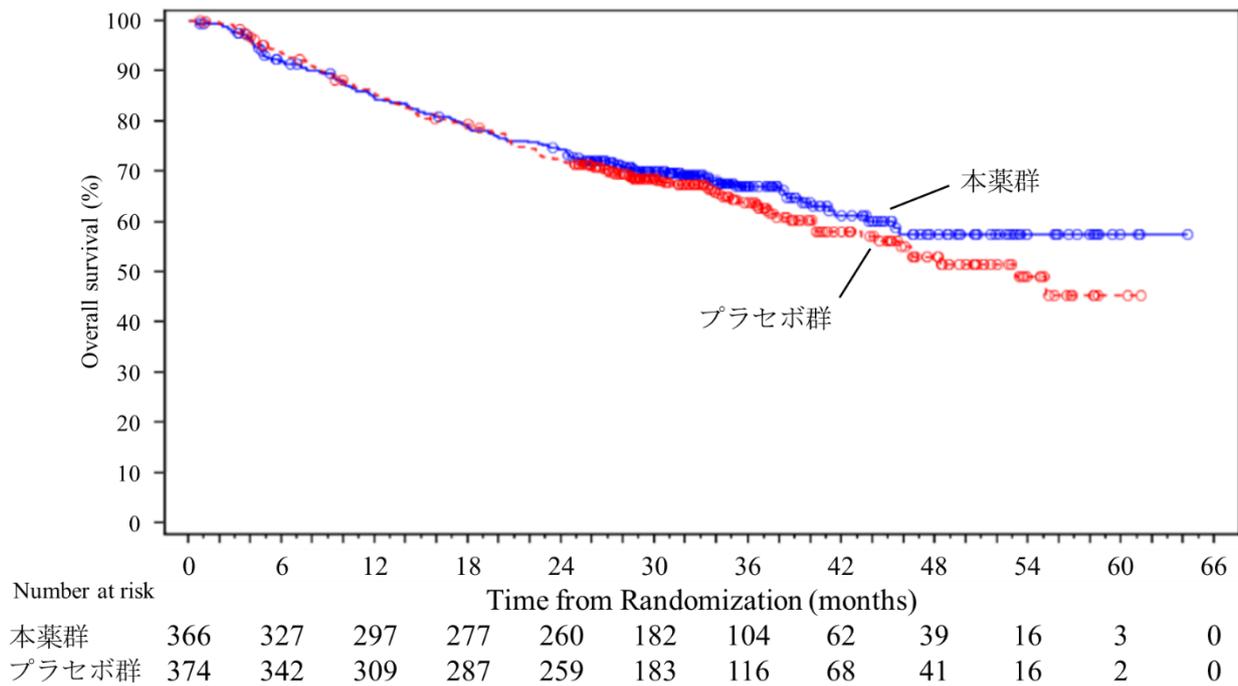


図3 OSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(mITT集団、2024年5月10日データカットオフ)

加えて、AEGEAN試験の日本人集団におけるEFSの1回目の中間解析(2022年11月10日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7及び図4のとおりであった。

表7 日本人集団におけるEFSの1回目の中間解析結果
(BICR判定、mITT集団、2022年11月10日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	30	34
イベント数 (%)	8 (26.7)	12 (35.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [18.2, -]	- [13.6, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.62 [0.24, 1.50]	

- : 推定不能、* : 非層別Cox比例ハザードモデル

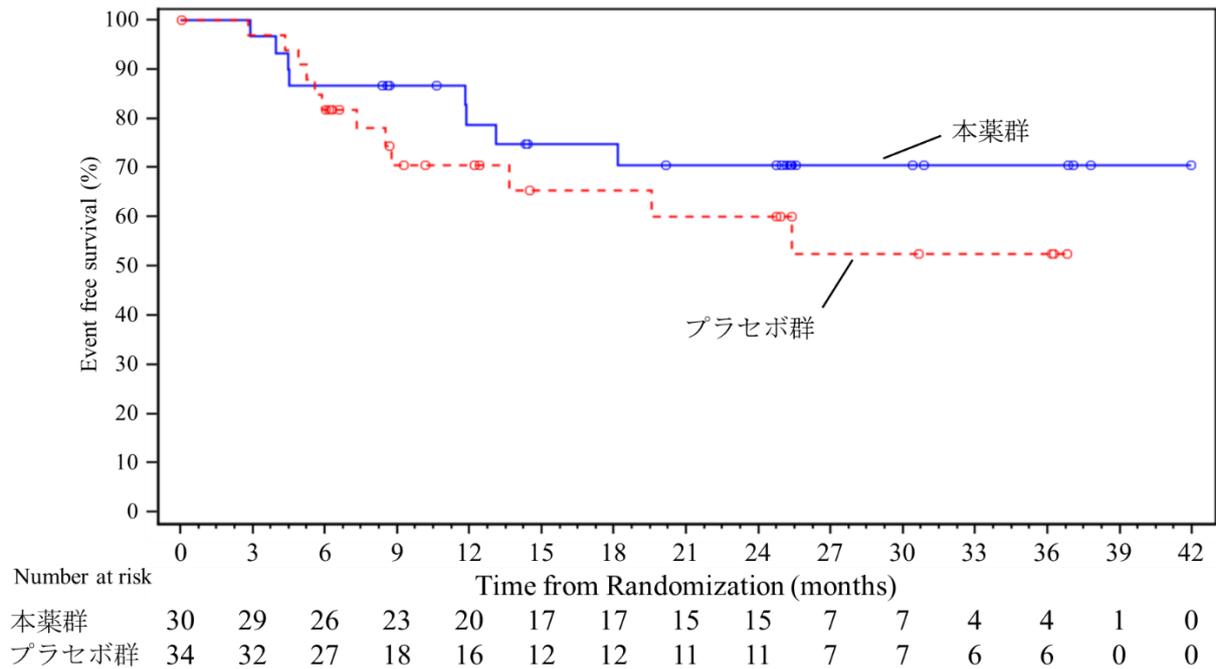


図4 日本人集団における EFS の1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、mITT 集団、2022 年 11 月 10 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

AEGEAN 試験において、*EGFR* 遺伝子変異及び *ALK* 融合遺伝子の有無は無作為化の層別因子ではなかったことを踏まえると、治験実施計画書第 4.0 版の改訂前までに登録された *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者を除外した mITT 集団において本薬群とプラセボ群との比較可能性が担保されているとは言い難く、AEGEAN 試験の mITT 集団における本薬群とプラセボ群との比較結果のみに基づき評価することには限界があると考えられる。しかしながら、下記の理由から、臨床病期 II A～III B の周術期の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- AEGEAN 試験の主要評価項目の一つとされた EFS について、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的に有意な延長が認められ、得られた効果の大きさに臨床的に意義があると考えられたことに加え、mITT 集団と ITT 集団との間で結果に明確に異なる傾向は認められなかったこと
- 副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群において短縮する傾向は認められなかったこと
- AEGEAN 試験において検討された日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果に基づき日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと等を踏まえると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

7.1.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期のNSCLC患者に対する術前・術後補助療法としての本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象¹³⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期のNSCLC患者に対する術前・術後補助療法においても本薬は忍容可能と判断した。

7.1.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、AEGEAN試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

AEGEAN試験の併合期¹⁴⁾における安全性の概要は、表8のとおりであった。

	例数（%）	
	本薬群 401例	プラセボ群 398例
全有害事象	387 (96.5)	379 (95.2)
Grade 3以上の有害事象	198 (49.4)	187 (47.0)
死亡に至った有害事象	23 (5.7)	15 (3.8)
重篤な有害事象	157 (39.2)	126 (31.7)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	78 (19.5)	39 (9.8)
本薬又はプラセボ	51 (12.7)	25 (6.3)
いずれかの化学療法 ^{*2}	48 (12.0)	30 (7.5)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	171 (42.6)	130 (32.7)
本薬又はプラセボ	166 (41.4)	118 (29.6)
いずれかの化学療法 ^{*2}	109 (27.2)	96 (24.1)
減量に至った有害事象 ^{*3}	68 (17.0)	52 (13.1)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CBDCA、CDDP、PTX、GEM又はPEM、*3：CBDCA、CDDP、PTX、GEM又はPEMのいずれかの減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

AEGEAN試験の併合期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表9のとおりであった。なお、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹³⁾ ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、膵炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎、赤芽球癆、化学療法併用時の発熱性好中球減少症等（「令和7年2月17日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注120 mg、同点滴静注500 mg」等参照）

¹⁴⁾ 治験薬の初回投与日から最終投与日若しくは手術日のいずれか遅い方の90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計された。

表 9 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(AEGEAN 試験の併合期、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 401 例	プラセボ群 398 例
全 Grade の有害事象*1		
発疹	63 (15.7)	33 (8.3)
そう痒症	51 (12.7)	26 (6.5)
甲状腺機能低下症	47 (11.7)	12 (3.0)
本薬又はプラセボの休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	22 (5.5)	7 (1.8)
いずれかの化学療法*3 の休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	22 (5.5)	9 (2.3)
貧血	16 (4.0)	6 (1.5)
いずれかの化学療法*3 の減量に至った有害事象*2		
貧血	13 (3.2)	2 (0.5)

*1：本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2：本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象、

*3：CBDCA、CDDP、PTX、GEM 又は PEM

AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期¹⁵⁾における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要 (AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 401 例	プラセボ群 398 例
全有害事象	372 (92.8)	370 (93.0)
Grade 3 以上の有害事象	171 (42.6)	175 (44.0)
死亡に至った有害事象	19 (4.7)	13 (3.3)
重篤な有害事象	124 (30.9)	107 (26.9)
投与中止に至った有害事象*1	56 (14.0)	32 (8.0)
本薬又はプラセボ	28 (7.0)	17 (4.3)
いずれかの化学療法*2	48 (12.0)	30 (7.5)
休薬に至った有害事象*1	119 (29.7)	100 (25.1)
本薬又はプラセボ	113 (28.2)	87 (21.9)
いずれかの化学療法*2	109 (27.2)	96 (24.1)
減量に至った有害事象*3	68 (17.0)	52 (13.1)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CBDCA、CDDP、PTX、GEM 又は PEM、*3：CBDCA、CDDP、PTX、GEM 又は PEM のいずれかの減量に至った有害事象 (本薬の減量は不可とされた)

AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 11 のとおりであった。なお、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 5%以上高かった有害事象は認められなかった。また、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁵⁾ 術後補助療法が実施された患者では治験薬の初回投与日から手術日の 90 日後又は術後補助療法の初回投与前日のいずれか早い方までに発現した事象、術後補助療法が実施されなかった患者では治験薬の初回投与日から手術日の 90 日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計された。

表 11 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 401 例	プラセボ群 398 例
本薬又はプラセボの休薬に至った有害事象 ^{*1}		
好中球数減少	22 (5.5)	7 (1.8)
いずれかの化学療法 ^{*2} の休薬に至った有害事象 ^{*1}		
好中球数減少	22 (5.5)	9 (2.3)
貧血	16 (4.0)	6 (1.5)
いずれかの化学療法 ^{*2} の減量に至った有害事象 ^{*1}		
貧血	13 (3.2)	2 (0.5)

*1：本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象、*2：CBDCA、CDDP、PTX、GEM 又は PEM

AEGEAN 試験の術後補助療法期¹⁶⁾における安全性の概要は、表 12 のとおりであった。

表 12 安全性の概要 (AEGEAN 試験の術後補助療法期、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 266 例	プラセボ群 254 例
全有害事象	224 (84.2)	195 (76.8)
Grade 3 以上の有害事象	45 (16.9)	29 (11.4)
死亡に至った有害事象	4 (1.5)	2 (0.8)
重篤な有害事象	41 (15.4)	26 (10.2)
投与中止に至った有害事象	26 (9.8)	10 (3.9)
休薬に至った有害事象	70 (26.3)	48 (18.9)

AEGEAN 試験の術後補助療法期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 13 のとおりであった。なお、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 13 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(AEGEAN 試験の術後補助療法期、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 26.1)	例数 (%)	
	本薬群 266 例	プラセボ群 254 例
全 Grade の有害事象*		
甲状腺機能低下症	32 (12.0)	6 (2.4)
発疹	26 (9.8)	3 (1.2)

*：本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象

また、申請者は、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、(i) AEGEAN 試験の術前補助療法と同様に、本薬と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与により実施された臨床試験と AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期の安全性プロファイルの差異、及び(ii) AEGEAN 試験の術後補助療法と同様に、本薬単独投与により実施された臨床試験と AEGEAN 試験の術後補助療法期の安全性プロファイルの差異について、それぞれ以下のように説明している。

(i) 術前補助療法/手術期

¹⁶⁾ 術後補助療法の初回投与日から最終投与日の 90 日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計された。

下記①～④の臨床試験における本薬と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与時の有害事象の発現状況を比較した結果は、表 14 のとおりであった。

- ① AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期¹⁵⁾ (2024 年 5 月 10 日データカットオフ)
- ② 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (POSEIDON 試験、2021 年 3 月 12 日データカットオフ)
- ③ 化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (TOPAZ-1 試験、2022 年 2 月 25 日データカットオフ)
- ④ 化学療法歴のない進行・再発の子宮体癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (DUO-E 試験、2023 年 4 月 12 日データカットオフ)

表 14 上記①～④の臨床試験の安全性の概要

	例数 (%)			
	AEGEAN 試験 401 例	POSEIDON 試験*1 334 例	TOPAZ-1 試験 338 例	DUO-E 試験*2 473 例
全有害事象	372 (92.8)	315 (94.3)	336 (99.4)	467 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	171 (42.6)	178 (53.3)	252 (74.6)	241 (51.0)
死亡に至った有害事象	19 (4.7)	23 (6.9)	11 (3.3)	6 (1.3)
重篤な有害事象	124 (30.9)	89 (26.6)	139 (41.1)	112 (23.7)
本薬の投与中止に至った有害事象	28 (7.0)	19 (5.7)	17 (5.0)	24 (5.1)
本薬の休薬に至った有害事象	113 (28.2)	132 (39.5)	109 (32.2)	184 (38.9)

*1：本薬と Chemo との併用投与群、*2：本薬、Chemo 及びオラパリブの併用投与群と本薬と Chemo との併用投与群の統合

本薬と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与により実施されたいずれの臨床試験と比較しても、AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期で発現割合が 5%以上高かった有害事象は、処置による疼痛 (AEGEAN 試験：41 例 (10.2%)、POSEIDON 試験：0 例、TOPAZ-1 試験：1 例 (0.3%)、DUO-E 試験：3 例 (0.6%)) であった。なお、発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

(ii) 術後補助療法期

下記①～③の臨床試験における本薬単独投与時の有害事象の発現状況を比較した結果は、表 15 のとおりであった。

- ① AEGEAN 試験の術後補助療法期¹⁶⁾ (2024 年 5 月 10 日データカットオフ)
- ② 切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PACIFIC 試験、2018 年 3 月 22 日データカットオフ)
- ③ 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (HIMALAYA 試験、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

表 15 上記①～③の臨床試験の安全性の概要

	例数 (%)		
	AEGEAN 試験 266 例	PACIFIC 試験 475 例	HIMALAYA 試験 388 例
全有害事象	224 (84.2)	460 (96.8)	345 (88.9)
Grade 3 以上の有害事象	45 (16.9)	166 (34.9)	158 (40.7)
死亡に至った有害事象	4 (1.5)	21 (4.4)	26 (6.7)
重篤な有害事象	41 (15.4)	138 (29.1)	115 (29.6)
本薬の投与中止に至った有害事象	26 (9.8)	73 (15.4)	32 (8.2)
本薬の休薬に至った有害事象	70 (26.3)	198 (41.7)	93 (24.0)

本薬単独投与により実施されたいずれの臨床試験と比較しても、AEGEAN 試験の術後補助療法期で発現割合が 5%以上高かった全 Grade の有害事象及び発現割合が 2%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象はいずれも COVID-19 (全 Grade の有害事象 AEGEAN 試験：34 例 (12.8%)、PACIFIC 試験：0 例、HIMALAYA 試験：1 例 (0.3%)、本薬の休薬に至った有害事象 AEGEAN 試験：12 例 (4.5%)、PACIFIC 試験：0 例、HIMALAYA 試験：1 例 (0.3%)) であった。なお、発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期及び術後補助療法期において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。また、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験と AEGEAN 試験における有害事象の発現状況の比較において、AEGEAN 試験で発現割合が高い有害事象が認められたものの、重篤な有害事象等の発現割合に明確な差異は認められなかった。

以上より、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、臨床病期 II A～III B の周術期の NSCLC 患者に対する術前・術後補助療法においても本薬は忍容可能と判断した。

7.1.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、AEGEAN 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

AEGEAN 試験の併合期¹⁴⁾における本薬群での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 16 のとおりであった。

表 16 国内外の安全性の概要 (AEGEAN 試験の併合期の本薬群、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 37 例	外国人患者 364 例
全有害事象	37 (100)	350 (96.2)
Grade 3 以上の有害事象	25 (67.6)	173 (47.5)
死亡に至った有害事象	2 (5.4)	21 (5.8)
重篤な有害事象	17 (45.9)	140 (38.5)
投与中止に至った有害事象*1	8 (21.6)	70 (19.2)
本薬	7 (18.9)	44 (12.1)
いずれかの化学療法*2	6 (16.2)	42 (11.5)
休薬に至った有害事象*1	19 (51.4)	152 (41.8)
本薬	18 (48.6)	148 (40.7)
いずれかの化学療法*2	11 (29.7)	98 (26.9)
減量に至った有害事象*3	8 (21.6)	60 (16.5)

*1 : いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2 : CBDCA、CDDP、PTX、GEM 又は PEM、*3 : CBDCA、CDDP、PTX、GEM 又は PEM のいずれかの減量に至った有害事象 (本薬の減量は不可とされた)

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 17 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 17 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(AEGEAN 試験の併合期の本薬群、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 37 例	外国人患者 364 例
全 Grade の有害事象*1		
便秘	27 (73.0)	77 (21.2)
悪心	16 (43.2)	87 (23.9)
食欲減退	15 (40.5)	59 (16.2)
好中球数減少	15 (40.5)	51 (14.0)
しゃっくり	13 (35.1)	8 (2.2)
発疹	12 (32.4)	51 (14.0)
倦怠感	10 (27.0)	6 (1.6)
創合併症	9 (24.3)	5 (1.4)
発熱	6 (16.2)	20 (5.5)
肝機能異常	6 (16.2)	6 (1.6)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (16.2)	6 (1.6)
心房細動	5 (13.5)	10 (2.7)
胸水	5 (13.5)	10 (2.7)
注入部位溢出	4 (10.8)	1 (0.3)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	13 (35.1)	29 (8.0)
誤嚥性肺炎	2 (5.4)	1 (0.3)
創合併症	2 (5.4)	0
低アルブミン血症	2 (5.4)	0
重篤な有害事象*2		
誤嚥性肺炎	2 (5.4)	1 (0.3)
投与中止に至った有害事象*2,3		
末梢性感覚ニューロパチー	3 (8.1)	0
休薬に至った有害事象*2,3		
好中球数減少	4 (10.8)	18 (4.9)
肝機能異常	2 (5.4)	0
注入部位反応	2 (5.4)	0
減量に至った有害事象*2,4		
好中球数減少	4 (10.8)	12 (3.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (5.4)	1 (0.3)

*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象、*3：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*4：CBDCA、CDDP、PTX、GEM 又は PEM のいずれかの減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと
- 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が認められたものの、いずれも本薬若しくは併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象、又は手術に関連すると考えられる有害事象であり、当該有害事象について、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が日本人において明らかに高い傾向は認められなかったこと

7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、NSCLCに係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は下表のように設定されていた（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和7年3月27日付けで追加）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>非小細胞肺癌における術前・術後補助療法</u>	（切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法） <ul style="list-style-type: none"> 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 <u>根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</u> （切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌） <ul style="list-style-type: none"> 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた患者の <i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 （非小細胞肺癌における術前・術後補助療法） <ul style="list-style-type: none"> <u>臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>

機構は、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、NSCLCに係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した（既承認の内容から下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和7年3月27日付けで追加）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>非小細胞肺癌における術前・術後補助療法</u>	（切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法） <ul style="list-style-type: none"> 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 <u>根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</u> （切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌） <ul style="list-style-type: none"> 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 臨床試験に組み入れられた患者の <i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 （非小細胞肺癌における術前・術後補助療法） <ul style="list-style-type: none"> <u>臨床試験に組み入れられた患者の病期、<i>EGFR</i> 遺伝子変異又は <i>ALK</i> 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>

7.1.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書¹⁷⁾における、NSCLCの周術期治療における本薬を含む術前・術後補助療法に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.3.2025)
 - 腫瘍径 4 cm 以上又はリンパ節転移陽性¹⁸⁾の NSCLC の術前患者に対して、術前補助療法としての本薬と Chemo との併用投与が推奨される。また、完全切除され、かつ術前に本薬と Chemo の

¹⁷⁾ NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.3.2025)、NCI-PDQ (NSCLC) (2025年3月21日版)、ESMO ガイドライン (2023年版)、及び国内診療ガイドライン (肺癌) (2024年版)

¹⁸⁾ AJCC/UICC 病期分類 (第9版) では臨床病期 II A～III B に相当する。

併用投与が実施された患者に対して、術後補助療法としての本薬投与が推奨される（Category 1¹⁹⁾）。

- NCI-PDQ（NSCLC）（2025年3月21日版）
 - ▶ 臨床病期ⅡA～ⅢBのNSCLCの周術期治療において、免疫療法と化学療法との併用投与が治療選択肢の一つとされ、AEGEAN試験の成績がエビデンスとして記載されている。

申請者は、NSCLC患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

AEGEAN試験の結果、周術期のNSCLC患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.1.R.2及び7.1.R.3参照）から、本薬はAEGEAN試験の対象患者に対する周術期治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、AEGEAN試験の対象患者は臨床病期ⅡA～ⅢBのNSCLC患者であり、AEGEAN試験の対象から除外された臨床病期の患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、臨床病期ⅡA～ⅢB以外の患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

以上より、AEGEAN試験の対象とされた患者の臨床病期について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、効能・効果を「NSCLCにおける術前・術後補助療法」と設定した。また、AEGEAN試験の対象とされた患者の臨床病期に加えて、AEGEAN試験ではEGFR遺伝子変異陽性又はALK融合遺伝子陽性の患者は有効性の解析対象とされなかった旨についても、添付文書の臨床成績の項において情報提供する。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

なお、現行の添付文書において、「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法」及び「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に係る効能・効果に関連する注意の項で設定されている、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は削除する。

また、申請者は、NSCLCにおける周術期治療としての本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬と同様の免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブ及びペムブロリズマブが、それぞれ「非小細胞肺癌における術前補助療法」及び「非小細胞肺癌における術前・術後補助療法」を効能・効果として承認されている。周術期のNSCLC患者における本薬とニボルマブ及びペムブロリズマブとの使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから現時点で不明であり、各治療における有効性及び安全性を考慮した上で個々の患者の状態に応じて選択されると考える。その他に、国内診療ガイドライン（肺癌）（2024年版）において、NSCLCにおける術後補助療法として推奨されている治療選択肢との使い分けについては、下記のように考える。

¹⁹⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

- 白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法及びテガフル・ウラシル配合剤による術後補助療法について、本薬を含む術前・術後補助療法と有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、各治療の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。
- アテゾリズマブを含む術後補助療法について、腫瘍細胞における PD-L1 発現が 50%以上であることが確認された患者に対して推奨されている一方、本薬は PD-L1 の発現状況にかかわらず推奨されると考える (7.1.R.4.2 参照)。したがって、PD-L1 発現が 50%未満の場合には、本薬を含む術前・術後補助療法が優先されると考えられる。PD-L1 発現が 50%以上の場合には、本薬を含む術前・術後補助療法とアテゾリズマブを含む術後補助療法の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、各治療の有効性及び安全性を考慮しつつ、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。
- オシメルチニブを含む術後補助療法並びにアレクチニブによる術後補助療法について、それぞれ EGFR 遺伝子変異陽性の患者及び ALK 融合遺伝子陽性の患者に対して推奨されている一方、AEGEAN 試験では EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者は有効性の解析対象から除外されている。したがって、EGFR 遺伝子変異陽性の患者及び ALK 融合遺伝子陽性の患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性は不明であることから、本薬による治療を優先する根拠はないと考えられる。

機構は、ニボルマブについて NSCLC 患者に術前補助療法としてのみ投与したときの臨床的有用性が確認されていることを踏まえ、周術期の NSCLC 患者において本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AEGEAN 試験計画時点では、免疫療法による術前補助療法のみで十分であることを裏付ける臨床的根拠はなかった。術前の免疫療法により原発腫瘍の存在下で抗腫瘍免疫を刺激し、術後にも免疫療法を実施することにより抗腫瘍免疫を維持して手術の後に残存する腫瘍細胞を制御することで、術後再発の遅延又は予防に寄与する可能性があると考えたことから、AEGEAN 試験では、本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与する設定とした。その結果、周術期の NSCLC 患者において本薬を含む術前・術後補助療法により EFS の有意な延長効果が示された。さらに、本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義を考察するために、EFS の 2 回目の中間解析について、pCR²⁰⁾ 達成の有無別及び術後補助療法の有無別の部分集団解析を探索的に実施した。pCR 達成の有無別及び術後補助療法の有無別の部分集団解析の結果は、それぞれ表 18 及び図 5 並びに表 19 及び図 6 のとおりであった。

表 18 pCR 達成の有無別の EFS の 2 回目の中間解析結果
(BICR 判定、mITT 集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
pCR 達成あり	本薬群	63	9 (14.3)	— [—, —]	0.73 [0.22, 3.28]
	プラセボ群	16	3 (18.8)	— [25.4, —]	
pCR 達成なし	本薬群	303	115 (38.0)	41.2 [31.9, —]	0.81 [0.64, 1.03]
	プラセボ群	358	162 (45.3)	25.9 [19.8, 45.0]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

²⁰⁾ 根治手術により切除された肺及びリンパ節を含むすべての組織検体において、腫瘍細胞が認められないと定義された。

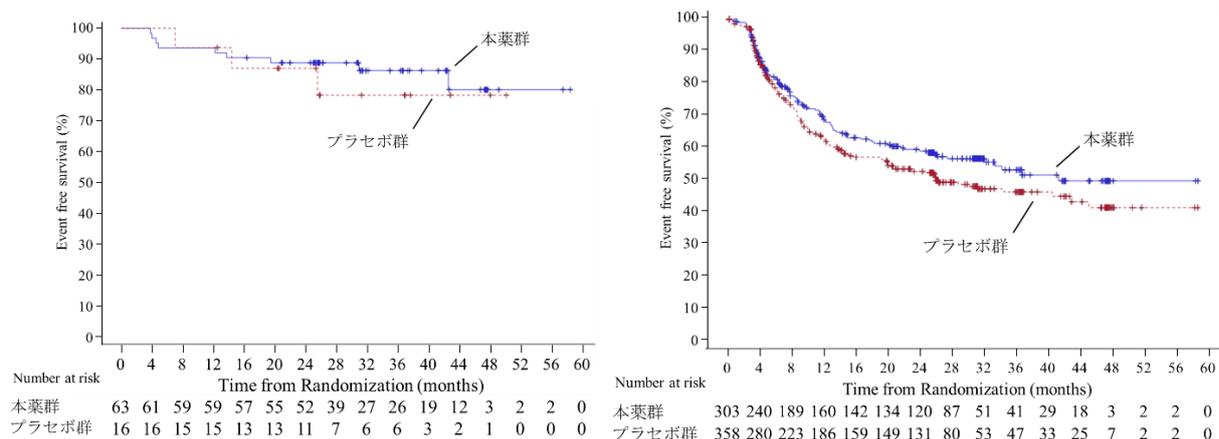


図5 pCR達成の有無別のEFSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、mITT集団、2024年5月10日データカットオフ)
(左図：pCRを達成した患者集団、右図：pCRを達成しなかった患者集団)

表19 術後補助療法の有無別のEFSの2回目の中間解析結果
(BICR判定、mITT集団、2024年5月10日データカットオフ)

投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
術後補助療法あり	本薬群 242	58 (24.0)	— [—, —]	0.62 [0.44, 0.86]
プラセボ群 237	83 (35.0)	— [42.6, —]		
術後補助療法なし	本薬群 124	66 (53.2)	5.1 [4.5, 9.3]	0.83 [0.60, 1.14]
プラセボ群 137	82 (59.9)	5.2 [4.1, 6.3]		

—：推定不能、*：非層別Cox比例ハザードモデル

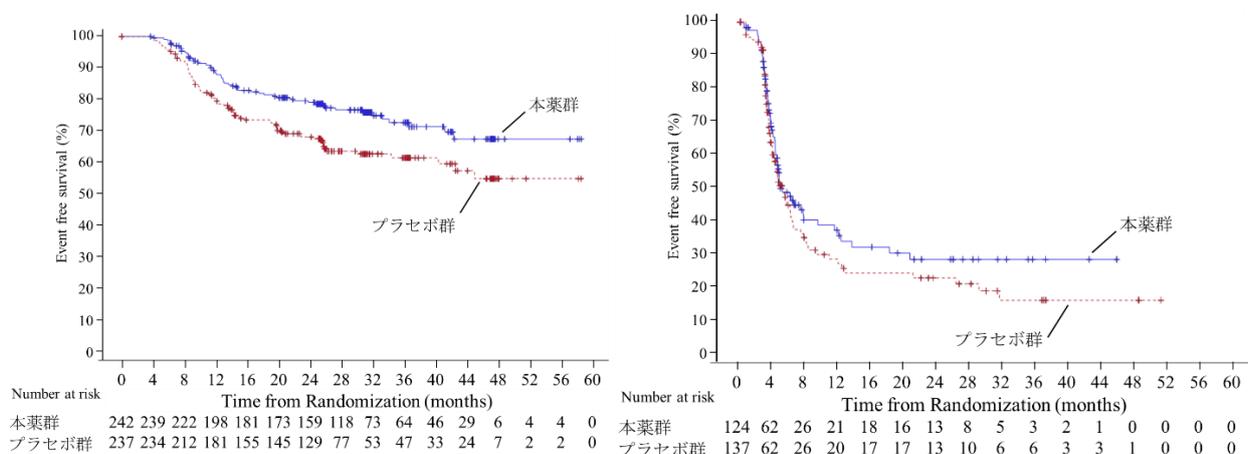


図6 術後補助療法の有無別のEFSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(BICR判定、mITT集団、2024年5月10日データカットオフ)
(左図：術後補助療法ありの患者集団、右図：術後補助療法なしの患者集団)

術前補助療法後に、pCRを達成した患者集団及びpCRを達成しなかった患者集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬群でEFSが延長する傾向が認められたことから、術前補助療法による効果にかかわらず、本薬を術前補助療法に加え術後補助療法としても投与することによる臨床的有用性が確認された。また、術後補助療法を受けた患者集団及び術後補助療法を受けなかった患者集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本薬群でEFSが延長する傾向が認められ、術後補助療法を受けた患者集団では術後補助療法を受けなかった患者集団よりも本薬投与によるEFSの延長効果が大きい傾向

が認められたことから、術前補助療法のみの実施と比較して術前・術後補助療法を実施することにより治療効果が向上する可能性が示唆された。現在、術前補助療法に加えて術後補助療法としても本薬を投与することの臨床的意義をさらに検討するために、二つの海外臨床試験（ADOPT-Lung 試験²¹⁾ 及び INSIGHT 試験²²⁾）を実施中又は計画中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象に関する申請者の説明を概ね了承した。ただし、AEGEAN 試験では *EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者は有効性の解析対象から除外され、当該患者における術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が検討されていないことは、本薬の適応患者の選択にあたって重要な情報と考えることから、当該情報について添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考える。

以上より、本一変申請に係る効能・効果を申請どおり設定した上で、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起することが適切と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期、*EGFR* 遺伝子変異又は *ALK* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

また、本薬の臨床的位置付けについて、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬を含む術前・術後補助療法を、NSCLC における周術期治療の治療選択肢の一つとして医療現場に提供することは可能と考える。また、周術期の NSCLC 患者に対して推奨されている他の治療法と本薬との使い分けについて、申請者の説明を了承した。

術前補助療法に加えて術後補助療法としても本薬を投与することの臨床的意義については、pCR 達成の有無別及び術後補助療法の有無別の EFS の結果を踏まえると、臨床的意義がある可能性はあるものの、探索的な解析結果に基づき結論付けることは困難である。類薬であるニボルマブでは術前補助療法としてのみ投与したときの臨床的有用性が確認されており、術前補助療法に加えて術後補助療法としても投与することの臨床的意義は本薬の投与対象を選択する上で重要と考える。したがって、当該臨床的意義について、現在実施中又は計画中の臨床試験等を踏まえ引き続き検討し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.1.R.4.2 PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬が PD-L1 に対する抗体医薬品であることから、PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

AEGEAN 試験では、VENTANA 社の VENTANA PD-L1 (SP263) assay を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況が測定され、PD-L1 発現状況別の本薬の①有効性及び②安全性は下記のとおりであった。

²¹⁾ 術前補助療法として本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与を受けた臨床病期 II B～III B の術後 NSCLC 患者を対象に、術後補助療法としての本薬投与の有効性及び安全性を術後経過観察と比較する海外第 III 相試験

²²⁾ 術前補助療法として白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と抗 PD-1 抗体薬又は抗 PD-L1 抗体薬との併用投与を受け、pCR を達成した臨床病期 II～III B の術後 NSCLC 患者を対象に、術後補助療法としての本薬投与の有効性及び安全性を、術後経過観察と比較する海外第 III 相試験

① 有効性：

AEGEAN 試験における PD-L1 発現状況別 (TC<1%、1%≤TC<50%、TC≥50%) の EFS の 2 回目の中間解析 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 7 のとおりであった。

表 20 PD-L1 発現状況別の EFS の 2 回目の中間解析結果 (BICR 判定、mITT 集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
TC<1%	本薬群	122	42 (34.4)	— [24.7, —]	0.69 [0.46, 1.02]	0.9847
	プラセボ群	125	61 (48.8)	20.6 [14.3, —]		
1%≤TC<50%	本薬群	135	50 (37.0)	— [31.9, —]	0.73 [0.50, 1.05]	
	プラセボ群	142	64 (45.1)	25.9 [12.3, —]		
TC≥50%	本薬群	109	32 (29.4)	— [41.2, —]	0.71 [0.44, 1.12]	
	プラセボ群	107	40 (37.4)	— [24.5, —]		

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用項を含む非層別 Cox 比例ハザードモデルと当該モデルから交互作用項を除いたモデルとの間の対数尤度の -2 倍 (-2logL) の差を用いた尤度比検定

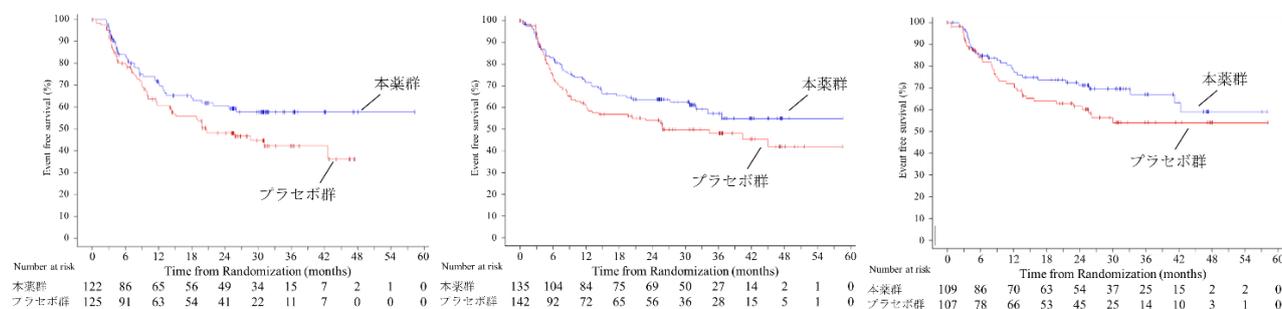


図 7 PD-L1 発現状況別の EFS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、mITT 集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ) (左図：TC<1%、中図：1%≤TC<50%、右図：TC≥50%)

また、PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析 (2024 年 5 月 10 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 及び図 8 のとおりであった。

表 21 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析結果 (mITT 集団、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側) *2
TC<1%	本薬群	122	37 (30.3)	— [45.7, —]	0.72 [0.47, 1.10]	0.2769
	プラセボ群	125	51 (40.8)	46.6 [35.3, —]		
1%≤TC<50%	本薬群	135	45 (33.3)	— [43.6, —]	0.87 [0.58, 1.28]	
	プラセボ群	142	56 (39.4)	53.2 [37.7, —]		
TC≥50%	本薬群	109	39 (35.8)	— [41.2, —]	1.20 [0.76, 1.92]	
	プラセボ群	107	33 (30.8)	— [46.4, —]		

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用項を含む非層別 Cox 比例ハザードモデルと当該モデルから交互作用項を除いたモデルとの間の対数尤度の -2 倍 (-2logL) の差を用いた尤度比検定

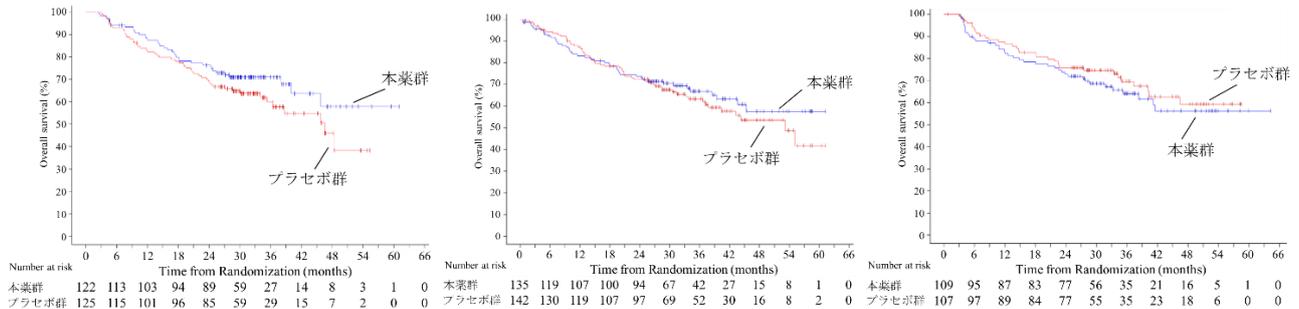


図8 PD-L1発現状況別のOSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線
(mITT集団、2024年5月10日データカットオフ)
(左図：TC<1%、中図：1%≤TC<50%、右図：TC≥50%)

以上より、PD-L1発現状況別の部分集団の間でプラセボ群に対する本薬群のEFSの延長効果に明確な差異は認められなかったこと、OSについて、TC≥50%の部分集団の結果は全体集団の結果と異なる傾向が認められたものの、交互作用検定において両群間で有意な差は認められなかったこと、及びEFSでは当該部分集団の結果と全体集団の結果とで異なる傾向は認められなかったことから、PD-L1の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

② 安全性：

AEGEAN試験におけるPD-L1発現状況別の安全性の概要は、表22のとおりであり、PD-L1発現状況別の各部分集団で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

表22 PD-L1発現状況別の安全性の概要 (AEGEAN試験の併合期、2024年5月10日データカットオフ)

	例数 (%)					
	本薬群			プラセボ群		
	TC<1%	1%≤TC<50%	TC≥50%	TC<1%	1%≤TC<50%	TC≥50%
	133例	152例	116例	134例	155例	109例
全有害事象	127 (95.5)	146 (96.1)	114 (98.3)	129 (96.3)	146 (94.2)	104 (95.4)
Grade 3以上の有害事象	58 (43.6)	78 (51.3)	62 (53.4)	64 (47.8)	73 (47.1)	50 (45.9)
死亡に至った有害事象	4 (3.0)	10 (6.6)	9 (7.8)	6 (4.5)	7 (4.5)	2 (1.8)
重篤な有害事象	43 (32.3)	60 (39.5)	54 (46.6)	49 (36.6)	47 (30.3)	30 (27.5)

上記①及び②の検討結果から、周術期のNSCLC患者に対して、PD-L1の発現状況にかかわらず本薬投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.1.R.5 用法・用量について

本一変申請において、NSCLCの術前・術後補助療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉 術前補助療法として、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 12 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。</p>	<p>〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）

機構は、「7.1.R.2 有効性について」及び「7.1.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量を「術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 12 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。」と整備して設定すること、及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.1.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、NSCLC における術前・術後補助療法に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

AEGEAN 試験における本薬の用法・用量として、下記の点を踏まえ、術前補助療法として、Chemo 併用下において本薬 1,500 mg を Q3W で 4 回投与することと設定した。

- AEGEAN 試験計画時点における NCCN ガイドライン（NSCLC）（v.4.2018）等において、NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む術後補助療法の有効性が示された臨床試験成績等（N Engl J Med 2004; 350: 351-60 等）に基づき、NSCLC 患者に対して術前補助療法を行う場合の白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用療法の投与方法として、Q3W で 4 回投与することが推奨されていたこと
- 本薬 1,500 mg Q3W 投与時の推定曝露量は、AEGEAN 試験計画時点で忍容性が確認されていた本薬 10 mg/kg Q2W 投与時と比較して高値を示したものの、本薬の用量増加に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかったこと（「平成 30 年 4 月 5 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）

また、AEGEAN 試験計画時点では既承認の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法に係る本薬 10 mg/kg Q2W 投与の投与期間は 12 カ月間までと設定されていたこと、及び AEGEAN 試験計画時点で実施されていた NSCLC に対する術後補助療法に係る臨床試験（Lancet 2021; 398: 1344-57、Lancet Oncol 2022; 23: 1274-86）において、術後補助療法としての抗 PD-1 抗体薬又は抗 PD-L1 抗体薬の投与期間はいずれも 12 カ月と設定されていたことを踏まえ、術後補助療法として本薬 1,500 mg を Q4W で 12 回投与することと設定した。

上記の設定により実施された AEGEAN 試験において、臨床病期 II A～III B の周術期の NSCLC 患者に対して、術前・術後補助療法としての本薬 1,500 mg Q4W 投与の臨床的有用性が示された（7.1.R.2 及び 7.1.R.3 参照）ことから、本一変申請に係る本薬の用法・用量として AEGEAN 試験と同一の用法・用量を設定した。

なお、AEGEAN 試験では、米国薬局方において推奨されている注射剤のエンドトキシン量²³⁾を考慮して、体重 30 kg 以下の患者は除外し、試験期間中に体重が 30 kg 以下となった患者に対する用法・用量として体重換算用量である 20 mg/kg を設定した。結果として、試験期間中に体重が 30 kg 以下となった患者は認められなかったものの、当該設定等に基づき、体重 30 kg 以下の患者に対する 20 mg/kg Q4W 投与の用法・用量を設定した。

また、臨床病期ⅡA～ⅢB の NSCLC の術前補助療法として、CBDCA/PTX、CDDP/GEM、CBDCA/GEM、CDDP/PEM 及び CBDCA/PEM 以外の抗悪性腫瘍剤と併用した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の内容を注意喚起する。

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

さらに、有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、AEGEAN 試験では既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、AEGEAN 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬投与時における休薬・中止の目安については既承認の効能・効果と同一の内容を設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

AEGEAN 試験において、術後補助療法における本薬の投与回数を 12 回と設定したことの適切性は明確ではないものの、AEGEAN 試験の結果、周術期の NSCLC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬の用法・用量を AEGEAN 試験の設定どおり設定することは可能と考える。また、用法・用法に関連する注意の項において併用する他の抗悪性腫瘍剤に係る注意喚起を行う旨の申請者の説明を了承した。

以上より、本一変申請に係る本薬の用法・用量を「術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 12 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。」と整備して設定すること、及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.1.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.1.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る RMP（案）について、現在公表されている RMP²⁴⁾における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した（表 23）。

²³⁾ 脊髄腔内投与以外の注射剤（放射性医薬品を除く）に含まれるエンドトキシンの量を 5 EU/kg/時間以下とすることが推奨されている。

²⁴⁾ 「イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg に係る RMP（2025 年 3 月 21 日提出）」

表 23 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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

*：今般の一変申請において変更なし

7.1.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期のNSCLCにおける術前・術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- AEGEAN 試験の術前補助療法/手術期及び術後補助療法期の本薬群と既承認の効能・効果に係る本薬と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与又は本薬単独投与との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.1.R.3.1 参照）
- AEGEAN 試験並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査²⁵⁾及び製造販売後の使用経験において、本薬投与の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 膀胱癌における術前・術後補助療法に係る臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料及び機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 24 に示す試験が提出された。

²⁵⁾ ①根治的放射線療法後の NSCLC 患者における維持療法、②進展型小細胞肺癌患者、③切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、④肝細胞癌患者及び⑤胆道癌患者を対象とした製造販売後調査が実施済み又は実施中であり、それぞれ①630例（調査終了時点）、②247例（調査終了時点）、③■■■■例（20■■年■■月■■日時点）、④■■■■例（20■■年■■月■■日時点）及び⑤■■■■例（20■■年■■月■■日時点）の調査票が収集されている。

表 24 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	NIAGARA 試験	III	周術期の MIBC 患者	1063 ①533 ②530	①術前に CDDP/GEM との併用で本薬 1,500 mg を Q3W で 4 回静脈内投与、術後に本薬 1,500 mg を Q4W で最大 8 回静脈内投与 ②術前に CDDP/GEM を Q3W で 4 回静脈内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.2.1 評価資料

7.2.1.1 国際共同試験

7.2.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：NIAGARA 試験＜2018 年 11 月～実施中 [データカットオフ日：2022 年 1 月 14 日及び 2024 年 4 月 29 日]＞）

臨床病期 T2-T4aN0M0 又は T2-T4aN1M0 の周術期の MIBC 患者²⁶⁾（目標症例数：1,050 例²⁷⁾）を対象に、術前補助療法としての本薬と CDDP/GEM との併用投与及び術後補助療法としての本薬単独投与と、術前補助療法としての CDDP/GEM の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 22 の国又は地域、168 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群は、術前補助療法期に CDDP/GEM との併用で本薬 1,500 mg を Q3W で 4 回静脈内投与し、術後補助療法期に本薬 1,500 mg を Q4W で最大 8 回静脈内投与、対照群は、術前補助療法期に CDDP/GEM を Q3W で 4 回静脈内投与することとされ²⁸⁾、疾患進行、再発又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。CDDP/GEM の用法・用量は、腎機能に応じて表 25 のとおりとされた。

表 25 CDDP/GEM の用法・用量

腎機能	用法・用量
Ccr が 60 mL/min 以上の場合	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 70 mg/m ² を第 1 日目及び GEM 1,000 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与（CDDP 一括/GEM 投与）
Ccr が 40 mL/min 以上かつ 60 mL/min 未満の場合	3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 35 mg/m ² 及び GEM 1,000 mg/m ² を第 1 及び 8 日目に静脈内投与（CDDP 分割/GEM 投与）

NIAGARA 試験の試験計画の主な変更経緯は、以下のとおりであった。

① 試験対象患者：

試験開始時点（治験実施計画書初版 2018 年 8 月 2 日付け）において、NIAGARA 試験の対象はリンパ節転移のない臨床病期 T2-T4aN0M0 の MIBC 患者が設定されていたが、NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.3.2020）においてリンパ節転移を有する MIBC 患者に対しても術前補助療法後の根治

²⁶⁾ 臨床病期（AJCC 病期分類（第 8 版））T2-T4aN0M0 又は T2-T4aN1M0 の切除可能な患者が対象とされた。

²⁷⁾ 主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 又は中央病理検査機関判定による EFS について、対照群における中央値を 27.8 カ月、対照群に対する本薬群のハザード比を 0.733 と仮定し、本薬群及び対照群への割付比を 1：1、有意水準（両側）0.049、イベント数を 451 件とした場合の検出力は 90%以上であったことから、観察期間等を考慮して 1,050 例と設定された。もう一つの主要評価項目である中央病理検査機関判定による pCR 率について、対照群及び本薬群でそれぞれ 35%及び 50%と仮定し、本薬群及び対照群への割付比を 1：1、有意水準（両側）0.001、症例数を 1,050 例とした場合の検出力は 95%以上であった。

²⁸⁾ 手術は術前補助療法期の治験薬の最終投与後 56 日以内に実施することとされた。また、本薬による術後補助療法は術後 28 日～120 日以内に開始することとされた。

的膀胱全摘除術が推奨されたことから、治験実施計画書第 4.0 版（2020 年 7 月 20 日付け）において臨床病期 T2-T4aN1M0 の患者が試験の対象として追加された。

② 解析対象集団：

試験開始時点（治験実施計画書初版（2018 年 8 月 2 日付け））において、NIAGARA 試験の主要評価項目は腎機能が十分な（ $Ccr \geq 60$ mL/min）患者集団における中央病理検査機関判定による pCR 率²⁹⁾ 及び BICR 又は中央病理検査機関判定による EFS³⁰⁾ が設定されていたが、術前補助療法として CDDP 一括/GEM 投与又は CDDP 分割/GEM 投与を受けた MIBC 患者において、CDDP/GEM の用法・用量間で術前補助療法の有効性に差異がないことが示唆された報告（Clin Genitourin Cancer 2020; 18: 387-94）に基づき、治験実施計画書第 5.0 版（2021 年 6 月 1 日付け）において主要解析対象集団は ITT 集団に変更された。

③ 解析時点：

試験開始時点（治験実施計画書初版（2018 年 8 月 2 日付け））において、最後の患者が無作為割付けされた日から約 6 カ月後に pCR 率の主要解析を実施すること、並びに ITT 集団で約 410 件及び約 509 件の EFS イベントが発生した時点でそれぞれ EFS の中間解析及び最終解析を実施することが計画されていたが、治験実施計画書第 5.0 版（2021 年 6 月 1 日付け）において、pCR 率の主要解析時点においても EFS の中間解析を実施することとされた。

EFS の 1 回目の中間解析（データカットオフ日：2022 年 1 月 14 日）を実施した後に、MIBC に対する抗 PD-1 抗体薬又は抗 PD-L1 抗体薬を含む術後補助療法の有効性及び安全性を検討した臨床試験において、疾患進行イベントの多くは根治的膀胱癌全摘除術後 12 カ月以内に発現し、術後 2 年以上以降では疾患進行イベントが少ない旨が報告されたことから（N Engl J Med 2021; 384: 2102-14、Lancet Oncol 2021; 22: 525-37）、試験完了の実現可能性を考慮し、治験実施計画書第 6.0 版（2023 年 6 月 22 日付け）において EFS の最終解析の予定イベント数が 509 件から 451 件に変更された。なお、EFS の 2 回目の中間解析における予定イベント数（約 410 件）は治験実施計画書初版（2018 年 8 月 2 日付け）から変更はない。また、主要評価項目である EFS の主要解析にカウントされない臨床関連イベントを最小限にするため、治験実施計画書第 7.0 版（2024 年 1 月 29 日付け）において、2 回以上来院できなかった場合の打ち切り規則が削除された。

中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、主要評価項目とされた pCR 率及び BICR 又は中央病理検査機関判定による EFS にそれぞれ有意水準（両

²⁹⁾ 根治的膀胱全摘除術で得られた組織検体において、病理学的病期が TONOMO と判定された患者の割合と定義された。

³⁰⁾ 無作為化割付けされた日から①根治手術不能となる疾患進行、②切除後の進行若しくは再発、又は③あらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。疾患進行以外の医学的理由により根治的膀胱全摘除術が行われなかった場合には、RECIST ver.1.1 に基づく疾患進行又は死亡をイベントとすることとされ、根治的膀胱全摘除術の実施を患者が拒否した場合には、手術の予想実施時点をイベントとすることとされた。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- イベントが認められなかった患者は、最終評価日
- ベースライン時点又はベースライン後の評価が行われていない患者は、無作為化から 112 日以内に死亡しない限り、無作為化された日から 1 日目

側) 0.001 及び 0.049 を割り当てた上で、副次評価項目である OS 及び 5 年 OS 率を含めた試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された (図 9)。

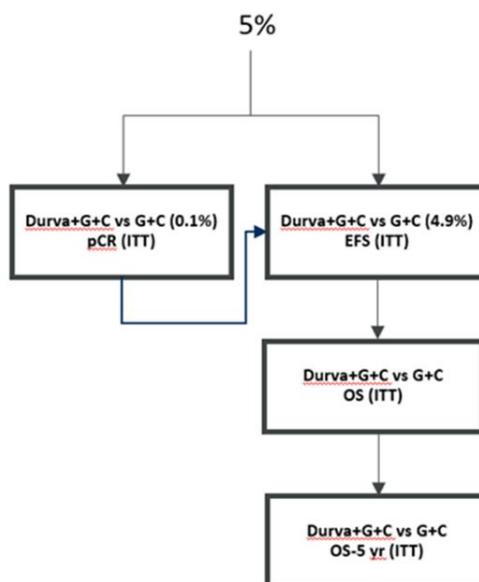


図 9 pCR、EFS、OS 及び 5 年 OS 率に関する検定手順及び有意水準 (両側) の割当て

NIAGARA 試験に登録され無作為化³¹⁾された 1,063 例 (本薬群 533 例、対照群 530 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 62 例、対照群 59 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 7 例 (本薬群 3 例、対照群 4 例) を除く 1,056 例 (本薬群 530 例、対照群 526 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 61 例、対照群 59 例)。

有効性について、主要評価項目の一つとされた中央病理検査機関判定による pCR 率の最終解析結果 (2022 年 1 月 14 日データカットオフ) は表 26 のとおりであった³²⁾。

表 26 pCR 率の最終解析結果 (中央病理検査機関判定、ITT 集団、2022 年 1 月 14 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	533	530
pCR 例数	180	137
pCR 率 [95%CI] (%)	33.8 [29.8, 38.0]	25.8 [22.2, 29.8]
オッズ比 [95%CI] ^{*1}	1.49 [1.138, 1.958] ^{*2}	
p 値 (両側) ^{*1,3}	0.0038	

*1: 投与群、T 因子及び N 因子 (T2N0、>T2N0)、腎機能 (Ccr \geq 60 mL/min、Ccr \geq 40 mL/min かつ Ccr<60 mL/min) 及び PD-L1 発現状況 (高発現、低発現又は陰性) を共変量としたロジスティック回帰モデル、*2: 有意水準に対応した 99.9%CI は [0.946, 2.354]、*3: 有意水準 (両側) 0.001

また、もう一つの主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 又は中央病理検査機関判定による EFS の 2 回目の中間解析結果 (2024 年 4 月 29 日データカットオフ) は表 27 及び図 2 のとおりであった。

³¹⁾ T 因子及び N 因子 (T2N0、>T2N0)、腎機能 (Ccr \geq 60 mL/min、Ccr \geq 40 mL/min かつ Ccr<60 mL/min) 及び PD-L1 発現状況 (高発現、低発現又は陰性) を層別因子として、本薬群及び対照群に 1:1 の割付比で無作為化された。

³²⁾ プログラミングエラーにより、手術日が 2022 年 1 月 14 日より前、かつ中央病理検査機関判定の評価日が 2022 年 1 月 14 日以降であった 59 例の pCR 評価 (うち 28 例は pCR) が解析から除外され、非奏効例として取り扱われた。当該プログラミングエラー修正後のオッズ比 [95%CI] は 1.60 [1.227, 2.084] であった。

表 27 EFS の 2 回目の中間解析結果
(BICR 又は中央病理検査機関判定、ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	533	530
イベント数 (%)	187 (35.1)	246 (46.4)
中央値 [95%CI] (月)	— [—, —]	46.1 [32.2, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.68 [0.558, 0.817] *2	
p 値 (両側) *3	<0.0001	

— : 推定不能、*1 : T 因子及び N 因子 (T2N0、>T2N0)、腎機能 (Ccr \geq 60 mL/min、Ccr \geq 40 mL/min かつ Ccr<60 mL/min) 及び PD-L1 発現状況 (高発現、低発現又は陰性) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 95.877%CI は [0.554, 0.824]、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (両側) 0.04123

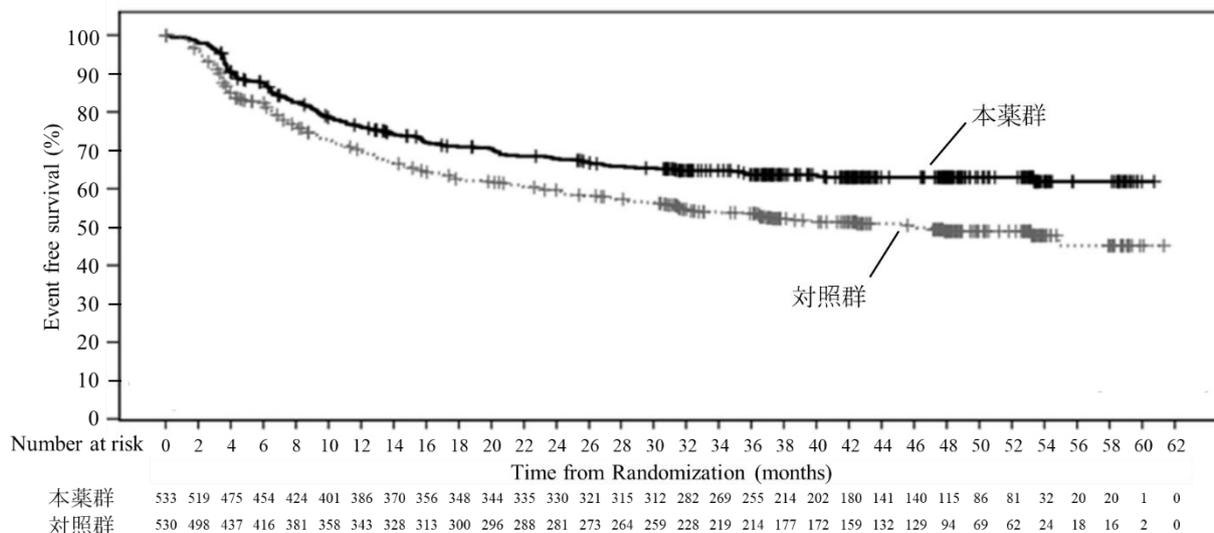


図 10 EFS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 又は中央病理検査機関判定、ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

安全性について、本薬群における治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡及び対照群における治験薬投与期間中又は術後補助療法期の最終来院後 90 日以内の死亡はそれぞれ 31/530 例 (5.8%) 及び 19/526 例 (3.6%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は、本薬群 3 例、対照群 0 例)。疾患進行による死亡例 (本薬群 13 例、対照群 3 例) を除く患者の死因は、本薬群で敗血症 3 例、心肺停止³³⁾、死亡³⁴⁾ 及び肺塞栓症各 2 例、誤嚥/心肺停止³⁵⁾、心肺不全³⁶⁾、自殺既遂、塞栓症、胃腸出血、心筋梗塞、肺炎/呼吸不全、出血性ショック/処置後合併症及び心突然死³⁷⁾ 各 1 例、対照群で死亡³⁸⁾ 4 例、

³³⁾ 2 例のうち、1 例は術前補助療法 3 サイクル目の治験薬投与後 55 日目に死亡し、心肺停止に至った要因は特定されなかった。もう 1 例は手術後 1 日目に死亡し、心肺停止に至った要因は特定されなかった。
³⁴⁾ 2 例のうち、1 例は術前補助療法 1 サイクル目の治験薬投与後 11 日目に死亡し、死因は特定されなかったことから原因不明の死亡と報告された。もう 1 例は術後補助療法 5 サイクル目の治験薬投与後 69 日目に死亡し、死亡に関する詳細情報が不明であったことから、原因不明の死亡と報告された。
³⁵⁾ 手術後 15 日目に誤嚥を契機に心肺停止に至った。
³⁶⁾ 術後補助療法 1 サイクル目の治験薬投与後 38 日目に死亡し、心肺不全に至った要因は特定されなかった。
³⁷⁾ 手術後 10 日目に死亡し、手術による合併症の可能性が考えられたものの、死因は特定されなかった。
³⁸⁾ 4 例のうち、1 例目は手術後 30 日目に死亡し、死因は特定されなかったことから原因不明の死亡と報告された。2 例目は術前補助療法 4 サイクル目の治験薬投与後に死亡し、死亡日不明で、かつ死因は特定されなかったことから原因不明の死亡と報告された。3 例目は手術後 16 日目に死亡し、死因は特定されなかったことから原因不明の死亡と報告された。なお、治験担当医師により因果関係不明と報告されたことから、治験薬との因果関係が否定されない症例として取り扱われた。4 例目は術前補助療法 2 サイクル目の治験薬投与後 6 日目に死亡し、死因は特定されなかったことから原因不明の死亡と報告された。

敗血症性ショック 2 例、酸塩基平衡異常/腎不全、誤嚥/心肺停止³⁹⁾、COVID-19、心肺停止⁴⁰⁾、脳卒中、胃腸出血、多臓器機能不全症候群/深部静脈血栓症、心筋梗塞、肺塞栓症及び敗血症各 1 例であった。このうち本薬群の心肺停止、心筋梗塞及び肺塞栓症各 1 例、対照群の死亡及び心肺停止各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。本薬群の日本人患者における死因は、疾患進行による死亡例 (2 例) を除いて、心肺停止 1 例であり、当該 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.R 機構における審査の概略

7.2.R.1 審査方針について

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

7.2.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、周術期の MIBC 患者に対する術前・術後補助療法として、本薬の有効性は期待できると判断した。

7.2.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、NIAGARA 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

下記の点を踏まえ、NIAGARA 試験における対照群では、術前補助療法期に CDDP/GEM を投与することとした。

- NIAGARA 試験計画時点における NCCN ガイドライン(膀胱癌)(v.1.2018)において、切除可能な MIBC 患者に対して CDDP を含む術前補助療法後の根治的膀胱全摘除術が治療選択肢の一つとされており、術前補助療法として CDDP/GEM 又は ddMVAC が推奨されていたこと
- NIAGARA 試験計画時点における EAU ガイドライン(2018 年版)において、MIBC 患者に対する CDDP を含む術前補助療法の有効性がメタアナリシスにより示された旨の報告(Oncologist 2016; 21: 708-15)等に基づき、切除可能な MIBC 患者に対して CDDP/GEM 等による術前補助療法が治療選択肢の一つとされていたこと
- NIAGARA 試験計画時点における国内診療ガイドライン(膀胱癌)(2015 年版)において、臨床病期 II~III⁴¹⁾ の MIBC 患者に対して、CDDP/GEM の術前補助療法としての有用性は証明されていないとされていたものの、MVAC 等の CDDP を含む術前補助療法は治療選択肢の一つとされており、根治切除不能な膀胱癌患者に対して CDDP/GEM と MVAC の有効性は同様である旨の報告(J Clin Oncol 2005; 23: 4602-8)等に基づき、本邦においても術前補助療法として CDDP/GEM は広く使用されていたこと

³⁹⁾ 手術後 5 日目に、嘔吐後の誤嚥を契機に心肺停止に至った。

⁴⁰⁾ 術前補助療法 4 サイクル目の治験薬投与後 7 日目に死亡し、心肺停止に至った要因は特定されなかった。

⁴¹⁾ AJCC 病期分類(第 7 版)

- 術前補助療法を実施した MIBC 患者に対して、推奨される術後補助療法はなかったこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、NIAGARA 試験における主要評価項目として、①pCR 率及び②EFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

- ① 術前補助療法により pCR が得られた MIBC 患者では、pCR が得られなかった患者と比較して、より長期の生存が認められる旨が報告されていたこと (Eur Urol 2014; 65: 350-7)
- ② 周術期の MIBC 患者において、疾患進行又は再発までの期間の延長は患者の身体機能及び生活の質の維持につながることから、NIAGARA 試験で定義された EFS が延長することには臨床的意義があると考えられること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MIBC 患者に対する周術期治療は延命を期待して施行されるものであることから、NIAGARA 試験の対象患者における本薬の有効性を評価する指標としては OS が重要と考えるものの、当該患者における EFS の延長に一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。一方、周術期の MIBC 患者において pCR 率と OS との関連は現時点で明らかでないこと、及び本薬が術前補助療法に加え術後補助療法としても投与されることを踏まえると、pCR 率の結果に基づき MIBC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性を評価することは困難と考える。

以上より、MIBC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性については、NIAGARA 試験において主要評価項目の一つとされた EFS の結果に加えて、副次評価項目とされた OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

7.2.R.2.3 有効性の評価結果について

機構は、NIAGARA 試験において、EFS の 1 回目の中間解析後に有効性評価に係る試験計画の変更 (7.2.1.1.1 参照) が行われたことに関して、変更の経緯及び結果解釈に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

NIAGARA 試験において、EFS の 1 回目の中間解析 (2022 年 1 月 14 日データカットオフ) 後に、試験完了の実現可能性等を考慮し、有効性評価に係る試験計画の変更を実施したものの、当該変更は NIAGARA 試験以外の臨床試験成績等に基づいて実施されたものであった (7.2.1.1.1 参照)。また、当該変更前の治験実施計画書第 5.0 版 (2021 年 6 月 1 日付け) で計画されていた最終解析時点の EFS イベント数 (509 件) を用いた場合の棄却境界値は 0.02229 であり、EFS の 2 回目の中間解析 (2024 年 4 月 29 日データカットオフ) 時点における p 値は当該境界値を下回ったことから (表 27 参照)、試験の結論に及ぼす影響はなかったと考える。さらに、NIAGARA 試験は非盲検試験として実施されたものの、事前に申請者に対する盲検レベルを規定しており、EFS の 2 回目の中間解析後に盲検解除されるまで、有効性及び安全性の治療群別の集計データについて申請者への盲検性が維持されていた。

以上より、上記の試験計画の変更は試験結果の解釈に影響を及ぼすものではなく、NIAGARA 試験の結果に基づき本薬の有効性及び安全性を評価することは適切と考える。

また、申請者は NIAGARA 試験の対象患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

NIAGARA 試験において、主要評価項目の一つとされた BICR 又は中央病理検査機関判定による EFS の 2 回目の中間解析の結果、本薬群でプラセボ群に対する統計学的に有意な延長が認められた (7.2.1.1.1 参照)。

また、NIAGARA 試験において副次的評価項目とされた OS の 1 回目の中間解析 (2024 年 4 月 29 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 28 及び図 11 のとおりであった。

表 28 OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	533	530
イベント数 (%)	136 (25.5)	169 (31.9)
中央値 [25th-75th percentile] (月)	— [41.9, —]	— [24.1, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.75 [0.594, 0.934]	

—: 推定不能、*1: T 因子及び N 因子 (T2N0、>T2N0)、腎機能 (Ccr \geq 60 mL/min、Ccr \geq 40 mL/min かつ Ccr<60 mL/min) 及び PD-L1 発現状況 (高発現、低発現又は陰性) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

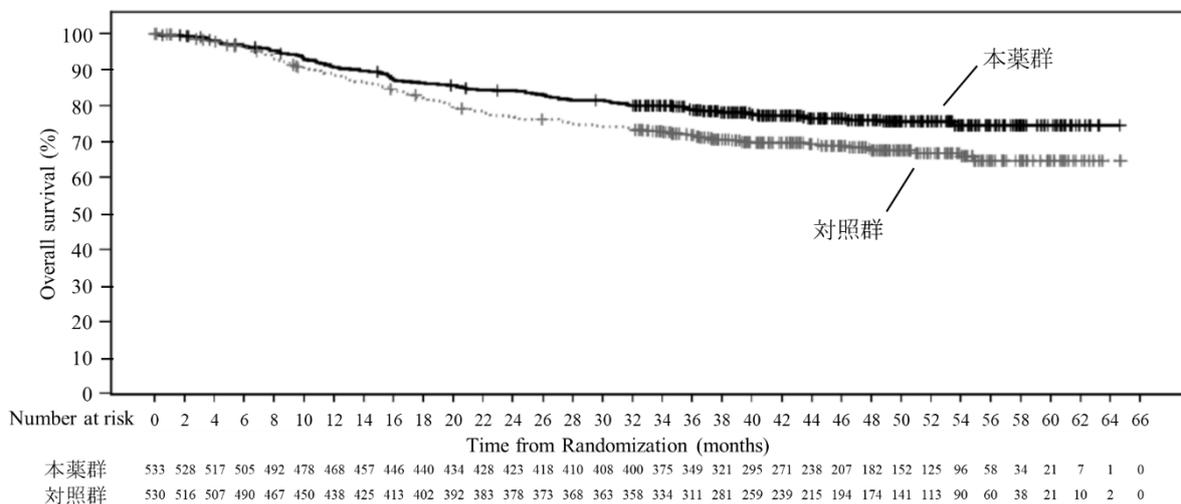


図 11 OS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

NIAGARA 試験の日本人集団における EFS の 2 回目の中間解析 (2024 年 4 月 29 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 29 及び図 12 のとおりであった。

表 29 日本人集団における EFS の 2 回目の中間解析結果 (BICR 又は中央病理検査機関判定、ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	本薬群	対照群
例数	62	59
イベント数 (%)	14 (22.6)	18 (30.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [17.3, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.72 [0.353, 1.450]	

—: 推定不能、*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

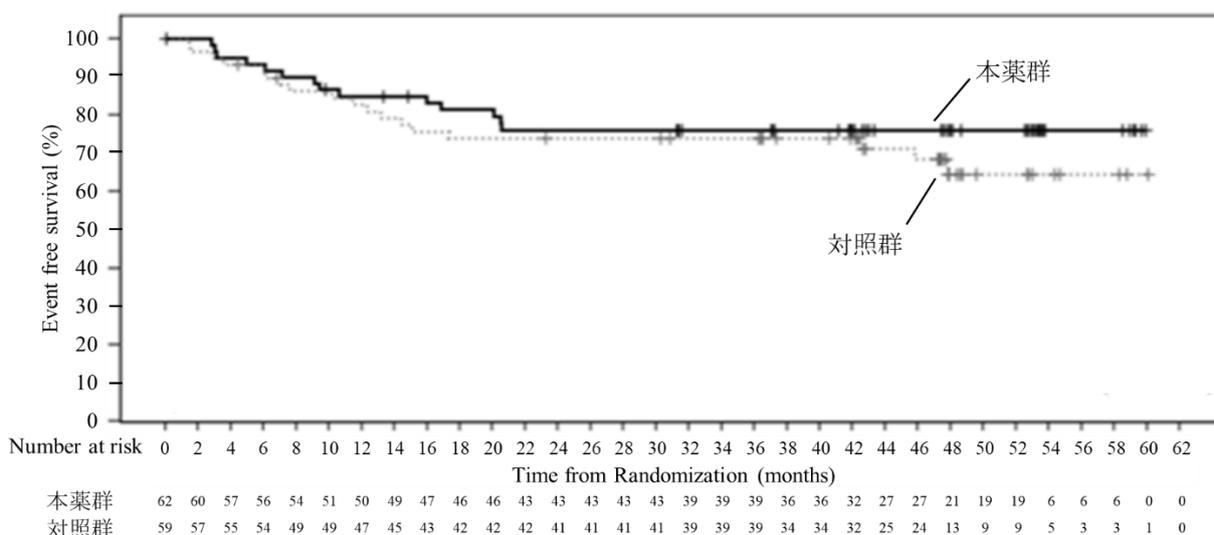


図 12 日本人集団における EFS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 又は中央病理検査機関判定、ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

また、NIAGARA 試験において、本薬と併用する CDDP/GEM の用法・用量は患者の腎機能に応じて設定されていた (7.2.1.1.1 参照)。腎機能別の部分集団における EFS の結果は表 30 のとおりであり、いずれの集団においても本薬の有効性が期待できる結果であった。

表 30 Ccr 別の EFS の中間解析結果
(BICR 又は中央病理検査機関判定、ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数*1	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]
Ccr ≥ 60 mL/min	本薬群	432	141 (32.6)	— [—, —]	0.68 [0.543, 0.841]
	対照群	430	189 (44.0)	54.8 [37.3, —]	
Ccr ≥ 40 mL/min かつ < 60 mL/min	本薬群	101	46 (45.5)	53.3 [20.5, —]	0.69 [0.464, 1.012]
	対照群	100	57 (57.0)	22.8 [10.7, 45.4]	

—: 推定不能、*1: 実際に各薬剤が投与された集団 (本薬群: 533 例、対照群: 530 例)、*2: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NIAGARA 試験において、EFS の 1 回目の中間解析後に有効性評価に係る統計解析計画を変更したことは、試験の完全性の観点から適切ではなかったと考える。また、当該変更の経緯及び結果解釈に及ぼす影響に関する申請者の説明を踏まえても、試験の完全性への影響を完全に否定することは困難である。したがって、NIAGARA 試験の本薬群と対照群との EFS の比較結果に基づき統計学的に有意な延長が認められたと判断することは困難である。

しかしながら、EFS の 2 回目の中間解析時点の結果について、計画変更前後で矛盾はないこと等を考慮すると、得られた結果の臨床的意義を踏まえて、有効性を評価することは可能と考える。その上で、下記の点を考慮すると、周術期の MIBC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性は期待できると判断した。

- 主要評価項目の一つとされた EFS について、対照群と比較して本薬群において臨床的に意義のある延長効果⁴²⁾ が認められたこと
- 副次評価項目とされた OS について、対照群と比較して本薬群において短縮する傾向は認められなかったこと
- NIAGARA 試験において検討された日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果に基づき日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったことを踏まえると、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えること

腎機能別の本薬の有効性については、申請者の説明を了承した。

7.2.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、周術期の MIBC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要とされた事象⁴³⁾ であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、周術期の MIBC 患者に対する術前・術後補助療法においても本薬は忍容可能と判断した。

7.2.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、NIAGARA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

NIAGARA 試験の併合期⁴⁴⁾ における安全性の概要は、表 31 のとおりであった。

⁴²⁾ 無作為化された日から、EORTC QLQ-C30 に基づく①全般的健康状態/生活の質、②身体機能、③疲労及び④疼痛の悪化までの期間について、対照群と比較して本薬群で延長する傾向が認められた（中央値（カ月）及びハザード比 [95%CI] は、それぞれ①本薬群 58.5、対照群 49.3 及び 0.82 [0.643, 1.045]、②本薬群 51.7、対照群 39.8 及び 0.82 [0.646, 1.032]、③本薬群 39.9、対照群 32.4 及び 0.92 [0.742, 1.132] 並びに④本薬群 57.5、対照群 56.3 及び 0.80 [0.617, 1.040]）。

⁴³⁾ ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、腎障害（間質性腎炎等）、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、infusion reaction、膵炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎、赤芽球癆、化学療法併用時の発熱性好中球減少症等（「令和7年2月17日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」等参照）

⁴⁴⁾ 治験薬の初回投与日から最終投与日若しくは手術日（対照群は最終投与日、手術日若しくは術後補助療法期の最終来院日）のいずれか遅い方の90日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した事象が集計された。

表 31 安全性の概要 (NIAGARA 試験の併合期、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 530 例	対照群 526 例
全有害事象	527 (99.4)	525 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	380 (71.7)	365 (69.4)
死亡に至った有害事象	27 (5.1)	29 (5.5)
重篤な有害事象	326 (61.5)	287 (54.6)
投与中止に至った有害事象*1	112 (21.1)	80 (15.2)
本薬	86 (16.2)	—
CDDP 又は GEM	72 (13.6)	80 (15.2)
休薬に至った有害事象*1	262 (49.4)	206 (39.2)
本薬	192 (36.2)	—
CDDP 又は GEM	204 (38.5)	206 (39.2)
減量に至った有害事象*2	107 (20.2)	92 (17.5)

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: CDDP 又は GEM のいずれかの減量に至った有害事象 (本薬の減量は不可とされた)

NIAGARA 試験の併合期において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 32 のとおりであった。なお、対照群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び CDDP 又は GEM の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 32 対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象 (NIAGARA 試験の併合期、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 530 例	対照群 526 例
全 Grade の有害事象*1		
悪心	284 (53.6)	255 (48.5)
下痢	109 (20.6)	74 (14.1)
そう痒症	80 (15.1)	38 (7.2)
発疹	67 (12.6)	30 (5.7)
甲状腺機能低下症	61 (11.5)	11 (2.1)
呼吸困難	51 (9.6)	20 (3.8)
重篤な有害事象*2		
前立腺癌第 2 期	21 (4.0)	10 (1.9)
肺塞栓症	18 (3.4)	5 (1.0)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
尿路感染	31 (5.8)	11 (2.1)

*1: 本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2: 本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象

NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期⁴⁵⁾における安全性の概要は、表 33 のとおりであった。

⁴⁵⁾ 術後補助療法が実施された患者では治験薬の初回投与日から手術日の 90 日後又は術後補助療法の初回投与前日 (対照群は術後補助療法期の初回来院日前日) のいずれか早い方までに発現した事象、術後補助療法が実施されなかった患者では治験薬の初回投与日から手術日 (手術が実施されなかった患者では術前補助療法の最終投与日) の 90 日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計された。

表 33 安全性の概要 (NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 530 例	対照群 526 例
全有害事象	527 (99.4)	523 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	345 (65.1)	343 (65.2)
死亡に至った有害事象	20 (3.8)	23 (4.4)
重篤な有害事象	279 (52.6)	244 (46.4)
投与中止に至った有害事象*1	87 (16.4)	80 (15.2)
本薬	58 (10.9)	—
CDDP 又は GEM	72 (13.6)	80 (15.2)
休薬に至った有害事象*1	226 (42.6)	206 (39.2)
本薬	143 (27.0)	—
CDDP 又は GEM	204 (38.5)	206 (39.2)
減量に至った有害事象*2	107 (20.2)	107 (20.2)

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: CDDP 又は GEM のいずれかの減量に至った有害事象 (本薬の減量は不可とされた)

NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 34 のとおりであった。なお、対照群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象、いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び CDDP 又は GEM の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 34 対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群 530 例	対照群 526 例
全 Grade の有害事象*1		
甲状腺機能低下症	31 (5.8)	3 (0.6)
重篤な有害事象*2		
前立腺癌第 2 期	21 (4.0)	10 (1.9)
肺塞栓症	15 (2.8)	4 (0.8)

*1: 本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2: 本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象

NIAGARA 試験の術後補助療法期⁴⁶⁾における安全性の概要は、表 35 のとおりであった。

表 35 安全性の概要 (NIAGARA 試験の術後補助療法期、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 383 例	対照群 383 例
全有害事象	331 (86.4)	273 (71.3)
Grade 3 以上の有害事象	124 (32.4)	96 (25.1)
死亡に至った有害事象	7 (1.8)	6 (1.6)
重篤な有害事象	101 (26.4)	85 (22.2)
本薬の投与中止に至った有害事象	30 (7.8)	—
本薬の休薬に至った有害事象	75 (19.6)	—

NIAGARA 試験の術後補助療法期において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象は、表 36 のとおりであった。なお、対照群と比較して本薬群で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 以

⁴⁶⁾ 術後補助療法の初回投与日から最終投与日 (対照群は術後補助療法期の初回来院日から最終来院日) の 90 日後又は最初の後治療開始前日のいずれか早い方までに発現した有害事象が集計された。

上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 36 対照群と比較して本薬群で発現割合が高かった有害事象
(NIAGARA 試験の術後補助療法期、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 26.1)	例数 (%)	
	本薬群 383 例	対照群 383 例
全 Grade の有害事象 ^{*1}		
そう痒症	49 (12.8)	10 (2.6)
血中クレアチニン増加	38 (9.9)	18 (4.7)
下痢	32 (8.4)	9 (2.3)
甲状腺機能低下症	31 (8.1)	8 (2.1)
発疹	24 (6.3)	1 (0.3)
本薬の休薬に至った有害事象 ^{*2}		
尿路感染	14 (3.7)	—

*1：本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象、*2：本薬群で発現割合が 2%以上高かった事象

また、申請者は、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、(i) NIAGARA 試験の術前補助療法と同様に、本薬と CDDP/GEM との併用投与により実施された臨床試験と NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期の安全性プロファイルの差異、及び(ii) NIAGARA 試験の術後補助療法と同様に、本薬単独投与により実施された臨床試験と NIAGARA 試験の術後補助療法期の安全性プロファイルの差異について、それぞれ以下のように説明している。

(i) 術前補助療法/手術期

下記①～③の臨床試験における本薬と CDDP/GEM との併用投与時の有害事象の発現状況を比較した結果は、表 37 のとおりであった。

- ① NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期⁴⁵⁾ (2024 年 4 月 29 日データカットオフ)
- ② 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (POSEIDON 試験、2021 年 3 月 12 日データカットオフ)
- ③ 化学療法歴のない治癒切除不能な胆道癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (TOPAZ-1 試験、2022 年 2 月 25 日データカットオフ)

表 37 ①～③の臨床試験の安全性の概要

	例数 (%)		
	NIAGARA 試験 530 例	POSEIDON 試験* 334 例	TOPAZ-1 試験 338 例
全有害事象	527 (99.4)	315 (94.3)	336 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	345 (65.1)	178 (53.3)	252 (74.6)
死亡に至った有害事象	20 (3.8)	23 (6.9)	11 (3.3)
重篤な有害事象	279 (52.6)	89 (26.6)	139 (41.1)
本薬の投与中止に至った有害事象	58 (10.9)	19 (5.7)	17 (5.0)
本薬の休薬に至った有害事象	143 (27.0)	132 (39.5)	109 (32.2)

*：本薬と Chemo との併用投与群

本薬と CDDP/GEM との併用投与により実施されたいずれの臨床試験と比較しても、NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期で発現割合が高かった有害事象は表 38 のとおりであった。なお、発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

表 38 ②及び③の臨床試験と比較して①の臨床試験で発現割合が高かった有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	NIAGARA 試験 530 例	POSEIDON 試験*1 334 例	TOPAZ-1 試験 338 例
全 Grade の有害事象*2			
悪心	277 (52.3)	113 (33.8)	130 (38.5)
便秘	194 (36.6)	59 (17.7)	105 (31.1)
尿路感染	126 (23.8)	7 (2.1)	24 (7.1)
血中クレアチニン増加	69 (13.0)	8 (2.4)	10 (3.0)
処置による疼痛	42 (7.9)	0	1 (0.3)
前立腺癌	34 (6.4)	0	0
Grade 3 以上の有害事象*3			
尿路感染	56 (10.6)	1 (0.3)	3 (0.9)
尿路性敗血症	14 (2.6)	0	0
腎盂腎炎	14 (2.6)	0	0
前立腺癌	12 (2.3)	0	0
重篤な有害事象*3			
尿路感染	43 (8.1)	0	5 (1.5)
前立腺癌	34 (6.4)	0	0
前立腺癌第 2 期	21 (4.0)	0	0
尿路性敗血症	13 (2.5)	0	0
腎盂腎炎	13 (2.5)	0	0

*1 : 本薬と Chemo との併用投与群、*2 : NIAGARA 試験で発現割合が 5%以上高かった事象、*3 : NIAGARA 試験で発現割合が 2%以上高かった事象

(ii) 術後補助療法期

下記①～③の臨床試験における本薬単独投与時の有害事象の発現状況を比較した結果は、表 39 のとおりであった。

- ① NIAGARA 試験の術後補助療法期⁴⁶⁾ (2024 年 4 月 29 日データカットオフ)
- ② 切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PACIFIC 試験、2018 年 3 月 22 日データカットオフ)
- ③ 全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (HIMALAYA 試験、2021 年 8 月 27 日データカットオフ)

表 39 ①～③の臨床試験の安全性の概要

	例数 (%)		
	NIAGARA 試験 383 例	PACIFIC 試験 475 例	HIMALAYA 試験 388 例
全有害事象	331 (86.4)	460 (96.8)	345 (88.9)
Grade 3 以上の有害事象	124 (32.4)	166 (34.9)	158 (40.7)
死亡に至った有害事象	7 (1.8)	21 (4.4)	26 (6.7)
重篤な有害事象	101 (26.4)	138 (29.1)	115 (29.6)
本薬の投与中止に至った有害事象	30 (7.8)	73 (15.4)	32 (8.2)
本薬の休薬に至った有害事象	75 (19.6)	198 (41.7)	93 (24.0)

本薬単独投与により実施されたいずれの臨床試験と比較しても、NIAGARA 試験の術後補助療法期で発現割合が高かった有害事象は表 40 のとおりであった。なお、発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 40 ②及び③の臨床試験と比較して①の臨床試験で発現割合が高かった有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)		
	NIAGARA 試験 383 例	PACIFIC 試験 475 例	HIMALAYA 試験 388 例
全 Grade の有害事象*1			
尿路感染	69 (18.0)	27 (5.7)	4 (1.0)
血中クレアチニン増加	38 (9.9)	22 (4.6)	8 (2.1)
Grade 3 以上の有害事象*2			
尿路感染	29 (7.6)	0	0
急性腎障害	10 (2.6)	1 (0.2)	2 (0.5)
腎盂腎炎	10 (2.6)	0	0
重篤な有害事象*2			
尿路感染	23 (6.0)	0	0
急性腎障害	11 (2.9)	3 (0.6)	2 (0.5)
水腎症	8 (2.1)	0	0
腎盂腎炎	8 (2.1)	0	0
本薬の休薬に至った有害事象*2			
尿路感染	14 (3.7)	0	0

*1：NIAGARA 試験で発現割合が 5%以上高かった事象、*2：NIAGARA 試験で発現割合が 2%以上高かった事象

さらに、申請者は、NIAGARA 試験では、本薬と併用する CDDP/GEM について患者の腎機能に応じた用法・用量が設定されていた（7.2.1.1.1 参照）ことを踏まえ、本薬群における CDDP/GEM の用法・用量別の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

本薬群における CDDP/GEM の用法・用量別の安全性の概要は、表 41 のとおりであった。

表 41 CDDP/GEM の用法・用量別の安全性の概要
(NIAGARA 試験の併合期の本薬群、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 CDDP 一括/GEM 420 例	本薬群 CDDP 分割/GEM 106 例
全有害事象	418 (99.5)	105 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	295 (70.2)	81 (76.4)
死亡に至った有害事象	17 (4.0)	9 (8.5)
重篤な有害事象	255 (60.7)	67 (63.2)
投与中止に至った有害事象*1	88 (21.0)	23 (21.7)
本薬	69 (16.4)	17 (16.0)
CDDP 又は GEM	54 (12.9)	17 (16.0)
休薬に至った有害事象*1	195 (46.4)	65 (61.3)
本薬	150 (35.7)	41 (38.7)
CDDP 又は GEM	153 (36.4)	49 (46.2)
減量に至った有害事象*2	87 (20.7)	19 (17.9)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CDDP 又は GEM のいずれかの減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

CDDP 一括/GEM 投与の患者と比較して CDDP 分割/GEM 投与の患者で発現割合が高かった有害事象は、表 42 のとおりであった。なお、CDDP 一括/GEM 投与の患者と比較して CDDP 分割/GEM 投与の患者で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び CDDP 又は GEM の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 42 CDDP 一括/GEM 投与の患者と比較して CDDP 分割/GEM 投与の患者で発現割合が高かった有害事象
(NIAGARA 試験の併合期の本薬群、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬群	本薬群
	CDDP 一括/GEM 420 例	CDDP 分割/GEM 106 例
全 Grade の有害事象*1		
貧血	156 (37.1)	47 (44.3)
好中球数減少	58 (13.8)	23 (21.7)
血小板数減少	25 (6.0)	12 (11.3)
創合併症	12 (2.9)	9 (8.5)
Grade 3 以上の有害事象*2		
急性腎障害	17 (4.0)	8 (7.5)
貧血	51 (12.1)	21 (19.8)
水腎症	9 (2.1)	5 (4.7)
高カリウム血症	3 (0.7)	5 (4.7)
好中球数減少	23 (5.5)	14 (13.2)
血小板数減少	8 (1.9)	7 (6.6)
肺炎	4 (1.0)	4 (3.8)
腎盂腎炎	14 (3.3)	7 (6.6)
急性腎盂腎炎	3 (0.7)	3 (2.8)
敗血症性ショック	4 (1.0)	4 (3.8)
重篤な有害事象*2		
急性腎障害	16 (3.8)	8 (7.5)
貧血	2 (0.5)	3 (2.8)
水腎症	10 (2.4)	5 (4.7)
血小板数減少	3 (0.7)	3 (2.8)
肺炎	7 (1.7)	4 (3.8)
腎盂腎炎	11 (2.6)	7 (6.6)
急性腎盂腎炎	3 (0.7)	3 (2.8)
敗血症性ショック	3 (0.7)	4 (3.8)
休薬に至った有害事象*2,3		
貧血	10 (2.4)	6 (5.7)
好中球数減少	18 (4.3)	13 (12.3)
血小板数減少	5 (1.2)	4 (3.8)
腎機能障害	2 (0.5)	3 (2.8)
尿路感染	23 (5.5)	8 (7.5)
白血球数減少	4 (1.0)	4 (3.8)

*1：CDDP 分割/GEM 投与の患者で発現割合が 5%以上高かった事象、*2：CDDP 分割/GEM 投与の患者で発現割合が 2%以上高かった事象、*3：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期及び術後補助療法期において、対照群と比較して本薬群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であり、重篤な有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかった。また、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験と NIAGARA 試験における有害事象の発現状況の比較において、NIAGARA 試験で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも NIAGARA 試験の本薬群と対照群との間で発現割合に明確な差異はなく、本薬若しくは併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象、又は原疾患（膀胱癌）若しくは手術に関連すると考えられる有害事象であった。

また、NIAGARA 試験の本薬群において、CDDP 一括/GEM 投与の患者と比較して CDDP 分割/GEM 投与の患者で発現割合が高い有害事象が認められたものの、下記の点を踏まえると、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、Ccr が 40 mL/min 以上かつ 60 mL/min 未満の患者に対する本薬と CDDP 分割/GEM との併用投与は忍容可能と判断した。

- CDDP 一括/GEM 投与の患者と比較して CDDP 分割/GEM 投与の患者で Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと
- CDDP 一括/GEM 投与の患者と比較して CDDP 分割/GEM 投与の患者で発現割合が高かった有害事象として、骨髄抑制、水腎症、腎盂腎炎、敗血症性ショック等が認められたものの、いずれも併用された抗悪性腫瘍剤の減量、休薬等により管理可能であったこと

以上より、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬又は併用する抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、周術期の MIBC 患者に対する術前・術後補助療法においても本薬は忍容可能と判断した。

7.2.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、NIAGARA 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

NIAGARA 試験の併合期⁴⁴⁾における本薬群での日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 43 のとおりであった。

表 43 国内外の安全性の概要 (NIAGARA 試験の併合期の本薬群、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 61 例	外国人患者 469 例
全有害事象	61 (100)	466 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	43 (70.5)	337 (71.9)
死亡に至った有害事象	1 (1.6)	26 (5.5)
重篤な有害事象	45 (73.8)	281 (59.9)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	19 (31.1)	93 (19.8)
本薬	14 (23.0)	72 (15.4)
CDDP 又は GEM	14 (23.0)	58 (12.4)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	36 (59.0)	226 (48.2)
本薬	24 (39.3)	168 (35.8)
CDDP 又は GEM	29 (47.5)	175 (37.3)
減量に至った有害事象 ^{*2}	7 (11.5)	100 (21.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：CDDP 又は GEM のいずれかの減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 44 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び CDDP 又は GEM の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 44 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
(NIAGARA 試験の併合期の本薬群、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 61 例	外国人患者 469 例
全 Grade の有害事象*1		
便秘	39 (63.9)	166 (35.4)
倦怠感	27 (44.3)	7 (1.5)
食欲減退	25 (41.0)	116 (24.7)
発熱	21 (34.4)	89 (19.0)
しゃっくり	21 (34.4)	20 (4.3)
処置による疼痛	18 (29.5)	28 (6.0)
創合併症	18 (29.5)	3 (0.6)
そう痒症	17 (27.9)	63 (13.4)
腎盂腎炎	13 (21.3)	16 (3.4)
血管痛	12 (19.7)	0
不眠症	11 (18.0)	32 (6.8)
イレウス	10 (16.4)	9 (1.9)
口内炎	8 (13.1)	13 (2.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	11 (18.0)	26 (5.5)
腎盂腎炎	9 (14.8)	13 (2.8)
血小板数減少	8 (13.1)	7 (1.5)
処置による疼痛	4 (6.6)	2 (0.4)
重篤な有害事象*2		
腎盂腎炎	8 (13.1)	11 (2.3)
血小板数減少	4 (6.6)	2 (0.4)
休薬に至った有害事象*2,3		
血小板数減少	4 (6.6)	5 (1.1)

*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象、*3：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

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

- 外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと
- 重篤な有害事象を含めて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が認められたものの、本薬若しくは併用された抗悪性腫瘍剤において既知の有害事象、又は原疾患（膀胱癌）若しくは手術に関連すると考えられる有害事象であり、当該有害事象について、死亡に至った有害事象には明確な差異は認められなかったこと

7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、膀胱癌の術前・術後補助療法に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
膀胱癌における術前・術後補助療法	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、申請どおり設定することが適切と判断した。

7.2.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン⁴⁷⁾における、MIBCの周術期治療における本薬を含む術前・術後補助療法に関する記載内容は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.1.2025）
 - 臨床病期Ⅱ～ⅢAのMIBCの術前患者に対して、術前補助療法としての本薬とCDDP/GEMとの併用投与が推奨される。また、完全切除され、かつ術前に本薬とCDDP/GEMとの併用投与が実施された患者に対して、術後補助療法としての本薬投与が推奨される（Category 1⁴⁸⁾）。
- NCI-PDQ（膀胱癌）（2025年5月2日版）
 - 臨床病期Ⅱ～Ⅲの膀胱癌の周術期治療において、免疫療法と化学療法との併用投与が治療選択肢の一つとされ、NIAGARA試験の成績がエビデンスとして記載されている。
- EAU ガイドライン（2025年3月）
 - CDDPを含む化学療法が可能な切除可能なMIBC患者に対してCDDPを含む術前補助療法を行うことが強く推奨され、本薬とCDDP/GEMとの併用投与による術前補助療法及び本薬投与による術後補助療法は、CDDP/GEM投与による術前補助療法単独と比較してEFS及びOSを改善することがエビデンスとして示されている。

申請者は、膀胱癌患者に対する周術期治療としての本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

NIAGARA試験の結果、周術期のMIBC患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.2.R.2及び7.2.R.3参照）から、本薬はNIAGARA試験の対象患者に対する周術期治療の治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、NIAGARA試験の対象患者は臨床病期T2-T4aN0M0又はT2-T4aN1M0のMIBC患者であり、NIAGARA試験の対象から除外された臨床病期の患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬投与は推奨されないと考える。

以上より、NIAGARA試験の対象とされた患者の臨床病期について添付文書の臨床成績の項において情報提供し、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、効能・効果を「膀胱癌における術前・術後補助療法」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

⁴⁷⁾ NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.1.2025）、EAU ガイドライン及び国内診療ガイドライン（膀胱癌）（2019年版増補版）

⁴⁸⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるというNCCNの統一したコンセンサスが存在する。

本薬と同様の免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブは「尿路上皮癌における術後補助療法」を効能・効果として承認されているが、当該承認の根拠となった臨床試験は、術後（術前補助療法を実施していない患者を含む）の尿路上皮癌患者が対象とされており（「令和4年2月16日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」参照）、NIAGARA 試験とは対象患者等が異なることから、ニボルマブによる術後補助療法と本薬を含む術前・術後補助療法の有効性及び安全性を、臨床試験成績に基づき比較することは困難である。

国内外の診療ガイドラインで推奨されている CDDP を含む術前補助療法を対照群とした NIAGARA 試験において、CDDP を含む術前補助療法に本薬を上乗せし、更に術後補助療法として本薬を単独投与することにより、EFS 及び OS の延長が認められた（7.2.1.1.1 参照）。当該試験成績に基づき、NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.1.2025）において、臨床病期Ⅱ～ⅢA の MIBC 患者に対する術前補助療法としての本薬と CDDP/GEM との併用投与及び術後補助療法としての本薬単独投与が Category 1 で推奨されている。一方で、ニボルマブによる術後補助療法について、NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.1.2025）では、CDDP を含む術前補助療法が行われ、術後に ypT2-ypT4a 又は ypN+ である場合にはニボルマブによる術後補助療法が考慮される旨が Category 2B として記載されている。NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.1.2025）における推奨度を踏まえると、CDDP を含む術前補助療法が可能な患者においては、本薬と CDDP/GEM の併用投与による術前補助療法が優先的に検討され、術前補助療法として本薬と CDDP/GEM との併用投与が実施された患者においては、術後補助療法として本薬単独投与が実施されると考える。なお、本薬の臨床的有用性は術前補助療法及び術後補助療法の両方で本薬を投与した場合において確認されていることから、術前補助療法又は術後補助療法のいずれかのみで本薬を投与することは推奨されない。術前補助療法として本薬と CDDP/GEM との併用投与が選択されず、CDDP を含む術前補助療法を受けた患者においては、術後補助療法としてニボルマブの投与が検討されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与対象について、申請者の説明を了承した。また、本薬の臨床的位置付けについて、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬を含む術前・術後補助療法を、MIBC における周術期治療の治療選択肢の一つとして医療現場に提供することは可能と考える。ただし、本薬を含む術前・術後補助療法と、CDDP 等の白金系抗悪性腫瘍剤による術前補助療法及びニボルマブによる術後補助療法の使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから現時点で不明と考える。

なお、本薬を術前のみ又は術後のみに投与した場合と比較した術前及び術後の両方で本薬を投与することの臨床的意義について、当該臨床的意義を検討した臨床試験成績は得られていないこと等から、現時点で不明である。当該臨床的意義については本薬の投与対象を選択する上で重要と考えることから、引き続き検討し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.2.R.4.2 PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬が PD-L1 に対する抗体医薬品であることから、PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

NIAGARA 試験では、VENTANA 社の VENTANA PD-L1 (SP263) assay を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況が測定され、PD-L1 の発現状況 (TC⁴⁹) <25%、TC≥25%、及び TC<1%、TC≥1% 別の本薬の①有効性及び②安全性は下記のとおりであった。

① 有効性：

NIAGARA 試験における PD-L1 発現状況別の EFS の 2 回目の中間解析 (2024 年 4 月 29 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 45 及び図 13 のとおりであった。

表 45 PD-L1 発現状況別の EFS の 2 回目の中間解析結果
(BICR 又は中央病理検査機関判定、ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側)*2
TC<1%	本薬群	242	98 (40.5)	— [—, —]	0.74 [0.568, 0.968]	0.3859
	対照群	249	122 (49.0)	36.9 [24.8, —]		
TC≥1%	本薬群	291	89 (30.6)	— [—, —]	0.63 [0.477, 0.823]	
	対照群	281	124 (44.1)	54.8 [32.7, —]		
TC<25%	本薬群	381	136 (35.7)	— [—, —]	0.67 [0.536, 0.838]	0.7987
	対照群	377	178 (47.2)	42.4 [31.5, —]		
TC≥25%	本薬群	153	51 (33.6)	— [—, —]	0.71 [0.491, 1.017]	
	対照群	152	68 (44.4)	54.8 [24.2, —]		

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

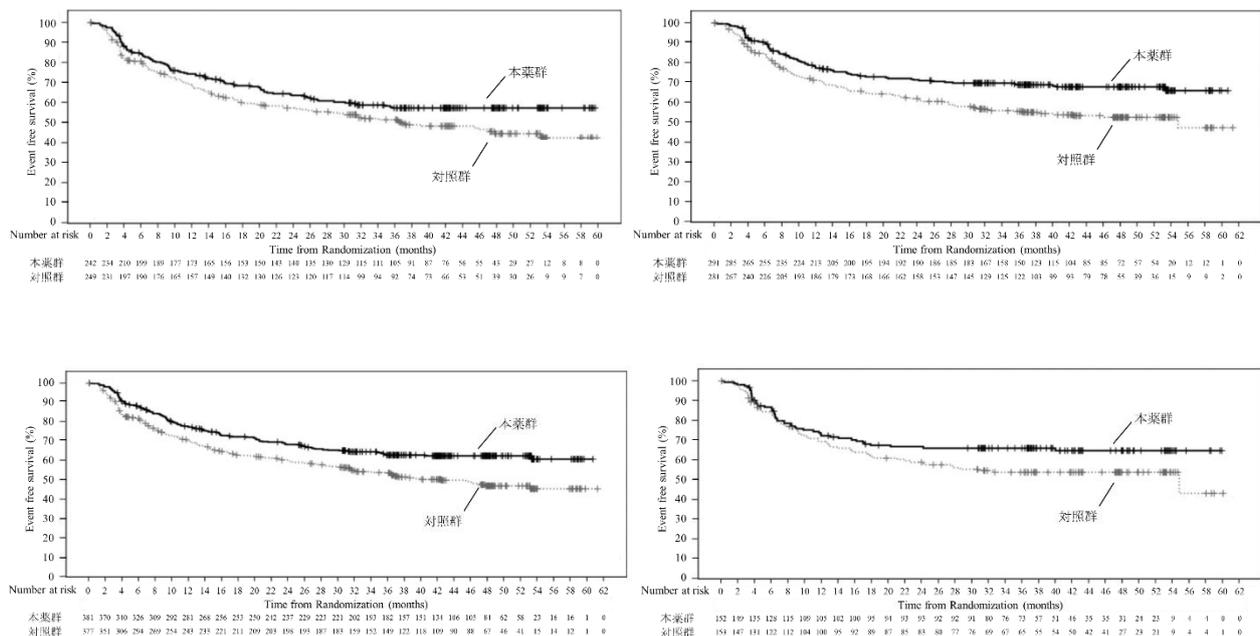


図 13 PD-L1 発現状況別の EFS の 2 回目中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(BICR 又は中央病理検査機関判定、ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)
(左上図：TC<1%、右上図：TC≥1%、左下図：TC<25%、右下図：TC≥25%)

また、PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析 (2024 年 4 月 29 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 46 及び図 14 のとおりであった。

49) 腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合と定義された。

表 46 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値 (両側)*2
TC<1%	本薬群	242	71 (29.3)	— [—, —]	0.77 [0.566, 1.057]	0.7829
	対照群	249	89 (35.7)	— [—, —]		
TC≥1%	本薬群	291	65 (22.3)	— [—, —]	0.73 [0.523, 1.008]	
	対照群	281	80 (28.5)	— [—, —]		
TC<25%	本薬群	381	99 (26.0)	— [—, —]	0.76 [0.584, 0.993]	0.7795
	対照群	377	121 (32.1)	— [—, —]		
TC≥25%	本薬群	153	37 (24.3)	— [—, —]	0.71 [0.459, 1.087]	
	対照群	152	48 (31.4)	— [—, —]		

— : 推定不能、*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

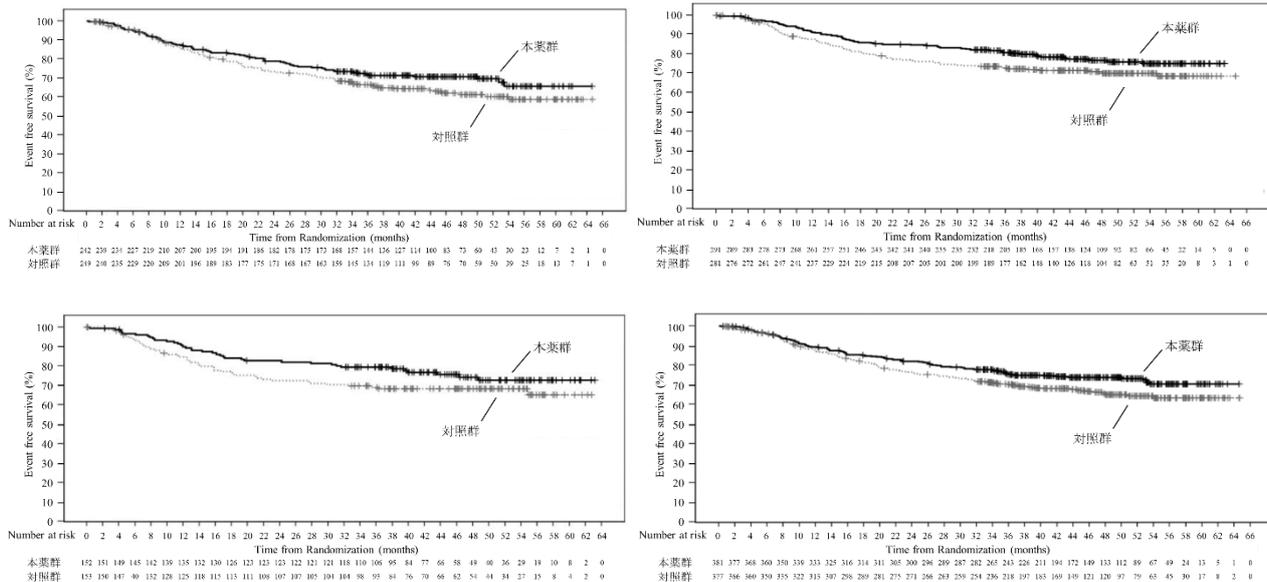


図 14 PD-L1 発現状況別の OS の 1 回目中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)
(左上図 : TC<1%、右上図 : TC≥1%、左下図 : TC<25%、右下図 : TC≥25%)

以上より、PD-L1 発現状況別の部分集団の間で対照群に対する本薬群の有効性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬の有効性が期待できると考える。

② 安全性 :

NIAGARA 試験における PD-L1 発現状況別の安全性の概要は、表 47 のとおりであり、PD-L1 発現状況別の各部分集団で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

表 47 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

	例数 (%)							
	TC < 1%		TC ≥ 1%		TC < 25%		TC ≥ 25%	
	本薬群 241 例	対照群 248 例	本薬群 289 例	対照群 278 例	本薬群 378 例	対照群 375 例	本薬群 152 例	対照群 151 例
全有害事象	240 (99.6)	247 (99.6)	287 (99.3)	278 (100)	376 (99.5)	374 (99.7)	151 (99.3)	151 (100)
Grade 3 以上の有害事象	169 (70.1)	173 (69.8)	211 (73.0)	192 (69.1)	262 (69.3)	265 (70.7)	118 (77.6)	100 (66.2)
死亡に至った有害事象	16 (6.6)	16 (6.5)	11 (3.8)	13 (4.7)	20 (5.3)	22 (5.9)	7 (4.6)	7 (4.6)
重篤な有害事象	149 (61.8)	139 (56.0)	177 (61.2)	148 (53.2)	228 (60.3)	206 (54.9)	98 (64.5)	81 (53.6)

上記①及び②の検討結果から、周術期の MIBC 患者に対して、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2.R.5 用法・用量について

本一変申請において、膀胱癌の術前・術後補助療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉 術前補助療法として、シスプラチンを含む他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法として、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 8 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。</p>	<p>〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチン以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンの用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 <p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）

機構は、「7.2.R.2 有効性について」及び「7.2.R.3 安全性について」項、並びに以下の項に示す検討の結果、膀胱癌の術前・術後補助療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉 術前補助療法では、ゲムシタピン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 8 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。</p>	<p>〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 本薬と併用するシスプラチンの用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で選択すること。 <p>〈効能共通〉</p> <ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）

7.2.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、膀胱癌における術前・術後補助療法に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

NIAGARA 試験における本薬の用法・用量として、下記の点を踏まえ、術前補助療法として、CDDP/GEM 併用下において本薬 1,500 mg を Q3W で 4 回投与することと設定した。

- NIAGARA 試験計画時点における NCCN ガイドライン（膀胱癌）（v.1.2018）等において、MIBC 患者に対する CDDP を含む術前補助療法の有効性が示された臨床試験成績等（Oncologist 2016; 21: 708-15）に基づき、MIBC 患者に対して術前補助療法を行う場合の CDDP を含む併用療法の投与方法として、Q3W で 4 回投与することが推奨されていたこと
- 本薬 1,500 mg Q3W 投与時の推定曝露量は、NIAGARA 試験計画時点で忍容性が確認されている本薬 10 mg/kg Q2W 投与時と比較して高値を示したものの、本薬の用量増加に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかったこと（「平成 30 年 4 月 5 日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg」参照）

また、既承認の切除不能な局所進行の NSCLC における根治的化学放射線療法後の維持療法に係る本薬 1,500 mg Q4W 投与の投与期間は 12 カ月間までと設定されていたこと、ニボルマブの尿路上皮癌における術後補助療法の有効性及び安全性を検討する臨床試験において最長 1 年間の投与期間が設定されていたこと等を参考に、術前補助療法と術後補助療法を合わせて本薬の総投与期間が 1 年間（12 回）となるよう、術後補助療法として本薬 1,500 mg を Q4W で 8 回投与することと設定した。

上記の設定により実施された NIAGARA 試験において、周術期の MIBC 患者に対して、術前・術後補助療法としての本薬 1,500 mg Q4W 投与の臨床的有用性が示された（7.2.R.2 及び 7.2.R.3 参照）ことから、本一変申請に係る本薬の用法・用量を NIAGARA 試験の設定どおりに設定した。なお、NIAGARA 試験では、米国薬局方において推奨されている注射剤のエンドトキシン量⁵⁰⁾を考慮して、体重 30 kg 以下の患者は除外し、試験期間中に体重が 30 kg 以下となった患者に対する用法・用量として体重換算用量である 20 mg/kg を設定した。結果として、試験期間中に体重が 30 kg 以下となった患者は認められなかったものの、当該設定等に基づき、体重 30 kg 以下の患者に対する 20 mg/kg Q4W 投与の用法・用量を設定した。

また、周術期の MIBC の術前補助療法として、CDDP/GEM 以外の抗悪性腫瘍剤と併用した際の臨床試験成績は得られていないこと、及び NIAGARA 試験において本薬と併用された CDDP について、腎機能に応じた用法・用量が設定されていたことから、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用する抗悪性腫瘍剤及び腎機能別の用法・用量について情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項で下記の内容を注意喚起する。

- GEM 及び CDDP 以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- GEM 及び CDDP の用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

さらに、有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、NIAGARA 試験では既承認の効能・効果に係る臨床試験と同様の内容が設定され、NIAGARA 試験の対象患者に対する本薬の臨床的有用性が示さ

⁵⁰⁾ 脊髄腔内投与以外の注射剤（放射性医薬品を除く）に含まれるエンドトキシンの量を 5 EU/kg/時間以下とすることが推奨されている。

れたことから、本薬投与時における休薬・中止の目安については既承認の効能・効果と同一の内容を設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

NIAGARA 試験において、術前補助療法と術後補助療法を合わせた本薬の総投与回数を 12 回と設定したことの適切性は明確ではないものの、NIAGARA 試験の結果、周術期の MIBC 患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が認められたことから、本薬の用法・用量を NIAGARA 試験の設定どおりに設定することは可能と考える。ただし、NIAGARA 試験において術前補助療法としては CDDP/GEM との併用で本薬が投与されていたことから、用法・用量において術前補助療法として CDDP/GEM との併用で本薬を投与する旨を明確にすることが適切と判断した。また、NIAGARA 試験においては腎機能に応じた CDDP の用法・用量が設定されていたことから、臨床成績の項において当該用法・用量を情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項において併用する CDDP の用法・用量に係る注意喚起を行うことが適切と判断した。

以上より、膀胱癌における術前・術後補助療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のとおり設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 8 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と併用するシスプラチンの用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で選択すること。

7.2.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.2.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る RMP（案）について、現在公表されている RMP⁵¹⁾ における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した（表 48）。

⁵¹⁾ 「イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg に係る RMP（2025 年 3 月 21 日提出）」

表 48 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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

*：今般の一変申請において変更なし

7.2.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、周術期の MIBC における術前・術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- NIAGARA 試験の術前補助療法/手術期及び術後補助療法期の本薬群と既承認の効能・効果に係る本薬と CDDP/GEM との併用投与又は本薬単独投与との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.2.R.3 参照）
- NIAGARA 試験並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査⁵²⁾ 及び製造販売後の使用経験において、本薬投与の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1.1 評価資料」及び「7.2.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

⁵²⁾ ①根治的化学放射線療法後の NSCLC 患者における維持療法、②進展型小細胞肺癌患者、③切除不能な進行・再発の NSCLC 患者、④肝細胞癌患者及び⑤胆道癌患者を対象とした製造販売後調査が実施済み又は実施中であり、それぞれ①630例（調査終了時点）、②247例（調査終了時点）、③■■■■例（20■■年■■月■■日時点）、④■■■■例（20■■年■■月■■日時点）及び⑤■■■■例（20■■年■■月■■日時点）の調査票が収集されている。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（AEGEAN 試験）

有害事象は本薬群で 387/401 例（96.5%）、プラセボ群で 379/398 例（95.2%）に認められ、いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 350/401 例（87.3%）、プラセボ群で 325/398 例（81.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 49 のとおりであった。

表 49 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象
（AEGEAN 試験の併合期、2024 年 5 月 10 日データカットオフ）

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 401 例		プラセボ群 398 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	387 (96.5)	198 (49.4)	379 (95.2)	187 (47.0)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	54 (13.5)	3 (0.7)	45 (11.3)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	140 (34.9)	26 (6.5)	128 (32.2)	26 (6.5)
好中球減少症	68 (17.0)	36 (9.0)	72 (18.1)	39 (9.8)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	47 (11.7)	0	12 (3.0)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	74 (18.5)	2 (0.5)	73 (18.3)	2 (0.5)
精神障害				
不眠症	43 (10.7)	0	48 (12.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	36 (9.0)	1 (0.2)	46 (11.6)	0
胃腸障害				
便秘	104 (25.9)	1 (0.2)	90 (22.6)	0
下痢	53 (13.2)	3 (0.7)	51 (12.8)	3 (0.8)
悪心	103 (25.7)	1 (0.2)	119 (29.9)	3 (0.8)
嘔吐	45 (11.2)	4 (1.0)	44 (11.1)	5 (1.3)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	69 (17.2)	0	64 (16.1)	1 (0.3)
そう痒症	51 (12.7)	1 (0.2)	26 (6.5)	0
発疹	63 (15.7)	2 (0.5)	33 (8.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	44 (11.0)	1 (0.2)	51 (12.8)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	50 (12.5)	0	58 (14.6)	5 (1.3)
疲労	56 (14.0)	0	47 (11.8)	1 (0.3)
臨床検査				
好中球数減少	66 (16.5)	42 (10.5)	59 (14.8)	45 (11.3)
傷害、中毒および処置合併症				
処置による疼痛	46 (11.5)	1 (0.2)	49 (12.3)	2 (0.5)

重篤な有害事象は本薬群で 157/401 例（39.2%）、プラセボ群で 126/398 例（31.7%）に認められた。いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は表 50 のとおりであった。

表 50 いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象
(AEGEAN 試験の併合期、2024 年 5 月 10 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 401 例		プラセボ群 398 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	157 (39.2)	76 (19.0)	126 (31.7)	50 (12.6)
貧血	7 (1.7)	4 (1.0)	5 (1.3)	5 (1.3)
COVID-19	7 (1.7)	0	5 (1.3)	0
心不全	0	0	4 (1.0)	0
薬物性肝障害	5 (1.2)	5 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
骨髄抑制	6 (1.5)	6 (1.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
肺炎	23 (5.7)	7 (1.7)	18 (4.5)	5 (1.3)
肺臓炎	7 (1.7)	7 (1.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
気胸	4 (1.0)	0	9 (2.3)	0
肺塞栓症	3 (0.7)	0	4 (1.0)	0
嘔吐	5 (1.2)	5 (1.2)	2 (0.5)	2 (0.5)

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 78/401 例 (19.5%)、プラセボ群で 39/398 例 (9.8%) に認められた。本薬群で 1%以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺臓炎 7 例 (1.7%)、貧血 6 例 (1.5%) であり、うち、本薬群の肺臓炎 7 例、貧血 4 例、対照群の肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群で 1%以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (NIAGARA 試験)

有害事象は本薬群で 527/530 例 (99.4%)、対照群で 525/526 例 (99.8%) に認められ、いずれかの治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 502/530 例 (94.7%)、対照群で 487/526 例 (92.6%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象
(NIAGARA 試験の併合期、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 530 例		対照群 526 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	527 (99.4)	380 (71.7)	525 (99.8)	365 (69.4)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	159 (30.0)	75 (14.2)	153 (29.1)	70 (13.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	205 (38.7)	73 (13.8)	213 (40.5)	79 (15.0)
好中球減少症	137 (25.8)	76 (14.3)	165 (31.4)	89 (16.9)
血小板減少症	57 (10.8)	11 (2.1)	57 (10.8)	17 (3.2)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	61 (11.5)	2 (0.4)	11 (2.1)	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	141 (26.6)	3 (0.6)	131 (24.9)	3 (0.6)
低マグネシウム血症	56 (10.6)	2 (0.4)	55 (10.5)	0
神経系障害				
頭痛	59 (11.1)	0	59 (11.2)	0
血管障害				
高血圧	61 (11.5)	24 (4.5)	43 (8.2)	15 (2.9)
胃腸障害				
腹痛	66 (12.5)	5 (0.9)	41 (7.8)	2 (0.4)
便秘	205 (38.7)	4 (0.8)	203 (38.6)	4 (0.8)
下痢	109 (20.6)	8 (1.5)	74 (14.1)	2 (0.4)
悪心	284 (53.6)	8 (1.5)	255 (48.5)	5 (1.0)
嘔吐	102 (19.2)	5 (0.9)	97 (18.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	49 (9.2)	2 (0.4)	57 (10.8)	0
そう痒症	80 (15.1)	0	38 (7.2)	0
発疹	67 (12.6)	2 (0.4)	30 (5.7)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	55 (10.4)	2 (0.4)	35 (6.7)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	93 (17.5)	4 (0.8)	96 (18.3)	6 (1.1)
疲労	191 (36.0)	8 (1.5)	169 (32.1)	10 (1.9)
発熱	110 (20.8)	1 (0.2)	87 (16.5)	0
臨床検査				
血中クレアチニン増加	98 (18.5)	12 (2.3)	77 (14.6)	4 (0.8)
好中球数減少	81 (15.3)	37 (7.0)	74 (14.1)	35 (6.7)

重篤な有害事象は本薬群で 326/530 例 (61.5%)、対照群で 287/526 例 (54.6%) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52 いずれかの群で2%以上に認められた重篤な有害事象
(NIAGARA 試験の併合期、2024 年 4 月 29 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬群 530 例		対照群 526 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	326 (61.5)	86 (16.2)	287 (54.6)	63 (12.0)
急性腎障害	25 (4.7)	8 (1.5)	24 (4.6)	7 (1.3)
貧血	5 (0.9)	4 (0.8)	17 (3.2)	14 (2.7)
水腎症	15 (2.8)	0	8 (1.5)	0
肺炎	12 (2.3)	4 (0.8)	5 (1.0)	1 (0.2)
前立腺癌	35 (6.6)	0	27 (5.1)	0
前立腺癌第 2 期	21 (4.0)	0	10 (1.9)	0
肺塞栓症	18 (3.4)	5 (0.9)	5 (1.0)	2 (0.4)
腎盂腎炎	19 (3.6)	0	23 (4.4)	0
敗血症	19 (3.6)	2 (0.4)	14 (2.7)	0
尿路感染	59 (11.1)	1 (0.2)	69 (13.1)	2 (0.4)
尿路性敗血症	20 (3.8)	2 (0.4)	10 (1.9)	0

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 112/530 例 (21.1%)、対照群で 80/526 例 (15.2%) に認められた。各群で 1%以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で好中球減少症 9 例 (1.7%)、血中クレアチニン増加及び貧血各 7 例 (1.3%)、慢性腎臓病 6 例 (1.1%)、対照群で好中球減少症 11 例 (2.1%)、貧血 7 例 (1.3%) であり、うち、本薬群の好中球減少症 9 例、血中クレアチニン増加 6 例、貧血 5 例、慢性腎臓病 3 例、対照群の好中球減少症 10 例、貧血 7 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.1.2 (NSCLC)、CTD 5.3.5.1.1 (膀胱癌)) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の NSCLC における術前・術後補助療法、並びに膀胱癌における術前・術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、NSCLC 及び膀胱癌の周術期治療における治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、本薬の臨床的位置付けについては、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和7年8月5日

申請品目

[販売名] イミフィンジ点滴静注 120 mg、同点滴静注 500 mg
[一般名] デュルバルマブ (遺伝子組換え)
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和6年10月29日、令和6年11月8日⁵³⁾

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.2 有効性について」及び「7.2.R.2 有効性について」の項における検討の結果、①臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期のNSCLC患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性及び②臨床病期T2-T4aN0M0又はT2-T4aN1M0の周術期のMIBC患者に対する術前・術後補助療法としての本薬の有効性について、それぞれ以下の①及び②のように判断した。

- ① 臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期のNSCLC患者を対象に、術前補助療法としてのChemoの併用下で、本薬とプラセボの術前・術後補助療法としての有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験(AEGEAN試験)において、主要評価項目の一つとされたEFSについて、プラセボ群に対する本薬群の統計学的に有意な延長が認められたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示された。
- ② 臨床病期T2-T4aN0M0又はT2-T4aN1M0の周術期のMIBC患者を対象に、術前補助療法としての本薬とCDDP/GEMとの併用投与及び術後補助療法としての本薬単独投与と、術前補助療法としてのCDDP/GEMの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験(NIAGARA試験)において、主要評価項目の一つとされたEFSについて、対照群と比較して本薬群において臨床的に意義のある延長効果が認められたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は期待できる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

⁵³⁾ ①NSCLCにおける術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量、並びに②膀胱癌における術前・術後補助療法に係る効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が、それぞれ①令和6年10月29日及び②令和6年11月8日に行われた。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.3 安全性について」及び「7.2.R.3 安全性について」の項における検討の結果、①臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期のNSCLC患者及び②臨床病期T2-T4aN0M0又はT2-T4aN1M0の周術期のMIBC患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象(ILD、大腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、内分泌障害(甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、1型糖尿病、腎障害(間質性腎炎等)、筋炎、心筋炎、重症筋無力症、免疫性血小板減少症、脳炎、重度の皮膚障害、神経障害(ギラン・バレー症候群を含む)、infusion reaction、肺炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎、赤芽球癆、化学療法併用時の発熱性好中球減少症等)、「令和7年2月17日付け審査報告書 イミフィンジ点滴静注120mg、同点滴静注500mg」等参照)であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、①臨床病期ⅡA～ⅢBの周術期のNSCLC患者に対する術前・術後補助療法及び②臨床病期T2-T4aN0M0又はT2-T4aN1M0の周術期のMIBC患者に対する術前・術後補助療法においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.2.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、①NSCLC及び②膀胱癌に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した(現行の内容から下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和7年3月27日付けで追加)。

	効能・効果	効能・効果に関連する注意
①	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 <u>非小細胞肺癌における術前・術後補助療法</u>	〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉 ・ 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 ・ <u>根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。</u> 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉 ・ 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 ・臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉 ・ <u>臨床試験に組み入れられた患者の病期、EGFR遺伝子変異又はALK融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと</u> ・ <u>臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>
②	<u>膀胱癌における術前・術後補助療法</u>	・ <u>臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.5 用法・用量について」及び「7.2.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、①NSCLCにおける術前・術後補助療法及び②膀胱癌における術前・術後補助療法に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

	用法・用量	用法・用量に関連する注意
①	術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で12回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。	<ul style="list-style-type: none"> 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）
②	術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を3週間間隔で4回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を4週間間隔で8回まで、60分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の1回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。	<ul style="list-style-type: none"> 本薬と併用するシスプラチンの用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で選択すること。 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（既承認の内容と同一）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.1.R.6 RMP（案）について」及び「7.2.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬のRMP（案）について、表53のとおり、現在公表されているRMPにおける安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 53 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項*

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

*：今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.1.R.7 製造販売後の検討事項について」及び「7.2.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、NSCLCにおける術前・術後補助療法及び膀胱癌における術前・術後補助療法としての本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 54 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 54 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 全例調査（切除不能な進行・再発の NSCLC） • 全例調査（切除不能な肝細胞癌） • 使用成績調査（治癒切除不能な胆道癌） • 製造販売後データベース調査（切除不能な局所進行の NSCLC における根治的放射線療法後の維持療法） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん

化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 7 月 1 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 11 月 22 日付け又は令和 7 年 3 月 27 日付けで追加）

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

非小細胞肺癌における術前・術後補助療法

進展型小細胞肺癌

限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な肝細胞癌

治癒切除不能な胆道癌

進行・再発の子宮体癌

膀胱癌における術前・術後補助療法

[用法・用量]（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 6 年 11 月 22 日付け又は令和 7 年 3 月 27 日付けで追加）

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

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 12 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈進展型小細胞肺癌〉

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

〈限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 60 分以上かけて点滴静注する。投与期間は 24 カ月間までとする。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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

〈治癒切除不能な胆道癌〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

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

〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉

術前補助療法では、ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において、通常、成人にはデュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 3 週間間隔で 4 回まで、60 分以上かけて点滴静注する。その後、術後補助療法では、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 8 回まで、60 分以上かけて点滴静注する。ただし、体重 30 kg 以下の場合の 1 回投与量は 20 mg/kg（体重）とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和6年11月22日付け又は令和7年3月27日付けで変更)

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

~~1. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

21. 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

~~23. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

342. 臨床試験に組み入れられた患者の EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

3. 臨床試験に組み入れられた患者の病期、EGFR 遺伝子変異又は ALK 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈進展型小細胞肺癌〉

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

〈限局型小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法〉

~~65. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

76. 根治的化学放射線療法後に疾患進行が認められていない患者を対象とすること。

〈切除不能な肝細胞癌〉

~~587. 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~

~~698. 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。~~

〈治癒切除不能な胆道癌〉

~~7109. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

〈進行・再発の子宮体癌〉

~~1110. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。~~

1211. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。

1312. 本剤の有効性は、PD-L1 発現状況により異なる傾向が示唆されている。PD-L1 発現状況別の有効性について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉

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

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除、二重線部は本一変申請後の令和6年11月22日付け又は令和7年3月27日付けで変更）

〈効能共通〉

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

副作用発現時の用量調節等の基準

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

副作用	程度*	処置
神経障害	Grade 2 の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。 30 日以内に Grade 1 以下まで回復しない場合又は呼吸機能不全の徴候があらわれた場合は、本剤の投与を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 又は 4 の場合 Grade 2~4 のギラン・バレー症候群の場合 	本剤の投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 で 1 週間以上継続した場合 Grade 3 の場合 	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 の場合 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 又は中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) の場合 	本剤の投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を 50%減速する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤の投与を中止する。
赤芽球瘡	全 Grade	本剤の投与を中止する。
オラパリブとの併用投与下の自己免疫性溶血性貧血	全 Grade	本剤及びオラパリブの投与を中止する。
上記以外の副作用 (甲状腺機能低下症、1 型糖尿病を除く)	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 の場合	本剤の投与を中止する。

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

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

2. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

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

〈非小細胞肺癌における術前・術後補助療法〉

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

〈限局型小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法〉

45. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な肝細胞癌〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

67. カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用において投与を開始すること。

〈膀胱癌における術前・術後補助療法〉

8. 本剤と併用するシスプラチンの用法及び用量は、「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で選択すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CBDCA/GEM		CBDCA と GEM との併用
CBDCA/PEM		CBDCA と PEM との併用
CBDCA/PTX		CBDCA と PTX との併用
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP 一括/GEM		3週間を1サイクルとして、CDDP 70 mg/m ² を第1日目及びGEM 1,000 mg/m ² を第1及び8日目に静脈内投与
CDDP 分割/GEM		3週間を1サイクルとして、CDDP 35 mg/m ² 及びGEM 1,000 mg/m ² を第1及び8日目に静脈内投与
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
Chemo		白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
ddMVAC		2週間を1サイクルとして、メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルビシン及びシスプラチンを併用
EAU ガイドライン	European Association of Urology Guidelines	
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire	
ESMO ガイドライン (2017 年版)	European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ米国食品医薬品局
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
Ig	immunogloblin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIBC	muscle invasive bladder cancer	筋層浸潤性膀胱癌
mITT	modified intent-to-treat	修正 ITT
MPR	major pathologic response	

MVAC		メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン及びシスプラチンの併用
NCCN ガイドライン (NSCLC)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCCN ガイドライン (膀胱癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	非扁平上皮非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
pCR	pathologic complete response	病理学的完全奏効
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド-1
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SQ-NSCLC	squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮非小細胞肺癌
TC	tumor cell	腫瘍細胞
UICC	Union for International Cancer Control	
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)
アレクチニブ		アレクチニブ塩酸塩
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
オシメルチニブ		オシメルチニブメシル酸塩
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン (肺癌)		肺癌診療ガイドライン 日本肺癌学会編
国内診療ガイドライン (膀胱癌)		膀胱癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
AEGEAN 試験		D9106C00001 試験
DUO-E 試験		D9311C00001 試験
HIMALAYA 試験		D419CC00002 試験
NIAGARA 試験		D933RC00001 試験
PACIFIC 試験		D4191C00001 試験
POSEIDON 試験		D419MC00004 試験
TOPAZ-1 試験		D933AC00001 試験
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)

本薬		デュルバルマブ（遺伝子組換え）
----	--	-----------------