

審査報告書

令和 8 年 4 月 27 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 7 年 7 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（2.4 mL 又は 10.0 mL）中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の胃癌における術前・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、以下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

膀胱癌における術前・術後補助療法

胃癌における術前・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 7 年 9 月 19 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〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

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

〈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。

〈胃癌における術前・術後補助療法〉

フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、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 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 10 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 7 年 9 月 19 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 8 年 3 月 10 日

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

申請品目

[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 7 年 7 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル (2.4 mL 又は 10.0 mL) 中にデュルバルマブ（遺伝子組換え）120 mg 又は 500 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

進展型小細胞肺癌

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

胃又は食道胃接合部腺癌における術前・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。

〈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〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

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

〈胃又は食道胃接合部腺癌における術前・術後補助療法〉

フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、オキサリプラチン及びドセタキセル水和物との併用において、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 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回 1,500 mg を 4 週間間隔で 10 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。術後の本剤の投与回数は合計 12 回までとする。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。

（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	4
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	4
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
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	39
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	39

[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
2025 年 9 月	• 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 • 膀胱癌における術前・術後補助療法

*：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。

1.2 開発の経緯等

申請者により、胃又は食道胃接合部腺癌における術前・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（MATTERHORN 試験）が 2020 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、MATTERHORN 試験を主要な試験成績として、2025 年 6 月に承認申請が行われ、米国では 2025 年 11 月に「IMFINZI in combination with fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) as neoadjuvant and adjuvant treatment, followed by single-agent IMFINZI, is indicated for the treatment of adult patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC)」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、2026 年 2 月時点において、GC/EGJC における術前・術後補助療法に係る効能・効果にて、13 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、MATTERHORN 試験への患者の組入れが 20■年■月から開始された。

今般、MATTERHORN 試験を主要な試験成績として、胃又は食道胃接合部腺癌における術前・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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」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。

新たな「臨床薬理試験に関する資料」として MATTERHORN 試験成績が提出され、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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す臨床試験が提出された。

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 (jRCT 番号等)	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	MATTE RHORN (jRCT2 03121030 7)	III	臨床病期Ⅱ～ⅣA の 周 術 期 の GC/EGJC 患者	948 ①474 ②474	①術前補助療法として FLOT との併用で本薬 1,500 mg を Q4W で 2 回静脈内投与し、術後補助療法として FLOT との併用で本薬 1,500 mg を Q4W で 2 回静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で 10 回静脈内投与 ②術前補助療法として FLOT との併用でプラセボを Q4W で 2 回静脈内投与し、術後補助療法として FLOT との併用でプラセボを Q4W で 2 回静脈内投与後、プラセボを Q4W で 10 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「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：MATTERHORN 試験＜2020 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 12 月 20 日〕＞）

臨床病期¹⁾Ⅱ～ⅣA の周術期の GC/EGJC 患者²⁾（目標症例数：約 900 例³⁾）を対象に、FLOT による術前及び術後補助療法の併用下で、術前及び術後補助療法としての本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 20 の国又は地域、147 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、術前補助療法として FLOT との併用で本薬 1,500 mg を Q4W で 2 回静脈内投与し、術後補助療法として FLOT との併用で本薬 1,500 mg を Q4W で 2 回静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で 10 回静脈内投与、プラセボ群では、術前補助療法として FLOT との併用でプラセボを Q4W で 2 回静脈内投与し、術後補助療法として FLOT との併用でプラセボを Q4W で 2 回静脈内投与後、プラセボを Q4W で 10 回静脈内投与することとされた。本薬及びプラセボはいずれも疾患進行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⁴⁾。また、FLOT の用法・用量は、表 2 のとおりとされ、術前補助療法として Q2W で 4 回、術後補助療法として Q2W で 4 回静脈内投与することとされた。

表 2 MATTERHORN 試験において併用された FLOT の用法・用量

	用法・用量
フルオロウラシル	4 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 15 日目に 2,600 mg/m ² を 24 時間かけて静脈内投与
ホリナート	4 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 15 日目に 200 mg/m ² を 1 時間かけて静脈内投与 ※本邦では、4 週間を 1 サイクルとして、レボホリナート 100 mg/m ² を第 1 及び 15 日目に 1 時間かけて静脈内投与
オキサリプラチン	4 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 15 日目に 85 mg/m ² を 2 時間かけて静脈内投与
ドセタキセル	4 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 15 日目に 50 mg/m ² を 1 時間かけて静脈内投与

MATTERHORN 試験の主要評価項目として、EFS⁵⁾ が設定された。MATTERHORN 試験では、最後の患者が無作為化され、手術が実施された後、又は手術が適応外と判断された後に、副次評価項目の一つ

¹⁾ AJCC 病期分類（第 8 版）

²⁾ 胃腺癌又は食道胃接合部腺癌の患者が適格とされた。EGJC 患者は、Siewert 分類 TypeⅡ及びⅢの患者、又は Siewert 分類 TypeⅠで TypeⅡ及びⅢの EGJC と同じ方法で治療する予定であった場合に限り適格とされた。

³⁾ 主要評価項目とされた EFS について、周術期の GC/EGJC 患者を対象に、FLOT と ECF 又は ECX 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（FLOT4-AIO 試験）における FLOT 群の DFS の中央値が 30 カ月と報告されていたこと（Lancet 2019; 393: 1948-57）から、プラセボ群における中央値を 30 カ月、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.75 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）0.042、イベント数を 461 件とした場合、EFS の最終解析における検出力は約 85%であったことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 900 例と設定された。なお、EFS に割り当てられた有意水準（両側）は 0.049 であったが、MATTERHORN 試験は EFS の最終解析において適切な検出力となるよう計画されたことから、最終解析における棄却境界値である 0.042 に基づき検出力が算出された。

⁴⁾ 手術は術前補助療法期の治験薬の最終投与後 4～8 週間後に実施することとされ、術後補助療法は術後 4～12 週間後に開始することとされた。再手術が必要と治験責任医師が判断した場合には、術後補助療法を行わないこととされた。

⁵⁾ 無作為化された日から、

①術前補助療法期間における手術適応外となる若しくは治験実施計画書に記載された以外の治療を必要とする RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行

②術後補助療法期間における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行

③術前補助療法期間若しくは手術中における手術適応外となる若しくは治験実施計画書に記載された治療以外の治療を必要とする RECIST ver.1.1 に基づかない疾患進行

④生検の実施医療機関の病理判定による再発若しくは疾患進行、又は

である中央検査機関の病理判定による pCR 率⁶⁾ の主要解析を行い、その後に EFS の中間解析及び最終解析を、それぞれ約 369 件及び約 461 件の EFS イベントが観察された時点で行う計画とされた。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、pCR 率及び EFS にそれぞれ有意水準（両側）0.001 及び 0.049 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）。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。

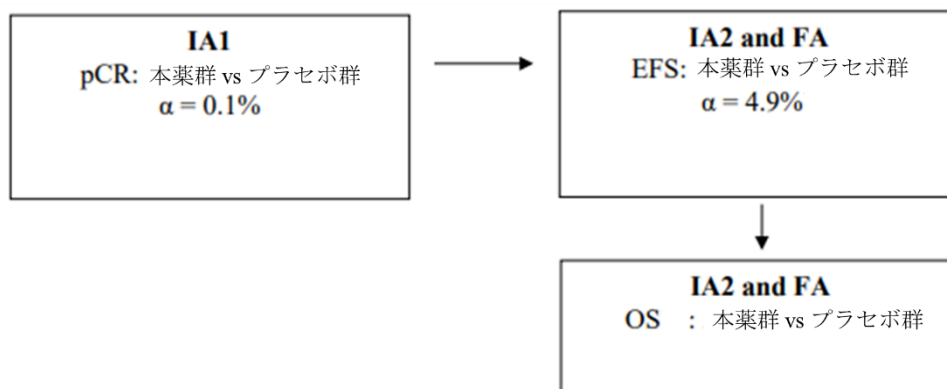


図 1 pCR 率、EFS 及び OS に関する検定手順及び有意水準（両側）の割当て

しかしながら、海外規制当局からの要請に基づき、pCR 率の主要解析時点においても、事前に規定されていない EFS 及び OS の解析が行われた（2023 年 2 月 1 日データカットオフ）。また、当該解析後に、EFS の主要解析に含まれない臨床関連イベントを最小限にするため、EFS の打ち切り規則が表 3 のとおり変更された（治験実施計画書第 3.0 版（2024 年 3 月 4 日付け））。

表 3 EFS の打ち切り規則の変更内容

変更前 治験実施計画書第 2.0 版（2023 年 12 月 5 日付け）	変更後 治験実施計画書第 3.0 版（2024 年 3 月 4 日付け）
2 回以上連続で評価が欠測であった患者は、連続欠測前最後の評価日で打ち切りとする。	（当該記載削除）
評価可能なデータがない患者又は術前補助療法前のベースラインデータがない患者は、無作為化日で打ち切りとする。ただし、ベースラインから 2 回の評価前に死亡した患者については、死亡日をイベント日としたイベントとして扱う。	評価可能なデータがない患者又は術前補助療法前のベースラインデータがない患者は、無作為化日で打ち切りとする。ただし、その後死亡した患者又はその後 RECIST ver.1.1 に基づかない疾患進行が認められた患者については、死亡日又は疾患進行日の早い方をイベント日としたイベントとして扱う。
手術を受け、術後決められた期間内に画像評価を受けず術後補助療法を受けていない患者は、手術日で打ち切りとする。	手術を受け、術後決められた期間内に画像評価を受けず術後補助療法を受けていない患者は、手術日で打ち切りとする。ただし、術後に死亡した患者又は術後に RECIST ver.1.1 に基づかない疾患進行が認められた患者については、死亡日又は疾患進行日の早い方をイベント日としたイベントとして扱う。

⑤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。

RECIST ver.1.1 に基づく画像評価は、術前補助療法としての FLOT の最終投与から 28 日以内かつ術前、術後 4～12 週間後かつできれば術後補助療法の開始前 28 日以内、及び術後補助療法開始から 2 年間は 12 週毎、その後は 24 週毎に実施することとされた。なお、打ち切り規則は表 3 のとおり規定され、いずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

⁶⁾ 根治手術により切除された組織検体において、残存する腫瘍細胞が認められない患者の割合と定義された。

MATTERHORN 試験に登録され無作為化⁷⁾された 948 例（本薬群 474 例、プラセボ群 474 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象⁸⁾とされた（うち、日本人患者は本薬群 40 例、プラセボ群 46 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬の投与及び手術を受けなかった 4 例（本薬群 0 例、プラセボ群 4 例）を除いた 944 例（本薬群 475 例、プラセボ群 469 例⁹⁾）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 40 例、プラセボ群 46 例）。日本人患者を無作為化する前に、FLOT 及び本薬/FLOT 投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照の安全性事前評価期が設定され、9 例が登録された。その結果、日本人患者における FLOT 及び本薬/FLOT 投与の安全性が確認され、日本人患者の無作為化が開始された。なお、安全性事前評価期に登録された日本人患者は、MATTERHORN 試験の有効性及び安全性の解析対象には含まれなかった。

有効性について、主要評価項目とされた EFS の事前に規定された中間解析¹⁰⁾（2024 年 12 月 20 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

⁷⁾ 地域（アジア、アジア以外）、リンパ節転移の有無（あり、なし）及び PD-L1 発現状況（TAP 1%以上、1%未満）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。

⁸⁾ 手術が完遂された患者は本薬群 412 例及びプラセボ群 400 例、術後補助療法が実施された患者は本薬群 364 例及びプラセボ群 352 例であった。

⁹⁾ プラセボ群に割り付けられた 1 例に本薬が 1 回投与されたため、当該患者は本薬群の安全性解析対象とされた。

¹⁰⁾ pCR 率の主要解析（2023 年 2 月 1 日データカットオフ）において統計学的に有意な差が認められたことから、EFS の検定は有意水準（両側）0.05 で実施することとされた。

表 4 EFS の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	474	474
イベント数 (%)	167 (35.2)	218 (46.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [40.74, —]	32.82 [27.86, —]
2 年 EFS 率 [95%CI] (%)	67.44 [62.90, 71.57]	58.54 [53.82, 62.96]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.71 [0.58, 0.86] ^{*2}	
p 値 (両側) ^{*3}	<0.001	

—: 推定不能、*1: 地域 (アジア、アジア以外)、リンパ節転移の有無 (あり、なし) 及び PD-L1 発現状況 (TAP 1%以上、1%未満) 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 97.61%CI は [0.56, 0.89]、*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) 0.0239

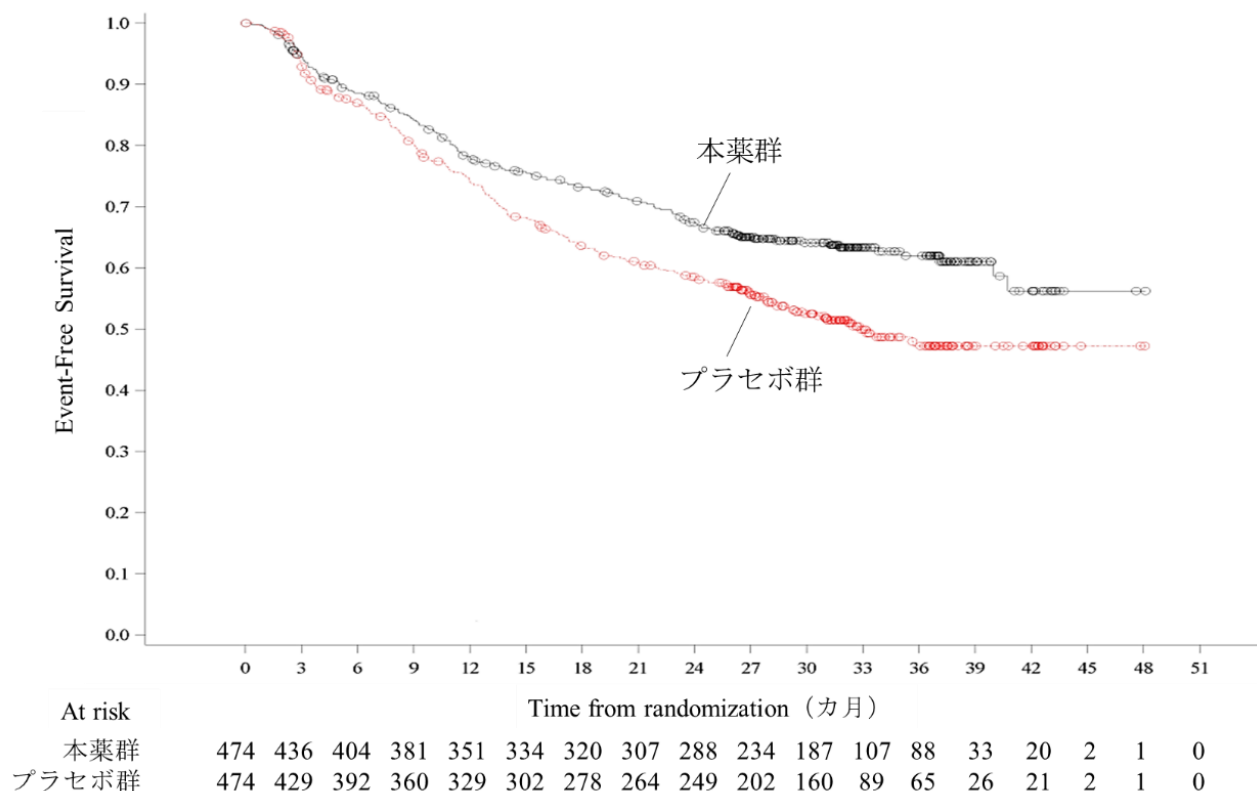


図 2 EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中¹¹⁾の死亡は、本薬群 36/474 例 (7.6%)、プラセボ群 31/469 例 (6.6%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は、本薬群 ■ 例、プラセボ群 ■ 例)。死因は、本薬群で疾患進行 23 例、急性冠動脈症候群、COVID-19、糖尿病、びまん性肺胞障害/多臓器機能不全症候群、安楽死、腸管穿孔/敗血症性ショック、心筋虚血、肺臓炎/呼吸不全、処置後肺炎/胃切除、敗血症性ショック、敗血症性ショック/腹部創離開、敗血症性ショック/肺炎及びブドウ球菌感染/COVID-19 各 1 例であり、プラセボ群で疾患進行 12 例、誤嚥性肺炎、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、急性呼吸窮迫症候群、大動脈破裂、脳損傷/脳出血、心停止、心停止/悪液質、消化管穿孔、腸管虚血/呼吸不全、心筋梗塞、肺炎、肺塞栓症、呼吸窮迫、出血性ショック/処置後出血及び原因不明の死亡各 1 例であった。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の急性冠動脈症候群、糖尿病、腸管穿孔/敗血症性ショック、心筋虚血、肺臓炎/呼吸不全及び敗血症性ショック各 1 例、プラセボ群の消化管穿孔 1 例は治験薬と

¹¹⁾ 治験治療の最終投与から 90 日後又は最初の後治療の薬物療法開始日のいずれか早い時点までとされた。

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、[REDACTED]及び[REDACTED]
[REDACTED]例であった）。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、周術期の GC/EGJC 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、**MATTERHORN** 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、**MATTERHORN** 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、周術期の GC/EGJC 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.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、MATTERHORN 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、MATTERHORN 試験における対照群では、術前及び術後補助療法として FLOT を投与することと設定した。

- MATTERHORN 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（胃癌）（v.2.2018）及び NCCN ガイドライン（食道癌/食道胃接合部癌）（v.4.2018）において、cT2 以上の周術期の GC 患者及び cTb1-T4a の周術期の EGJC 患者に対して、術前及び術後補助療法として FLOT が推奨されていた（Category 1¹²⁾）こと
 - MATTERHORN 試験の計画時点における ESMO ガイドライン（GC）（2019 年版）及び ESMO ガイドライン（EGJC）（2016 年版）において、臨床病期Ⅱ～Ⅲの周術期の GC 患者及び cT3-4cN1-3M0 の周術期の EGJC 患者に対して、術前及び術後補助療法として FLOT が推奨されていたこと
 - MATTERHORN 試験の計画時点における胃癌治療ガイドライン（2018 年 1 月改訂 第 5 版等）において、GC 患者に対する周術期治療として病理病期Ⅱの GC 患者に対して S-1 単独による術後補助療法、病理病期Ⅲの GC 患者に対して S-1 単独、カペシタビンとオキサリプラチンとの併用及び S-1 とドセタキセルとの併用による術後補助療法が推奨されていた。また、EGJC 患者に対する周術期治療の推奨はなかった。しかしながら、下記の点を踏まえると、日本人患者においても FLOT による術前及び術後補助療法の有効性が期待されたことから、対照群として FLOT を設定した MATTERHORN 試験に本邦から国際共同試験として参加することは可能と考えたこと
- 高度のリンパ節転移を有する GC 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（JCOG1002 試験）¹³⁾ にお

¹²⁾ 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。

13) 大動脈周囲の No.16a2 若しくは 16b1 リンパ節、又は bulky リンパ節転移を有する GC 患者を対象に、S-1、シスプラチン及びドセタキセルの併用投与による術前補助療法、大動脈周囲郭清を含む拡大根治手術、並びに S-1 単独による術後補助療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験

いて、術前補助療法、拡大根治手術及び術後補助療法の有効性及び安全性が検討されていたこと

- GC 患者に対する術前及び術後補助療法の有効性が期待され、術前及び術後補助療法の臨床試験が国内で複数実施されていたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点においても、本邦では、MATTERHORN 試験の対象とされた臨床病期Ⅱ～ⅣA の周術期の GC/EGJC 患者に対する術前及び術後補助療法は明確には推奨されていないことから、日本人患者も含めた MATTERHORN 試験の対照群として FLOT による術前及び術後補助療法を設定したことを適切と判断することは困難である。しかしながら、対照群として FLOT による術前及び術後補助療法を設定した MATTERHORN 試験に本邦から国際共同試験として参加することが可能と考えた上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、胃癌治療ガイドライン（2018 年 1 月改訂 第 5 版）において、高度のリンパ節転移を有する GC 患者に対して、条件付きで S-1 とシスプラチンとの併用による術前補助療法が弱く推奨されていたこと（Gastric Cancer 2017; 20: 322-31）も踏まえると、MATTERHORN 試験成績に基づき日本人患者も含めた周術期の GC/EGJC 患者に対する本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、MATTERHORN 試験における主要評価項目として EFS 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。

周術期の GC/EGJC 患者において、疾患進行又は再発までの期間を延長すること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、MATTERHORN 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、主要評価項目として EFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GC/EGJC 患者に対する周術期治療は治癒を期待して実施されるものであることから、MATTERHORN 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 も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。したがって、GC/EGJC 患者に対する術前及び術後補助療法としての本薬の有効性については、MATTERHORN 試験において主要評価項目とされた EFS の結果に加えて、副次評価項目の一つとされた OS の審査時点における結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

機構は、MATTERHORN 試験において、pCR 率の主要解析時点に事前に規定されていない EFS 及び OS の解析が行われ、その後に、有効性評価に係る EFS の打ち切り規則の変更が行われたこと（7.1.1.1 参照）から、当該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回答した。

MATTERHORN 試験において、試験開始後かつ EFS 及び OS の解析（2023 年 2 月 1 日データカットオフ）後に EFS の打ち切り規則を変更したものの、当該変更は FDA のガイダンス（Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics）に基づくものであった（7.1.1.1 参照）。また、当該変更前の治験実施計画書第 2.0 版（2023 年 12 月 5 日付け）における打ち切り規則を用い

た場合の EFS の中間解析結果は、表 5 のとおりであった。変更前の打ち切り規則に基づく結果は、変更後の打ち切り規則に基づく結果（表 4）と同様であったことから、試験の結論に影響を及ぼすことはなかったと考える。さらに、MATTERHORN 試験は二重盲検試験として実施されており、pCR 率の解析時点において EFS の解析を行った試験担当者はその後の試験に係る活動から除外され、他の試験担当者に対しては、EFS の事前に規定された中間解析後に盲検が解除されるまで、有効性及び安全性の治療群別の集計データの盲検性が維持されていた。以上より、上記の EFS の打ち切り規則の変更は有効性の結果解釈に影響を及ぼすものではなく、MATTERHORN 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。

表 5 変更前の打ち切り規則に基づく EFS の中間解析結果（ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	474	474
イベント数 (%)	132 (27.8)	186 (39.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [32.82, —]
2 年 EFS 率 [95%CI] (%)	72.32 [67.78, 76.33]	61.02 [56.17, 65.50]
ハザード比 [95%CI] *	0.65 [0.52, 0.82]	

—：推定不能、*：地域（アジア、アジア以外）、リンパ節転移の有無及び PD-L1 発現状況（TAP 1%以上、1%未満）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

また、申請者は MATTERHORN 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。

MATTERHORN 試験において、主要評価項目とされた EFS の事前に規定された中間解析の結果は、本薬群でプラセボ群に対する延長が認められた（7.1.1.1 参照）。

MATTERHORN 試験において副次的評価項目の一つとされた OS の事前に規定された中間解析（2024 年 12 月 20 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 の中間解析結果（ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	474	474
イベント数 (%)	145 (30.6)	176 (37.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	47.21 [45.08, —]
2 年 OS 率 [95%CI] (%)	75.70 [71.56, 79.33]	70.36 [65.97, 74.30]
ハザード比 [95%CI] *	0.78 [0.62, 0.97]	

—：推定不能、*：地域（アジア、アジア以外）、リンパ節転移の有無及び PD-L1 発現状況（TAP 1%以上、1%未満）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

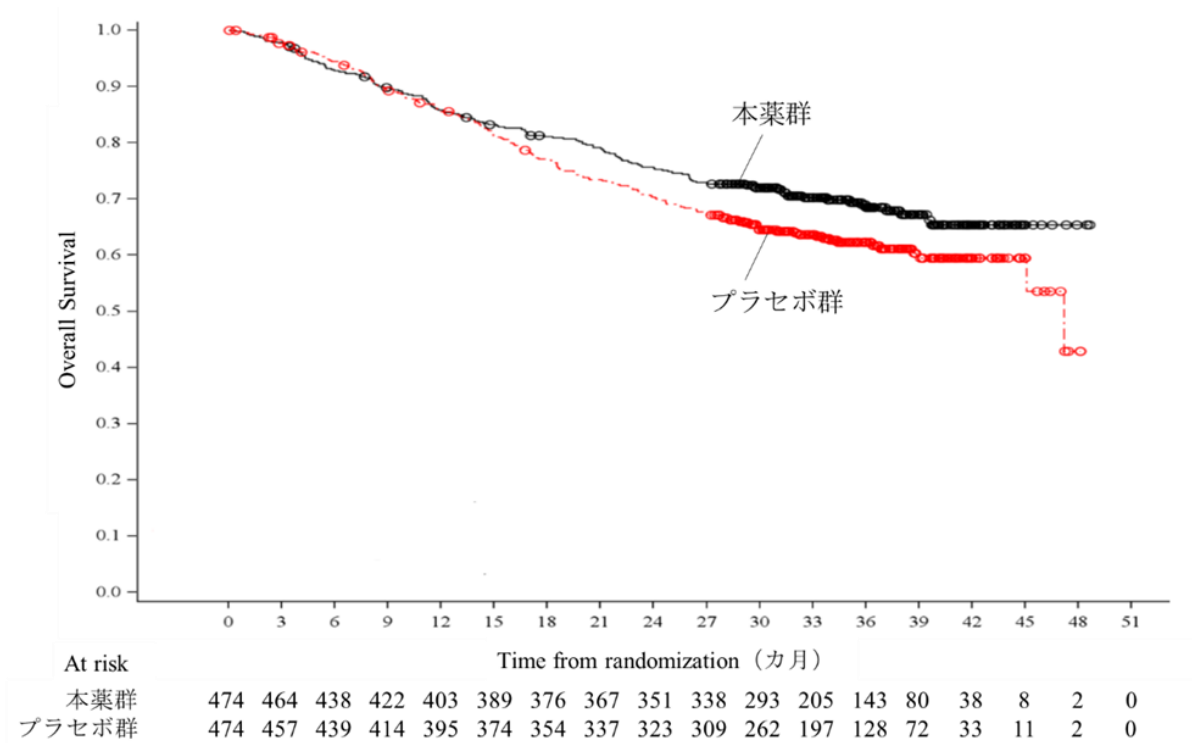


図3 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（ITT集団、2024年12月20日データカットオフ）

また、MATTERHORN試験におけるOSの最終解析（2025年9月1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 OS の最終解析結果 (ITT 集団、2025 年 9 月 1 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	474	474
イベント数 (%)	160 (33.8)	192 (40.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
2 年 OS 率 [95%CI] (%)	75.50 [71.35, 79.14]	70.38 [65.99, 74.32]
ハザード比 [95%CI] *	0.78 [0.63, 0.96]	

—: 推定不能、*: 地域 (アジア、アジア以外)、リンパ節転移の有無及び PD-L1 発現状況 (TAP 1%以上、1%未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

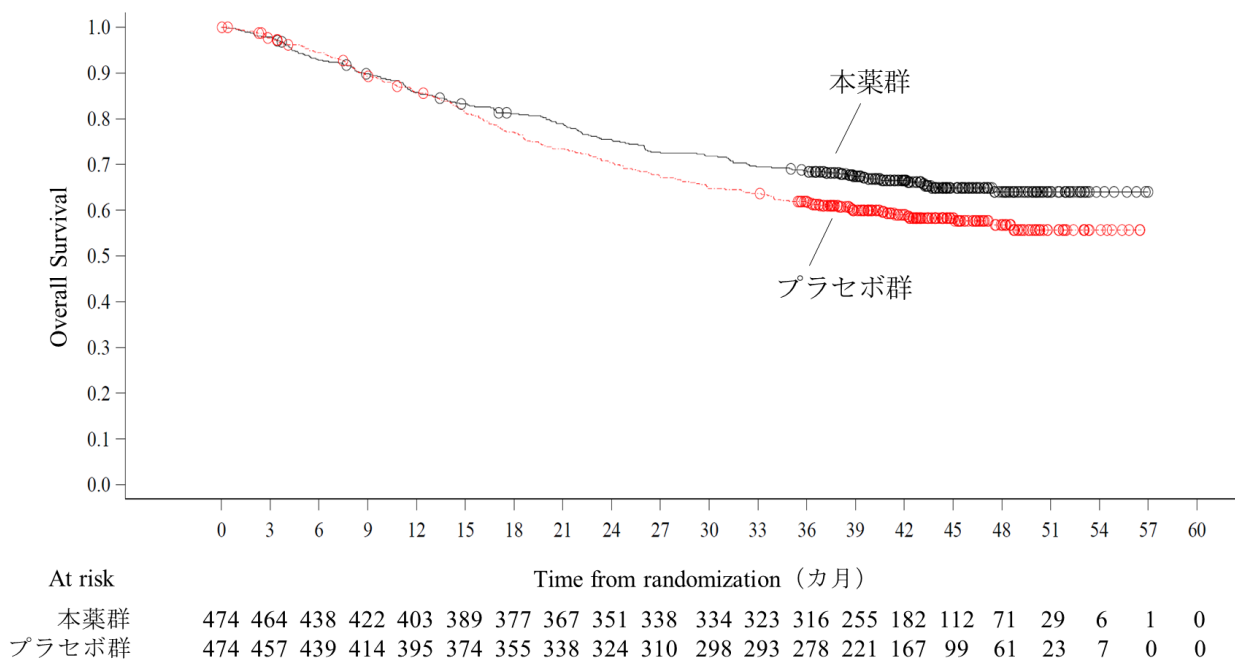


図 4 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2025 年 9 月 1 日データカットオフ)

MATTERHORN 試験の日本人集団における EFS の中間解析 (2024 年 12 月 20 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 5 のとおりであった。

表 8 日本人集団における EFS の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	40	46
イベント数 (%)	7 (17.5)	21 (45.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [18.00, —]
2 年 EFS 率 [95%CI] (%)	84.08 [67.92, 92.53]	54.50 [38.67, 67.86]
ハザード比 [95%CI] *	0.32 [0.13, 0.72]	

—: 推定不能、*: リンパ節転移の有無及び PD-L1 発現状況 (TAP 1%以上、1%未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

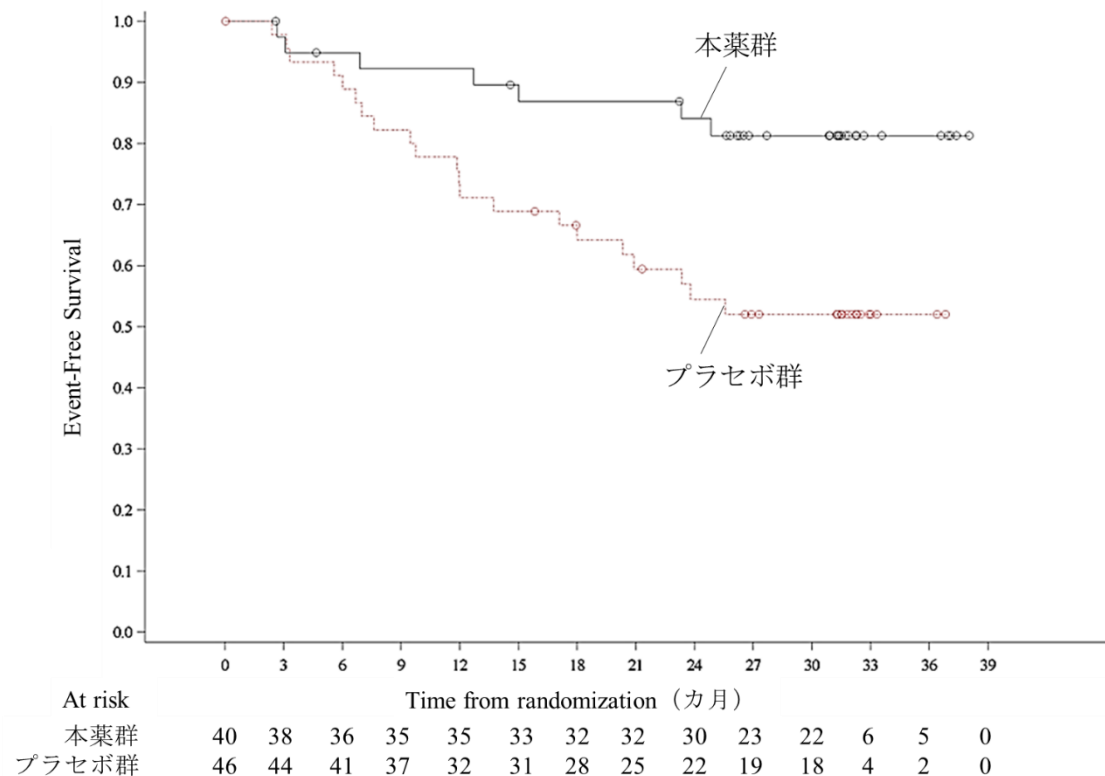


図5 日本人集団における EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

MATTERHORN 試験における原発部位別の EFS の中間解析 (2024 年 12 月 20 日データカットオフ) の結果は、表 9 のとおりであった。

表 9 原発部位別の EFS の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

原発部位	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
GC	本薬群	324	114 (35.2)	— [—, —]	0.76 [0.59, 0.97]
	プラセボ群	316	139 (44.0)	35.65 [27.93, —]	
EGJC Siewert type I	本薬群	44	18 (40.9)	40.74 [22.80, —]	0.61 [0.32, 1.11]
	プラセボ群	55	27 (49.1)	28.32 [11.76, —]	
EGJC Siewert type II	本薬群	72	22 (30.6)	— [—, —]	0.55 [0.32, 0.94]
	プラセボ群	68	34 (50.0)	29.40 [15.34, —]	
EGJC Siewert type III	本薬群	34	13 (38.2)	— [24.34, —]	0.69 [0.33, 1.40]
	プラセボ群	35	18 (51.4)	26.94 [13.83, —]	

— : 推定不能、* : 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。

MATTERHORN 試験において、pCR 率の主要解析時点で、事前に規定されていない EFS 及び OS の解析が行われた後に有効性評価に係る EFS の打ち切り規則を変更したことは、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、MATTERHORN 試験の EFS について、統計学的仮説検定の結果に基づき有効性を評価することには限界があると考え。

しかしながら、EFS 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 GC/EGJC 患者に対する術前及び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。

- 主要評価項目とされた EFS について、認められた延長効果の大きさには臨床的意義があると考えること
- 副次評価項目の一つとされた 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
- MATTERHORN 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

7.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 GC/EGJC 患者に対する術前及び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¹⁴⁾ 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 GC/EGJC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、MATTERHORN 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。

MATTERHORN 試験の全試験期間¹⁵⁾ における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

¹⁴⁾ 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、赤芽球癆、脾炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症等（「令和 7 年 8 月 6 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）

¹⁵⁾ 術前補助療法の投与開始日から治験治療の最終投与から 90 日以内、同意撤回日、緩和的放射線治療を除く後治療の抗がん治療開始日、死亡日又はデータカットオフ日のいずれか最も早い日までに発現した事象が集計された。

表 10 安全性の概要（全試験期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 475 例	プラセボ群 469 例
全有害事象	471 (99.2)	463 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	364 (76.6)	354 (75.5)
死亡に至った有害事象	23 (4.8)	20 (4.3)
重篤な有害事象	229 (48.2)	207 (44.1)
投与中止に至った有害事象*1	142 (29.9)	107 (22.8)
本薬又はプラセボ	48 (10.1)	30 (6.4)
FLOT	121 (25.5)	95 (20.3)
休薬に至った有害事象*1	321 (67.6)	289 (61.6)
本薬又はプラセボ	268 (56.4)	241 (51.4)
FLOT	272 (57.3)	250 (53.3)
減量に至った有害事象*2	199 (41.9)	185 (39.4)

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

MATTERHORN 試験の全試験期間において、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 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、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並びにプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 1%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 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
（全試験期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数（%）	
	本薬群 475 例	プラセボ群 469 例
全有害事象*1		
発疹	65 (13.7)	34 (7.2)
そう痒症	51 (10.7)	25 (5.3)
甲状腺機能低下症	37 (7.8)	8 (1.7)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
悪心	16 (3.4)	6 (1.3)
FLOT の休薬に至った有害事象*2		
下痢	26 (5.5)	14 (3.0)
FLOT の減量に至った有害事象*2		
悪心	25 (5.3)	13 (2.8)

*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

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

¹⁶⁾ 術前補助療法初回投与日から手術前日までに発現した事象が集計された。手術を実施されなかった患者においては術前補助療法最終投与後 90 日以内、同意撤回、後治療のがん化学療法開始日、死亡日、又はデータカットオフ日のいずれか最も早い日までに発現又は増悪した事象が集計された。

表 12 安全性の概要（術前補助療法期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬群 475 例	プラセボ群 469 例
全有害事象	458 (96.4)	447 (95.3)
Grade 3 以上の有害事象	240 (50.5)	239 (51.0)
死亡に至った有害事象	9 (1.9)	8 (1.7)
重篤な有害事象	99 (20.8)	86 (18.3)
投与中止に至った有害事象*1	36 (7.6)	38 (8.1)
本薬又はプラセボ	12 (2.5)	10 (2.1)
FLOT	31 (6.5)	36 (7.7)
休薬に至った有害事象*1	206 (43.4)	175 (37.3)
本薬又はプラセボ	137 (28.8)	126 (26.9)
FLOT	189 (39.8)	167 (35.6)
減量に至った有害事象*2	123 (25.9)	118 (25.2)

*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：FLOT のいずれかの薬剤の減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

MATTERHORN 試験の術前補助療法期間において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 5%以上高かった全有害事象並びに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、重篤な有害事象、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 FLOT の減量に至った有害事象並びにプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 1%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。

MATTERHORN 試験の手術期間¹⁷⁾における安全性の概要は、表 13 のとおりであった。

表 13 安全性の概要（手術期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬群 432 例	プラセボ群 427 例
全有害事象	282 (65.3)	265 (62.1)
Grade 3 以上の有害事象	103 (23.8)	84 (19.7)
死亡に至った有害事象	7 (1.6)	4 (0.9)
重篤な有害事象	77 (17.8)	69 (16.2)
投与中止に至った有害事象*1	26 (6.0)	11 (2.6)
本薬又はプラセボ	11 (2.5)	4 (0.9)
FLOT	24 (5.6)	11 (2.6)
休薬に至った有害事象*1	23 (5.3)	22 (5.2)
本薬又はプラセボ	20 (4.6)	21 (4.9)
FLOT	16 (3.7)	14 (3.3)
減量に至った有害事象*2	20 (4.6)	16 (3.7)

*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：FLOT のいずれかの薬剤の減量に至った有害事象（本薬の減量は不可とされた）

MATTERHORN 試験の手術期間において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 5%以上高かった全有害事象並びに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、重篤な有害事象、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

¹⁷⁾ 手術日又は手術予定日から術後補助療法開始前日までに発現した事象が集計された。手術が試みられたものの完遂されなかった患者及び術後補助療法が実施されなかった患者においては、術前補助療法最終投与後 90 日以内、同意撤回、後治療のがん化学療法開始日、死亡日、又はデータカットオフ日のいずれか最も早い日までに発現した事象が集計された。

た有害事象及び FLOT の減量に至った有害事象並びにプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 1%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。

MATTERHORN 試験の術後補助併用投与期間¹⁸⁾における安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の概要（術後補助併用投与期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬群 354 例	プラセボ群 345 例
全有害事象	326 (92.1)	316 (91.6)
Grade 3 以上の有害事象	164 (46.3)	169 (49.0)
死亡に至った有害事象	2 (0.6)	1 (0.3)
重篤な有害事象	64 (18.1)	51 (14.8)
投与中止に至った有害事象*1	79 (22.3)	55 (15.9)
本薬又はプラセボ	6 (1.7)	7 (2.0)
FLOT	78 (22.0)	52 (15.1)
休薬に至った有害事象*1	181 (51.1)	154 (44.6)
本薬又はプラセボ	140 (39.5)	126 (36.5)
FLOT	148 (41.8)	134 (38.8)
減量に至った有害事象*2	97 (27.4)	91 (26.4)

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

MATTERHORN 試験の術後補助併用投与期間において、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 15 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、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び FLOT の減量に至った有害事象並びにプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 1%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 15 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
（術後補助併用投与期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver. 27.1)	例数 (%)	
	本薬群 354 例	プラセボ群 345 例
全有害事象*1		
悪心	122 (34.5)	95 (27.5)
食欲減退	60 (16.9)	41 (11.9)
発熱	53 (15.0)	25 (7.2)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*2		
悪心	10 (2.8)	2 (0.6)
本薬又はプラセボの休薬に至った有害事象*2		
好中球減少症	48 (13.6)	39 (11.3)

*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

MATTERHORN 試験の術後補助単独投与期間¹⁹⁾における安全性の概要は、表 16 のとおりであった。

¹⁸⁾ FLOT との併用における術後補助療法開始日から本薬又はプラセボの単独投与開始日までに発現した事象が集計された。

¹⁹⁾ 術後補助療法としての本薬又はプラセボの単独投与開始日から術後補助療法最終投与後 90 日以内、同意撤回、後治療のがん化学療法開始日、死亡日、又はデータカットオフ日のいずれか最も早い日までに発現した事象が集計された。

表 16 安全性の概要（術後補助単独投与期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 345 例	プラセボ群 331 例
全有害事象	274 (79.4)	260 (78.5)
Grade 3 以上の有害事象	78 (22.6)	75 (22.7)
死亡に至った有害事象	5 (1.4)	7 (2.1)
重篤な有害事象	50 (14.5)	48 (14.5)
投与中止に至った有害事象*1	20 (5.8)	10 (3.0)
本薬又はプラセボ	20 (5.8)	9 (2.7)
FLOT		*3
休薬に至った有害事象*1	75 (21.7)	64 (19.3)
本薬又はプラセボ	75 (21.7)	64 (19.3)
FLOT	0	0
減量に至った有害事象*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：本薬の減量は不可とされた、*3：術後補助療法 of 2 サイクル目の投与予定日に認められた有害事象により FLOT が中止され、プラセボが単独投与されたため、術後補助単独投与期間に発現した有害事象として集計された。

MATTERHORN 試験の術後補助単独投与期間において、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 17 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、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象並びにプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が 1%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 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
（術後補助単独投与期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver. 27.1)	例数（%）	
	本薬群 345 例	プラセボ群 331 例
全 Grade の有害事象*		
そう痒症	34 (9.9)	11 (3.3)

*：本薬群で発現割合が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MATTERHORN 試験において、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。

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 GC/EGJC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、MATTERHORN 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。

MATTERHORN 試験の全試験期間¹⁵⁾における本薬群の日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 18 のとおりであった。

表 18 国内外の安全性の概要
(全試験期間、本薬群、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 40 例	外国人患者 435 例
全有害事象	40 (100)	431 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	34 (85.0)	330 (75.9)
死亡に至った有害事象	0	23 (5.3)
重篤な有害事象	20 (50.0)	209 (48.0)
投与中止に至った有害事象*1	9 (22.5)	133 (30.6)
本薬	2 (5.0)	46 (10.6)
FLOT	8 (20.0)	113 (26.0)
休薬に至った有害事象*1	29 (72.5)	292 (67.1)
本薬	25 (62.5)	243 (55.9)
FLOT	21 (52.5)	251 (57.7)
減量に至った有害事象*2	28 (70.0)	171 (39.3)

*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: FLOT のいずれかの薬剤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 19 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 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び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。

表 19 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
(全試験期間、本薬群、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人患者 40 例	外国人患者 435 例
全 Grade の有害事象*1		
下痢	30 (75.0)	266 (61.1)
好中球数減少	27 (67.5)	92 (21.1)
末梢性感覚ニューロパチー	24 (60.0)	72 (16.6)
脱毛症	23 (57.5)	122 (28.0)
食欲減退	22 (55.0)	123 (28.3)
白血球数減少	20 (50.0)	26 (6.0)
味覚不全	19 (47.5)	59 (13.6)
発熱	16 (40.0)	79 (18.2)
倦怠感	14 (35.0)	10 (2.3)
発疹	12 (30.0)	53 (12.2)
口内炎	13 (32.5)	47 (10.8)
血小板数減少	9 (22.5)	25 (5.7)
創合併症	7 (17.5)	1 (0.2)
リパーゼ増加	5 (12.5)	11 (2.5)
肝機能異常	5 (12.5)	2 (0.5)
血管炎	4 (10.0)	0
Grade 3 以上の有害事象*2		
好中球数減少	27 (67.5)	66 (15.2)
白血球数減少	17 (42.5)	8 (1.8)
下痢	6 (15.0)	24 (5.5)
発熱性好中球減少症	5 (12.5)	12 (2.8)
食欲減退	4 (10.0)	11 (2.5)
悪心	4 (10.0)	8 (1.8)
過敏症	3 (7.5)	1 (0.2)
重篤な有害事象*2		
発熱性好中球減少症	3 (7.5)	7 (1.6)
休薬に至った有害事象*2、*3		
好中球数減少	10 (25.0)	56 (12.9)
血小板数減少	4 (10.0)	5 (1.1)
発疹	3 (7.5)	2 (0.5)
間質性肺疾患	2 (5.0)	0
血管炎	2 (5.0)	0
減量に至った有害事象*2、*4		
好中球数減少	11 (27.5)	17 (3.9)
食欲減退	9 (22.5)	3 (0.7)
下痢	6 (15.0)	31 (7.1)
悪心	5 (12.5)	20 (4.6)
倦怠感	5 (12.5)	1 (0.2)

*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、*4：FLOT のいずれかの薬剤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。

MATTERHORN 試験において検討された日本人患者数は限られており、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重篤な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
- Grade 3 以上の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こと

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、GC/EGJC の術前及び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について、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
胃又は食道胃接合部腺癌における術前・術後補助療法	・ 臨床試験に組み入れられた患者の臨床病期等について、「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。 (7.R.4.4 参照)

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下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、下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
胃癌における術前・術後補助療法	・ 食道胃接合部腺癌患者は本薬の投与対象となり得る。 ・ 本薬の有効性は、病期により異なる傾向が示唆されている。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。(7.R.4.4 参照)

7.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²⁰⁾における、GC/EGJC の周術期治療における本薬を含む術前及び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（胃癌）（v.3.2025）
 - PD-L1 陽性（CPS $\geq$ 1%又は TAP $\geq$ 1%）の GC 患者に対して、本薬と FLOT との併用投与が推奨される（Category 1¹²⁾）。
- ・ NCCN ガイドライン（食道癌、食道胃接合部癌）（v.4.2025）
 - PD-L1 陽性（CPS $\geq$ 1%又は TAP $\geq$ 1%）の EGJC 患者に対して、本薬と FLOT との併用投与が推奨される（Category 2A²¹⁾）。

機構は、周術期の GC/EGJC における本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は、以下のよう回答した。

海外の診療ガイドラインで推奨されている FLOT による術前及び術後補助療法を対照群とした MATTERHORN 試験において、臨床病期 II～IVA の周術期の GC/EGJC 患者に対する術前及び術後補助療法としての本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。当該試験成績に基づき、NCCN ガイドライン（胃癌）（v.3.2025）及び NCCN ガイドライン（食道癌/食道胃接合部癌）（v.4.2025）において、GC/EGJC 患者に対する術前及び術後補助療法としての本薬/FLOT 投与が推奨されており、本薬は

²⁰⁾ NCCN ガイドライン（胃癌）（v.3.2025）、NCCN ガイドライン（食道癌、食道胃接合部癌）（v.4.2025）、NCI-PDQ（2025 年 2 月 21 日版）、Pan-Asian ESMO ガイドライン（2024 年版）、胃癌治療ガイドライン（2025 年 3 月改訂 第 7 版）及び食道癌診療ガイドライン（2022 年版）

²¹⁾ 比較的低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。

MATTERHORN 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。

一方で、胃癌治療ガイドライン（2025 年 3 月改訂 第 7 版）においては、病理病期Ⅱの GC 患者に対して S-1 単独による術後補助療法、病理病期Ⅲの GC 患者に対して S-1 とドセタキセルとの併用、カペシタビンとオキサリプラチンとの併用、及び S-1 とオキサリプラチンとの併用による術後補助療法が推奨されており、術前補助療法は明確には推奨されていない。しかしながら、MATTERHORN 試験において、日本人患者を含めて本薬による術前及び術後補助療法の臨床的有用性が示されたことに加え、下記の点を考慮すると、日本人の周術期の GC/EGJC 患者に対しても、本薬による術前及び術後補助療法は治療選択肢の一つであると考ええる。

- 上記の胃癌治療ガイドラインにおいて推奨されている術後補助療法の根拠となった臨床試験では、術後の GC 患者が対象とされており、臨床病期と病理病期は完全には一致しないこと、MATTERHORN 試験とは対象患者及び評価項目の起点が異なることから、本邦で推奨される術後補助療法と FLOT による術前及び術後補助療法を比較することに限界はあるものの、MATTERHORN 試験の本薬群の日本人患者における有効性²²⁾ は、本邦の標準的治療である S-1 単独による術後補助療法の有効性²³⁾ 及び S-1 とドセタキセルとの併用による術後補助療法の有効性²⁴⁾ と比較して、明らかな差異は認められなかったこと
- Pan-Asian ESMO ガイドラインにおいて、本邦の胃癌治療ガイドラインにおける術前補助療法に係る内容等を踏まえ、臨床病期Ⅱ以上のうち高リスクの GC 患者に対して、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤とオキサリプラチン若しくはシスプラチンとの併用、FLOT 又は DOS による術前及び術後補助療法が推奨されており、MATTERHORN 試験では FLOT に対する本薬の上乗せ効果が示されたこと
- 特に病理病期Ⅲの GC/EGJC に対する既存の術後補助療法の成績²⁴⁾ は十分でなく、アンメットニーズが存在すること

なお、胃癌治療ガイドラインにおいて推奨されている術後補助療法の各薬剤と本薬による術前及び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から、これらの使い分けは不明であるものの、各治療の有効性及び安全性を理解した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものと考ええる。

また、MATTERHORN 試験に組み入れられた患者は胃腺癌又は食道胃接合部腺癌であり、腺癌以外の GC/EGJC 患者に対する本薬の臨床試験成績は得られていないことから、腺癌以外の GC/EGJC 患者に対する本薬の臨床的有用性は不明であり、投与は推奨されない。さらに、食道癌診療ガイドライン（2022

²²⁾ MATTERHORN 試験における本薬群のうち、臨床病期Ⅱ及びⅢの日本人集団における 3 年 EFS 率 [95%CI] (%) は 79.64 [61.91, 89.75]、3 年 OS 率 [95%CI] (%) は 86.5 [70.53, 94.14] であった。なお、MATTERHORN 試験における本薬群のうち臨床病期Ⅱ及びⅢの全体集団における 3 年 EFS 率 [95%CI] (%) は 61.64 [56.28, 66.54]、3 年 OS 率 [95%CI] (%) は 68.9 [64.07, 73.30] であった。

²³⁾ 病理病期Ⅱ及びⅢの GC 患者を対象に、S-1 単独による術後補助療法と、手術単独の有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅲ相試験 (ACTS-GC 試験) における S-1 単独による術後補助療法の 3 年 RFS 率 [95%CI] (%) は 72.7 [67.9, 76.4]、3 年 OS 率 [95%CI] (%) は 80.1 [76.1, 84.0] であった (J Clin Oncol 2011; 29: 4387-93)。

²⁴⁾ 病理病期Ⅲの GC 患者を対象に、ドセタキセルと S-1 との併用による術後補助療法と、S-1 単独による術後補助療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした国内第Ⅲ相試験 (JACCRO GC-07 試験) におけるドセタキセルと S-1 との併用による術後補助療法の 3 年 RFS 率 [95%CI] (%) は 67.7 [63.2, 71.8]、3 年 OS 率 [95%CI] (%) は 77.7 [73.5, 81.3] であった (Gastric Cancer 2022; 25: 188-96)。

年版)において、EGJCの扁平上皮癌に対しては食道扁平上皮癌と同様の治療が推奨されており、治療体系が異なる。加えて、胃癌治療ガイドライン及び食道癌診療ガイドラインにおいて、EGJCに対する治療体系は明確には確立していないことを踏まえ、効能・効果において「胃又は食道胃接合部腺癌」と明示することが適切と考える。

以上より、効能・効果を「胃又は食道胃接合部腺癌における術前・術後補助療法」と設定した。

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、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬による術前及び術後補助療法が推奨される投与対象の組織型は、MATTERHORN試験で対象とされたGC/EGJCの腺癌と考えるものの、GCの非腺癌患者はGC全体の約10%程度と限られることから当該組織型のみを対象とした検証的試験を実施することは困難であり、医療現場において、現時点では腺癌患者に準じた治療が行われていること(JAMA Netw Open 2021; 4: e2114180)を踏まえると、GCの非腺癌患者を効能・効果において除外する必要性は低いと考える。また、治癒切除不能な進行・再発のGC及びEGJCを投与対象とした既承認の医薬品の効能・効果において、GCとEGJCを区別せずに「胃癌」と設定されていることを踏まえると、本一変申請に係る効能・効果を「胃又は食道接合部腺癌」と設定することで既承認の医薬品の投与対象にEGJCが含まれないように解釈されることを避けるため、本一変申請に係る効能・効果は「胃癌」と設定することが適切と考えるものの、周術期においては、EGJCは食道浸潤長によりGCとは手術術式が異なる等の差異もあることから、効能・効果に関連する注意の項において、EGJCの腺癌患者は本薬の投与対象となり得る旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項を下記のとおり設定した上で、効能・効果を「胃癌における術前・術後補助療法」と設定することが適切と判断した。

- 食道胃接合部腺癌患者は本薬の投与対象となり得る。

また、本薬の臨床的位置付けについて、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬を含む術前及び術後補助療法を、GC/EGJC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、本薬を含む術前及び術後補助療法と、S-1単独、S-1とドセタキセルとの併用、カペシタビンとオキサリプラチンとの併用及びS-1とオキサリプラチンとの併用による術後補助療法との使い分けについて、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、本邦において標準的治療として確立していない術前補助療法を含む、本薬による術前及び術後補助療法の臨床的位置付けをMATTERHORN試験成績のみから結論付けることは困難と考える。したがって、本薬による術前及び術後補助療法の臨床的位置付けについては、現在本邦で実施中の臨床試験²⁵⁾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。さらに、周術期のGC/EGJC患者を対象に、術前補助療法又は術後補助療法としてのみ本薬を投与したときの臨床的有用性は検討されておらず不明であり、術前補助療法及び術後補助療法として本薬を投与することの臨床的意義は、本薬の投与対象を

²⁵⁾ cT3-4N1-3のGC患者を対象に、S-1又はS-1とドセタキセルとの併用による術後補助療法を対照群として、S-1とオキサリプラチンとの併用による術前補助療法及びS-1又はS-1とドセタキセルとの併用による術後補助療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅲ相試験(JCOG1509試験)、臨床病期Ⅲ～ⅣAのEGJC患者を対象に、S-1又はS-1とドセタキセルとの併用による術後補助療法を対照群として、DOS又はFLOTによる術前補助療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(JCOG2203試験)等が実施されている。

選択する上で重要と考えることから、「7.R.4.2 本薬を術前補助療法及び術後補助療法として投与することの臨床的意義について」の項においてさらに検討を行うこととした。

7.R.4.2 本薬を術前補助療法及び術後補助療法として投与することの臨床的意義について

機構は、本薬を術前補助療法及び術後補助療法として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。

本薬を術前補助療法として投与することの臨床的意義に係る探索的解析として、MATTERHORN 試験の EFS の中間解析について、術後補助療法が実施されなかった患者集団²⁶⁾における部分集団解析を実施した。当該解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 6 のとおりであった。

表 20 EFS の中間解析結果（術後補助療法が実施されなかった集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	110	122
イベント数 (%)	74 (67.3)	90 (73.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.82 [3.98, 9.59]	4.83 [3.55, 7.49]
ハザード比 [95%CI] *	0.78 [0.56, 1.07]	

*：地域（アジア、アジア以外）、リンパ節転移の有無及び PD-L1 発現状況（TAP 1%以上、1%未満）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

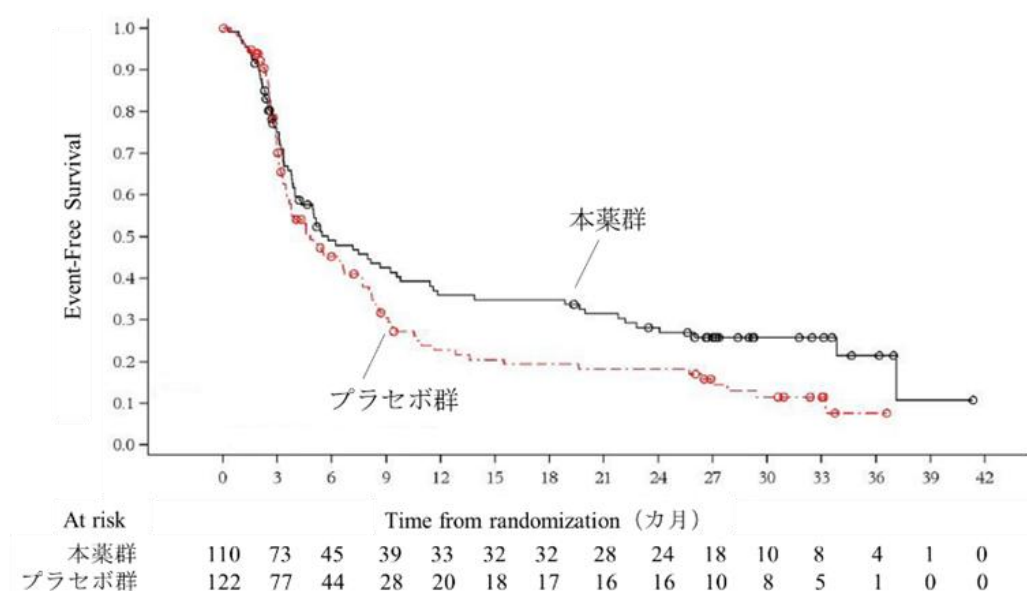


図 6 EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（術後補助療法が実施されなかった集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

また、本薬を術前補助療法に加えて術後補助療法として投与することの臨床的意義に係る探索的解析として、MATTERHORN 試験の EFS の中間解析により、pCR を達成した患者集団と達成しなかった患者集団における部分集団解析を実施した。当該解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 21 及び図 7 のとおりであった。

²⁶⁾ MATTERHORN 試験の ITT 集団において、本薬群の 86.9% (412/474 例) で手術が完遂された（日本人集団では、本薬群の 95.0% (38/40 例) で手術が完遂された）。手術が実施されなかった患者は本薬群 43 例、プラセボ群 46 例、手術が試みられたものの完遂されなかった患者は本薬群 19 例、プラセボ群 28 例、手術が実施された後に術後補助療法が開始されなかった患者は本薬群 48 例、プラセボ群 48 例であった。

表 21 pCR の達成の有無別の EFS の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

pCR の達成	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 [95%CI] *
あり	本薬群	91	5 (5.5)	— [—, —]	0.29 [0.08, 0.96]
	プラセボ群	34	6 (17.6)	— [—, —]	
なし	本薬群	294	103 (35.0)	— [40.74, —]	0.82 [0.63, 1.05]
	プラセボ群	338	144 (42.6)	— [32.20, —]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

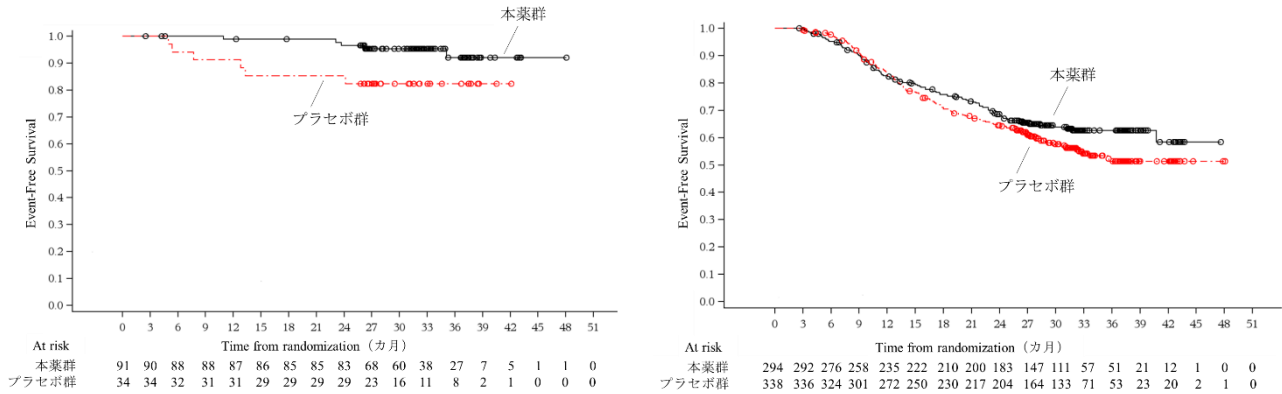


図 7 pCR の達成の有無別の EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)
(左図 : pCR の達成あり、右図 : pCR の達成なし)

本薬による術前補助療法及び手術を受け、術後補助療法が実施されなかった患者集団において、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ており、術前補助療法としての本薬の有効性が示唆された。さらに、患者数及びイベント数は限られているものの、本薬による術前補助療法を受け pCR を達成した患者集団及び術前補助療法の効果が十分でないと考えられる 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、本薬を術前及び術後補助療法として投与することにより、治療効果が向上する可能性が示唆された。

なお、術前補助療法又は術後補助療法としてのみの本薬投与と、術前及び術後補助療法としての本薬投与を比較することを目的とした臨床試験等を実施する予定はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

術前及び術後のいずれにおいても本薬を投与することに臨床的意義がある可能性はあると考えるものの、MATTERHORN 試験は本薬による術前及び術後補助療法を、術前補助療法のみ又は術後補助療法のみと比較する試験デザインではなく、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から、当該臨床的意義について結論付けることは困難である。

したがって、本薬を術前及び術後補助療法として投与することに明らかな意義がある患者集団に関する検討を含め、術前及び術後補助療法として本薬を投与する必要性については引き続き検討すべきであり、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.R.4.3 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。

MATTERHORN 試験では、VENTANA 社の VENTANA PD-L1 (SP263) assay を用いて腫瘍組織検体における PD-L1 の発現状況が測定され、PD-L1 の発現状況 (TAP²⁷) <1%、TAP $\geq$ 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：

MATTERHORN 試験における PD-L1 発現状況別の EFS の中間解析 (2024 年 12 月 20 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 22 及び図 8 のとおりであった。

表 22 PD-L1 発現状況別の EFS の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 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
TAP<1%	本薬群	48	17 (35.4)	— [19.98, —]	0.77 [0.40, 1.46]	0.849
	プラセボ群	47	21 (44.7)	— [13.96, —]		
TAP≥1%	本薬群	426	150 (35.2)	— [40.74, —]	0.70 [0.57, 0.87]	
	プラセボ群	427	197 (46.1)	32.82 [27.83, —]		

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

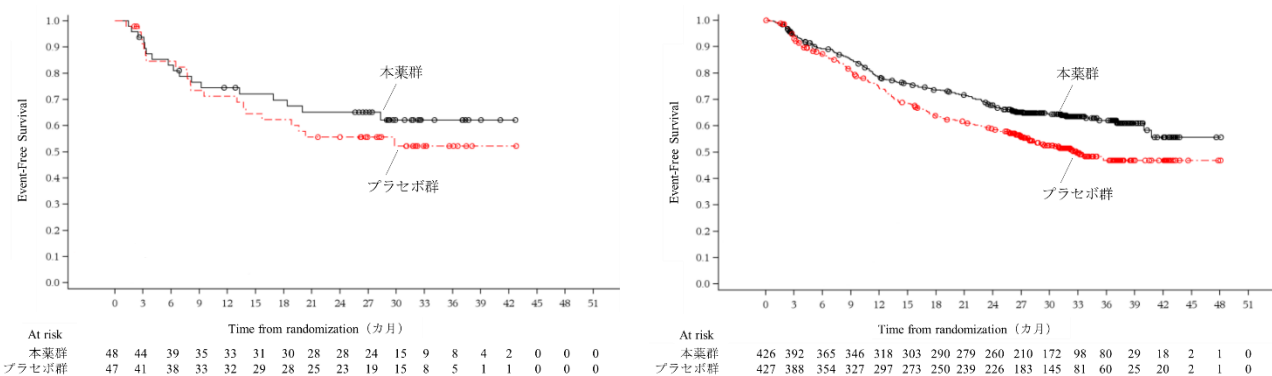


図 8 PD-L1 発現状況別の EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ) (左図：TAP<1%、右図：TAP $\geq$ 1%)

また、PD-L1 発現状況別の OS の中間解析 (2024 年 12 月 20 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 23 及び図 9 のとおりであった。

表 23 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 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
TAP<1%	本薬群	48	15 (31.3)	— [—, —]	0.83 [0.41, 1.66]	0.947
	プラセボ群	47	17 (36.2)	— [21.72, —]		
TAP≥1%	本薬群	426	130 (30.5)	— [—, —]	0.79 [0.62, 0.99]	
	プラセボ群	427	159 (37.2)	47.21 [45.08, —]		

—：推定不能、*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を説明変数とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

²⁷⁾ 腫瘍領域のうち、細胞膜に PD-L1 染色が認められる腫瘍細胞及び細胞膜又は細胞質に PD-L1 染色が認められる腫瘍関連免疫細胞が占める割合と定義された。

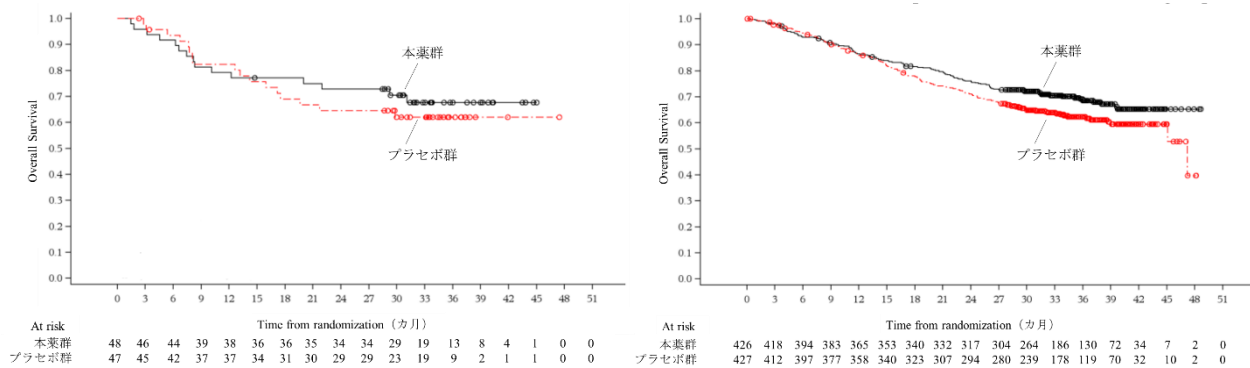


図9 PD-L1発現状況別のOSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2024年12月20日データカットオフ)
(左図：TAP<1%、右図：TAP≥1%)

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：

MATTERHORN試験の全試験期間¹⁵⁾におけるPD-L1発現状況別の安全性の概要は、表24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24 PD-L1発現状況別の安全性の概要 (全試験期間、2024年12月20日データカットオフ)

	例数 (%)			
	TAP<1%		TAP≥1%	
	本薬群 48例	プラセボ群 47例	本薬群 426例	プラセボ群 427例
全有害事象	47 (97.9)	46 (97.9)	424 (99.3)	417 (98.8)
Grade 3以上の有害事象	37 (77.1)	28 (59.6)	327 (76.6)	326 (77.3)
死亡に至った有害事象	3 (6.3)	3 (6.4)	20 (4.7)	17 (4.0)
重篤な有害事象	25 (52.1)	20 (42.6)	204 (47.8)	187 (44.3)

上記①及び②の検討結果から、周術期のGC/EGJC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.R.4.4 臨床病期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、本邦において、GC/EGJC患者に対する術後補助療法として推奨される薬剤は病期によって異なること²⁸⁾から、臨床病期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。

臨床病期（IIA、IIB、III、IVA）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。

²⁸⁾ 胃癌治療ガイドライン（2025年3月改訂 第7版）において、病理病期IIのGC患者に対してS-1単独による術後補助療法、病理病期IIIのGC患者に対してS-1とドセタキセルとの併用、カペシタビンとオキサリプラチンとの併用及びS-1とオキサリプラチンとの併用による術後補助療法が推奨されている。

① 有効性：

MATTERHORN 試験における臨床病期別の EFS の中間解析（2024 年 12 月 20 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 25 及び図 10 のとおりであった。

表 25 臨床病期別の EFS の中間解析結果（ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

臨床病期	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
II A 期	本薬群	37	11 (29.7)	— [27.20, —]	0.75 [0.32, 1.81]
	プラセボ群	25	10 (40.0)	32.20 [23.79, —]	
II B 期	本薬群	109	35 (32.1)	39.98 [39.98, —]	0.97 [0.61, 1.56]
	プラセボ群	108	35 (32.4)	— [—, —]	
III 期	本薬群	287	106 (36.9)	— [—, —]	0.74 [0.57, 0.95]
	プラセボ群	298	140 (47.0)	33.22 [26.38, —]	
IVA 期	本薬群	41	15 (36.6)	40.74 [21.88, —]	0.30 [0.16, 0.56]
	プラセボ群	42	32 (76.2)	11.99 [9.26, 15.08]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

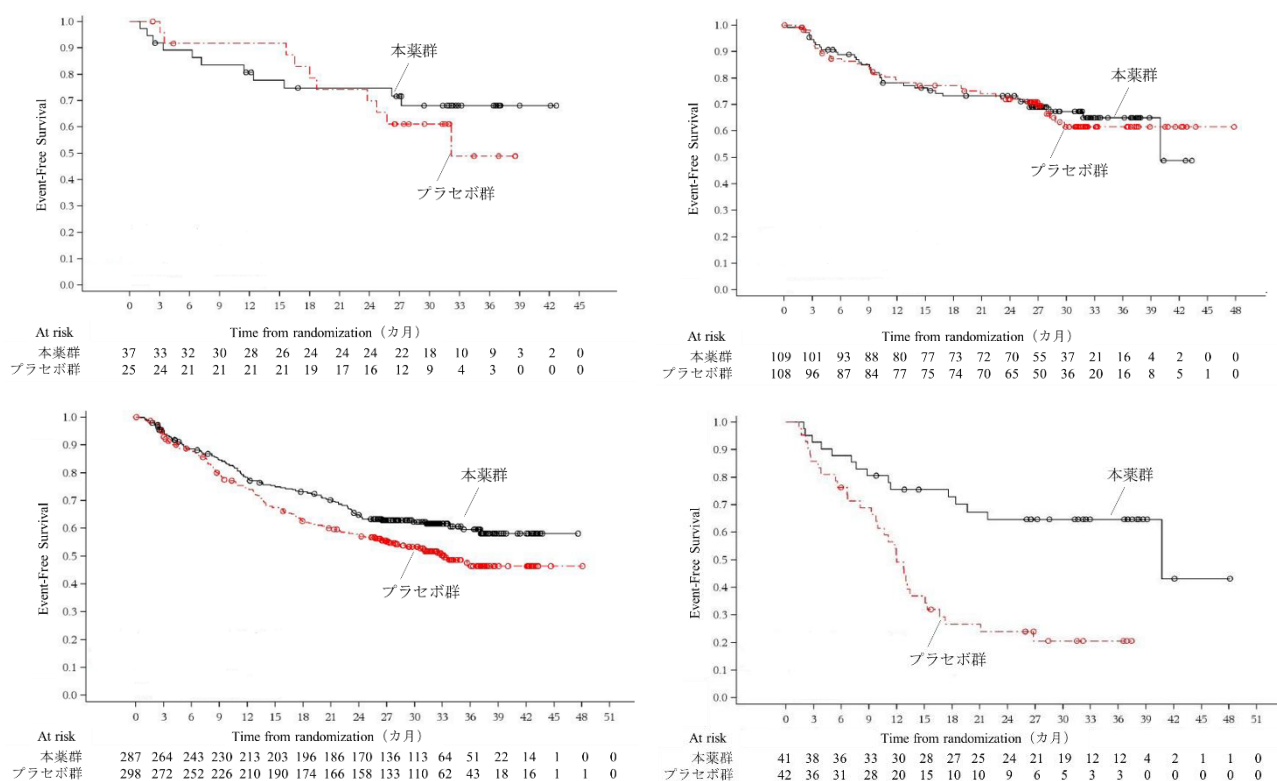


図 10 臨床病期別の EFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）
（左上図：II A 期、右上図：II B 期、左下図：III 期、右下図：IVA 期）

また、臨床病期別の OS の中間解析（2024 年 12 月 20 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 26 及び図 11 のとおりであった。

表 26 臨床病期別の OS の中間解析結果 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

臨床病期	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
II A 期	本薬群	37	10 (27.0)	— [—, —]	— [—, —]
	プラセボ群	25	7 (28.0)	— [32.20, —]	
II B 期	本薬群	109	33 (30.3)	— [39.69, —]	1.08 [0.66, 1.77]
	プラセボ群	108	31 (28.7)	— [—, —]	
III 期	本薬群	287	89 (31.0)	— [—, —]	0.76 [0.57, 1.00]
	プラセボ群	298	116 (38.9)	47.21 [45.08, —]	
IVA 期	本薬群	41	13 (31.7)	— [—, —]	0.53 [0.26, 1.04]
	プラセボ群	42	21 (50.0)	33.97 [12.58, —]	

— : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

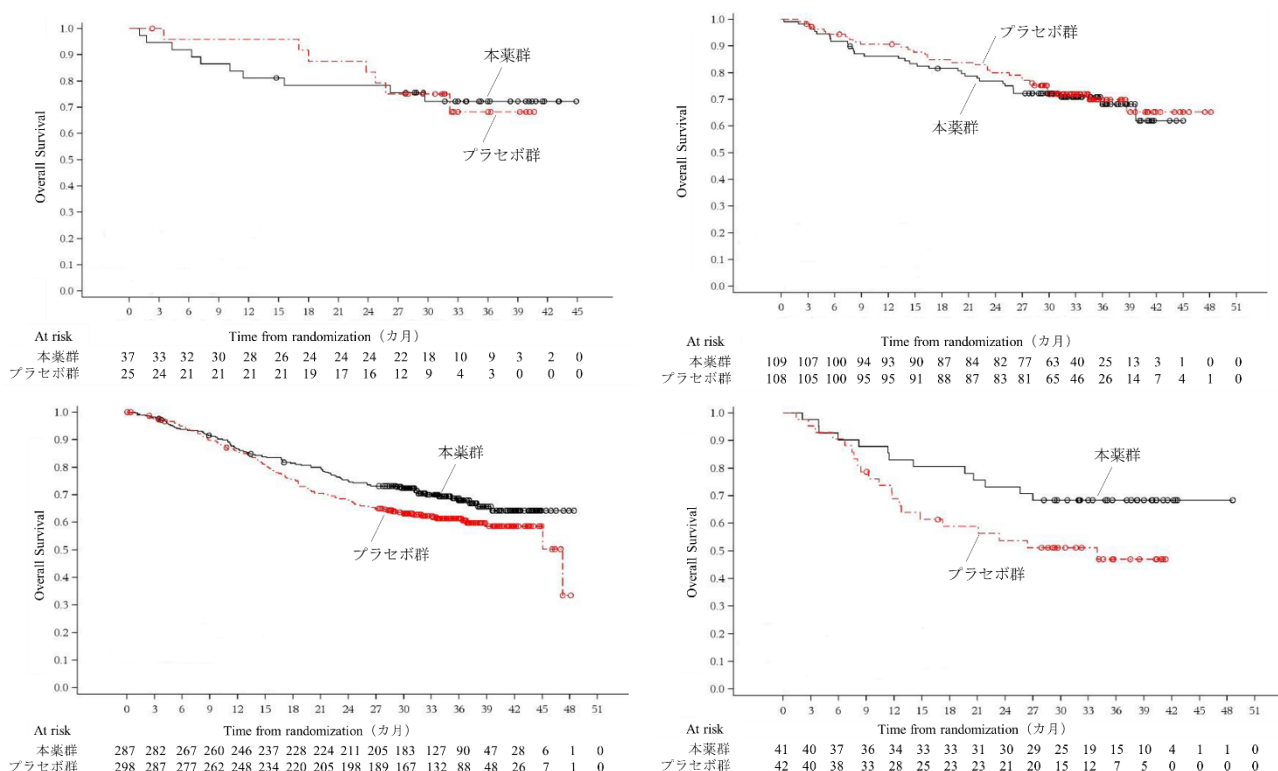


図 11 臨床病期別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)
(左上図 : II A 期、右上図 : II B 期、左下図 : III 期、右下図 : IVA 期)

臨床病期 II A 及び II B の集団において、EFS 及び OS が延長する傾向が認められなかった理由として、患者数及びイベント数が限られていたことが考えられる。また、MATTERHORN 試験では、臨床病期は無作為化の層別因子ではなかったことから、臨床病期 II の集団における投与群間での患者背景因子の分布の不均衡が EFS 及び OS の結果に影響を及ぼした可能性を考慮して実施された補足的な解析の結果は下記のとおりであった。

- 臨床病期 II の集団における EFS 及び OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.91 [0.60, 1.38] 及び 1.05 [0.68, 1.64] であった。
- 全体集団において特定された予後因子 (性別、臨床的リンパ節転移の有無、組織型、PD-L1 発現状況、地域、原発腫瘍部位) 及び治療群を共変量とした多変量 Cox 比例ハザードモデルに基づく、臨床病期 II の集団における EFS 及び OS のハザード比 [95%CI] は、それぞれ 0.87 [0.57, 1.33] 及び 0.98 [0.63, 1.53] であった。

以上より、臨床病期Ⅱの集団における予後因子の分布の不均衡が、当該集団のEFS及びOSの結果に影響を及ぼした可能性があると考える。

② 安全性：

MATTERHORN試験の全試験期間¹⁵⁾における臨床病期別の安全性の概要は、表27のとおりであり、臨床病期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27 臨床病期別の安全性の概要（全試験期間、2024年12月20日データカットオフ）

	例数 (%)							
	ⅡA期		ⅡB期		Ⅲ期		ⅣA期	
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群
	37	25	109	108	288	294	41	42
全有害事象	37 (100)	24 (96.0)	108 (99.1)	106 (98.1)	285 (99.0)	292 (99.3)	41 (100)	41 (97.6)
Grade 3以上の有害事象	31 (83.8)	21 (84.0)	85 (78.0)	84 (77.8)	216 (75.0)	218 (74.1)	32 (78.0)	31 (73.8)
死亡に至った有害事象	1 (2.7)	1 (4.0)	7 (6.4)	3 (2.8)	14 (4.9)	13 (4.4)	1 (2.4)	3 (7.1)
重篤な有害事象	13 (35.1)	14 (56.0)	53 (48.6)	41 (38.0)	140 (48.6)	130 (44.2)	23 (56.1)	22 (52.4)

上記①及び②の検討結果から、臨床病期Ⅱ～ⅣAの周術期のGC/EGJC患者に対して、臨床病期にかかわらず本薬投与が推奨されると考える。

また、MATTERHORN試験の対象とされなかった臨床病期Ⅰの周術期のGC/EGJC患者に対する本薬の臨床試験成績は得られていないことから、臨床病期Ⅰの周術期のGC/EGJC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、MATTERHORN試験の対象とされた患者の病期を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臨床病期等について、「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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床病期ⅡA及びⅡBの患者におけるEFS及びOSの結果、並びに当該患者に対する既存の術後補助療法とMATTERHORN試験の対照群とされたFLOTによる術前・術後補助療法との臨床的位置付けは不明であることを考慮すると、本薬投与が考慮される患者のうち、臨床病期ⅡA及びⅡBの患者に対しては、本薬投与以外の治療の実施も慎重に検討する必要があると考える。したがって、MATTERHORN試験における臨床病期別の本薬の有効性について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、本薬投与が考慮される患者のうち、臨床病期ⅡA及びⅡBの患者に対しては本薬投与以外の治療の実施も十分検討する旨を、効能・効果に関連する注意の項で注意喚起することが適切と判断した。

- 本薬の有効性は、病期により異なる傾向が示唆されている。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。

また、本薬のより適切な投与対象を選択可能となるよう、臨床病期別の本薬の有効性等に関する情報について引き続き情報収集し、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.R.5 用法・用量について

本一変申請において、GC/EGJC 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、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈胃又は食道胃接合部腺癌における術前・術後補助療法〉 フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、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 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 10 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。術後の本薬の投与回数は合計 12 回までとする。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。	〈胃又は食道胃接合部腺癌における術前・術後補助療法〉 - フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、オキサリプラチン及びドセタキセルと併用する場合、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム及びドセタキセルの用法及び用量は下記のとおりとすること。 通常、成人には、フルオロウラシルとして 1 回 2,600 mg/m² を 24 時間かけて、レボホリナートとして 1 回 100 mg/m² を 1 時間かけて、及びドセタキセルとして 1 回 50 mg/m² を 1 時間かけて、2 週間間隔で点滴静注すること。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

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」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、GC/EGJC の術前及び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
〈胃癌における術前・術後補助療法〉 フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、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 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1500 mg を 4 週間間隔で 10 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。	〈胃癌における術前・術後補助療法〉 - フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、2 週間間隔で、フルオロウラシルは 1 回 2600 mg/m² を 24 時間かけて、レボホリナートは 1 回 100 mg/m² を 60 分間かけて、ドセタキセルは 1 回 50 mg/m² を 60 分間かけて、術前に 4 回まで、術後に 4 回まで点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、GC/EGJC 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。

MATTERHORN 試験における本薬の用法・用量について、下記の点を踏まえ、術前補助療法として FLOT との併用で本薬 1,500 mg を Q4W で 2 回静脈内投与、術後補助療法として FLOT との併用で本薬 1,500 mg を Q4W で 2 回静脈内投与後、本薬 1,500 mg を Q4W で 10 回静脈内投与することと設定した。

- MATTERHORN 試験計画時点における NCCN ガイドライン（胃癌）（v.2.2018）及び NCCN ガイドライン（食道癌/食道胃接合部癌）（v.4.2018）において、GC/EGJC 患者に対する FLOT による術前及び術後補助療法の有効性が示された臨床試験成績（FLOT4-AIO 試験、Lancet 2019; 393: 1948-57）

に基づき、GC/EGJC 患者に対して術前及び術後補助療法を行う場合の FLOT の投与方法として、Q2W で術前に 4 回及び術後に 4 回投与することが推奨されていたこと

- 既承認の NSCLC における術前・術後補助療法に係る本薬 1,500 mg Q4W 投与の投与期間は術後 12 カ月間までと設定されていたこと等を参考に、術後補助療法の本薬の総投与期間が 1 年間（12 回）となるよう投与を継続することで、抗腫瘍免疫を維持できると考えたこと

上記の設定により実施された MATTERHORN 試験において、臨床病期 II～IVA の周術期の GC/EGJC 患者に対する術前及び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.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本一変申請に係る本薬の用法・用量を MATTERHORN 試験と同様の設定とした。なお、MATTERHORN 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²⁹⁾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 を設定したところ、1 例の患者で体重が 30 kg 以下に減少し、体重換算用量の投与を受けた。当該設定等に基づき、体重 30 kg 以下の患者に対する用法・用量として 20 mg/kg Q4W 投与を設定した。

また、本薬と FLOT 以外の抗悪性腫瘍剤を併用した際の臨床試験成績は得られていないことから、FLOT との併用で本薬を投与する旨については、用法・用量において明確に設定することが適切と判断した。また、FLOT の用法・用量については、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号）に基づき、MATTERHORN 試験における設定（表 2）等を参考に、本薬の用法・用量に関連する注意の項において下記のように設定することが適切と判断した。

- フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、オキサリプラチン及びドセタキセルと併用する場合、フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム及びドセタキセルの用法及び用量は下記のとおりとすること。

通常、成人には、フルオロウラシルとして 1 回 2,600 mg/m² を 24 時間かけて、レボホリナートとして 1 回 100 mg/m² を 1 時間かけて、及びドセタキセルとして 1 回 50 mg/m² を 1 時間かけて、2 週間間隔で点滴静注すること。

有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、MATTERHORN 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、MATTERHORN 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・中止の目安は既承認の効能・効果と同一の内容を設定する。

なお、有害事象発現時の FLOT の用量調節基準について、MATTERHORN 試験の実施時点で FLOT が標準的治療でない国又は地域においては、実施国又は地域の各薬剤の添付文書又は FLOT4-AIO 試験における FLOT の用量変更に関するガイダンス（Lancet 2019; 393: 1948-57）を参照することとし、好中球減少症及び肝機能障害に係る基準として下記の内容を推奨した。FLOT による術前及び術後補助療法が本邦で現時点では明確に推奨されていないことを踏まえ、本薬に加え FLOT の適正使用、安全性確保に努める必要があると考え、当該内容については、資材等を用いて医療現場に情報提供する。

- Grade 3 又は 4 の好中球減少症を発現した患者に対しては、治験実施医療機関の標準的な診療に従い、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤を投与することを推奨する。

²⁹⁾ 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。

- FLOT は、肝機能検査値が選択基準に設定された範囲内（ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍以下、かつ AST 及び ALT が基準値上限の 2.5 倍以下（肝転移がある場合は基準値上限の 5 倍未満））の場合に投与する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MATTERHORN 試験において、術後補助療法の総投与回数を 12 回と設定したことの適切性は明確ではないものの、MATTERHORN 試験の結果、周術期の GC/EGJC 患者に対する術前及び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、本一変申請に係る本薬の用法・用量を MATTERHORN 試験と同様の設定とすることは可能と考える。

ただし、MATTERHORN 試験において、術前及び術後補助療法として FLOT との併用で本薬が投与されており、FLOT と本薬では投与間隔が異なることから、用法・用量に関連する注意の項において、術前及び術後補助療法として FLOT を投与する回数を明確にすることが適切と判断した。

また、有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、上記の申請者の説明を了承した。

以上より、GC/EGJC における術前及び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>

フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、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 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 10 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>

- フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、2 週間間隔で、フルオロウラシルは 1 回 2,600 mg/m² を 24 時間かけて、レボホリナートは 1 回 100 mg/m² を 60 分間かけて、ドセタキセルは 1 回 50 mg/m² を 60 分間かけて、術前に 4 回まで、術後に 4 回まで点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。
- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、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（表 28）を変更する必要はないと判断した。

表 28 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
• 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 • 赤芽球癆 • 溶血性貧血（オラパリブ併用時）	• 膵炎 • 消化管穿孔 • 横紋筋融解症 • 髄膜炎 • 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	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

波線：今般の一変申請後に変更

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、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、胃癌における術前及び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。

- MATTERHORN 試験の術前補助療法/手術期又は術後補助療法期の本薬群と、既承認の効能・効果に係る本薬と化学療法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
- MATTERHORN 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³⁰⁾ 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 臨床試験において認められた有害事象等

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

³⁰⁾ ①根治的化学放射線療法後の非小細胞肺癌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・再発の非小細胞肺癌患者、④肝細胞癌患者及び⑤胆道癌患者を対象とした製造販売後調査が終了又は実施中であり、それぞれ①630例（調査終了時点）、②247例（調査終了時点）、③283例（調査終了時点）、④1,195例（2025年11月25日時点）及び⑤236例（2025年11月25日時点）の調査票が収集されている。

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（MATTERHORN 試験）

有害事象は本薬群で 471/475 例（99.2%）、プラセボ群で 463/469 例（98.7%）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 453/475 例（95.4%）、プラセボ群で 444/469 例（94.7%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象
（MATTERHORN 試験の全試験期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ）

SOC PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 469 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	471 (99.2)	364 (76.6)	463 (98.7)	354 (75.5)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	85 (17.9)	9 (1.9)	74 (15.8)	3 (0.6)
肺炎	34 (7.2)	14 (2.9)	32 (6.8)	14 (3.0)
尿路感染	28 (5.9)	5 (1.1)	20 (4.3)	2 (0.4)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	153 (32.2)	101 (21.3)	155 (33.0)	104 (22.2)
貧血	119 (25.1)	24 (5.1)	147 (31.3)	24 (5.1)
血小板減少症	31 (6.5)	2 (0.4)	25 (5.3)	3 (0.6)
白血球減少症	27 (5.7)	6 (1.3)	30 (6.4)	9 (1.9)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	37 (7.8)		8 (1.7)	
代謝および栄養障害				
食欲減退	145 (30.5)	15 (3.2)	141 (30.1)	9 (1.9)
低カリウム血症	39 (8.2)	9 (1.9)	53 (11.3)	10 (2.1)
低アルブミン血症	31 (6.5)	4 (0.8)	39 (8.3)	2 (0.4)
精神障害				
不眠症	34 (7.2)	0	38 (8.1)	0
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	96 (20.2)	1 (0.2)	88 (18.8)	2 (0.4)
味覚不全	78 (16.4)	0	61 (13.0)	0
末梢性ニューロパチー	73 (15.4)	7 (1.5)	70 (14.9)	6 (1.3)
錯感覚	38 (8.0)	2 (0.4)	32 (6.8)	2 (0.4)
浮動性めまい	31 (6.5)	2 (0.4)	27 (5.8)	1 (0.2)
頭痛	29 (6.1)	2 (0.4)	25 (5.3)	1 (0.2)
多発ニューロパチー	26 (5.5)	5 (1.1)	23 (4.9)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	42 (8.8)	0	41 (8.7)	0
鼻出血	38 (8.0)	0	51 (10.9)	0
呼吸困難	26 (5.5)	2 (0.4)	23 (4.9)	3 (0.6)
胸水	14 (2.9)	4 (0.8)	29 (6.2)	8 (1.7)
胃腸障害				
下痢	296 (62.3)	30 (6.3)	270 (57.6)	28 (6.0)
悪心	241 (50.7)	12 (2.5)	237 (50.5)	7 (1.5)
嘔吐	124 (26.1)	9 (1.9)	120 (25.6)	14 (3.0)
腹痛	82 (17.3)	7 (1.5)	96 (20.5)	6 (1.3)
便秘	77 (16.2)		81 (17.3)	
口内炎	60 (12.6)	3 (0.6)	44 (9.4)	2 (0.4)
嚥下障害	47 (9.9)	7 (1.5)	36 (7.7)	7 (1.5)
胃食道逆流性疾患	35 (7.4)	2 (0.4)	41 (8.7)	3 (0.6)
消化不良	33 (6.9)	0	27 (5.8)	0
上腹部痛	26 (5.5)		27 (5.8)	
口内乾燥	25 (5.3)		14 (3.0)	
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	145 (30.5)	0	149 (31.8)	0
発疹	65 (13.7)		34 (7.2)	
そう痒症	51 (10.7)	0	25 (5.3)	0

皮膚乾燥	36 (7.6)	0	22 (4.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	24 (5.1)	1 (0.2)	22 (4.7)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	41 (8.6)		31 (6.6)	
背部痛	24 (5.1)	2 (0.4)	29 (6.2)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	137 (28.8)	9 (1.9)	146 (31.1)	13 (2.8)
無力症	95 (20.0)	14 (2.9)	71 (15.1)	12 (2.6)
発熱	95 (20.0)	4 (0.8)	71 (15.1)	6 (1.3)
末梢性浮腫	32 (6.7)	0	30 (6.4)	0
粘膜の炎症	27 (5.7)		23 (4.9)	
倦怠感	24 (5.1)	1 (0.2)	26 (5.5)	1 (0.2)
臨床検査				
好中球数減少	119 (25.1)	93 (19.6)	138 (29.4)	105 (22.4)
体重減少	70 (14.7)	9 (1.9)	88 (18.8)	16 (3.4)
白血球数減少	46 (9.7)	25 (5.3)	62 (13.2)	28 (6.0)
ALT 増加	33 (6.9)	6 (1.3)	25 (5.3)	5 (1.1)
血小板数減少	34 (7.2)	2 (0.4)	27 (5.8)	2 (0.4)
AST 増加	26 (5.5)	4 (0.8)	22 (4.7)	5 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症				
処置による疼痛	34 (7.2)	2 (0.4)	31 (6.6)	1 (0.2)
注入に伴う反応	33 (6.9)	5 (1.1)	17 (3.6)	1 (0.2)

重篤な有害事象は本薬群で 229/475 例 (48.2%)、プラセボ群で 207/469 例 (44.1%) 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 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象
(MATTERHORN 試験の全試験期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 469 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	229 (48.2)	108 (22.7)	207 (44.1)	79 (16.8)
肺炎	14 (2.9)	3 (0.6)	16 (3.4)	2 (0.4)
発熱性好中球減少症	10 (2.1)	10 (2.1)	15 (3.2)	14 (3.0)
好中球減少症	10 (2.1)	10 (2.1)	4 (0.9)	4 (0.9)
嘔吐	10 (2.1)	6 (1.3)	10 (2.1)	7 (1.5)
下痢	9 (1.9)	7 (1.5)	12 (2.6)	9 (1.9)

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 142/475 例 (29.9%)、プラセボ群で 107/469 例 (22.8%) に認められた。いずれかの群で 2%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表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 2%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
(MATTERHORN 試験の全試験期間、2024 年 12 月 20 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	本薬群 475 例		プラセボ群 469 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	142 (29.9)	122 (25.7)	107 (22.8)	90 (19.2)
好中球減少症	14 (2.9)	13 (2.7)	5 (1.1)	5 (1.1)
注入に伴う反応	13 (2.7)	13 (2.7)	5 (1.1)	5 (1.1)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (2.3)	10 (2.1)	16 (3.4)	16 (3.4)
末梢性ニューロパチー	10 (2.1)	10 (2.1)	8 (1.7)	8 (1.7)

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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、本品目の胃癌における術前・術後補助療法としての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は GC/EGJC の周術期治療における新たな治療の選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 4 月 27 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 7 年 7 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、臨床病期Ⅱ～ⅣA の周術期の GC/EGJC 患者を対象に、FLOT による術前及び術後補助療法の併用下で、術前及び術後補助療法としての本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（MATTERHORN 試験）において、主要評価項目とされた EFS について、プラセボ群に対して本薬群において認められた延長効果の大きさには臨床的意義があると考えること等から、周術期の GC/EGJC 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、周術期の GC/EGJC 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³¹⁾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 GC/EGJC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

³¹⁾ 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、赤芽球癆、脾炎、消化管穿孔、横紋筋融解症、髄膜炎、化学療法併用時の発熱性好中球減少症等（「令和 7 年 8 月 6 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）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・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。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
胃癌における術前・術後補助療法	- 食道胃接合部腺癌患者は本薬の投与対象となり得る。 - 本薬の有効性は、病期により異なる傾向が示唆されている。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。

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.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・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
〈胃癌における術前・術後補助療法〉 フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、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4週間間隔で術前に2回まで、及び術後に2回まで、60分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1回1,500 mgを4週間間隔で10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。	〈胃癌における術前・術後補助療法〉 - フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、2週間間隔で、フルオロウラシルは1回2,600 mg/m²を24時間かけて、レボホリナートは1回100 mg/m²を60分間かけて、ドセタキセルは1回50 mg/m²を60分間かけて、術前に4回まで、術後に4回まで点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。 〈効能共通〉 - 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）

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.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）において、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（表32）を変更する必要はないと判断した。

表 32 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
• 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 • <u>免疫性血小板減少症</u> • 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 • <u>赤芽球癆</u> • 溶血性貧血（オラパリブ併用時）	• 膵炎 • 消化管穿孔 • 横紋筋融解症 • 髄膜炎 • 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	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

波線：今般の一変申請後に変更

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点で、胃癌における術前及び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の承認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、本一変申請に係る本薬の RMP（案）について、表 33 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 33 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
• 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 における根治的化学放射線療法後の維持療法）	なし	• <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. 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

2.1 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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

3. 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、機構は、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 7 年 9 月 19 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

胃癌における術前・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 7 年 9 月 19 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〉

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

〈進行・再発の子宮体癌〉

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

〈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。

〈胃癌における術前・術後補助療法〉

フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用において、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 4 週間間隔で術前に 2 回まで、及び術後に 2 回まで、60 分間以上かけて点滴静注する。その後、デュルバルマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1,500 mg を 4 週間間隔で 10 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。

[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 7 年 9 月 19 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〉

~~3. 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。~~

~~42.~~ 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〉

~~54.~~ 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〉

~~87.~~ 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。

~~98.~~ 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〉

~~409.~~ 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〉

~~4110.~~ 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。

~~4111.~~ 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。

~~4112.~~ 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。

〈胃癌における術前・術後補助療法〉

14. 食道胃接合部腺癌患者は本薬の投与対象となり得る。

15. 本薬の有効性は、病期により異なる傾向が示唆されている。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。

[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7年9月19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。

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

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

〈切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学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化学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〉
56. 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。
〈胃癌における術前・術後補助療法〉
9. フルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、2週間間隔で、フルオロウラシルは1回 2600 mg/m²を24時間かけて、レボホリナートは1回 100 mg/m²を60分間かけて、ドセタキセルは1回 50 mg/m²を60分間かけて、術前に4回まで、術後に4回まで点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における総腫瘍細胞数に対する PD-L1 を発現した腫瘍細胞及び免疫細胞（マクロファージ及びリンパ球）の割合
CTD	common technical document	
DFS	disease-free survival	無病生存期間
DOS		ドセタキセル、オキサリプラチン及び S-1 の併用
ECF		エピルビシン塩酸塩、シスプラチン、フルオロウラシルの併用投与
ECX		エピルビシン塩酸塩、シスプラチン、カペシタビンの併用投与
EFS	event-free survival	無イベント生存期間
EGJC	esophagogastric junction cancer	食道胃接合部癌
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン (GC) (2019 年版)	Recent eUpdates to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Hepatocellular Carcinoma, Cancer of the Pancreas, Soft Tissue and Visceral Sarcomas, Cancer of the Prostate and Gastric Cancer.	
ESMO ガイドライン (EGJC) (2016 年版)	Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLOT		フルオロウラシル、ホリナート、オキサリプラチン及びドセタキセルの併用
GC	gastric cancer	胃癌
GC/EGJC	gastric cancer, esophagogastric junction cancer	胃癌及び食道胃接合部癌
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
NCCN ガイドライン (胃癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancers	

NCCN ガイドライン (食道癌、食道胃接合部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Gastric Cancer Treatment	
OS	overall survival	全生存期間
Pan-Asian ESMO ガイドライン	Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with gastric cancer	
pCR	pathological complete response	病理学的完全奏効
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死リガンド
Q2W	quaque 2 weeks	2 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
RFS	relapse-free survival	無再発生存期間
S-1		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
TAP	tumor area positivity score	腫瘍領域のうち、細胞膜に PD-L1 染色が認められる腫瘍細胞及び細胞膜又は細胞質に PD-L1 染色が認められる腫瘍関連免疫細胞が占める割合
胃癌治療ガイドライン		胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学会編
食道癌診療ガイドライン		食道癌診療ガイドライン 日本食道学会編
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
MATTERHORN 試験		D910GC00001 試験
本薬		デュルバルマブ (遺伝子組換え)
本薬/FLOT		本薬と FLOT との併用
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請