AstraZeneca

改訂版治験実施計画書

治験薬：	MEDI4736
治験コード：	D4191C00003
版番号：	04
作成年月日：	[redacted]

白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身療法による治療歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（ステージ IIIB-IV）を対象とした MEDI4736 の国際多施設共同第 II 相非盲検非比較試験（ATLANTIC）

治験依頼者：

AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Sweden.

(日本) アストラゼネカ株式会社　〒530-0011　大阪市北区大深町 3 番 1 号

アストラゼネカ社研究開発本部代表者 [redacted]

本改訂版治験実施計画書には企業秘密及び商業上の秘密情報が含まれています。アストラゼネカ社に対して事前の通知及び反論の機会を与えることなく、本文書を第三者に開示することを禁止します。

本改訂版治験実施計画書は、下記の改訂及び/又は管理的項目の変更に従って修正されたものである。

改訂番号	改訂日	地域別改訂番号	改訂日
1	[redacted]	J1	[redacted]
2		J2	
3		J3	
4		J5	

管理的項目の変更番号	管理的項目の変更日	地域別管理的項目の変更番号	管理的項目の変更日
1	[redacted]	J2	[redacted]
2			

治験実施計画の概要

白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身療法による治療歴を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（ステージ IIIB-IV）を対象とした MEDI4736 の国際多施設共同第 II 相非盲検非比較試験（ATLANTIC）

国際治験調整医師

Naiyer A Rizvi MD, Director of Thoracic Oncology, Columbia University Medical Center, 177 Fort Washington Avenue, New York, NY 10032.

実施医療機関及び予定被験者数

本治験は、次の 3 つのコホートによって構成される。

- コホート 1 には、上皮成長因子受容体（*EGFR*）チロシンキナーゼ（TK）変異又は未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）変異が認められ（以下 *EGFR/ALK* 陽性と称する）、かつ PD-L1 細胞膜染色法による PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者（PD-L1 陽性と称する）を含める。
- コホート 2 には、*EGFR* TK 変異又は *ALK* 変異が認められない患者、及び *EGFR* TK 変異状態又は ALK 変異状態が不明である患者（以下 *EGFR/ALK* 野生型と称する）で、かつ PD-L1 細胞膜染色法による PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者（PD-L1 陽性と称する）を含める。
- コホート 3 には、コホート 2 の患者組入れが完了した時点で患者の組入れを開始し、*EGFR/ALK* 野生型かつ PD-L1 細胞膜染色法による PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者を含める。

コホート 2 の患者のうち PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者数は、患者組入れ中には不明とする。この 3 コホートはそれぞれ前向きに PD-L1 陽性と判定された腫瘍を有する約 94 例の患者からなる（上記の定義のとおり）。本治験の開始当初は PD-L1 の状態を判定する診断法を使用できなかったため、コホート 1 とコホート 2 の患者には、PD-L1 陰性及び陽性（及びおそらく不明）の腫瘍患者（患者の投与前腫瘍サンプルに基づき後向きに判定）が多数含まれる。全ての患者（腫瘍の PD-L1 状態を問わず）で治験実施計画書に従った MEDI4736 の投与を継続する。

約 700 例をコホート 1、2 に組み入れ、別の 700 例をコホート 3 に組み入れる。

局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者（NSCLC；ステージ IIIB-IV）約 700 例を組み入れ、腫瘍組織サンプルのプレスクリーニング評価を実施して、Programmed death ligand 1（PD-L1）状態を判定する。対象患者の約 30%が PD-L1 陽性（陽性とは細胞膜染色法［Ventana Medical

Systems Inc.の PD-L1 免疫組織化学的検査法］による PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められると定義する）の腫瘍を有すると仮定すると（アストラゼネカ社、未発表データ）、北米、アジア及び欧州の 100～150 施設において、プレスクリーニングを実施した患者 700 例のうち約 210 例が PD-L1 陽性腫瘍を有し、このうち 188 例がコホート 1 又は 2 で MEDI4736 の投与を受けると予想される。

局所進行性又は転移性 NSCLC 患者を追加登録し、腫瘍組織サンプルのプレスクリーニング評価により PD-L1 陽性腫瘍（細胞膜染色法［上記と同じ］により PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を有する患者を特定する。進行性又は転移性 NSCLC 患者集団の約 15%がこのカットオフ値を満たす腫瘍を有すると仮定すると（アストラゼネカ社、未発表データ）、追加でプレスクリーニングを実施する患者 700 例のうち、約 105 例の腫瘍組織サンプルで、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められ、そのうち 94 例がコホート 3 で MEDI4736 の投与を受けると予想される。日本において患者約 43 例を約 24 施設で割付けする。

実施期間		開発の相
最初の患者の組入れ予定日	2014 年 7 月	2
最後の患者の治験終了予定日	2017 年 9 月	2

目的

主要目的:	評価項目:
コホート 1 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に、ORR を指標とした MEDI4736 投与の有効性を評価する。 コホート 2 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に ORR を指標に MEDI4736 投与の有効性を評価する コホート 3 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に ORR を指標に MEDI4736 投与の有効性を評価する	RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた ORR[a,b]

a　ORR の主要解析は、独立中央判定の評価からプログラムによって算出される ORR に基づいて行う。また、治験責任医師が RECIST 1.1 に従って臨床データベースに記録した腫瘍の評価、及び進行確定用に改変した RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価による ORR に基づいて ORR の感度分析を実施する。

b　客観的腫瘍縮小効果（完全奏効又は部分奏効）について、腫瘍縮小効果が最初に認められた来院時から 4 週目以降、可能な限り次回予定来院時に確認を行うことが望ましい。

ORR、客観的奏効率；PD-L1、Programmed death ligand 1；RECIST、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

副次的目的:	評価項目:
コホート 1 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に DoR、	RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた DoR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用い

副次的目的:	評価項目:
DCR、TTR、PFS 及び OS を指標に MEDI4736 の有効性をさらに評価する	た DCR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた TTR
<u>コホート 3</u> PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に DoR、DCR、TTR、PFS 及び OS を指標に MEDI4736 の有効性をさらに評価する	RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた PFS OS
<u>コホート 2</u> <u>重要な副次的目的</u> 以下において、ORR を指標に MEDI4736 の有効性を評価する • 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者 • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者	RECIST 1.1[a,b] に従った独立中央判定の評価を用いた ORR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた DoR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた DCR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた TTR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた PFS OS
<u>他の副次的目的：</u> 以下において、DoR、DCR、TTR、PFS 及び OS を指標に MEDI4736 の有効性の更なる評価を行う • PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者 • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者 以下において MEDI4736 の有効性を評価する • PD-L1 陰性患者（PD-L1 陽性反応が 25%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • 非扁平上皮 PD-L1 陰性患者（PD-L1 陽性反応が 25%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • PD-L1 非選択患者（最初の治験実施計画書に基づいて［すなわち、PD-L1 陽性患者のみを登録するよう改訂する前に］登録した	

副次的目的:	評価項目:
PD-L1 陽性、PD-L1 陰性、及び PD-L1 不明患者を合わせた集団） • PD-L1 陽性反応が 90%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者 • PD-L1 陽性反応が 90%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮患者	
<u>コホート 2 及びコホート 3</u> 以下においてコホート 2 とコホート 3 を合わせた集団における MEDI4736 の有効性を評価する • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者 • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者	RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた ORR RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた DoR RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた DCR RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた TTR RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた PFS OS
<u>全コホート</u> MEDI4736 の安全性及び忍容性プロファイルを評価する	有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍及び心電図等）、並びに臨床検査所見（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査等）
<u>全コホート</u> MEDI4736 の PK を評価する	血中 MEDI4736 濃度及びノンコンパートメント法により算出した PK パラメータ（ピーク濃度及びトラフ濃度、データが使用可能な場合）（少数サンプリング）
<u>全コホート</u> MEDI4736 の免疫原性を検討する	ADA（確認試験成績：陽性又は陰性；力価［ADA 中和抗体も評価する］）

a　ORR、DoR、DCR、TTR 及び PFS の解析は、独立中央判定の評価に基づいて行う。実施する解析については、統計解析方法の項を参照のこと。

b　客観的腫瘍縮小効果（完全奏効又は部分奏効）について、可能な限り腫瘍縮小効果が最初に認められた来院時から 4 週目以降の次回予定来院時に確認を行うこととする。

ADA、抗薬物抗体；AE、有害事象；DCR、病勢コントロール率；DoR、奏効期間；ORR、客観的奏効率；OS、全生存期間；PD-L1、Programmed death ligand 1；PFS、無増悪生存期間；PK、薬物動態；RECIST、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン；TTR、奏効までの期間

探索的目的：	評価項目:
独立中央判定による MEDI4736 の臨床的ベネフィット評価方法としての、免疫学的評価基準を探索する	免疫学的評価基準に基づく独立中央判定の評価を用いて算出した ORR、DoR、DCR、TTR 及び PFS
MEDI4736 薬物濃度と臨床転帰、有効性、有害事象、及び／又は安全性パラメータとの関連性を検	グラフ又はデータモデル構築によるアプローチを使用して、MEDI4736 の薬物濃度、及び適切と思

探索的目的：	評価項目:
討する（適切と思われる場合）	われる場合は臨床転帰、有効性、有害事象及び／又は安全性パラメータとの関連性を解析する
血液及び組織サンプルを採取して下記のバイオマーカーを分析する（ただしこれらに限定しない）：末梢コンパートメント及び腫瘍コンパートメント内での免疫細胞遺伝子発現プロファイル、IFN-γ 腫瘍壊死因子 α、IL-2、IL-6、IL-10、IL-8、IL-12 及び抗腫瘍抗体、自己抗体、又は抗ウイルス抗原抗体の存在、PD-L1 の発現、並びに免疫細胞の数及び表現型（T 細胞等）	血液及び組織のバイオマーカーの分析により、IFN-γ 腫瘍壊死因子 α、IL-2、IL-6、IL-10、IL-8、IL-12 及び抗腫瘍抗体、自己抗体、又は抗ウイルス抗原抗体の存在、PD-L1 の発現、並びに免疫細胞の数及び表現型（T 細胞等）等の探索的バイオマーカーを評価する
MEDI4736 投与前後の患者のバイオマーカーの状態と MEDI4736 薬物濃度、臨床転帰、有効性、有害事象、及び／又は安全性パラメータとの関連性を探索する	投与前後のバイオマーカーの状態と MEDI4736 薬物濃度並びに臨床転帰、有効性、有害事象、及び安全性パラメータとの関連性（適切と思われる場合）
残った生体サンプル（例：腫瘍、血漿、及び／又は血清）において、癌の進行（及び関連する臨床特性）に影響しうる及び／又は MEDI4736 投与が奏効する可能性が高い患者を予め特定しうるバイオマーカー候補を探索する	バイオマーカーと MEDI4736 投与に対する反応や癌の進行との関連性
治験薬に対する反応（すなわち分布、安全性、忍容性、有効性）や疾患感受性（任意）への影響が考えられる遺伝子／遺伝的変異について、将来の探索的研究のために各国の国内法及び倫理的手順に従って DNA を採取し保存する	遺伝子多型と MEDI4736 投与患者で認められた PK、薬力学、安全性又は反応パラメータ又は疾患感受性との相関性
コホート 1（十分な患者がいる場合）の PD-L1 陰性患者（PD-L1 陽性反応が 25%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められると定義）、並びにコホート 1 と 2 を統合した患者集団の全ての患者における有効性を評価する	ORR、DoR、PFS（RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いる）及び OS

AE、有害事象；DCR、病勢コントロール率；DoR、奏効期間；IFN、インターフェロン；IL、インターロイキン；ORR、客観的奏効率；OS、全生存期間；PD-L1、Programmed death ligand 1；PFS、無増悪生存期間；PK、薬物動態；T-cell（T 細胞）、T リンパ球；TTR、奏効までの期間。

治験デザイン

本治験は、白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身治療による治療歴を有する PD-L1 陽性の局所進行又は転移性 NSCLC（ステージ IIIB-IV）の男性及び女性患者を対象として、MEDI4736 の有効性と安全性を評価する、第 II 相、非比較、非盲検、多施設共同試験である。

患者の腫瘍組織サンプルのプレスクリーニング評価を実施し、PD-L1 状態を判定する。PD-L1 陽性（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる：*EGFR/ALK* 陽性患者 94 例、*EGFR/ALK* 野生型患者 94 例）腫瘍を有する約 188 例、さらに *EGFR/ALK* 野生型腫瘍であり PD-L1 細胞膜染色法により PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者 94 例に

対し、12 ヵ月間にわたって MEDI4736（10 mg/kg、2 週毎［Q2W］、静脈内［iv］）の投与を行う。さらに、PD-L1 診断検査を使用する前に募集した PD-L1 陰性腫瘍を有する患者に対して、引き続き投与を実施する。

コンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴画像診断（MRI）を使用して腫瘍を評価する。全患者の有効性の評価は、（投与中止理由又は中止後の治療内容に関わらず）固形がんの治療効果判定のための新ガイドラインバージョン 1.1（RECIST 第 1.1 版）に定義される客観的病勢進行が確定されるまで、最初の 48 週間は 8 週毎（初回投与日を基準に定める）、その後 12 週毎に、客観的腫瘍評価により実施する。ただし例外として、疾患の進行（PD）が確定したが、（治験依頼者との協議後に）治験責任医師等の判断により MEDI4736 の投与を継続する患者は、最長 12 カ月間の投与を受けることができ、治験薬投与終了まで 8 週間毎に画像検査を受ける。予定外の評価を実施して、患者に進行が認められない場合は、以降の評価は予定された各来院時に実施するよう最大限の努力を払うこと。

RECIST 1.1 に基づいて客観的腫瘍縮小効果の評価を次のカテゴリーに分ける：完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）及び PD。RECIST 1.1 の測定結果を用いてプログラムにより、主要評価項目である客観的奏効率（ORR）、並びに副次的評価項目である奏効期間（DoR）、病勢コントロール率（DCR）及び奏効までの期間（TTR）及び無増悪生存期間（PFS）を算出する。客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）は、可能な限り腫瘍縮小効果が最初に認められた来院から 4 週目以降の次回の予定来院時に確定を行うこととする。

客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）は、腫瘍縮小効果が最初に認められた来院から 4 週目以降とし、可能な限り次回の予定来院時に確定を行うことが望ましい。

PD が認められた全ての画像について、臨床的に著しい悪化が認められない状態で、可能な限り PD が最初に認められた来院から 4 週目以降の次回の予定来院時に確定を行うこととする。最初に病勢進行と評価されてから進行確定までの間は MEDI4736 の投与を継続する。臨床的に著しい増悪がない場合、治験責任医師等は病勢進行が確定するまで治験薬の投与を継続する。進行が確定されなかった場合には、患者への治験薬投与及び投与下での評価を継続すること。病勢進行以前に患者が投与を中止した（及び／又は癌の後治療を受けた）場合、病勢進行が客観的に確定されるまで当該患者の追跡調査を続ける。

12 カ月間の MEDI4736 投与終了時まで病勢コントロール（すなわち、CR、PR 又は SD）が達成及び維持されている患者は、追跡期間中に PD のエビデンスが認められる場合には、確定の有無を問わず、MEDI4736 投与を再開することができる。投与を再開する患者は、MEDI4736 投与中止から再開までの間に他の全身性の抗癌剤治療を受けていてはならない。患者は MEDI4736 投与再開の 28 日以内にベースライン腫瘍評価を受け、以降の全ての画像検査は治験薬の最終投与まで（治験薬の追加投与は最長 12 カ月間）8 週毎に（投与再開日を基準に定める）受けることとする。

PD が確定した患者で（治験依頼者との協議後に）治験責任医師等の判断により MEDI4736 投与を継続して受ける患者は、最長 12 カ月間まで投与を継続することができる。投与中の患者には治験薬の最終投与まで 8 週毎に（初回投与日を基準に定める）画像検査を行う。

PD が確定し MEDI4736 投与を中止する患者は、新たな治療を開始するまで、各地域の実施基準に従って画像検査を受け、検査結果を独立中央判定（ICR）に提出する（これらの画像検査は任意である）。

投与の完了又は中止後、患者は追跡期間に移行する。

対象集団

組織学的又は細胞学的にステージ IIIB/ステージ IV（Version 7 of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology に従う）の NSCLC と診断された、又は集学的治療（局所進行癌の放射線療法、外科的切除又は根治的放射線化学療法）の後に再発又は PD が認められた PD-L1 陽性の 18 歳以上の男性及び女性患者。本治験に参加する進行性又は転移性の NSCLC 患者は、白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身治療を受けていなければならない。患者は世界保健機構（WHO）の Performance Status が 0 又は 1 でなければならない。さらに、PD-L1 診断検査を使用する前に募集した PD-L1 陰性腫瘍を有する患者も組み入れる。

本治験に参加する全ての患者は、*EGFR TK* 変異又は *ALK* 変異状態が既知であること。コホート 1 では *EGFR/ALK* 変異陽性の PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を組み入れる。*EGFR/ALK* 野生型の（すなわち *EGFR* TK 変異又は *ALK* 変異が認められない患者）PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）をコホート 2 に組み入れる。コホート 3 では *EGFR/ALK* 野生型の PD-L1 陽性患者で PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者を組み入れる。有効な試験結果が得られていない場合、*EGFR* TK 変異又は *ALK* 変異状態が不明で、本試験に適格な患者は、当該患者の組入れ時点で組入れを受け付けている *EGFR/ALK* 野生型のコホート（コホート 3 への組入れは、コホート 2 への組入れが完了するまで開始されない）に組み入れる。中央検査によって PD-L1 陽性と判定された腫瘍を有する患者のみに対して本試験への参加を認める。PD-L1 診断検査を使用する前にすでに募集した患者の場合、患者の投与前腫瘍サンプルに基づいて PD-L1 状態を後向きに判定することができる。PD-L1 検査は、プレスクリーニング期間において保存サンプル又は最新の組織生検を用いて実施する。

本治験の開始当初は PD-L1 の状態を判定する診断法を使用できなかったため、コホート 1 とコホート 2 の患者には、PD-L1 陰性及び陽性（及びおそらく不明）の腫瘍患者（患者の投与前腫瘍サンプルに基づき後向きに判定）が多数含まれる。全ての患者（腫瘍の PD-L1 状態を問わず）で治験実施計画書に従った MEDI4736 の投与を継続する。コホート 1 及び 2 の PD-L1 陽性患者の解析には、患者の PD-L1 状態の判定が前向き又は後向きかを問わず、全ての患者を含める。

病勢進行中も投与を受ける患者又は 12 カ月時点で病勢コントロールが達成されたが追跡期間中に PD のエビデンスがあり（確定の有無は問わない）投与を再開した患者について、治験責任医師等は、治験薬投与への同意を再取得することを含めて、これらの患者が本治験実施計画書に規定される病勢進行中の投与及び再投与に関連する選択基準を満たしており除外基準に抵触していないことを確認すること。これらの同意文書には、PD のエビデンスが確定された以降の投与又は追跡期間中の病勢進行後の再投与は標準的治療ではないこと、及び本患者集団では、治験実施国内で承認された治療又は他の臨床治験のいずれであれ代替治療オプションを使用できることを明記する。急激な腫瘍増悪又は緊急の医学的介入を要する症候性悪化（例：中枢神経系転移、腫瘍圧迫による呼吸不全、脊髄圧迫）が認められた患者は、MEDI4736 の投与継続に不適格である。

被験薬及び用法・用量

60 分間の静脈内への輸注により MEDI4736 10 mg/kg を 2 週毎（±3 日間）に患者に投与する。

対照薬及び用法・用量

該当せず。

投与期間

MEDI4736 の投与は適格性が確認された後の Day 1 に開始し、最長 12 カ月間にわたって Q2W スケジュールで継続する。MEDI4736 の最終投与は Week 50 の来院時とする。PD が確定した場合（患者に治療によるベネフィットがあると治験責任医師等が判断する場合を除く）、代替癌治療を開始する場合、許容できない毒性が認められた場合、同意が撤回された場合、又はその他の理由により投与を中止する場合には、12 カ月未満で投与を中止することとする。

初めの 12 カ月の投与期間の任意の時点で毒性により投与を中断した患者は、投与を再開し 12 カ月の投与期間を完了することができる。

病勢進行は確定される必要があり、病勢進行の最初の評価から病勢進行が確定するまでの間は MEDI4736 の投与を継続する。病勢進行が確定しなかった場合には、患者への治験薬投与及び投与下での評価を継続すること。

12 カ月間の MEDI4736 投与期間終了時まで病勢コントロール（すなわち、CR、PR 又は SD）が達成及び維持されている患者は、追跡期間に移行する。12 カ月間の投与終了後に PD のエビデンスが確認された場合、初めの 12 カ月の投与期間と同一の投与ガイドラインに従って患者への MEDI4736 投与を再開し、最長 12 カ月間継続できる。患者が投与を再開できるのは 1 回のみである。したがって最大で 12 カ月の投与期間が 2 回まで認められる。

初めの 12 カ月の投与期間中又は MEDI4736 投与再開後の 12 カ月の投与期間中に PD が確定し、MEDI4736 の投与を継続できない患者は追跡期間に移行し、90 日間の安全性評価及びその後の生存状況の追跡調査を行う。

PD が確定した患者で、治験責任医師等の判断により MEDI4736 投与を継続する患者は、最長 12 カ月間にわたって投与を受けることができる。

治験薬投与への奏効（PR 又は CR）が認められた後に PD が確定された場合、治験薬の投与を中止すること。

評価項目：

目的を参照。

統計解析方法

全コホートに適用可能な一般的方法：

本治験の主要目的は、ORR を指標に MEDI4736 の有効性を評価することである。客観的奏効率（RECIST 1.1 に従って独立中央判定が評価）は、CR 又は PR の奏効が確定した患者の数（%）と定義し、各コホートの主要解析は、当該コホートの主要解析対象集団においてベースライン時に ICR によって測定可能病変が認められ、治験薬の投与を受けた全ての患者に基づく。

各コホートに、ICR により測定可能な病変が認められた約 80 例（ベースライン時に実施医療機関の治験責任医師等により測定可能な病変が認められた 1 コホートあたり全 94 例中）に基づき、ORR の実測値が 25.0%（80 例中 20 例に奏効がみられることに基づく）であると仮定すると、ORR の正確な両側 95%信頼区間（CI）は（16.0%、35.9%）となる。同様に、ORR の実測値が 40.0%（80 例中 32 例に奏効がみられることに基づく）である場合、ORR の両側 95%CI は（29.2%、51.6%）となる。有効性の副次的評価項目の変数は、DoR、DCR、TTR、PFS 及び全生存期間（OS）である。

各コホートでの主要解析のデータカットオフ（DCO）は各コホートへ最後の患者が登録されてから約 24 週間後に行う。

OS（副次的評価項目）の最終解析は各コホートへ最後の患者が登録されてから約 12 カ月後に行う。

ORR は正確な 95% CI を用いて算出する。主要解析は、独立中央判定による RECIST に基づきプログラムにより算出された ORR に基づいて行う。判定は、予定来院時に撮影されたか否かにかかわらず全ての画像を用いて行う。実施医療機関の治験責任医師等による RECIST 1.1 に従って算出した腫瘍データによる ORR の感度分析も実施する。加えて、進行確認用に改変した RECIST 1.1 に従って独立中央判定が算出した同データの感度分析も行う。さらに、ベースラインの腫瘍評価があり、ベースライン時に治験責任医師によって測定可能病変が認められ、かつ治験薬の投与を受けた全ての患者について感度分析を実施する。RECIST データに従った ICR の評価に基づく他の主な有効性評価項目も感度分析を実施する。

DoR、PFS（いずれも独立中央判定が RECIST に基づきプログラムにより算出する）及び OS の Kaplan-Meier プロットをに示す。PFS 又は OS のイベントが認められた患者数及び割合を要約する。DoR、PFS 及び OS の中央値を要約する。DCR（独立中央判定が RECIST に基づきプログラムにより算出する）を要約する（すなわち、各コホートの患者数［%］）。TTR（RECIST に従った独立中央判定の評価からプログラムにより算出）も各予定時点で要約する（すなわち、各コホートの患者数［%］）。実施医療機関の治験責任医師等が RECIST 1.1 に従って算出した腫瘍データ及び免疫学的評価基準（irRECIST）によって独立中央判定が算出したデータを用いた感度分析も行う。

通常、全ての解析及び結果の報告はコホート別に行う。なお、コホート 1 と 2 を統合して探索的解析を実施する。コホート 2 を最初に解析し、その後コホート 1 を解析後、コホート 3 を解析する。安全性データについては、コホートごとの結果提示に加え、2 番目及び 3 番目のコホートの報告時に両コホートのデータをまとめ、全体としても提示してもよい。患者の本治験への組入れ後、生体サンプルを用いた探索的な検査を行う。これには EGFR 変異/ALK 変異状況の検査も含まれる可能性もある。もし EGFR 変異/ALK 変異状態が不明である患者が組み入れられた後に EGFR/ALK 陽性であることが確認され、かつ患者の治療歴に EGF チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）又は ALK TKI の投与歴がある場合には、最終データ解析では EGFR/ALK 変異陽性コホートに含める。EGFR TK 変異/ALK 変異状態が不明であり EGFR/ALK 陽性であることが確認されたものの、本治験の参加前に EGFR TKI 又は ALK TKI の投与を受けていない患者は、EGFR/ALK 野生型コホートのままとする。

全ての評価可能な患者での、MEDI4736 の薬物濃度データを要約する。

検出可能な抗 MEDI4736 抗体を発現した患者数及び割合により、免疫原性データを要約する。

安全性データは記述的に要約し、検定を用いた解析は行わない。この要約は、安全性解析対象集団に基づいて行う。

探索的なバイオマーカー及び薬理遺伝学研究は、治験総括報告書とは別に報告する。

コホート 2 に固有の手順：

コホート 2 において、PD-L1 陽性群（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）の ORR が主要評価項目である。非扁平上皮 PD-L1 陽性群（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性群及び PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性群の客観的奏効率が、重要な副次評価項目である。

コホート 2 の中間解析を全ての患者が治験薬を 1 回投与された後に実施する。この解析には、PD-L1 陽性投与患者に関する有効性及び安全性の予備的評価を含める。また、非扁平上皮 PD-L1 陽性患者、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者及び PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者についても有効性解析を実施する。

コホート 2 の最後に投与した患者からそれぞれ最低 8 週間および 12 週間追跡した後、追加の中間解析を行うことがある。これらの解析の主要有効性解析対象集団は、投与を受けた PD-L1 陽性患者でベースライン時に独立中央判定による測定可能な病変が認められ、中間解析 DCO により最低 24 週間追跡する機会のあった者とする。補助的有効性解析は、投与を受けた PD-L1 陽性患者でベースライン時に独立中央判定による測定可能な病変が認められ、中間解析 DCO により最低 16 週間追跡する機会のあった者に基づく。中間解析は、ORR、DoR、DCR、TTR、PFS、OS 及び重要な安全性評価項目について実施する。

これらの中間解析の目的は、今後の MEDI4736 開発に関する規制当局との交渉に備えるために、有効性及び安全性データを早期に評価することである。これらの中間解析の結果に基づき治験を早期に中止する計画はなく、正式な統計学的調整も計画していない。各コホートについて、主要有効性解析は最後の患者がコホートに組み入れられてから約 24 週間後に行う。

PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者については、コホート 2 とコホート 3 を合わせた集団を対象として、この集団の約 100 例が 8 週間以上の追跡調査を受けた後に別の中間解析を実施する。この時点で、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者についても同様の解析を実施する。これらの解析は、8 週間及び 12 週間以上追跡した時点で実施する上述のコホート 2 の中間解析と同様の手順で実施する。

目次　　頁

	標題ページ	1
	治験実施計画の概要	2
	目次	12
	略語及び用語の定義	18
1.	緒言	21
1.1	開発の経緯	21
1.1.1	非小細胞肺癌	21
1.1.2	免疫療法	21
1.1.2.1	PD-1 及び PD-L1 を標的とする薬剤の臨床データ	23
1.1.3	MEDI4736	24
1.1.3.1	MEDI4736 の非臨床試験	24
1.1.3.2	MEDI4736 の臨床試験	25
1.1.4	安全性薬理試験の概要	26
1.1.5	遺伝子データ	26
1.2	本治験で検証する仮説	27
1.3	本治験実施の根拠	27
1.4	リスク・ベネフィット及び倫理面からの評価	27
2.	目的	30
2.1	主要目的	30
2.2	副次的目的	31
2.3	探索的目的	33
3.	治験の計画及び方法	34
3.1	治験の全般的なデザイン及びフローチャート	34
3.2	治験デザイン、用量及び対照群の選定根拠	47
4.	被験者の選定	51
4.1	選択基準	51
4.2	除外基準	53
4.3	病勢進行中の投与及び再投与に関する基準	55
5.	治験の実施	57
5.1	患者の規制事項	57
5.2	患者の組入れ	58

5.3 患者の組入れ又は治験薬の投与開始に誤りがあった場合の手順 59
5.4 盲検化及び開鍵の手順 59
5.5 投与方法 59
5.5.1 治験薬の特性 59
5.5.1.1 MEDI4736 59
5.5.1.2 MEDI4736 製剤の調製 59
5.5.2 用法・用量 60
5.5.2.1 MEDI4736 の投与 61
5.5.2.2 投与のモニタリング 61
5.5.3 毒性の管理 62
5.5.3.1 特に注目すべき有害事象 62
5.5.4 治験依頼者から提供されるその他の薬剤 63
5.5.5 治験薬のラベル 63
5.5.6 治験薬の保存 64
5.6 治験期間中の併用療法及び治験期間終了後の治療 64
5.7 投薬の遵守状況 64
5.7.1 治験薬の管理 64
5.8 治験薬の中止 65
5.8.1 治験薬の中止手順 65
5.9 治験参加への同意の撤回 66
6. 測定・評価項目データの収集 67
6.1 データの記録 68
6.2 組入れ及び追跡調査時のデータ収集 68
6.2.1 組入れ 68
6.2.2 追跡調査 69
6.2.2.1 生存に関する追跡調査 69
6.3 有効性 70
6.3.1 RECIST 1.1 基準を用いた評価方法 70
6.3.2 画像の中央読影 72
6.4 安全性 72
6.4.1 有害事象の定義 72
6.4.2 重篤な有害事象の定義 72
6.4.3 有害事象の記録 73
6.4.4 重篤な有害事象の報告 76
6.4.5 臨床検査項目 77
6.4.6 診察所見 78
6.4.7 心電図 79
6.4.7.1 安静時 12 誘導心電図 79
6.4.8 バイタルサイン 79
6.4.8.1 血圧及び脈拍数 80

6.4.8.2 体温、呼吸数及び酸素飽和度 80
6.4.9 その他の安全性に関わる評価項目 80

6.5 体内動態 81
6.5.1 生体サンプルの採取 81
6.5.2 薬物濃度の測定 81
6.5.3 抗薬物抗体 81

6.6 バイオマーカー解析 81
6.6.1 患者特定のためのバイオマーカーのデータ収集 82
6.6.2 バイオマーカー探索的研究データの収集 83
6.6.2.1 血中バイオマーカー 83
6.6.2.2 腫瘍サンプル 83
6.6.2.3 薬理遺伝学研究（RNA） 83
6.6.3 バイオマーカーに関するデータの管理 83

6.7 薬理遺伝学研究 84
6.7.1 生体サンプルの採取 84

7. 生体サンプルの取扱い手順 84

7.1 採血量 84

7.2 生体サンプルの取扱い、保存、廃棄 85
7.2.1 薬物動態評価及び薬力学評価用サンプル 85
7.2.2 薬理遺伝学研究用サンプル 85

7.3 感染性の生体サンプルのラベル貼付及び輸送方法 85

7.4 生体サンプルの管理 85

7.5 生体サンプルの使用についての同意撤回 86

8. 倫理的配慮及び規制要件 86

8.1 治験の倫理的実施 86

8.2 患者の個人データの保護 87

8.3 倫理審査及び規制当局による審査 87

8.4 説明文書及び同意文書 88

8.5 治験実施計画書、説明文書及び同意文書の変更 89

8.6 監査及び調査 89

9. 治験依頼者による治験の管理 89

9.1 治験開始前の手順 89

9.2 治験スタッフに対するトレーニング 89

9.3 治験のモニタリング 90
9.3.1 原資料 90
9.3.2 日本での原資料等の直接閲覧 90

9.4 治験実施に関する合意 91
9.4.1 治験関連書類の保管 91
9.4.2 治験実施計画書からの逸脱 91
9.5 治験実施予定期間及び治験の終了 92
10. データマネージメント（治験依頼者又は委託された者が実施する） 93
11. データの評価（治験依頼者又は委託された者が実施する） 93
11.1 有効性に関する項目 93
11.1.1.1 RECIST 1.1 に基づく評価の独立中央判定 93
11.1.1.2 RECIST 1.1 に基づく治験責任医師の評価 94
11.1.2 irRECIST 1.1 に基づく評価の独立中央判定 94
11.1.3 客観的奏効率 94
11.1.4 奏効期間（DoR） 95
11.1.5 病勢コントロール率（DCR） 95
11.1.6 奏効までの期間 96
11.1.7 無増悪生存（Progression free survival） 96
11.1.8 全生存期間（OS） 96
11.1.9 6 カ月及び 12 カ月時点の生存割合 97
11.1.10 6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存割合 97
11.2 安全性評価項目の算出又は導出方法 97
11.2.1 有害事象 97
11.2.2 その他の重要な有害事象（OAEs） 97
11.2.3 安全性評価 98
11.3 薬物動態に関する項目 98
11.3.1 薬物動態のノンコンパートメント解析 98
11.3.2 母集団薬物動態及び曝露-反応／安全性の解析 98
11.3.3 免疫原性の解析 98
11.4 バイオマーカーに関する項目 98
11.5 薬理遺伝学研究に関する項目 99
12. 統計解析及び目標症例数の設定 99
12.1 解析対象集団の記述 99
12.1.1 最大の解析対象集団（FAS） 100
12.1.2 安全性解析対象集団 100
12.1.3 薬物動態解析対象集団 100
12.2 解析方法 100
12.2.1 客観的奏効率（ORR） 102
12.2.2 奏効期間 103
12.2.3 病勢コントロール率 103
12.2.4 奏効までの期間 103
12.2.5 無増悪生存期間（PFS） 104
12.2.6 全生存期間（OS） 104

12.2.7 安全性データ 104
12.2.8 薬物動態データ 104
12.2.9 免疫原性の解析 104
12.2.10 薬物動態と薬力学の関係 104
12.2.11 バイオマーカーのデータ 105
12.2.12 中間解析 105
12.3 被験者数の設定 105
12.4 効果安全性評価委員会 106
13. 治験責任医師等が遵守すべき重要事項 106
13.1 緊急時の治験依頼者への連絡 106
13.2 過量投与時の対応 107
13.3 妊娠時の対応 107
13.3.1 女性への曝露 107
13.3.2 男性への曝露 108
14. 引用文献 108

表目次　　頁

表 1 治験スケジュールスクリーニング及び投与期（12 ヵ月間：最大 26 回投与、Week 50 に最終投与） 39
表 2 治験スケジュール：MEDI4736 投与を完了して病勢コントールが達成された患者（病勢進行の確定まで）、及び病勢進行は確定されていないが毒性により MEDI4736 投与を中止した患者の追跡調査 43
表 3 治験スケジュール：病勢進行の確定により MEDI4736 投与を中止した患者の追跡調査 45
表 4 有効な避妊方法（2 種類の方法を併用しなければならない） 57
表 5 血液学的検査 77
表 6 血液生化学的検査（血清又は血漿） 77
表 7 尿検査 [a] 78
表 8 最初の 3 カ月の投与期間中の各患者からの採血量 84
表 9 評価項目とその解析対象集団の要約 100

図目次　　頁

図 1 治験のフローチャート 37

添付資料目次

添付資料 A　署名欄（該当なし）
添付資料 B　安全性の評価に関する追加ガイダンス
添付資料 C　感染性物質の輸送に関する国際航空輸送協会の規則（IATA 6.2）
添付資料 D　薬理遺伝学研究
添付資料 E　アミノトランスフェラーゼの増加及び総ビリルビンの増加が認められた場合（Hy's Law）の手順
添付資料 F　RECIST 1.1（固形がんの治療効果判定のための評価基準）を用いる客観的腫瘍縮小効果の評価のためのガイドライン
添付資料 G　免疫介在性反応、注入に伴う反応及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン、2015 年 10 月 2 日版

略語及び用語の定義

本治験実施計画書に使用する略語及び用語を下記に示す。

略語・専門用語	用語の説明
aa	アミノ酸；Amino acid
ADA	抗薬物抗体；Anti-drug antibody
AE	有害事象；Adverse event（6.4.1項の定義を参照）
AESI	注目すべき有害事象；Adverse Events of Special Interest
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ；Anaplastic lymphoma kinase
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ；Alanine aminotransferase
APC	抗原提示細胞；Antigen presenting cell
APF6	6 カ月時点の無増悪生存割合；Alive and progression free at 6 months
APF12	12 カ月時点の無増悪生存割合；Alive and progression free at 12 months
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間；Activated partial thromboplastin time
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；Aspartate aminotransferase
B-cell(s)	B リンパ球；B lymphocytes
BoR	最良奏効；Best objective response
BP	血圧；Blood pressure
B7-H1	B7 homolog 1
CD	白血球分化抗原（群）；Cluster of differentiation
CI	信頼区間；Confidence interval
CL	クリアランス；Clearance
CR	完全奏効；Complete response
CRF	症例報告書；Case report form
CSR	治験総括報告書；Clinical Study Report
CT	コンピュータ断層撮影；Computed tomography
CTC	共通毒性基準；Common Toxicity Criteria
CTCAE	有害事象共通用語規準；Common Terminology Criteria for Adverse Event
CTLA-4	細胞傷害性 T リンパ球抗原 4；Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
Cyno	カニクイザル；Cynomolgus monkey
DCO	データカットオフ；Data cut-off
DCR	病勢コントロール率；Disease control rate
DLT	用量制限毒性；Dose limiting toxicity
DNA	デオキシリボ核酸；Deoxyribonucleic acid
DoR	奏効期間；Duration of response
ECG	心電図；Electrocardiogram
eCRF	電子症例報告書；Electronic case report form
EGFR	上皮成長因子受容体；Epidermal growth factor receptor
EOI	投与（静脈内投与）終了時；end of infusion
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire
EQ-5D	EuroQoL 5 dimension utility index

略語・専門用語	用語の説明
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimension, 5 level health state utility index
FDA	米国食品医薬品局；Food and Drug Administration
FFPE	ホルマリン固定パラフィン包埋；Formalin fixed paraffin embedded
FTIH	ヒトで最初の；First-Time-In-Human
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準；Good Clinical Practice
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準； Good Laboratory Practice
GMP	治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準； Good Manufacturing Practice
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン；Human chorionic gonadotropin
HIV	ヒト免疫不全ウイルス；Human immunodeficiency virus
IB	治験薬概要書；Investigator's Brochure
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議； International Conference on Harmonisation
ICR	独立中央判定；Independent Central Review
IFN	インターフェロン；Interferon
Ig	免疫グロブリン；Immunoglobulin
IL	インターロイキン；Interleukin
INR	国際標準比；International normalised ratio
International Co ordinating investigator	国際治験調整医師、治験が数カ国で実施される場合、 治験責任医師等及び治験の実施を国際的に調整する医師。
irAE	免疫に関連した有害事象；Immune-related adverse event
IRB	治験審査委員会：Institutional Review Board
irRC	免疫学的評価基準；Immune-related response criteria
irRECIST 1.1	修正版 irRC 2009 基準；Immune-related response criteria, modified
ITT	Intent-to-Treat
iv	静脈内；Intravenous
IVRS	電話を使った音声応答による登録システム； Interactive Voice Response System
IWRS	Web を使った応答による登録システム；Interactive Web Response System
LIMS	試験情報管理システム；Laboratory Information Management System
LLOQ	定量下限；Lower Limit of Quantification
MedDRA	ICH 国際医薬用語集；Medical Dictionary for Regulatory Activities
mRNA	メッセンジャーRNA；Messenger RNA
miRNA	マイクロ RNA；Micro RNA
MRI	磁気共鳴画像診断；Magnetic resonance imaging
MTD	最大耐量；Maximum tolerated dose
NE	評価不能；Not evaluable
NSCLC	非小細胞肺癌；Non-small cell lung cancer
OAE	その他の重要な有害事象； Other significant adverse Event（11.2.2項の定義を参照）
ORR	客観的奏効率；Objective response rate

略語・専門用語	用語の説明
OS	全生存期間；Overall survival
PBMC	末梢血単核球；Peripheral blood mononuclear cell(s)
PD	進行；Progression of disease
PD-1	Programmed death 1
PD-L1	Programmed death ligand 1
PFS	無増悪生存期間；Progression free survival
PGx	薬理遺伝学；Pharmacogenetic(s)
PK	薬物動態；Pharmacokinetic(s)
PR	部分奏効；Partial response
Q2W	2 週間毎（の投与）；Every 2 weeks
QoL	生活の質；Quality of Life
QTc	心拍数で補正した QT 間隔；QT interval corrected for heart rate
QTcF	Fridericia の式を用いて心拍数について補正した QT 間隔； QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula
r	組換え型；recombinant
R&D	研究開発；Research and Development
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン （RECIST ガイドライン）；Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RNA	リボ核酸；Ribonucleic acid
SAE	重篤な有害事象；Serious adverse event（6.4.2の定義を参照）
SAP	統計解析計画書；Statistical analysis plan
SD	安定；Stable disease
sPD-L1	可溶型 PD-L1；Soluble programmed death ligand 1
SUSAR	予測できない重篤な副作用の疑い； Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction(s)
$t_{½}$	消失半減期；Half-life
T3	トリヨードサイロニン；Triiodothyronine
T4	サイロキシン；Thyroxine
TK	チロシンキナーゼ；Tyrosine kinase
TKI	チロシンキナーゼ阻害薬；Tyrosine kinase inhibitor
T-cell(s)	T リンパ球；T lymphocyte(s)
TSH	甲状腺刺激ホルモン；Thyroid stimulating hormone
ULN	基準値上限；Upper limit of normal
US	米国；United States
WBDC	インターネットを経由したデータ収集；Web Based Data Capture
WHO	世界保健機構；World Health Organisation
治験責任医師等	治験責任医師及び治験分担医師

1. 緒言

治験責任医師等は MEDI4736 の治験薬概要書（IB）に精通しておくこと。

1.1 開発の経緯

1.1.1 非小細胞肺癌

肺癌はこれまで数十年間にわたって世界中で最も一般的な癌であり、2008 年の新規症例数は 161 万例となり全ての新規診断癌症例の 12.7%を占める。肺癌は癌による最も一般的な死亡原因でもあり、肺癌により 138 万例（全体の 18.2%）が死亡した（GLOBOCAN 2008）。肺癌全体の 80%～85%を非小細胞肺癌（NSCLC）が占めている。残念なことに NSCLC 患者の約 70%は、診断時点には既に外科的切除不可能な進行癌又は転移癌をきたしている。さらに、手術を受けた初期ステージの NSCLC 患者の大半は後に遠隔再発を発現し、肺癌により死亡する（Pisters and Le Chevalier 2005）。

NSCLC の診断、画像検査、病期分類及び治療の進歩にもかかわらず、欧州諸国の患者の 5 年生存率の推定値は依然として低い（11%）（D'Addario et al 2010）。最初の治療が奏効しなかった場合、このような標準的な治療法では効果が認められない進行 NSCLC の治療の見込みは極めて低く、更なる全身治療が奏効するのは 10%未満であり（Hanna et al 2004）、生存期間の中央値は約 6 カ月間である。

NSCLC の 3 次治療として主な世界市場で一般的に用いられている薬剤は、ビノレルビン（ナベルビン®）、チロシンキナーゼ阻害薬（エルロチニブ［タルセバ®］やゲフィチニブ［イレッサ®］等のチロシンキナーゼ阻害薬［TKI］）、ペメトレキセド（アリムタ®）、ドセタキセル（タキソテール®）及びゲムシタビン（ジェムザール）等が挙げられる（Decisions Resources 2013）。しかし 3 次治療としての細胞毒性薬の使用を推奨するか否かは、その裏づけとなるエビデンスが不十分である。このような患者の治療選択肢として、臨床試験、実験的治療、又は最善の支持療法が考慮される（Azzoli et al 2009, Syrigos et al 2011）。

1.1.2 免疫療法

免疫系は腫瘍関連抗原を識別してこれらの抗原を発現する癌性細胞を排除するため、腫瘍の成長の抑制やこれらとの戦いに重要な役割を果たすと考えられる。この腫瘍免疫監視機構は腫瘍及び免疫応答を同時に進化させると考えられており、immunoediting と呼ばれる。これは以下の 3 段階に従って進むと考えられている（Swann and Smyth 2007）。

- 最初の排除（Elimination）相では、自然免疫系及び獲得免疫系が腫瘍細胞を認識して排除する。まれに認められる黒色腫の自然退縮例にみられるように、排除によって腫瘍細胞を完全に取り除くことができる（Kalialis et al 2009）。
- しかし排除が不完全な場合には、免疫系と腫瘍が平衡状態となることがある。この immunoediting の第 2 相である平衡（Equilibrium）相では、感受性の腫瘍細胞が免疫応答で

選択的に排除され、腫瘍の進行が抑えられると考えられる。平衡相が持続するにつれて、腫瘍が免疫応答を回避又は減弱する仕組みを進化させることがある。

- 免疫原性が低下又は免疫抑制機序が増強された腫瘍細胞の出現により、immunoediting の第 3 相である回避（Escape）相に至る。回避相では免疫系による腫瘍成長のコントロール失敗に多くの因子が寄与し、ここには免疫抑制分子の発現、腫瘍の微小環境での免疫抑制性の調節性 T リンパ球（T 細胞）や免疫抑制サイトカインの存在、及び主要組織適合性分子と腫瘍抗原の発現低下による抗原の提示と認識の低下がある。

CTLA-4（cytotoxic T-lymphocyte antigen 4）や PD-L1（programmed death ligand 1）等の T 細胞への負の調節性シグナルの遮断にも、有望な臨床活性が示されている。Ipilimumab は CTLA-4 に結合し、白血球分化抗原（CD）である CD80 及び CD86 と CTLA-4 の相互作用を抑え、T 細胞の活性化と増殖を増強する（Lipson and Drake 2011）。Ipilimumab は 2011 年に遠隔転移を伴う黒色腫の治療用として米国食品医薬品局（US FDA）の認可を受けており、現在は他のいくつかの悪性腫瘍での試験が行われている。

PD-L1（B7 homolog 1［B7 H1］、CD274）は、T 細胞の活性化の制御に関与する受容体-リガンド複合システムの構成因子の一つである。正常な組織の場合、PD-L1 は T 細胞、B リンパ球（B 細胞）、樹状細胞、マクロファージ、間葉系幹細胞、骨髄マスト細胞のほかに、様々な非造血系細胞上にも発現している（Keir et al 2008）。PD-L1 の通常の機能は、programmed death 1（PD-1、CD279）及び CD80（B7-1）の 2 種類の受容体との相互作用を介して、T 細胞の活性化と寛容との間のバランスを調節することである。PD-L1 は腫瘍にも発現しており、腫瘍が宿主の免疫系による認識と排除を回避するよう様々な部位で作用する。リンパ節では、抗原提示細胞（APC）上の PD-L1 が活性化 T 細胞上の PD-1（CD279）又は CD80（B7-1）と結合し、T 細胞に対して抑制性のシグナルを発する（Keir et al 2008, Park et al 2010）。同様に APC 上の CD80 が T 細胞上の PD-L1 と結合し、T 細胞に抑制性のシグナル伝達が生じる。APC 及び T 細胞の両細胞上に発現された CD80 及び PD-L1 間のこれら双方向性の相互作用によって、T 細胞の活性化が更に強く抑制される。これらの相互作用によって T 細胞活性化が低下し、循環血中の活性化 T 細胞の数が減少する。腫瘍の微小環境下では、腫瘍細胞上に発現した PD-L1 が、腫瘍に到達した活性化 T 細胞上の PD-L1 と結合する。これによってこれら T 細胞には抑制性シグナルが伝達され、標的となった腫瘍細胞の殺滅が阻止されることで、腫瘍は免疫系による排除から免れられるようになる（Zou and Chen 2008）。

PD-L1 は広範囲の癌に高頻度に発現しており、その頻度は癌の種類により 88%にまで達する。肺癌（Mu et al 2011）、腎癌（Krambeck et al 2007, Thompson et al 2005, Thompson et al 2006）、膵癌（Nomi et al 2007, Loos et al 2008, Wang et al 2010）及び卵巣癌（Hamanishi et al 2007）を含むこれら多くの癌では、PD-L1 の発現と生存状況の悪化や予後不良との関連性が認められている。例えば卵巣癌の場合に、PD-L1 の発現が低い患者の 5 年間生存率が 80.2%であったのに対し、PD-L1 の発現が高い患者では 52.6%であった（Hamanishi et al 2007）。また肺癌において腫瘍が PD-L1 を発現している患者が 3 年間を超えて生存する率は 20%にすぎないのに対し、腫瘍が PD-L1 を発現していない場合の同率は 49%であった（Mu et al 2011）。これらのデータや、独自の免疫組織化学的評価方法を用いたヒト腫瘍細胞上の PD-L1 発現の評価によれば、MEDI4736 には、発生率が高い癌や発生率が低くとも治療選択肢が限られ転帰不良な癌を含めて、様々な種類の固形腫瘍に対して効果を示す可能性がある。

腫瘍浸潤リンパ球のレベル、及びより特異性が高い細胞傷害性 T 細胞のレベルには、結腸直腸癌、黒色腫、及び肺癌を含む多くの癌における予後改善との関連性が認められており（Pagès et al

2010）、抗腫瘍免疫応答が患者に有益であることが示唆される。In vitro 試験の結果から、PD-L1 とその受容体との間の相互作用を阻害する抗体は、PD-L1 依存性の免疫抑制作用を軽減し、抗腫瘍 T 細胞の細胞障害活性を増強する（Blank et al 2006）。これらの知見から、抗 PD-L1 抗体は、抗腫瘍免疫反応を増強することにより癌患者の治療に用いることができると考えられる。マウスでの腫瘍モデルを用いたいくつかの非臨床試験の結果からもこの仮定は支持されており、これらの研究では、PD-L1 又はその受容体である PD-1 に対する抗体に抗腫瘍活性が示された（Hirano et al 2005, Iwai et al 2002, Okudaira et al 2009, Zhang et al 2008）。

PD-L1 阻害は、方法としては ipilimumab と類似しているが、いくつかの利点があると考えられる。第一に、CTLA-4 とそのリガンドの発現は、造血系に限られている。そのため CTLA-4 を標的とする分子の作用部位は、ほぼ末梢のリンパ器官のみである。反対に PD-L1 は造血系の細胞表面及び様々な腫瘍の細胞表面に発現することから、PD-L1 を標的とする場合には腫瘍微小環境においても作用を示すと考えられる。第二に、CTLA-4 は T 細胞活性化の制御の初期に重要な役割を果たす。このことは CTLA-4 ノックアウトマウス表現型がリンパ増殖性疾患及び組織破壊により生後 3～4 週で死亡に至ることから示されている。反対に PD-L1 は PD-1 への結合を介してより遅い段階の T 細胞活性化に作用し（Fife and Bluestone 2008）、初期の T 細胞活性化の制御には重要性が低いとみなされている。このことは、PD-L1 ノックアウトマウス表現型には生存能力があり、正常な T 細胞数及び活性化レベルを有すること、又、抗原に対する T 細胞活性化の増強及び特定の自己免疫モデルにおける感受性の増強が認められることから示されている（Dong et al 2004, Latchman et al 2004）。これらのデータに基づき、PD-L1 阻害は、CTLA-4 の阻害と比較して毒性が低いことが期待される。このことの裏づけとして、PD-1 を標的とする物質の忍容性の評価を目的とした最近のいくつかの第 I 相試験において、それらの毒性プロファイルが ipilimumab よりも良好であることが確認されている（Berger et al 2008, Brahmer et al 2010, Wolchok et al 2009）。

1.1.2.1 PD-1 及び PD-L1 を標的とする薬剤の臨床データ

抗 PD-1 抗体 BMS 936558（MDX-1106）の第 I 相臨床試験が 39 例の患者で実施された（Brahmer et al 2010）。用量制限毒性（DLT）は認められず、最大耐量（MTD）は特定されなかった。BMS 936558（MDX-1106）の有効性データから、組織診で扁平上皮癌が認められた NSCLC 患者の客観的奏効率（ORR）が 19%であり、組織診で非扁平上皮癌である NSCLC 患者では 15%であることが示された（Brahmer et al 2013）。患者 296 例における BMS-936558（MDX 1106）の大規模第 I 相試験において、治験薬と関連性ありと判断された有害事象（AE）が試験を行った全用量で認められた（Topalian et al 2012）。試験中に認められた治験薬と関連性ありと判断された主な有害事象（全てのグレード）は、疲労（24%）、発疹（12%）、下痢（11%）及びそう痒症（10%）であった。グレード 3 以上の免疫系に関連した有害事象は 6%の患者に認められ、その内訳は肺臓炎（1%）、下痢（1%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（1%）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（1%）などであった。また、肺臓炎のために死亡した 3 例が治験薬と関連性ありと判断された。

別の抗 PD-1 モノクローナル抗体である MK-3475 については、第 I 相試験並びに第 II 相試験が実施されており、最近、進行黒色腫患者 135 例を対象とした臨床試験のデータが報告された（Hamid et al 2013）。NSCLC における MK-3475 の有効性データから、NSCLC に対する 2 種類の先行治療レジメンを行った患者において、免疫学的評価基準（irRC）により 24%の ORR が示されている（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン［RECIST］による ORR は 21%）。予備的な全生存期間（OS）中央値は 51 週間であった（The World Conference on Lung Cancer 2013

において E Garon により示された未発表データ）。最近 Hamid ら（2013）が報告した進行黒色腫患者 135 例の試験において、治験薬と関連性ありと判断された主な有害事象は、疲労（30%）、発疹及びそう痒症（いずれも 21%）、下痢（20%）、筋肉痛（12%）、並びに頭痛、無力症、悪心及び AST 増加（いずれも 10%）であった。治験薬と関連性ありと判断されたグレード 3 以上の有害事象は 13%の患者に認められ、その内訳は発疹（2%）、そう痒症、甲状腺機能低下症、下痢、腹痛、疲労、食欲減退、AST 増加及び腎不全（いずれも 1%）であった。

抗 PD-L1 抗体である BMS-936559（MDX-1105）の第 I 相試験のデータも報告されている。BMS-936559（MDX 1105）の予備的データから、組織診で扁平上皮癌である NSCLC 患者で 8%の ORR が示され、組織診で非扁平上皮癌である NSCLC 患者では 11%の ORR が示された。治験薬と関連性ありと判断された主な有害事象（全てのグレード）は、BMS-936558 で認められた事象と類似しており、疲労（16%）、infusion-related reaction （注入に伴う反応）（10%）、下痢（9%）、発疹（7%）、関節痛（7%）、そう痒症（6%）及び悪心（6%）であった（Brahmer et al 2012）。グレード 3 以上の免疫系に関連した有害事象は 5%の患者に認められた。本試験では肺臓炎は報告されなかった。

NSCLC 患者で開発中の別の抗 PD-L1 抗体である MPDL3280A の未発表データが 2013 年世界肺癌学会において L Horn により示された。これらのデータから、本剤による喫煙者での ORR が 26%であるのに対し、全く喫煙歴のない患者は 10%であり、上皮成長因子受容体（EGFR）変異が野生型の患者では 23%、EGFR 変異陽性の患者では 23%であることが示された。MPDL3280A の第 I 相試験に登録された患者 171 例の安全性データも示された（Herbst et al 2013）。この継続中の試験における主な有害事象は、疲労（43%）、咳嗽（26%）、下痢（26%）、悪心（25%）、食欲減退（25%）、頭痛（25%）、便秘（23%）、呼吸困難（23%）、発熱（22%）、関節痛（19%）、発疹（18%）及び不眠症（18%）であった。治験薬との関連性ありと判断されたグレード 3 又は 4 の有害事象は患者の 13%で報告された。DLT は認められず、MTD は特定されていない。

PD-1/PD-L1 経路を標的としたその他の化合物の研究はいずれも初期の開発の段階であり、データは限られている。CT-011（抗 PD-1 モノクローナル抗体）は進行悪性血液腫瘍を対象として第 I 相試験が実施された（Berger et al 2008）。本試験には 17 例の患者が参加した。CT-011 の忍容性は良好で、CT-011 に由来する毒性は認められなかった。また、MTD は特定されなかった。主な有害事象は下痢で、2 例に認められた。AMP-224（抗 PD-1 融合タンパク）の第 I 相試験も実施中である。しかしながら、これまでのところデータは公表されていない。

1.1.3 MEDI4736

MEDI4736 は、PD-L1（B7-H1、CD274）の PD-1（CD279）及び CD80（B7-1）への結合を阻害する免疫グロブリン（Ig）サブクラス G1κ の完全ヒトモノクローナル抗体である。MEDI4736 は 2 本の同一重鎖と 2 本の同一軽鎖から構成され、全体の分子量は約 149 kDa である。MEDI4736 の IgG1 重鎖の定常領域の 3 箇所のアミノ酸が変異しており、これによりエフェクター機能の惹起に関与する補体蛋白 C1q 及び Fcγ受容体への結合性が低下している。

1.1.3.1 MEDI4736 の非臨床試験

非臨床試験の詳細は、IB を参照すること。

1.1.3.2　MEDI4736 の臨床試験

臨床試験の詳細は、最新の IB を参照すること。

MEDI4736 は、継続中の試験の一部として、単剤又は他の薬剤との併用のいずれかによってヒトに投与されている。2015 年 7 月現在、現在進行中の 30 件の治験依頼者が単独又は共同で実施する治験にて合計 1883 例の患者が登録され MEDI4736 の投与を受けた。この 30 件のうち 13 件では MEDI4736 単独療法、17 件では他剤との併用療法を受けている。これらの治験のうち完了したものはない。

現在、MEDI4736 に関して入手可能な安全性データの大部分は、進行固形腫瘍の患者を組み入れ、単剤投与を評価したヒトを対象とする最初の試験（First-Time-In-Human：FTIH 試験）（試験 CD-ON-MEDI4736-1108［以下 1108 試験と称する］）に基づいている。2014 年 7 月 14 日現在、本治験に患者合計 414 例を組み入れており、うち 393 例に対して MEDI4736 10 mg/kg を 2 週毎（Q2W）に投与した。全体として、被験者の 10%以上で報告された主な有害事象（全グレード）は、疲労、悪心、呼吸困難、食欲減退、便秘、下痢、嘔吐、咳嗽、発熱、背部痛及び発疹であった。

発現した有害事象のおよそ半数（48.1%）は、重症度がグレード 1～2 であり、最新の MEDI4736 治験実施計画書に記載する一般的な治療ガイドラインによって管理可能であった。グレード 3 以上の有害事象は 393 例中 141 例（35.9%）に認められた。これらの事象のうち被験者の 1%超で発現したものは、呼吸困難（5.1%）；γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.3%）；疲労、全身健康状態低下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛（それぞれ 2.3%）；貧血及び脱水（それぞれ 1.8%）；腹痛、嘔吐、敗血症、失神、低血圧（それぞれ 1.3%）であった。

被験者 393 例のうち 162 例（41.2%）で治験薬と関連ありと判定された有害事象が認められた。被験者の 2%以上で報告され、治験薬投与に関連した主な有害事象（グレード問わず）は、疲労（13.5%）；悪心（8.4%）；下痢、食欲減退及び発疹（それぞれ 5.3%）；嘔吐（4.8%）；そう痒症（4.1%）；呼吸困難（3.8%）；発熱（3.1%）；甲状腺機能低下症（2.8%）；アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、咳嗽（それぞれ 2.5%）；筋肉痛（2.3%）；腹痛、浮動性めまい（それぞれ 2.0%）であった。DLT は報告されていない。

MEDI4736 10 mg/kg Q2W の投与を受けた 393 例の被験者のうち 123 例（31.3%）で合計 229 件の重篤な有害事象（治験薬との因果関係を問わず）が報告された。5 例以上の被験者で報告された重篤な有害事象は呼吸困難、全身健康状態低下、発熱、腹痛、背部痛、脱水、胸水及び敗血症であった。

全体として、抗薬物抗体（ADA）の発現率は低かった。MEDI4736 の単独療法を受け、2014 年 7 月現在 PK/ADA データが得られた 220 例の患者のうち、5 例は ADA 陽性であり、また 1 例の患者では PK/薬力学への影響が報告されている。

ESMO 2014 で公表された 2014 年 8 月 21 日にデータカットオフとなったデータでは、1108 試験に登録された NSCLC 患者部分集団（n=190）では、MEDI4736（用量を問わず）の忍容性が良好であったことが示された。治験薬と関連ありと判定されたグレード 3 以上の有害事象は患者の 3%に報告され、治験薬と関連ありと判定された有害事象で治験薬の投与中止に至った事象は患者の 1%に報告された。治験薬と関連ありと判定された大腸炎又は高血糖（グレード問わず）は報告されておらず、グレード 3 以上の肺臓炎も報告されておらず、治験薬に関連すると判定された有害事象で死亡に至った事象も報告されなかった（Antonia et al 2014）。

ESMO 2014 で公表された 1108 試験の NSCLC 患者に対する MEDI4736 単独療法の有効性については、NSCLC 患者集団全体（n=162）における ORR は 16%、また PD-L1 陽性患者（PD-L1 細胞膜染色法による腫瘍細胞膜染色 ≥25%）の部分集団（n=48）における ORR は 25%であることが示された（Antonia et al 2014）。1108 試験から得られた最新の安全性及び有効性データを、international oncology conferences で発表した（Rizvi et al 2015 ASCO）。

MEDI4736 に関する最新データは、治験薬概要書に記載する。

1.1.4 安全性薬理試験の概要

本治験実施計画書の作成時点にて、未だ MEDI4736 との因果関係が確立された有害事象又は有害反応はない（最新の情報は、最新版の IB を参照すること）。

しかし MEDI4736 は関連分子の作用機序から考えて、腸炎、皮膚炎、肝毒性、内分泌障害、ニューロパチー等の免疫媒介反応を含む、潜在的な／考えられるリスクが数多く存在する。

CD28 のような活性化受容体を介したアゴニスト様シグナルを伝達することにより免疫系を活性化させる化合物には、予測されるリスクが存在する（Suntharalingam et al 2006）。そのような化合物は抗原特異的な T 細胞受容体シグナルの非伝達下で効果を発現するため、全身の T 細胞を非特異的に活性化させる可能性がある。反対に、阻害経路を阻害することで作用を発現する化合物は、既存の抗原特異的 T 細胞受容体のシグナル伝達を調節するが、全身の T 細胞を非特異的に活性化させる可能性は低い。このことは、CTLA-4 や PD-1 を標的とする化合物と高サイトカイン血症（サイトカインストーム）のような急性の重篤な有害事象の発現に関連性が認められないことにより、臨床的に裏付けられている（Berger et al 2008, Brahmer et al 2010, Wolchok et al 2010）。このような化合物と同様に、MEDI4736 は抑制受容体（PD-L1）の作用を遮断する。そのため、抗原特異的 T 細胞受容体のシグナルが発現していない場合、PD-L1 の機能を阻害しても何の反応も得られないと予想される。この予想は、T 細胞受容体に対する刺激の不在下では抗 PD-L1 抗体の効果が認められないという公表データと整合している（Dong et al 2003）。

MEDI4736 がサイトカインを誘導するか否かを直接的に評価するために、ヒト全血を用いてサイトカイン放出分析を行った。MEDI4736 は検討した全ての濃度でいずれのドナーからもサイトカインの放出を誘導しなかった。この結果は MEDI4736 が PD-L1 阻害剤として作用することと整合しており、ヒトにおいて急性サイトカイン放出を誘導しないことが期待できることを示唆している。しかしながら、外国で実施中の MEDI4736 をヒトに投与する最初の臨床試験においては、開始用量を低用量とし、様々なモニタリングを行い、サイトカイン評価用のサンプルを採取することにより、サイトカイン放出イベント発現のわずかな可能性に配慮することとした。

MEDI4736 の安全性及び有効性プロファイルに関する最新情報は、MEDI4736 治験薬概要書最新版に記載する。

1.1.5 遺伝子データ

本治験の薬理遺伝学（PGx）研究部分（DNA 関連）は任意である。添付資料 D を参照すること。

1.2 本治験で検証する仮説

本治験で検証する仮説は以下のとおりである：MEDI4736（10 mg/kg Q2W 静注投与）は、白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身療法による治療歴を有する PD-L1 陽性の局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者（ステージ IIIB-IV）の治療に有効である。

本治験の主要目的、すなわち ORR を指標に MEDI4736 投与の有効性を評価することでこの仮説を評価する。有効性の副次的目的は、奏効期間（DoR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効までの期間（TTR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を評価することである。その他の副次的目的は、安全性と忍容性、MEDI4736 の薬物濃度、免疫原性、及びバイオマーカーの状態の評価である。本治験には探索的目的も定められている。

本治験での症例数の設定根拠を12.3項に示す。

1.3 本治験実施の根拠

進行 NSCLC に対する現在の治療法は予後が不良であり（標準的な治療法では効果が認められない進行 NSCLC に対する全身治療に対する反応は不良であり ［10%］、5 年生存率は低く［11%］、生存期間中央値は約 6 カ月）（D'Addario et al 2010, Hanna et al 2004）、この患者集団では更なる治療選択肢に対する大きなアンメットニーズがいまだに存在する（1.1.1項参照）。

MEDI4736 は PD-L1 とその受容体との相互作用を阻害する抗体であり、PD-L1 依存性の免疫抑制作用を軽減し、抗腫瘍 T 細胞の細胞障害活性を増強する。この仮説は、PD-L1/PD-1 経路を標的とする他のモノクローナル抗体（1.1.2項参照）に関する臨床データによって支持されている。この臨床データは、抗 CTLA-4 抗体よりも臨床作用に優れ、また安全性プロファイルも管理可能で優れていることの初期の証拠である。

さらに、MEDI4736 の臨床経験は限られているが、MEDI4736 の FITH 試験で得られた現在利用可能なデータ（1.1.3.2項）によると、多様な固形腫瘍患者（進行 NSCLC 患者を含む）における奏効率及び DoR が有望であり、安全性プロファイルは管理可能であることが示唆されている。

1.4 リスク・ベネフィット及び倫理面からの評価

MEDI4736 の考えられるベネフィットに関する情報、並びに考えられるリスク及び既知のリスクの評価について、IB を参照すること。

肺癌は進行性で多様でかつ複雑な疾患であり、進行してから発見されることが多く、大多数の患者で治癒に至る治療法がない。NSCLC の診断、画像検査、病期分類、及び治療が進歩したにもかかわらず、欧州における NSCLC 患者の 5 年全生存率の推定値は低い状態が続いており（11%）、標準的な治療法では効果が認められない進行 NSCLC 患者に対する見通しは極めて不良である（D'Addario et al 2010, Hanna et al 2004）。主な世界市場における NSCLC の一般的な 3 次療法は、ビノレルビン、TKI 及びゲムシタビンである（Decisions Resources 2013）。しかし、3 次療法として細胞毒性薬を使用すべきか、否かを推奨するだけの十分な証拠はない。このような NSCLC 患者では、臨床試験、治験薬の投与、又は支持療法（best supportive care）が治療選択肢と考えられる（Azzoli et al 2009, Syrigos et al 2011)。

MEDI4736 は PD-L1 に対する完全ヒトモノクローナル抗体であり、この患者集団に有用である可能性がある。MEDI4736 はヒト PD-L1 に対して親和性が高く、生化学分析では、組換え型ヒト PD-L1 と組換え型ヒト PD-1、及び組換え型ヒト PD-L1 と組換え型ヒト CD80 の相互作用をどちらも完全に遮断することが可能である。MEDI4736 は、in vitro では、組換え型 PD-L1 の存在下で培養したヒト初代 T 細胞の増殖及び活性化を促進させた。

非臨床試験では、MEDI4736 によるマウス異種移植モデルの腫瘍成長阻害が示された。この効果は、ヒト T 細胞の存在に依存することが示され、これは PD-L1 遮断が抗腫瘍免疫反応を増強させるという仮説を裏付ける。カニクイザルを使った毒性試験では、MEDI4736 に伴うリスクは認められなかった。

MEDI4736 は、継続中の試験の一部として、単剤又は他の薬剤との併用のいずれかによってヒトに投与されている。現在、MEDI4736 に関して入手可能な安全性データの大部分は、進行固形腫瘍の患者を組み入れ、単剤投与を評価した FTIH 試験（1108 試験）に基づいている。2014 年 7 月 14 日現在、本治験に患者合計 414 例を組み入れており、うち 393 例に対して MEDI4736 10 mg/kg を 2 週毎（Q2W）に投与した。全体として、被験者の 10%以上で報告された主な有害事象（グレード問わず）は、疲労、悪心、呼吸困難、食欲減退、便秘、下痢、嘔吐、咳嗽、発熱、背部痛及び発疹であった。

これらの有害事象のおよそ半数（48.1%）は、重症度がグレード 1～2 であり、最新の MEDI4736 治験実施計画書に記載する一般的な治療ガイドラインによって管理可能であった。グレード 3 以上の有害事象は 393 例中 141 例（35.9%）に認められた。これらの事象のうち被験者の 1%超で発現したものは、呼吸困難（5.1%）；γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3.3%）；疲労、全身健康状態低下、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、背部痛（それぞれ 2.3%）；貧血及び脱水（それぞれ 1.8%）；腹痛、嘔吐、敗血症、失神、低血圧（それぞれ 1.3%）であった。DLT は報告されていない（MEDI4736 の安全性データの詳細は、最新の IB を参照すること）。

ESMO 2014 で公表された 2014 年 8 月 21 日にデータカットオフとなったデータでは、1108 試験に登録された NSCLC 患者部分集団（n=190）では、MEDI4736（用量を問わず）の忍容性が良好であったことが示された。治験薬と関連ありと判定されたグレード 3 以上の有害事象は患者の 3%に報告され、治験薬と関連ありと判定された有害事象で治験薬の投与中止に至った事象は患者の 1%に報告された。治験薬と関連ありと判定された大腸炎又は高血糖（グレード問わず）は報告されておらず、グレード 3 以上の肺臓炎も報告されておらず、治験薬に関連すると判定された有害事象で死亡に至った事象も報告されなかった（Antonia et al 2014）。最新データを international oncology conferences で発表した（Rizvi et al 2015 ASCO）。全ての臨床プログラムで得られた MEDI4736 の有効性に関する詳細情報は、最新の MEDI4736 治験薬概要書を参照のこと。

このほかにも PD-1/PD-L1 経路を標的とするモノクローナル抗体の臨床開発が現在行われており、これらの抗体で認められた治験薬と関連性ありと判断された主な有害事象には、疲労、発疹、下痢及びそう痒症である。グレード 3 以上の免疫に関連した有害事象（irAE）として、肺臓炎、下痢、ALT 増加及び AST 増加の報告があった。

その他の重要なリスクとして、生物製剤及び免疫療法薬に関連するリスクがある。Ipilimumab 及び tremelimumab はいずれも CTLA-4 を標的とする免疫調節性の抗体であるが、これまでに多くの癌種について広範に検討されている。Ipilimumab は単独療法又は化学療法と併用とした場合に OS を改善することから、転移性又は切除不可能な黒色腫の治療用として米国では市販されている。Ipilimumab の第 III 相試験中にグレード 3 以上の irAE が 15%の患者に発現し、その内訳は、

腸炎（7%）、肝炎（2%）、皮膚炎（2.5%）、及び内分泌障害（1.8%）であった（YERVOY™ prescribing information）。Ipilimumab と同様の有害事象が黒色腫を対象とした tremelimumab の臨床開発でも認められ、主な有害事象は下痢（40%）、そう痒症（23%）、発疹（22%）、悪心（22%）及び疲労（17%）であった（Kirkwood et al 2010）。認められたグレード 3 以上の有害事象は、下痢（11%）、疲労（2%）、発疹（1%）、悪心（1%）、嘔吐（1%）及び食欲不振（1%）であった。

臨床的活性を裏付けるエビデンスは、PD-1/PD-L1 経路を標的とする他のモノクローナル抗体など MEDI4736 の類似薬剤で認められている。これらの試験では、有望な奏効率や奏効の持続が認められている（Berger et al 2008, Brahmer et al 2010, Gordon et al 2013, Robert et al 2011, Topalian et al 2012 , YERVOY™ prescribing information, OPDIVO® prescribing information, KEYTRUDA® prescribing information）。これまでの抗 PD-1/PD-L1 モノクローナル抗体の臨床経験から、これらの製剤は様々な癌で顕著な臨床的活性をもたらし、管理可能な安全性プロファイルを持ち、抗 CTLA-4 クラスの薬剤よりも優れていることが示唆されている。

MEDI4736 による臨床的活性を裏づけるエビデンスも認められている。MEDI4736（用量を問わず）を投与された 414 例の患者のうち、169 例が治療効果の解析可能であった。これには、2014 年 7 月 14 日現在フォローアップ期間が 24 週間以上であり、ベースライン後の腫瘍評価を 1 回以上実施あるいは臨床的に進行（PD）又は死亡していた患者が含まれる。19 例（11.2%）の患者が最良総合効果で CR/PR（確定又は未確定）であった。DCR（CR + PR + SD ≥12 週）は 32%（169 例中 54 例）であった。PD-L1 状態（Ventana 社/MedImmune 社の検査法に基づく）は、評価可能例 169 例中 143 例で確認でき、そのうち 30 例は PD-L1 陽性（PD-L1 細胞膜染色法による PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）であった。PD-L1 陽性患者 30 例のうち 7 例（23.3%）に最良総合効果 CR/PR（確定及び未確定）が認められ、PD-L1 陰性患者 113 例のうち 6 例（5.3%）に CR/PR（確定及び未確定）が認められた。

ESMO 2014 で公表された 1108 試験の NSCLC 患者における有効性データ（データカットオフ 2014 年 8 月 21 日）では、12 週後の病勢コントロール率 41%、評価可能例 162 例の ORR は 16%であり、扁平上皮と非扁平上皮組織型の両者で活性が観察された。ORR は、PD-L1 陰性腫瘍患者（10%; 7 CR/PR; n=74）と比較して PD-L1 陽性腫瘍患者で高かった（25%; 12 CR/PR; n=48）（Antonia et al 2014）。最新データを international oncology conferences で発表した（Rizvi et al 2015 ASCO）。全ての臨床プログラムで得られた MEDI4736 の有効性に関する詳細情報は、最新の MEDI4736 治験薬概要書を参照のこと。

アストラゼネカ社のデータによると、Ventana 社の PD-L1 検査法を用いた治療効果の最良の予測因子は腫瘍細胞膜上の発現であり、現行の PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められるというカットオフ値は、PD-L1 陽性患者群における奏効例を効果的に特定するものであるとしている。陽性患者群内のサブグループは、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められるという特性を有しており、この患者群では、奏効を示す可能性が高い（ORR ～ 39%; 7 CR/PR; n=18）ことが示された。

したがって、本治験のコホート 3 において NSCLC 腫瘍が PD-L1 陽性（カットオフ値 90%以上）を示す患者を特定することでさらに患者集団を補強し、潜在的なベネフィットについて評価する。これにより、白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身療法による治療歴を有する *EGFR/ALK*（未分化リンパ腫キナーゼ）野生型の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者で、患者の腫瘍組織サンプルが PD-L1 細胞膜染色法により PD-L1 陽性反応が 90%以

上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者を対象に、ORR を指標とした MEDI4736 投与の有効性を評価する。

MEDI4736 が PD-L1 陽性 NSCLC 患者集団における抗腫瘍活性を有する可能性から考えて、申請する 3 つのコホートによる治験の実施は、リスク・ベネフィット評価により支持される。患者の詳細なモニタリングを行い、患者が治験薬の投与中止を選択する場合や、治験薬の投与中止が患者にとって最大の利益であると治験責任医師等が考える場合には、患者への治験薬の投与を中止することができる。加えて、管理不能な毒性が発現した場合には、MEDI4736 投与の延期又は完全な中止が指示される。

本治験の開始当初は PD-L1 の状態を判定する診断法を使用できなかったため、コホート 1 とコホート 2 の患者には、PD-L1 陰性及び陽性（及びおそらく不明）の腫瘍患者（患者の投与前腫瘍サンプルに基づき後向きに判定）が多数含まれる。全ての患者（腫瘍の PD-L1 状態を問わず）で治験実施計画書に従った MEDI4736 の投与を継続する。

2. 目的

2.1 主要目的

主要目的:	評価項目:
<u>コホート 1</u> PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に、ORR を指標とした MEDI4736 投与の有効性を評価する。 <u>コホート 2</u> PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に ORR を指標に MEDI4736 投与の有効性を評価する <u>コホート 3</u> PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に ORR を指標に MEDI4736 投与の有効性を評価する	RECIST 1.1[a,b] に従った独立中央判定の評価を用いた ORR

a　ORR の主要解析は、独立中央判定の評価からプログラムによって算出される ORR に基づいて行う。また治験責任医師が RECIST 1.1 に従って臨床データベースに記録した腫瘍の評価、及び進行確定用に改変した RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価による ORR に基づいて ORR の感度分析を実施する。

b　客観的腫瘍縮小効果（完全奏効又は部分奏効）について、腫瘍縮小効果が最初に認められた来院時から 4 週目以降とし、可能な限り次回予定来院時に確認を行うことが望ましい。

ORR、客観的奏効率；PD-L1 Programmed death ligand 1；RECIST、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

2.2 副次的目的

副次的目的:	評価項目:
コホート 1 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に DoR、DCR、TTR、PFS 及び OS を指標に MEDI4736 の有効性をさらに評価する コホート 3 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）を対象に DoR、DCR、TTR、PFS 及び OS を指標に MEDI4736 の有効性をさらに評価する	RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた DoR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた DCR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた TTR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた PFS OS
コホート 2 重要な副次的目的： 以下において、ORR を指標に MEDI4736 の有効性を評価する • 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者 • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者 他の副次的目的： 以下において、DoR、DCR、TTR、PFS 及び OS を指標に MEDI4736 の有効性の更なる評価を行う • PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • 非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者 • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者	RECIST 1.1[a,b] に従った独立中央判定の評価を用いた ORR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた DoR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた DCR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた TTR RECIST 1.1[a] に従った独立中央判定の評価を用いた PFS OS

副次的目的:	評価項目:
以下において MEDI4736 の有効性を評価する • PD-L1 陰性患者（PD-L1 陽性反応が 25%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • 非扁平上皮 PD-L1 陰性患者（PD-L1 陽性反応が 25%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる） • PD-L1 非選択患者（最初の治験実施計画書に基づいて［すなわち、PD-L1 陽性患者のみを登録するよう改訂する前に］登録した PD-L1 陽性、PD-L1 陰性、及び PD-L1 不明患者を合わせた集団） • PD-L1 陽性反応が 90%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者 • PD-L1 陽性反応が 90%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮患者	
<u>コホート 2 及びコホート 3</u> 以下においてコホート 2 とコホート 3 を合わせた集団における MEDI4736 の有効性を評価する • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者 • PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者	RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた ORR RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた DoR RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた DCR RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた TTR RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いた PFS OS
<u>全コホート</u> MEDI4736 の安全性及び忍容性プロファイルを評価する	有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍及び心電図等）、並びに臨床検査所見（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査等）
<u>全コホート</u> MEDI4736 の PK を評価する	血中 MEDI4736 濃度及びノンコンパートメント法により算出した PK パラメータ（ピーク濃度及びトラフ濃度、データが使用可能な場合）（少数サンプリング）
<u>全コホート</u> MEDI4736 の免疫原性を検討する	ADA（確認試験成績：陽性又は陰性；力価［ADA 中和抗体も評価する］）

[a] ORR、DoR、DCR、TTR 及び PFS の解析は、独立中央判定の評価に基づいて行う。実施する解析については、12.2.1項、12.2.2項、12.2.3項、12.2.4項及び12.2.5項を参照のこと。

[b] 客観的腫瘍縮小効果（完全奏効又は部分奏効）について、可能な限り腫瘍縮小効果が最初に認められた来院時から 4 週目以降の次回予定来院時に確認を行うこととする。

ADA、抗薬物抗体；AE、有害事象；DCR、病勢コントロール率；DoR、奏効期間；ORR、客観的奏効率；OS、全生存期間；PD-L1、Programmed death ligand 1；PFS、無増悪生存期間；PK、薬物動態；RECIST、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン；TTR、奏効までの期間

2.3 探索的目的

探索的目的:	評価項目:
独立中央判定による MEDI4736 の臨床的ベネフィット評価方法としての、免疫学的評価基準を探索する	免疫学的評価基準に基づく独立中央判定の評価を用いて算出した ORR、DoR、DCR、TTR 及び PFS
MEDI4736 薬物濃度と臨床転帰、有効性、有害事象、及び／又は安全性パラメータとの関連性を検討する（適切と思われる場合）	グラフ又はデータモデル構築によるアプローチを使用して、MEDI4736 の薬物濃度、及び適切と思われる場合は臨床転帰、有効性、有害事象及び／又は安全性パラメータとの関連性を解析する
血液及び組織サンプルを採取して下記のバイオマーカーを分析する（ただしこれらに限定しない）：末梢コンパートメント及び腫瘍コンパートメント内での免疫細胞遺伝子発現プロファイル、IFN-γ、腫瘍壊死因子α、IL-2、IL-6、IL-10、IL-8、IL-12 及び抗腫瘍抗体、自己抗体、又は抗ウイルス抗原抗体の存在、PD-L1 の発現、並びに免疫細胞の数及び表現型（T 細胞等）	血液及び組織のバイオマーカーの分析により、IFN-γ、腫瘍壊死因子α、IL-2、IL-6、IL-10、IL-8、IL-12 及び抗腫瘍抗体、自己抗体、又は抗ウイルス抗原抗体の存在、PD-L1 の発現、並びに免疫細胞の数及び表現型（T 細胞等）等の探索的バイオマーカーを評価する
MEDI4736 投与前後の患者のバイオマーカーの状態と MEDI4736 薬物濃度、臨床転帰、有効性、有害事象、及び／又は安全性パラメータとの関連性を探索する	投与前後のバイオマーカーの状態と MEDI4736 薬物濃度並びに臨床転帰、有効性、有害事象、及び安全性パラメータとの関連性（適切と思われる場合）
残った生体サンプル（例：腫瘍、血漿、及び／又は血清）において、癌の進行（及び関連する臨床特性）に影響しうる及び／又は MEDI4736 投与が奏効する可能性が高い患者を予め特定しうるバイオマーカー候補を探索する	バイオマーカーと MEDI4736 投与に対する反応や癌の進行との関連性
治験薬に対する反応（すなわち分布、安全性、忍容性、有効性）や疾患感受性（任意）への影響が考えられる遺伝子／遺伝的変異について、将来の探索的研究のために各国の国内法及び倫理的手順に従って DNA を採取し保存する	遺伝子多型と MEDI4736 投与患者で認められた PK、薬力学、安全性又は反応パラメータ又は疾患感受性との相関性

探索的目的:	評価項目:
コホート 1（十分な患者がいる場合）の PD-L1 陰性患者（PD- L1 陽性反応が 25%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められると定義）、並びにコホート 1 と 2 を統合した患者集団の全ての患者における有効性を評価する	ORR、DoR、PFS（RECIST 1.1 に従った独立中央判定の評価を用いる）及び OS

AE、有害事象；DCR、病勢コントロール率；DoR、奏効期間；IFN、インターフェロン；IL、インターロイキン；ORR、客観的奏効率、OS、全生存期間；PD-L1、Programmed death ligand 1；PFS、無増悪生存期間；PK、薬物動態；T-cell（T 細胞）、T リンパ球；TTR、奏効までの期間

探索的なバイオマーカー及び PGx 研究は、本試験の治験総括報告書（CSR）とは別に報告する。

3. 治験の計画及び方法

本治験実施計画書は、標準業務手順に従い治験依頼者によりレビューされたものである。

3.1 治験の全般的なデザイン及びフローチャート

本治験は、白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身治療による治療歴を有する PD-L1 陽性の局所進行又は転移性 NSCLC（ステージ IIIB-IV）の男性及び女性患者を対象として、MEDI4736 の有効性と安全性を評価する、第 II 相、非比較、非盲検、多施設共同試験である。

初回投与前に、患者を各 *EGFR/ALK* コホート（陽性又は野生型）に登録する。患者に対して 12 カ月間の MEDI4736（10 mg/kg Q2W 静脈内［iv］）投与が行われる見込みである。次の 3 つのコホートで実施する：

- コホート 1 には、EGFR チロシンキナーゼ（TK）変異又は ALK 変異が認められ（以下 *EGFR/ALK* 陽性と称する）、かつ PD-L1 細胞膜染色法により PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者（PD-L1 陽性と称する）を含める。
- コホート 2 には、*EGFR* TK 変異又は ALK 変異が認められない患者、及び *EGFR* TK 変異状態又は AKL 変異状態が不明である患者（以下 *EGFR/ALK* 野生型と称する）で、かつ PD-L1 細胞膜染色法により PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者（PD-L1 陽性と称する）を含める。
- コホート 3 には、コホート 2 の患者募集が完了した時点で患者の組入れを開始し、*EGFR/ALK* 野生型かつ PD-L1 細胞膜染色法により PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者を含める。

コホート 2 の患者のうち PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者数は、患者組入れ中には不明とする。この 3 コホートはそれぞれ前向きに PD-L1 陽性と判定された腫瘍を有する約 94 例の患者からなる（上記の定義のとおり）。本治験の開始当初は PD-L1 の状態を判定する診断法を使用できなかったため、コホート 1 とコホート 2 には、PD-L1 陰性及び陽性、又はおそらく不明の腫瘍患者（患者の投与前腫瘍サンプルに基づき後向きに判定）が多数含まれる。全ての患者（腫瘍の PD-L1 状態を問わず）で治験実施計画書に従った MEDI4736 の投与

を継続する。コホート 1 及び 2 の PD-L1 陽性患者の解析には、患者の PD-L1 状態の判定が前向き又は後向かを問わず、全ての患者を含める。

約 700 例をコホート 1、2 に組み入れ、別の 700 例をコホート 3 に組み入れる。

局所進行性又は転移性 NSCLC 患者（ステージ IIIB-IV）約 700 例を組み入れ、腫瘍組織サンプルのプレスクリーニング評価を実施して PD-L1 状態を判定する（6.6.1項を参照）。本集団の患者の約 30%が PD-L1 陽性（陽性とは細胞膜染色法［Ventana Medical Systems Inc.の PD-L1 免疫組織化学的検査法］により PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められると定義する）の腫瘍を有すると仮定すると（アストラゼネカ社、未発表データ）、北米、アジア及び欧州の 100～150 施設において、プレスクリーニングを実施した患者 700 例のうち約 210 例が PD-L1 陽性腫瘍を有し、さらにうち 188 例がコホート 1 又は 2 で MEDI4736 の投与を受けると予想される。

局所進行性又は転移性 NSCLC 患者群を追加登録し、腫瘍組織サンプルのプレスクリーニング評価により PD-L1 陽性腫瘍を有し、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる（同一の検査法を用いる）患者を特定する。この進行性／転移性 NSCLC 患者集団の約 15%がこのカットオフ値を満たす腫瘍を有すると仮定すると（アストラゼネカ社、未発表データ）、追加でプレスクリーニングを実施する患者 700 例のうち、約 105 例の腫瘍組織サンプルで PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められ、そのうち 94 例がコホート 3 で MEDI4736 の投与を受けると予想される。

本治験のコホート 1 とコホート 2 の PD-L1 状態を判定するための診断法およびカットオフ値 ≥25%は、外部データ（例えば、1108 試験）を用いて決定した。また、本治験における PD-L1 検査は、Ventana 社により検査法（選択したカットオフ値 25%を含む）が使用可能となった後に完了した。これまでに得られた結果には、この選択したカットオフ値 25%に後向きに影響するものはなかった。同様に、コホート 3 でさらにカットオフ値 ≥90%を用いるという決定は、本治験外部のデータ（1108 試験）に基づくものであった。

本治験に参加する全ての患者は、*EGFR* TK 変異又は *ALK* 変異状態が既知であること。ただし、有効な試験結果が得られておらず、*EGFR* TK 変異又は *ALK* 変異状態が不明で適格な患者は、当該患者の組入れ時点で組入れを受け付けている *EGFR/ALK* 野生型のコホートに組み入れる（コホート 3 への組入れは、コホート 2 への組入れが完了するまで開始されない）。

患者は、組織診又は細胞診により診断されたステージ IIIB/IV の NSCLC である（International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology［IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology］第 7 版に従う）、又は集学的治療（局所進行癌の放射線療法、外科的切除又は根治的化学療法）の後に疾患の再発又は PD が認められていなければならない。本治験に参加する進行性又は転移性の NSCLC 患者は、白金製剤を用いた 1 レジメンの化学療法を含む最低 2 レジメンの全身治療を受けていなければならない。

Day 1 に患者への MEDI4736 の投与を開始し、Q2W スケジュールで最長 12 カ月間投与を継続する。PD が確定した場合（患者に投与継続によるベネフィットがあると治験責任医師等が判断した場合を除く）、代替癌治療を開始する場合、許容できない毒性が認められた場合、同意が撤回された場合、又はその他の理由により投与を中止する場合には、12 カ月未満で投与を中止すること。毒性、病状悪化により投与を中止した患者、又は癌の後治療を開始した患者については、病勢進行の確定又は死亡（いずれか早いほう）まで追跡調査を実施する。

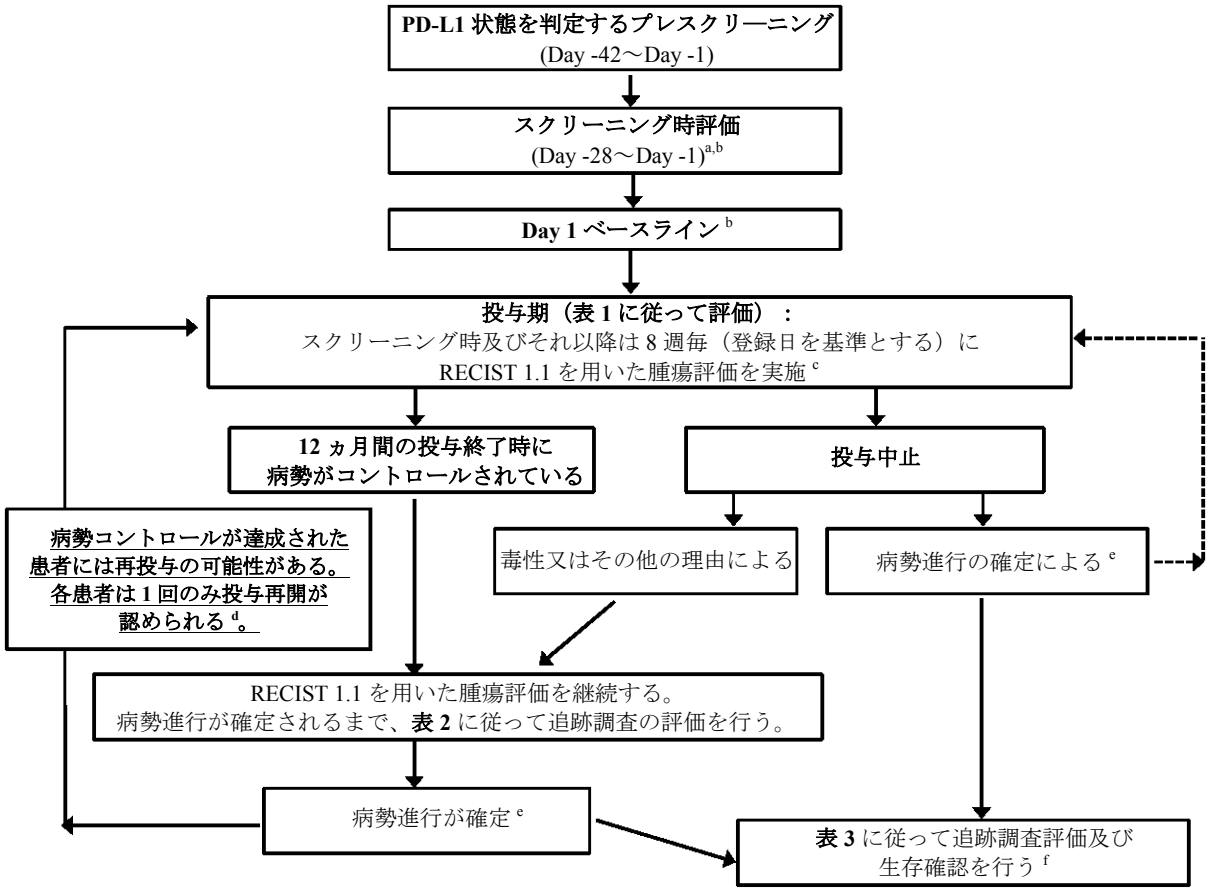
表 1、表 2及び表 3で規定する時点に、コンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴画像診断（MRI）を用いた腫瘍の評価を実施する。固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン、バージョン 1.1（RECIST 1.1）に基づき、独立中央判定（ICR）が測定した値を用いて、主要評価項目である ORR、並びに副次的評価項目である DoR、TTR、PFS 及び DCR を算出する。ICR（進行確定用に改変した RECIST である RECIST 1.1 及び irRC に基づく）及び治験依頼者等の RECIST 1.1 による評価を用いた感度分析も実施する。本治験における RECIST での腫瘍評価に関する詳細は、6.3項及び添付資料 F を参照すること。

各コホートでの ORR 解析の DCO は、各コホートの最後の患者の登録から約 24 週後とする。OS（副次的評価項目）の最終解析の DCO は各コホートの最後の患者の登録から 12 カ月後とする。

本治験のフローチャートを図 1に示す。スクリーニング時及び投与期間中の治験スケジュールを表 1に示す。MEDI4736 投与を完了して病勢コントロールが達成された患者（PD が確定するまで）、及び PD は確定していないが毒性によって MEDI4736 投与を中止した患者の追跡期間中の治験スケジュールを表 2に示す。PD が確定し MEDI4736 投与を中止した患者の追跡期間中の治験スケジュールを表 3に示す。

毒性管理のためのガイドラインを5.5.3項に示す。本治験の PGx 研究部分（DNA 関連）の詳細を添付資料 D に示す。

図 1　　治験のフローチャート



a　スクリーニング評価は、段階的に行うことができる。

b　治験薬の投与開始前に患者を各 *EGFR/ALK* コホート（陽性又は野生型）に組み入れる。

c　客観的腫瘍縮小効果（完全奏効又は部分奏効）は、腫瘍縮小効果が最初に認められた来院時から 4 週目以降とし、可能な限り次回予定来院時に行うことが望ましい。病勢進行は確認する必要があり、確認のための画像検査は臨床的悪化が認められない状態で、可能な限り PD が最初に認められた来院から 4 週目以降の次回予定来院時に確認すること。最初に病勢進行と評価されてから進行確定までの間は MEDI4736 の投与を継続する。病勢進行中も投与を受けた全ての患者について、治験責任医師等は、治験薬投与への同意を再取得することを含め、患者が本治験実施計画書の 4.3 項に規定される病勢進行中の投与及び再投与に関連する選択基準を満たしており除外基準に抵触していないことを確認すること。

d　12 カ月間の MEDI4736 投与終了時まで病勢コントロール（すなわち、CR、PR 又は SD）が達成及び維持されている患者は、追跡期間中に PD のエビデンスが認められる場合には、確定の有無を問わず、MEDI4736 投与を再開することができる。投与を再開する前に治験責任医師等は、治験薬投与への同意を再取得することを含め、患者が本治験実施計画書の 4.3 項に規定される病勢進行中の投与及び再投与に関連する選択基準を満たしており除外基準に抵触していないことを確認すること。投与を再開する患者は、MEDI4736 投与中止から再開までの間に他の全身性の抗癌剤治療を受けていてはならない。患者は MEDI4736 の投与再開 28 日以内にベースライン腫瘍評価を受け、治験薬の最終投与（追加的な投与は最長 12 カ月間）まで 8 週毎に（投与再開日を基準に定める）画像検査を受けることとする。

e　PD が確定した患者で治験責任医師等の判断により MEDI4736 投与を継続して受ける患者は、最長 12 カ月間まで投与を継続することができる。病勢進行中も投与を受ける全ての患者について、治験責任医師等は、治験薬投与への同意を再取得することを含めて、患者が本治験実施計画書の 4.3 項に規定される病勢進行中の投与及び再投与に関連する選択基準を満たしており除外基準に抵触していないことを確認すること。8 週

毎（投与再開日を基準に定める）に腫瘍評価を受けることを含め、治験薬の最終投与まで、表 1 の記載に従って患者の評価を行う。治験薬投与への奏効（PR 又は CR）が認められた後に PD が確定された場合、治験薬の投与を中止すること。

f　PD が確定され MEDI4736 投与を中止する患者は、新たな治療を開始するまで、各地域の実施基準に従って画像検査を受け、結果を独立中央判定に提出すること（これらの画像検査は任意である）。

注：全生存期間の最終解析のための DCO は、各コホートの最後の患者が登録されてから 12 カ月後とする。治験薬の投与を受けた患者は、この時点で治験への参加を中止するか、治験薬の投与継続が患者にとって臨床的に有益であると治験責任医師等が考える場合には治験薬の投与継続を選択できる。治験責任医師等は、DCO 以降も治験薬の投与を継続する患者について、治験薬の投与終了から 90 日後までは Quintiles Patient Safety へ全ての重篤な有害事象の報告のみを継続して行う。DCO 時点で継続中のあらゆる重篤又は非重篤な有害事象は、回復の見込みなしと治験責任医師等が判断するか患者が追跡不能となる場合を除き、これらの事象の回復まで追跡調査を行わなければならない。

AE、有害事象；ALK、未分化リンパ腫キナーゼ；CR、完全奏効；DCO、データカットオフ；EGFR、上皮成長因子受容体；ORR、客観的奏効率；PD、病勢進行；PR、部分奏効；RECIST、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン；SAE、重篤な有害事象；SD、安定

表 1　　治験スケジュールスクリーニング及び投与期（12 ヵ月間：最大 26 回投与、Week 50 に最終投与）

Visit（来院） （評価は、表に示した時点及び患者管理のために臨床的に必要な場合に実施する。）	PD-L1 状態に関するプレスクリーニング	スクリーニング	別途記載のない限り、全ての評価は投与前に実施する								
								2 週毎	4 週毎	8 週毎	12 週毎
Day（...日目）	-42～-1	-28～-1	1	15	29	43	57	その週の 1 日目			
Week（...週目）	-6～-1	-4～-1	0	2	4	6	8	10, 12, 14, 16 等	12, 16, 20, 24, 28 等	16, 24, 32, 40 及び 48	16, 28, 40, 52
				（±3 日）						（±7 日）	
文書による同意取得／患者識別番号の割当て	X										
選択・除外基準の暫定的評価（治験責任医師等による判定）	X										
人口統計学的データ、喫煙歴、及び飲酒歴[a]	X										
NSCLC の治療歴	X										
PD-L1 アッセイを目的とした保存 FFPE 腫瘍サンプルの提供（6.6項）[a]	X										
PD-L1 アッセイを目的とした最新のホルマリン固定腫瘍サンプルの提供（6.6項）	X										
選択・除外基準の正式確認		X	X								
病歴及び手術歴		X									
B 型及び C 型肝炎；HIV		X									
尿中 hCG 又は血清中 βhCG		X	X	X	X	X	X	X			
MEDI4736 投与キット割付け及び MEDI4736 投与			X	X	X	X	X	X			
身体所見		X	X	X	X	X	X		X		
バイタルサイン（投与前後のバイタルサイン評価；6.4.8項）		X	X	X	X	X	X	X			
体重		X	X		X		X		X		
心電図		X	X[b]				X			X[b]	
有害事象／重篤な有害事象の評価		X	X	X	X	X	X	X			

表 1　　治験スケジュールスクリーニング及び投与期（12 ヵ月間：最大 26 回投与、Week 50 に最終投与）

Visit（来院） （評価は、表に示した時点及び患者管理のために臨床的に必要な場合に実施する。）	PD-L1 状態に関するプレスクリーニング	スクリーニング	別途記載のない限り、全ての評価は投与前に実施する								
								2 週毎	4 週毎	8 週毎	12 週毎
Day（...日目）	-42～-1	-28～-1	1	15	29	43	57	その週の 1 日目			
Week（...週目）	-6～-1	-4～-1	0	2	4	6	8	10, 12, 14, 16 等	12, 16, 20, 24, 28 等	16, 24, 32, 40 及び 48	16, 28, 40, 52
				（±3 日）						（±7 日）	
併用薬			X	X	X	X	X	X			
緩和的放射線療法			臨床的に必要な場合（5.1項を参照）→								
WHO Performance Status		X	X	X	X	X	X	X			
血清生化学的検査 [c]		X	X	X	X	X	X	X			
アミラーゼ、リパーゼ（可能な場合）		X	X		X		X		X		
甲状腺機能検査（TSH、T3 及び T4）		X	X		X		X		X		
血液学的検査 [c]		X	X	X	X	X	X	X			
尿検査 [d]		X	X		X		X		X		
血液凝固検査 [e]		X									
薬物動態用採血 [a]			X（及び EOI）		X						X[f]
免疫原性用採血（ADA 検査用サンプル［ADA 中和抗体を含む］から患者の血中の ADA 反応を特定）[a]			X		X						X[f]
sPD-L1 濃度用採血（標的の関与を評価）[a]			X								X[g]
血中可溶性因子用採血（血中のサイトカイン、ケモカイン、成長因子並びに腫瘍及び自己抗原に対する抗体の評価）		X	X		X				X（Week 12 のみ）		
miRNA/mRNA 解析用採血（血中の免疫細胞の遺伝子発現プロファイルの検討）			X				X			X（Week 48 のみ）	

表 1　治験スケジュールスクリーニング及び投与期（12 ヵ月間：最大 26 回投与、Week 50 に最終投与）

Visit（来院） （評価は、表に示した時点及び患者管理のために臨床的に必要な場合に実施する。）	PD-L1 状態に関するプレスクリーニング	スクリーニング	別途記載のない限り、全ての評価は投与前に実施する								
								2 週毎	4 週毎	8 週毎	12 週毎
Day（...日目）	-42～-1	-28～-1	1	15	29	43	57	その週の 1 日目			
Week（...週目）	-6～-1	-4～-1	0	2	4	6	8	10, 12, 14, 16 等	12, 16, 20, 24, 28 等	16, 24, 32, 40 及び 48	16, 28, 40, 52
								（±3 日）		（±7 日）	
PGx サンプル（任意［試験の DNA 関連部分］）[a]		X									
腫瘍評価（CT 又は MRI）[h,i,j]		X					X			X	

a　患者が投与を再開した場合、評価を再度実施しない。
b　ECG 検査は、Day 1 及び Week 16 の投与開始前の 1 時間以内、投与終了から 30 分以内、並びに投与終了から 3 時間後（±15 分間）に行う。
c　Day 1 の前 3 日以内にスクリーニング臨床検査を実施した場合、Day 1 に再度実施する必要はない。投与を開始する前に、尿素、電解質、全血球数及び肝機能検査の結果が得られていなければならない。スクリーニング時、Day 1、及び臨床的に必要な場合に γ-グルタミルトランスフェラーゼの検査を実施する。スクリーニング時及びその後 4 週毎にクレアチニンクリアランス、マグネシウム、アミラーゼ、リパーゼ及び尿酸の検査を実施する。
d　スクリーニング時、Day 1、及び臨床的に必要な場合には 4 週毎に尿検査を実施する。
e　凝固検査：プロトロンビン時間、APTT 及び INR－スクリーニング時及び臨床的に必要な場合のみ実施する。
f　これらの評価は Week 4 評価後に 12 週毎、すなわち Week 16、Week 28 等に実施する。
g　sPD-L1 濃度用採血は、投与期の Day 1 及び Week 16 においてのみ実施する。
h　RECIST の評価は、胸部及び腹部（肝臓及び副腎を含む）の CT/MRI 評価を用いて実施する。個々の患者の徴候と症状に基づき、画像による追加解剖学検査を行うことができる。ベースライン評価は治験薬投与開始の前 28 日以内に実施し、治験薬投与開始と可能な限り近い時点に実施すること。RECIST 1.1 に従って客観的病勢進行が確定されるまで、最初の 48 週間は 8 週毎（MEDI4736 の初回投与日を基準に定める）に追跡調査を実施する。CR/PR 及び PD が最初に評価されてから 4 週目以降とし、可能な限り次回来院予定時（初回投与日を基準に定める）に確認のための画像検査を行うことが望ましい（臨床的に著しい悪化がない場合）。予定外の評価を実施して患者の進行が認められない場合には、以降の評価は予定の来院時（初回投与日を基準に定める）に実施するよう最大限の努力を払うこと。全ての進行確定用の画像評価結果をデータベースに登録すること。病勢進行中も投与を受ける全ての患者について、治験責任医師等は、投与継続が患者にその後のベネフィットをもたらさないと予想されるような容認不可能又は不可逆的な毒性が認められないこと、及び、治験薬投与継続への同意を再取得することを含め、患者が引き続き本治験の全ての適格性基準を満たしていることを確認すること。患者は引き続き本治験実施計画書の 4.3 項に規定する病勢進行中の投与及び再投与に関連する選択基準を満たしており除外基準に抵触していないこと。急激な腫瘍進行又は緊急の医学的処置を要する臨床症状悪化（例：中枢神経系転移、腫瘍性圧迫による呼吸不全、脊髄圧迫）が認められた患者は、治験薬の投与継続には不適格である。
i　12 カ月間の MEDI4736 投与終了時まで病勢コントロール（すなわち、CR、PR 又は SD）が達成及び維持されている患者は、追跡期間中に PD のエビデンスが認められる場合には、確定の有無を問わず、MEDI4736 投与を再開することができる。MEDI4736 開始前に、治験責任医師等は、投与継続が患者

にその後のベネフィットをもたらさないと予想されることを示す重大、容認不可能又は不可逆的な毒性が認められないこと、及び、MEDI4736 投与再開への同意を再取得することを含め、患者が引き続き本治験の全ての適格性基準を満たしていることを確認すること。投与を再開する患者は、MEDI4736 投与中止から再開までの間に他の全身性の抗癌剤治療を受けていてはならない。患者は MEDI4736 の投与再開 28 日以内にベースライン腫瘍評価を受け、治験薬投与を中止する（追加的な投与は最長 12 カ月間）まで 8 週毎に（投与再開日を基準に定める）画像検査を受けることとする。

j　PD が確定した患者で治験責任医師等の判断により MEDI4736 投与を継続して受ける患者は、最長 12 カ月間まで投与を継続することができる。投与中の患者には治験薬の最終投与まで 8 週毎に（初回投与日を基準に定める）画像検査を行う。急激な腫瘍進行又は緊急の医学的処置を要する臨床症状悪化（例：中枢神経系転移、腫瘍性圧迫による呼吸不全、脊髄圧迫）が認められた患者は、治験薬の投与継続には不適格である。治験薬投与への奏効（PR 又は CR）が認められた後に PD が確定された場合、治験薬の投与を中止すること。

注：MEDI4736 投与に予定からの遅れがある場合、全ての評価は初回投与日を基準に実施すること。

ADA、抗薬物抗体；APTT、活性化部分トロンボプラスチン時間；CR、完全奏効；CT、コンピュータ断層撮影；EOI、投与終了時；FFPE、ホルマリン固定パラフィン包埋；hCG、ヒト絨毛性ゴナドトロピン；HIV、ヒト免疫不全ウイルス；INR、国際標準比；miRNA、マイクロ RNA；MRI、磁気共鳴画像診断；mRNA、メッセンジャーRNA；NSCLC、非小細胞肺癌；PD、進行；PGx、薬理遺伝学；PR、部分奏効；RECIST、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン；sPD-L1、可溶型 PD-L1（programmed death リガンド 1）；T3、トリヨードサイロニン；T4、サイロキシン；TSH、甲状腺刺激ホルモン

注：さらに 12 カ月間の治験薬投与を受ける「再投与」患者については、スクリーニング及び最初の 12 カ月間の投与期間と同様の評価を実施するが、例外として、PK、ADA、sPD-L1、PGx 及び生検評価は再度実施する必要はない。

表 2　治験スケジュール：MEDI4736 投与を完了して病勢コントロールが達成された患者（病勢進行の確定まで）、及び病勢進行は確定されていないが毒性により MEDI4736 投与を中止した患者の追跡調査

評価	MEDI4736 の最終投与からの時間							
	日（±3 日間）	月（±1 週間）						12 カ月及び 6 カ月毎
	30	2	3	4	6	8	10	（±2 週間）
身体所見	X							
バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧、脈拍、酸素飽和度；6.4.8項を参照）	X							
体重	X							
心電図	X							
有害事象／重篤な有害事象の評価	X	X	X					
併用薬	X							
緩和的放射線療法	臨床的に必要な場合（5.1項を参照）→							
WHO Performance Status	X		X					
癌に対する後治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X
生存調査：評価のための再来院を拒否する患者には、患者の合意を得て電話連絡とする		X	X	X	X	X	X	X（2 カ月毎）
血液学的検査	X	X	X	X				X
血清生化学的検査	X	X	X					
アミラーゼ、リパーゼ（可能な場合）	X	X	X					
甲状腺機能検査（TSH、T3 及び T4）	X							
血液凝固検査 [a]	臨床的に必要な場合→							
尿検査	臨床的に必要な場合→							
薬物動態用採血			X					
免疫原性用採血（ADA 検査用サンプル［ADA 中和抗体を含む］から患者の血中の ADA 反応を特定）			X					
sPD-L1 濃度用採血（標的の関与を評価）			X					

表 2　治験スケジュール：MEDI4736 投与を完了して病勢コントロールが達成された患者（病勢進行の確定まで）、及び病勢進行は確定されていないが毒性により MEDI4736 投与を中止した患者の追跡調査

評価	MEDI4736 の最終投与からの時間							
	日（±3 日間）	月（±1 週間）						12 カ月及び 6 カ月毎
	30	2	3	4	6	8	10	（±2 週間）
血中可溶性因子用採血（血中のサイトカイン、ケモカイン、成長因子並びに腫瘍及び自己抗原に対する抗体の評価）	X							
腫瘍評価（CT 又は MRI）[b]	12 カ月間の投与後に病勢コントロールを達成した患者については、その後、RECIST 1.1 に基づく実施医療機関のレビューにより PD が確定するまで初回投与日を基準として 12 週毎に腫瘍評価を実施する。確認のための画像検査のタイミングについては、表 1 を参照のこと。 毒性（又は病状悪化）を理由に MEDI4736 の投与を中止した患者については、初回投与日を基準として次のように腫瘍評価を実施する：最初の 48 週間は 8 週毎（表 1 に基づく）、その後、RECIST 1.1 に基づく実施医療機関のレビューにより PD が確定するまで 12 週毎。確認のための画像検査のタイミングについては、表 1 を参照のこと。 PD が確定次第、新たな治療を開始するまで各地域の臨床実施基準に従って画像撮影を行い、中央判定へ提出する（これらの画像評価は任意である）。							

a　凝固検査：臨床的に必要な場合、プロトロンビン時間、APTT 及び INR の検査を実施する。
b　RECIST の評価は、胸部及び腹部（肝臓及び副腎を含む）の CT/MRI 評価を用いて実施する。個々の患者の徴候と症状に基づき、画像による追加解剖学検査を行うことができる。

ADA、抗薬物抗体；AE、有害事象；APTT、活性化部分トロンボプラスチン時間；CR、完全奏効；CT、コンピュータ断層撮影；INR、国際標準比；miRNA、マイクロ RNA；MRI、磁気共鳴画像診断；mRNA、メッセンジャーRNA；PD、進行；PR、部分奏効；RECIST、固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン評価基準；SAE；重篤な有害事象；sPD-L1、可溶型 PD-L1（programmed death リガンド 1）；T3、トリヨードサイロニン；T4、サイロキシン；TSH、甲状腺刺激ホルモン

表 3　治験スケジュール：病勢進行の確定により MEDI4736 投与を中止した患者の追跡調査

評価	MEDI4736 の最終投与からの時間							
	日（±3 日間）	月（±1 週間）						12 カ月及び 6 カ月毎（±2 週間）
	30	2	3	4	6	8	10	
身体所見	X							
バイタルサイン（体温、呼吸数、血圧、脈拍、酸素飽和度；6.4.8項を参照）	X							
体重	X							
心電図	X							
有害事象／重篤な有害事象の評価	X	X	X					
併用薬	X	X	X					
緩和的放射線療法	臨床的に必要な場合（5.1 項を参照）→							
WHO Performance Status	X							
癌に対する後治療の確認	X	X	X	X	X	X	X	X
生存調査：評価のための再来院を拒否する患者には、患者の合意を得て電話連絡とする		X	X	X	X	X	X	X（2 カ月毎）
血液学的検査	X	X	X					
血清生化学的検査	X	X	X					
アミラーゼ、リパーゼ（可能な場合）	X	X	X					
甲状腺機能検査（TSH、T3 及び T4）	X							
血液凝固検査[a]	臨床的に必要な場合→							
尿検査	臨床的に必要な場合→							
薬物動態用採血			X					
免疫原性用採血（ADA 検査用サンプル［ADA 中和抗体を含む］から患者の血中の ADA 反応を特定）			X					
sPD-L1 濃度用採血（標的の関与を評価）			X					

表 3　治験スケジュール：病勢進行の確定により MEDI4736 投与を中止した患者の追跡調査

評価	MEDI4736 の最終投与からの時間							
	日（±3 日間）	月（±1 週間）						12 カ月及び 6 カ月毎（±2 週間）
	30	2	3	4	6	8	10	
血中可溶性因子用採血（血中のサイトカイン、ケモカイン、成長因子並びに腫瘍及び自己抗原に対する抗体の評価）	X							
腫瘍評価（CT 又は MRI）[b]	（治験依頼者との協議後において）治験責任医師等の判断による病勢進行の確定後に MEDI4736 投与を継続する患者は、表 1 に従い、初回投与日を基準として MEDI4736 を中止するまで腫瘍評価を実施する。 病勢進行が確定された後に MEDI4736 の投与を中止する患者は、新たな治療を開始するまで各地域の臨床実施基準に従って画像撮影を行い、中央判定へ提出する（これらの画像評価は任意である）。							

a　凝固検査：臨床的に必要な場合、プロトロンビン時間、APTT 及び INR の検査を実施する。
b　治験薬投与への奏効（PR 又は CR）が認められた後に PD が確定された場合、治験薬の投与を中止すること。
ADA、抗薬物抗体；AE、有害事象；APTT、活性化部分トロンボプラスチン時間；CT、コンピュータ断層撮影；INR、国際標準比；miRNA、マイクロ RNA；MRI、磁気共鳴画像診断；mRNA、メッセンジャーRNA；PD、進行；SAE；重篤な有害事象；sPD-L1、可溶型 PD-L1（programmed death リガンド 1）；T3、トリヨードサイロニン；T4、サイロキシン；TSH、甲状腺刺激ホルモン

3.2 治験デザイン、用量及び対照群の選定根拠

進行 NSCLC の現行の治療法は転帰が不良であり、本患者集団で使用する新たな治療オプションに対して大きなアンメットメディカルニーズが依然として存在する。通常、2 次化学療法が不成功であった患者の予後は不良であり、生存期間の中央値は 6 カ月間未満である。標準的な治療法では効果が認められない NSCLC の治療の見込みは極めて低く、更なる全身治療が奏効するのは 10%未満である（Hanna et al 2004）。

1 次及び 2 次の全身治療が不成功の患者では単剤化学療法も許容可能な治療選択肢であるが、一般に PFS 及び OS に対する効果は低く、新規又は効果が高い治療法が必要とされている。1 次又は 2 次治療が不成功の患者では、EGFR 阻害剤であるエルロチニブ（タルセバ®）で得られる OS の改善も小さい（TARCEVA® prescribing information）。エルロチニブをプラセボと比較する無作為化プラセボ対照二重盲検試験において、エルロチニブ投与患者の OS が 6.7 カ月間であるのに対しプラセボは 4.7 カ月間であり（ハザード比：0.73；95%信頼区間［CI］：0.61～0.86）、PFS はエルロチニブ群が 2.3 カ月間であるのに対しプラセボ群が 1.8 カ月間であった（ハザード比：0.59；95% CI：0.50～0.70）。

投与群が単一である治験デザインは患者を速やかに募集できる。本治験は重要なアンメットクリニカルニーズのある患者集団を対象とした MEDI4736 の申請書類の一部として使用する予定である。

MEDI4736 の臨床経験は限られているものの、MEDI4736 の FTIH 試験（1.1.3.2項及び MEDI4736 治験薬概要書）から現在得られているデータにより、複数の治療が不成功であった進行 NSCLC 患者を含む様々な固形悪性腫瘍の患者において、有望な奏効率と DoR 及び管理可能な安全性プロファイルが示されている。

現在実施中の FTIH 試験の用量漸増データの解析に基づき、今後の開発には用量 10 mg/kg Q2W 投与を最長 12 カ月間行うことが推奨される。この投与レジメンでは、大多数の患者が奏効する可能性が確実に高められると期待される。

この推奨条件は、in vitro データ、非臨床活性、臨床的 PK-薬力学、臨床的バイオマーカー、及び FTIH 試験で収集した臨床活性データを含めて、様々な種類のエビデンスからも支持されている。FTIH データによれば、MEDI4736 の PK は非線形を示し、本剤の標的を介した消失があることとと一致した。用量 0.1～10 mg/kg の Q2W 投与において末梢可溶型 PD-L1 の用量依存的減少が認められ、MEDI4736 が PD-L1 と関与することと整合した。0.3 mg/kg 以上の用量の Q2W 投与のトラフ値に、PD-L1 の著明な阻害（> 90%）が認められた。用量で標準化した血漿中薬物濃度-時間曲線下面積や $t_{½}$等の PK パラメータは用量範囲 0.1～10 mg/kg Q2W にわたって上昇し、用量 3 mg/kg Q2W でほぼ線形を示し、3 mg/kg Q2W では標的分子（膜結合型及び可溶型の PD-L1）がほぼ完全に飽和されることが示唆された。MEDI4736 の 3 mg/kg Q2W 投与後に予想される平均トラフ濃度は約 50 µg/mL であった。より低用量にも臨床活性が認められ、試験を行った最高用量（10 mg/kg Q2W）であっても DLT は認められなかったが、本治験の用量／投与スケジュールで目標のトラフ濃度中央値（100 µg/mL）を上回るレベルが維持されると予測された。目標のトラフ血清中濃度である 100 µg/mL は、ADA の影響がある場合にも十分な薬物濃度を確保するために、多様な癌患者で予想される変動（PK では約 50%、薬力学的の反応及び臨床活性では最高 100%を想定）を考慮に入れたものである。目標血清中濃度である 100 µg/kg は、10 mg/kg Q2W 投与レジメンによって維持できる。FTIH 試験の用量漸増期間中に得られた用量データからも、

高用量（10 mg/kg Q2W）でも許容可能な安全性プロファイルを維持しつつ、より良好な臨床活性が得られることが示唆されている。0.1～3 mg/kg Q2W の用量範囲において、様々な末梢バイオマーカーの用量相関性の変化が認められた。これまでに低レベルの免疫原性が認められている。MEDI4736 の単独療法を受け、2014 年 7 月現在 PK/ADA データが得られた 220 例の患者のうち、5 例は ADA 陽性であり、また 1 例の患者では PK/薬力学への影響が報告されている。したがってここで認められた臨床活性と、安全性プロファイル、トランスレーショナルサイエンスとの関連及び非臨床データを総合的に考えると、今後の開発での実施用量は 10 mg/kg Q2W が適切と考えられる。

単一群治験である本治験では、EGFR TK 変異及び ALK 変異状態並びに腫瘍の PD-L1 発現に基づいて患者集団を 3 つのコホートに分ける。その主な理由は、EGFR/ALK 陽性腫瘍の患者と EGFR/ALK 野生型／不明の腫瘍の患者間には、明らかな生物学的な差及び治療転帰の差が存在するからである。「作用の可能性のある変異（actionable mutation）」を有する患者は、結果として、先行治療の一環として適切な分子標的療法（すなわち EGFR 又は ALK TKI）を受けており、EGFR/ALK 野生型であることが立証された患者集団とは臨床経過及び予後がはっきりと異なる NSCLC 患者サブグループであると考えられる。したがって別個に EGFR/ALK 野生型／不明の患者の有効性及び安全性を評価することは、本疾患の自然経過及び治療法への反応が最終的には予後及び OS に影響することから考えて、十分に妥当な選択である。またこの根拠から、妥当な検査成績が得られていない EGFR TK 変異又は ALK 変異状態が不明である適格な患者を、EGFR/ALK 野生型のコホートに組み入れることも支持される。また EGFR 変異又は ALK 変異状態に従った患者の確認／分類を遡って行うことを可能とする適切な組織サンプルの採取により、それぞれの型の患者における MEDI4736 の活性を高い信頼性を持って確実に明らかにすることができる。

発表された抗 PD-1/PD-L1 クラスの経験は、治療奏効の確率が最も高いと考えられる患者の選定を通じて患者集団を絞り込むことが有益である可能性を示唆している。現在までのところ、確立／有効性検証された測定法は存在せず、免疫媒介療法に対する患者の絞り込みに関して、正確性が立証された単一の方法はない。しかし、複数の測定法及びスコアリング方法を用いた複数の出所に由来する独立したデータは、腫瘍細胞及び／又は腫瘍浸潤細胞における PD-L1 発現がより大きな臨床的ベネフィットと関連する可能性があることを示唆している。例えば、ロシュ社が 2013 年米国臨床腫瘍学会年次総会で発表したデータ（Powderly et al 2013）は、NSCLC、黒色腫、及び腎細胞癌患者コホートの浸潤リンパ球における PD-L1 発現が抗 PD-L1 治療のより大きな臨床ベネフィットと関連することを示唆した。PD-L1 IHC に対して独自の測定法を使用したところ、ロシュ社は、PD-L1 陽性腫瘍患者の ORR が 36%であり、PD-L1 陽性腫瘍患者の 50%が SD、同 33%が PR を達成したことを認めた。対照的に、PD-L1 陰性腫瘍患者では ORR が 13%にとどまり、患者の 28%が SD、同 13%が PR であった。同様に、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社が 2013 年米国臨床腫瘍学会年次総会で発表したデータ（Grosso et al 2013）によると、別の方法及びスコアリングアルゴリズムを用いて評価した場合、ニボルマブ（抗 PD-1）を投与した遠隔転移を伴う黒色腫患者において、PD-L1 染色がより大きな臨床ベネフィットと関連するようにみられた。ブリストル・マイヤーズ スクイブ社は、PD-L1 陽性腫瘍患者における ORR が 44%であったのに対して、PD-L1 陰性腫瘍患者の ORR は 17%であったことを明らかにした。さらに、同社の試験によると、PD-L1 陽性腫瘍患者の PFS 及び OS は、PD-L1 陰性腫瘍患者よりも長かった（それぞれ、9.1 カ月対 2.0 カ月、21 カ月対 12 カ月）。また、メルク社が世界肺癌学会で発表したデータセット（Grosso et al 2013）によると、NSCLC 患者コホートにおける PD-L1 発現状態と奏効率との関連性の解析では、高水準の発現（同社の測定法基準に基づく）を示す腫瘍サンプルにおいて、

irRC による奏効率 67%（6/9）及び RECIST による奏効率 57%（4/7）が認められた。一方、PD-L1 の発現がゼロ／低水準の腫瘍サンプルでは、irRC による奏効率 4%（1/24）及び RECIST による奏効率 9%（2/22）が認められた。

ESMO 2014 で公表された 1108 試験の NSCLC 患者における有効性データ（データカットオフ 2014 年 8 月 21 日）では、12 週後の病勢コントロール率 41%、評価可能患者 162 例の ORR は 16%であり、扁平上皮と非扁平上皮組織型の両者で活性が観察された。ORR は、PD-L1 陰性腫瘍患者（10%; 7 CR/PR; n=74）と比較して PD-L1 陽性腫瘍患者で高かった（25% ; 12 CR/PR; n=48）（Antonia et al 2014）。アストラゼネカ社のデータによると、Ventana 社の PD-L1 検査法を用いた治療効果の最良の予測因子は腫瘍細胞膜上の発現であり、現行の PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められるというカットオフ値は、PD-L1 陽性患者群における奏効例を効果的に特定するものであるとしている。陽性患者群内のサブグループは、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められるという特性を有しており、この患者群では、奏効を示す可能性が高い（ORR ～39%; 7 CR/PR; n=18）。したがって、本治験のコホート 3 において NSCLC 腫瘍が PD-L1 陽性（カットオフ値 90%以上）を示す患者を特定することでさらに患者集団を補強し、潜在的なベネフィットについて評価する。

腫瘍は時間と共に進化し、治療に反応して進化することを考慮すると、診断用サンプル採取時と後期ラインの治療との間に時間的間隔が空くと、腫瘍組織の保存サンプルが疾患の現状を正確に反映しないこともある。したがって本試験では、保存サンプルに加えて最近（3 カ月以内）の腫瘍生検も採取して（直近の治療法の完了後に採取）、PD-L1 状態を確認するとともに、これらサンプル間の関係について理解を深め、患者について最も有用な情報が得られるのがどのサンプルであるかを明らかにする。

本治験の主要目的は、ORR を指標とした MEDI4736（10 mg/kg Q2W、iv 投与）の有効性を明らかにすることである。ORR は薬剤の抗腫瘍活性を直接測定する評価項目であるため、単一群治験で有用な評価項目である（Pazdur 2008）。ORR は臨床的ベネフィットを早期に検出する評価項目であり、計画されている無作為化確認試験で使用する生存評価項目でその確認ができるため、特に応答が持続的及び永続的な場合に（免疫療法の重要な特性）、3 次／4 次治療の条件下で ORR を使用することは妥当である。本剤での応答は治療の最初の 6 週間（抗 CTLA-4 等の他の免疫療法剤よりも早い時点）から生じるため、抗 PD-L1 の応答の動態も代用評価項目候補としての ORR 使用に好都合である（Brahmer et al 2012, Spigel et al 2013）。MEDI4736 を含む免疫療法を受けた患者での奏効後の再発はまれであると考えられ、ここからも臨床的ベネフィットの代用として ORR の重要性が示される。

抗腫瘍活性は RECIST 1.1 ガイドラインに従って評価する。主要解析は、独立中央判定による RECIST に基づきプログラムにより算出された ORR に基づいて行う。判定は、予定来院時に撮影されたか否かにかかわらず全ての画像を用いて行う。実施医療機関の治験責任医師等による RECIST 1.1 に従って算出した腫瘍データを用いた ORR の感度分析も実施する。加えて、進行確定用に改変した RECIST 1.1 及び irRC に従って独立中央判定が算出した ORR の感度分析も行う。

これは、免疫療法の効果が、以下の点を含めて細胞毒性化学療法で認められる標準的な反応とは異なるからである（Wolchok et al 2009による）。

1. 免疫療法の反応は遅く現れる場合がある
2. 免疫療法の反応は従来型の PD 以降にみられる場合がある
3. 新病変の出現は免疫療法の PD を示していない場合がある

4. 免疫療法中の SD は長期間に及び、臨床的ベネフィットを示す場合がある

上記の免疫療法に対するユニークな反応、及び免疫調整性の抗癌化合物に関する規制当局のガイドライン、例えば、欧州医薬品庁の「ヒト用抗癌剤の評価に関するガイドライン（Guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man）」(EMA/CHMP/205/95/Rev.4)に基づいて、本治験では以下の項目を実施する：

- RECIST を改変し、臨床的に著しい悪化が認められない状態で、PD が最初に認められた来院から 4 週目以降とし、可能な限り次回の予定来院時に PD を確実に確定できることが望ましい。最初に病勢進行と評価されてから進行確定までの間は MEDI4736 の投与を継続する。
- 加えて、臨床的に著しい悪化がみられず、患者に治療によるベネフィットがあると治験責任医師等が判断する場合は、PD 確定後も MEDI4736 投与を継続することができる。

前述のような RECIST ガイドラインの改変は、PD 確定前の MEDI4736 早期中止を防ぎ、従来型の判定基準によって評価するより更に正確な抗腫瘍評価を行うことが可能と考えられる。しかしながら、各有効性評価項目の主要解析は RECIST 1.1 の基準に基づいて行う。

臨床的に著しい悪化は、MEDI4736 以外の抗癌治療を必要とする急激な腫瘍進行と認められること、又は緊急の医学的処置を要する臨床症状悪化（例：中枢神経系転移、腫瘍性圧迫による呼吸不全、脊髄圧迫）を伴うことに留意する。

12 カ月間を超える MEDI4736 の再投与が正当とされる理由：

- 標的療法は、進行性 NSCLC（EGFR 変異陽性に対するゲフィチニブ及びエルロチニブ、並びに ALK 転座陽性に対するクリゾチニブ）などのほか、転移性又は遠隔転移を伴う黒色腫（BRAF V600E 変異に対するベムラフェニブ及びダブラフェニブ、V600E 及び V600K の両方に対するトラメチニブ）など、バイオマーカーによって絞り込んだサブセットの癌の患者において、奏効率及び奏効の持続性をいずれも有意に高めている（Maemondo et al 2010, Mok et al 2009, Mitsudomi et al 2010, Rosell et al 2011, Shaw et al 2013）。しかしながら、奏効の大部分は部分的であり、耐性機序が発現すると再発は不可避である。さらに、中止及び／又は進行時点における腫瘍の「依存性（addiction）」及び急激な臨床的悪化の可能性が記述されている（Asami et al 2013, Yoshimura et al 2013, Kim et al 2011, Yang et al 2013, Rizos et al 2014）。
- 標的療法とは対照的に、免疫媒介療法では再投与直後に奏効が観察されている。免疫媒介療法による奏効は、奏効までの期間、奏効期間、又は治療中止以後の奏効の維持に関して当初の治療に対する奏効と何ら変わりはない（Hodi et al 2010, Brahmer et al 2013）。

したがって、12 カ月間の MEDI4736 投与終了時まで病勢コントロール（すなわち、CR、PR 又は SD）が達成及び維持されている患者は、追跡期間中に病勢進行のエビデンスが認められる場合には、MEDI4736 投与を再開することができる（追加的な投与は最長 12 カ月間）。

患者は、MEDI4736 投与中止後に他の全身性の抗癌剤治療を受けていてはならない。また、MEDI4736 の投与再開 28 日以内にベースライン腫瘍評価を受ける必要がある（表 1を参照）。

生体サンプルを使用して、癌の進行（及び関連する臨床特性）や奏効に影響しうるバイオマーカー候補を腫瘍、血漿、血清中から探索する。

MEDI4736 及び／又は併用する薬剤及び／又は比較薬の反応に影響しうる遺伝子／遺伝的因子についての探索的研究を将来行えるよう、血液サンプルを採取する（任意の PGx 研究［DNA 関連］）。

4. 被験者の選定

本治験の患者集団は偏りなく選定する。

治験責任医師等は、スクリーニング検査を受けた患者の情報を患者スクリーニング名簿等に記録する。

選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触していない患者を選択する。この規定に例外は認められない。

4.1 選択基準

患者は下記の基準を全て満たしていなければならない。

1. 治験に関わる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られている患者
2. 年齢 18 歳以上の男性又は女性の患者。日本での 20 歳未満の被験者の組入れについては、被験者及びその代諾者から文書により同意を得ること。
3. 患者は下記のいずれかに該当しなければならない

- 組織学的又は細胞学的に NSCLC と診断されており、ステージ IIIB/IV である、又はステージ IIIB/IV を呈する（International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology［IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology］第 7 版に従う）
- 集学的治療法（局所進行癌の放射線療法、外科的切除又は根治的化学放射線療法）後に疾患の再発又は進行が認められた

4. NSCLC の治療として 2 レジメン以上の全身療法による治療歴を有する患者
5. 白金製剤を用いた化学療法及びこの他に 1 レジメン以上の全身療法の両方を受けた後に、いずれにおいても病勢の進行又は再発を認めた患者

- 活性型の EGFR TK 変異を有する腫瘍が認められた患者は既に EGFR TKI を受けていなければならず、ALK 変異陽性の腫瘍が認められた患者は既に ALT TKI の投与を受けていなければならない。これらの投与は白金製剤を用いた化学療法の前又は後に行われていること
- 白金併用化学療法後に実施した維持療法は、別の治療レジメンとはみなさない
- 局所進行性疾患に対して行った白金製剤を含む術後補助療法、術前補助療法又は根治的化学放射線療法は、治療完了から 6 カ月以内に再発性（局所性又は転移性）疾患が発現した場合にのみ 1 レジメンとみなす。6 カ月以降に再発疾患が発現した患者は、後続する白金製剤を用いた化学療法レジメンによる再発疾患の治療後に進行がみられなければならない

6. 患者の腫瘍サンプルは、独立中央判定に基づき、PD-L1 陽性（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる［コホート 1 と 2］）又は PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる［コホート 3］）でなければならない（最新又は保存サンプルのいずれか）。サンプルの要件は以下のとおりである：

- 技術的に不可能であり医学専門家と協議されている場合を除き、直近の全身性の抗癌剤治療後に採取した最近（3 カ月以内）の腫瘍生検の提供を必須とする（採取及び処理手順については、6.6.1項及び治験依頼者から提供される手順書を参照）。生検が予定される腫瘍

病変は、疾患の評価のための指標病変として使用してはならない
かつ

- 解析に十分な量のサンプルが存在する保存用腫瘍組織ブロック（又は新たに薄切りし、染色していない 10 枚以上のスライド）を提供する（6.6.1項及び治験依頼者から提供される手順書を参照）
  治験責任医師の判断で、PD-L1 の状態を検査するために、追加の生検を実施することができる

7. 放射線照射を行ったことがなく、ベースライン時に CT 又は MRI で最大直径が 10 mm 以上の病変として正確に測定でき（短軸が 15 mm 以上でなければならないリンパ節を除く）、RECIST 1.1 ガイドラインに従った正確な反復測定に適している、測定可能病変が 1 箇所以上存在していなければならない
8. Day 1 において余命が 12 週間以上期待できる患者
9. WHO Perfomance Status が 0 又は 1
10. 閉経後状態が確認できる患者、又は閉経前の女性の場合、尿又は血清での妊娠検査が陰性である患者。12 カ月間にわたって無月経であり、閉経以外の医学的原因が認められない女性を閉経後とみなす。以下の年齢ごとの要件が適用される

- 年齢 50 歳未満の女性の場合、外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月以上にわたり無月経であり、かつ黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの濃度が各実施医療機関における閉経後濃度の範囲にある場合に閉経後であるとみなす
- 年齢 50 歳以上の女性の場合、全ての外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月以上にわたり無月経である、放射線誘発卵巣摘除状態で最後の月経から経過した期間が 1 年を超えている、化学療法誘発閉経で最後の月経からの期間が 1 年を超えている、又は避妊手術（両側卵巣摘出又は子宮全摘出）を受けている場合に閉経後であるとみなす

11. 以下の基準を満たす内臓及び骨髄の機能が適切である患者

- 絶対好中球数 $> 1.5 \times 10^9$/L（1500/mm^3）
- 血小板数 $> 100 \times 10^9$/L（100,000/mm^3）
- ヘモグロビン ≥ 9.0 g/dL（5.59 mmol/L）
- Cockcroft-Gault 式（Cockcroft and Gault 1976）又はクレアチニンクリアランス測定のための 24 時間尿採取による血清クレアチニンクリアランス > 40 mL/分：

男性：

$$\text{クレアチニンクリアランス（mL/分）} = \frac{\text{体重（kg）} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン（mg/dL）}}$$

女性：

$$\text{クレアチニンクリアランス（mL/分）} = \frac{\text{体重（kg）} \times (140 - \text{年齢})}{72 \times \text{血清クレアチニン（mg/dL）}} \times 0.85$$

- 血清ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 基準値上限（ULN）。この基準はジルベール症候群（溶血又は肝臓の病的所見が認められず、主に非抱合型の持続性又は再発性の高ビリルビン血症）の診断が確定している患者には適用しない。この場合はかかりつけの医師と相談の上で参加を認める

- 肝転移がない患者の場合：AST 及び ALT ≤ 2.5 × ULN
- 肝転移がある患者の場合：AST 又は ALT ≤ 5 × ULN

遺伝学研究試験（任意）

任意で参加する（DNA 関連の）遺伝学研究試験に組み入れる患者は、下記の基準を満たしていなければならない。

- 遺伝学試験のサンプル採取及び解析について文書による同意が得られている

患者が治験の遺伝学研究部分へ参加しない場合でも、当該患者への不利益や利益の損失はない。患者が遺伝学研究試験へ参加しない場合も、主試験の他のいずれの部分からも除外されることはない。

4.2 除外基準

患者は下記の基準のいずれにも抵触してはならない。

1. 本治験の計画及び実施に関与する患者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員）
2. 下記のいずれかに抵触する：
   - 過去に本治験で薬剤の割付けを受けた患者、又は
   - 過去に durvalumab（MEDI4736）臨床試験で投与を受けた患者
3. 過去 4 週間以内に他の治験薬の臨床試験に参加した患者
4. 観察（非介入的）臨床試験、又は介入的試験の追跡期間中である場合を除き、本治験と同時に他の臨床試験に組み入れられている患者
5. 組織学的特性が小細胞肺癌と非小細胞肺癌の混合型である患者
6. MEDI4736 の初回投与の前 4 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者。
7. MEDI4736 の初回投与の前 21 日以内に抗癌療法（化学療法、免疫療法、内分泌療法、分子標的療法、生物学的療法、腫瘍塞栓術、モノクローナル抗体）を受けた患者（TKI［例：エルロチニブ、ゲフィチニブ、クリゾチニブ］投与を受けた患者では MEDI4736 の初回投与の前 14 日以内、及びニトロソ尿素又はマイトマイシン C の投与を受けた患者では 6 週間以内）。スケジュール又は薬剤の PK 特性によりウォッシュアウト期間が不十分である場合は、治験依頼者と治験責任医師の合意に従ってより長期のウォッシュアウト期間が必要になる。
8. 現在又は MEDI4736 の初回投与の前 28 日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者。ただし、コルチコステロイド薬の鼻腔内投与及び吸入、又は生理学的用量の全身コルチコステロイド投与で prednisone 10 mg/日又は同等のコルチコステロイドを超えない場合は例外とする
9. 過去に何らかの抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の曝露を受けた患者
10. 過去の抗癌療法による CTCAE グレード 2 を上回る毒性から回復していない患者。治験薬による増悪がないことが十分に予想される不可逆的な毒性をきたした患者は、治験依頼者の医学専門家と相談の後、治験に組み入れることができる（例　難聴）
11. 過去の先行免疫療法薬の投与中にグレード 3 以上の何らかの irAE をきたしたことがあるか、グレード 1 を上回る irAE をきたして回復していない患者

12. 癌治療のために何らかの化学療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法の併用を受けている患者。注：標的病変である場合を除き、症状緩和のための孤立性病変の局所治療は許容される（例：局所の手術又は放射線療法）
13. MEDI4736 の開始の前 4 週間以内に放射線療法を受けた患者。以下の条件を満たす場合、治験薬の初回投与の 2 週間以内に症状緩和を目的とした照射野が限定的な放射線療法を受ける患者を許容する：

- 肺を照射野に含まない
- 照射を受けた病変を標的病変として使用しない

14. 本治験への参加の前 4 週間以内に治験薬投与の妨げとなる大手術を受けた患者（血管確保の留置を除く）
15. 現在又は過去 2 年間に自己免疫疾患が確認された患者。注：全身治療が不要な尋常性白斑、バセドウ病、又は乾癬（過去 2 年以内）の患者は本治験から除外しない
16. 現在又は過去に炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）が確認された患者
17. 原発性免疫不全症の既往がある患者
18. 同種臓器移植歴がある患者
19. MEDI4736 又は賦形剤に対する過敏症の既往がある患者
20. 脳転移又は脊髄圧迫をきたした患者。治験参加前 1 カ月以上にわたって無症候性で、治療され状態が安定し、ステロイド剤及び抗痙攣薬が不要な場合は除外しない。
21. 髄膜癌腫症の既往がある患者
22. Bazett 補正を使用して 3 回の心電図（ECG）から算出した心拍数補正 QT 間隔（QTc）の平均値が 470 ms 以上である患者
23. 以下の疾患を含むコントロール不良な併発疾患を有する患者（ただしこれらに限定されない）：進行中又は活動性の感染、症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈、活動性消化性潰瘍疾患又は胃炎、急性もしくは慢性 B 型肝炎や C 型肝炎のエビデンス又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）を有することが既知である患者を含む活動性出血性素因、又は治験の要件の遵守が制限されるか患者からの同意取得ができなくなる精神疾患／社会的状況
24. 臨床徴候及び症状により活動性の結核に感染していることが確定された患者
25. 治験参加の前 30 日以内又は MEDI4736 投与の 30 日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者
26. 別の原発性悪性腫瘍の既往がある患者。ただし、十分に治療された、皮膚の基底細胞又は扁平上皮癌又は子宮頚部上皮内癌、及び本治験対象の原発癌は除く：

- 根治を目的とした悪性腫瘍療法を受け、治験薬の初回投与の前 5 年以上疾患の活性が認められず、再発リスクが低い。
- 十分な治療を受けており、疾患のエビデンスのない非黒色腫皮膚癌又は悪性黒子。
- 十分な治療を受けており、疾患のエビデンスのない上皮内癌（例、子宮頚部上皮内癌）。

27. 妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性、又は妊娠可能な女性で有効な避妊法を使用していない患者。
28. 治験責任医師等の判断で、治験薬の評価又は患者の安全性や治験結果の解釈に影響すると考えられるあらゆる状態にある患者

29. 腫瘍サンプル（保存及び最新）が存在しない患者

遺伝学研究試験（任意）

任意の（DNA 関連）遺伝学研究試験に参加する患者は、下記の基準のいずれにも抵触してはならない。

- 過去に同種骨髄移植を受けた患者
- 遺伝学サンプル採取の 120 日以内に白血球除去を行っていない全血輸血を受けた患者

誤って登録された患者の治験の中止方法を5.3項に示す。

4.3 病勢進行中の投与及び再投与に関する基準

急激な腫瘍増悪又は緊急の医学的介入を要する症候性悪化（例：中枢神経系転移、腫瘍圧迫による呼吸不全、脊髄圧迫）が認められた患者は、MEDI4736 の投与継続に不適格である。

最初の 12 カ月間の MEDI4736 投与を完了し、完了時に CR、PR 又は SD が認められた全ての患者については、患者に RECIST 1.1 に基づく客観的な進行（確定の有無を問わない）が認められるかどうかに基づいて追跡期間中の再投与の機会を提供する。

病勢進行中も投与を受ける全ての患者、又は 12 カ月時点で病勢コントロール（すなわち CR、PR 又は SD）が達成された患者で、追跡期間中に PD のエビデンスが確認され投与を再開した患者について、治験責任医師等は、投与継続又は投与再開が患者にその後ベネフィットをもたらさないと予想されることを示す重大、容認不可能又は不可逆的な毒性が認められないことを確認すること。最初の 12 カ月間の投与期間中に進行した患者への再投与は認められない。また、治験責任医師等は患者が以下の選択基準を満たしていることを確認すること（対応する 4.1 項の選択基準を記載）：

- 患者から再投与に関する文書による同意が得られていること（選択基準 1）。この再投与に関する同意文書には、PD のエビデンスが認められて以降の投与又は追跡期間中の進行時の再投与は標準的治療ではないこと、及び本患者集団では、治験実施国内で承認された治療又は他の臨床治験のいずれであれ代替治療オプションを使用できることを明記する。
- 血清クレアチニンクリアランス（CL）は、Cockcroft-Gault 式に基づき（又は治験実施計画書の選択基準 11 の式に定義された 24 時間採尿による）>40 mL/分、かつ AST/ALT 基準を満たしていること。

下記のいずれかの除外基準に抵触する患者には再投与しないこと：

- 観察（非介入的）臨床試験、又は介入的試験の追跡期間中である場合を除き、本治験と同時に他の臨床試験に組み入れられている患者（除外基準 4）
- 現在又は MEDI4736 の再投与開始前 28 日以内に免疫抑制剤投与を受けた患者。ただし、コルチコステロイド薬の鼻腔内投与及び吸入、又は生理学的用量の全身コルチコステロイド投与で prednisone 10 mg/日又は同等のコルチコステロイドを超えない場合は例外とする（除外基準 8）
- 過去の抗癌療法による CTCAE グレード 2 を上回る毒性から回復していない患者。治験薬による増悪がないことが十分に予想される不可逆的な毒性をきたした患者は、治験依頼者の医学専門家と相談の後、再投与できる（例：難聴）（除外基準 10）

- 過去の先行免疫療法薬の投与中にグレード 3 以上の何らかの irAE をきたしたことがあるか、グレード 1 を上回る irAE をきたして回復していない患者（除外基準 11）
- 癌治療のために何らかの化学療法、免疫療法、生物学的療法又はホルモン療法の併用を現在受けている患者、又は治験薬中止後一時的に受けていた患者。注：標的病変である場合を除き、症状緩和のための孤立性病変の局所治療は許容される（例：局所的な手術又は放射線療法）（除外基準 12）
- 再投与への参加前 4 週間以内に治験薬投与の妨げとなる大手術を受けた患者（血管確保の留置を除く）（除外基準 14）
- 現在又は過去 2 年間に自己免疫疾患が確認された患者（全身治療が不要な尋常性白斑、バセドウ病、又は乾癬［過去 2 年以内］の患者は除外しない）（除外基準 15）
- 現在又は過去に炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）が確認された患者（除外基準 16）
- 原発性免疫不全症の既往がある患者（除外基準 17）
- 同種臓器移植歴がある患者（除外基準 18）
- MEDI4736 又は賦形剤に対する過敏症の既往がある患者（除外基準 19）
- 脳転移又は脊髄圧迫をきたした患者。再投与前 1 カ月以上にわたって無症候性で、治療され状態が安定し、ステロイド剤及び抗痙攣薬が不要な場合は除外しない（除外基準 20）
- 髄膜癌腫症の既往がある患者（除外基準 21）
- Bazett 補正を使用して 3 回の心電図（ECG）から算出した心拍数補正 QT 間隔（QTc）の平均値が 470 ms 以上である患者（除外基準 22）
- 以下の疾患を含むコントロール不良の併発疾患を有する患者（ただしこれらに限定されない）：進行中又は活動性の感染、症候性うっ血性心不全、コントロール不良の高血圧、不安定狭心症、不整脈、活動性消化性潰瘍疾患又は胃炎、急性もしくは慢性 B 型肝炎や C 型肝炎のエビデンス又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）を有することが既知である患者を含む活動性出血性素因、又は治験の要件の遵守が制限されるか患者からの同意取得ができなくなる精神疾患／社会的状況（除外基準 23）
- 臨床徴候及び症状により確定された活動性の結核に感染している患者（除外基準 24）
- 再投与への参加前 30 日以内又は MEDI4736 再投与の 30 日以内に弱毒化生ワクチンの接種を受けた患者（除外基準 25）
- 妊娠中又は授乳中の女性、又は生殖能を有する男性もしくは妊娠可能な女性で有効な避妊法を使用していない患者（除外基準 27）
- 治験責任医師等の判断で、治験薬の評価又は患者の安全性や治験結果の解釈に影響すると考えられるあらゆる状態にある患者（除外基準 28）

5. 治験の実施

5.1 患者の規制事項

1. 妊娠可能な女性で、避妊手術をしていない男性パートナーと性的活動状態にある場合は、2 種類の有効な避妊方法をスクリーニング時から使用しなければならず、また治験薬の最終投与から 90 日後まで同様の予防措置を継続して実施することに同意しなければならない。これ以降の避妊の取り止めについては、かかりつけの医師と相談すること。一時的な禁欲、リズム法及び膣外射精法は、避妊法として許容されない。
   - 妊娠可能な女性とは、避妊手術（両側卵管結紮、両側卵巣摘出術、又は子宮全摘出術）を受けていない女性、又は閉経（他に医学的な理由がなく 12 カ月間にわたって無月経であることと定義）していない女性と定義する。
   - 患者は表 4に示す許容できる 2 種類の有効な避妊方法を使用しなければならない。
2. 妊娠可能な女性パートナーと性的活動状態にある避妊手術をしていない男性患者は、Day 1 から治験薬の最終投与の 90 日後まで、許容される 2 種類の有効な避妊方法を使用しなければならない（表 4参照）。

表 4　有効な避妊方法（2 種類の方法を併用しなければならない）

バリア法	子宮内避妊具法（IUD）	ホルモン法
男性のコンドームと殺精子剤の併用	銅付加 IUD	インプラント（日本では未承認）
子宮頚管キャップと殺精子剤（日本では未承認）の併用	プロゲステロン放出 IUDa	ホルモン注射
ペッサリーと殺精子剤（日本では未承認）の併用	レボノルゲストレル放出子宮内器具（例：Mirena®）[a]	経口避妊薬 ミニピル（日本では未承認） 避妊パッチ（日本では未承認）

a　ホルモン法とも考えられる。

3. 患者は本治験への参加中に献血してはならない。
4. ベースライン時に存在していた骨転移部位は、骨痛が臨床的な病勢進行の指標であると治験責任医師等が考えないことを条件に、治験期間中に疼痛緩和のための放射線療法を受けることができる。その後も骨痛があり第 2 クールの放射線療法を考慮する場合には、患者への治験薬投与の中止が必要か否かについて、クインタイルズ社の医学専門家と協議を行うこととする。他のあらゆる部位の放射線療法の必要性についてクインタイルズ社の医学専門家と協議し、それぞれの場合に応じて決定を下す。

併用薬に関する規制事項は5.6項で述べる。

5.2 患者の組入れ

プレスクリーニングの際に、治験責任医師又は適切な訓練を受けた分担者が以下を実施する。

1. 治験に関するあらゆる手順・検査を実施する前に、候補となる患者から文書により同意（主試験）を得る。
2. 患者に「E」で始まる 7 桁の固有の登録コード（E コード）を割り当てる。登録コードは識別コードとして各患者に割り当てる。本コードは電話を使った音声応答による登録システム（IVRS）／Web を使った応答による登録システム（IWRS）から入手する（コードは ECCNNXXX と表され、CC は国別コード、NN は実施医療機関番号、XXX は当該実施医療機関での患者登録コードを表す）。実施医療機関ごとの登録コードは 001 から始まる昇順の数となる（例：実施医療機関 01 での患者への E コード割当ては、E0101001、E0101002 等となる）。
3. 患者の適格性を暫定的に決定する（治験責任医師等による判定）。
4. プレスクリーニングでの PD-L1 の状態を評価するため患者の腫瘍サンプルを送付する。

   (ア) スクリーニングの際に、治験責任医師又は適切な訓練を受けた分担者が以下を実施する。
5. 患者の適格性を正式に決定する（4.1項及び4.2項を参照）。

   (ア) 患者が適格と確認された場合、Day 1（ベースライン）にて、治験責任医師等又は適切な訓練を受けた分担者が以下を実施する。
6. IVRS/IWRS に接続し、投与キット割付けを行う。

患者は登録されても投与を受けないことがある。患者に投与を行わない場合には、IVRS/IWRS に接続してシステム内で当該患者を終了の扱いにすること。

IVRS/IWRS を使用して薬剤供給の追跡を行う。

患者が治験を中止した場合は当該患者の登録コードを再使用してはならず、また当該患者を再度治験に登録してはならない。

患者を確実に適切なコホートに割り付けるために、本治験に参加する全ての患者の *EGFR TK* 変異又は *ALK* 変異状態が既知でなければならない。コホート 2 への組入れが完了次第、コホート 3 の組入れを開始する。

本治験は、PD-L1 陽性患者少なくとも 188 例を組み入れ（コホート 1 と 2 のそれぞれに PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者 94 例）、さらにコホート 3 には PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる患者 94 例以上を組み入れるようデザインされている。しかしながら、投与に際して PD-L1 状態判定の時間的なずれにより、いずれのコホートでも患者の組入れ数が多くなる。

有効な検査結果が得られていない *EGFR* TK 変異又は *ALK* 変異状態が不明の適格な患者は、*EGFR/ALK* 野生型コホートに組み入れる。

治験開始時に IVRS/IWRS が使用できない場合が考えられる。その場合は手作業での対応が必要になる。

5.3 患者の組入れ又は治験薬の投与開始に誤りがあった場合の手順

本治験の選択基準を満たさない患者又は除外基準に抵触する患者の組入れ及び治験薬の投与はできない。この規定に例外は認められない。

選択基準や除外基準を満たさない患者が誤って登録された場合、又は間違って投与が開始された場合、又は患者が治験開始後に治験の参加基準を満たさなくなった場合には、患者の安全と福祉、及び当該患者への治験薬の投与を継続するか中止するかについて、クインタイルズ社の医学専門家及び治験責任医師等で協議しなければならない。

クインタイルズ社の医学専門家は、これらの協議内容を確実に適切な文書に記録すること。合意に達しない場合は当該患者への治験薬投与を中止し、可能ならば5.8.1項に従って追跡調査を開始すること。

5.4 盲検化及び開鍵の手順

該当せず。本治験は非盲検試験である。

5.5 投与方法

5.5.1 治験薬の特性

5.5.1.1 MEDI4736

MEDI4736 は凍結乾燥製剤として、治験依頼者の治験薬供給担当部門から実施医療機関に供給される。

治験薬名	剤型及び含量	製造元
MEDI4736	凍結乾燥製剤として MEDI4736 を 200 mg 含有する。注射用水 4.0 mL で再溶解して得られる液は、50 mg/mL MEDI4736、26 mM ヒスチジン／ヒスチジン塩酸塩、275 mM トレハロース（二水和物）、0.02%（W/V）ポリソルベート 80 を含有する pH 6.0 の液である。	AstraZeneca/MedImmune

5.5.1.2 MEDI4736 製剤の調製

治験薬の各投与分は、治験責任医師等又は実施医療機関が指定する治験薬管理者が無菌操作で調製しなければならない。実施医療機関は市販の注射用水及び 0.9%（W/V）生理食塩液を準備する。MEDI4736 の再溶解開始から投与されるまでの所要時間は、室温で 4 時間以内、2ºC～8ºC（36ºF～46ºF）で 24 時間以内とする。使用中保存時間が上記限度を超える場合には、治験薬の新たな投与用量を新たなバイアルから調製しなければならない。MEDI4736 には保存剤は含まれておらず、未使用分は廃棄しなければならない。

治験薬の再溶解

MEDI4736 は使用前に再溶解する必要がある。再溶解は各バイアルに 4.0 mL の滅菌注射用水を泡立ちを抑えるためにバイアルの壁面に沿って静かに加える。5 分間又は完全に溶解するまでバイアルを静かに回転又は旋回する。バイアルを振り混ぜたり激しく攪拌したりしない。再溶解後、室温で MEDI4736 溶液が透明になるまで 5 分間以上、静置する。MEDI4736 溶液は透明もしくは若干の乳白色で、上層に薄い泡の層がある場合がある。

輸液バッグでの MEDI4736 投与の調製

用量 10 mg/kg の MEDI4736 を最終濃度 1～20 mg/mL で含有する 0.9%（W/V）生理食塩液が入った 250 mL の輸液バッグを用いて投与する。投与は 0.2 μm 又は 0.22 μm のインラインフィルターを備えた静脈内投与セットから行う。

被験者の体重変動が 10%以上の場合を除き、調製に使用する MEDI4736 溶液量の計算には被験者のベースライン時の体重を使用する。実施医療機関の標準に従って、ベースライン時の体重の代わりに、投与日の体重を投与量の計算に用いることができる。調製に使用する MEDI4736 溶液（mL）と同量の 0.9%（W/V）生理食塩液を輸液バッグから取り除く。調製に使用する MEDI4736 溶液（mL）を輸液バッグに加えてゆっくりと倒置させて撹拌し、均一に混合する。

MEDI4736 とポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、又はポリオレフィン共重合体との間に不適合は認められていない。

調製に使用する MEDI4736 溶液量の算出

調製に使用する MEDI4736 溶液量は、以下のとおりに算出する。

10 mg/kg × 被験者患者の体重（kg）÷ MEDI4736 溶液の濃度（表示値：50 mg/mL）

例：体重 80 kg の被験者に 10 mg/kg で投与を行う場合には、16 mL［10 mg/kg × 80 kg ÷ 50 mg/mL］の MEDI4736 溶液を 0.9%（w/v）生理食塩液が入った輸液バッグで希釈する。最初に輸液バッグから 16 mL の生理食塩液を抜き取り、次に 16 mL の MEDI4736 溶液をバックに加える。輸液バックはゆっくりと倒置させて撹拌し、均一に混合し、希釈した MEDI4736 を上述のとおりに投与する。

5.5.2 用法・用量

本治験に登録した患者に対し、静脈内への輸注によって 10 mg/kg を Q2W（±3 日間）で投与する。MEDI4736 投与は適格性の確認後の Day 1 に開始し、Q2W スケジュールで最長 12 カ月間にわたって投与を継続する（表 1参照）。MEDI4736 の最終投与は Week 50 の来院時とする。PD が確定された場合（患者に治療によるベネフィットがあると治験責任医師が判断する場合を除く）、代替癌治療を開始する場合、許容できない毒性が認められた場合、同意が撤回された場合、又はその他の理由により投与を中止する場合には、12 カ月未満で投与を中止することとする。

病勢進行は確認する必要があり、最初に進行と評価されてから進行が確定されるまでは MEDI4736 投与を継続する。

進行が確定されなかった場合には、患者への治験薬投与及び投与下での評価を継続すること。

12 カ月間の MEDI4736 投与終了時まで病勢コントロール（すなわち、CR、PR 又は SD）が達成及び維持されている患者は、追跡期間へ移行する（表 2）。12 カ月間の投与を終了した後に PD のエビデンスが認められた場合には、初めの 12 カ月の投与期間中と同一の投与ガイドライン

に従って投与を再開し、最長 12 カ月間は患者への MEDI4736 投与を継続することができる（表1）。患者が投与を再開できるのは 1 回のみである。したがって最長で 2 期の各 12 カ月の投与期間が認められる。

初めの 12 カ月の投与期間の任意の時点に毒性により投与を中止した患者は、投与を再開し 12 カ月の投与期間を完了することができる。

初めの 12 カ月の投与期間又は MEDI4736 投与再開後の 12 カ月間中に PD が確定され MEDI4736 投与を継続できなくなった患者は、追跡期間に移行し、表 3に示す評価を行う。

PD が確定されても、治験責任医師等の判断で MEDI4736 投与を継続する患者は、最長 12 カ月間投与を受けることができる（腫瘍評価を含めて表 1の評価に従う）。

治験薬投与への奏効（PR 又は CR）が認められた後に PD が確定された場合、治験薬の投与を中止すること。

5.5.2.1 MEDI4736 の投与

MEDI4736 の調製を行った後に（5.5.1.2項参照）、0.2 µm 又は 0.22 µm のインラインフィルターを用いて輸液バッグの全内容物を約 60 分間（±5 分間）の静脈内輸注によって投与する。輸液バッグの内容物を全て投与した後に、使用する輸注セットのプライミング量に等しい量の生理食塩液で静注ラインのフラッシングを行うか、実施医療機関の規準に従って輸注を完了させて確実に規定の投与量を完全に投与する。静注ラインのフラッシングを行わなかった場合にはその旨を文書に記録する。生理食塩液（0.9%［W/V］塩化ナトリウム注射液）以外の他の静注用薬剤や輸液等の液体との適合性は不明であるため、他の液体や薬剤を投与している静注ラインから MEDI4736 液を投与してはならない。MEDI4736 投与の日付、開始時間、中断、及び完了時間を原資料に記録すること。

5.5.2.2 投与のモニタリング

6.4.8.1項で規定する時点に投与中及び投与後に患者のモニタリングを行い、バイタルサインを評価する。

グレード 2 以下の infusion-related reaction が現れた際は、投与速度を 50%減速する、又は回復するまで投与を中断（最長 4 時間まで）し、その後、初回投与速度の 50%まで戻して再開することができる。抗ヒスタミン又はアセトアミノフェン等が適切に投与されたにもかかわらず、4 時間の投与中断後にグレード 2 の毒性が持続して認められる場合、治験薬の投与を中止すること。4 時間の投与中断後にグレード 1 に低減した場合は、患者のリスクが増加しない場合に限り投与を再開してもよい。Infusion-related reaction がグレード 3 以上の場合は、MEDI4736 の投与を中止する。

抗体医薬品においては、投与時にアレルギー反応が起きる可能性がある。急性アナフィラキシー反応を適切に治療する薬剤及び医療機器は直ちに使用できるようにする必要があり、実施医療機関スタッフはアナフィラキシーの判別及び対処について熟知していなければならない。実施医療機関は必要時には即座に集中治療を行うことができる緊急対応体制や設備を備えなければならない。

5.5.3 毒性の管理

毒性の管理については従うべき指針を添付資料 G の MEDI4736 毒性管理計画に記載する。これらのガイドラインは、治験責任医師等による毒性管理のための臨床判断の参考となるよう、治験依頼者が作成した。これらのガイドラインは、治験責任医師等によって治験薬／治験治療と因果関係ありと判断された有害事象に適用される。

1. それぞれの毒性に最大の支持治療を行う（必要な場合には、毒性の原因であると疑われる薬剤の投与中断を含む）
2. 支持治療で症状が速やかに回復した場合には、適切な支持治療の継続とともに、同一用量で MEDI4736 の投与を継続することを考慮すること。医学的に適切な場合には、MEDI4736 の投与量を変更できる（下記参照）。
3. 全ての投与量の変更は文書に記録して、明確な理由及び実施方法を付記すること。

加えて、MEDI4736 投与を完全に中止するべき特定の状況が存在する（5.8項及び添付資料 G を参照）。

MEDI4736 の初回投与後は、添付資料 G に示すとおり、認められた毒性に基づいてその後の MEDI4736 投与を変更できる。全ての毒性は CTCAE バージョン 4.03 に従ってグレード評価を行う。用量減量は認められない。

MEDI4736 に起因するものではないことが明らかな有害事象（偶発的事象等）又は臨床的に重要でないと考えられる臨床検査値異常の場合には、投与量の変更は不要である。尋常性白斑の併発の場合は、有害事象のグレードにかかわらず投与を継続できる。

［注：表 5 は添付資料 G に移動させた］

5.5.3.1 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象（AESI）とは、治験薬を理解するために科学的及び医学的関心がもたれる有害事象であり、場合によっては注意深いモニタリングと治験責任医師等から治験依頼者への速やかな連絡を要するものである。AESI には重篤又は非重篤な有害事象が含まれる。AESI の速やかな報告によって、これらの事象の特性の検討及び本治験薬との関連性を理解するための調査を、事象と並行して行うことができる。

これらの特に注目すべき有害事象の評価及び治療に関するより具体的なガイドラインの詳細を添付資料 G に記載する。これらのガイドラインは、治験責任医師等による毒性管理のための臨床判断の参考となるよう、治験依頼者が作成した。

MEDI4736 の特に注目すべき有害事象

MEDI4736 の特に注目すべき有害事象として予測されるのは、炎症又は免疫介在性機序に伴う事象があり（ただしこれらに限定されない）、場合によってはより頻回のモニタリング及び／又は介入（ステロイド、免疫抑制剤及び／又はホルモン補充療法等）を必要とする。これらの AESI については、MEDI4736 単独療法及び併用療法を用いた臨床試験において、注意深くモニタリングされている。免疫に関連した有害事象（irAE）とは、薬物曝露と関連し、免疫介在性の作用機序と一致する、他に明確な原因がない有害事象と定義する。irAE の診断時には、必要に応じて血清学的、免疫学的及び組織学的（生検）データを用いること。irAE の腫瘍性、感染性、代謝性、毒性又は他の原因を除外するために、適切な努力を講じること。

有害事象が irAE に該当するか疑問がある場合、治験責任医師等は治験依頼者の医学専門家に速やかに連絡を取ること。

MEDI4736 投与下で観察された AESI には、下記のものがある（ただしこれらに限定されない）：

- 大腸炎
- 肺臓炎
- ALT/AST 増加／肝炎／肝毒性
- ニューロパチー／神経筋毒性（脳炎、末梢性運動及び感覚ニューロパチー、ギラン・バレー症候群及び重症筋無力症の事象）
- 内分泌障害（下垂体炎、副腎機能不全及び甲状腺機能亢進症／甲状腺機能低下症の事象）
- 皮膚炎
- 腎炎
- 膵炎（又は膵炎が示唆される検査値 - 血清リパーゼ増加、血清アミラーゼ増加）

これらのリスク（例えば、主症状）に関する追加情報については、最新の MEDI4736 治験薬概要書に記載する。

5.5.4 治験依頼者から提供されるその他の薬剤

本治験ではその他の治験薬は不要である。

5.5.5 治験薬のラベル

詳細については、「治験薬の溶解方法その他の取扱方法を説明した文書」を参照する。

ラベルには以下の情報を記載する。

- 治験依頼者名（アストラゼネカ社）
- 治験薬の剤型、投与経路及び投与単位の量
- 保存条件
- 治験コード
- 登録コード
- 使用時における指示
- 該当する場合は治験責任医師名
  （ラベルにあらかじめ印刷するか、治験薬交付時に追記する）
- 使用期間、例えば有効期限
- ロット番号
- 薬剤番号
- 治験用
- 子供の手が届かないところに保管すること

ラベルは剥ぎ取り式ではない、多言語による冊子形式で提供する。IVRS 使用前に登録された被験者については、各被験者の被験者記録に MEDI4736 投与に関する情報を記録する。

5.5.6 治験薬の保存

全ての治験薬は適切な保存条件で安全な場所に保管する。治験薬の交付は薬剤師又は代理の有資格者のみが行うことができる。適切な保存条件は、「治験薬の溶解方法その他の取扱方法を説明した文書」に記載されている。

5.6 治験期間中の併用療法及び治験期間終了後の治療

下記一覧の「除外対象」として示されている薬剤を除き、適切な予防的使用又は支持療法用に必要と考えられる薬物又は治療の併用は（例：アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミン）、治験責任医師等の判断で実施することができる。

- あらゆる研究段階の抗癌療法
- あらゆる化学療法、放射線療法、免疫療法、生物製剤、又はホルモン療法の併用による癌治療。癌に関連しない状態へのホルモンの併用（例：糖尿病でのインスリン及びホルモン補充療法）は許容される。注：標的病変である場合を除き、症状緩和のための孤立性病変の局所治療は認める（例：局所的な手術又は放射線療法）。
- 10 mg/日を上回る用量の prednisone 又は同等の全身コルチコステロイド、メトトレキサート、アザチオプリン、及び腫瘍壊死因子α阻害薬等の免疫抑制剤。ただし、これらに限定されない。治験薬と関連性のある有害事象を管理するために患者に免疫抑制剤を使用すること、及び造影剤アレルギーのある患者に免疫抑制剤を使用することは認められる。この他コルチコステロイドの吸入又は鼻腔内投与は認められる。
- MEDI4736 投与の 30 日以内の弱毒化生ワクチンの接種。インフルエンザワクチン等の不活化ウイルスは認められる。

患者の安全と福祉のために必要と考えられるその他の薬物治療は、治験責任医師等の判断で実施してもよい。その場合は、eCRF の該当欄に記録すること。

5.7 投薬の遵守状況

実施医療機関側は交付した薬剤を照合することで投薬の遵守状況を保証する。

全ての治験薬（被験薬を含む）の投与状況を必ず eCRF の該当欄に記録しなければならない。治験責任医師又は薬剤部は、投与した全ての治験薬の記録を保管しなければならない。治験モニター（Clinical Research Associate；CRA）はこれらの記録を確認し、治験実施計画書に規定される投与スケジュールの遵守状況を確認する。

治験実施計画書に規定される用量を上回る MEDI4736 の使用は、過量投与とみなす。過量投与の場合の手順は13.2項を参照すること。

5.7.1 治験薬の管理

実施医療機関と治験依頼者との契約が締結されるまでは、治験薬を実施医療機関に交付してはならない。治験薬管理者は、治験薬が実施医療機関へ交付されてから未使用の治験薬が治験依頼者に返却されるまで、治験薬を適切に管理する。詳細については、治験依頼者から実施医療機関に提供される「治験薬の管理に関する手順書」及び「治験薬の溶解方法その他の取扱方法を説明

した文書」を参照する。治験責任医師等は、全ての未使用の治験薬を被験者が返却したことを確認する。

5.8 治験薬の中止

以下の状況に該当する場合、患者の治験薬投与を中止しなければならない：

- 患者が自発的に中止を申し出た場合。患者はその後の治療に不利益を被ることなく自由意思で治験参加をいつでも中止できる。
- 治験責任医師等又は治験依頼者の判断で、それ以上の投与が禁忌となる有害事象が認められた場合。
- 治験責任医師等又は治験依頼者の判断で、患者の治験の取り止めが必要である治験実施計画書の著しい不遵守があると判断した場合（例：来院予定の遵守を拒否した場合）。
- 患者が治験への組入れ時に除外基準の 1 項目以上に抵触していたことが明らかになり、治験薬の投与継続が安全上のリスクになると考えられる場合。
- 5.5.3項に規定する中止基準に該当する何らかの有害事象が認められた場合。
- グレード 3 以上の MEDI4736 と関連性がある有害事象が認められた場合。ただし、5.5.3項に規定する中止基準に該当しない毒性は例外とする。
- グレード 3 以上の infusion-related reaction が認められた場合。
- 他の治験薬を含む代替抗癌療法を開始した場合。
- PD が確定され、患者に MEDI4736 投与によるベネフィットがないと治験責任医師等が判断する場合。
- 治験薬投与への奏効（PR 又は CR）が認められた後に PD が確定された場合。
- 患者が妊娠した場合、又は妊娠する意思がある場合。

患者への治験薬投与を中止する場合の、来院スケジュール、データ収集及び手順は、治験終了まで治験実施計画書に従って継続すること。患者がこれに同意しない場合には、患者の同意が得られ、各地域のデータ個人情報保護法／実施基準に従っている場合は、代替として定期的な電話連絡や治験終了時の連絡等の他の追跡調査を準備すること。5.8.1項を参照すること。

PGx サンプル及び生体サンプル採取の同意撤回については7.5項に示す。

5.8.1 治験薬の中止手順

理由にかかわらず（同意の撤回、有害事象による中止、その他）以後の治験薬投与を完全に中止する患者は、治験治療の完全な中止として識別する。

患者が治験薬の投与を中止する場合、治験責任医師等は必ず中止の理由と有害事象の有無を確認し、可能な限り当該患者を診察、評価する。有害事象が認められた場合は、追跡調査を実施する（6.4.3項及び6.4.4項参照）。また全ての治験薬を患者から回収する。

患者が治験参加への同意を撤回する場合は、5.9項を参照すること。

MEDI4736 投与中止後の評価

患者が同意を撤回した場合、又は患者が追跡不能の場合、又は患者が別の治験に登録された場合を除き、治験薬投与を完全に中止した患者はそのまま治験への参加を継続し、治験実施計画書に規定されたあらゆる血液サンプルの採取を含めて、表 2又は表 3の治験スケジュールに従って追跡調査を行う。全ての患者の生存状況を追跡する。実施医療機関に再来院して評価を受けることを拒否した患者に対しては、代替として治験実施計画書の規定に従い電話による追跡調査が勧められる（表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。ただし、有害事象により治験への参加を中止する患者は、治験実施計画書に規定された全ての来院に参加する必要があり、予定通りに全ての評価を実施する。

中止時にグレード 3 又は 4 の臨床検査値が認められた全ての患者は、基礎疾患によってこれらの値が改善しないと考えられる場合を除いては、当該臨床検査値がグレード 1 又は 2 に改善するまで更なる検査を実施し、検査結果を適切な eCRF に記録しなければならない。

中止時に継続中であった全ての治験薬と関連性のある毒性及び重篤な有害事象は、基礎疾患によって当該状態が回復しないと治験責任医師等が考える場合を除いては、回復するまで追跡しなければならない。

MEDI4736 の最終投与から 90 日後までに新たに発現した全ての有害事象は、eCRF に記録して適宜重篤な有害事象として報告しなければならない。

12 カ月間の投与後に病勢コントロールが達成されている患者又は PD の確定以外の理由で MEDI4736 投与を中止した患者には、客観的腫瘍評価を継続して実施する（表 2参照）。治験薬の投与を中止した患者（PD の確定による中止又は治験の完全な中止）は、追跡調査期間が完了するまで、治験薬又は治験手順と関連する重篤な有害事象の情報を入手しなければならない。

PD が確定された場合、表 3に従って生存状況について長期的な追跡情報を収集すること（PD の確定により治験への参加を中止した患者）（情報の収集は、患者や患者の家族との電話連絡、又は患者のかかりつけの医師との連絡によって行う）。ただし、例外として PD が確定されたものの治験責任医師等の判断で MEDI4736 投与を継続する患者は、最長 12 カ月間の投与を受けることができ、MEDI4736 投与を中止するまで、腫瘍評価を含めて表 1に従って評価を行う。

追跡期間中に患者が受けた後続治療を患者及びかかりつけの医師の両者に尋ねる（表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。

5.9 治験参加への同意の撤回

患者は以下の状況で治験への参加を中止する。

- 患者が自発的に中止を申し出た場合。患者はその後の治療に不利益を被ることなく自由意思で治験参加をいつでも中止できる。
- 治験責任医師等又は治験依頼者の判断で、患者の治験の取り止めが必要である治験実施計画書の著しい不遵守があると判断した場合（例：来院予定の遵守を拒否した場合）。
- 患者が追跡不能となった場合。

- 患者が妊娠した場合、又は妊娠する意思がある場合。

患者は治験参加（治験薬投与及び治験の検査・評価）への同意をいつでも撤回することができる。同意の撤回によって今後の治療に影響が及ぶことはない。治験責任医師等は、同意を撤回した患者に対して必ず撤回の理由及び有害事象の有無を尋ね、可能な限り当該患者への診察及び検査を実施する。また、有害事象の追跡調査を行う（6.4.3項及び6.4.4項参照）。患者は質問票及び全ての治験薬を返却する。

同意を撤回した患者は、以降の治験薬投与や治験上の観察を受けることはない。患者が以下のいずれの同意を撤回するかを具体的に尋ねる。

- 以降の追跡調査（例：生存確認の電話連絡）を含め、以後の治験への参加。
- 治験で得られたデータの使用に対する同意の撤回。
- あらゆるサンプルの使用に対する同意の撤回（7.5項を参照）。

患者が安全に治験への参加を中止するために、追加検査又は用量漸減を勧める場合がある。また代替として治験実施計画書に規定される電話による追跡調査を勧める（表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。患者が生存確認の追跡調査（電話連絡）を含めて以後の治験への参加の同意撤回を希望する場合には、その旨を原資料及び治験データベースに明確に記載すること。

治験終了時までに患者との連絡が確立されておらず、その時点で患者の状況を決定する情報が不十分である場合のみ、患者を追跡不能とみなす。

注：治験への参加継続（電話連絡も含む）を拒否する患者は、「追跡不能」ではなく「同意撤回」と記録すること。治験責任医師等は、本治験期間を通して追跡不能となった患者との連絡を再び確立するために実施した手段を記録すること。追跡不能となった患者との連絡が再び確立された場合、当該患者を追跡不能とみなしてはならず、治験実施計画書に従ってあらゆる評価を再開すること。

同意の撤回があった場合、患者の補充は行わない。

予定される治験終了時に、公的に利用できる情報に基づいて患者の生存状況（すなわち、患者の生死）を調査する。

6. 測定・評価項目データの収集

スクリーニング及び投与期間の評価スケジュールを表 1に示す。MEDI4736 の投与を完了し、病勢コントロールが達成された患者（PD が確定されるまで）、及び PD は確定されなかったが毒性が原因で MEDI4736 の投与を中止した患者の追跡期間中の治験手順のスケジュールを表 2に示す。PD が確定したため MEDI4736 の投与を中止した患者の追跡期間中の治験スケジュールを表 3に示す。

6.1 データの記録

インターネットを経由したデータ収集システムを使用してデータ収集及びクエリ処理を行う。治験責任医師等は、治験実施計画書に規定された観察、検査及び評価に関するデータを、治験依頼者から提供された eCRF に記録する。

治験責任医師等は、eCRF 記載ガイドラインに従って、データ及びクエリの回答が正確であること、記録漏れがないこと、判読できること、また、期限内にデータが記録され、クエリが回答されていることを確認する。治験責任医師等は、完成した eCRF に署名する。完成した eCRF の写しを 1 部、実施医療機関で保管する。

治験責任医師等は、本治験実施計画書で規定された観察、検査及び評価に関するデータを、治験依頼者から提供された eCRF に記録する。CRF には記録の手引きが記載されており、治験責任医師等はこれに従ってデータを記録する。この手引きは治験データを CRF に記録する際のガイダンスであり、誤って記録したデータの修正方法も含まれる。

6.2 組入れ及び追跡調査時のデータ収集

6.2.1 組入れ

MEDI4736 の初回投与前 42 日以内に以下の評価及び手順を実施する（表 1）。評価の詳細は下記を参照すること。

- 同意文書への署名取得及び患者識別番号の付与
- 選択・除外基準の暫定的な確認（治験責任医師等による判定）
- 年齢、性別、人種及び喫煙・飲酒歴等の人口統計学的データ
- NSCLC の治療歴に関する詳細
- 技術的に不可能であり医学専門家と協議されている場合を除き、直近の全身性の抗癌剤治療後に採取した最近（3 カ月以内）の腫瘍生検の提供を必須とする（採取及び処理手順については、6.6.1項及び治験依頼者から提供される手順書を参照）生検が予定される腫瘍病変は、疾患の評価のための指標病変として使用してはならない
  かつ
- 解析に十分な量のサンプルが存在する保存用腫瘍組織ブロック（又は新たに薄切りし、染色していない 10 枚以上のスライド）を提供する（6.6.1項及び治験依頼者から提供される手順書を参照）

MEDI4736 の初回投与前 28 日以内に以下の評価及び手順を実施する（表 1）。評価の詳細は下記を参照すること。

- 選択・除外基準の正式な確認
- 病歴及び手術歴
- 緩和的放射線治療の詳細
- 現時点で進行中のものも含めたあらゆる病状を評価するための身体所見
- 体重及びバイタルサイン：体温、呼吸数、脈拍、収縮期血圧及び拡張期血圧、並びに酸素飽和度

- 同意取得以降の有害事象の記録
- 併用薬
- WHO Performance Status
- 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査
- 凝固試験：プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）及び国際標準比（INR）
- 各地域の実施基準に従って B 型肝炎及び C 型肝炎検査
- HIV-1 抗体
- 甲状腺機能検査：トリヨードサイロニン（T3、遊離型［可能であれば］）、総サイロキシン（T4［又は遊離型 T4］）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）
- 女性患者で臨床上必要とされる場合は妊娠検査（尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン［hCG］又は血清βhCG）
- 12 誘導 ECG の記録
- バイオマーカーの解析のための血液サンプル（血中可溶性因子、メッセンジャーリボ核酸（RNA）／マイクロ RNA 及び可溶性 PD-L1 等；6.6項を参照）。
- PGx（DNA）解析用サンプル（任意）。
- 疾患評価のための CT/MRI による胸部及び腹部（肝臓及び副腎を含む）腫瘍評価用スキャン（添付資料 F を参照）

治験責任医師／治験分担医師は本治験実施計画書に従って、治験スケジュール・手順を厳守し、検査・観察を行う。

6.2.2 追跡調査

患者が投与中止の基準に該当した場合、MEDI4736 の投与を中止する。5.8項を参照すること。追跡期間中に実施する評価の詳細を表 2（病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合）及び表 3（PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合）に示す。

重篤／非重篤にかかわらず投与中止時に継続していた有害事象又は追跡期間中に発現した有害事象は（6.4.3項及び6.4.4項に従い）追跡調査しなければならない。臨床上又は治験責任医師等の判断により必要とされる場合には、回復するまで適切な安全性評価及び／又は更なる検査を繰り返す。なお、患者が有する基礎疾患のため回復が見込めないと治験責任医師等が判断する場合はこの限りではない。追跡不能となった患者については、その旨を eCRF に記載する。

6.2.2.1 生存に関する追跡調査

生存状況に関する評価は、（RECIST v1.1 の基準に従い）病勢進行が客観的に確定されてから、表 2（病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合）及び表 3（PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合）に従って実施する。

生存情報は、患者、患者の家族への電話連絡、又は患者のかかりつけの医師に連絡して収集してもよい。

これに加え、各コホートへの最終患者組入れから 12 カ月後に OS の DCO を行うが、その 1 週間以内に患者と連絡を取り、生存に関するデータを全て収集する。

OS 解析の時点で治験参加中の患者、（治験への参加を）撤回した患者、及び追跡不能となった患者の現状に関する情報は、実施医療機関のスタッフが患者情報や院内記録の確認、患者のかかりつけの医師への連絡、及び公的な死亡届の確認により収集する。患者が自主的に個人データの処理について同意を撤回している場合、各地域の該当する法律下で可能である場合は、実施医療機関のスタッフが公的資料から患者の生存に関する情報（すなわち、患者の生死）を収集することができる。

6.3 有効性

6.3.1 RECIST 1.1 基準を用いた評価方法

RECIST 1.1 の基準を用いて ORR、DoR、DCR、TTR 及び PFS を算出することにより投与に対する患者の反応を評価する。測定可能病変、測定不能病変、標的病変及び非標的病変に関する RECIST 1.1 ガイドライン並びに腫瘍縮小効果の客観的基準（CR、PR、SD 又は PD）を添付資料 F に示す。

ベースライン時に使用した胸部及び腹部（肝臓と副腎を含む）の CT/MRI スキャンによる腫瘍組織量の評価方法は、その後の各追跡評価時にも使用する。

MEDI4736 の投与開始前 28 日以内で、可能な限り治験薬の投与開始に近い日にベースライン評価を実施する。全患者の有効性の評価は、（投与中止理由又は中止後の治療内容に関わらず）RECIST 1.1 が定義する客観的病勢進行が確定されるまで、最初の 48 週間は 8 週毎（MEDI4736 の初回投与日を基準に定める；表 1）、その後は 12 週毎に、RECIST 1.1 で定義された客観的な病勢進行が確定するまで（投与中止、又はその後の治療の理由を問わず）実施する。予定外の評価を実施して、患者に進行が認められない場合は、以降の評価は予定された各来院時に実施するよう最大限の努力を払うこと。

客観的な進行が確定していない状態で毒性を理由に MEDI4736 の投与を中止した患者については、48 週間は 8 週毎（MEDI4736 の初回投与日を基準とする）、その後、客観的な病勢進行が確定するまで 12 週毎に客観的な腫瘍評価を継続する。

病勢進行は確認される必要があり、確定診断のための画像検査は、臨床的に著しい悪化が認められない状態で、PD が最初に認められた来院から 4 週目以降とし、可能な限り次回の予定来院時に行うことが望ましい。最初に病勢進行と評価されてから進行確定までの間は MEDI4736 の投与を継続する。病勢進行中も投与を受ける全ての患者及び 12 カ月時点で病勢コントロールが達成された（すなわち、CR、PR 又は SD）が追跡期間中に PD のエビデンス（RECIST 1.1 に基づく；確定の有無を問わない）が確認され治験薬投与を再開した患者について、治験責任医師等は、投与継続又は投与再開が患者にその後ベネフィットをもたらさないと予想されることを示す重大、容認不可能又は不可逆的な毒性が認められないことを確認すること。治験薬投与の継続又は再開への同意を再取得することを含めて、患者は引き続き、本治験実施計画書の4.3項に規定する選択基準を満たしており除外基準にも抵触していないことを確認しなければならない。急激な腫瘍進行又は緊急の医学的処置を要する臨床症状悪化（例：中枢神経系転移、腫瘍性圧迫による呼吸不全、脊髄圧迫）が認められた患者は、治験薬の投与継続には不適格である。

下記に該当した場合、進行が確定したと考える。

- 連続する 2 回の来院において、標的病変の合計直径の最小値と比較して 20%以上増加している（5 mm の絶対増加による）
- 及び／又は非標的病変又は新たな病変に PD が最初に認められた時点と比較し、PD を確定する時点で非標的病変又は新たな病変に著しい進行（悪化）が認められる
- 及び／又は新たな病変が最初に認められた時点に比べ、PD を確定する時点で明らかに新たな病変が増えている

臨床症状の著しい増悪がない場合、治験責任医師等は病勢進行が確定するまで治験薬の投与を継続する。

病勢進行が確定されない場合、患者への治験薬投与及び投与に関する評価を継続する。

病勢進行以前に患者が投与を中止した（及び／又は癌の後治療を受けた）場合、病勢進行が客観的に確定されるまで当該患者の追跡調査を続ける。

客観的腫瘍縮小効果の評価は、RECIST 1.1 の奏効に関する基準である CR、PR、SD 及び PD に基づいて行う。標的病変の病勢進行については、腫瘍量が最小であった時点（すなわち、治験中に記録された合計直径の最小値）との比較により判定する。病勢進行がない場合には、投与前に測定した腫瘍のベースライン値との比較により腫瘍縮小効果（CR、PR）及び SD を判定する。

客観的腫瘍縮小効果（CR 又は PR）は予定された次の来院時に確定することが望ましく、最初に縮小効果が観察されてから 4 週間後以降に行う。

病勢進行か否か治験責任医師等が判断できない場合、特に非標的病変での反応や新たな病変の発現がある場合には、次回の予定される評価まで又は臨床上必要であればそれよりも短い期間投与を続けて、患者の病状を再評価することが望ましい。画像撮影を繰り返した結果進行が確定された場合は、最初の画像撮影日を病勢進行の日付とする。

非標的疾患の「明らかな進行」とは、標的疾患に SD 又は PR がみられていても非標的疾患が全般的に悪化しており、総腫瘍量の増加から投与を中止すべきと判断される場合である。1 カ所以上の非標的病変の大きさが少し「増加」した場合は、明らかな進行とはみなさない。

病勢進行が確定したら、引き続き治験スケジュール（表 3）の記載に従って 2 カ月毎に患者の生存追跡調査を実施する。ただし例外として、PD が確定したが（治験依頼者との協議後に）治験責任医師等の判断により MEDI4736 の投与を継続する患者は最長 12 カ月間の投与を受けることができ、治験薬投与終了まで 8 週間毎に（表 1に従い初回投与日を基準とする）画像検査を受ける。

治験薬投与への奏効（PR 又は CR）が認められた後に PD が確定された場合、治験薬の投与を中止すること。

PD が確定し MEDI4736 の投与を中止した患者は、患者が新たな治療を開始するまで各地域の通常の手順に従って画像検査を実施し、独立中央判定に提出する（この画像評価は任意である、表 3を参照）。

12 カ月間の MEDI4736 投与期間終了まで病勢コントロール（すなわち CR、PR 又は SD）を達成し維持した患者は、追跡期間中に PD のエビデンスが認められた場合 MEDI4736 の投与を再開してもよい。投与を再開する場合、患者は MEDI4736 の投与中止後、介入的な癌治療を受けていてはならない。MEDI4736 の投与を再開する患者は、投与再開 28 日以内に腫瘍のベースライン

評価を行い、更に投与終了まで 8 週間毎に（投与再開日を基準とする）画像検査を実施する（再投与は最長 12 カ月間）。

可能な限り評価スケジュールに従うことが重要である。治験スケジュール（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］、表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）及び添付資料 F を参照すること。

6.3.2 画像の中央読影

病勢進行確定のための改変 RECIST 1.1 及び irRC（Wolchok et al 2009、Nishino et al 2013）による腫瘍評価で用いた全ての画像について、独立中央判定での検討を実施する（判読方法は12.2.1項参照）。予定外の来院時の画像を含めた全ての画像評価を継続的に収集し、治験依頼者が指定した医薬品開発業務委託機関に送付して中央で判読を行う。この独立した検討結果が治験責任医師等に伝えられることはなく、治験責任医師等が実施した RECIST による評価の結果のみに基づいて患者を管理する。

6.4 安全性

治験に関与する実施医療機関のスタッフは本項の内容を熟知する必要があり、治験責任医師等はこれを確認しなければならない。

6.4.1 有害事象の定義

有害事象とは、医薬品（治験薬を含む）との因果関係に関わらず、当該医薬品の投与中及び投与後に生じた好ましくない医療上の事象、又は投与前からの症状・徴候の悪化を指す。なお、好ましくない医療上の事象とは、症状（例：悪心、胸痛）、徴候（例：頻脈、肝腫大）又は検査（例：臨床検査値、ECG）における異常値を指す。治験薬の投与に関わらず、治験期間中に生じた当該事象を有害事象として扱い、観察期間又はウォッシュアウト期間に生じた事象を含む。

有害事象とは、重篤度に関わらず好ましくない全ての事象のことをいう。

生物製剤へ病原体の混入が疑われる場合は、上記の情報（感染症による事象を含む）を収集する。治験中の疾患及び関連症状･所見の悪化は、悪化が予測される限り有害事象とはみなさない。

6.4.2 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、治験薬の投与に関わらず治験期間中（すなわち、観察期間、投与期間、ウォッシュアウト期間、追跡調査期間を含む）に生じた有害事象で、下記の基準のいずれかに該当するものとする。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、すなわち日常生活に支障をきたす程度の機能不全

- 先天異常を来すもの
- 患者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至らぬように医学的処置を必要とするような重大な医学的事象

重篤な有害事象の定義については、詳細は本治験実施計画書の添付資料 B を参照する。

6.4.3 有害事象の記録

有害事象の収集期間

有害事象は同意取得後から投与期間中、追跡期間（治験薬の最終投与後 90 日間）まで収集する。

重篤な有害事象は、同意取得後から投与期間中、追跡期間（治験薬の最終投与後 90 日間）まで記録する。

患者が病勢進行以外の理由により投与を中止し、RECIST による腫瘍の評価を継続している場合、PD が確定して RECIST による評価を終了するまで、治験薬又は治験手順に関連する重篤な有害事象のデータを収集しなければならない。

スクリーニング脱落について（すなわち、治験薬の投与を受けない患者）、同意書に署名した時点から患者が試験を中止するまでの期間の SAE を収集する。必須の治験手順に関連した SAE は報告する必要がある。

消失していない有害事象の追跡調査

治験期間中、各患者の全ての有害事象及び重篤な有害事象を積極的に追跡調査する。治験中止／完了後に有害事象が継続していても、全ての事象の結果が得られるよう最大限の努力を払う。

患者の最終来院時に消失していない有害事象がある場合は、それ以降の情報は eCRF には記録しないが、医学的に必要である限り治験責任医師等が追跡調査を実施する。なお、治験依頼者の判断で、これらの有害事象又は重篤な有害事象の追加情報を求める場合がある。

治験後の有害事象

患者が治験参加を完全に中止した場合、90 日間の安全性追跡調査以降に、本治験に参加していた患者に生じた新たな有害事象又は重篤な有害事象について、治験責任医師等が積極的に報告する義務はない。しかし、患者が治験参加を完全に中止した後に死亡を含む重篤な有害事象が発現したことを治験責任医師等が知り、治験薬との因果関係が否定できない可能性があると考える場合、治験責任医師等は治験依頼者の医薬品安全性部門又はその担当者に通知する。

評価項目

各有害事象について以下の情報を収集し eCRF に記録する。

- 有害事象名（逐語的）
- 有害事象発現日時及び消失日時
- 報告された最大 CTCAE グレード
- グレード 3 以上の事象に対する CTC グレードの変更
- 有害事象の重篤・非重篤
- 治験責任医師等が判定する治験薬との因果関係（「あり」又は「なし」）

- 治験薬に関連して講じた措置
- 有害事象に対する治療薬投与
- 転帰

重篤な有害事象については、更に以下の情報を収集する。

- 有害事象が重篤となった日
- 治験責任医師等が重篤な有害事象の発現を知った日
- 重篤と判断した理由
- 入院日
- 退院日
- 推定される死亡理由
- 死亡日
- 剖検の有無
- 治験手順との因果関係の評価
- その他の治療薬との因果関係の評価
- 有害事象の詳細

なお、重篤な有害事象と重度の有害事象を区別する。重症度とは症状・徴候の程度を示し、重篤とは、6.4.2項に定義した基準に合致したか否かである。重症度が「重度」である有害事象が必ずしも重篤とは限らない。例えば、数時間続いた悪心は、重度の悪心といえるかもしれないが、6.4.2項に定義した基準に合致しない限りは重篤な有害事象とはならない場合がある。一方、障害の程度が低い脳卒中発作の場合、軽度の発作と判定されるかもしれないが重篤な有害事象に分類される場合がある。

因果関係の判定

治験責任医師等は治験薬と有害事象との因果関係を判定し、「有害事象が治験薬によるものかもしれないという合理的な可能性があると考えますか？」という質問に対して「はい」又は「いいえ」のいずれかを明示しなければならない。

重篤な有害事象の場合、他の治療及び治験の手順との因果関係も判定する。重篤な有害事象が治験の手順と関連すると考えられる場合は、因果関係は「あり」とする。

因果関係の判定基準については、本治験実施計画書の添付資料 B を参照する。

治験手順との関連

治験責任医師等は、重篤な有害事象報告書式に有害事象と治験手順との因果関係の評価を記載しなければならない。これには治験薬非投与下に発現した重篤な有害事象（すなわち、治験薬投与前に発現した重篤な有害事象）及び治験薬投与下で発現した重篤な有害事象が含まれる。治験期間中に必要な手順又は介入を行った結果（採血等）、治験実施計画書に関連する重篤な有害事象が発現する可能性もある。治験責任医師等は、下記のガイドラインに従って重篤な有害事象と治験実施計画書との因果関係を評価する。

- 治験実施計画書との関連性あり：治験実施計画書に規定された手順・介入により有害事象が発現しており、患者の医療記録に他の病因が示されていない。
- 治験実施計画書との関連なし：事象の発現が、治験実施計画書に規定された治験手順・介入以外の病因に関連する場合（患者の医療記録に他の病因が必ず記載されていること）。

臨床症状や所見に基づく有害事象

患者が自発的に報告した有害事象、治験スタッフによる自由回答形式の質問（「前回の来院／質問調査以降に何らかの健康上の問題がありましたか」）に対して報告された有害事象、又は観察により判明した有害事象は収集して、全て eCRF に記録する。有害事象名は、徴候及び症状よりも、（可能な限り）診断名とする方が望ましい。なお、診断名が明らかであるが、通常当該診断名に伴わない臨床症状や所見が認められる場合、当該診断名と各症状、所見を別々に記録する。

検査に基づく有害事象

治験実施計画書に規定した臨床検査値の結果及びバイタルサインの結果は、CSR に要約して記載される。治験実施計画書に規定した臨床検査値、バイタルサインのベースラインからの悪化は、それらが重篤な有害事象の基準を満たす場合、又は治験薬の投与中止に至る場合のみ有害事象として報告する。治験責任医師等の対処又は介入を要する検査所見（ECG 所見を含む）の異常又は正常な生理学的な変動を超える変化であると治験責任医師等が判断する所見も、有害事象として報告する。

臨床検査値及びバイタルサインの悪化が臨床的徴候及び症状を伴っている場合は、その徴候及び症状を有害事象として報告し、関連する臨床検査結果・バイタルサインは追加情報として扱う。治験責任医師等は検査用語ではなく可能な限り診断名（例：低ヘモグロビン値ではなく貧血）を用いて報告する。治験実施計画書で規定されていない検査項目に臨床的に重要な悪化が認められ、臨床的徴候又は症状を伴わない場合は、当該臨床検査値の悪化を有害事象として報告する。

投与中断に至るグレード 3 又はグレード 4 の無症候性のアミラーゼ又はリパーゼ増加（添付資料 G の毒性ガイドラインを参照）は、有害事象として報告する。

明らかに病勢進行に起因する臨床検査値の悪化は、有害事象又は重篤な有害事象としないこと。

ベースライン時と比べ、診察時に新たな又は悪化した臨床的に重要な異常所見が認められた場合は有害事象として報告する。

注： ULN の 3 倍以上への AST 値又は ALT 値の上昇、あるいは ULN の 2 倍以上への総ビリルビン値の上昇は、重篤な有害事象として報告が必要な場合がある。評価の結果、Hy's Law の基準に適合した場合、又は肝機能検査のいずれかのパラメータが重篤な有害事象の基準のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象として報告する。Hy's Law の疑い及び Hy's Law の基準に適合するためには、トランスアミナーゼの増加が総ビリルビンの増加に先行して発現するか、又は総ビリルビンの増加と同時（すなわち、同日）に発現していること。ただし、トランスアミナーゼ及び総ビリルビンの増加が起きる期間に規定はない。

病勢進行

病勢進行とは、治験の評価対象である疾患に起因する患者の状態の悪化であり、対象疾患の重症度の悪化及び／又は症状の悪化などである。治験対象の原発癌の新たな転移巣の発現又は既存転移巣の増悪は、病勢進行であり、有害事象とはしない。すなわち、明らかに病勢進行に起因する事象は本治験の有害事象とはしないこと。

新たな癌の発現

新たな癌の発現は、重篤な有害事象とみなす。新たな原発癌とは、治験薬投与の主な理由となっておらず、患者の治験組入れ以降に特定されたものである。

死亡

治験期間中又は治験実施計画書に規定された治験薬最終投与後の追跡期間中の死亡については以下のように報告する。

- 病勢進行による死亡が明らかな場合、治験モニターの次回訪問時に報告し、eCRF に入力するが、重篤な有害事象とはしない。
- 対象疾患の PD が死亡の原因ではない（又は原因かどうか明らかではない）場合、死亡原因となった有害事象を重篤な有害事象として 24 時間以内に治験モニターに報告する。報告の際には、該当する場合は PD に関するコメントを付記し、死亡の主原因と副次的原因に関するコメントを記載する。
- 死亡原因が不明の場合は、必ず重篤な有害事象として報告する。死亡原因の特定に剖検が有用と思われ、剖検を実施した場合は、既定の報告期限内に治験依頼者の薬剤安全性部門又はその代理人に結果の写しを 1 部送付する。

Hy's Law の基準（FDA ガイドライン、2009）

- 薬剤は肝細胞損傷を引き起こす。これは一般的に ALT 又は AST の 3 × ULN 以上の増加が（肝毒性のない）対照薬又はプラセボよりも高率で発生することによって示される。
- このようなアミノトランスフェラーゼ増加を示す患者のうち、多くの場合アミノトランスフェラーゼは 3 × ULN を大きく上回り、1 例以上の患者が 2 × ULN を上回る血清総ビリルビンの増加も示すが、胆汁うっ滞の初期所見（血清アルカリホスファターゼ増加）は認められない。
- A 型、B 型又は C 型ウイルス性肝炎や、先行疾患として既存の肝疾患又は急性肝疾患、又は認められた損傷を引き起こすことのできる他の薬剤等、アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンが共に増加している説明となるその他の理由は認められない。
- 肝機能異常を発現した患者の管理ガイドラインを添付資料 G に示す。

6.4.4 重篤な有害事象の報告

治験薬又は治験の手順との因果関係に関わらず、全ての重篤な有害事象を報告する。また、全ての重篤な有害事象をeCRFに記録する。

重篤な有害事象が本治験実施中に発現した場合、治験責任医師等又は他の治験協力者は直ちに、遅くとも情報を入手した時点から24 時間以内に治験依頼者の担当者（クインタイルズ社）に報告する。

治験依頼者の担当者（クインタイルズ社）は治験責任医師等と協力し、死に至る有害事象及び生命を脅かす有害事象については、全ての必要情報が必ず入手日から 1 暦日以内に、その他の重篤な有害事象については入手日から5暦日以内に治験依頼者の海外安全性データエントリーサイトに届くようにする。

死に至る有害事象及び生命を脅かす有害事象で、重要な又は関連する情報が欠けている場合は、積極的な追跡調査を直ちに実施する。既に報告された重篤な有害事象に関する追跡情報を入手した場合、治験責任医師等又は治験協力者は直ちに、遅くとも情報を入手した時点から24 時間以内に治験依頼者の担当者に報告する。

治験責任医師等又は実施医療機関の担当者は、関連するeCRFモジュール及びその他の関連資料（ECG、検査結果、剖検報告書等）をクインタイルズ社にFaxで送信する。

詳細は、本治験の安全性データの取扱い計画を参照すること。

その後は、治験責任医師等又は実施医療機関の担当者は、治験依頼者の担当者の指示を仰ぐ。

予測可能性及び記載／未記載の定義については、MEDI4736のIBを参照する。

6.4.5 臨床検査項目

血液生化学的検査、血液学的検査の血液サンプル、尿検査用の尿サンプル、、甲状腺機能検査、アミラーゼ及びリパーゼ評価用の血液サンプルを治験スケジュールに従って採取する（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コントロールが達成された患者又はPDは確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PDの確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。詳細は治験依頼者から提供される手順書を参照すること。

測定する臨床検査項目を表 5、表 6、及び表 7に示す。

表 5 血液学的検査

活性化部分トロンボプラスチン時間 [a]	平均赤血球ヘモグロビン濃度
好塩基球	平均赤血球容積
好酸球	単球
ヘマトクリット	好中球
ヘモグロビン	血小板数
国際標準比 [a]	赤血球数
リンパ球	白血球数
平均赤血球ヘモグロビン量	

a 活性化部分トロンボプラスチン時間及び国際標準比はスクリーニング時及び臨床上必要とされた場合に検査する。

血液学的検査（必要であれば絶対数）は各来院時及び臨床上必要とされた場合に実施する。

表 6 血液生化学的検査（血清又は血漿）

アルブミン	ブドウ糖
アルカリホスファターゼ [a]	乳酸脱水素酵素
アラニン・アミノトランスフェラーゼ [a]	リパーゼ [c]
アミラーゼ [c]	マグネシウム [c]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [a]	カリウム
~~重炭酸塩~~	ナトリウム
カルシウム	総ビリルビン [a]
クロライド	総蛋白
クレアチニン（クレアチニンクリアランス）[c]	尿素又は血中尿素窒素、各地域の手順による
グルタミルトランスフェラーゼ [b]	尿酸 [c]

a アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの検査は同時に実施・評価する。

b スクリーニング時、Day 1、及び臨床的に必要な場合にγ-グルタミルトランスフェラーゼの検査を実施する。

c スクリーニング時及びその後 4 週毎（すなわち、投与来院 1 回おき）にアミラーゼ、リパーゼ、クレアチニンクリアランス、マグネシウム及び尿酸の検査を実施する。

血液生化学的検査は、各来院時及び臨床上必要とされた場合に実施する。

注：ULNの3倍以上のAST値又はALT値の上昇、あるいはULNの2倍以上の総ビリルビン値の上昇については、添付資料E「アミノトランスフェラーゼの増加及び総ビリルビンの増加が認められた場合（Hy's Law）の手順」を参照する。評価の結果、Hy's Lawの基準に適合した場合、又は肝機能検査のいずれかのパラメータが重篤な有害事象の基準のいずれかに該当する場合、重篤な有害事象として報告する。MEDI4736の最終投与時に上記のAST値、ALT値又はビリルビン値（ULNの1.5倍以上）を示した患者は、MEDI4736の投与を完全に中止してから30日後（±7日間）に肝機能生化学プロファイル（AST、ALT、ビリルビン及びアルカリホスファターゼ）を検査する。

表 7　　尿検査 [a]

ビリルビン	pH
潜血	蛋白
ブドウ糖	比重
ケトン体	色及び外観

a　治験責任医師等が検査の実施を臨床的に必要と判断した場合、白血球の検査には顕微鏡を適宜使用し、赤血球は高倍率視野で検査する。

スクリーニング時、Day 1、4 週毎の MEDI4736 投与時及び臨床的に必要な場合に尿検査を実施する。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は、実施医療機関の検査室で実施する。臨床上必要であれば追加検査を行う。

臨床的に重要な検査値の異常については、臨床上必要であれば再度検査してeCRFに記録する。検査値の異常を有害事象として報告すべきか否かは、6.4.3項を参照すること。

治験薬投与終了又は中止時に共通毒性基準（CTC）のグレード3又は4に該当する検査値を示した全ての患者について、基礎疾患が原因で検査値が回復する可能性が低い場合を除き、検査値がCTCのグレード1又は2に戻るまで更に検査をする。

採血量については7.1項を参照すること。

6.4.6　　診察所見

各項目の測定時点については、治験スケジュールを参照する（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。

診察は次の項目について行う（臨床上必要であれば）：全身状態、呼吸器、心血管、腹部、皮膚、頭頸部（耳、目、鼻及び咽喉を含む）、リンパ節、甲状腺、筋骨格（脊髄及び四肢を含む）、外陰部・直腸及び神経系。

WHOPerformance Status を用いて、表 1、表 2及び表 3に規定された時点で以下に従って評価を行う。

0. まったく問題なく活動できる。鎮痛薬の使用を必要とせず、発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1. 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や坐業は行うことができる。鎮痛薬を使用すればグレード 0 と同じく問題なく活動できる患者も含まれる。
2. 歩行可能で、自分の身のまわりのことは全て可能だが、作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3. 限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4. まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす
5. 死亡

6.4.7 心電図

6.4.7.1 安静時 12 誘導心電図

ECG の解析は、実施医療機関において治験スケジュールに従って行う（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。注：Day 1 及び Week 16 については、投与開始前 1 時間以内、投与後 30 分以内及び投与後 3 時間（±15 分）に ECG の記録を行う。

記録した用紙は実施医療機関が管理のために使用するが、全ての ECG の電子データのコピーは中央心電図解析機関により一元的に保持され、検討後のデータは試験終了時の解析に備えて保管される。第三者機関の検討により、実施医療機関の治験責任医師等又は心臓専門医の判定が変更されることはない。ECG に関する臨床上の解釈及び患者の管理は実施医療機関が行う。

治験期間中は、同じ評価方法を実施する。

各回とも 5 分以上患者を仰臥位で休ませた後に、12 誘導 ECG を実施する。全ての 12 誘導 ECG の記録は、患者が仰臥位の状態で行う。ECG は 2～5 分の間隔をあけて 3 回測定する。心臓の有害事象が認められるなど臨床上必要であれば、ECG の追加測定を行う。治験中に予定された 12 誘導 ECG の実施日当日に、治験責任医師等が記録紙を回収して検討する。治験責任医師等は ECG の臨床評価が行われたことを記録するが、間隔データは eCRF には記録しない。

ECG の記録は 25 mm/sec で行う。全ての ECG について、臨床的に重要な異常があるか否かを治験責任医師等が評価する。臨床的に重要な異常所見がある場合は、有害事象として治験責任医師等が eCRF に記録する（6.4.3項参照）。

スクリーニング時において、Bazett の補正法による平均 QTc（$QTc = QT/\sqrt{R}$）は 470 msec 未満でなければならない。

6.4.8 バイタルサイン

各測定項目の実施時期については、治験スケジュールを参照する（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性によ

り投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。

スクリーニング時、各投与日、及び追跡調査期間の Day 30 において患者を観察し、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、体温及び酸素飽和度）を評価する。投与日の血圧、脈拍、呼吸数、体温及び酸素飽和度はすべて投与前に測定する。血圧及び脈拍は、投与中及び投与後も測定する（6.4.8.1項を参照）。

臨床実施基準に基づく治験責任医師等の判断により、又は臨床的に必要な場合、バイタルサインの評価による追加的なモニタリングを実施する。

該当する場合、有害事象／重篤な有害事象に関する eCRF においてバイタルサインの追加的な測定値を記録することができる。データ収集日時及び測定値を該当する eCRF に記録する。

6.4.8.1 血圧及び脈拍数

投与前、投与中及び投与後の以下の時点で血圧及び脈拍を測定する（60 分投与の場合）。

- 投与開始時（0 分）
- 投与中は 15 分毎（15、30、45 分）（いずれも±5 分）
- 投与終了時（60 分 ±5 分）
- 投与後 1 時間の観察：投与 30 分後及び 60 分後（投与開始から 90 分及び 120 分（±5 分））

投与時間が 60 分を超える場合も、血圧及び脈拍の測定は上記の原則に従うか、あるいは臨床的に必要な場合にはより高い頻度で実施する。

データ収集日時及び測定値を該当する eCRF に記録する。

6.4.8.2 体温、呼吸数及び酸素飽和度

投与日の体温、呼吸数及び酸素飽和度は投与前に測定する。

6.4.9 その他の安全性に関わる評価項目

妊娠可能な閉経前の女性は、表 1に規定された時点で血液（血清β-hCG）又は尿（hCG）サンプルによる妊娠検査を実施する。検査は実施医療機関の検査室で行う。結果が陽性の場合、患者は不適格として治験への参加を中止する。治験中に妊娠が疑われた場合、再度検査を行う。

スクリーニング時に実施するその他の安全性に関する検査には以下が含まれる。

- 凝固検査：プロトロンビン時間、フィブリノーゲン、APTT、INR。臨床的に必要な場合を除き、プロトロンビン時間、APTT 及び INR の検査はスクリーニング時のみに実施する。
- 各地域の実施基準に従った B 型肝炎及び C 型肝炎検査
- HIV-1 抗体
- 遊離型 T3（可能であれば）、総 T4（又は遊離型 T4）及び TSH

追加の甲状腺機能検査（TSH、遊離型 T3［可能であれば］及び総 T4［又は遊離型 T4］）の実施は、治験スケジュールを参照する（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コント

ロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。

6.5 体内動態

6.5.1 生体サンプルの採取

MEDI4736 の血清中濃度を測定するため、血液サンプル（3.5 mL）を治験スケジュールに従って採取する（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コントロールが達成され表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。

サンプルの採取、ラベル貼付、保管、輸送は、治験依頼者から提供される手順書に従って実施する。採血量については、7.1項を参照する。

6.5.2 薬物濃度の測定

MEDI4736 の血清中濃度は、バリデートされた免疫測定法を用いて測定する。

血清中 MEDI4736 濃度の測定は、バリデートされた電気化学発光測定法を用いて、治験依頼者から委託された第三者機関が実施する。血清中 MEDI4736 の定量下限（LLOQ）は 50 ng/mL である。

6.5.3 抗薬物抗体

採取したサンプル中の ADA の有無を治験スケジュールに従って評価する（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。

Meso Scale Discovery プラットフォームを用い、バリデートされた電気化学発光測定法によりサンプル中の ADA の有無を調べる。スクリーニング、確定、抗体価測定を含めた段階的解析を行う。薬物未投与確認用サンプルから統計的に定めた陽性・陰性カットオフ値を使用する。陽性が確定したサンプルについて、中和抗体活性についても評価する可能性がある。

6.6 バイオマーカー解析

治患者の選定及び探索的解析の目的のために評価が必要な腫瘍及び血液バイオマーカーについて、6.6.1項に示す。バイオマーカーの探索的評価は、追加データにより特定される場合に評価される（6.6.2項）。

MEDI4736 の投与に反応する可能性が高い患者の特定に有望であると（他の MEDI4736 試験結果から）示された一部のバイオマーカーを評価し、CSR の範囲外の探索的解析において、患者におけるバイオマーカーの状態と有効性評価項目との関連性を調べる可能性がある。

探索的なバイオマーカー研究は、CSR に含めない。結果は他の MEDI4736 試験のバイオマーカーに関するデータとともに蓄積され、既存の仮説に対する試験又は今後の試験のための新たな仮説を立てるために利用することがある。

サンプルは治験スケジュールに従って採取する（表 1［スクリーニング及び投与期間］、表 2［病勢コントロールが達成された患者又は PD は確定されていないが毒性により投与を中止した患者の追跡調査の場合］及び表 3［PD の確定により投与を中止した患者の追跡調査の場合］）。採血量は7.1項を参照する。

6.6.1 患者特定のためのバイオマーカーのデータ収集

プレスクリーニング時において、以下の 2 種類の組織の確保が必須である：

- 技術的に不可能であり治験担当医師と協議されている場合を除き、実施医療機関の通常の手順に従って実施した直近の全身抗癌治療後に採取した最近（3 カ月以内）の画像誘導下コア針（18 ゲージ以上）腫瘍生検サンプル。18 ゲージの針を使用できない場合、19 ゲージ又は 20 ゲージの針を使用可能とする。

  18 ゲージ以上の太さの針を使用する場合、患者へのコア生検は可能な場合には 4 回とするが、3 回は必ず実施する。1 回目と 3 回目のコア生検材料はホルマリンに浸漬し、治験依頼者から提供される手順書の説明に従って処理するが、2 回目と 4 回目（4 回目は可能な場合）のコア生検材料は直ちに凍結し、処理する（治験依頼者から提供される手順書を参照）。

  19 ゲージ又は 20 ゲージの針を使用する場合、患者へのコア生検は可能な場合には 5 回とするが、4 回は必ず実施する。1 回目、2 回目及び 4 回目のコア生検材料はホルマリンに浸漬し、治験依頼者から提供される手順書の説明に従って処理するが、3 回目と 5 回目（5 個目は可能な場合）のコア生検材料は直ちに凍結し、処理する（治験依頼者から提供される手順書を参照）。

  解析に十分な量のサンプルを用意する（治験依頼者から提供される手順書を参照）。ただし、不可能な場合はこの限りでない。

  臨床上診療の一部として（反応に一貫性がない又は PD 時等）追加の腫瘍生検を実施する場合、追加的な解析のために提出してもよい。

  生検が予定される腫瘍病変は、疾患の評価のための指標病変として使用してはならない。
- 解析に十分な量のサンプルが存在する保存用腫瘍組織ブロック（ホルマリン固定パラフィン包埋［FFPE］）。

  保存用腫瘍組織ブロックが提供されない場合は、治験担当医師との協議後、治験依頼者から提供される手順書を参照して新たに組織を厚さ 4 ミクロンに薄切し、染色をせず 10 枚以上のスライドを作製して、解析のために提供することが可能である。

その他の詳細については治験依頼者から提供される手順書を参照すること。

腫瘍生検材料は、治験依頼者の研究開発（R&D）部門又は治験依頼者から委託された測定機関が保存する。コア生検材料は、免疫組織化学検査、腫瘍変異解析、RNA 解析、プロテオーム解析及び免疫多様性等の評価に用いられることがある。サンプルの採取、ラベル貼付、保管、輸送は、治験依頼者から提供される手順書に従って実施する。

本治験では、PD-L1 の免疫組織化学的な状態と総腫瘍細胞膜染色数（割合）を判定するために Ventana 社の PD-L1 免疫組織化学検査法を使用する。Ventana 社の PD-L1 IHC 解析は、Ventana Medical Systems Inc.の CAP/CLIA 検査室において実施する。

6.6.2 バイオマーカー探索的研究データの収集

6.6.2.1 血中バイオマーカー

末梢血及び腫瘍コンパートメント内の免疫細胞遺伝子発現プロファイルを解析するために採取した血液（血漿）サンプルについて、有効性評価項目との関係を評価する。

血液サンプルを分析し、MEDI4736 投与と関連する蛋白質、核酸、細胞バイオマーカーについて分析する。

また、ベースライン時の免疫系の状態及び投与に対する反応に関連して、循環血中の可溶性因子を解析するための血液（血漿）サンプルを採取する。解析対象とする因子は IFN-γ、腫瘍壊死因子-α, インターロイキン（IL）-2、IL-6、IL-10、IL-8、IL-12 の有無、可溶性 PD-L1 濃度並びに腫瘍、自己又はウイルス抗原に対する抗体とするが、これらに限定されない。

6.6.2.2 腫瘍サンプル

上記以外に免疫関連又は反応関連マーカーの発現及び局在化の免疫組織化学検査の対象となるのは、CTLA-4、CD3、CD4、CD8、CD45RO、forkhead box P3、グランザイム B、OX40、PD1、切断型カスパーゼ 3 及び Ki67 であるが、これらに限定されない。また保存用試料（可能であれば生検材料）を用いた重要な変異の有無の解析の対象は、*EGFR*、*K- ras*、*N-ras*、*B-raf*、*ALK* 及び met プロトオンコジーンとするがこれらに限定されず、MEDI4736 に対する反応との関連及び相関について評価する。

6.6.2.3 薬理遺伝学研究（RNA）

全血及び腫瘍サンプルを採取して、RNA 及び／又はマイクロ RNA／メッセンジャーRNA サンプルを用意する。リボ核酸を転写物及び／又はマイクロ RNA 発現の解析に使用し、今後の解析に備えて保存する場合がある。リボ核酸の解析は、MEDI4736 に反応を示す患者サブセットの特定に利用できるかどうかを評価する目的で実施する。

6.6.3 バイオマーカーに関するデータの管理

バイオマーカーに関するデータの臨床的な重要性は不明である。治験依頼者は、法的な要求を受けない限り、患者、患者の家族、保険会社、雇用主、治験責任医師等、かかりつけの医師又はその他の第三者にはバイオマーカーの調査結果を提供しない。治験実施計画書に記載されている以外の目的で患者のサンプルを使用することはない。

本治験から作成されるいかなる報告書又は論文においても、患者個人が特定されることはない。本研究のデータ及び結果を共同研究者とともに検討して発表する場合もあるが、いかなる論文又は報告書においても患者の氏名並びに個人を特定する情報が記載されることはない。

6.7 薬理遺伝学研究

6.7.1 生体サンプルの採取

遺伝学研究（任意の DNA 関連）の詳細については添付資料 D を参照する。採血量については、7.1項を参照する。

7. 生体サンプルの取扱い手順

7.1 採血量

本治験における各患者からの総採血量は、各患者の MEDI4736 投与期間によって異なる。患者が 3 カ月間投与を受け、全て予定どおりに来院したと仮定した場合の各患者からのおおよその採血量を表 に示す。下記の採血量は目安であり、正確な採血量は（実施医療機関、臨床検査機関で）提供される試験管のサイズに左右される。

表 8　最初の 3 カ月の投与期間中の各患者からの採血量

評価項目		採血量（mL）	採血回数	総量（mL）
安全性	血液生化学的検査（血清生化学）	1.0	8	8.0
	血液学的検査	2.0	8	16.0
	肝炎／HIV	3.0	1	3.0
	甲状腺	1.0	5	5.0
	凝固検査	3.0	1	3.0
薬物動態		3.5	3	10.5
バイオマーカー	可溶性 PD-L1（標的の関与を評価する）	3.5	1	3.5
	ADA 中和抗体を含む ADA 検査（患者の血中における ADA 反応を特定する）	8.5（1 本×3.5 mL 及び 1 本×5.0 mL）	2	17.0
	血中可溶性因子用採血（血中のサイトカイン、ケモカイン、成長因子並びに腫瘍及び自己抗原に対する抗体の評価）	5.0	5	25.0
	miRNA/mRNA 解析用採血（血中の免疫細胞の遺伝子発現プロファイルの検討）	スクリーニング時 5.0 mL 他の時点 2.5 mL	5	15.0
薬理遺伝学		9.0	1	9.0
総量		47 mL	40	115.0 mL

ADA　抗薬物抗体；hCG　ヒト絨毛性ゴナドトロピン；HIV　ヒト免疫不全ウイルス；miRNA　マイクロ RNA；mRNA　メッセジャーRNA；PD-L1　Programmed death ligand 1

7.2 生体サンプルの取扱い、保存、廃棄

本治験で採取された生体サンプルは全量を使い切るか、解析後に全て廃棄する。又は、下記のとおり今後の使用に備えて保存する。

今後の研究用の生体サンプルは、本治験の最後の患者の最終来院から最長 15 年間、治験依頼者の R&D 部門又は治験依頼者から委託された測定機関で保管される。将来的に解析を行った場合、解析結果は CSR には記載せず、別途専門誌への論文投稿等で報告する。

治験依頼者は、解析後に残った生体サンプルを実施医療機関の依頼に応じて再送付するか、同意文書に規定された期間まで保管する。

7.2.1 薬物動態評価及び薬力学評価用サンプル

生物学的製剤承認申請後に、生体サンプルを少なくとも 5 年間保存する。サンプルの処理、取扱い及び輸送については、治験依頼者から提供される手順書を参照する。

7.2.2 薬理遺伝学研究用サンプル

患者の個人データの保護のため、薬理遺伝学研究用サンプルのコード化及び保存の手順は重要であることから、下記の手順を実施する。サンプルは、最後の患者の最終来院から最長 15 年間保管し、その後廃棄する。DNA は解析中に使い切る可能性がある限りある資源である。それ以上の解析が不可能となるまで、又は最長保管期間に達するまで、サンプルを保管及び使用する。

任意の（DNA）遺伝学研究の詳細については、添付資料 D を参照する。

7.3 感染性の生体サンプルのラベル貼付及び輸送方法

治験責任医師は、サンプルが治験依頼者から提供される手順書及び生物学的物質カテゴリーB の輸送規則（カテゴリーA の基準に合致しない感染性物質を含んでいる、又は含んでいると疑われるもの）に従ってラベルが貼付され、輸送が行われていることを確認する。添付資料 C「IATA6.2 ガイダンス文書」を参照する。

生体サンプルがカテゴリーA の感染性物質と確認された場合は、当該サンプルの輸送はせず、当該患者からのサンプル採取もそれ以上行わない。ただし、治験依頼者が同意し、実施医療機関において適切なラベル貼付、輸送及び包装容器の規定等が承認された場合を除く。

7.4 生体サンプルの管理

全ての生体サンプルについて採取から廃棄までの過程全体を管理する。

治験責任医師は、採取から発送又は廃棄（該当する場合）まで生体サンプルが適切に保管されていることを確認する。なお、発送した後は、生体サンプルの受渡し記録を保管する。

生体サンプルの受領者は、使用又は廃棄される、あるいは更に輸送されるまでの期間、サンプルを適切に保管する。なお、発送した後は、生体サンプルの受渡し記録を保管する。

クインタイルズ社は、社内の標準業務手順に従い、実施医療機関のモニタリング及び外部の分析機関に対する監査を実施することにより、採取から廃棄までの過程全体を管理する。

将来実施する分析のために保管する生体サンプルについては、治験依頼者の生体サンプル管理システムで全過程の管理を行う。

7.5 生体サンプルの使用についての同意撤回

患者が、提供した生体サンプルの使用について同意を撤回した場合、その生体サンプルを処分・廃棄し、その作業を記録する。既に測定／解析が行われている場合は、治験依頼者がその結果を廃棄する義務はない。

本治験で任意となっている生体サンプルの使用について同意撤回した場合は、当該患者は本治験の参加を継続してもよい。

治験責任医師は以下の点が実施されていることを確認する。

- 提供した生体サンプルの使用に関する患者の同意の撤回が、直ちに治験依頼者又はその代理人に報告されていること。
- 当該患者から採取した生体サンプルが実施医療機関に保管されている場合は、直ちに同定の上、処分・廃棄し、その旨が記録されていること。
- 生体サンプルを保管している分析機関に同意撤回が直ちに連絡されたこと、生体サンプルが処分・廃棄されたこと、その旨が記録されたこと、及び署名された文書が実施医療機関に提出されていること。
- 生体サンプルが処分・廃棄されたことが患者及び治験依頼者又はその代理人に報告されていること。

治験依頼者は、生体サンプルを保管している分析機関が同意撤回について直ちに連絡を受けていることを確認する。また、生体サンプルが処分・廃棄され、その記録が実施医療機関に提出されていることを確認する。

既に測定／解析が行われている場合、治験依頼者は規制上の理由によりその結果及び付随するデータを保持するが、その後の解析に使用することはない。

治験依頼者は、同意文書に規定された期間の終了時に、生体サンプルが提供元に返却又は廃棄されたことを確認する。

8. 倫理的配慮及び規制要件

8.1 治験の倫理的実施

本治験は、ヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン」、規制要件（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令［平成 9 年 3 月 27 日発行の厚生省令第 28 号］、同省令の一部を改正する省令及び関連する通知）、並びに治験依頼者の生命倫理及びヒト生体サンプルに関する方針に準拠した倫理原則に従って実施される。

8.2 患者の個人データの保護

説明文書及び同意文書には以下の内容を記載する。

- 治験から得られるデータはデータの取扱いに関する規制に従って機密データとしてコンピュータ上のデータベースに入力されること。
- 個人データは、データの取扱いに関する規制に従って機密データとして保管及び保護されること。
- データの照合のため、治験依頼者の担当者及び監査担当者、規制当局並びに治験審査委員会が病院又は診療所の被験者の既往歴を含む治験に関わる原資料を直接閲覧する場合があること。
- 治験依頼者によりコンピュータ処理された全てのデータは、「治験コード」及び「E コード」により特定されること。

治験依頼者は、法的な要求を受けない限り、患者、患者の家族、保険会社、雇用主、かかりつけの医師及びその他の第三者には、個人の遺伝子データを提供しない。

個人データの保護のため、遺伝子データと患者個人を特定する情報を関連づけられないよう特別な注意を払う。しかし例外的に遺伝子データと患者個人を特定する情報の両方を閲覧する場合がある。例えば、医療上の緊急事態のために、治験依頼者の医学専門家（又は担当者や代理人）又は治験責任医師等が患者個人を特定する情報を入手し、かつ遺伝子データにアクセスする場合、及び患者の診療録及び遺伝子データのファイルが物理的に別々に保管されていても、規制当局が関連するファイルへのアクセスを必要とする場合である。

バイオマーカー研究には、全てのデータ保護・機密保持の原則が適用される。

8.3 倫理審査及び規制当局による審査

説明文書及び同意文書、その他被験者に提供する説明文書を含む最終版の治験実施計画書について、治験審査委員会［IRB］の承認を受けなければならない。治験責任医師等／実施医療機関の長は、該当する IRB に、また、治験責任医師は、治験分担医師及び治験協力者にこれらの文書を確実に配布する。

IRB の意見は書面にて受け取る。実施医療機関の長は、被験者が治験に組み入れられる前に、治験審査委員会の通知に基づく指示、決定を、治験審査委員会が承認したことを証する文書と共に治験依頼者及び治験責任医師に文書で通知する。

本治験の募集手順（広告等）に関する資料は全て、IRB の承認を得なければならない。

治験実施計画書は 1 年に 1 回、IRB により治験の継続について承認を受けなければならない。また、この際には、治験責任医師は実施医療機関の長を通じて IRB に実施状況報告書を提出する。

規制要件等を満たすために説明文書及び同意文書の改訂を行う場合は、治験依頼者の承認を受けなければならない。

実施医療機関と治験依頼者との間の契約は、治験責任医師等が被験者を治験に組み入れる前に取り交わされていなければならない。治験実施計画書は 1 年に 1 回、IRB により治験の継続について承認を受けなければならない。

実施医療機関の長は、治験の期間が 1 年を越える場合には、1 年に 1 回以上、当該実施医療機関において治験を継続して行うことの適否について IRB の意見を聴かなければならない。また、この際には、治験責任医師は実施医療機関の長を通じて IRB に実施状況報告書を提出する。

規制要件に従い、被験者を治験に組み入れる前に、説明文書及び同意文書を含む最新版の治験実施計画書について規制当局の承認を得るか、又は規制当局に対して通知を行う。

これらの文書の規制当局への提出は全て治験依頼者が実施する。

治験依頼者は、規制要件に従い、規制当局、IRB、実施医療機関の長及び治験責任医師に、安全性に関する最新情報及び報告書を提供する。

実施医療機関の長は、治験依頼者から報告を受けた全ての安全性に関する情報を、文書にて IRB に報告しなければならない。

8.4 説明文書及び同意文書

プレスクリーニング時において、実施医療機関の治験責任医師は

- 治験の概要、目的、予想される利益及び不利益に関して、患者に説明文書を渡すとともに、説明文書の記載内容を十分に説明する。
- 患者には、治験への参加をいつでも取りやめることができることを説明する。
- 同意を得るまでに患者に質問する機会、提供された情報を考慮する時間を十分に与える。
- 各患者が説明文書・同意文書に日付を記入し署名していることを確認するまでは、治験に関するいかなる手順も実施してはならない。
- 患者の署名入り同意文書の原本を治験責任医師のファイルに保管する。
- 同意文書の写しを患者に渡す。
- IRB から承認を得た説明文書・同意文書に、本治験に参加する患者への報酬、並びに治験参加により被害を被った患者に対する措置について記載されていることを確認する。

なお、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、治験責任医師等は、当該情報を速やかに被験者に伝え、情報提供した旨を文書に記録し、治験参加を継続するか否かについて被験者の意思を確認する。また、説明文書及び同意文書を改訂する必要があると判断した場合は速やかに改訂し（8.5項参照）、当該情報を伝えた被験者に対しても最新の説明文書及び同意文書を用いて改めて説明し、治験への参加の継続について再度文書による同意を得る。

病勢進行中も投与を受ける全ての患者及び 12 カ月時点で病勢コントロールが達成されたが追跡期間中に PD のエビデンスがあり（確定の有無は問わない）投与を再開した患者について、治験責任医師等は、投与継続又は投与再開により患者にベネフィットがもたらされないと予想される、重大、容認不可能又は不可逆的な毒性が認められないことを確認すること。患者は引き続き、治験実施計画書の 4.3 項に規定する病勢進行中の投与及び再投与に関連する選択基準を満たしており除外基準に抵触していないこと。この同意文書には、PD のエビデンスが認められて以降の投与又は追跡期間中の進行時の再投与は標準的治療ではないこと、及び本患者集団では、治験実施国内で承認された治療又は他の臨床治験のいずれであれ代替治療オプションを使用できることを明記する。

8.5 治験実施計画書、説明文書及び同意文書の変更

治験の手順の変更は、治験責任医師と治験依頼者の両者に合意がない限り行わない。治験実施計画書を改訂する必要が生じた場合には、「治験実施計画書の改訂」を実施医療機関の長に提出し、IRB の承認を得なければならない。該当する場合は、治験実施計画書の改訂を運用する前に治験依頼者は規制当局に治験実施計画書の変更届を提出する。治験実施計画書の改訂等により、特定の実施医療機関の被験者への説明文書及び同意文書を変更する必要が生じた場合には、治験責任医師は治験依頼者及び IRB に報告する。改訂された説明文書及び同意文書については、使用前に治験依頼者及び IRB の承認を得なければならない。治験実施計画書の管理的項目を変更する場合、当該変更を IRB に提出する。また、該当する場合には、規制要件に従って承認を得る。

8.6 監査及び調査

治験依頼者の監査担当者、規制当局又は IRB が実施医療機関に対して、原資料の照合を含む監査又は調査を実施することがある。監査及び調査の目的は、治験実施計画書、8.1項に示す規制要件及び倫理原則に従って、治験関連の活動が実行され、データが記録され、解析され、正確に報告されたことを、系統的かつ独立的な立場で治験関連の記録を調査することにより確認することである。治験責任医師等は、規制当局から調査の連絡を受けた場合には直ちに治験依頼者に連絡する。

なお、本治験の全てのデータは規制当局の書面調査及び GCP 実地調査の対象となる。

9. 治験依頼者による治験の管理

9.1 治験開始前の手順

各実施医療機関における最初の患者の組入れまでに治験依頼者の担当者は実施医療機関を訪問し、以下の事項を行う。

- 実施医療機関としての適格性を確認する。
- 治験のために十分な患者数を確保できることを確認する。
- 治験実施計画書の遵守における治験責任医師等（及び治験協力者）の責務及び治験依頼者又はその担当者の責務について、治験責任医師等と協議する。これについては治験依頼者と実施医療機関の長との間で交わした合意書又は他の文書に記載する。

9.2 治験スタッフに対するトレーニング

各実施医療機関における最初の患者の組入れまでに、治験依頼者の担当者は、実施医療機関の治験スタッフと治験実施計画書等をレビュー・協議し、更に治験スタッフに本治験の手順（治験依頼者から提供される手順書に記載されているものを含む）並びに使用する IVRS 及び WBDC システムのトレーニングを行う。

治験責任医師は、治験スタッフが必要なトレーニングを受けたこと、また、本治験の実施に関する新たな情報が得られた場合には、それが治験スタッフに伝えられていることを確認する。

9.3 治験のモニタリング

治験期間中、治験依頼者の担当者は実施医療機関への定期的な連絡又は訪問により、以下の事項を行う。

- 治験責任医師等に治験に必要な情報等を提供する。
- 実施医療機関としての適格性が維持されていることを確認する。
- 実施医療機関の治験スタッフが治験実施計画書を遵守していること、データが正確かつ適時に eCRF に記録されていること、生体サンプルが治験依頼者から提供される手順書に従って取り扱われていること、及び治験薬の管理確認が実施されていることを確認する。
- 患者の原資料（eCRF のデータと診療録及びその他の治験関連記録）の直接閲覧を行い、患者からの同意取得を確認する。また、CRF のデータと照合する。
- 患者が生体サンプルの使用について同意を撤回した場合、治験実施計画書に従ってその旨が報告されたこと、生体サンプルが同定され、適切に処分・廃棄されたこと、また、その作業が記録されたこと、及びその旨が患者に報告されたことを確認する。

治験責任医師等又は治験協力者が、治験に関する情報を必要とした場合には、訪問時以外でも治験依頼者の担当者が対応する。

9.3.1 原資料

原資料とは、被験者が治験（治験の観察期間及び追跡期間、又はそのいずれかを含む）に参加したことにより得られたデータ（治験に関わる全ての検査で得られたデータ及びその他の記録）をいう。なお、CRF に記録されるデータで、原資料として取り扱うものは以下のとおり。

1. 選択基準：基準が満たされているか否かの評価
2. 除外基準：基準から逸脱していないか否かの評価
3. 患者の背景
4. 画像法検査所見
5. 併用薬：使用目的
6. 有害事象の因果関係、治験手順の因果関係、重篤性カテゴリ、重症度、及び転帰の記載
7. 治験中止の決定日及び中止理由
8. 治験責任医師又は治験分担医師のコメント

9.3.2 日本での原資料等の直接閲覧

実施医療機関の長及び治験責任医師等は、治験依頼者によるモニタリング及び監査並びに IRB 及び規制当局による調査を受け入れ、協力する。その際には治験依頼者の担当者、監査担当者、IRB 又は規制当局の求めに応じ、原資料等の全ての治験関連記録を直接閲覧に供する。

治験依頼者の担当者は、治験責任医師が CRF に署名する前に、CRF のデータが原資料と整合していることを確認し、治験責任医師が治験依頼者に提出した CRF の記録内容の正確性・完全

性を保証する。署名後の CRF の記録を治験責任医師等が変更する場合、治験依頼者の担当者は変更内容が治験責任医師の署名・日付付きで記録され、治験依頼者に提供されたことを確認する。

9.4 治験実施に関する合意

各治験実施機関の治験責任医師は、治験実施に関する治験責任医師との合意書、契約書又はそれに相当する文書の該当する合意事項を遵守する。治験実施計画書と治験責任医師との合意書間で齟齬が認められる場合は、治験の実施、被験者への治療に関しては治験実施計画書の条件を優先し、その他の全ての事項は治験責任医師との合意書の記載を優先する。

治験に関するあらゆる手順を実施する前、又は被験者を本治験に組み入れる前に、治験依頼者と治験責任医師との間で治験実施に関する合意が得られていなければならない。

9.4.1 治験関連書類の保管

(i) 治験資料ファイル　治験依頼者は、全ての治験関連文書を整理し保管するためのファイルを治験責任医師に提供する。治験責任医師は本治験に関連する資料（治験依頼者等からの連絡を含む）をこのファイルに保管する。治験依頼者の担当者はこのファイルに、必要な関連資料が保管されていることを定期的に確認する。ファイルの内容は治験依頼者の監査担当者、規制当局又は IRB による監査／調査を受ける場合がある。

(ii) 保存期間　実施医療機関（及び治験責任医師）は、ICH GCP に定められた保存すべき必須文書（診療録等の原資料、契約書、署名済み同意文書等）を保存する。保存すべき必須文書は実施医療機関にて治験終了後少なくとも 15 年間、又は法的な要求を満たす期間のいずれか長い期間、保管しなければならない。それ以降は、治験依頼者の合意を得たうえで廃棄することができる。ただし、血液サンプル等長期の保存に耐えないものはこの限りでない。上記の内容と実施医療機関との契約書との内容に不整合がある場合には、契約書が優先される。治験依頼者がこれよりも長期間の保存を必要とする場合には、保存期間及び保存方法について別途、実施医療機関と治験依頼者との間で協議する。また、治験依頼者は実施医療機関の長が保存すべき必須文書について、その保存の必要がなくなった場合には、その旨を実施医療機関の長に対して書面にて通知する。保存は、実施医療機関の長が定めた記録保存責任者が適切に行う。

9.4.2 治験実施計画書からの逸脱

治験責任医師等は、治験責任医師が治験依頼者との事前の書面による合意及び IRB の事前の審査に基づく書面による承認を得ることなく、治験実施計画書からの逸脱又は変更を行ってはならない。ただし、被験者の緊急の危険を回避するためのものであるなど医療上やむを得ないものである場合又は治験の事務的事項（例：治験依頼者の組織・体制の変更、実施医療機関の名称・診療科名の変更、実施医療機関及び治験依頼者の所在地又は電話番号の変更、治験責任医師の職名の変更、モニターの変更）のみに関する変更である場合には、この限りではない。

治験責任医師等は、治験実施計画書から逸脱した行為を理由のいかんによらず全て記録する。治験責任医師は、逸脱した行為のうち被験者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により治験実施計画書に従わなかったものについてのみ、その理由を記載した文書を作成し、直ちに治験依頼者及び実施医療機関の長に提出し、その写しを保存する。

治験責任医師等は、被験者の緊急の危険を回避するためのものである等医療上やむを得ない事情のために、治験責任医師と治験依頼者との事前の書面による合意及び IRB の事前の承認なしに治験実施計画書からの逸脱又は変更を行うことができる。その際には、治験責任医師は、逸脱又は変更の内容及び理由、並びに治験実施計画書の改訂が適切な場合には、その案を可能な限り早急に治験依頼者並びに実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して IRB に提出してその承認を得るとともに、実施医療機関の長の了承及び実施医療機関の長を経由して治験依頼者の合意を文書で得なければならない。

9.5 治験実施予定期間及び治験の終了

治験全体の終了は「治験に参加している最後の患者における最終来院」と定義する。

治験実施予定期間：

治験実施期間：2014 年 7 月～2017 年 9 月

治験手順がが ICH の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン」に従って実施されていない場合、又は患者の募集（recruitment）が迅速に進んでいない場合は、個々の実施医療機関において治験を終了する場合がある。また、本治験内又は他の MEDI4736 の治験で安全性の懸念事項が生じた場合、治験依頼者は治験全体を中止する場合がある。

治験全体の中止・中断

治験依頼者は、治験を中止するか、又は中断する場合は、治験責任医師、実施医療機関の長及び規制当局にその旨を理由と共に文書で報告する。

治験責任医師等は、被験者にその旨を速やかに通知し、適切な医療の提供及びその他必要な措置を講じ、それらを原資料に記録する。

治験終了時の手続き

実施医療機関での治験が終了した場合、治験責任医師等は実施医療機関の長に対して、その旨及びその結果の概要を当該実施医療機関の規定に基づき文書で報告する。また、実施医療機関の長は、治験責任医師から治験を終了する旨の報告を受けた時は、その旨及びその結果の概要を IRB 及び治験依頼者に文書で通知する。

各コホートに最後の患者が組み入れられてから 12 カ月後に、OS の最終解析の DCO を行う。この時点で、解析予定の最終コホートは臨床データベースに新規データを入力することができなくなる。投与を受けている患者は、治験参加を終了するか、患者にとって臨床的なベネフィットがあると治験責任医師等が考える場合には治験薬投与を継続できる。各地域の医療基準に従い、全ての患者に対し追跡調査を実施する。最終 DCO 後も投与を継続する患者については、6.4.4項（重篤な有害事象の報告）に従い、投与中止から 90 日後までは治験責任医師等が全ての重篤な有害事象についてクインタイルズ社に報告する。また6.4.3項（有害事象の記録）に従い、重篤度にかかわらず DCO 時点で発現している有害事象については、治験責任医師等が回復の見込みがないと判断するか、患者が追跡不能となった場合を除き、回復するまで追跡調査を行わなければならない。

10. データマネージメント（治験依頼者又は委託された者が実施する）

データマネージメントは、クインタイルズ社が実施する。

外部機関により収集されたデータを入手した場合、治験データと照合する。

有害事象及び病歴並びに手術歴は、最新版 ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の用語に従って分類する。薬剤は AstraZeneca Drug Dictionary に従って分類する。コード化は全てクインタイルズ社が実施する。

データの不整合や有り得ないデータ、又は欠損がある場合は、クエリを作成する。本治験のデータベースへの入力は全て監査証跡にて追跡できる。

データはData Management Planでの取り決めに従ってバリデートする。全てのデータの信頼性を確保し、正しいデータ処理を確実に行うため、データ処理の各ステージに品質管理手順を実施する。

全てのデータのコード化、バリデート、署名、及び固定が終了したら、クリーンファイルが宣言される。治療薬の割付けに関するデータを必要に応じて追加し、データベースはロックされる。

生体サンプルに関連するデータは、治験依頼者の内部又は外部の分析機関に転送される。

本治験で得られた遺伝子型に関するデータは、治験依頼者の遺伝子型試験情報管理システム（LIMS）データベース又は治験依頼者の保護された別のシステム、及び／又は治験依頼者がサンプルの解析を委託する外部の分析機関に保管される。この遺伝学的研究の結果は、主試験の CSR 内又は別の報告書として報告される。

主試験の一部又は全ての臨床データセットとこの遺伝学的研究のデータをまとめて、臨床データベースとは別の適切に保護された場所に保管される場合がある。

11. データの評価（治験依頼者又は委託された者が実施する）

治験実施計画書に規定された追加解析を含めた包括的な統計解析報告書（SAP）を作成する。

11.1 有効性に関する項目

11.1.1.1 RECIST 1.1 に基づく評価の独立中央判定

全ての放射線画像データについて、RECIST 1.1 を用いて ICR を実施する。全患者の全ての放射線画像撮影（規定以外の来院及び来院許容期間以外に撮影されたものを含む）を ICR に提出する。適切な標的病変を選択できるようにするために、過去の放射線画像データも ICR に提出する。撮影画像は 2 名の独立した読影者が RECIST 1.1 を用いてレビューし、必要な場合は見解のすり合わせを行う。各患者について、ICR は全体の来院時の奏効に関するデータ（CR、PR、SD、PD 又は評価不能）及び各時点の撮影日（すなわち、奏効又は進行が確認された／されなかった来院）を確定する。評価できないような腫瘍評価が得られた場合には、評価不能の評価を用いる

（ただし、病勢進行を示すデータがある場合には、PD として取り扱う）。全ての RECIST 評価項目は、全ての来院奏効日及び撮影日を基に判定する。

ICR のさらなる詳細は ICR の規約に記載する。

11.1.1.2 RECIST 1.1 に基づく治験責任医師の評価

予定されていたかどうかに関わらず全ての RECIST 評価用いる。また、患者が治験薬の投与をを中止又は他の抗癌剤治療を受けている場合も評価に用いる。

来院ごとに、ベースライン及び前回の評価との比較で患者の疾患の状態を評価し、RECIST1.1 評価の CR、PR、SD 又は PD をプログラムにより割り当てる。ベースラインは無作為化前 28 日以内に評価する。評価できないような腫瘍評価が得られた場合には、評価不能（NE）の評価を用いる（ただし、病勢進行を示すデータがある場合には、PD として取り扱う）。

CR、PR、SD 及び PD の定義については添付資料 F を参照のこと。

11.1.2 irRECIST 1.1 に基づく評価の独立中央判定

irRC による治療に対する反応の探索的目的を裏付けるために、全ての放射線画像データの ICR は irRECIST も用いて実施する（Nishino et al 2013）。

irRC での基準は RECIST 1.1 の公表前に作成された WHO 基準を根拠にしているため、WHO 基準と同様に二次元測定に基づいている（Wolchok et al 2009）。近年、RECIST 1.1 が固形腫瘍の疾患状態決定の代表的な基準となっている。RECIST 1.1 との整合性を高めるために、irRC は一次元測定を使用するよう修正された（irRECIST 1.1 と呼ばれる）。この修正版 irRC 2009 基準（irRECIST 1.1）は、一次元測定を用いた irRC では二次元の irRC に比べ一致性の高い奏効評価が得られ、測定のばらつきも小さいことを報告した Nishino ら（2013）の結果に基づいて提案されている。これにより RECIST 1.1 との整合性が高まり、結果をより明瞭に比較することが可能である。

irRECIST 1.1 における CR、PR、SD 及び PD の定義は中央判定の規約に記載する。

11.1.3 客観的奏効率

主要評価項目は ORR である。（中央判定を用いた RECIST 1.1 による）ORR は治験薬の投与を受けた患者の一部のうち、確認された最良総合効果が CR 又は PR であった患者の割合として定義する。中央判定においてベースライン時に測定可能病変がないと判定された患者は、中央判定に基づく ORR の解析から除外する。よって、ORR はベースライン時に中央判定にて測定可能病変を有することが確認された患者のうち最良総合効果が CR 又は PR の患者の割合として算出する。しかし、コホート 2 について、感度分析を実施し、ICR データの ORR の解析に中央判定で除外された患者も含める（すなわち、ベースライン時に実施医療機関の治験責任医師によって測定可能な病変が認められ、治験薬の投与を受けた全ての患者）。

確認された最良総合効果が CR/PR とは、ある来院時に CR/PR の評価が得られ、その来院から 4 週間以上経過した時点で、再度 CR/PR の評価が得られた場合と定義する。ただし、最初の来院から確認の来院の間に PD が確認されていないこととする。よって、病勢進行までに得られたデ

ータ、又は病勢進行前の最後の評価可能なデータを ORR の評価に用いる。病勢進行なしに治療を中止し、後治療を開始した後に効果が認められた患者は奏効例として ORR の評価に含めない。

ORR は治験責任医師による評価にも基づいて算出する。この場合、治験責任医師によりベースライン時に測定可能病変を有することが確認された患者を解析に含める。

さらに、病勢進行に対して確認を要するよう修正した上で、中央判定による腫瘍評価を用いた ORR の算出を行う。つまり病勢進行が確認されるまでに得られたデータ又は病勢進行が確認される前の最後の評価可能なデータを ORR の評価に用いる。なお、奏効は病勢進行が確認される前に認められることもある。

探索的な目的として、中央判定から得られた免疫に関する評価基準によるデータを用いて ORR も算出する。この場合、CR/PR の奏効の確認が必要である。

11.1.4 奏効期間（DoR）

（中央判定による RECIST1.1 を用いた）DoR は、初めて奏効と記録された日（その後確認が必要）から進行と記録された日又は死亡（疾患進行による死亡以外）日までの期間と定義する。奏効の終了は、RECIST1.1 による PFS の評価項目に用いる進行又は死亡（死因を問わない）日と一致する（11.1.3項参照）。

奏効開始の起点は、初めて来院時効果が PR 又は CR と判定され、その後に確定された際の判定の基になった最も遅い日と定義する。

奏効後、進行が認められない場合、DoR の算出には PFS の打ち切り日を用いる。

奏効が確定されなかった患者については DoR を算出しない。

上記の算出方法を用いて治験責任医師による腫瘍評価に基づいた奏効期間も算出する。

探索的な目的として、中央判定から得られた免疫に関する評価基準によるデータを用いて PFS も算出する。この場合、奏効及び病勢進行の確認が共に必要である。

11.1.5 病勢コントロール率（DCR）

6 カ月時点の DCR は、最初の 6 カ月時点で BoR が CR 又は PR の患者、又は治療開始後 24 週以上（-7 日も可、すなわち 161 日以上）SD であった患者の割合とする。12 カ月時点の DCR は、最初の 12 カ月時点で BoR が CR 又は PR の患者、又は治療開始後 48 週以上（-7 日も可、すなわち 329 日以上）SD であった患者の割合とする。

DCRは最初の病勢進行までに得られた中央判定による全てのRECISTデータを用いてプログラムにより算出する。

他の時点での病勢コントロール率も必要に応じて解析することがある。

病勢コントロール率は RECIST 実施医療機関の治験責任医師のデータからも算出する。

探索的な目的として、中央判定から得られた irRC によるデータを用いた DCR も算出する。この場合、病勢進行の確認が必要である。

11.1.6 奏効までの期間

奏効までの期間（RECIST 1.1 に従って独立中央判定が評価）は、初回投与日から初めて奏効と記録された日（その後確認が必要）までの期間と定義する。初めて奏効が録された日は、RECIST 1.1 に基づいた DoR の評価項目に用いる日と同一とする。

奏効が確定されなかった患者については奏効までの期間を算出しない。奏効までの期間は RECIST に基づいた実施医療機関の治験責任医師のデータについても算出する。

探索的な目的として、中央判定から得られた irRC によるデータを用いた TTR も算出する。この場合、病勢進行の確認が必要である。

11.1.7 無増悪生存（Progression free survival）

（中央判定による RECIST1.1 を用いた）PFS は患者が治験薬投与を中止又は病勢進行前に他の抗癌剤を治療している場合においても、治験薬投与開始日から病勢進行又は死亡（進行以外のすべての死因）までの期間と定義する。解析時に進行、死亡ともに認められなかった患者は、最後に RECIST 評価を行った日とその際の RECIST1.1 による評価を基に打ち切りとする。しかしながら、2 回以上腫瘍評価の来院がない状況で、病勢進行又は死亡した患者に対しては、最後に RECIST1.1 による評価を行った日で打ち切りとする。腫瘍評価がない又はベースライン時のデータがない患者について、もしベースライン時から 2 来院日以内に死亡していなければ Day 1 で打ち切りとする。

PFS は、来院日ではなく常に画像撮影／評価日に基づいて算出する。

特定の来院日に関係する RECIST1.1 による評価／画像撮影が、別の日（複数の日）に行われることがある。以下の規定を適用する：

- 進行日は、進行判定を下すきっかけとなった RECIST 評価／画像撮影の最も早い日付を基に決定する。
- PFS に関して打ち切る場合、特定の一般来院時評価に関係する RECIST 評価／画像撮影の最も遅い日付を基に打ち切りとする。

臨床的に重大な悪化が認められない場合には、病勢進行が確認されるまで MEDI4736 の治療を継続すること。

探索的な目的として、中央判定から得られた免疫に関する評価基準によるデータを用いて PFS も算出する。この場合、客観的病勢進行の確認が必要である。

11.1.8 全生存期間（OS）

OS とは、投与開始日から死亡（死因を問わない）までの期間と定義する。解析時点で生死不明の患者は、生存が確認された最終記録日に基づいて打ち切りとする。

注：生存確認は解析の最終 DCO 日の翌週に行う。患者の生存が確認された場合又は死亡日が DCO 日よりも後の場合には、DCO 日で打ち切りとする。最終 OS 解析の時点で治験参加中の患者、（治験への参加を）撤回した患者、及び「追跡不能」となった患者の現状に関する情報は、実施医療機関のスタッフが患者情報や院内記録の確認、患者のかかりつけの医師への連絡、及び公的な死亡届の確認により収集する。患者が自主的に個人データの処理について同意を撤回して

いる場合、各地域の該当する法律下で可能である場合は、実施医療機関のスタッフが公的資料から患者の生存に関する情報を収集することができる。

11.1.9　6 カ月及び 12 カ月時点の生存割合

6 カ月及び 12 カ月時点の生存割合は、OS に対する 6 カ月及び 12 カ月時点の Kaplan-Meier 推定値と定義する。

11.1.10　6 カ月及び 12 カ月時点の無増悪生存割合

6 カ月時点の無増悪生存割合（APF6）及び 12 カ月時点の無増悪生存割合（APF12）は、それぞれ無増悪生存期間に対する 6 カ月及び 12 カ月時点の Kaplan-Meier 推定値と定義する。

11.2　安全性評価項目の算出又は導出方法

11.2.1　有害事象

全ての治療サイクルから得られたデータは安全性評価のために結合して解析する。各患者について有害事象（MedDRA の基本語及び CTCAE グレード）の一覧を作成する。

MEDI4736 投与前に発現した有害事象は一覧に表示するが、有害事象の集計には含めない。

全ての有害事象の集計報告には、MEDI4736 の投与中止後 90 日間まで、又は MEDI4736 の投与中止後に後治療を開始するまで（いずれか早い方）に発現した有害事象を含める。MEDI4736 の投与中止後 90 日間に発現した有害事象数は投与中止後の後治療に起因する可能性があるため、上記により MEDI4736 に起因する有害事象のみをより正確に特定することができる。しかしながら、より長期の毒性プロファイルを評価するために、MEDI4736 の投与中止後 90 日間までに発現した有害事象を含めた有害事象（すなわち、投与中止後の後治療を考慮しない）も集計する。（MEDI4736 中止後の）後治療開始後に発現した有害事象については一覧表で注釈をつけることとする。

11.2.2　その他の重要な有害事象（OAEs）

有害事象データを評価する際、治験依頼者の医学専門家が、重篤な有害事象及び治験の中止に至った有害事象以外の有害事象について検討する。治験依頼者の安全管理部門の医学専門家と協議した上で、臨床上特に重要な有害事象を「その他の重要な有害事象（OAE）」と分類し、CSR にその旨を記載する。その他の重要な有害事象を特定するため、その他のデータ（臨床検査値、バイタルサイン、心電図等）について同様の評価を行う。

その他の重要な有害事象の例としては、血液学的検査、血液生化学的検査及びその他の臨床検査項目における著しい異常変動、何らかの処置が必要であった有害事象（既に重篤な有害事象に分類されたものを除く）、用量減量又は重要な併用療法の追加に至った事象等が挙げられる。

11.2.3 安全性評価

バイタルサイン、臨床検査値、ECG 及び身体所見における安全性の検討について、ベースライン値は治験薬投与開始前に得られた最後のデータとする。

補正カルシウムを以下の式より算出する。

補正カルシウム（mmol/L）= 全カルシウム（mmol/L）+（[40 – アルブミン (G/L)] × 0.02）

臨床検査値の集計における例数は評価可能な例数、すなわち異常を示すのに十分なデータのある患者数とする。

例えば

- CTCAE 基準にベースラインからの変化を用いる場合、評価可能な患者は投与前値と少なくとも 1 つの投与後値のある患者とする。
- CTCAE 基準にベースラインからの変化を用いない場合、1 つの投与後値のある患者を評価可能な患者とする。

バイタルサインの集計における例数は記録のある患者数とする。

11.3 薬物動態に関する項目

11.3.1 薬物動態のノンコンパートメント解析

PK 解析は、アストラゼネカ社／MedImmune 社 R&D 部門で実施する。PK の算出には実際のサンプル採取時間を使用する。MEDI4736 濃度のデータ及び要約統計量を表にする。個々の値及び平均値による血中 MEDI4736 濃度-時間プロファイルを作成する。標準のノンコンパートメント解析法を用いて PK パラメータを算出する。初回投与後及び定常状態での投与後に以下の PK パラメータを求める：ピーク濃度及びトラフ濃度（データの許す範囲内）。解析では定量下限未満のサンプルを欠損として取り扱う。

11.3.2 母集団薬物動態及び曝露-反応／安全性の解析

NSCLC 患者で非線形混合効果モデル法を使用して母集団 PK モデルを作成する。生理学的に関連する患者特性（共変量）及び疾患が PK に及ぼす影響を評価する。安全性及び有効性評価項目に対する MEDI4736 の薬物濃度及び影響の関係を評価する。これらの解析結果は別の報告書に報告する。

11.3.3 免疫原性の解析

検出可能な抗 MEDI4736 抗体を発現した患者数及び割合（%）を要約することで、免疫原性の結果を解析する。抗 MEDI4736 抗体の存在が陽性であることが確認されたサンプルについて、免疫原性の力価を報告する。PK、薬力学、有効性及び安全性に対する免疫原性の影響を評価する。

11.4 バイオマーカーに関する項目

PD-L1 発現状態（陽性、陰性）は、前述の基準に従って定義される（3.1項参照）。

11.5 薬理遺伝学研究に関する項目

遺伝的データの場合には、患者が遺伝的研究への参加に同意した日、及び患者から血液サンプルを採取した日のみを eCRF 及びデータベースに記録する。試験で得られた遺伝的データは、治験依頼者の LIMS データベース又は他の適切なシステムに保存する。本データベースはセキュリティが確保されたデータベースであり、主試験で使用するデータベースとは切り離されている。探索的な遺伝的解析のために、主試験のデータベースの一部又は全てを治験依頼者の LIMS データベース内に複製することがある。データは CSR 以外で報告する（添付資料 D を参照すること）。

12. 統計解析及び目標症例数の設定

12.1 解析対象集団の記述

治験実施計画書に規定された解析を裏付ける詳細が追加された包括的な SAP を作成する。アウトカム評価項目及び解析対象集団の概要を表 に示す。コホート 2 の解析には12.2項に詳細が記載されている更なる考察が必要である。

表 9　評価項目とその解析対象集団の要約

評価項目	解析対象集団
有効性データ	
ORR	FAS（ITT）
DoR、DCR、TTR、PFS、及び OS、6 カ月および 12 カ月時時点の生存割合、APF6、APF12	FAS（ITT）
人口統計及びその他の患者特性データ	FAS（ITT）
WHO の Performance Status	FAS（ITT）
薬物動態データ	PK
安全性データ	
曝露量	安全性
有害事象	安全性
臨床検査	安全性
バイタルサイン	安全性

APF6　6 カ月時点の無増悪生存割合；APF12 12 カ月時点の無増悪生存割合；DCR　病勢コントロール率；DoR 奏効期間；FAS 最大の解析対象集団；ITT　Intent-to-Treat；ORR　客観的奏効率；OS 全生存期間；PFS　無増悪生存期間；PK　薬物動態；TTR 奏効までの期間

12.1.1　最大の解析対象集団（FAS）

Intention-to-treat：MEDI4736 の有効性に対する解析は、ベースライン時に腫瘍評価を行い、実施医療機関の評価に基づき、測定可能病変を有することが確認でき、治験薬の投与を一度でも受けた全ての患者を含めた集団（ITT）を用いて行う。登録されたが治験薬の投与を受けなかった患者は FAS 集団には含めない。この解析対象集団は、ORR における MEDI4736 の有効性に関する主要統計解析の部分集団となる。すなわち、ベースライン時の腫瘍評価を受け、独立中央判定によって測定可能病変が認められ、治験薬の投与を受けた全ての患者を含める。

12.1.2　安全性解析対象集団

治験薬を少なくとも一度投与した全ての患者を安全性解析対象集団に含める。安全性や忍容性を評価する場合には安全性解析対象集団を用いて要約する。

12.1.3　薬物動態解析対象集団

治験実施計画書に従って一度でも MEDI4736 の投与を受け、投与後のデータが得られ、PK 解析に大きく影響を及ぼすような治験実施計画書の違反又は逸脱が認められない全ての患者を PK 解析対象集団に含める。

12.2　解析方法

原則として、全ての解析及び結果はコホート別に行う。なお、コホート 1 と 2 を統合して探索的解析を実施する。コホート 1 では *EGFR/ALK* 変異陽性の患者を組み入れる。コホート 2 と 3

では *EGFR/ALK* 野生型（すなわち、EGFR チロシンキナーゼ変異又は ALK 変異がない患者、又は EGFR チロシンキナーゼ変異又は ALK 変異の状況が不明である患者）を組み入れる。

患者が本試験に組み入れられた後、生体サンプルを用いた探索的な検査を行う予定であり、この検査には *EGFR/ALK* 変異状況の検査も含まれる可能性がある。もし *EGFR/ALK* 変異が不明の患者が組み入れられた後に変異が陽性であることが確認され、前治療に *EGFR/ALK* TKI が使用されていた場合は、最終解析では *EGFR/ALK* 変異陽性コホートに含める。もし *EGFR/ALK* 変異が不明の患者が組み入れられた後に変異が陽性であることが確認され、本試験前に *EGFR/ALK* TKI が使用されていない場合は、最終解析では *EGFR/ALK* 変異野生型のコホートに含める（根拠については3.2項参照）。このように *EGFR/ALK* 変異陽性コホートに再割付する患者数は非常に少ないと予測される。しかし、再割付する患者数が多く、*EGFR/ALK* 変異野生型コホートにおいて有効性解析に使用する患者数が不足すると考えられる場合には、EGFR/ALK 変異野生型コホートへの患者の追加的な募集が必要となる可能性がある。

コホート 2 を先に解析し、その後コホート 1 を解析後、コホート 3 を解析する。安全性データについては、コホートごとの結果提示に加え、2 つ目及び 3 つ目のコホートの報告時にそれまでに解析したコホートのデータをまとめ、全体としても提示してもよい。

PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者を特定するための PD-L1 診断検査が使用可能となった後は、中央検査により PD-L1 陽性と判定された腫瘍を有する患者のみに対して本試験への参加を認める。この PD-L1 診断検査を使用する前にすでに募集した患者の場合、患者の投与前腫瘍サンプルに基づいて PD-L1 状態を後向きに判定することができる。診断検査自体は本治験外部のデータ（例えば、1108 試験）に基づくものであり、本治験の後向きの PD-L1 検査は、Ventana 社により検査法（選択したカットオフ値 25%を含む）が使用可能となった後に完了した。これまでに得られた結果には、この選択したカットオフ値 25%に後向きに影響するものはなかった。同様に、コホート 3 でカットオフ値 ≥90%を用いるという決断は、本治験外部のデータ（1108 試験）に基づくものであった。コホート 1 及び 2 の PD-L1 陽性患者の解析には、患者の PD-L1 状態の判定が前向き又は後向きかを問わず、全ての患者を含める。

各コホートでの ORR 解析の DCO は、各コホートの最後の患者の登録から約 24 週後とする。

OS（副次的評価項目）の最終解析のための DCO は最後の患者が各コホートへ組入れられてから約 12 カ月後に行う。

全ての評価項目について適切な記述統計量を用いる。連続変数については、観測数、平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて集計する。分類変数については、各分類における頻度とその割合を算出する。特に明記しない限り、割合（%）は、全症例及び各コホートに対して算出する。

有効性評価項目以外の評価項目について、ベースライン値は治験薬の初回投与前に得られた最後のデータとする。有効性評価項目については、登録前の最後の来院で得られたデータとする。

有効性データは、FAS（すなわち、Intention to treat の原則に従う）を用いて要約及び解析し、ORR 主要解析には独立中央判定により測定可能な病変を認められた患者からなる FAS の部分集団を用いる。

主要評価項目（ORR）、及び副次評価項目に関するコホート 1 及び 3 の主要解析対象集団は次のとおり。

- コホート 1：PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）
- コホート 3：PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）

コホート 2 において、PD-L1 陽性群（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）の ORR が主要評価項目である。非扁平上皮 PD-L1 陽性群（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）、PD-L1 陽性群（PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）、及び PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平 PD-L1 陽性群の客観的奏効率が重要な副次評価項目である。。

コホート 2 における ORR の主要有効性解析には、独立中央判定に基づく RECIST データを用いる。これは、主にベースライン時の腫瘍評価を受け ICR によって測定可能病変が認められ、治験薬の投与を受けた全ての患者について実施する。ただし、感度解析は、ベースラインの腫瘍評価があり、ベースライン時に治験責任医師によって測定可能病変が認められ、治験薬の投与を受けた全ての患者（すなわち FAS）について実施する。他の主な有効性評価項目についても、RECIST データを用いた ICR 評価に基づく感度分析を実施する。

コホート 2 について、全ての副次有効性評価項目を、非扁平上皮 PD-L1 陽性患者、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者についても評価する。さらに、全ての有効性評価項目を PD-L1 陰性患者、非扁平上皮 PD-L1 陰性患者、PD-L1 非選択患者、PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）、非扁平上皮 PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%未満の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）について評価する。

安全性については、PD-L1 陽性患者、非扁平上皮 PD-L1 陽性患者、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者及びコホート 2 で投与を受けた全ての患者について評価する。

有効性についても、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者及び PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者についてコホート 2 とコホート 3 をあわせた集団において検討する。

以降の有効性の項において、「コホート別」と記載されている全ての解析は、集計する部分集団に関する上記を考慮して行う。安全性についても同様とする。

コホート 1 の少数の PD-L1 陰性患者を対象とした探索的解析により有効性を検討し（PD-L1 陰性患者の数がこの解析を保証するのに十分な数に達した場合）、さらにコホート 1 と 2 を統合した患者集団の全ての患者についても要約する。

安全性データは安全性解析集団に基づき要約する。

有効性及び安全性の評価項目について、仮説の検定を用いた解析は予定していない。

12.2.1 客観的奏効率（ORR）

主要評価項目である ORR は正確な 95%CI と共に各コホートに対して推定する。予定されていたかどうかに関わらず、得られた画像は全て中央判定にて評価を行い、得られた評価を用いてプログラムにより算出した ORR により主要な解析を行う。eCRF から得られたデータを用いて主要

な解析結果を確認するために、感度解析として全ての画像に対して治験責任医師による腫瘍評価を用いてプログラムにより算出した RECIST データに基づいた ORR の解析も行う。 病勢進行の確認を含めた場合の影響について検討するために、病勢進行の確認を考慮した中央判定による RECIST データを用いてプログラムにより算出した ORR の解析を追加の感度解析として行う。ORR の主要な解析対象集団は、FAS 集団の部分集団（すなわち、ベースラインの腫瘍評価で独立中央判定により測定可能病変が確認され、治験薬の投与を受けた患者）とする。

奏効（CR/PR）が認められた患者数とその割合を算出する。奏効が確認された患者数（%）及び一回の来院で奏効（すなわち、未確定の奏効）が認められた患者数（%）も算出する。

中央判定から得られた免疫に関する評価基準によるデータを用いた ORR についても各コホートに対して算出する。

PD-L1 陽性患者のみを登録するよう治験実施計画書改訂後に登録した患者（すなわち、全てコホート 2 の患者）も含めて、PD-L1 陽性、PD-L1 陰性及び PD-L1 不明患者を合わせた集団からなる PD-L1 状態非選択患者に関する補助的解析を実施する。これは改訂前の選択していない患者で観察された PD-L1 陽性、PD-L1 陰性及び PD-L1 不明患者の発現率で重み付けしたアプローチを用いる。このアプローチに関するその他の詳細は統計解析計画書（SAP）に示す。

さらに、ORR（独立中央判定の評価からプログラムによって算出）の集計を、コホート 1 の各コホートの PD-L1 陰性患者、並びにコホート 1 と 2 を統合した患者集団の全ての患者についても提示する場合がある。

12.2.2 奏効期間

中央判定による RECIST 1.1 評価を用いて DoR の Kaplan-Meier プロットを各コホートについて作成し、DoR の中央値も算出する。奏効が確定された患者のみこの集計に含める。奏効期間も治験責任医師による腫瘍評価に基づいて解析する。

中央判定から得られた免疫に関する評価基準によるデータを用いた DoR も集計する。

さらに、DoR（独立中央判定の評価からプログラムによって算出）を、コホート 1 の各コホートの PD-L1 陰性患者、並びにコホート 1 と 2 を統合した患者集団の全ての患者についても集計する場合がある。

12.2.3 病勢コントロール率

RECIST 1.1 の ICR 評価に基づく DCR を集計する（すなわち、各コホートの患者数［%］）。病勢コントロール率は、治験責任医師による腫瘍評価に基づいても集計する。

病勢コントロール率は、irRECIST 1.1 に従った ICR の評価も用いて集計する。

12.2.4 奏効までの期間

TTR（RECIST 1.1 の ICR 評価に基づく）は、計画された評価時点、つまり奏効が最初に認められた時点別に集計する（すなわち、各コホートのレスポンダーの数に基づく患者数［%］）。さらに、記述的要約統計（すなわち、最低値、最大値、中央値、Q1 及び Q3）も示す。奏効までの期間は、治験責任医師による腫瘍評価に基づいても集計する。

奏効までの期間は、irRECIST 1.1 に従った ICR の評価も用いて集計する。

12.2.5 無増悪生存期間（PFS）

PFS の Kaplan-Meier プロットを各コホートについて作成する。PFS イベントが認められ患者数とその割合、及びイベントの種類（RECIST1.1 基準による増悪又は死亡）を各コホートについて PFS の中央値と共に算出する。各コホートの APF6 及び APF12 の結果を Kaplan-Meier 曲線より算出する。

中央判定から得られた免疫に関する評価基準によるデータを用いた PFS の Kaplan-Meier プロットについても作成する。

さらに、PFS（独立中央判定の評価からプログラムによって算出）の要約及び Kaplan-Meier プロットを、コホート 1 の各コホートの PD-L1 陰性患者、並びにコホート 1 と 2 を統合した患者集団の全ての患者についても提示する場合がある。

12.2.6 全生存期間（OS）

OS の Kaplan-Meier プロットを各コホートについて作成する。死亡患者、生存患者、追跡不能患者、同意撤回患者の患者数とその割合を各コホートについて OS の中央値と共に算出する。

各コホートの 6 カ月及び 12 カ月時点の生存割合を Kaplan-Meier 曲線より算出する。

さらに、コホート 1 の各コホートの PD-L1 陰性患者、並びにコホート 1 と 2 を統合した患者集団の全ての患者についても OS を算出する場合がある。

12.2.7 安全性データ

安全性及び忍容性のデータは安全性解析対象集団を用いてコホート別に集計する。

有害事象（MedDRA 基本語及び CTCAE グレードの両方）の一覧表を作成する。各コホートについて、CTCAE グレード別に各有害事象の発現例数を算出する。

身体所見、血液生化学的検査、血液学的検査、バイタルサイン及び ECG を用いて安全性の評価を行う。MEDI4736 の曝露量について集計する。試験期間及び MEDI4736 の投与遅延についても集計する。試験の最後に、SAP に記載されている方法を用いて、全ての安全性データの集計を適切に行う。

12.2.8 薬物動態データ

各患者及び各投与日の MEDI4736 濃度のデータを一覧にし、評価可能な全患者の要約を示す。

12.2.9 免疫原性の解析

免疫原性の結果を患者ごとに一覧にし、検出可能な抗 MEDI4736 抗体を発現した患者数及び割合（%）の要約を示す。抗 MEDI4736 抗体の存在が陽性であることが確認されたサンプルについて、免疫原性の力価を一覧にする。

12.2.10 薬物動態と薬力学の関係

解析に適したデータであるならば、図示又は適切なデータ解析モデルを使用して MEDI4736 の薬物濃度と有効性／安全性パラメータとの関係を検討する。

12.2.11 バイオマーカーのデータ

探索的バイオマーカーの要約及び解析は、CSR 外の別の報告書で報告する。

12.2.12 中間解析

コホート 2 の中間解析を、全ての患者が治験薬を 1 回投与された後に実施する。この解析には、PD-L1 陽性投与患者に関する有効性及び安全性の予備的評価を含める。

コホート 2 の最後に投与した患者から最低 8 週間および 12 週間追跡した後、それぞれ追加の中間解析を行うことがある。これらの解析の主要有効性解析対象集団は、投与を受けた PD-L1 陽性患者でベースライン時に独立中央判定によって測定可能な病変が認められ、中間解析 DCO により最低 24 週間追跡する機会のあった者とする。補助的有効性解析は、投与を受けた PD-L1 陽性患者でベースライン時に独立中央判定によって測定可能な病変が認められ、中間解析 DCO により最低 16 週間追跡する機会のあった者に基づく。中間解析は、ORR、DoR、DCR、TTR、PFS、OS 及び重要な安全性評価項目について実施する。

これらの中間解析の目的は、今後の MEDI4736 開発に関する規制当局との交渉に備えるために、有効性及び安全性データを早期に評価することである。これらの中間解析の結果に基づき治験を早期に中止する計画はなく、正式な統計学的調整も計画していない。各コホートについて、主要有効性解析は最後の患者がコホートに組み入れられてから約 24 週間後に行う。

PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる PD-L1 陽性患者については、コホート 2 とコホート 3 を合わせた集団を対象として、この集団の約 100 例が 8 週間以上の追跡調査を受けた後に別の中間解析を実施する。この時点で、PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる非扁平上皮 PD-L1 陽性患者についても同様の解析を実施する。これらの解析は、8 週間及び 12 週間以上の追跡した時点で実施する上述のコホート 2 の中間解析と同様の手順で実施する。

12.3 被験者数の設定

本治験の被験者数は、1.2項で述べた本治験で検証する仮説に基づき設定した。

客観的奏効率が主要評価項目である。本治験は 3 コホートで構成される：

- コホート 1：*EGFR/ALK* 陽性の PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）
- コホート 2：*EGFR/ALK* 野生型の PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 25%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）
- コホート 3：*EGFR/ALK* 野生型の PD-L1 陽性患者（PD-L1 陽性反応が 90%以上の腫瘍細胞の細胞膜に認められる）

コホート 1 及び 2 は、それぞれ前向きに PD-L1 陽性と判定された腫瘍を有する約 94 例を予定している（上記の定義のとおり）。本治験の開始当初は PD-L1 の状態を判定する診断法を使用できなかったため、コホート 1 とコホート 2 には、PD-L1 陰性及び陽性、又はおそらく不明の腫瘍患者（患者の投与前腫瘍サンプルに基づき後向きに判定）が多数含まれる。

本治験は、各コホートで評価可能な患者 80 例以上の奏効率を推定するようデザインされている。ここでは各コホートで約 15%の患者が（独立中央判定ではなく）治験責任医師によって測定可能病変を有する患者と評価され、主要解析に不適格になると仮定した（Douillard et al 2013）。

最初の 2 つのコホートのそれぞれで投与する合計患者数は、PD-L1 検査法によるカットオフが可能になった時点ですでに投与した患者数、及びこれらの患者の状態に依存する。例えば、コホート 1 で患者 10 例に対して投与し、そのうち 3 例が PD-L1 陽性、残り 7 例が PD-L1 陰性であったと仮定すると、当該コホートで 94 例の PD-L1 陽性患者を得るためには、さらに 91 例の PD-L1 陽性患者に対して投与する必要がある。この例では、当該コホートの合計患者数は 101 例（陽性 94 例及び陰性 7 例）となる。

各コホートにおいて実施医療機関の責任医師等の判断による測定可能病変をもつ患者が 94 例である場合、ICR により 80 例に測定可能病変が認められたと仮定すると、ORR の実測値が 25.0%である場合（80 例中 20 例に奏効がみられることに基づく）、ORR の正確な両側 95%CI は（16.0%、35.9%）となる。同様に、ORR 実測値が 40.0%（80 例中 32 例に奏効がみられることに基づく）である場合、ORR の両側 95%CI は（29.2%、51.6%）となる。

12.4 効果安全性評価委員会

該当せず。

13. 治験責任医師等が遵守すべき重要事項

13.1 緊急時の治験依頼者への連絡

治験責任医師は、治験期間中の緊急事態に対処できる体制及び専門家を確保する。**医療上の緊急事態とは、通常は重篤な有害事象が該当する。重篤な有害事象は6.4.4項の手順に従って報告する。**

医療上の緊急時には、治験責任医師等が Quintiles Medical Emergency Contact Centre の 24 時間受付番号（+1 973 659 6677）又は代替番号（+1 570 819 8565）に連絡を取る。

氏名	役割	住所及び電話番号
Laura Hartley	Study Leader	Quintiles 500 Brook Drive Green Park, Reading Berkshire RG2 6UU Great Britain 固定電話：+44 1213585490
Marc S Ballas, MD, MPH Medical Director	Study Physician	AstraZeneca 200 ORD, 1207B 1 MedImmune Way Gaithersburg, MD, 20878, USA 固定電話：+ 1-301-398-0216

氏名	役割	住所及び電話番号
Patient Safety（患者安全性担当）	MedImmune Patient Safety	MedImmune 1 MedImmune Way Gaithersburg, MD 20878 USA ファックス：+1 301-398-4205

13.2 過量投与時の対応

治験実施計画書に規定される用量を上回る用量での MEDI4736 の使用は、過量投与とみなす。現在のところ MEDI4736 を過量投与した場合の特別な治療はなく、過量投与によって発現すると考えられる症状は確証されていない。

- 過量投与に伴う有害事象が発現した場合は、CRF の有害事象欄及び過量投与欄に診断／症状を記録する。
- 過量投与に伴う症状が認められない場合は、CRF の過量投与欄にのみ記録する。

治験依頼者から提供された薬剤の過量投与が本治験実施中に発生した場合は、治験責任医師等又は治験協力者は、遅くとも情報を入手した時点から **24 時間以内に**、直ちに治験依頼者の担当者（クインタイルズ社）に当該事象を報告する。

治験依頼者の担当者（クインタイルズ社）は、関連する全ての情報が治験依頼者の海外安全性データエントリーサイトに提供されるよう治験責任医師等と協力する。

過量投与に伴う重篤な有害事象が発生した場合は、標準的な報告期限を適用する（6.4.4項参照）。その他の過量投与については、海外安全性データエントリーサイトが 30 日以内に情報を得られるようにする。

13.3 妊娠時の対応

妊娠の転帰は全て、治験依頼者の担当者（クインタイルズ社）に報告する。

13.3.1 女性への曝露

患者が治験期間中に妊娠した場合は、治験薬の投与を直ちに中止する。

治験薬のために避妊薬の効果が減弱したと考えられる場合を除き、妊娠自体は有害事象としない。先天異常及び自然流産は、重篤な有害事象として報告する。合併症を伴わない人工中絶は、有害事象として扱わない。ただし、患者が治験を終了、又は中止した後に妊娠を知った場合を含め全ての妊娠については、妊娠の転帰（自然流産、人工中絶、正常出産、子宮外妊娠、先天異常等）を追跡調査し、記録を残す。

本治験中に妊娠を知った場合に、治験責任医師等又は治験協力者は、遅くとも情報を入手した時点から **24 時間以内に**、直ちに治験依頼者の担当者（クインタイルズ社）に当該事象を報告しなければならない。

治験依頼者の担当者は、重篤な有害事象は 1 日以内又は 5 日以内（6.4.4項参照）、その他の全ての妊娠は 30 日以内に、関連する全ての情報が治験依頼者の海外安全性データエントリーサイトに提供されるように、治験責任医師等と協力する。

追加の転帰情報を入手した場合も、同じ報告期限を適用する。

妊娠を認めた場合、CRF の PREGREP 欄に記録し、転帰は PREGOUT 欄に記録する。

13.3.2 男性への曝露

男性患者は、本治験の期間中及び最終投与から 90 日間にわたって、女性を妊娠させること又は精子を提供することを控えることとする。

患者のパートナーの妊娠は、有害事象とはしない。ただし、可能な場合は全ての妊娠の転帰（自然流産、人工中絶、正常出産、子宮外妊娠、先天異常等）を追跡調査し、記録を残す。

本治験での初回投与から最終投与 90 日後までに生じた全ての妊娠の転帰を追跡調査し、記録を残す。患者のパートナーの妊娠に関する情報は、患者のパートナーから直接入手しなければならない。したがって、治験責任医師等は、妊娠に関する情報を入手する前に患者のパートナーの同意を取得しなければならない。

14. 引用文献

Aaronson et al 1993

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993 Mar 3;85(5):365-76

Antonia et al 2014

Antonia S, Ou S-H, Khleif SN, Brahmer J, Blake-Haskins A, Robbins PB, et al. Clinical activity and safety of MEDI4736, an anti-programmed cell death Ligand-1 (PD-L1) antibody, in patients with NSCLC. Poster presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Meeting, Madrid, Spain, 26–30 September, 2014. Poster 1325P:Abstract ID 7629.

Asami et al 2013

Asami K, Okuma T, Hirashima T, Kawahara M, Atagi S, Kawaguchi T et al. Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations. Lung Cancer 2013 Mar;79(3):276-82.

Azzoli et al 2009

Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 Dec 20;27(36):6251-66.

Berger et al 2008

Berger R, Rotem-Yehudar R, Slama G, Landes S, Kneller A, Leiba M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of CT-011, a humanized antibody interacting with PD-1, in patients with advanced hematologic malignancies. Clin Cancer Res 2008 May 15;14(10):3044-51.

Bergman et al 1994

Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer 1994;30A(5):635-42.

Blank et al 2006

Blank C, Kuball J, Voelkl S, Wiendl H, Becker B, Walter B, et al. Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses *in vitro*. Int J Cancer 2006 Jul 15;119(2):317-27.

Brahmer et al 2010

Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al. Phase I study of single - agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. J Clin Oncol 2010 Jul 1;28(19):3167-75.

Brahmer et al 2012

Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. N Engl J Med 2012 Jun 28;366(26):2455-65.

Brahmer et al 2013

Brahmer JR, Horn L, Antonia SJ, Spigel DR, Gandhi L, Sequist LV, et al. Survival and longterm follow-up of the phase 1 trial of nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) in patients (pts) with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).
J Clin Oncol. 2013;31(15_Suppl):Abstract 8030.

EMA/CHMP/205/95/Rev.4

European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Committee for Medicinal Products for Human Use, Oncology Working Party. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC5 00137128.pdf Accessed 08 April 2014.

Cockcroft and Gault 1976

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16(1):31-41.

D'Addario et al 2010

D'Addario G, Früh M, Reck M, Baumann P, Klepetko W, Felip E, et al; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010 May;21(Suppl 5):v116-9.

Decisions Resources 2013

Decisions Resources 2013. Non-small-Cell Lung Cancer (Event Driven). June 2013.

Dong et al 2003

Dong H, Strome SE, Matteson EL, Moder KG, Flies DB, Zhu G, et al. Costimulating aberrant T cell responses by B7-H1 autoantibodies in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2003 Feb;111(3):363-70.

Dong et al 2004

Dong H, Zhu G, Tamada K, Flies DB, van Deursen JM, Chen L. B7-H1 determines accumulation and deletion of intrahepatic CD8(+) T lymphocytes. Immunity 2004 Mar;20(3):327 36.

Douillard et al 2013

Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, McCormack R, Webster A, Milenkova T. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. Br J Cancer. 2013 Nov 21. [Epub ahead of print]

EuroQoL 1990

EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990 Dec;16(3):199-208.

EuroQoL 2013

EuroQol Group. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument, Version 2.0, October 2013. Available from:
http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/UserGuide_EQ-5D-5L_v2.0_October_2013.pdf. Accessed 21 November 2013.

Fayers et al 1999

Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Curran D, Groenvold M on behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual: 2nd Edition 1999. Available on request.

FDA ガイドライン、2009

FDA Guidance for Industry (issued July 2009) 'Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation'. Available from URL:
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf. Accessed 10 December 2013.

Fife and Bluestone 2008

Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. Immunol Rev 2008 Aug;224:166-82.

Garon et al 2013

Garon EB, Balmanoukian A, Hamid O, Hui R, Gandhi L, Leighl N et al. Preliminary clinical safety and activity of MK-3475 monotherapy for the treatment of previously treated patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: 15th World Conference on Lung Cancer, 2013 October 27-30; Sydney, Australia. Abstract MO18.02.

GLOBOCAN 2008

GLOBOCAN 2008: Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Available from URL: http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp. Accessed 29 October 2013.

Gordon et al 2013

Gordon MS, Hamid O, Powderly J, Anderson M, Fine G, Mokatrin A, et al. A phase I study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors. American Association for Cancer Research 2013 Annual Meeting; 2013 Apr 06-10; Washington, DC. Abstract LB-288.

Grosso et al 2013

Grosso J, Horak CE, Inzunza D, Cardona DM, Simon JS, Gupta AK et al. Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients (pts) with advanced solid tumors treated with nivolumab (anti-PD-1:BMS-936558; ONO-4538). J Clin Oncol 2013; 31(suppl):3016.

Hamanishi et al 2007

Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2007 Feb 27;104(9):3360-5.

Hamid et al 2013

Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. N Engl J Med 2013 Jul 11;369(2):134-44.

Hanna et al 2004

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004 May 1;22(9):1589-97.

Herbst et al 2013

Herbst RS, Gordon MS, Fine GD, Sosman JA, Soria JC, Hamid O, et al. A study of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic tumors [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 15):Abstract 3000.

Herdman et al 2011

Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res 2011 Dec;20(10):1727-36.

Hirano et al 2005

Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, et al. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. Cancer Res 2005 Feb 1;65(3):1089-96.

Hodi et al 2010

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanan JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [published erratum appears in N Engl J Med 2010 Sep 23;363(13):1290]. N Engl J Med 2010 Aug 19;363(8):711-23.

IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology

Staging Manual in Thoracic Oncology. Goldstraw P, Chief Executive Editor. 7th Ed. IASLC 2010. Available on request

Iwai et al 2002

Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. Proc Natl Acad Sci USA 2002 Sep 17;99(19):12293-7.

Janssen et al 2008a

Janssen MF, Birnie E, Haagsma JA, Bonsel GJ. Comparing the standard EQ-5D three-level system with a five-level version. Value Health 2008 Mar-Apr;11(2):275-84.

Janssen et al 2008b

Janssen MF, Birnie E, Bonsel GJ. Quantification of the level descriptors for the standard EQ-5D three-level system and a five-level version according to two methods. Qual Life Res 2008 Apr;17(3):463-73.

Kalialis et al 2009

Kalialis LV, Drzewiecki KT, Klyver H. Spontaneous regression of metastases from melanoma: review of the literature. Melanoma Res 2009 Oct;19(5):275-82.

Keir et al 2008

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008;26:677-704.

Kim et al 2011

Kim DW, Lee SH, Lee JS, Lee MA, Kang JH, Kim SY et al. A multicenter phase II study to evaluate the efficacy and safety of gefitinib as first-line treatment for Korean patients with advanced pulmonary adenocarcinoma harboring EGFR mutations. Lung Cancer 2011 Jan;71(1):65-9.

Kirkwood et al 2010

Kirkwood JM, Lorigan P, Hersey P, Hauschild A, Robert C, McDermott D, et al. Phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or relapsed melanoma. Clin Cancer Res 2010 Feb 1;16(3):1042-8.

Krambeck et al 2007

Krambeck AE, Dong H, Thompson RH, Kuntz SM, Lohse CM, Leibovich BC, et al. Survivin and b7-h1 are collaborative predictors of survival and represent potential therapeutic targets for patients with renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2007 Mar 15;13(6):1749-56.

Latchman et al 2004

Latchman YE, Liang SC, Wu Y, Chernova T, Sobel RA, Klemm M, et al. PD-L1-deficient mice show that PD-L1 on T cells, antigen-presenting cells, and host tissues negatively regulates T cells. Proc Natl Acad Sci USA 2004 Jul 20;101(29):10691-6.

Lipson and Drake 2011

Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. Clin Cancer Res 2011 Nov 15;17(22):6958-62.

Loos et al 2008

Loos M, Giese NA, Kleeff J, Giese T, Gaida MM, Bergmann F, et al. Clinical significance and regulation of the costimulatory molecule B7-H1 in pancreatic cancer. Cancer Lett 2008 Sep 8;268(1):98-109.

Maemondo et al 2010

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. N Engl J Med 2010 Jun;362:2380-8.

Mitsudomi et al 2010

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010 Dec;11:121-28.

Mok et al 2009

Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009 Sep;361:947-57.

Mu et al 2011

Mu CY, Huang JA, Chen Y, Chen C, Zhang XG. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. Med Oncol 2011 Sep;28(3):682-8.

Nishimura et al 1998

Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. Int Immunol 1998 Oct;10(10):1563-72.

Nishimura and Honjo 2001

Nishimura H, Honjo T. PD-1: an inhibitory immunoreceptor involved in peripheral tolerance. Trends Immunol 2001 May;22(5):265-8.

Nishino et al 2013

Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH and Hodi FS. Developing a common language for tumour response to immunotherapy: Immune-related response criteria using unidimensional measurements. Clin Cancer Res 2013;19:3936-43

Nomi et al 2007

Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2007 Apr 1;13(7):2151-7.

Okudaira et al 2009

Okudaira K, Hokari R, Tsuzuki Y, Okada Y, Komoto S, Watanabe C, et al. Blockade of B7-H1 or B7-DC induces an anti-tumor effect in a mouse pancreatic cancer model. Int J Oncol 2009 Oct;35(4):741-9.

Osoba et al 1998

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998 Jan;16(1):139-44.

Pazdur 2008

Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist 2008;13(Suppl 2):19-21.

Pagès et al 2010

Pagès F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, Tartour E, Sautès-Fridman C, Fridman WH. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. Oncogene 2010 Feb 25;29(8):1093-102.

Park et al 2010

Park JJ, Omiya R, Matsumura Y, Sakoda Y, Kuramasu A, Augustine MM, et al. B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance. Blood 2010 Aug 26;116(8):1291-8.

Pickard et al 2007

Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, Cella D, Rosenbloom S. Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. Med Care 2007 Mar;45(3):259-63.

Pisters and Le Chevalier 2005

Pisters KM, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer [published erratum appears in J Clin Oncol 2008 May 1;26(13):2238]. J Clin Oncol 2005 May 10;23(14):3270-8.

Powderly et al 2013

Powderly JD, Koeppen H, Hodi FS, Sosman JA, Gettlinger SN, Desai R et al. Biomarkers and associations with the clinical activity of PD-L1 blockade in a MPDL3280A study. J. Clin. Oncol 2013;31(suppl):3001.

Rizos et al 2014

Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Fung C, Hyman J et al. BRAF Inhibitor Resistance Mechanisms in Metastatic Melanoma: Spectrum and Clinical Impact. Published 2014 Jan. Available from URL:http://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2014/01/23/1078-0432.CCR-13-3122.abstract Accessed 23 April 2014.

Robert et al 2011

Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011 Jun 30;364(26):2517-26.

Rosell et al 2011

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 Jan;13:239–46.

Shaw et al 2013

Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn M-J et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced *ALK*-positive lung cancer. N Engl J Med 2013 Jun;368:2385-94.

Spigel et al 2013

Spigel DR, Gettinger SN, Horn L, Herbst RS, Gandhi L, Gordon MS, et al. Clinical activity, safety, and biomarkers of MPDL3280A, an engineered PD-L1 antibody in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2013;31(Suppl 15):Abstract 8008.

Suntharalingam et al 2006

Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. N Engl J Med 2006 Sep 7;355(10):1018-28.

Swann and Smyth 2007

Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. J Clin Invest 2007 May;117(5):1137-46.

Syrigos et al 2011

Syrigos KN, Saif MW, Karapanagiotou EM, Oikonomopoulos G, De Marinis F. The need for third-line treatment in non-small cell lung cancer: an overview of new options. Anticancer Res 2011 Feb;31(2):649-59.

TARCEVA® prescribing information

TARCEVA® [prescribing information]. Hertfordshire, AL7 1TW Roche Products Limited; 2013 [cited 2013 June]. Available from:
http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/16781/SPC/Tarceva%2B25mg,%2B100mg%2Band%2B150mg%2BFilm-Coated%2BTablets/. Accessed 31 October 2013.

Thompson et al 2005

Thompson RH, Gillett MD, Cheville JC, Lohse CM, Dong H, Webster WS, et al. Costimulatory molecule B7-H1 in primary and metastatic clear cell renal cell carcinoma. Cancer 2005 Nov 15;104(10):2084-91.

Thompson et al 2006

Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, Dong H, Lohse CM, Webster WS, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. Cancer Res 2006 Apr 1;66(7):3381-5.

Topalian et al 2012

Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012 Jun 28;366(26):2443-54.

Wang et al 2010

Wang L, Ma Q, Chen X, Guo K, Li J, Zhang M. Clinical significance of B7-H1 and B7-1 expressions in pancreatic carcinoma. World J Surg 2010 May;34(5):1059-65.

Weber et al 2012

Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. J Clin Oncol 2012 Jul 20;30(21):2691-7.

Wolchok et al 2009

Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 2009 Dec 1;15(23):7412-20.

Wolchok et al 2010

Wolchok JD, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Schadendorf D, et al. Ipilimumab efficacy and safety in patients with advanced melanoma: a retrospective analysis of HLA subtype from four trials. Cancer Immun 2010 Oct 20;10:9.

Yang et al 2013

Yang JJ, Chen HJ, Yan JJ, Zhang XC, Zhou Q, Su J et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2013 Jan;79(1):33-9.

YERVOY™ prescribing information

Yervoy™ [prescribing information]. Princeton, NJ, IN: Bristol-Myers Squibb Company; 2011 [cited 2011 March]. Available from:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s0000lbl.pdf. Accessed 31 October 2013.

Yoshimura et al 2013

Yoshimura N, Okishio K, Mitsuoka S, Kimura T, Kawaguchi T, Kobayashi M et al. Prospective Assessment of Continuation of Erlotinib or Gefitinib in Patients with Acquired Resistance to Erlotinib or Gefitinib Followed by the Addition of Pemetrexed. J Thorac Oncol. 2013 Jan;8:96–101.

Zhang et al 2008

Zhang C, Wu S, Xue X, Li M, Qin X, Li W, et al. Anti-tumor immunotherapy by blockade of the PD-1/PD-L1 pathway with recombinant human PD-1-IgV. Cytotherapy 2008;10(7):711-9.

Zou and Chen 2008

Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2008 Jun;8(6):467-77.

治験実施計画書	添付資料 B
治験薬：	MEDI4736
治験コード：	D4191C00003
版番号：	01
作成年月日：	[redacted]

添付資料 B

安全性の評価に関する追加ガイダンス

1. 重篤な有害事象（SAE）の定義についての追加ガイダンス

生命を脅かすもの

「生命を脅かすもの」とは、被験者が有害事象の発現によって直ちに死亡に至る恐れがある場合、あるいは治験薬の使用又は継続使用により死亡に至る恐れがある場合を指す。なお、「生命を脅かすもの」には、より重度な症状・徴候として発現していたならば致死的であったであろうと推測される有害事象は該当しない（例えば、肝不全に至らずに治癒した肝炎）。

入院

外来被験者が救急処置室で治療を受けること自体は、重篤な有害事象には該当しないが、その治療の理由となった症状・徴候（例えば、気管支痙攣、喉頭浮腫）が重篤な有害事象となる場合がある。また、治験に組み入れる前から被験者に疾患・疾病が認められていた場合、治験中にその疾患・疾病に予期しない悪化がみられない限り、治験前又は治験中に予定されていた入院及び手術は有害事象とはみなさない。

重大な医学的事象及び医学的処置

直ちに生命を脅かすか死に至ったり、入院、障害、機能不全といった事態には至らないが、被験者を危険にさらす恐れのあるような重大な医学的事象、又は、その転帰が「重篤な有害事象」として定義される状態に至ることを回避するために医学的処置がとられた事象については、それらを重篤とするか否かを決定する際は、医学的かつ科学的な根拠に基づいて判定する必要がある。多くの場合、これらは重篤とみなされる。

なお、被疑薬の投与中止のみでは、重大な医学的事象とはならない。医学的な判断が必要である。

当該事例として

- 挿管を必要とするほど重度ではないが、ヒドロコルチゾン静脈注射による処置を必要とする血管浮腫
- アセトアミノフェンの過量投与による肝毒性で、N-アセチルシステインによる治療を必要とするもの
- 救急処置室又は自宅で集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣
- 入院に至らない程度の血液疾患（例：好中球減少症、輸血を必要とする貧血等）又は痙攣
- 薬物依存症又は薬物乱用の発現

2. 因果関係の判定に関するガイダンス

治験薬と有害事象との因果関係については、以下の点を考慮して「合理的な可能性があるか」判定する。

- 経過と治験薬への曝露：被験者は確かに治験薬の投与を受けたか？有害事象の発現時期と治験薬の投与時期との間に時間的な矛盾がないか？

- 治験薬の既知の情報との整合性：治験薬又は同種同効薬の既知の情報（薬理、毒性等）と、有害事象との間に整合性があるか？あるいは、治験薬の薬理学的特性からその有害事象の発現は予測できたか？
- 治験薬の中止又は減量後の有害事象の経過：治験薬の投与を中止又は減量した場合、有害事象は回復又は軽快したか？
- 原因となり得る他の要因の有無：基礎疾患、併用薬、被験者自身又は環境等の要因によって、有害事象を合理的に説明することができないか？
- 治験薬中止後、再投与した時の有害事象の経過：治験薬の投与を中止した後に再投与した場合、有害事象は再発現したか（治験依頼者としては、通常中止後の再投与は推奨又は支持しない）？
- 臨床検査値：予定された検査以外の特定の臨床検査値（測定された場合）によって治験薬との関連性を確認できたか？

有害事象に対し、上記のうち１つ以上該当する場合、「関連あり」と判定すべきか否かを考慮する必要がある。

一方、上記のいずれにも該当しない場合、又は治験薬の投与と有害事象の発現時期との間に矛盾はないが、治験薬の投与中止（実施された場合）後も回復がみられないか悪化した場合、あるいは転帰が明確でない場合、又は他に有害事象の原因が考えられる場合には、「関連あり」とはしない。

判定が困難な場合には、以下のような要因を考慮する必要もある。

- 過量投与により発現することが知られている症状である可能性はないか？
- 既知の機序ではないか？

判定が困難な場合には、因果関係を否定できる新たな情報が得られない限り、因果関係は「関連あり」とすることを前提として判定する。効果の欠如により対象疾患が悪化した場合、その因果関係は、合理的な可能性がないものとして分類する。

治験実施計画書	添付資料 C
治験薬：	MEDI4736
治験コード：	D4191C00003
版番号：	01
作成年月日：	[redacted]

添付資料 C

感染性物質の輸送に関する国際航空輸送協会の規則（IATA 6.2）

生体サンプルのラベル貼付及び輸送方法

国際航空輸送協会（IATA）は、現在、生体有害物質（感染性物質）をカテゴリーA、カテゴリーB 及び非該当品の 3 つのカテゴリーに分類している
（**http://www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Pages/infectious_substances.aspx**）。

なお、輸送を目的とした感染性物質のリスクグループ別分類が用いられていた時期があるが、当リスクグループ別分類は IATA の危険物規則書（DGR）第 46 版（2005 年）から削除されており、また、現在のカテゴリーA、B の分類と直接の関連はない。

カテゴリー**A** の感染性物質：

曝露した場合に、健康なヒト又は動物に恒久的な障害や、生命を脅かすような、あるいは致死的な疾病を引き起こす可能性のある状態で輸送される感染性物質をいう。カテゴリーA の病原体としてエボラ、ラッサ熱ウイルスが挙げられる。

– IATA の包装基準 602 に従い梱包・輸送する。

カテゴリー**B** の感染性物質：

カテゴリーA の基準に該当しない感染性物質をいう。カテゴリーB の病原体として A、B、C、D 及び E 型肝炎ウイルス、1 型及び 2 型ヒト免疫不全ウイルス（HIV）が挙げられる。これらの病原体には以下の UN 番号と正式輸送品目名を割り当てる。

– UN3373－正式輸送品目名：カテゴリーB の生物学的物質
– UN3373 として IATA の包装基準 650 に従って梱包する。

非該当品：

病原体を含む可能性がほとんどないその他すべての物質をいう。

- IATA の規制要件下では、臨床試験のサンプルはカテゴリーB 又は非該当品に該当する。
- 臨床試験のサンプルは通常、IATA の包装基準 650 に準拠した梱包形態にて常温で取り扱う。（**http://www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Pages/infectious_substances.aspx**）
- 生体サンプルの輸送にドライアイスを使用する場合はドライアイスに対しても危険物の表示が必要である。
- 梱包及び輸送については IATA に準拠した輸送業者及び梱包材を用いることとし、該当する場合は IATA の認定を受けた者が梱包を行う。
- 通常は道路又は鉄道輸送するサンプルも規制の対象であり、承認された輸送業者及び梱包材・包装容器を常時用いて感染又は汚染リスクを阻止する安全かつ適切な手法で梱包・輸送することが求められる。道路又は鉄道輸送する場合においても、可能な限り IATA の包装基準 650 の生体サンプル用包装容器の基準に従うことが奨励される。

添付資料 D
薬理遺伝学研究

目次　　頁

	標題ページ	1
	目次	2
	略語及び用語の定義	3
1.	薬理遺伝学研究の背景及び論理的根拠	4
2.	薬理遺伝学研究の目的	4
3.	薬理遺伝学研究の計画及び手順	4
3.1	薬理遺伝学研究対象群の選択	4
3.1.1	被験者選択の記録	4
3.1.2	選択基準	4
3.1.3	除外基準	4
3.1.4	被験者の薬理遺伝学研究の中止	5
3.2	薬理遺伝学研究のためのサンプル採取	5
3.3	DNA サンプルのコード化及び保管	5
4.	倫理的配慮及び規制要件	6
4.1	説明文書及び同意文書	6
4.2	被験者の個人データの保護	6
5.	データマネージメント（DM）	7
6.	統計解析及び目標症例数の設定	7
7.	引用文献	7

略語及び用語の定義

略語・専門用語	用語の説明
CSR	治験総括報告書；Clinical Study Report
DNA	デオキシリボ核酸；Deoxyribonucleic acid
LIMS	試験情報管理システム；Laboratory information management system
PGx	薬理遺伝学；Pharmacogenetics

1.　薬理遺伝学研究の背景及び論理的根拠

遺伝的多様性が MEDI4736 にどのように影響するかを探索的に検討するために、本 MEDI4736 の臨床開発プログラムの一部として薬理遺伝学研究を実施する。臨床的な特性が明らかな集団から収集した DNA サンプルにより、臨床試験のデザイン及び試験結果の解釈が改善され、遺伝子情報に基づいた治療戦略へとつながる可能性もある。

今後の研究の進歩に伴い、未知の遺伝子又は遺伝子カテゴリーが MEDI4736 に対する反応だけでなく NSCLC への感受性にも影響を及ぼす可能性がある。したがって本薬理遺伝学研究においても、未知の遺伝子又は遺伝子カテゴリーを追加で検討する場合があるが、その場合であっても NSCLC 及び MEDI4736 による治療に関連する遺伝子に限定される。

2.　薬理遺伝学研究の目的

本薬理遺伝学研究の目的は、MEDI4736 に対する反応（すなわち体内動態、安全性、忍容性、有効性）及び NSCLC への感受性に影響を及ぼす可能性のある遺伝子／遺伝子的変異を将来、探索的に検討するために血液サンプルから DNA を収集し、保管することである。

3.　薬理遺伝学研究の計画及び手順

3.1　薬理遺伝学研究対象群の選択

3.1.1　被験者選択の記録

治験本体に参加する全ての被験者に、薬理遺伝学研究への参加を依頼する。薬理遺伝学研究への参加は任意であり、被験者が参加を断った場合でも、当該被験者が不利益を被ったり、利益が損なわれることはなく、本治験の薬理遺伝学研究に関わらない部分には参加することができる。

3.1.2　選択基準

本薬理遺伝学研究への組入れにあたり、被験者は治験本体の治験実施計画書に記載する選択基準をすべて満たしていなければならない。さらに

- 遺伝子サンプルの採取及び解析に対する同意文書を得ていなくてはならない。

3.1.3　除外基準

治験本体で規定する除外基準のいずれかに該当する被験者、又は下記のいずれかに該当する被験者は、本薬理遺伝学研究から除外する。

- 同種骨髄移植を受けた被験者

- 薬理遺伝学研究用の血液の採血前 120 日以内に、白血球非除去全血輸血を受けた被験者

3.1.4　被験者の薬理遺伝学研究の中止

被験者の薬理遺伝学研究を中止する基準は以下の通りである。

- 薬理遺伝学研究への同意の撤回。被験者は本治験の薬理遺伝学研究に関わらない部分を中止することなく、いつでも薬理遺伝学研究を中止できる。被験者は自由意思で本薬理遺伝学研究への参加を撤回でき、その後の処置にも影響が及ぶことはない。薬理遺伝学研究の中止の手順は治験本体の治験実施計画書の 7.5 項に示す。

3.2　薬理遺伝学研究のためのサンプル採取

血液サンプルの採取は、可能な限りスクリーニング来院時に行うことが望ましい。なんらかの理由によりスクリーニング時にサンプルが採取できない場合は、最終来院日より前のできるだけ早い時点で採取すること。遺伝子型は安定したパラメータであるが、有害事象が原因で治験を中止する被験者が除外することでバイアスが生じないよう、早期にサンプルを採取することが望ましい。有害事象が原因で治験を中止した被験者を薬理遺伝学研究の対象とすることは重要だからである。治験期間中に採取する遺伝子調査のためのサンプルは、1 被験者につき 1 サンプルのみとする。

被験者が本研究への参加に同意した場合、血液を凝固させる試薬及び血球細胞の DNA を安定化する試薬が入った採血管中に 8.5 mL の血液サンプルを採取し、静かに 5 回以上転倒混和する。採血管の識別は、治験実施計画書の治験コード、実施医療機関番号、登録コード及びサンプルの採血日によって行う。個人を特定できる情報（被験者の氏名、イニシャル、又は生年月日）は、採血管又は関連文書には記載しないこと。被験者の遺伝的研究への同意の取得日、及び血液サンプルの採取日を記録する。

サンプルの物流については、治験依頼者又はその代理が中央検査施設の役割を果たす。これには実施医療機関で使用する資材の供給及び輸送の手配が含まれる。

各血液サンプルを実施医療機関で凍結し（–20°C 以下）、中央検査施設に送付する。次に中央検査施設が治験依頼者又は代理の検査施設へサンプルを送付し、治験依頼者又は代理が DNA の抽出を行う。サンプルは常に凍結した状態に保っておかなければならない。サンプルの処理については、治験責任医師等用の検査マニュアルに詳細を示す。

3.3　DNA サンプルのコード化及び保管

被験者の個人データの保護のため、薬理遺伝学研究用サンプルのコード化及び保存の手順は重要であることから、下記の手順を実施する。サンプルは、最終被験者の最終観察日から最長 15 年間保管し、その後廃棄する。DNA は解析中に使い切る可能性がある限りある資源である。それ以上の解析が不可能となるまで、又は最長保管期間に達するまで、サンプルを保管及び使用する。

コード化の方法に関わらず、DNA は血液サンプルから抽出される。DNA サンプルに固有の DNA 番号を割り当て、血液サンプルの採血管に記載された E コードと置き換える。これ以降は DNA サンプルを DNA 番号のみで特定する。DNA 番号は、治験依頼者の薬理遺伝学研究施設又

は治験依頼者と契約した施設で、DNA サンプルと対応する遺伝子データを特定するために使用される。治験依頼者の従業員又は DNA サンプルを取り扱う契約施設のスタッフは、個人を特定できる情報を入手できない。

本治験では薬理遺伝学研究用サンプル及び遺伝子データをシングルコード化する。E コードと DNA 番号の対応表は治験依頼者の Clinical Genotyping Group Laboratory Information Management System（LIMS）内の、アクセスが制限され、セキュリティが確保された環境下で維持及び管理される。この対応表は、解析に用いる DNA サンプルの特定、臨床データと遺伝子データの関連付け、規制当局による査察への対応、及び同意撤回に伴い被験者が採取した未解析サンプルの処分又は廃棄を希望した際のサンプルの特定に用いる。

4. 倫理的配慮及び規制要件

本治験の倫理的及び規制的要件に関する理念については、その概要を治験実施計画書本体の 8 項に示す。

本治験はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則、ICH の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）のガイドライン」、適用される規制要件、並びに治験依頼者の生命倫理及びヒト生体サンプルに関する方針に準拠した倫理原則に従って実施される。

4.1 説明文書及び同意文書

本治験のうち血液サンプルで遺伝的変化を評価する部分への参加は任意であり、被験者は本治験のうち特定の薬理遺伝学研究部分に参加しなくとも本治験の薬理遺伝学研究に関わらない部分に参加することが可能である。薬理遺伝学研究に参加する場合には、被験者は治験本体及び本薬理遺伝学研究への両同意文書に署名し、日付を記入しなければならない。署名と日付が入った同意文書及び説明文書のコピーを被験者に渡し、原本は実施医療機関で保管する。治験責任医師等は、被験者が自由意思で薬理遺伝学研究への参加に同意し、またいつでも自由に中止できることを理解していることを確認しなければならない。

4.2 被験者の個人データの保護

治験依頼者は、法的に要求されない限り、被験者、被験者の家族、保険会社、雇用主、かかりつけの医師及びその他の第三者には、個人の遺伝子データを提供しない。

個人データの保護のため、遺伝子データと被験者個人を特定する情報を関連づけられないよう特別な注意を払う。本研究結果の報告又は発表のいずれにおいても個々の被験者が特定されることはない。本治験のデータ及び結果は共同研究者とともに検討し発表することがあるが、いかなる論文又は報告書にも被験者の氏名や被験者が特定されるその他の情報が記載されることはない。しかし、例外的に遺伝子データと被験者個人を特定する情報の両方を閲覧する場合がある。たとえば、医療上の緊急事態のために、治験依頼者の医学専門家及び治験責任医師等が被験者個人を特定する情報を入手し、かつ遺伝子データにアクセスする場合、及び被験者の診療録及び遺伝子データのファイルが物理的に別々に保管されていても、規制当局も関連するファイルへのアクセスが必要とする場合がある。

5. データマネージメント（DM）

本治験から得られたすべての遺伝子データは、治験依頼者の LIMS データベース、あるいは治験依頼者の社内、治験依頼者が解析を委託した第三者機関内、又はその両者内の適切なシステムに保存される。

本薬理遺伝学研究から得られた結果は、治験本体の治験総括報告書とは別に報告を行う。

本治験のデータセットの一部又は全てを、治験本体のデータベースとは別のセキュリティが確保された適切な環境において遺伝子データと統合する場合がある。

6. 統計解析及び目標症例数の設定

薬理遺伝学研究への参加に同意する被験者数は不明である。したがって、正式な統計評価を行えるだけの十分なデータが得られるか否か、又は記述統計量の算出のみになるのかは明らかではない。必要に応じて薬理遺伝学研究のための統計解析計画書を作成する。

7. 引用文献

なし。

治験実施計画書　添付資料 E	
治験薬：	MEDI4736
治験コード：	D4191C00003
版番号：	02
作成年月日：	[redacted]

添付資料 E
アミノトランスフェラーゼの増加及び総ビリルビンの増加が認められた場合（Hy’s Law）の手順

目次　　頁

	標題ページ	1
	目次	2
1.	緒言	3
2.	定義	3
3.	Hy’s Law の疑い例の判定	3
4.	追跡調査	4
4.1	Hy’s Law の疑い基準に該当しない場合	4
4.2	Potential Hy’s Law の基準に該当する場合	4
5.	Potential Hy’s Law のレビュー及び評価	4
6.	治験薬の開始前後に Hy's LAW の疑い基準に該当した場合の手順	6
7.	Hy’s Law の疑いエピソードが反復する場合の手順	6
8.	引用文献	7

1. 緒言

治験期間中、治験責任医師等は、肝機能検査値が増加していないか否かを注意する。治験責任医師等は、治験期間を通じて、Potential Hy's Law（PHL）の基準に該当するか否かを判断しなければならない。

治験責任医師等は、治験依頼者のプロジェクト担当者と共に Potential Hy's Law の基準に該当した症例のレビュー及び評価を行い、Hy's Law の基準に該当するか否かを合意する。治験薬による薬剤性肝障害以外に肝機能検査値増加の原因が考えられない場合、Hy's Law の基準に該当すると考える。

治験責任医師等は、Potential Hy's Law 及び Hy's Law に関するデータを記録し、標準的な安全性情報の報告手順に従い、レビュー及び評価結果に基づいて有害事象及び重篤な有害事象の報告を行う。

2. 定義

Hy's Law の疑い（PHL）

Hy's Law の疑い（PHL）例は、血清アルカリホスファターゼ（ALP）と関係なく、治験薬開始後の本治験中のいずれかの時点において、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）が 3×基準値上限（ULN）以上に増加するとともに、総ビリルビン（TBL）が 2×ULN 以上に増加した被験者と定義する。

Hy's Law（HL）

Hy's Law（HL）該当例は、血清 AST 又は ALT が 3×ULN 以上に増加するとともに、TBL が 2×ULN 以上に増加し、これらがともに増加している説明となるその他の理由（胆汁うっ滞を示す血清 ALP 増加、ウイルス性肝炎、他の薬剤など）が認められない被験者と定義する。

PHL 及び HL に適合するためには、トランスアミナーゼの増加が TBL の増加に先行して、又は総ビリルビンの増加と同時（すなわち、同日）に起きることが必須条件であるが、トランスアミナーゼ及び TBL の増加が起きるべき期間は特定されていない。

3. Hy's Law の疑い例の判定

Potential Hy's Law の確認には、以下の基準の 1 つ以上に該当するすべての被験者の臨床検査結果を包括的に評価することが重要である。

- 基準値上限の 3 倍以上の ALT 値の増加
- 基準値上限の 3 倍以上の AST 値の増加
- 基準値上限の 2 倍以上の総ビリルビン値の増加

治験責任医師等は、新しい臨床検査報告書を毎回遅滞なくレビューし、判定基準に該当した場合には、

- 過去の全来院の臨床検査報告書をレビューし、患者が PHL 基準（定義については、本添付資料の 2 項を参照）に該当するか否かを判定する
- 臨床検査データを直ちに臨床検査症例報告書（CRF）に入力する

4. 追跡調査

4.1 Hy's Law の疑い基準に該当しない場合

患者が PHL 基準に該当しない場合、治験責任医師等は

- 本治験実施計画書で示すガイダンスに従い、以後の臨床検査結果の追跡調査を実施する。

4.2 Potential Hy's Law の基準に該当する場合

Potential Hy's Law の基準に該当する場合、治験責任医師等は以下の手順に従う。

- 肝転移がある場合、治験薬投与開始前に Potential Hy's Law の基準に該当していたか否かを判断する（本添付資料の 6 章を参照）。
- 治験依頼者の担当者に連絡し、その担当者がセントラル臨床試験実施チームに連絡する。

臨床試験実施チーム医学専門家は治験責任医師等に連絡を取り、当該被験者の追跡調査及び継続的なデータの検討について説明して協議を行い、その方法について合意する。連絡を取った後、治験責任医師等は以下の手順に従う。

- 当該被験者の肝機能検査値ならびに肝機能異常に伴う臨床症状及び徴候が正常又はベースライン値に戻るまで、あるいは医学的に必要である限り、モニタリングを行う。
- 臨床試験実施チーム医学専門家との協議に基づき、事象の原因を調査し、診断のために必要な調査を行う。
- 肝機能について、情報が入手でき次第、3 種類の肝 CRF（Liver CRF）に記録する。
- （臨床試験実施チーム医学専門家との協議に基づき）Potential Hy's Law に該当する事象が重篤な有害事象の基準に該当した場合は、治験依頼者の標準的な手順に従い、重篤な有害事象として報告する。

5. Potential Hy's Law のレビュー及び評価

Potential Hy's Law の基準に該当する場合、必ず以下の手順に従う。

臨床試験実施チーム医学専門家は、肝機能検査値異常の初回発現から 3 週間以内に、治験責任医師等と共に得られているデータを評価し、Potential Hy's Law の基準に該当した事象について治験薬による薬剤性肝障害以外の原因の有無について合意する。治験依頼者の Medical Science

Director 及び Global Safety Physician は、必要に応じ、評価対象事象の他の専門家と共にレビューに参加する。

レビュー及び評価の結果に基づき、治験責任医師等は以下の手順に従う。

ALT 値又は AST 値の増加、及び総ビリルビン値の増加について、治験薬による薬剤性肝障害以外に原因が考えられると臨床試験実施チーム医学専門家及び治験責任医師等が合意した場合、その原因が有害事象に該当するか、有害事象である場合は重篤な有害事象の基準に該当するか判断する。

- その原因が有害事象でない場合は、CRF の該当欄にその原因を記録する。
- その原因が有害事象又は重篤な有害事象である場合は、治験依頼者の標準的な手順に従って、有害事象又は重篤な有害事象について CRF の該当欄に記録する。

ALT 値又は AST 値、及び総ビリルビン値の増加について、治験薬以外の原因が考えられないと臨床試験実施チーム医学専門家及び治験責任医師等が合意した場合、以下の手順に従う。

- 治験依頼者の標準的な手順に従って、重篤な有害事象として報告する（重篤な有害事象名は「Hy's Law」として報告）。
  - 「重大な医学的事象」以外の重篤な有害事象の基準に該当しない場合は、「重大な医学的事象」として報告する。
  - 他に Hy's Law の状態に至った原因が考えられない場合は、治験薬との因果関係ありとする。

Hy's Law に該当するか否かを判断するために必要な情報が 3 週間以内に得られない場合、情報に基づく判断が可能になるまで、治験薬による薬剤性肝障害以外の原因はないものとみなす。この場合、以下の手順に従う。

- 治験依頼者の標準的な手順に従って、重篤な有害事象として報告する（重篤な有害事象名は「Potential Hy's Law」として報告）。
- 合意した計画に基づき、追跡調査及びレビューを継続する。必要な追加情報の入手後レビュー及び評価を再度実施し、Hy's Law の基準に該当するか否かを判断する。レビュー結果に基づき、重篤な有害事象の報告内容を更新する。

6. 治験薬の開始前後に Hy's Law の疑い基準に該当した場合の手順

本項は、治験薬開始前の来院時に PHL 基準に該当したことがある患者について、治験薬投与中（治験薬の中止後 30 日間の追跡調査期間を含む）に再度、PHL 基準に該当した場合に適用される。

治験薬投与中に PHL 基準に初めて該当した際に、治験責任医師は

- PHL 基準に該当した前回の来院時と比較して、患者の状態に著しい変化[#]があったか否かを判定する
  - 著しい変化がない場合、措置は不要である
  - 著しい変化がある場合、アストラゼネカ社の代表者に通知する。同代表者は、中央治験チームに情報を提供し、本添付資料 4.2 項に記載する以後のプロセスに従う。

7. Hy's Law の疑いエピソードが反復する場合の手順

本項は、過去の治験薬投与の来院時に PHL 基準に該当したことがある患者について、治験薬投与中（30 日間の追跡調査期間を含む）に再度、PHL 基準に該当した場合に適用される。

Potential Hy's Law の基準に繰返し該当した場合、追跡調査、レビュー及び評価が必要か否かを前回特定した原因の内容を踏まえて判断する。

治験責任医師等は、前回 Potential Hy's Law の基準に該当した原因を確認し、以下の質問に回答する。

- 前回 Potential Hy's Law の基準に該当した原因は、慢性又は進行性の悪性腫瘍であったか？又は、6 章に示すように治験薬投与開始前及び開始後に Potential Hy's Law の基準に該当していたか？

回答が「いいえ」の場合、本添付資料の4.2項に示す手順に従う。

上記の条件に該当する場合：

過去に PHL 基準に該当した時と比較して、患者の状態に著しい変化[#]があったか否かを判定する

- 重要な変化がない場合、措置を行う必要はない。
- 重要な変化がある場合、本添付資料の4.2項に示す手順に従う。

[#] 患者の状態の「著しい」変化とは、その後において個々の肝生化学パラメータ（ALT、AST 又は TBL）が単独で、もしくは一体となって臨床的に重要な変化を生じた場合、又は、関連症状（疲労、嘔吐、発疹、右上腹部痛、黄疸、好酸球増加症など）に臨床的に重要な変化が生じた場合をいう。著しい変化があったか否かの判定は、治験責任医師等の判断によるものとするが、不確かな場合には治験担当医師と協議してもよい。

8. 引用文献

FDA Guidance for Industry (issued July 2009) ‘Drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation’:

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf

治験実施計画書　添付資料 F	
治験薬：	MEDI4736
治験コード：	D4191C00003
版番号：	03
作成年月日：	[redacted]

添付資料 F

RECIST 1.1（固形がんの治療効果判定のための評価基準）を用いる客観的腫瘍縮小効果の評価のためのガイドライン

目次　　頁

	標題ページ	1
	目次	2
1.	緒言	4
2.	測定可能病変、測定不能病変、標的病変及び非標的病変の定義	4
3.	評価方法	5
3.1	CT 及び MRI	5
3.2	臨床診察	6
3.3	X 線検査	6
3.3.1	胸部 X 線検査	6
3.3.2	単純 X 線検査	6
3.4	超音波検査	6
3.5	内視鏡、腹腔鏡	6
3.6	腫瘍マーカー	6
3.7	細胞診、組織診	6
3.8	同位体骨スキャン	7
3.9	FDG-PET スキャン	7
4.	腫瘍縮小効果の判定	7
4.1	評価スケジュール	7
4.2	標的病変	8
4.2.1	標的病変の評価の記録	8
4.2.2	標的病変の評価	9
4.3	非標的病変	9
4.3.1	非標的病変の評価	9
4.4	新病変	10
4.5	病状悪化	10
4.6	来院時の総合効果の評価	11
5.	奏効及び増悪の確定	11
6.	中央判定	12
7.	引用文献	12

表目次

表 1　評価方法の概要 5
表 2　標的病変の評価 9
表 3　非標的病変の評価 10
表 4　来院時の総合効果 11

1. 緒言

本添付資料は、D4191C00003 試験での治験責任医師等による腫瘍量の評価の観点から、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン 1.1（RECIST 1.1）（Eisenhauer et al 2009）の導入の詳細を示す。これには本治験の治験実施計画書固有の要件も含める。

2. 測定可能病変、測定不能病変、標的病変及び非標的病変の定義

本治験には、ベースライン時に測定可能な病変を有していた被験者のみを組み入れる。測定可能な病変とは、過去に放射線照射を受けていない 1 個以上の測定可能病変の存在と定義する。

スクリーニング生検に選定した腫瘍病変は、指標病変として使用してはならない。

測定可能：

過去に放射線照射を受けていない病変であって、コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像診断（MRI）による検査にて長径が 10 mm 以上（ただしリンパ節の場合には短径［短軸の径］が 15 mm 以上でなければならない）であることが正確に測定でき、かつ正確な反復測定を行うのに適した病変。

測定不能：

- 小病変（長径が 10 mm 未満の腫瘍病変又は短径が 10 mm 以上 15 mm 未満であるリンパ節病変[1]）を含むその他の病変
- 真の測定不能病変。なお真の測定不能病変とみなされる病変には次のものがある：骨病変、軟膜髄膜病変、腹水、胸水又は心嚢水、炎症性乳がん、皮膚や肺のリンパ管症、視触診では認識できるが CT や MRI では測定可能ではない腹部腫瘤や腹部臓器の腫大。
- スクリーニング生検に選定した腫瘍病変。
- 過去に放射線照射を受けた病変[2]
- 臨床診察によって評価された皮膚病変
- 脳転移

特別な場合：

- 溶骨性骨病変や溶骨性造骨性混合骨病変は、軟部組織成分が上記の測定可能の定義を満たす場合に、測定可能病変とすることができる。造骨性骨病変は測定不能とみなす。

---

[1] 短径が 10 mm 未満のリンパ節は病的ではないとみなし、非標的病変として記録・追跡を行わないこととする。

[2] 局所的照射後、病変のサイズに影響する変化が生じることがある。したがって過去に放射線照射を受けた病変は測定可能ではないものとみなし、ベースライン時に非標的病変として選択し非標的病変評価の一部として追跡調査を行わなければならない。

- 嚢胞性転移が放射線診断の所見から上述の測定可能の定義を満たす場合には、測定可能病変とすることができる。しかし、同一被験者で他に非嚢胞性病変が認められる場合は、当該非嚢胞性病変を標的病変に選択すること。

標的病変：

ベースライン時に正確な反復測定に適した全ての病変を代表する最大 5 個まで（各臓器について最大 2 個まで）の測定可能病変を選択し、標的病変として識別する。

非標的病変：

ベースライン時に標的病変として記録しなかった他の全ての病変を非標的病変として識別する。

3. 評価方法

ベースライン時及び評価期間中に識別及び記録した各病変の特性を検討する際は、同一の評価方法及び同一の技術を使用すること。

RECIST 評価で使用する方法の概要を表 1に示す。本治験の腫瘍評価では除外した方法も、除外理由と共に特記する。

表 1　評価方法の概要

標的病変	非標的病変	新病変
CT（推奨）	CT（推奨）	CT（推奨）
MRI	MRI	MRI
	臨床診察	臨床診察
	X 線検査、胸部 X 線検査	X 線検査、胸部 X 線検査
		超音波検査
		骨スキャン
		FDG-PET

CT、コンピュータ断層撮影；FDG-PET、18-フルオロデオキシグルコース-陽電子放出断層撮影；MRI、磁気共鳴画像診断

3.1 CT 及び MRI

効果判定のために選択した標的病変を測定する方法、非標的病変を評価する方法、及び全ての新病変を特定するための方法として、現時点では一般的に CT 及び MRI が最も広く利用可能であり、最も再現性に優れた方法であるとみなされている。

D4191C00003 試験では、ベースライン時及び以後の評価来院時の腫瘍量を評価するために胸部及び腹部（肝臓及び副腎を含む）の CT 検査を実施することが推奨される。推奨される方法は、造影剤の静注投与下での CT 検査である。CT を実施できない場合、又は CT が医学的に禁忌である場合には、MRI を使用すること。脳病変の評価の場合には、MRI が推奨される。

3.2 臨床診察

D4191C00003 試験での標的病変の評価には臨床診察（視触診）は使用しない。臨床的に認められた病変を CT 又は MRI 検査によって評価した場合は、これらの病変を標的病変として選択できる。非標的病変の評価及び新病変の存在の特定には、臨床診察を使用することができる。

3.3 X 線検査

3.3.1 胸部 X 線検査

D4191C00003 試験での標的病変の評価には胸部 X 線検査は使用せず、標的病変は CT 検査又は MRI 検査で評価する。ただし非標的病変の評価及び新病変の存在の特定には、胸部 X 線検査を使用することができる。

3.3.2 単純 X 線検査

D4191C00003 試験では、骨の非標的病変の評価及び新病変の存在の特定に、単純 X 線検査を使用することができる。

3.4 超音波検査

超音波検査は再現性に乏しく、腫瘍サイズを正確に測定できず、主観的で操作者に依存する方法であるため、D4191C00003 試験での標的病変及び非標的病変の評価には使用しない。ただし新病変の存在の特定には、超音波検査を使用することができる。新たな臨床症状が発現し超音波検査を実施した場合には、CT 検査又は MRI 検査で新病変の確認を行うこと。

3.5 内視鏡、腹腔鏡

腫瘍評価において内視鏡及び腹腔鏡を使用する妥当性は立証されていないため、D4191C00003 試験での腫瘍評価には使用しない。

3.6 腫瘍マーカー

RECIST 1.1 に従って、D4191C00003 試験では腫瘍縮小効果の評価に腫瘍マーカーを使用しない。

3.7 細胞診、組織診

RECIST 1.1 に従って、D4191C00003 試験では腫瘍縮小効果の評価に組織診を使用しない。

測定可能な腫瘍が奏効又は病勢安定の基準を満たした場合には、投与期間中に出現又は悪化したあらゆる体腔液が、がん性であるかを細胞学的に確認する必要がある。このような状況では、奏効／病勢安定（体腔液は治療の副作用である）と病勢進行（体腔液の起源が悪性腫瘍であることが確認された場合）の判別を細胞診で行う必要がある。細胞診所見が得られていない場合、治

験薬の投与期間中に体腔液が（痕跡量から大量へと）顕著に悪化した又は臨床的に重要な体腔液の出現（薬物療法の変更を要するもの）が認められた場合は、非標的病変の進行又は新病変に起因する病勢進行とみなす。

3.8　同位体骨スキャン

ベースライン時の同位体骨スキャンで認められ、ベースライン時の CT、MRI 又は X 線検査で確認された骨病変は非標的病変として記録し、ベースライン時の評価と同一の方法で追跡すること。

D4191C00003 試験では、評価来院時に新病変の存在を確認するための評価方法として、同位体骨スキャンを使用することができる。ベースライン時の骨スキャン評価で存在しなかった陽性ホットスポットが治験期間中の任意の時点の骨スキャンで確認された場合には、新病変として記録する。新病変を記録するためには、治験責任医師等は、陽性ホットスポットが重要な新規悪性腫瘍部位であって、真の病勢進行を表しているとみなすこと。骨スキャン所見が判定不能の場合には、CT、MRI 及び X 線検査による確認が推奨される。

3.9　FDG-PET スキャン

D4191C00003 試験では新病変の確認のための方法として、次の手順に従って 18-フルオロデオキシグルコース-陽電子放出断層撮影（FDG-PET）を使用できる。その手順とは、ベースライン時の FDG-PET スキャン上に存在しなかった位置又は同一来院時の CT/MRI 画像上の新病変に対応する位置に 18-フルオロデオキシグルコース取込み[3]陽性部位が存在する場合に、これを新病変として記録する。ベースライン時の FDG-PET スキャン結果が得られておらず、CT/MRI スキャン上に新病変を裏づける所見が認められない場合には、新病変を確認するために、治験実施計画書に規定される時点又は臨床的に必要な場合に、CT/MRI 評価を継続して実施することとする。

4.　腫瘍縮小効果の判定

4.1　評価スケジュール

ベースライン時に使用した胸部及び腹部（肝臓と副腎を含む）の CT/MRI スキャンによる腫瘍組織量の評価方法は、その後の各追跡評価時にも使用する。患者の徴候及び症状（追跡調査時の新規病変など）に基づき、追加的な画像検査を実施することができる。

MEDI4736 の投与開始前 28 日以内で、可能な限り治験薬の投与開始に近い日にベースライン評価を実施する。全患者の有効性の評価は、（投与中止理由又は中止後の治療内容に関わらず）RECIST 1.1 が定義する客観的病勢進行が確定されるまで、最初の 48 週間は 8 週毎（MEDI4736 の初回投与日を基準に定める；治験実施計画書表 1 を参照）、その後、12 カ月間の投与後に病勢

[3] FDG-PET スキャン陽性病変は、周辺組織の 2 倍を上回る取込みが認められた場合にのみ報告すること。

コントロールを達成し、MEDI4736 投与を中止した患者においては 12 週毎（治験実施計画書、表 2）に、客観的腫瘍評価により実施する。予定外の評価を実施して、患者に進行が認められない場合は、以降の評価は予定された各来院時に実施するよう最大限の努力を払うこと。

客観的な進行は確定していない状態で毒性を理由に MEDI4736 の投与を中止した患者については、48 週間は 8 週毎（MEDI4736 の初回投与日を基準とする）、その後、客観的な病勢進行が確定するまで 12 週毎に客観的な腫瘍評価を継続する。

病勢進行は確認される必要があり、確定診断のための画像検査は、臨床的に著しい悪化が認められない状態で、可能な限り PD が最初に認められた来院から 4 週目以降の次回の予定来院時に行うこととする。

進行が確定されなかった場合には、患者への治験薬投与及び投与下での評価を継続すること。

予定外の評価を実施して、患者に進行が認められない場合は、以降の評価は予定された各来院時に実施するよう最大限の努力を払うこと。評価の頻度が患者間で異なることによって生じる意図せぬバイアスを最小化するため、以上のスケジュールに従うことが必要である。

追加的な評価は、治験実施計画書に基づき、治験薬を継続する患者、再投与を行う患者、又は癌に対する後治療までの患者を対象に、客観的病勢進行の確定後に実施する。

4.2　標的病変

4.2.1　標的病変の評価の記録

ベースライン時に全ての浸潤臓器を代表する、合計最大 5 個（リンパ節を含め各臓器につき最大 2 病変）までの病変を標的病変として識別する。標的病変はサイズ（リンパ節以外の病変は長径、リンパ節の場合は短径）に基づいて選択するが、これに加えて、再現性があり反復測定が可能な病変でなければならない。最大の病変が再現性のある測定に適さない場合もあるが、その場合は、再現性のある測定が可能な次に大きな病変を選択すべきである。

各標的病変の部位及び位置を記録し、リンパ節以外の病変の場合は長径（リンパ節の場合には短径）を記録すること。全ての測定値はミリメートル単位で記録すること。ベースライン時の全ての標的病変の直径の和をベースライン径和として算出し報告する。以後の評価来院時の全ての標的病変の直径の和を当該来院での径和として算出し報告する。

特別な場合：

- 二次元又は三次元で測定可能な標的病変については、常に長径を報告する。二次元又は三次元で測定可能なリンパ節病変の腫大については、常に短径を報告する。
- 5 mm を超える CT/MRI スライス厚を使用する場合は、ベースライン時の測定可能病変の最小サイズをベースライン時のスキャンのスライス厚の 2 倍とすること。
- ある病変が完全に消失した場合は、その長径を 0 mm と記録すること。
- 標的病変が 2 個以上の断片に分裂した場合は、これらの断片の直径の和を記録する。
- 2 個以上の標的病変が融合した場合は、融合前の 1 個の病変について融合病変の直径の和を記録し、その他の病変は 0 mm と記録する。

- 標的病変が存在していると判断され、かすかに視認できるが、小さすぎて測定不能（too small to measure）となった場合には、5 mm のデフォルト値を割り当てる。正確な実測値を示せる場合には、5 mm 未満であってもその値を記録すること。
- 標的病変が大きすぎて正確に測定できない場合には、病変のサイズの推定値を示す。
- 治験期間中に、例えば放射線療法、塞栓形成術、手術等の何らかの介入的処置を標的病変に対して行った場合でも、その後も可能な限り標的病変のサイズを示すこと。

4.2.2　標的病変の評価

本項には、各来院時の客観的腫瘍縮小効果の判定に使用する基準の定義を示す（表 2参照）。

表 2　標的病変の評価

完全奏効（CR）	ベースラインからのすべての標的病変の消失。標的病変として選択したすべてのリンパ節病変は、短径で 10 mm 未満に縮小しなくてはならない。
部分奏効（PR）	ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少。
安定（SD）	PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。
進行（PD）	経過中の最小の径和（ベースライン径和が経過中の最小値である場合は、これを最小の径和とする）に比して、標的病変の径和が 20%以上増加。かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上の増加を示さなければならない。
評価不能（NE）	これに相当するのは、いずれかの標的病変が評価されなかった場合、評価が不可能であった場合、又は当該来院時に病変の処置を行った場合のみである。注：径和が進行の基準を満たす場合の標的病変の腫瘍縮小効果の判定には、評価不能よりも進行を優先して割り当てる。

CR、完全奏効；PR、部分奏効；PD、進行；NE、評価不能；SD、安定

4.3　非標的病変

4.3.1　非標的病変の評価

ベースライン時に標的病変として記録しなかった他の全ての病変（又は疾患部位）は、非標的病変として識別する。これらの病変の測定は不要であるが、以後の来院時にも病変の状態を追跡すること。各来院時に治験責任医師等が非標的病変の全体的な評価を記録すること。本項には、各来院時に実施医療機関において非標的病変の総合効果を判定及び記録するための基準の定義を示す（表 3参照）。

表 3　　非標的病変の評価

完全奏効（CR）	ベースラインからのすべての非標的病変の消失。すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ（短径が 10 mm 未満）とならなければならない。
Non-CR/Non-PD	1 つ以上の非標的病変の残存。
進行（PD）	既存の非標的病変の明らかな増悪。明らかな増悪は 1 つのみの病変の重要な進行によることもあれば、複数の病変の重要な進行によることもある。いずれの場合にも、医師が治療法の変更（又は中止）を考慮するに値する臨床的重要性があると考えなければならない。
評価不能（NE）	これに相当するのは、1 つ以上の標的病変が評価されず、かつこの来院時にはこれらの病変から評価可能な全体的な非標的病変の評価が得られないと治験責任医師等が考える場合のみである。注：ベースライン時に標的病変が認められなかった被験者の場合は、この来院時に非標的病変が評価されず、かつ進行の基準が満たされなかった場合のみ評価不能とする。

CR、完全奏効； PD、進行；NE、評価不能

この場合、標的病変の効果が安定（SD）や部分奏効（PR）であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるためには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するのに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。1 個以上の非標的病変のサイズが若干「増大」しても、通常は「明らかな増悪」とは判定しない。

4.4　　新病変

新病変が認められた場合はいずれも評価日と共にその詳細を記録する。新病変が 1 つ以上認められる場合は、進行として評価する。

評価来院時に、ベースライン時に画像法検査を行っていない解剖学的位置に病変が認められた場合は新病変とみなす。これらの病変は進行を示すものである。

新病変の所見は明確なものでなければならない。すなわち、撮影方法の相違や画像のモダリティの変更による変化、又は腫瘍以外の何かを示すと考えられる所見であってはならない。

（サイズが小さいなどの理由により）新病変が明確でない場合は、新病変が確認されるまで治療及び腫瘍の評価を継続すること。撮影を反復した後に新病変と確認された場合、最初の撮影日を進行の日付とする。

4.5　　病状悪化

病状悪化とは、客観的効果を表すものではないが、治験での治療を中止する理由となる。

治療の中止が必要な「病状悪化」とみなされるが、その時点では進行の客観的証拠がない被験者は、可能な場合は客観的進行が認められるまで腫瘍の評価を継続すること。

4.6　来院時の総合効果の評価

表 4に示す手順を使用して、来院時の総合効果を求める。

表 4　来院時の総合効果

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	NA	なし	CR
NA	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	NE	なし	PR
PR	Non-PD 又は NE	なし	PR
SD	Non-PD 又は NE	なし	SD
NA	Non-CR/Non-PD	なし	SD（Non-CR/Non-PD）
NE	Non-PD 又は NE	なし	NE
NA	NE	なし	NE
PD	問わない	あり又はなし	PD
問わない	PD	あり又はなし	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR、完全奏効；PR、部分奏効；SD、安定；PD、進行；NE、評価不能；NA、評価なし（これに相当するのは、ベースライン時に標的病変／非標的病変が認められなかった場合のみ）

5.　奏効及び増悪の確定

D4191C00003 試験では、奏効の基準が最初に満たされた日以降（4 週目以降）の次回の予定来院時に、奏効（完全奏効又は部分奏効）の確定のための画像検査を実施すること。

進行がみられた場合は確定が必要であり、可能な限り最初に進行（PD）と評価されてから 4 週目以降の次回予定来院時に臨床的増悪が認められない状態で確定のための画像撮影を実施することとする。

下記に該当した場合、進行が確定したと考える。

- 連続する 2 回の来院において、標的病変の合計直径の最小値と比較して 20%以上増加している（5 mm の絶対増加による）
- 及び／又は非標的病変又は新病変に PD が最初に認められた時点と比較し、PD を確定する時点で非標的病変又は新病変に著しい進行（悪化）が認められる
- 及び／又は新病変が最初に認められた時点に比べ、PD を確定する時点で明らかに新病変が増えている

臨床症状の著しい増悪がない場合、治験責任医師等は病勢進行が確定するまで治験薬の投与を継続する。

病勢進行が確定されない場合、被験者への治験薬投与及び投与に関する評価を継続する。

病勢進行以前に被験者が投与を中止した（及び／又は癌の後治療を受けた）場合、病勢進行が客観的に確定されるまで当該被験者の追跡調査を続ける。

6. 中央判定

治験依頼者が本治験での独立中央判定の実施を委託する開発業務受託機関（CRO）が、標準撮像ガイドライン文書中で放射線撮像プロトコールの規定を示す。

7. 引用文献

Eisenhauer et al 2009

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009 Jan;45(2):228-47.

治験実施計画書　添付資料 G

治験薬：	Durvalumab (MEDI4736)
治験コード：	D4191C00003
版番号：	1.0
作成年月日：	[redacted]

添付資料 G

免疫介在性反応、注入に伴う反応及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン

[redacted]

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応		
	投与の変更	毒性管理
免疫に関連した有害事象（irAE）（以下に記載されていない毒性に関する全般的管理）	irAE の可能性のある有害事象を管理する目的で、治験薬投与により発現した有害事象の重症度（NCI CTCAE v4.03 によるグレード）に基づき、治験薬／治験治療の投与を変更する。 CTC グレード／重症度（下表）に基づく治験薬／治験治療の投与中止基準に加え、以下の状況では治験薬／治験治療の投与を中止する： • 治験薬／治験治療の最終投与後 **12 週以内**に、prednisone 1 日当たり 10 mg 以下（又は相当量）にコルチコステロイド用量を減量できない場合。 • 投与再開後に治験薬に関連したグレード 3 の有害事象が再発した場合。	irAE の管理については本表に示すガイドラインに従うことが推奨される。 － 他の原因（病勢進行、併用薬、感染症等）を除外するため、当該被験者について詳細に評価する。 － 他に明確な原因がない場合、全ての事象について、免疫介在性である可能性ありと判断する。 － グレードの低い（別途定義されていない限り、グレード 1 又は 2）事象については、対症療法及び局所療法を検討する。 － 持続する（3～5 日以上）グレードの低い（グレード 2）、又はそれより重度（グレード 3 以上）の事象に対しては、prednisone 1～2 mg/kg/日の経口投与又はそれに相当する静注用製剤の投与を直ちに開始する。 － コルチコステロイドの用量漸減中に症状が再発又は悪化した場合は（漸減期間 28 日間）、症状が安定又は改善するまでコルチコステロイドの用量を増量した後（prednisone 用量［2～4 mg/kg/日まで、又はそれに相当する静注用製剤等］）、より緩徐なペースで（漸減期間 28 日以上）用量漸減を再開する。 － 全身性ステロイドが奏効しない事象に対しては、TNF 阻害剤等（例：インフリキシマブ）のより強力な免疫抑制剤（免疫抑制剤の具体的な種類については免疫関連の有害事象の各項も参照）の投与を検討する。 － 腫瘍局所の免疫応答が原因のグレード 3／グレード 4 の炎症

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
			性反応（転移部位やリンパ節等での炎症性反応等）の場合は、治験薬の中止は必須ではない。この状況での治験薬の投与継続は、患者のベネフィット／リスクに基づき判断すべきである。
	グレード 1	投与の変更はしない。	
	グレード 2	グレード 2 からグレード 1 以下に回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 • 有害事象が悪化した場合は、グレード 3 又はグレード 4 として取り扱う。 • 有害事象がベースラインまで改善した場合は、次回投与予定日に投与する。 事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開できる。 長期又は継続的ステロイド補充を要する可能性のある内分泌障害のある患者は、次の条件で治験薬／治験治療を再投与できる。1) 事象が安定し、かつコントロールされている、2) 治験責任医師又は担当医師の臨床的判断に基づき	

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応		
	投与の変更	毒性管理
	臨床的に安定している、3) prednisone 用量が 10 mg/日以下、又は相当量である。	
	グレード 3　個々の有害事象に応じて治験薬／治験治療の投与を中止してよい。下記ガイドライン参照。	
	グレード 4　治験薬／治験治療の投与を中止する。 注：グレード 3 以上の無症候性のアミラーゼ又はリパーゼ上昇の場合、治験薬／治験治療の投与を中断し、全面的な評価により膵炎のエビデンスが示されない場合、治験薬／治験治療の投与を継続又は再開する。	

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

	事象のグレード（NCI CTCAE version 4.03）	投与の変更	毒性管理
肺臓炎／ILD	肺臓炎のグレード（CTCAE version 4.03）	全グレード	－ 肺臓炎又は ILD の症状及び徴候（息切れや咳嗽の新たな発現又は悪化）について被験者をモニタリングする。以下に示す診断法を含む画像及び肺機能検査等により被験者を評価する。 － 最初の評価として、臨床評価、パルス酸素濃度計による酸素飽和度のモニタリング（安静時及び労作時）、臨床検査及び高解像度 CT スキャン等が考えられる。
	グレード 1 （無症候性の臨床所見又は診断所見のみ、インターベンションの適応なし）	投与の変更は必要でない。ただし、臨床的に適切な場合、及び他の原因について検討するための診断検査中の場合は、治験薬／治験治療の投与中断を検討する。	グレード 1（放射線画像の変化のみ） － 臨床症状、パルス酸素濃度計（安静時及び労作時）及び臨床検査について、2～4 日間、その後は臨床的に必要な場合、モニタリングし注意深く追跡する。 － 呼吸器及び感染症専門医に助言を求めることを検討する。
	グレード 2 （症候性、医学的インターベンションの適応あり、機器による日常生活動作の制限あり）	グレード 2 からグレード 1 以下に回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 • 有害事象が悪化した場合は、グレード 3 又はグレード 4 として取り扱う。 • 有害事象がベースラインまで改善した場合は、次回投与予定日の治験薬／治験治療再開の決定は、担当医師の臨床判断に基	グレード 2（軽度～中等度の新たな症状） － 症状を連日モニタリングし入院の必要性を検討する。 － 全身性ステロイド（prednisone 1～2 mg/kg/日、又はこれに相当する静注用製剤等）の投与を直ちに開始する。 － 臨床的に必要であれば再度画像評価を実施する。 － 3～5 日以内に改善が認められなければ、追加の評価を検討し、メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日の静脈内投与を直ちに開始する。 － メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日の静脈内投与にも関わらず、3～5 日以内に改善が認められない場合は、TNF 阻害剤等の免疫抑制剤（例：2 週間に 1 回のインフリキシマブ

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
		づく。 事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過し次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開できる。	5 mg/kg 等）の投与を直ちに開始する。**警告**：重要な点として、敗血症の可能性を除外し、インフリキシマブを使用する前には添付文書の指示事項を必ず参照すること。 － 改善後は、4 週間以上かけて徐々にステロイドを用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）[iii1]。 － 呼吸器及び感染症専門医に助言を求めることを検討する。 － 治験依頼者の医学専門家と協議する。
	グレード 3 又は 4 （グレード 3：重度症状、自己管理による日常生活動作の制限、酸素吸入適応） （グレード 4：生命を脅かす呼吸器障害、緊急インターベンションの適応［気管切開や挿管等］）	治験薬／治験治療の投与を中止する。	グレード 3 又は 4（重度又は新たな症状、新たな/悪化した低酸素症、生命を脅かす事象） － 経験的治療としてのメチルプレドニゾロン 1～4 mg/kg/日、又は相当量の静脈内投与を直ちに開始する。 － 呼吸器及び感染症専門医に助言を求める。 － 被験者を入院させる。 － 支持療法（酸素供給等） － 3～5 日以内に改善が認められなければ、追加の評価を検討し、追加の TNF 阻害剤等の免疫抑制剤（例：2 週間に 1 回のインフリキシマブ 5 mg/kg）の投与を直ちに開始する。警告：敗血症の可能性を除外し、インフリキシマブを使用する前には添付文書の指示事項を必ず参照すること。

[1] ASCO（米国臨床腫瘍学会）教育用冊子 2015, Michael Postow MD 著「免疫チェックポイント阻害抗体による副作用の管理」

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
			－ 改善後は、28 日以上かけて徐々にステロイドを用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、及び特に抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）[iii]。
下痢／腸炎	下痢のグレード（CTCAE version 4.03）	全グレード	－ 下痢／腸炎に関連する可能性のある症状（腹痛、痙攣、又はベースラインからの排便回数の増加や血便等の用便習慣の変化）又は腸穿孔に関連する可能性のある症状（敗血症、腹膜徴候、イレウス等）をモニタリングする。 － 他の原因を除外するため、当該被験者について詳細に評価する（病勢進行、その他の投薬、クロストリジウム・ディフィシレ毒素検査を含めた感染症等）。 － 他の明確な原因が特定されない場合は、グレードが低い場合でも高グレードの事象への進行を防ぐため、ステロイドの投与を検討する。 － 鎮痛剤は、腸管穿孔や腹膜炎の症状を隠ぺいする恐れがあるため、慎重に使用する。
	グレード 1 の下痢（1 日当たりの排便回数がベースラインより <4 回/日多い）	投与の変更はしない。	グレード 1 の下痢： － 症状の悪化について注意深くモニタリングする。 － 水分補給、電解質補充、食事療法（米国栄養士会による腸炎被験者の食事等）及びロペラミドの投与等の対症療法を検討する。担当医師の臨床的判断に基づき、プロバイオティクスを使用する。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
	グレード 2 の下痢（1 日当たりの排便回数がベースラインより 4 回～6 回多い）	グレード 1 以下に回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 • 有害事象が悪化した場合は、グレード 3 又はグレード 4 として取り扱う。 • 有害事象がベースラインまで改善した場合は、次回投与予定日に投与する。 事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開できる。	グレード 2 の下痢： － 水分補給、電解質補充、食事療法（米国栄養士会による腸炎被験者の食事法等）及びロペラミド及び／又はブデソニドの投与等の対症療法を検討する。 － prednisone 1~2 mg/kg/日、又は相当量の静注用製剤の投与を直ちに開始する。 － prednisone 1～2 mg/kg/日、又は相当量の静注用製剤の投与にも関わらず、3～5 日以内に奏効がみられない場合、又は悪化した場合は、消化器専門医に助言を求め、大腸炎を確認し、穿孔の可能性を除外するために、画像検査及び結腸内視鏡検査等の追加の評価を検討し、メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日の静脈内投与を直ちに開始する。 － メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日の静脈内投与にも関わらず、3～5 日以内に改善が認められない場合は、免疫抑制剤（インフリキシマブ 5 mg/kg 2 週間に 1 回等[2]）の投与を直ちに開始する。**警告：**重要な点として、腸穿孔の可能性を除外し、インフリキシマブを使用する前には添付文書の指示事項を参照すること。 － 3～4 日以内にグレード 1 以下に回復しない場合は、治験依頼者の医学専門家に助言を求める。 － 改善後は 28 日以上かけてステロイドを徐々に用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必

[2] ASCO（米国臨床腫瘍学会）教育用冊子 2015, Michael Postow MD 著「免疫チェックポイント阻害抗体による副作用の管理」

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
			要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）。
	グレード 3 又は 4 の下痢 （グレード 3：1 日当たりの排便回数がベースラインより 7 回以上多い） （グレード 4：生命を脅かす転帰）	治験薬／治験治療の投与を中止する。	グレード 3 又は 4 の下痢： － 経験的治療としてのメチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日、又は相当量の静脈内投与を直ちに開始する。 － 排便の頻度及び量をモニタリングし、水分補給を継続する。 － 消化器専門医に至急助言を求め、必要に応じて画像検査及び／又は内視鏡検査を実施する。 － メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日、又は相当量の静脈内投与にも関わらず、3～5 日以内に改善が認められない場合は、免疫抑制剤（例：2 週間に 1 回、インフリキシマブ 5 mg/kg）の追加投与を直ちに開始する。 － **警告：**必ず消化器専門医に助言を求めて腸穿孔の可能性を除外し、インフリキシマブを使用する前には添付文書の指示事項を必ず参照すること。 － 改善後は 28 日以上かけてステロイドを徐々に用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
肝炎（肝機能検査値上昇） **免疫関連の肝炎の管理には、インフリキシマブを使用しないこと**	肝機能検査値上昇のグレード（CTCAE version 4.03） 全グレード		– 肝機能検査値をモニタリングし評価する：AST、ALT、ALP 及び総ビリルビン – 他の原因の有無について評価する（ウイルス性肝炎、病勢進行、併用薬等）
	グレード 1 （AST 又は ALT が基準値上限超～3 倍以下、及び／又は TB が基準値上限超～1.5 倍以下）	投与の変更はしない。 悪化した場合、グレード 2 の事象として取り扱う。	グレード 1 の AST 又は ALT 及び／又は TB の上昇： – 治験実施計画書に従い肝機能検査値のモニタリングを継続する。
	グレード 2 （AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下、及び／又は TB が基準値上限の 1.5 倍超～3.0 倍以下）	グレード 2 からグレード 1 以下に回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 • 有害事象が悪化した場合は、グレード 3 又はグレード 4 として取り扱う。 • 有害事象がベースラインまで改善した場合は次回投与予定日に投与する。 事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開でき	グレード 2 の AST 又は ALT 及び／又は TB の上昇： – 肝機能検査値上昇が改善又は回復するまで、定期的かつ頻繁に（1～2 日ごと等）検査する。 – 1～2 日以内にグレード 1 以下まで回復しない場合は、治験依頼者の医学専門家と協議する。 – 事象が持続（3～5 日超）又は悪化した場合、prednisone 1～2 mg/kg/日、又はそれに相当する静注用製剤の投与を直ちに開始する。 – prednisone 1～2 mg/kg/日又は相当量の静注用製剤の投与にも関わらず、3～5 日以内に改善が認められない場合、追加の評価を検討し、メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日の静脈内投与を直ちに開始する。 – メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日の静脈内投与にも関わらず、3～5 日以内に改善が認められない場合、免疫抑制剤

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
		る。	（ミコフェノール酸モフェチル）[3]の投与を直ちに開始する。ミコフェノール酸モフェチルが入手できない場合、治験依頼者の医学専門家と協議する。**インフリキシマブは使用しないこと。** － 改善後は 28 日以上かけてステロイドを徐々に用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）。
	グレード 3 グレード 3（AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超～20 倍以下、及び／又は TB が基準値上限の 3.0 倍超～10 倍以下）	トランスアミナーゼが基準値上限の 8 倍まで又はビリルビンが基準値上限の 5 倍まで上昇した場合 － グレード 1 以下又はベースラインまで回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 － 14 日以内にグレード 1 以下又はベースラインまで回復した場合は、次回予定されている用量で治験薬／治験治療	グレード 3 又は 4 の AST 又は ALT 及び／又は TB の上昇： － 経験的治療としてのメチルプレドニゾロン 1～4 mg/kg/日、又は相当量の静脈内投与を直ちに開始する。 － メチルプレドニゾロン 1～4 mg/kg/日又は相当量の静注用製剤の投与にも関わらず、3～5 日以内に改善が認められない場合、免疫抑制剤（ミコフェノール酸モフェチル）の投与を直ちに開始する。ミコフェノール酸が入手できない場合、治験依頼者の医学専門家と協議する。**インフリキシマブは使用しないこと。** － 肝臓専門医に助言を求め、腹部精密検査、及び画像検査を、適宜実施する － 改善後は 28 日以上かけてステロイドを徐々に用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必

[3] ASCO（米国臨床腫瘍学会）教育用冊子 2015, Michael Postow MD 著「免疫チェックポイント阻害抗体による副作用の管理」

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
		の投与を再開する。 14 日以内にグレード 1 以下又はベースラインまで回復しなかった場合、治験薬／治験治療の投与を中止する。 トランスアミナーゼが基準値上限の 8 倍超又はビリルビンが基準値上限の 5 倍超の上昇を示した場合、治験薬／治験治療の投与を中止する。Hy's law の基準（ALT が基準値上限の 3 倍超及びビリルビンが基準値上限の 2 倍超）に合致し、胆汁うっ滞の初期所見（すなわち、アルカリホスファターゼ P04 の上昇）がなく、他に原因が考えられない場合、治験薬／治験治療の投与を中止する[iv]。	要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）。
	グレード 4 （AST 又は ALT が基準値上限の 20 倍超、及び／又は TB が基準値上限の 10 倍超）	治験薬／治験治療の投与を中止する。	

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
腎炎又は腎機能障害（血清クレアチニン上昇）	血清クレアチニン上昇のグレード（CTCAE version 4.03） 全グレード		– 腎臓専門医に助言を求める。 – 腎機能の変化に関連している可能性がある症状及び徴候をモニタリングする（定期的な尿検査、血清中 BUN 及びクレアチニンの上昇、クレアチニンクリアランス減少、電解質失調、尿量減少、蛋白尿等）。 – 他の原因（病勢進行、感染症等）を除外するため、当該被験者について詳細に評価する。 – 他の明確な原因が特定されない場合は、グレードが低い場合（グレード 2）でも高グレードの事象への進行を防ぐため、ステロイドの投与を検討する。
	グレード 1［血清クレアチニンがベースラインの 1 倍超～1.5 倍以下；基準値上限超～1.5 倍以下］	投与の変更はしない。	グレード 1 のクレアチニン上昇： – 血清クレアチニンを毎週モニタリングし、随伴する症状がないかを確認する。 • クレアチニンがベースライン値に戻った場合、治験実施計画書に基づく定期モニタリングを再開する。 • 悪化した場合には、その重症度に基づき、グレード 2 又はグレード 3 もしくは 4 として治療する。 – 水分補給、電解質補充、利尿剤等の対症療法を検討する。
	グレード 2［血清クレアチニンがベースラインの 1.5 倍超～3.0 倍以下；基準値上限の 1.5 倍超～3.0 倍以下］	グレード 1 以下に回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 • 有害事象が悪化した場合は、グレード 3 又はグレード 4 として取り扱う。	グレード 2 のクレアチニン上昇： – 水分補給、電解質補充、利尿剤等の対症療法を検討する。 – 2～3 日ごと及び臨床的に妥当な場合、血清クレアチニンを慎重にモニタリングする。 – 腎臓専門医に助言を求め、臨床的に必要な場合には腎生検を検討する。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
		• 有害事象がベースラインまで改善した場合は、次回投与予定日に投与する。 事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過し次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開できる。	– 事象が持続（3～5 日超）又は悪化した場合は、prednisone 1～2 mg/kg/日又は相当量の静注用製剤の投与を直ちに開始する。 – prednisone 1～2 mg/kg/日又は相当量の静注用製剤の投与にも関わらず、3～5 日以内に奏効がみられない場合又は悪化した場合は、追加の評価を検討し、メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日の静脈内投与を直ちに開始する。 – 改善後は 28 日以上かけてステロイドを徐々に用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）。 – クレアチニンがベースライン値に戻った場合、治験薬／治験治療の投与を再開し、治験実施計画書に基づく血清クレアチニンの定期モニタリングを再開する。
	グレード 3 又は 4 （グレード 3：血清クレアチニンがベースラインの 3.0 倍超；基準値上限の 3.0 倍超～6.0 倍以下） （グレード 4：血清クレアチニンが基準値	治験薬／治験治療の投与を中止する。	– 毎日、血清クレアチニンを慎重にモニタリングする。 – 腎臓専門医に助言を求め、臨床的に必要な場合には腎生検を検討する。 – prednisone 1～2 mg/kg/日又は相当量の静注用製剤の投与を直ちに開始する。 – prednisone 1～2 mg/kg/日又は相当量の静注用製剤の投与にも関わらず、3～5 日以内に奏効がみられない場合又は悪化した場合は、追加の評価を検討し、メチルプレドニゾロン 2～4 mg/kg/日の静脈内投与を直ちに開始する。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
	上限の 6.0 倍超）		– 改善後は 28 日以上かけてステロイドを徐々に用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）。
発疹（水泡形成性皮膚疾患を除く）	皮膚発疹のグレード（皮膚発疹の種類別の重症度／グレードの定義については、NCI CTCAE version 4.03 を参照）	全グレード	皮膚炎（発疹及びそう痒症）の症状及び徴候をモニタリングする。 ** **水泡形成性皮膚疾患が認められた場合は、治験依頼者の医学専門家に報告し、治験薬投与を中止しなければならない。****
	グレード 1	投与の変更はしない。	グレード 1： – 経口そう痒症治療薬（ジフェンヒドラミンやヒドロキシジン等）や局所療法（尿素クリーム等）等の対症療法を検討する。
	グレード 2	グレード 2 の事象が持続する場合（1～2 週間超）、グレード 1 以下又はベースラインまで回復するまで、予定された治験薬／治験治療の投与を中断する。 • 有害事象が悪化した場合は、グレード 3 として取り扱う。	グレード 2： – 皮膚科専門医に助言を求める。 – 経口そう痒症治療薬（ジフェンヒドラミンやヒドロキシジン等）や局所療法（尿素クリーム等）等の対症療法を検討する。 – 中等度薬効の局所ステロイドの投与を検討する。 – 対症療法及び／又は中等度薬効の局所ステロイドの投与にも関わらず、3～5 日以内に発疹／皮膚病変の改善が認められない場合又は悪化した場合は、治験依頼者の医学専門家

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
		• 有害事象が改善した場合は次回予定されている用量で投与を再開する。 • 事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過し次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開できる。	と協議して、prednisone 1～2 mg/kg/日又はそれに相当する静注用製剤の全身投与を直ちに開始する。 － 1～2 週間を超えて持続する又は再発した場合は、皮膚生検の実施を検討する。
	グレード 3	グレード 1 以下又はベースラインまで回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 治験薬／治験治療の投与を中断してもグレード 3 の皮膚発疹が 30 日以内にグレード 1 以下又はベースラインまで回復しない場合は、治験薬／治験治療の投与を中止する。	グレード 3 又は 4： － 皮膚科専門医に助言を求める。 － 経験的治療としてのメチルプレドニゾロン 1～4 mg/kg/日又は相当量の静脈内投与を直ちに開始する。 － 入院を検討する。 － 発疹の範囲（Rule of Nines、9 の法則）をモニタリングする。 － 臨床的に適切であれば、皮膚生検（2 箇所以上が望ましい）の実施を検討する。 － 改善後は 28 日以上かけてステロイドを徐々に用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧
	グレード 4	治験薬／治験治療の投与を中止する。	

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
			告］）。 － 治験依頼者の医学専門家と協議する。
内分泌障害（甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、副腎機能不全等）	全グレード （内分泌障害の種類別の CTC グレード／重症度の定義に関しては、NCI CTCAE version 4.03 を参照）		－ 内分泌専門医に助言を求める。 － 内分泌障害の症状及び徴候について被験者をモニタリングする。非特異的症状として、頭痛、疲労、挙動変化、精神状態変化、回転性めまい、腹痛、用便習慣の異常、低血圧及び脱力等を認めることがある。 － 他の原因（脳転移等の病勢進行、感染症等）を除外するため、当該被験者について詳細に評価する。 － 甲状腺機能検査値（TSH、遊離 T3、遊離 T4、及び、疑われる内分泌障害の内容によりその他の内分泌検査値）のモニタリング及び評価を行う。 － 被験者に自己免疫性である可能性があると思われる有害事象（甲状腺炎、膵炎、下垂体炎、尿崩症等）が認められた場合は、治験責任医師等は適切な自己免疫抗体検査用に血液検体を提出すること。
	グレード 1 （内分泌障害の種類別の CTC グレード 1 の定義に関しては、NCI CTCAE version 4.03 を参照）	投与の変更はしない。	グレード 1：（無症候性の TSH 上昇を示す被験者も含む） － 適切な内分泌機能検査を実施して被験者をモニタリングする。 － TSH が基準値下限の 0.5 倍未満、又は基準値上限の 2 倍超、又は 2 回連続して基準値外であった場合、臨床的必要性に応じて以降のサイクルにおいて FT4 を検査項目に追加し、内分泌専門医に助言を求めることを検討する。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
	グレード 2 （内分泌障害の種類別の CTC グレード／重症度 2 の定義に関しては、NCI CTCAE version 4.03 を参照）	グレード 2 の甲状腺機能低下症以外の内分泌障害は、被験者が臨床的に安定するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 • 有害事象が悪化した場合は、グレード 3 又はグレード 4 として取り扱う。 • 有害事象がベースラインまで改善した場合は、次回投与予定日に投与する。 事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過し次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開できる。 長期又は継続的ステロイド補充を要する可能性のある内分泌障害のある患者は、次の条件で治験薬／治験治療を再投与できる。1) 事象が安定し、かつコントロールされてい	グレード 2：（症候性の内分泌障害被験者も含む） － 孤発性甲状腺機能低下症の場合、投与を中断せず、またコルチコステロイドを投与せずに、ホルモン補充療法を実施する。 － 管理にあたり必要であればホルモン補充療法を開始する。 － 内分泌機能を評価し、臨床的に必要であれば、下垂体のスキャンを検討する。 － 孤発性甲状腺機能低下症患者を除き、内分泌検査異常が認められた患者について、短期コルチコステロイド投与（メチルプレドニゾロン 1～2 mg/kg/日、又はそれに相当する静注用製剤等）を検討し、関連するホルモン補充療法（レボチロキシン、ヒドロコルチゾン、性ホルモン等）を直ちに開始する。 － 改善後は 28 日以上かけてステロイドを徐々に用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）。 － 内分泌系の精密検査（臨床検査又は MRI スキャン）が正常の被験者については、臨床上の必要性に応じて臨床検査／MRI を再度実施する。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
		る、2) 治験責任医師又は担当医師の臨床的判断に基づき臨床的に安定している、3) prednisone 用量が 10 mg/日未満、又は相当量である。	
	グレード 3 又は 4 （内分泌障害の種類別の CTC グレード／重症度 3 又は 4 の定義に関しては、NCI CTCAE version 4.03 を参照）	甲状腺機能低下症以外のグレード 3 又は 4 の内分泌障害の場合は、症状がコントロールされるまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 コントロール可能となった場合は次回予定されている用量で治験薬／治験治療の投与を再開する。 事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過し次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開できる。	グレード 3 又は 4： － 内分泌専門医に助言を求める。 － 孤発性甲状腺機能低下症の場合、投与を中断せず、またコルチコステロイドを投与せずに、ホルモン補充療法を実施する。 － 経験的治療としてのメチルプレドニゾロン 1～2 mg/kg/日又は相当量の静脈内投与を直ちに開始する。 － 必要に応じてホルモン補充療法を実施する。 － 副腎クリーゼ、重度の脱水、低血圧又はショックの場合、直ちに鉱質コルチコイド作用を有するコルチコステロイドの静脈内投与を開始する。 － 改善がみられた後は、4 週間以上かけて 徐々に免疫抑制剤のステロイドを用量漸減し、抗生物質、抗真菌薬、又は抗 PCP 治療薬の予防的投与の必要性を検討する（癌関連の感染治療に関しては、現行の NCCN ガイドラインを参照［カテゴリー2B に関する勧告］）。 － 治験依頼者の医学専門家と協議する。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
免疫介在性の神経毒性（辺縁系脳炎 - 自律神経ニューロパチーを含むがそれに限るものではなく、重症筋無力症及びギラン・バレー症候群を除く）	神経毒性のグレード 神経毒性の種類別の CTC グレード／重症度に関しては、NCI CTCAE version 4.03 を参照		
	全グレード		－ 他の原因（病勢進行、感染症、メタボリックシンドローム、投薬等）を除外するため、当該被験者を評価する。 － 被験者の全身症状（頭痛、悪心、回転性めまい、挙動変化、脱力等）をモニタリングする。 － 適切な診断検査の実施を検討する（筋電図、神経伝導検査等）。 － 必要に応じて神経科専門医に助言を求め、対症療法を行う。
	グレード 1	投与の変更はしない。	上記“全グレード”の記述を参照。
	グレード 2	• 急性運動神経障害又は神経毒性の場合、グレード 1 以下に回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 • 感覚ニューロパチー／神経障害性疼痛の場合、グレード 1 以下に回復するまで治験薬／	－ 治験依頼者の医学専門家と協議する － 神経科専門医に助言を求める。 － 感覚ニューロパチー／神経障害性疼痛は適切な薬物治療（ガバペンチン、デュロキセチン等）により管理できる場合がある。 － 全身性ステロイドの prednisone 1～2 mg/kg/日、又はそれに相当する静注用製剤の投与を直ちに開始する。 － prednisone 1～2 mg/kg/日、又は相当量の静注用製剤の投与にも関わらず、3～5 日以内に改善が認められない場合は、

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
		治験治療の投与中断を検討する。 o 有害事象が悪化した場合は、グレード 3 又はグレード 4 として取り扱う。 o 有害事象がベースラインまで改善した場合は、次回投与予定日に投与する。 ・事象がグレード 1 以下に安定し、ステロイド用量漸減終了後 5～7 日が経過し次第、治験薬／治験治療の投与は次回予定されている用量で再開できる。	追加の評価を検討し、追加の免疫抑制療法（免疫グロブリン大量静注療法［IVIG］等）を直ちに開始する。
	グレード 3	・グレード 1 以下に回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 ・グレード 3 の irAE が	グレード 3 又は 4： － 治験依頼者の医学専門家と協議する。 － 神経科専門医に助言を求める。 － 入院を検討する。 － 経験的治療としてのメチルプレドニゾロン 1～2 mg/kg/日又

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
		30 日以内にグレード 1 以下に回復しない場合は治験薬／治験治療の投与を中止する。	は相当量の静脈内投与を直ちに開始する。 － コルチコステロイドの静脈内投与にも関わらず、3～5 日以内に改善が認められない場合、追加の評価を検討し、追加の免疫抑制療法（IVIG 等）を直ちに開始する。 － 安定がみられた後は、4 週間以上かけてステロイドを徐々に用量漸減する。
	グレード 4	・ 治験薬／治験治療の投与を中止する。	
免疫介在性の末梢神経運動症候群（ギランバレー症候群、重症筋無力症等）		全グレード	－免疫介在性の末梢神経運動症候群は、一部の被験者では急性代償不全が突然起こり、重症化し、最悪の場合死に至る可能性もあることから、早急に診断することが重要である。顕著な嚥下障害、急速に進行する脱力、及び呼吸不全や自律神経不安定症の徴候等、より重度の転帰となる可能性のあるいくつかの目安となる症状に特に注意すること。 － 他の原因（病勢進行、感染症、メタボリックシンドローム、投薬等）を除外するため当該被験者を評価する。中枢神経軸に広がる癌（及び抗癌治療）による多くの交絡作用が考えられるため、癌被験者における免疫介在性の末梢神経運動症候群の診断は特に困難であることに注意すべきである。早急に正確な診断を下すことが重要であることから、神経科専門医に助言を求めることを常に念頭におくことが重要である。 － 該当する疾患が疑われる場合は毎回、神経生理学的診断検査（筋電図、神経伝導検査、及び筋無力症が疑われる場合は”反復神経刺激試験”等）を実施する。その際、神経科専門医に助言を求めながら進めることが最良と思われる。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
			ギラン・バレー症候群の一次治療としてのステロイド投与は必ずしも有効とされているわけではないことを念頭におくことが重要である。治療を要する患者に IVIG を開始し、IVIG が奏効しない場合、その後血漿交換療法を行うこと。
	グレード 1	投与の変更はしない。	－ 治験依頼者の医学専門家と協議する － 上述のように代償不全の可能性について目安となる被験者の症状を注意深くモニタリングすること。 － 症状が極めて軽度で安定している場合を除き、神経科専門医に助言を求める。
	グレード 2	グレード 1 以下まで回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 30 日以内にグレード 1 以下まで回復しない、あるいは呼吸不全又は自律神経不安定症の徴候が認められる場合は、治験薬／治験治療の投与を中止する。	グレード 2 － 治験依頼者の医学専門家と協議する － 上述のように代償不全の可能性について目安となる被験者の症状を注意深くモニタリングすること。 － 神経科専門医に助言を求める。 － 感覚ニューロパチー／神経障害性疼痛は適切な薬物治療（ガバペンチン、デュロキセチン等）により管理できる場合がある。 ***重症筋無力症*** o 重症筋無力症の治療にはステロイドの使用が奏効する場合がある。ステロイド治療（特に高用量）により筋無力症が一過性に悪化する場合があるため、通常、被験者をモニタリングしながら、助言を求めている神経科専門医の監督下で投与することを念頭にいれておくことが重要である。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
			○ ステロイドに不耐性の被験者には血漿交換療法又は IVIG が適応となる場合がある。被験者ごとのニーズを考慮し、神経科専門医に助言を求めながら決定するすることが最も望ましい。 ○ 重症筋無力症様の神経毒性がみられる場合は、ステロイドに加えアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤の開始を検討する。当該治療が奏効した場合、診断確定の一助ともなる。 ***ギラン・バレー症候群：*** ○ ギラン・バレー症候群の一次治療としてのステロイド投与は必ずしも有効とされているわけではないことを念頭におくことが重要である。治療を要する患者に IVIG を開始し、IVIG が奏効しない場合、その後血漿交換療法を行うこと。
	グレード 3	グレード 1 以下まで回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 グレード 3 の irAE が 30 日以内にグレード 1 以下に回復しない場合、あるいは呼吸不全又は自律神経不安定症の徴候が認められる場合は、治験薬／治験治療の投与を中止する。	重度又は生命を脅かす（グレード 3 又は 4）事象： － 治験依頼者の医学専門家と協議する。 － 入院を勧める。 － 症状をモニタリングし神経科専門医に助言を求める。 ***重症筋無力症*** ○ 重症筋無力症の治療にはステロイドの使用が奏効する場合がある。通常、被験者をモニタリングしながら、助言を求めている神経科専門医の監督下で投与することが望ましい。 ○ ステロイドに不耐性の被験者には血漿交換療法又は

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

免疫介在性の反応			
	投与の変更		毒性管理
	グレード 4	治験薬／治験治療の投与を中止する。	IVIG 静注が適応となる場合がある。 ○ 重症筋無力症様の神経毒性がみられる場合は、ステロイドに加えアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤の開始を検討する。当該治療が奏効した場合、診断確定の一助ともなる。 *ギラン・バレー症候群：* ギラン・バレー症候群の一次治療としてのステロイド投与は必ずしも有効とされているわけではないことを念頭におくことが重要である。治療を要する患者に IVIG を開始し、IVIG が奏効しない場合、その後血漿交換療法を行うこと。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

注入にともなう反応		
重症度	**投与の変更**	**毒性管理**
全グレード		－ 治験責任医師等の判断で各医療機関の標準的方法により管理する。 － 注入に伴う反応の症状および徴候（発熱及び震えを伴う悪寒又はそのいずれか、潮紅及びそう痒症又はそのいずれか、心拍数及び血圧の変化、呼吸困難又は胸部不快感、皮膚発疹等）及びアナフィラキシーの症状及び徴候（全身性蕁麻疹、血管浮腫、喘鳴、低血圧、頻脈等）について被験者をモニタリングする。
グレード 1	事象が消失するまで治験薬／治験治療の注入速度を 50%下げる、又は一時的に中断してもよい。	グレード 1 又は 2： － 治験責任医師等の判断で各医療機関の標準的方法により、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン剤又はそのいずれかを投与してもよい。 － 以降の治験薬投与の前に、各医療機関の標準的方法に基づいた前投薬を検討する。
グレード 2	事象が消失するまで治験薬／治験治療の注入速度を 50%下げる、又は一時的に中断してもよい。 初回投与の注入速度の 50%で以降の投与を行ってもよい。	
グレード 3 又は 4	治験薬／治験治療の投与を中止する。	グレード 3 又は 4： 各医療機関の標準的方法により重度の注入に伴う反応を管理する（エピネフリンの筋肉内投与後、静注のジフェンヒドラミンとラニチジンの投与、及び糖質コルチコイド静注等）。

免疫介在性反応、注入に伴う反応、及び非免疫介在性反応に対する、投与の変更及び毒性管理ガイドライン
（MEDI4736 単独療法、MEDI4736 と tremelimumab の併用療法、又は tremelimumab 単独療法）

[redacted]

非免疫介在性反応 （注：早期臨床試験の場合、適宜、次の文言を追加してもよい。「グレード 2 又はそれ以上の事象が認められた場合、必ず治験依頼者の医学専門家と協議してください」）		
CTCAE グレード／重症度	投与の変更	毒性管理
全グレード	注：治験治療に関連しないと思われる有害事象（すなわち基礎疾患による事象）又は臨床的に重要でないと考えられる臨床検査値異常については投与の変更は必要ない。	各医療機関の標準的方法に従って適切に治療する。
1	用量調節なし	各医療機関の標準的方法に従って適切に治療する。
2	グレード 1 以下又はベースラインまで回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。	各医療機関の標準的方法に従って適切に治療する。
3	グレード 1 以下又はベースラインまで回復するまで治験薬／治験治療の投与を中断する。 7 日以内にグレード 2 以下まで改善、又は 14 日以内にグレード 1 以下又はベースラインまで回復した場合、治験薬／治験治療の投与を次回予定されている用量で再開する。これに該当しない場合は治験薬／治験治療の投与を中止する。	各医療機関の標準的方法に従って適切に治療する。
4	治験薬／治験治療の投与を中止する（注：グレード 4 の臨床検査値について投与中止を決定する場合は、随伴する臨床症状及び徴候、治験責任医師等による臨床的判断、及び治験依頼者との協議に基づいて行うこととする）。	各医療機関の標準的方法に従って適切に治療する。

略語：
AChE =アセチルコリンエステラーゼ；ALP =アルカリホスファターゼ；ALT =アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；CT =、コンピュータ断層撮影；ILD =間質性肺疾患；irAE =免疫に関連した有害事象；NCI CTCAE =国立がん研究所有害事象共通用語規準；TNF =腫瘍壊死因子；TSH =甲状腺刺激ホルモン；ULN =基準値上限

---

[i] ASCO（米国臨床腫瘍学会）教育用冊子 2015, Michael Postow MD 著「免疫チェックポイント阻害抗体による副作用の管理」
[ii] 米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）4.03 版
[iii] ASCO（米国臨床腫瘍学会）教育用冊子 2015, Michael Postow MD 著「免疫チェックポイント阻害抗体による副作用の管理」
[iv] 米国食品医薬品局（FDA）肝臓関連ガイダンス 2009, 製薬業界向けガイダンス：薬剤性肝障害 – 市販前臨床評価