

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤（ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体）
チスレリズマブ（遺伝子組換え）製剤

 **テビムブラ®** 点滴静注
100 mg
TEVIMBRA® I.V. Infusion 100mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 チスレリズマブ（遺伝子組換え）100mg/10mL
一般名	和名：チスレリズマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Tislelizumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年3月27日 薬価基準収載年月日：2025年5月21日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：BeiGene Japan合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	BeiGene Japan合同会社 メディカルインフォメーションコンタクトセンター TEL：0800-919-0351 受付時間：9:00-17:00（土、日、祝日、弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://beigene.jp/medicines/

本IFは、2025年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 7
12. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 効能又は効果に関連する注意 8
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 31
2. 薬理作用 31

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 39
2. 薬物速度論的パラメータ 40
3. 母集団（ポピュレーション）解析 40
4. 吸収 41
5. 分布 41
6. 代謝 41
7. 排泄 42

8. トランスポーターに関する情報 42
9. 透析等による除去率 42
10. 特定の背景を有する患者 42
11. その他 42

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 43
2. 禁忌内容とその理由 43
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 43
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 43
5. 重要な基本的注意とその理由 43
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 45
7. 相互作用 46
8. 副作用 47
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 49
10. 過量投与 49
11. 適用上の注意 49
12. その他の注意 50

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 51
2. 毒性試験 52

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 55
2. 有効期間 55
3. 包装状態での貯法 55
4. 取扱い上の注意 55
5. 患者向け資材 55
6. 同一成分・同効薬 55
7. 国際誕生年月日 55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準
収載年月日、販売開始年月日 55
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその
内容 56
11. 再審査期間 56
12. 投薬期間制限に関する情報 56
13. 各種コード 56
14. 保険給付上の注意 56

XI. 文献

1. 引用文献 58
2. その他の参考文献 58

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 59
2. 海外における臨床支援情報 60

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 63
2. その他の関連資料 63

略語表

略語	略語内容
Ab	抗体
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADA	抗薬物抗体
ADCC	抗体依存性細胞傷害
Al-P	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
AUC	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BOR	最良総合効果
CCDS	企業中核データシート
CDC	補体依存性細胞傷害
CI	信頼区間
CK	クレアチンキナーゼ
CL	全身クリアランス
CLcr	クレアチニンクリアランス
C _{max}	最高血清中薬物濃度
CR	完全奏効
CRS	サイトカイン放出症候群
CTCAE	有害事象共通用語規準
DLT	用量制限毒性
DOR	奏効期間
DPBS	Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液
EC ₅₀	50%有効濃度
ECD	細胞外ドメイン
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELISA	酵素結合免疫測定法
ESCC	食道扁平上皮癌
Fab	抗原結合性フラグメント
FACS	蛍光活性化セルソーター
FBS	ウシ胎児血清
FcγR	Fc ガンマ受容体
His	ヒスチジン
HR	ハザード比
HRQOL	健康関連生活の質
huIgG	ヒト免疫グロブリン G
ICC	治験責任医師が選択した化学療法
ICH	医薬品規制調和国際会議
IFN-γ	インターフェロン γ
IgG	免疫グロブリン G
IL-2	インターロイキン 2
ITT	Intent-to-treat
IV	静脈内
K _D	解離定数
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MTD	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

略語	略語内容
NCI	米国国立がん研究所
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PBMC	末梢血単核細胞
PD	進行
PD-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	プログラム細胞死リガンド-1
PD-L2	プログラム細胞死リガンド-2
PFS	無増悪生存期間
PK	薬物動態（学）
PR	部分奏効
PS	performance status
PT	基本語
Q2W	2 週間間隔
Q3W	3 週間間隔
RBC	赤血球数
RECIST	固形癌の効果判定規準
RMP	医薬品リスク管理計画
SAF	安全性解析対象集団
SD	安定
SJS	皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）
SPR	表面プラズモン共鳴
T _{1/2}	消失半減期
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシシン
TAP	Tumor Area Positivity
TEN	中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	基準値上限
Vc	中央コンパートメントの分布容積
WT	野生型

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テビムブラ®点滴静注 100mg（一般名 チスレリズマブ（遺伝子組換え）、以下、本剤）は、BeiGene 社によって創製された programmed cell death-1（PD-1）に対するヒト化免疫グロブリン G4（IgG4）変異型モノクローナル抗体である。BeiGene 社とノバルティス社の共同開発により、食道扁平上皮癌（ESCC）に対する開発が進められた。

ESCC は、世界的に食道癌の約 90%を占めており、罹患率及び死亡率が高く予後不良な疾患である。近年、PD-1 を標的とする免疫チェックポイント阻害剤と化学療法との併用療法は、NCCN ガイドライン（Version 3. 2025）で、切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する一次治療として最も推奨される治療法の一つに、また、単剤投与は二次治療として最も推奨される治療法の一つに挙げられている。

海外では、2025 年 1 月時点において、本剤は「化学療法歴のある切除不能な進行・再発 ESCC」の承認を、2023 年 9 月に EU で、2024 年 3 月に米国で取得し、EU・米国を含む、10 以上の地域・国で承認されている。また、「化学療法歴のない切除不能な進行・再発 ESCC」の承認については、2024 年 11 月に EU で、EU 以外では 3 ヶ国で取得した。

本邦においては、局所進行又は転移性 ESCC 患者を対象とした無作為化、プラセボ対照、二重盲検、国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）、一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性 ESCC 患者を対象とした無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）にて一次治療及び二次治療の有効性、安全性を評価した。その結果、2025 年 3 月に「根治切除不能な進行・再発の食道癌」を効能又は効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は PD-1 に対する IgG4 変異型モノクローナル抗体である。PD-1 とそのリガンドである PD-L1、及び programmed cell death-ligand 2 との結合を競合的に阻害し、腫瘍特異的な T 細胞の増殖、活性化、及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制する。

（「Ⅵ. 2. 薬理作用」の項参照）

2. 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）において、主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）の中間解析結果は、本剤と化学療法との併用（T+C）群で 17.2 [15.8-20.1] ヶ月、プラセボと化学療法との併用（P+C）群で 10.6 [9.3-12.1] ヶ月であり、T+C 群は P+C 群に対して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.66 [95%信頼区間：0.54-0.80]、 $p < 0.0001$ [層別 log-rank 検定]）。（データカットオフ日：2022 年 2 月 28 日）

（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

3. 化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）において、主要評価項目である全生存期間（中央値 [95%信頼区間]）は、本剤群で 8.6 [7.5-10.4] ヶ月、化学療法群で 6.3 [5.3-7.0] ヶ月であり、本剤群は化学療法群に対して統計学的に有意な延長を示した（ハザード比 0.70 [95%信頼区間：0.57-0.85]、 $p = 0.0001$ [層別 log-rank 検定]）。（データカットオフ日：2020 年 12 月 1 日）

（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

4. 重大な副作用として、間質性肺疾患、肝不全、肝機能障害、肝炎、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、1 型糖尿病、膵炎、腎障害、心筋炎、心膜炎、筋炎、重症筋無力症、脳炎、神経障害、重篤な血液障害、静脈血栓塞栓症、結核、Infusion reaction が報告されている。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

1. ヒト PD-1 に対するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であり、エフェクター機能を示さないようにヒンジ部位と Fc 領域が改変されている。（「IX. 1. 薬理試験」の項参照）
2. 点滴静注用の液剤である。（「IV. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料： テビムブラ単剤療法を受けられる食道がん患者さん とご家族へ テビムブラと化学療法による併用療法を受けられ る食道がん患者さんとご家族へ （「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン チスレリズマブ（遺伝子 組換え）～食道癌～ （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報 検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	準備中

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（2）流通・使用上の制限事項

施設要件、医師要件については、最新の最適使用推進ガイドラインを参照すること。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html>

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ 間質性肺疾患 ・ Infusion reaction ・ 大腸炎、小腸炎、重度の下痢 ・ 肝不全、肝機能障害、肝炎 ・ 心筋炎、心膜炎 ・ 重度の皮膚障害 ・ 筋炎、重症筋無力症 ・ 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） ・ 1型糖尿病 ・ 膵炎 ・ 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等） ・ 脳炎 ・ 神経障害（ギラン・バレー症候群等） ・ 重篤な血液障害 ・ 静脈血栓塞栓症 ・ 結核	・ 重度の胃炎 ・ 硬化性胆管炎 ・ 横紋筋融解症 ・ 髄膜炎、脊髄炎 ・ ぶどう膜炎 ・ 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 ・ 胚・胎児毒性 ・ 免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 患者向け資材の作成、提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

テビムブラ®点滴静注 100mg

(2) 洋名

TEVIMBRA® I.V. Infusion 100mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

チスレリズマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Tislelizumab（Genetical Recombination）（JAN）

Tislelizumab（INN）

(3) ステム

モノクローナル抗体：-mab

ヒト化モノクローナル抗体：-zumab

3. 構造式又は示性式

445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₆₄₁₀H₉₈₉₀N₁₆₈₆O₂₀₁₂S₄₀（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖：C₂₁₆₆H₃₃₅₃N₅₆₇O₆₇₀S₁₄

L 鎖：C₁₀₃₉H₁₅₉₆N₂₇₆O₃₃₆S₆

分子量：約 147,000

5. 化学名（命名法）又は本質

遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG4 に由来する。H 鎖の 6 個のアミノ酸残基が置換（S226P、E231P、F232V、L233A、D263A、R407K）されている。

チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：BGB-A317

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH：6.2～6.8

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	-70℃（-80℃～-50℃）	EVA bag	36 ヶ月	規格内
加速試験	5±3℃		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	25±2℃／60±5% RH		6 ヶ月	経時的変化を認めた（規格外）

試験項目：性状、pH、純度試験、エンドトキシン、微生物限度、結合活性、生物活性、定量法

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

1) ペプチドマップ

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル

判定：標準物質とのピーク保持時間の比較

2) 結合活性：酵素結合免疫測定法（ELISA）

定量法：

タンパク質濃度（紫外可視吸光度測定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液、バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	テビムブラ点滴静注 100mg
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH	6.2～6.8
浸透圧	約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分 (1 バイアル中)	チスレリズマブ（遺伝子組換え） 100mg	
添加剤 (1 バイアル中)	クエン酸ナトリウム水和物	67.6mg
	クエン酸水和物	4.2mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	8.2mg
	L-ヒスチジン	17.2mg
	トレハロース水和物	718.8mg
	ポリソルベート 20	2.0mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体、断片体

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	20mL ガラスバイアル、 クロロブチルゴム栓、 アルミニウムキャップ	36 ヶ月	規格内
加速試験	25±2℃／60±5% RH		6 ヶ月	経時的変化を認めた (規格外)
苛酷試験 (光)	120 万 lx・hr＋近紫外 200W・h/m ² 以上		－	規格内

試験項目：性状、pH、純度試験、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、結合活性、生物活性、ポリソルベート 20、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

根治切除不能な進行・再発の食道癌

(解説)

本剤の効能・効果は、代表的な食道癌である ESCC 患者を対象に検討した国際共同第Ⅲ相試験である 306 試験及び 302 試験の結果に基づき設定した。

306 試験は、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の ESCC 患者 649 例（日本人 66 例を含む）を対象に、本剤と化学療法との併用（T+C）投与の有効性及び安全性がプラセボと化学療法との併用（P+C）投与を対照とした無作為化二重盲検試験で検討された。主要評価項目である全生存期間（OS）は、P+C 群と比較して T+C 群で統計学的に有意な延長を示した。また、副作用は T+C 群 96.6%、P+C 群 96.3%の患者に認められた。（V. 5. (4) 1）の項参照）

302 試験は、化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の ESCC 患者 512 例（日本人 50 例を含む）を対象に、本剤 200mg を 3 週間間隔の有効性及び安全性が治験担当医師が選択した化学療法群（パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン）を対照として無作為化非盲検試験で検討された。主要評価項目である全生存期間（OS）は化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した。また、副作用は本剤群 73.3%、化学療法群 93.8%の患者に認められた。（V. 5. (4) 1）の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TAP）により異なる傾向が示唆されている。TAP について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.1 参照]

(解説)

5.1 手術の補助療法における有効性及び安全性は示されていないことから記載した。

5.2 306 試験において、部分集団に基づく全生存期間（OS）の有効性成績で、PD-L1 発現率（TAP）が 5 以上と 1 未満で異なる傾向が示唆されている。

このため本剤の電子添文「17. 臨床成績」の項の記載内容を確認すること。また、PD-L1 の検査は承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用い、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査で確認すること。

<参考>

TAP [腫瘍領域のうち、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出される PD-L1 発現率] に関する部分集団に基づき、PD-L1 発現状況別に解析を行った（中間解析時のデータ：2022 年 2 月 28 日データカットオフ）。

OS の成績（306 試験、PD-L1 発現状況別）

PD-L1 発現*1	投与群	例数	中央値（月） （95%信頼区間）	ハザード比*2 （95%信頼区間）
TAP < 1	T+C	36	11.8 (6.2, 16.3)	1.34 (0.73, 2.46)
	P+C	25	16.1 (10.4, 28.9)	
1 ≤ TAP < 5	T+C	59	13.0 (10.8, 18.3)	0.93 (0.61, 1.41)
	P+C	64	9.6 (7.9, 13.7)	
5 ≤ TAP < 10	T+C	56	26.8 (16.4, —)	0.44 (0.28, 0.70)
	P+C	79	9.8 (8.0, 13.0)	
TAP ≥ 10	T+C	116	16.6 (15.3, 24.4)	0.67 (0.49, 0.94)
	P+C	107	10.0 (8.6, 13.3)	

—：推定不能、*1：PD-L1 判定不能であった患者は除外された、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデルによる P+C との比較

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分まで短縮できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国際共同第Ⅲ相試験で 306 試験及び 302 試験の結果に基づき、切除不能な局所進行又は転移性 ESCC 患者に対し、一次治療として化学療法と併用投与又は二次治療として単独で投与する本剤の推奨用量は、200mg 3 週間間隔（Q3W）であることを確認した。

本剤 200mg Q3W と試験担当医師が選択した化学療法（ICC）の併用による一次治療は、プラセボ+ICC と比べて有意かつ臨床的に意味のある OS 延長、有意な PFS 延長及び ORR 改善、並びに奏効期間の中央値は 7.1 ヶ月を示した。また、本剤 200mg Q3W の単独投与による二次治療は、ICC と比べて有意かつ臨床的に意味のある OS 延長、有意な PFS 延長及び ORR 改善、並びに奏効期間の中央値は 7.1 ヶ月を示した。

306 試験及び 302 試験のいずれも、日本人でも全体と同様の有効性及び安全性が示され、日本人と外国人で臨床的に意味のある PK の差はみられなかった。

以上から、「根治切除不能な進行・再発の食道癌」に対する本剤の用法・用量は、「1 回 200mg を 3 週間間隔で点滴静注」が適切と考えられ、ESCC を対象とした一次治療の場合は、306 試験成績に基づき「フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で点滴静注する。」とした。

ESCC を対象とした二次治療の場合は、302 試験成績に基づき「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。」と設定した。

また、302 試験及び 306 試験において、本剤 200mg を Q3W で投与したとき、初回投与時は 60 分以上かけて点滴静注し、忍容性が良好であれば、2 回目以降は投与時間を 30 分まで短縮可能とした際の安全性が確認されているため、本設定とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	AST 若しくは ALT が基準値上限 (ULN) の 3 倍超～5 倍以下、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加した場合	本剤を中止する。
皮膚障害	- Grade 3 の場合 - 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 又は中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) が疑われる場合	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - SJS 又は TEN が疑われる場合には、SJS 又は TEN ではないことが確認されるまで投与を再開しないこと。
	- Grade 4 の場合 - SJS 又は TEN が認められた場合	本剤を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
副腎機能不全、下垂体炎	Grade 2 の場合	ホルモン補充療法によりコントロールされるまで本剤の休薬を検討する。
	- Grade 3 以上の副腎機能不全又は下垂体炎の場合 - 症候性下垂体炎の場合	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能亢進症	Grade 3 以上の場合	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能低下症	Grade 3 以上の場合	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。

副作用	程度*	処置
高血糖	Grade 3 以上又はケトアシドーシスを伴う糖尿病の場合	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - Grade 2 以下に回復し、インスリン療法でコントロール可能な場合、必要であれば、代謝コントロール後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
腎機能障害	血清クレアチニンが ULN 又はベースラインの 1.5 倍超～3 倍以下まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	血清クレアチニンが ULN 又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2 以上の場合	本剤を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
膵炎	- Grade 3 の膵炎の場合 - Grade 3 以上の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	- 次の投与時は、予防薬の前投薬を検討する。 - 投与速度を 50%減速する。
	Grade 2 の場合	- 本剤を休薬する。 - Grade 1 以下に回復した場合は、投与速度を 50%減速して投与を再開する。次の投与時は、予防薬の前投与を検討する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる。

注 1) 副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は漸減後に本剤投与を再開すること。副腎皮質ホルモン剤の投与開始から 12 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合、又は副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合は、投与を中止すること。

(解説)

302 試験及び 306 試験では、免疫関連有害事象が発現した際の休薬、投与中止等の管理方法を事前に規定し、免疫関連有害事象に対して、治験治療の延期又は休薬、あるいは副腎皮質ステロイド剤の投与又はホルモン補充療法等が実施された。本剤投与時の免疫関連有害事象はこれらの処置により管理可能と考えられた。臨床試験で使用した規定に基づき、副作用が発現した場合の必要な治療及び本剤の休薬、投与中止等の管理方法を提示した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

試験番号 試験名 実施地域	Phase	試験デザイン	対象患者	被験者数 (日本人)	目的
001 試験 外国	第 IA/IB 相	非盲検、非対照、 多施設共同試験	標準治療が適応されない進行 又は転移性の固形癌	451 (0)	安全性 PK/ADA 抗腫瘍効果
102 試験 外国 (中国)	第 I / II 相	非盲検、非対照、 多施設共同試験	標準治療が適応されない進行 又は転移性の固形癌	300 (0)	安全性 PK/ADA 抗腫瘍効果
306 試験 国際共同	第Ⅲ相 (中間解析)	無作為化、 プラセボ対照、 二重盲検試験	全身療法歴のない切除不能な 局所進行又は転移性 ESCC	649 (66)	有効性 安全性 PK/ADA
302 試験 国際共同	第Ⅲ相 (最終解析)	無作為化、 非盲検試験	全身療法歴のある切除不能な 進行又は転移性 ESCC	512 (50)	有効性 安全性 PK/ADA
302 試験 substudy 国内	第 I 相	非無作為化、 非盲検、非対照、 多施設共同試験	全身療法歴のある切除不能な 進行又は転移性 ESCC	10 (10)	安全性 忍容性 PK/ADA

(2) 臨床薬理試験

①海外第 I 相試験(001 試験)

進行又は難治性固形癌患者 451 例（うち、ESCC 患者 26 例）を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討した。第 IA 相パート 1 では本剤 0.5、2.0、5.0、及び 10mg/kg の用量に 3～6 例の被験者を割り付け、1 サイクルを 28 日間として 2 週間間隔（Q2W）で投与した^{注)}。パート 2 では 2.0 及び 5.0mg/kg の 2 つの用量を 1 サイクル 28 日間として Q2W、1 サイクル 21 日間として Q3W で投与した^{注)}。パート 3 では 200mg の固定用量を 1 サイクル 21 日間として Q3W で投与した。DLT は 5mg/kg Q2W コホートで Grade 3 の大腸炎（重篤）が 1 件のみ認められ、MTD には到達しなかった。パート 1 及びパート 2 の結果に基づき、第 IB 相の用法及び用量は 5mg/kg Q3W とし、9 種のがん腫を有する患者に投与した^{注)}。

全体で 451 例が 1 回以上治験薬を投与され、436 例（96.7%）に有害事象が認められ、治験薬との関連が否定できない有害事象は 261 例（57.9%）に認められた。主な有害事象は疲労（28.4%）、悪心（24.8%）、食欲減退（20.8%）等であった。

重篤な有害事象は 171 例（37.9%）に認められ、肺炎が 20 例（4.4%）、肺臓炎が 9 例（2.0%）等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 39 例（8.6%）に認められ、肺臓炎が 7 例（1.6%）等であった。

投与期間中又は安全性追跡期間中（治験薬投与終了後 30 日まで）の死亡は 42 例（9.3%）に認められ、死因は病勢進行 32 例（7.1%）、その他が 10 例（2.2%）であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、1 回 200mg を 3 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する」である。

②海外第 I / II 相試験(102 試験)

進行固形癌の中国人患者 300 例（うち、ESCC 患者 26 例）を対象に実施した。第 I 相パートでは、用量検討に 20 例が組み入れられ、DLT は認められなかった。第 II 相での推奨用量は 200mg Q3W と決定され、PK サブスタディに 57 例及び第 II 相パート 223 例に投与された。

有害事象は第 I 相パート及び第 II 相パートを合わせて、300 例中 289 例（96.3%）に認められ、治験薬との関連が否定できない有害事象は 265 例（88.3%）に認められた。主な有害事象は貧血（36.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（27.0%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（23.7%）等であった。

重篤な有害事象は 85 例 (28.3%) に認められ、肺炎が 11 例 (3.7%)、上部消化管出血 6 例 (2.0%) 等であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 33 例 (11.0%) に認められ、肺炎 4 例 (1.3%) 等であった。治験薬投与中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 30 日後まで) の死亡は 31 例 (10.3%) に認められ、死因は病勢進行 19 例、有害事象 11 例、及び不明 1 例であった。

③国内第 I 相試験 (302 試験 Substudy)

日本人の治療歴のある進行切除不能又は転移性 ESCC 患者 10 例を対象に、本剤 200mg Q3W で投与した。全被験者 10 例が本剤 200mg 投与で DLT に該当する有害事象がないことを確認したので、302 core study で日本人の本剤の用法及び用量に 200mg Q3W を推奨した。

有害事象は 10 例中 9 例 (90.0%) に認められ、治験薬との関連がある有害事象は 8 例 (80.0%) に認められた。主な有害事象は発熱 (50.0%)、疲労 (40.0%) 等であった。

重篤な有害事象は 6 例 (60.0%) に認められ、脱水 3 例 (30.0%) 等であり、肺臓炎の 1 例は治験薬との関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例に肺臓炎が認められ、治験薬との関連ありと判断された。投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 30 日後まで) の死亡は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

海外第 I 相試験 (001 試験)

目的	<第 IA 相> ・ 進行又は難治性固形癌患者でのチスレリズマブの安全性及び忍容性を評価する。 <第 IB 相> ・ 特定のがん腫に対するチスレリズマブの抗腫瘍効果を評価する。
試験デザイン	非盲検、非対照、第 IA/IB 相試験
対象	進行又は転移性の固形癌患者 451 例
主な選択基準	1. 18 歳以上の患者 2. 有効な標準治療がない組織学的又は細胞学的に確認された進行又は転移性固形癌を有する。 第 IA 相：がん腫の制限なし 第 IB 相：以下の 9 種のがん腫：非小細胞肺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、食道癌、トリプルネガティブ乳癌、胆管癌、その他のがん [腎細胞癌、膀胱癌、悪性黒色腫、メルケル細胞癌、肉腫、消化管間質腫瘍、皮膚扁平上皮細胞癌、高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) 又は DNA ミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) の固形癌] 3. 保存腫瘍組織を提供可能である。 4. 測定可能病変を 1 つ以上有している。 5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) スコアが 1 以下である。 6. 12 週間以上の余命がある。 7. 十分な臓器機能を有している。 8. 治験薬最終投与後 120 日まで効果的な避妊法を使用する意思がある、等
主な除外基準	1. その他のモノクローナル抗体に対し、重度の過敏症反応の病歴を有する患者 2. 過去 2 年以内に活動性悪性腫瘍が認められた患者 3. PD-1、PD-L1 の標的治療を受けたことがある患者 4. PD-L1、マイクロサテライト不安定性、DNA 変異量に限らず予測バイオマーカーが低値あるいは陰性のために、他の PD-1、PD-L1 の臨床試験への登録基準を満たさない患者 5. 活動性の自己免疫疾患またはその既往歴のある患者

主な除外基準	6. 試験薬投与 14 日以内に、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤による全身治療が必要な病態を有する患者 7. 間質性肺疾患又は非感染性肺臓炎の病歴を有する患者 8. HIV 感染の病歴を有する患者 9. 治療を要する HBV 又は HCV 感染が認められた患者、等
試験方法	第 IA 相 パート 1（用量漸増及び用量拡大期）：標準的な 3+3 デザインを一部変更し、スクリーニングで適格であった 3～6 例の被験者にチスレリズマブを開始用量 0.5mg/kg として、Q2W で 1 サイクルを 28 日間として静脈内投与することとした。サイクル 1 の DLT 発現に基づいて MTD が決定されるまで、又は 10mg/kg まで用量漸増することとした。 パート 2（投与スケジュール拡大期）：パート 1 での検討に基づき設定した用量（2.0 及び 5.0mg/kg）で、Q2W 又は Q3W の 2 つの投与スケジュールで各 20 例に静脈内投与した。 パート 3（固定用量探索期）：MTD を超えない固定用量（200mg）を 1 サイクルを 21 日間として Q3W で 10～20 例に静脈内投与することとした。 第 IB 相（適応拡大期） パート 3 と並行して実施し、330 例の被験者に試験薬を第 IA 相パート 1 及びパート 2 に基づき決定された用法及び用量（5mg/kg Q3W）で静脈内投与することとした。
評価項目	主要評価項目 第 IA 相：安全性（有害事象 等） 第 IB 相：ORR 副次評価項目 第 IA 相：MTD 等 第 IB 相：PFS 等
結果	(MTD) 第 IA 相パート 1 において、本剤の投与開始日から第 21 日目までが DLT 評価期間とされ、忍容性が評価された。その結果、5mg/kg Q2W 群で 1/6 例（Grade 3 の大腸炎）において DLT が認められた。MTD には到達せず、第 IA 相パート 1 及びパート 2 の結果に基づき、第 IB 相の用法・用量として 5mg/kg Q3W が選択された。 (有効性) SAF での ORR は、13.3% [60 例 (95%CI : 10.31%, 16.79%)] であった。CR は 8 例 (1.8%)、PR は 52 例 (11.5%) で確認された。 (安全性) 有害事象は全体で 436/451 例 (96.7%) に認められ、試験薬との関連が否定できない有害事象は 261/451 例 (57.9%) に認められた。主な事象は疲労 128 例 (28.4%)、悪心 112 例 (24.8%)、食欲減退 94 例 (20.8%) 等であった。 重篤な有害事象は 171/451 例 (37.9%) に認められた。試験薬との関連を否定できない 2 例以上の重篤な有害事象は、肺臓炎が 8 例 (1.8%)、大腸炎が 5 例 (1.1%)、発熱が 4 例 (0.9%)、肝炎、注入に伴う反応、糖尿病性ケトアシドーシス、及び 1 型糖尿病が各 2 例 (0.4%) 等であった。 試験薬の投与中止に至った有害事象は 39/451 例 (8.6%) に認められた。2 例以上に認められた試験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎が 7 例 (1.6%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 4 例 (0.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び注入に伴う反応が各 3 例 (0.7%)、大腸炎及び肺炎が各 2 例 (0.4%) 等であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

《根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌》

国際共同 306 試験¹⁾

承認時評価資料として使用した中間解析の概要と結果を記載

データカットオフ日：2022 年 2 月 28 日

目的	切除不能な局所進行再発又は転移性食道扁平上皮癌（ESCC）患者を対象に、一次治療としての本剤と化学療法の併用投与による OS をプラセボと化学療法の併用投与と比較し、評価する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、国際共同第Ⅲ相試験
対象	局所進行又は転移性 ESCC 患者 645 例 (本剤+ICC 群 324 例、プラセボ+ICC 群 321 例)
主な選択基準	18 歳以上の患者 - 病理検査（組織検査）に基づき ESCC の確定診断を受けた患者 - 初回診断時に、ステージ IV の切除不能 ESCC が認められた患者、又は過去にプラチナ製剤ベースの化学療法による術前・術後補助療法を受けた後 6 ヶ月以上の無治療期間がある切除不能、局所進行再発又は転移癌患者 - RECIST v1.1 により定義された測定可能病変又は評価可能病変を有する患者 - ECOG 全身状態 1 以下の患者 - 無作為割付けの前 14 日以内に、臨床検査値により十分な臓器機能を有することが示された患者 - バイオマーカーの評価に利用できる新たに採取された組織検体又は保存組織検体を有すること。 - 妊娠可能な女性は、治験期間中、最終投与後 120 日間以上、化学療法の最終投与後 180 日間以上効果の高い避妊法を実施する意思があり、無作為割付けの 7 日以内は血清妊娠検査が陰性でなければならない。 - 生殖能力がある男性は、治験期間中、最終投与後 120 日間以上、化学療法の最終投与後 180 日間以上効果の高い避妊法を実施する意思がなければならない、等
主な除外基準	- 治験実施計画書に規定された 2 剤化学療法のいずれにも適さない患者 - 切除不能、局所進行再発性又は転移性 ESCC の全身治療歴がある患者 - 治験薬投与開始前 4 週間以内に、ESCC に対し緩和放射線治療を受けた患者 - 瘻孔の所見が認められる患者（食道／気管支又は食道／大動脈） - 頻回のドレナージ又は内科的処置を要するコントロール不能の胸水、心嚢液貯留又は腹水を有する患者 - 治療不応の完全食道閉塞の所見を有する患者 - PD-1、PD-L1 又は PD-L2 の標的治療を受けたことがある患者 - 活動性の軟膜・髄膜疾患又はコントロール不能な脳転移を有する患者 - 活動性自己免疫疾患又は再発の可能性がある自己免疫疾患の病歴を有する患者 - 無作為割付けの前 2 年以内に活動性悪性腫瘍が認められた患者 - 無作為割付け前 14 日以内に、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤による全身治療が必要な病態を有する患者 - 間質性肺疾患、非感染性肺臓炎、又は肺線維症、急性肺疾患を含むコントロール不能な肺疾患の病歴を有する患者 - 無作為割付け前 14 日以内に全身抗菌治療、抗真菌治療、又は抗ウイルス治療を要する感染（結核感染等を含む）が認められた患者 - HIV 感染の病歴を有する患者 - 無作為割付け前 28 日以内に全身麻酔を要する大手術を受けた患者 - 同種幹細胞移植又は臓器移植を受けたことのある患者 - その他のモノクローナル抗体に対し、重度の過敏症反応の病歴を有する患者 - 妊娠中又は授乳中の女性

主な除外基準	19. 治験薬の初回投与前 14 日又は治験薬の半減期の 5 倍の期間（いずれか短い方の期間）以内に、化学療法、免疫療法（インターロイキン、インターフェロン、サイモシン等）又は何らかの治験治療を受けた患者 20. 治験担当医師によって切除可能又は放射線治療で治癒可能とされた局所進行食道癌、等
試験方法	地理的地域（日本以外のアジア／日本／その他の地域）、根治的治療歴（有／無）、及び治験担当医師が選択した化学療法（ICC）（白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤／白金製剤及びパクリタキセル）を層別因子として、1：1 の比で本剤+ICC 群とプラセボ+ICC 群に無作為化した。 本剤又はプラセボ：各サイクルの Day 1 に 1 回 200mg、3 週間間隔（Q3W）、静脈内投与 治験治療は、病勢進行、許容できない毒性、又は他の中止基準に該当するまで継続した。
評価項目	主要評価項目：OS（ITT 集団） 副次評価項目：OS（PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団） PFS（ITT 集団、治験担当医師判定） ORR（ITT 集団、治験担当医師判定） DOR（ITT 集団、治験担当医師判定） HRQOL（ITT 集団） 安全性（有害事象等）
解析計画	有効性の解析は、ITT 集団（無作為化された全被験者）、安全性の解析は安全性解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者）を用いた。 主要評価項目である ITT 集団での OS は、片側有意水準 0.025 で検定した。 主解析は OS を群間で比較した。 併合された地理的地域（アジア／その他の地域）、根治的治療歴（有／無）、及び ICC（白金製剤+フルオロピリミジン系薬剤／白金製剤+パクリタキセル）により stratified log-rank 検定を用いて検定した。HR 及びその両側 95%信頼区間（CI）を同じ層別因子による stratified Cox 回帰モデルから推定した。 OS の最終解析の目標イベント数は 488 件であり、この 87%である約 423 件が認められた時点で中間解析を実施することとした。実際の間解解析は、OS イベントが 422 件認められた時点で実施し、実際の OS イベント数に基づく片側 p 値の閾値は 0.0144 であった。 副次評価項目のうち、治験担当医師判定による PFS、治験担当医師判定による ORR、PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS、HRQOL をこの順に逐次検定することとし、有意でなかった場合はその評価項目で検定を中止することとした。 OS は ITT 集団を対象に地域（①日本以外のアジア／日本／その他、②アジア／その他）、化学療法（白金製剤+フルオロピリミジン系薬剤／白金製剤+パクリタキセル）、ECOG PS（0／1）、年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別（女性／男性）、喫煙（過去又は現在喫煙者／非喫煙者）、人種（白人／アジア人及びその他）、試験組入れ時の疾患の状態（局所進行／転移）、根治的治療歴（有／無）、ベースラインの PD-L1 発現状況（PD-L1 スコア $\geq$ 10%／< 10%／不明）別のサブグループ解析を行った。
評価基準	OS：無作為化日から死亡日（死因は問わない）までの期間 PFS：無作為化日から進行（PD）が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間 ORR：CR 又は PR がみられた被験者の割合 DOR：CR 又は PR が最初にみられた時点から PD が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間

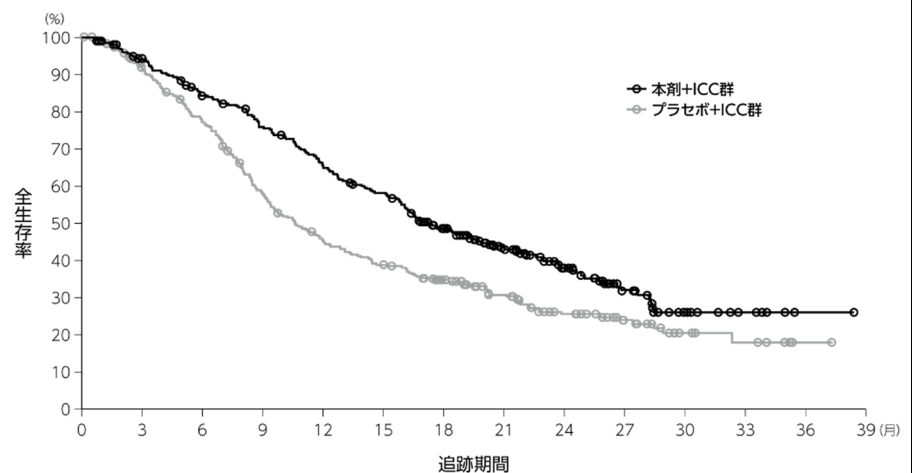
結果	(患者背景) 全体 全被験者での年齢の中央値（範囲）は 64.0（26～84）歳であり、被験者の 51.9%が 65 歳未満、86.7%が男性であった。多くの被験者（74.9%）はアジアから組み入れられた。被験者の 67.2%は ECOG PS が 1 であった。 PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は 34.4%、10%未満は 49.2%、不明は 16.5%であった。 全被験者での初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 2.30（0.1～155.9）ヵ月であった。無作為化後に神経内分泌腫瘍であることが確認された本剤+ICC 群の 1 例を除き、全被験者が食道扁平上皮癌であった。ほとんどの被験者（86.4%）は試験組入れ時に転移がみられ、転移部位数は、24.8%の被験者が 2 ヵ所、17.4%の被験者が 3 ヵ所以上であった。最も多かった転移部位はリンパ節（52.7%）であり、次いで肺（38.8%）、肝臓（22.3%）の順であった。被験者の 13.6%が局所進行であった。 PD-L1 スコアが 10%未満の被験者割合は、プラセボ+ICC 群（52.0%）に比べて本剤+ICC 群（46.3%）で低かった。 日本人 全日本人での年齢の中央値（範囲）は 67.0（42～78）歳であり、被験者の 40.9%が 65 歳未満、89.4%が男性であった。被験者の 22.7%は ECOG PS が 1 であった。 PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は 28.8%、10%未満は 57.6%、不明は 13.6%であった。 全被験者での初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 11.06（0.2～155.9）ヵ月であった。ほとんどの被験者（97.0%）は試験組入れ時に転移がみられ、43.9%の被験者は転移部位が 2 ヵ所以上であった。最も多かった転移部位はリンパ節（51.5%）であり、次いで肺（39.4%）、肝臓（24.2%）の順であった。被験者の 3.0%が局所進行であった。 (有効性) 主要評価項目：ITT 集団での OS 主要評価項目である ITT 集団での OS の中間解析の結果、切除不能な局所進行又は転移性 ESCC の一次治療として、化学療法への本剤の上乗せによる優越性が示された。 OS は、プラセボ+ICC 群と比べて本剤+ICC 群で有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。Stratified Cox 回帰モデルによる OS のプラセボ+ICC 群に対する本剤+ICC 群の stratified HR（95%CI）は 0.66（0.54, 0.80）、stratified log-rank 検定の片側 p 値は 0.0001 未満であった。OS の中央値（95%CI）は、本剤+ICC 群 17.2 ヵ月（15.8 ヵ月, 20.1 ヵ月）、プラセボ+ICC 群 10.6 ヵ月（9.3 ヵ月, 12.1 ヵ月）であった。
----	---

結果

OS (306 試験、ITT 集団)

対象者数	本剤+ICC 群 (N=326)	プラセボ+ICC 群 (N=323)
イベント数 (%)	196 (60.1)	226 (70.0)
層別ハザード比 (95% CI)	0.66 (0.54, 0.80)	
p 値 (層別 log-rank 検定、片側 p 値)	<0.0001	
中央値、月 (95% CI)	17.2 (15.8, 20.1)	10.6 (9.3, 12.1)
6 ヶ月時点の生存率 (%) (95% CI)	84.3 (79.8, 87.9)	77.3 (72.2, 81.5)
12 ヶ月時点の生存率 (%) (95% CI)	65.0 (59.4, 70.0)	44.9 (39.2, 50.3)
18 ヶ月時点の生存率 (%) (95% CI)	48.6 (42.9, 54.0)	34.5 (29.2, 39.8)
24 ヶ月時点の生存率 (%) (95% CI)	37.8 (31.9, 43.6)	25.3 (20.1, 30.7)

OS の Kaplan-Meier 曲線 (306 試験、ITT 集団)



No. at risk	326	300	264	236	201	178	136	90	58	34	14	6	1	0
本剤+ICC群	326	300	264	236	201	178	136	90	58	34	14	6	1	0
プラセボ+ICC群	323	285	239	176	135	115	91	63	40	25	11	7	1	0

副次評価項目

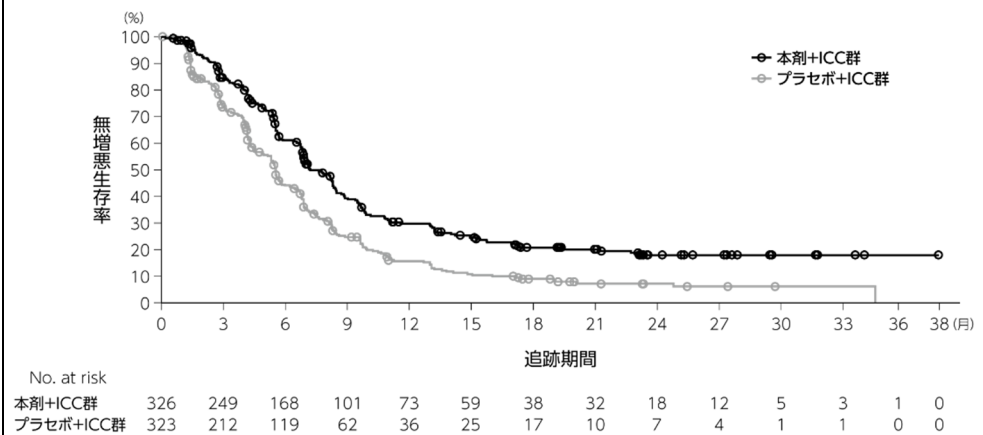
- ・ 治験担当医師判定による PFS

治験担当医師判定による PFS (306 試験、ITT 集団)

対象者数	本剤+ICC 群 (N=326)	プラセボ+ICC 群 (N=323)
イベント数 (%)	220 (67.5)	254 (78.6)
層別ハザード比 (95% CI)	0.62 (0.52, 0.75)	
p 値 (層別 log-rank 検定、片側 p 値)	<0.0001	
中央値、月 (95% CI)	7.3 (6.9, 8.3)	5.6 (4.9, 6.0)
6 ヶ月時点の PFS (%) (95% CI)	61.1 (55.3, 66.5)	44.5 (38.6, 50.2)
12 ヶ月時点の PFS (%) (95% CI)	30.0 (24.6, 35.6)	15.7 (11.5, 20.4)

結果

治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線 (306 試験、ITT 集団)



・ 治験担当医師判定による ORR

治験担当医師判定による unconfirmed ORR (306 試験、ITT 集団)

	本剤+ICC 群 (N=326)	プラセボ+ICC 群 (N=323)
ORR, n	207	137
ORR, % (95% CI)	63.5 (58.0, 68.7)	42.4 (37.0, 48.0)
BOR, n (%)		
CR	15 (4.6)	8 (2.5)
PR	192 (58.9)	129 (39.9)
SD	83 (25.5)	122 (37.8)
PD	13 (4.0)	42 (13.0)
評価不能	23 (7.1)	22 (6.8)

・ 治験担当医師判定による DOR

治験担当医師判定による DOR (306 試験、ITT 集団)

	本剤+ICC 群 (N=326)	プラセボ+ICC 群 (N=323)
反応例	207	137
DOR 中央値、月 (95% CI)	7.1 (6.1, 8.1)	5.7 (4.4, 7.1)
6 ヶ月奏効持続率 (%) (95% CI)	57.6 (50.2, 64.3)	46.0 (36.9, 54.6)
12 ヶ月奏効持続率 (%) (95% CI)	31.3 (24.6, 38.2)	18.7 (11.9, 26.7)

日本人部分集団解析

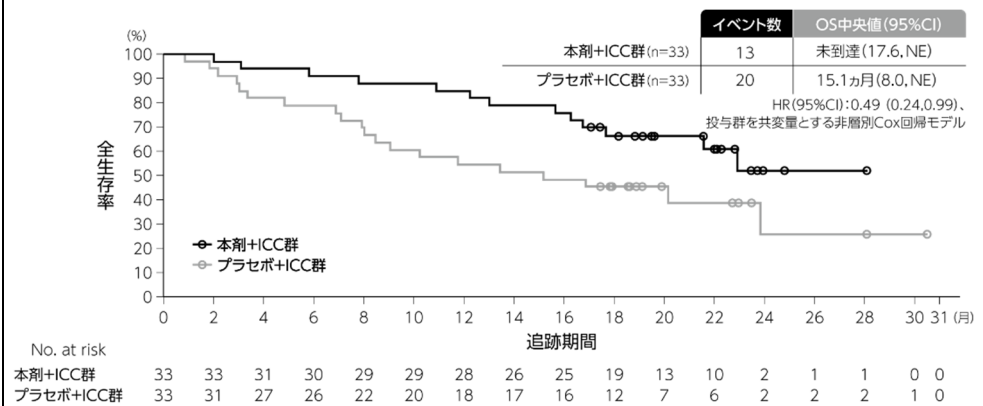
・ OS

中間解析のデータカットオフまでに、ITT 集団の日本人 (N=66) で発生した OS イベントは 33 件 [本剤+ICC 群 13 件 (39.4%)、プラセボ+ICC 群 20 件 (60.6%)] であった。

Cox 回帰モデルによる OS の unstratified HR (95%CI) は 0.49 (0.24, 0.99) であり、プラセボ+ICC 群と比べて本剤+ICC 群で死亡リスクが 51%低下した。

結果

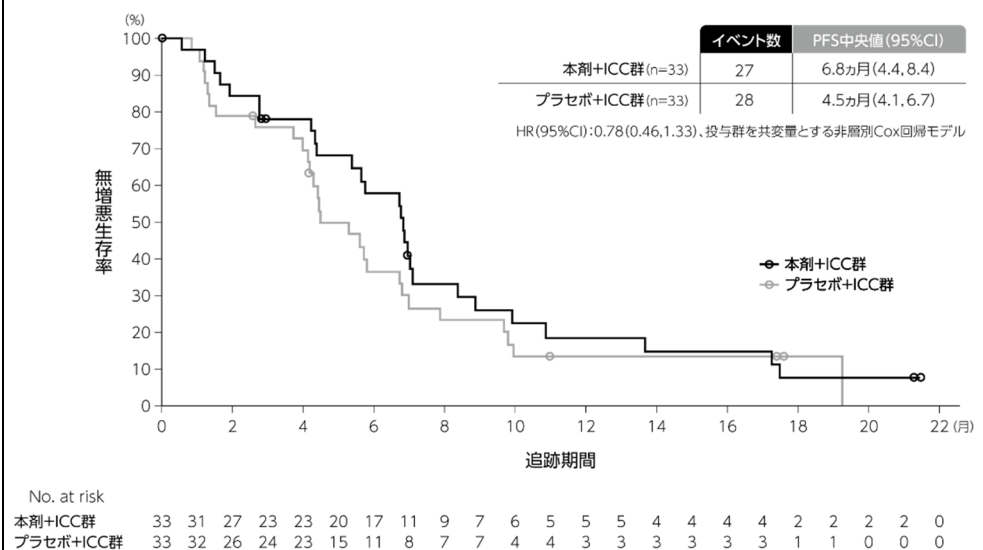
OS の Kaplan-Meier 曲線 (306 試験、ITT 集団-日本人)



・ 治験担当医師判定による PFS

プラセボ+ICC 群に対する本剤+ICC 群の unstratified HR (95%CI) は 0.78 (0.46, 1.33) であり、プラセボ+ICC 群と比べて本剤+ICC 群では PFS イベントリスクが 22%低下した。

治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線 (306 試験、ITT 集団-日本人)



PD-L1 スコアが 10%以上の被験者での OS

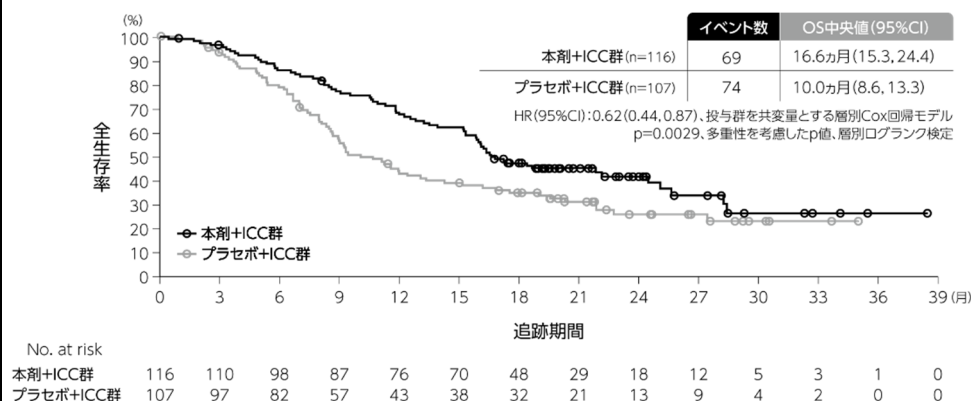
PD-L1 スコアが 10%以上の被験者は、本剤+ICC 群 116 例、プラセボ+ICC 群 107 例であった。

Stratified Cox 回帰モデルによるプラセボ+ICC 群に対する本剤+ICC 群の stratified HR (95%CI) は 0.62 (0.44, 0.87)、stratified log-rank 検定による片側 p 値は 0.0029 であり、事前規定した副次評価項目の逐次検定の有意水準 0.025 を下回った。OS の中央値 (95%CI) は、本剤+ICC 群 16.6 ヶ月 (15.3 ヶ月, 24.4 ヶ月)、プラセボ+ICC 群 10.0 ヶ月 (8.6 ヶ月, 13.3 ヶ月) であった。

また、PD-L1 スコア 10%未満の被験者及び不明の被験者でも、本剤+ICC 群の OS の中央値はそれぞれ 15.8 ヶ月 (プラセボ+ICC 群 10.4 ヶ月)、23.7 ヶ月 (プラセボ+ICC 群 11.7 ヶ月) であった。

結果

ベースラインの PD-L1 が 10%以上の被験者での OS の Kaplan-Meier 曲線 (306 試験、ITT 集団)



(安全性)

有害事象は本剤+ICC 群で 323/324 例 (99.7%)、プラセボ+ICC 群で 319/321 例 (99.4%) に認められ、治験治療との関連ありの有害事象はそれぞれの群で 313/324 例 (96.6%) (日本人 33 例中 31 例を含む)、309/321 例 (96.3%) (日本人 33 例中 32 例を含む) に認められた。

発現割合が 30%以上の治験治療との関連ありの有害事象は、両群とも貧血、好中球数減少、白血球数減少、食欲減退、及び悪心であった。

本剤との関連ありの有害事象の発現割合は、本剤+ICC 群で 69.8%であった。発現割合が 10%以上の事象は、貧血及び甲状腺機能低下症であった。

治験治療との関連ありの死亡に至った有害事象は、本剤+ICC 群で 6 例 (1.9%)、プラセボ+ICC 群で 4 例 (1.2%) に認められた。本剤又はプラセボとの関連ありの死亡に至った有害事象は、本剤+ICC 群で 5 例 (1.5%) に認められ、胃腸出血、上部消化管出血、心筋炎、電解質失調、呼吸不全 (各 1 例) であった。プラセボ+ICC 群では 2 例 (0.6%) に認められ、死亡 (2 例) であった。

治験治療との関連ありの重篤な有害事象の発現割合は、本剤+ICC 群で 29.3% (95 例)、プラセボ+ICC 群で 19.3% (62 例) であった。本剤との関連ありの重篤な有害事象の発現割合は、本剤+ICC 群で 19.4% (63 例) で 2 例以上に認められた事象は、肺臓炎 (7 例)、肺炎 (6 例)、下痢 (5 例)、副腎機能不全 (4 例)、大腸炎及び倦怠感 (各 3 例)、急性腎障害、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、電解質失調、高血糖、免疫性肝炎、及び悪心 (各 2 例) であった。

治験治療の中止に至った有害事象の発現割合は、本剤+ICC 群で 31.8% (103/324 例)、プラセボ+ICC 群で 22.4% (72/321 例) であった。本剤+ICC 群で本剤の投与中止に至った有害事象の割合は 13.3% (43/324 例) で、肺臓炎 (8 例) を除き、いずれの事象も 1~2 例の発現であった。肺臓炎はすべて本剤との関連ありと判断された。

結果

いずれかの群で発現割合 5%以上の副作用（306 試験、SAF）

基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)								
	本剤+ICC 群 (N=324)						プラセボ+ICC 群 (N=321)		
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	313 (96.6)	217 (67.0)	7 (2.2)	309 (96.3)	206 (64.2)	6 (1.9)			
貧血	173 (53.4)	47 (14.5)	0	155 (48.3)	41 (12.8)	0			
好中球数減少	153 (47.2)	99 (30.6)	0	152 (47.4)	105 (32.7)	0			
白血球数減少	143 (44.1)	35 (10.8)	0	157 (48.9)	50 (15.6)	0			
食欲減退	116 (35.8)	9 (2.8)	0	115 (35.8)	7 (2.2)	0			
悪心	112 (34.6)	8 (2.5)	0	130 (40.5)	5 (1.6)	0			
末梢性感覚ニューロパチー	73 (22.5)	10 (3.1)	0	61 (19.0)	7 (2.2)	0			
下痢	63 (19.4)	9 (2.8)	0	59 (18.4)	5 (1.6)	0			
血小板数減少	60 (18.5)	9 (2.8)	0	54 (16.8)	3 (0.9)	0			
脱毛症	58 (17.9)	0	0	63 (19.6)	0	0			
口内炎	58 (17.9)	13 (4.0)	0	47 (14.6)	7 (2.2)	0			
嘔吐	57 (17.6)	4 (1.2)	0	74 (23.1)	7 (2.2)	0			
好中球減少症	52 (16.0)	23 (7.1)	0	46 (14.3)	31 (9.7)	0			
疲労	48 (14.8)	13 (4.0)	0	53 (16.5)	8 (2.5)	0			
体重減少	46 (14.2)	1 (0.3)	0	45 (14.0)	0	0			
血中クレアチニン増加	43 (13.3)	1 (0.3)	0	28 (8.7)	1 (0.3)	0			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42 (13.0)	5 (1.5)	0	29 (9.0)	2 (0.6)	0			
便秘	42 (13.0)	0	0	41 (12.8)	1 (0.3)	0			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (12.7)	5 (1.5)	0	33 (10.3)	5 (1.6)	0			
低ナトリウム血症	41 (12.7)	22 (6.8)	0	33 (10.3)	10 (3.1)	0			
倦怠感	41 (12.7)	6 (1.9)	0	50 (15.6)	3 (0.9)	0			
低カリウム血症	40 (12.3)	18 (5.6)	0	24 (7.5)	9 (2.8)	0			
無力症	37 (11.4)	4 (1.2)	0	39 (12.1)	1 (0.3)	0			
低アルブミン血症	36 (11.1)	0	0	25 (7.8)	0	0			
感覚鈍麻	34 (10.5)	1 (0.3)	0	40 (12.5)	1 (0.3)	0			
甲状腺機能低下症	34 (10.5)	0	0	14 (4.4)	0	0			
そう痒症	34 (10.5)	0	0	19 (5.9)	0	0			
白血球減少症	32 (9.9)	8 (2.5)	0	29 (9.0)	10 (3.1)	0			
発疹	29 (9.0)	7 (2.2)	0	18 (5.6)	0	0			
筋肉痛	28 (8.6)	3 (0.9)	0	19 (5.9)	0	0			
血中ビリルビン増加	25 (7.7)	1 (0.3)	0	22 (6.9)	3 (0.9)	0			
低マグネシウム血症	25 (7.7)	1 (0.3)	0	21 (6.5)	2 (0.6)	0			
血小板減少症	24 (7.4)	4 (1.2)	0	22 (6.9)	6 (1.9)	0			
リンパ球数減少	23 (7.1)	6 (1.9)	0	24 (7.5)	7 (2.2)	0			
血中尿素増加	21 (6.5)	0	0	14 (4.4)	0	0			
低クロール血症	21 (6.5)	2 (0.6)	0	18 (5.6)	0	0			
肺臓炎	20 (6.2)	4 (1.2)	0	8 (2.5)	1 (0.3)	0			
アミラーゼ増加	19 (5.9)	7 (2.2)	0	16 (5.0)	3 (0.9)	0			
関節痛	17 (5.2)	1 (0.3)	0	23 (7.2)	0	0			
発熱	17 (5.2)	0	0	14 (4.4)	2 (0.6)	0			
四肢痛	15 (4.6)	0	0	24 (7.5)	1 (0.3)	0			
しゃっくり	14 (4.3)	0	0	19 (5.9)	0	0			

国際共同 302 試験²⁾

最終解析の結果を記載

データカットオフ日：2020 年 12 月 1 日

目的	Intent-to-Treat (ITT) 集団を対象に、進行切除不能又は転移性の食道扁平上皮癌 (ESCC) 患者に二次治療として本剤を投与したときの OS を、治験担当医師が選択した化学療法 (ICC) と比較する。
試験デザイン	無作為化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験
対象	一次治療中又は治療後に増悪した進行切除不能又は転移性 ESCC 患者 512 例 (本剤群 256 例、ICC 群 256 例)
主な選択基準	1. 18 歳以上である男女 2. 食道扁平上皮癌 (ESCC) の診断が組織学的に確定している。 3. 進行性切除不能／転移性 ESCC に対する第一選択全身治療中又はのちに腫瘍の増悪が認められた。 4. 無作為割付け前 28 日以内に各治験実施医療機関の治験担当医／放射線科医が RECIST v1.1 に基づき測定可能／評価可能病変が 1 つ以上あると判断した。 5. 無作為割付け前において ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 である。 6. 無作為割付け前 14 日以内に臨床検査データが以下の基準を満たす。 ・絶対好中球数 (ANC) $\geq 1,500$ 細胞/mm³ ・血小板数 $\geq 100,000$ 細胞/mm³ ・ヘモグロビン ≥ 9g/dL 又は ≥ 5.6mmol/L 7. 推定糸球体濾過率 (GFR) が ≥ 30mL/min/1.73m² 8. 妊娠可能な女性は無作為割付け後 7 日間において血清妊娠検査陰性でなければならない、治験期間中にも妊娠検査を受ける意思がなければならない。 9. 生殖能力のある男性のうち、妊娠可能な女性を性的なパートナーに持つ男性は、治験期間中、最終投与から少なくとも 120 日間並びに ICC の最終投与から少なくとも 180 日間にわたり、有効性の高い避妊法を用いなければならない、等
主な除外基準	1. 治験実施計画書に規定した化学療法のいずれかに対して不適格である。 2. 進行性／転移性切除不能 ESCC に対して 2 種類以上の全身治療を受けた。 3. 治験薬投与開始前 14 日以内に ESCC に対する緩和的放射線治療を受けた。 4. 無作為割付け前 6 ヶ月以内における消化管穿孔及び／又は瘻孔又は大動脈食道瘻の既往がある。 5. 食道病変部位に隣接する器官 (例、大動脈又は気道) に腫瘍が浸潤しており、治験薬により瘻孔のリスクが高まると治験担当医が判断した。 6. コントロール不能の胸水、心嚢液貯留、又は腹水があり、頻繁な排液を必要とする。 7. 他のヒト化モノクローナル抗体に対する重度の過敏反応を現在認める又は過去に既往がある。 8. PD-1 又は PD-L1 を標的とする治療の経験がある。 9. ベースラインまで回復していない又は安定していない (過去の抗がん治療による) 毒性を認める被験者 10. 無作為割付け前の過去 2 年間に活動性の悪性腫瘍の既往がある。 11. 活動性の脳又は軟膜への転移がある。 12. 活動性の自己免疫疾患を有する、又は再発のリスクが高い自己免疫疾患の既往がある。 13. 無作為割付け前 14 日以内にコルチコステロイド又はその他の免疫抑制剤による全身治療を必要とした病態を有する。 14. 無作為割付け前 28 日以内に全身麻酔又は硬膜外麻酔を必要とした手術を受けた。 15. 無作為割付け前 14 日以内に局所麻酔を使用した手術を受けた。 16. 無作為割付け前 42 日以内に、放射性医薬品の投与を受けた。

主な除外基準	17. 下記に合致 治験薬の初回投与前 28 日又は半減期の 5 倍の期間以内に、種類を問わず化学療法、免疫療法（例、インターロイキン、インターフェロン、又はサイモシン）又は治験治療を受けた。 18. 画像検査又は臨床所見に基づき診断された間質性肺疾患、非感染性肺臓炎、若しくは肺線維症、又は糖尿病、高血圧、急性肺疾患などコントロールされていない全身性疾患の既往がある、又は所見がある。 19. サイクル 1、Day 1 前 14 日以内に、全身性の抗菌、抗真菌、又は抗ウイルス療法を要する、重度の慢性又は活動性感染（例、結核感染）を有する。 20. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の既往がある。 21. 経腸又は非経腸栄養補給を行っているにも関わらず重度の栄養障害を認める。 22. 妊娠中又は授乳中の女性、等
試験方法	本剤群又は治験担当医師の選択によりパクリタキセル、ドセタキセル、又はイリノテカンを単剤投与する ICC 群に 1 : 1 の比で無作為化した。無作為化は、地域（日本以外のアジア／日本／欧米）、ECOG performance status (PS) (0/1)、及び ICC の選択（パクリタキセル／ドセタキセル／イリノテカン）の 3 つを層別因子として調整した。 本剤群：1 回 200mg を 3 週間間隔（Q3W）で静脈内投与 ICC 群： ・パクリタキセル：1 回 135～175mg/m²を Q3W で静脈内投与 日本では 1 回 100mg/m²を Day 1、Day 8、Day 15、Day 22、Day 29、及び Day 36 に静脈内投与 ・ドセタキセル：1 回 75mg/m²を Q3W で静脈内投与 日本では、1 回 70mg/m²を Q3W で静脈内投与 ・イリノテカン：1 回 125mg/m²を Day 1、Day 8、及び以降 Q3W で静脈内投与 本剤又は ICC の投与は病勢進行、許容できない毒性、又は中止基準に該当するまで継続することとした。
評価項目	主要評価項目：OS（ITT 集団） 副次評価項目：OS（PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団） PPS（ITT 集団、治験担当医師判定） ORR（ITT 集団、治験担当医師判定） DOR（ITT 集団、治験担当医師判定） HRQOL（ITT 集団） 安全性（有害事象等）
解析計画	有効性の解析は、ITT 集団（無作為化された全被験者）、安全性の解析は安全性解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者）を用いた。 主要評価項目は、本剤群と ICC 群で OS を比較した。 無作為化時の層別因子である ECOG PS (0/1) 及び ICC の選択（パクリタキセル／ドセタキセル／イリノテカン）を層とし、stratified log-rank 検定で片側 p 値を算出した。推定可能な場合は、各群の OS の中央値及び Brookmeyer and Crowley 法による 95%信頼区間（CI）、推定 6 ヶ月及び 12 ヶ月生存率並びに Greenwood's formula による両側 95%CI を算出することとした。また、各群の生存率の経時的推移を Kaplan-Meier 曲線で提示した。 治療効果は、群を因子、ECOG PS 及び ICC の選択を層とした stratified Cox 回帰モデルによりハザード比（HR）を推定し、両側 95%CI とともに提示した。 主要な副次評価項目は、PD-L1 陽性集団での OS であり、主要評価項目が有意な場合に検定した。
評価基準	OS：無作為化日から死亡日（死因は問わない）までの期間 PFS：無作為化日から進行（PD）が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間 ORR：CR 又は PR がみられた被験者の割合 DOR：CR 又は PR が最初にみられた時点から PD が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間

結果

(患者背景)

全体

全被験者での年齢の中央値（範囲）は 62.0（35～86）歳であり、被験者の 62.1%が 65 歳未満、84.4%が男性であった。ほとんどの被験者（78.9%）はアジアから組み入れられた。被験者の 75.4%は ECOG PS が 1 であった。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は 27.7%、10%未満は 43.4%、不明は 28.9%であった。

ほとんどの被験者（95.1%）は試験組入れ時に転移がみられた。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は ICC 群（24.2%）に比べて本剤群（31.3%）で高く、10%未満の被験者割合は ICC 群（47.7%）に比べて本剤群（39.1%）で低かった。

日本人

全被験者の年齢の中央値（範囲）は、65.0（47～83）歳であり、被験者の 48.0%が 65 歳未満、78.0%が男性であった。被験者の 44.0%は ECOG PS が 1 であった。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は 32.0%、10%未満は 20.0%、不明は 48.0%であった。

(有効性)

主要評価項目：ITT 集団での OS

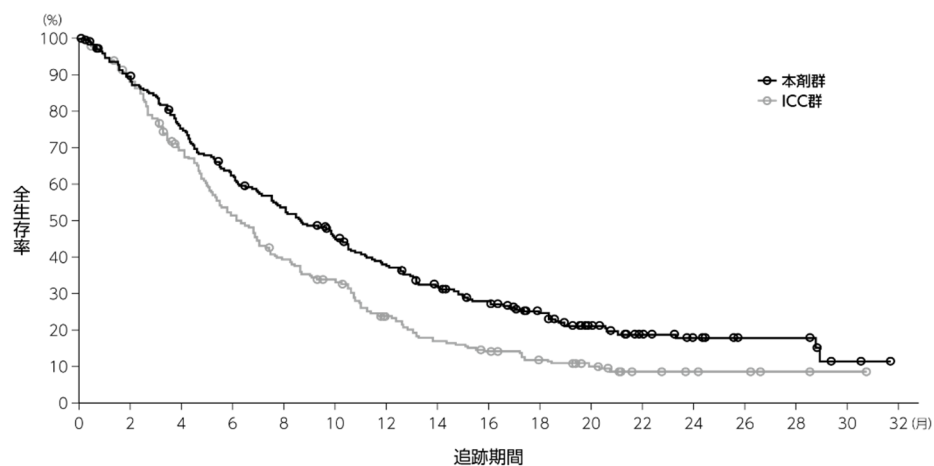
OS の ICC 群に対する本剤群の stratified HR（95%CI）は 0.70（0.57, 0.85）であった（片側 $p=0.0001$ 、stratified log-rank 検定）。OS の中央値（95%CI）は、本剤群 8.6 カ月（7.5 カ月, 10.4 カ月）、ICC 群 6.3 カ月（5.3 カ月, 7.0 カ月）であった。各群の Kaplan-Meier 曲線は約 2.5 カ月後から乖離し、追跡調査期間を通じて乖離が維持された。

OS（302 試験、ITT 集団）

対象者数	本剤群 (N=256)	ICC 群 (N=256)
イベント数 (%)	197 (77.0)	213 (83.2)
層別ハザード比 (95% CI)	0.70 (0.57, 0.85)	
p 値 (層別 log-rank 検定、片側 p 値)	0.0001	
中央値、月 (95% CI)	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7.0)
6 カ月時点の生存率 (%) (95% CI)	62.3 (56.0, 67.9)	51.8 (45.3, 57.9)
12 カ月時点の生存率 (%) (95% CI)	37.4 (31.4, 43.4)	23.7 (18.5, 29.3)

結果

OS の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験、ITT 集団)



No. at risk

本剤群	256	226	191	157	134	110	88	73	59	44	30	20	13	8	8	2	0
ICC群	256	219	167	124	93	77	51	36	29	21	15	7	5	4	2	1	0

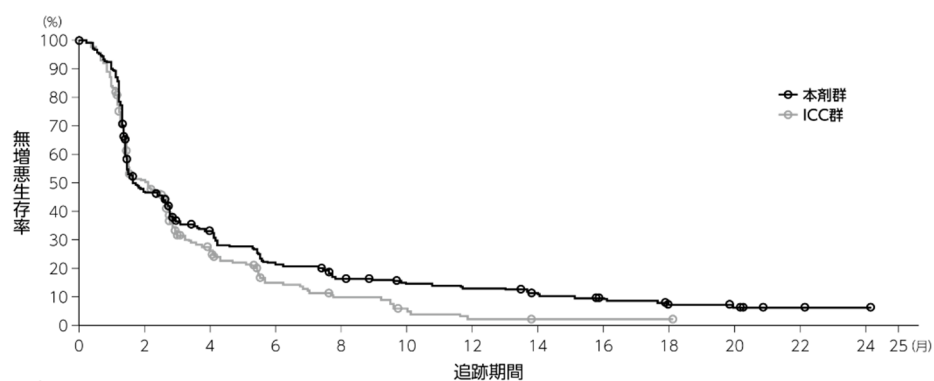
副次評価項目

- ・ 治験担当医師判定による PFS

PFS (302 試験、ITT 集団)

対象者数	本剤群 (N=256)	ICC 群 (N=256)
イベント数 (%)	223 (87.1)	180 (70.3)
層別ハザード比 (95% CI)	0.83 (0.67, 1.01)	
p 値 (層別 log-rank 検定、片側 p 値)	0.0292	
中央値、月 (95% CI)	1.6 (1.4, 2.7)	2.1 (1.5, 2.7)
6 カ月時点の PFS (%) (95% CI)	21.7 (16.7, 27.2)	14.9 (9.9, 20.9)
12 カ月時点の PFS (%) (95% CI)	12.7 (8.8, 17.5)	1.9 (0.4, 5.8)

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験、ITT 集団)



No. at risk

本剤群	256	119	74	49	35	28	25	20	15	9	6	3	2	0
ICC群	256	98	42	20	12	6	2	1	1	1	0	0	0	0

結果

・ 治験担当医師判定による ORR

ORR (302 試験、ITT 集団)

	本剤群 (N=256)	ICC 群 (N=256)
ORR, n	52	25
ORR, % (95% CI)	20.3 (15.6, 25.8)	9.8 (6.4, 14.1)
BOR, n (%)		
CR	5 (2.0)	1 (0.4)
PR	47 (18.4)	24 (9.4)
SD	68 (26.6)	82 (32.0)
PD	116 (45.3)	86 (33.6)
評価不能	20 (7.8)	63 (24.6)

・ 治験担当医師判定による DOR

DOR (302 試験、ITT 集団)

	本剤群 (N=256)	ICC 群 (N=256)
反応例	52	25
DOR 中央値、月 (95% CI)	7.1 (4.1, 11.3)	4.0 (2.1, 8.2)
6 ヶ月奏効持続率 (%) (95% CI)	56.0 (40.8, 68.7)	36.0 (16.7, 55.8)
12 ヶ月奏効持続率 (%) (95% CI)	35.1 (21.6, 48.9)	0.0 (NE, NE)

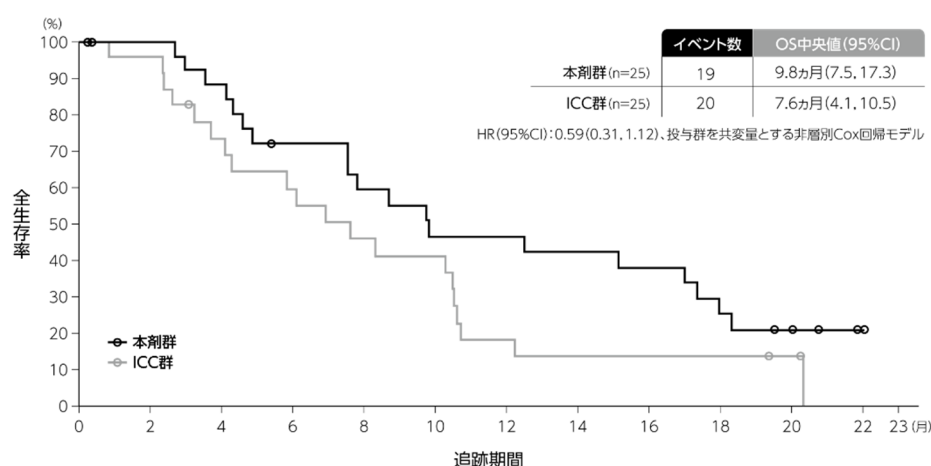
NE=評価不能

日本人部分集団解析

・ OS

OS の ICC 群に対する本剤群の unstratified HR (95%CI) は 0.59 (0.31, 1.12) であり、OS の中央値 (95%CI) は、本剤群で 9.8 カ月 (7.5 カ月, 17.3 カ月)、ICC 群で 7.6 カ月 (4.1 カ月, 10.5 カ月) であった。各群の Kaplan-Meier 曲線は 2 カ月以内から乖離し、追跡調査期間を通じて乖離が維持された。

OS の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験、ITT 集団-日本人)



No. at risk

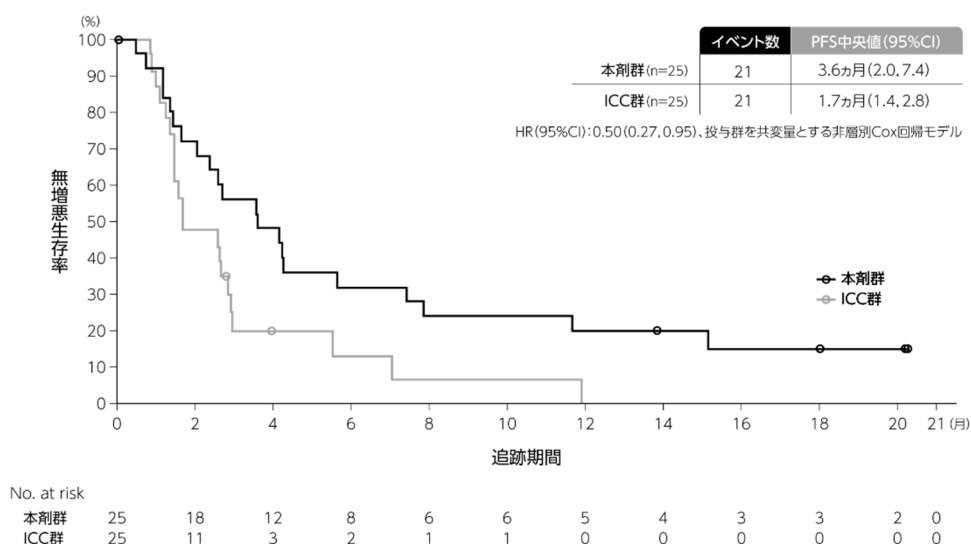
本剤群	25	25	22	17	14	11	11	10	9	6	4	1	0
ICC群	25	22	16	13	10	9	4	3	3	3	2	0	0

結果

・ 治験担当医師判定による PFS

ITT 集団の日本人での PFS の ICC 群に対する本剤群の unstratified HR (95%CI) は 0.50 (0.27, 0.95) であり、ICC 群と比べて本剤群で PD 又は死亡リスクが 50%低下した。PFS の中央値は ICC 群 (1.7 カ月, 95%CI : 1.4 カ月, 2.8 カ月) と比べて本剤群 (3.6 カ月, 95%CI : 2.0 カ月, 7.4 カ月) で長く、各群の Kaplan-Meier 曲線は約 1 カ月後に本剤群の方が良好となり、以降の追跡調査期間を通じて乖離が維持された。

PFS の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験、ITT 集団-日本人)

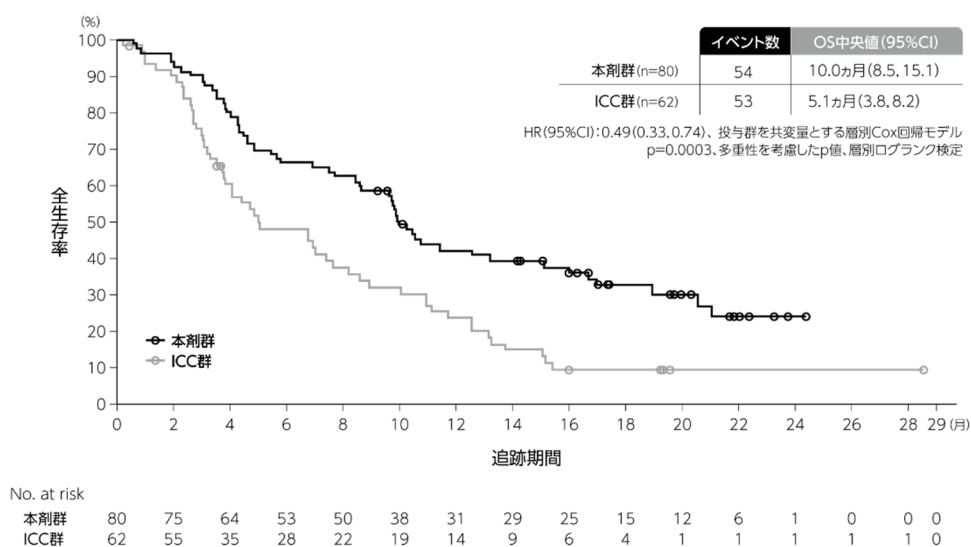


PD-L1 スコアが 10%以上の被験者での OS

OS の ICC 群に対する本剤群の stratified HR (95%CI) は 0.49 (0.33, 0.74) であった (片側 $p=0.0003$ 、stratified log-rank 検定)。OS の中央値 (95%CI) は本剤群 10.0 カ月 (8.5 カ月, 15.1 カ月)、ICC 群 5.1 カ月 (3.8 カ月, 8.2 カ月) であり、本剤群の方が 4.9 カ月延長した。

また、PD-L1 スコアが 10%未満及び不明の被験者でも、本剤群の OS の中央値はそれぞれ 7.5 カ月 (ICC 群 5.8 カ月)、8.5 カ月 (ICC 群 7.0 カ月) であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験、PD-L1 が 10%以上の集団)



結果

(安全性)

有害事象は本剤群で 244/255 例 (95.7%)、ICC 群で 236/240 例 (98.3%) に認められ、治験薬との関連がある有害事象はそれぞれの群で 187/255 例 (73.3%) (日本人 25 例中 17 例を含む)、225/240 例 (93.8%) (日本人 23 例中 22 例を含む) に認められた。発現割合が 10%以上の治験薬との関連がある有害事象は、本剤群では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、貧血、及び甲状腺機能低下症、ICC 群では、白血球数減少、好中球数減少、貧血、食欲減退、下痢、悪心、嘔吐、脱毛症、倦怠感、疲労、好中球減少症、白血球減少症、無力症、体重減少、及び便秘であった。

治験薬との関連ありの死亡に至った有害事象は本剤群で 5 例 (2.0%) に認められ、喀血、肺動脈性肺高血圧症、上部消化管出血、肺炎、及び血小板数減少 (各 1 例) であった。ICC 群では 7 例 (2.9%) に認められ、敗血症性ショック (3 例)、肺炎、発熱性好中球減少症、死亡、多臓器機能不全症候群 (各 1 例) であった。

治験薬との関連ありの重篤な有害事象の発現割合は本剤群 14.5% (37 例)、ICC 群 19.6% (47 例) であった。2 例以上に認められた治験薬との関連ありの重篤な有害事象は、本剤群では、肺炎 (7 例)、肺臓炎 (5 例)、免疫性肺臓炎 (3 例)、低ナトリウム血症、免疫性筋炎、及び 1 型糖尿病 (各 2 例)、ICC 群では、好中球数減少 (10 例)、白血球数減少、下痢、及び発熱性好中球減少症 (各 8 例)、肺炎 (5 例)、敗血症性ショック、悪心、及び白血球減少症 (各 4 例)、嘔吐及び食欲減退 (各 3 例)、胃腸障害、好中球減少症、及び倦怠感 (各 2 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 19.2% (49 例)、ICC 群 26.7% (64 例) であった。発現割合が 2%以上の事象は、本剤群では肺炎、ICC 群では下痢であった。本剤群で免疫性肺臓炎が 3 例 (1.2%) に認められ、いずれも治験薬との関連ありと判断された。

いずれかの群で発現割合 5%以上の副作用 (302 試験、SAF) (1/2)

基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)						
	本剤群 (N=255)			ICC 群 (N=240)			
	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	
全副作用	187 (73.3)	45 (17.6)	7 (2.7)	225 (93.8)	134 (55.8)	8 (3.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (11.4)	2 (0.8)	0	9 (3.8)	1 (0.4)	0	
貧血	28 (11.0)	6 (2.4)	0	83 (34.6)	17 (7.1)	0	
甲状腺機能低下症	26 (10.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (9.8)	0	0	18 (7.5)	4 (1.7)	0	
疲労	19 (7.5)	0	0	33 (13.8)	3 (1.3)	0	
発疹	19 (7.5)	0	0	8 (3.3)	0	0	
食欲減退	16 (6.3)	0	0	75 (31.3)	7 (2.9)	0	
そう痒症	15 (5.9)	0	0	8 (3.3)	0	0	
下痢	14 (5.5)	0	0	66 (27.5)	15 (6.3)	0	
無力症	12 (4.7)	0	0	28 (11.7)	4 (1.7)	0	
血小板数減少	11 (4.3)	1 (0.4)	1 (0.4)	15 (6.3)	1 (0.4)	0	
倦怠感	10 (3.9)	1 (0.4)	0	35 (14.6)	4 (1.7)	0	
発熱	10 (3.9)	0	0	12 (5.0)	0	0	
低ナトリウム血症	8 (3.1)	5 (2.0)	0	21 (8.8)	7 (2.9)	0	
体重減少	8 (3.1)	1 (0.4)	0	25 (10.4)	0	0	
低アルブミン血症	7 (2.7)	1 (0.4)	0	15 (6.3)	1 (0.4)	0	
白血球減少症	7 (2.7)	0	0	30 (12.5)	17 (7.1)	0	
リンパ球数減少	7 (2.7)	4 (1.6)	0	19 (7.9)	16 (6.7)	0	
悪心	7 (2.7)	0	0	66 (27.5)	7 (2.9)	0	
白血球数減少	5 (2.0)	0	0	98 (40.8)	48 (20.0)	0	
便秘	4 (1.6)	0	0	25 (10.4)	1 (0.4)	0	

結果	いずれかの群で発現割合 5%以上の副作用 (302 試験、SAF) (2/2)								
	基本語 (PT: Preferred Term) (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)							
		本剤群 (N=255)			ICC 群 (N=240)				
		全 Grade	Grade 3-4	Grade 5	全 Grade	Grade 3-4	Grade 5		
	口内炎	4 (1.6)	1 (0.4)	0	14 (5.8)	0	0		
	嘔吐	4 (1.6)	0	0	43 (17.9)	8 (3.3)	0		
	好中球数減少	3 (1.2)	0	0	94 (39.2)	63 (26.3)	0		
	腹痛	2 (0.8)	0	0	12 (5.0)	2 (0.8)	0		
	筋肉痛	2 (0.8)	0	0	14 (5.8)	0	0		
	好中球減少症	2 (0.8)	1 (0.4)	0	31 (12.9)	16 (6.7)	0		
	末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.8)	0	0	22 (9.2)	2 (0.8)	0		
	浮動性めまい	1 (0.4)	0	0	13 (5.4)	2 (0.8)	0		
	低カリウム血症	1 (0.4)	0	0	15 (6.3)	5 (2.1)	0		
	脱毛症	0	0	0	42 (17.5)	0	0		
	発熱性好中球減少症	0	0	0	12 (5.0)	10 (4.2)	1 (0.4)		

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）

ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

一般名：セミプリマブ（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

チスレリズマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

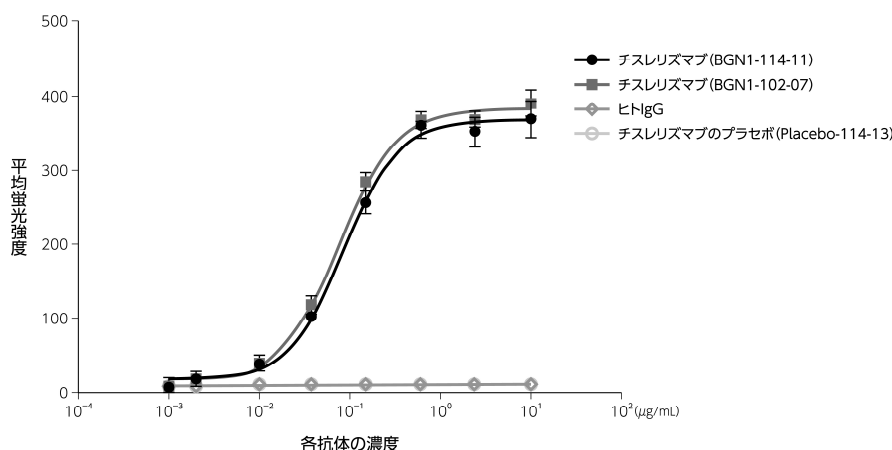
(2) 薬効を裏付ける試験成績³⁾

1) ヒト PD-1 への結合作用（*in vitro*での検討）

①野生型 PD-1 に対する結合

チスレリズマブの PD-1 に対する結合親和性について、完全長のヒト PD-1 遺伝子（*PD-1*）を安定的に発現させた T 細胞性リンパ腫細胞株 HuT78（HuT78/PD-1）を用い、蛍光活性化セルソーター（FACS）を用いて検討した。その結果、HuT78/PD-1 細胞上の野生型（WT）PD-1 に対するチスレリズマブの結合量は濃度に応じて増加し、2つの臨床試験用バッチ（BGN1-114-11 及び BGN1-102-07）の 50%有効濃度（EC₅₀）値は、86ng/mL（0.57nmol/L）及び 75ng/mL（0.5nmol/L）であった。

野生型 PD-1 に対するチスレリズマブの結合親和性



HuT78/PD-1 細胞をチスレリズマブ（BGN1-114-11 又は BGN1-102-07）又は対照抗体（ヒト IgG 又はチスレリズマブのプラセボである Placebo-114-13）とインキュベーションした後、蛍光標識ヒト IgG Fc 抗体で染色し、細胞固定後、蛍光強度をフローサイトメータで測定した。

値は平均蛍光強度、横軸は各抗体の濃度を表す。

②PD-1 に対する結合特異性

チスレリズマブの PD-1 に対する結合特異性について、ヒスチジン標識 PD-1 細胞外ドメイン（PD-1-ECD/His）固相化プレートを用いた ELISA 法で検討した。ウシ胎児血清（FBS）存在下又は非存在下で PD-1 に対する結合親和性を検討し、抗 PD-1 抗体のニボルマブ及びペムブロリズマブと PD-1 に対

する結合特異性を比較した。FBS 非存在下で PD-1 (100ng PD-1-ECD/His/ウェル) に対するチスレリズマブの結合量は濃度に応じて増加し、チスレリズマブ、ニボルマブ、及びペムブロリズマブの EC₅₀ 値は、それぞれ、5.3、4.3、及び 5.4ng/mL であった。非特異的タンパク質である FBS 存在下において、チスレリズマブの EC₅₀ 値は FBS 非存在下の 12 倍で、一方ニボルマブは 49 倍、ブロリズマブは 34 倍であった。

FBS 存在下又は非存在下での PD-1 に対する結合親和性

抗原 / EC ₅₀ (ng/mL, 倍)	チスレリズマブ	ニボルマブ	ペムブロリズマブ
PD-1 (FBS 非存在下) EC ₅₀ (ng/mL)	5.3	4.3	5.4
PD-1 (FBS 存在下) EC ₅₀ (ng/mL)	62.8	211.9	181.7
EC ₅₀ 比 (倍)	12	49	34

ヒスチジン標識ヒト PD-1 細胞外ドメイン (PD-1-ECD/His) 100ng/ウェル又は 5% FBS 存在下 PD-1-His の濃度勾配 (0.06~1000ng/ウェル) を設けた ELISA プレートを用い、各抗 PD-1 抗体と PD-1 との結合親和性を評価し、4 係数ロジスティック曲線 (GraphPad Prism) から EC₅₀ 値を算出した。

③PD-1 に対する結合親和性

ヒト PD-1 に対するチスレリズマブの結合親和性を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法により測定した。センサーチップ上にヒト PD-1/His 標識リガンドを固相化した後、チスレリズマブ (完全長抗体又は Fab) を流してリガンドに結合するチスレリズマブ量を測定し、解離定数等の反応速度論的パラメータを算出した。

ヒト PD-1 に対するチスレリズマブ (完全長抗体) の解離定数 (K_D) 値は 0.15nmol/L であった (リガンド低密度の条件下)。また、同条件下でのチスレリズマブ (Fab) の K_D 値は 0.23nmol/L で、完全長の値よりやや高かった。これは、完全長抗体が二価であることに起因するものと考えられる。

④チスレリズマブの結合に重要な PD-1 のエピトープ

PD-1 のリガンドとして PD-L1 と PD-L2 が知られている。PD-L1 及び PD-L2 と PD-1 の結合には PD-1 の 6 つのアミノ酸残基 (K45、I93、L95、P97、I101、及び E103) が重要であることが確認された。6 つのアミノ酸残基のうちいずれの残基にチスレリズマブが結合するかを評価するため、6 つのアミノ酸残基をそれぞれアラニンに変異させた PD-1 変異体を作製した。各変異体へのチスレリズマブの結合活性について ELISA 及びウエスタンブロット法で検討し、WT PD-1 への結合活性と比較した。対照抗体として抗 PD-1 抗体 (Ref-Ab) を用いた。

ELISA 及びウエスタンブロットのいずれの方法においても、K45 及び I93 の変異 (K45A 及び I93A) によりチスレリズマブの結合が低下したことから、K45 及び I93 がチスレリズマブの PD-1 への結合に重要なエピトープであることが示唆された。

チスレリズマブと PD-1 のエピトープマッピング (ELISA 法)

野生型又は変異型 PD-1	チスレリズマブ	Ref-Ab	huIgG
WT			***
K45A	***		***
I93A	**		***
L95A			***
P97A		***	***
I101A			***
E103A			***

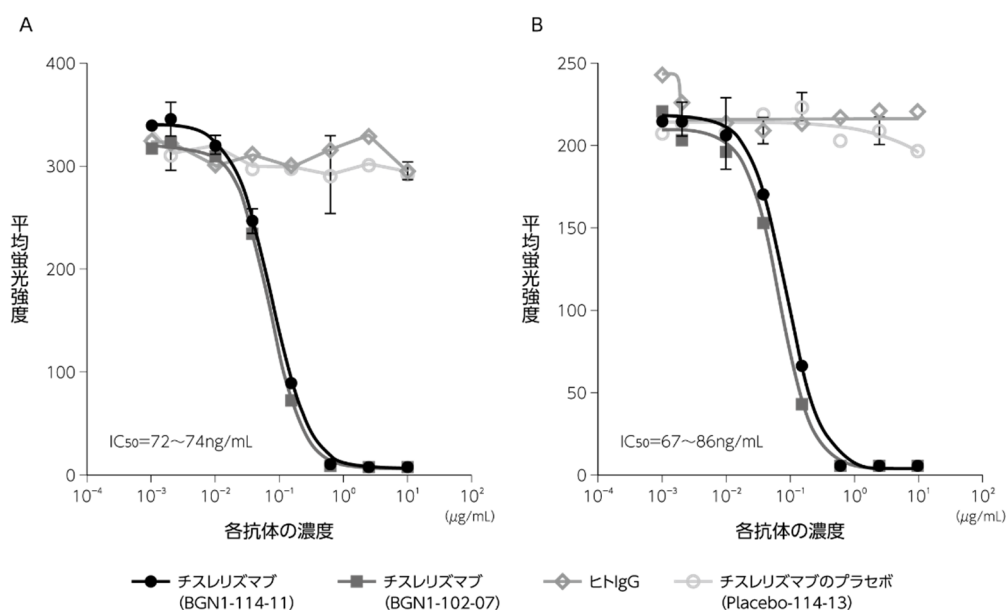
** : 50~75%の結合低下、*** : 75%以上の結合低下、空欄は 50%を超える結合低下なし

⑤ヒト PD-1 とヒト PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) との結合に対する競合的阻害作用

T 細胞性リンパ腫細胞 HuT78/PD-1 に発現したヒト PD-1 とヒト PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) の結合に対するチスレリズマブの阻害作用について蛍光活性化セルソーター (FACS) により評価した。

チスレリズマブはヒト PD-1 とヒト PD-L1 Fc、及びヒト PD-1 とヒト PD-L2 Fc との結合をいずれも阻害し (最大阻害率はいずれも 100%)、その 50%阻害濃度 (IC_{50}) 値は、それぞれ 72~74ng/mL (0.48~0.49nmol/L) 及び 67~86ng/mL (0.45~0.57nmol/L) であった。チスレリズマブは、PD-L1 及び PD-L2 の PD-1 への結合を競合的に阻害し、PD-1 リガンドによって誘発される抑制性のシグナル伝達を阻害することによって、T 細胞増殖活性化とサイトカイン分泌を促すものと考えられる。

ヒト PD-1 と PD-L1 (A) 及び PD-L2 (B) との結合に対するチスレリズマブの競合的阻害作用



HuT78/PD-1 細胞をチスレリズマブ (BGN1-114-11 又は BGN1-102-07) 又は対照抗体 (ヒト IgG 又はチスレリズマブのプラセボである Placebo-114-13) 存在下でビオチン化 PD-L1 (A) 又は PD-L2 (B) とインキュベーションし、蛍光標識ストレプトアビジン処理、細胞固定後、蛍光強度をフローサイトメータで測定した。

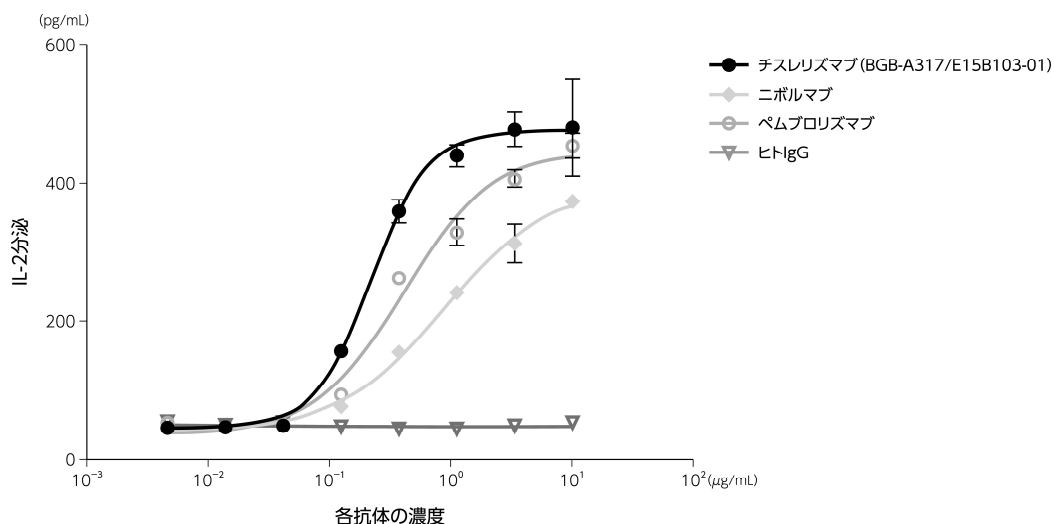
2) 細胞を用いた機能活性 (*in vitro*での検討)

①IL-2 分泌亢進作用

T 細胞では PD-1 による抑制性シグナルにより IL-2 分泌が抑制される。チスレリズマブの PD-1 阻害作用について HuT78/PD-1 細胞からの IL-2 分泌を指標に検討した。

チスレリズマブは、HuT78/PD-1 細胞からの IL-2 分泌を濃度依存的に亢進し、IL-2 分泌亢進作用の EC₅₀ 値は 1.47nmol/L であった。一方、ニボルマブ及びペムブロリズマブでも IL-2 分泌亢進がみられたが、その EC₅₀ 値はニボルマブでは 5.98nmol/L、ペムブロリズマブでは 2.74nmol/L であった。

HuT78/PD-1 細胞に対するチスレリズマブの IL-2 分泌亢進作用



HuT78/PD-1 細胞を、チスレリズマブ (BGB-A317/E15B103-01、0.005~10μg/mL)、同濃度のニボルマブ、ペムブロリズマブ、又は対照抗体 (ヒト IgG) 存在下で HEK293/OS8-PD-L1 細胞と 17 時間共培養し、培養液中の IL-2 濃度を ELISA 法で測定した。

抗 PD-1 抗体の IL-2 分泌亢進作用の比較

パラメータ	チスレリズマブ	ニボルマブ	ペムブロリズマブ
Top, pg/mL	476	400	447
RV of top,%	100	84	94
EC ₅₀ , μg/mL	0.220	0.897	0.411
EC ₅₀ , nmol/L	1.47	5.98	2.74
RV of EC ₅₀ ,%	100	25	53

HuT78/PD-1 細胞を、チスレリズマブ (BGB-A317/E15B103-01、0.005~10μg/mL)、同濃度のニボルマブ、ペムブロリズマブ、又は対照抗体 (huIgG) 存在下で HEK293/OS8-PD-L1 細胞と 17 時間共培養し、培養液中の IL-2 濃度を ELISA 法で測定した。

Top : プラトー到達時の IL-2 濃度、RV : 相対分散

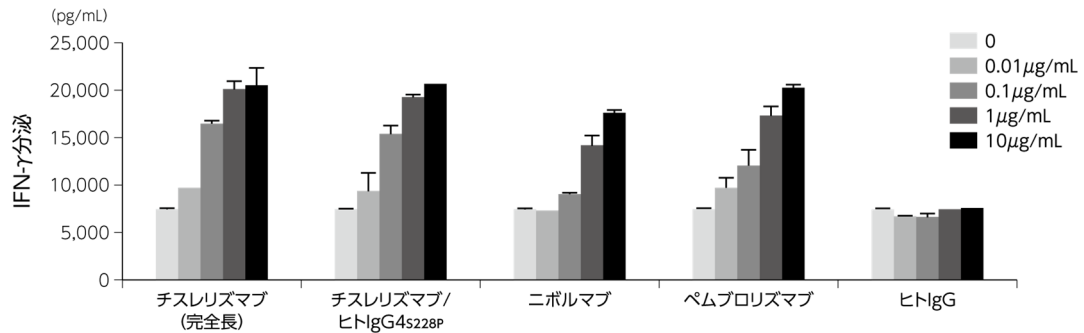
②IFN-γ 分泌に及ぼす影響

健康ドナーから得られた PBMC を用いて OKT3 により前処理を施した初代培養 PBMC をチスレリズマブ (0.01~10mg/mL) 存在下で HEK293/OS8-PD-L1 細胞と共培養し、PBMC から分泌される IFN-γ を ELISA 法で測定した。また、スフェロイド (凝集塊) 培養系で両細胞を共培養し、顕微鏡下で細胞塊の形状・大きさを観察して PBMC の増殖活性を評価した。

チスレリズマブ (完全長のもの、並びに Fc 領域がニボルマブ、及びペムブロリズマブと同一の S228P 変異を有するもの) は濃度依存的に PBMC からの IFN-γ 分泌を亢進し、ニボルマブやペムブロリズマブとほぼ同様に約 7,000 から約 20,000pg/mL まで増加した。

チスレリズマブ存在下では対照抗体 (IgG) 存在下と比較して HEK293/OS8-PD-L1 凝集塊周囲に集簇する PBMC は増加し、ドーナツ状集合体の増大がみられ PMBC の増殖亢進が示唆された。

ヒト PBMC に対するチスレリズマブの IFN- γ 分泌促進作用



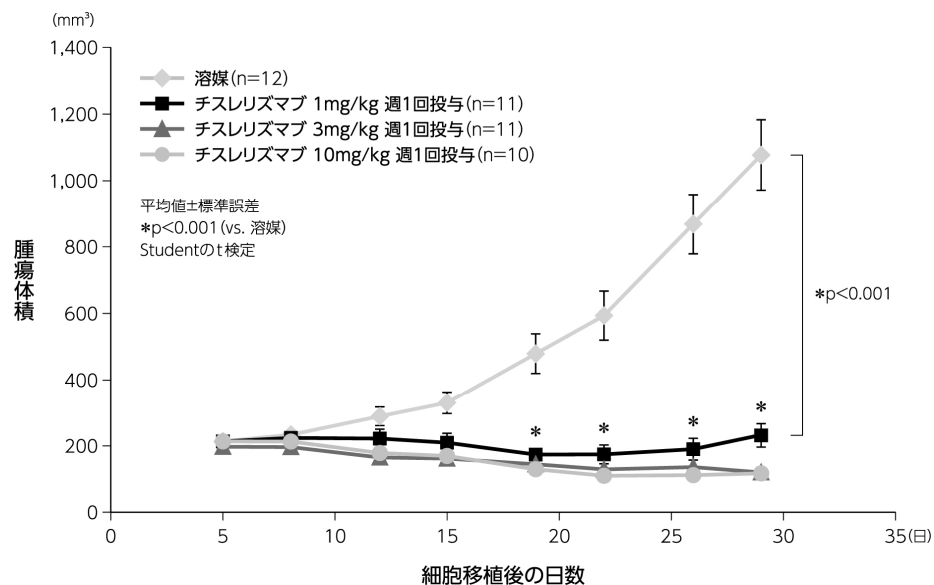
活性化処理を施した初代培養ヒト PBMC をチスレリズマブ（完全長チスレリズマブ：BGB-A317 E15B103-01、Fc 領域がニボルマブ、及びペムブロリズマブと同一の S228P、0.01~10 μ g/mL）、同濃度のニボルマブ、ペムブロリズマブ又はヒト IgG 存在下で PD-L1 発現細胞（HEK293/OS8-PD-L1）と共培養し、PBMC から分泌される IFN- γ を ELISA 法で測定した。

3) 抗腫瘍効果 (*in vivo*)

①ヒト類表皮癌細胞株の異種移植モデルに対する効果

重度免疫不全マウス（NOD/SCID マウス）の A431 細胞異種移植モデルを用いて検討した。A431 細胞をヒト PBMC とともにマウス皮下に移植した翌日（Day 1）からチスレリズマブ（1、3、及び 10mg/kg）を週 1 回（QW）5 週間腹腔内（i.p.）投与して経時的に腫瘍体積を測定した。チスレリズマブ（1、3、及び 10mg/kg）は有意な腫瘍増殖抑制効果を示し、Day 29 での抑制率は、それぞれ、78%、89%、及び 89%であった。

A431 細胞異種移植マウスモデルに対するチスレリズマブの腫瘍増殖抑制効果

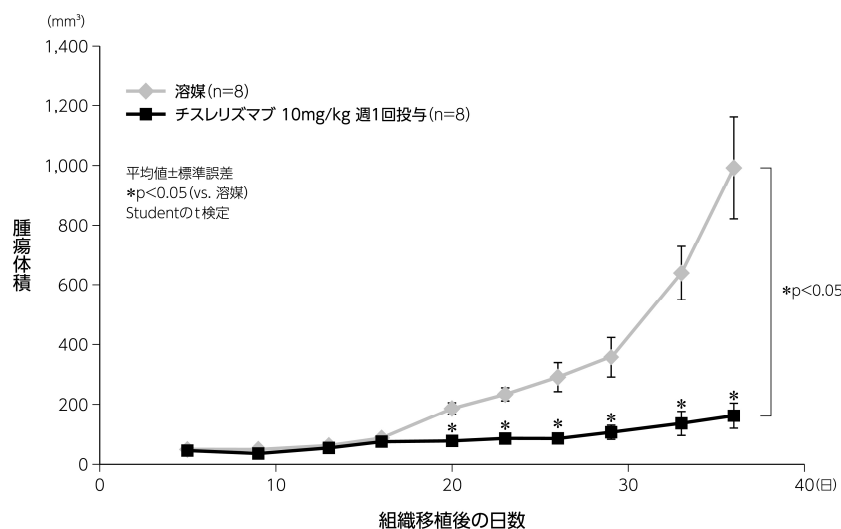


A431 細胞（ 2.5×10^6 個）をヒト PBMC（ 5×10^6 個）とともに NOD/SCID マウスの皮下に移植した翌日（Day 1）から、チスレリズマブ（1、3、及び 10mg/kg）又は溶媒（PBS）を週 1 回 5 週間腹腔内投与し、週 2 回経時的に腫瘍体積を測定した（n=10~12）。腫瘍体積（mm³）は、腫瘍の長径 $\times$ （短径）² $\times$ 1/2 の式から求めた。縦軸は腫瘍体積（mm³）（平均値 $\pm$ 標準誤差）、横軸は A431 細胞移植後の日数を示す。溶媒対照群に対する有意差、*：p < 0.001（Student の t 検定）

②ヒト大腸癌の異種移植モデルに対する効果

ヒト大腸癌患者由来腫瘍組織 BCCO-028 をヒト PBMC とともに皮下移植した NOD/SCID マウスを用いてチスレリズマブの抗腫瘍効果を検討した。チスレリズマブ (10mg/kg) の週 1 回 5 週間腹腔内投与により有意な腫瘍増殖抑制効果がみられ、Day 36 (最終投与の 1 週間後) での抑制率は 83%であった。

BCCO-028 異種移植マウスモデルに対するチスレリズマブの腫瘍増殖抑制効果

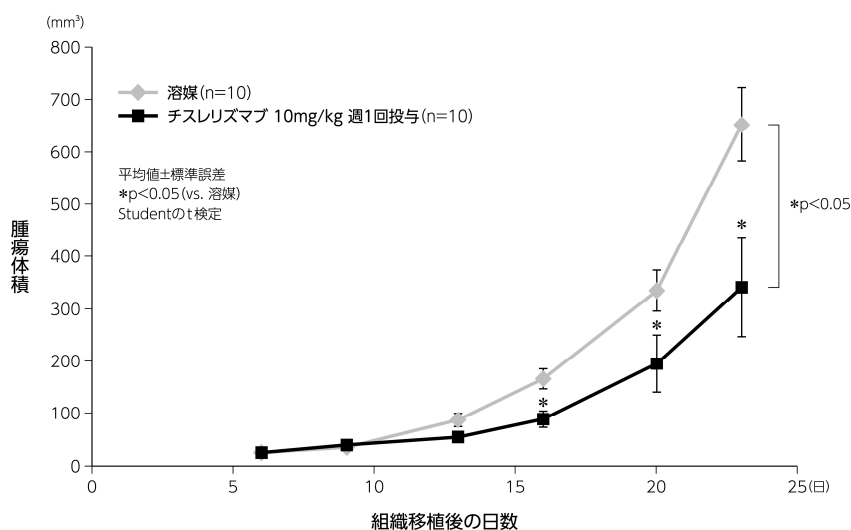


ヒト大腸癌患者由来腫瘍組織 BCCO-028 ($3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$) を新鮮ヒト PBMC (5×10^6 個) とともに NOD/SCID マウスに皮下移植した。移植翌日からチスレリズマブ (10mg/kg) 又は溶媒 (PBS) を週 1 回 5 週間腹腔内投与し、週 2 回経時的に腫瘍体積を測定した (n=8)。縦軸は腫瘍体積 (mm^3) (平均値±標準誤差)、横軸は細胞移植後の日数を示す。溶媒対照群に対する有意差、* : $p < 0.05$ (Student の t 検定)

③ヒト非小細胞肺癌の異種移植モデルに対する効果

ヒト非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織 BCLU-054 をヒト PBMC とともに皮下移植した NOD/SCID マウスを用いてチスレリズマブの抗腫瘍効果を検討した。チスレリズマブ (10mg/kg) の週 1 回 3 週間腹腔内投与により有意な腫瘍増殖抑制効果がみられ、Day 23 (4 回目の投与の翌日) での抑制率は 45%であった。

BCLU-054 異種移植マウスモデルに対するチスレリズマブの腫瘍増殖抑制効果



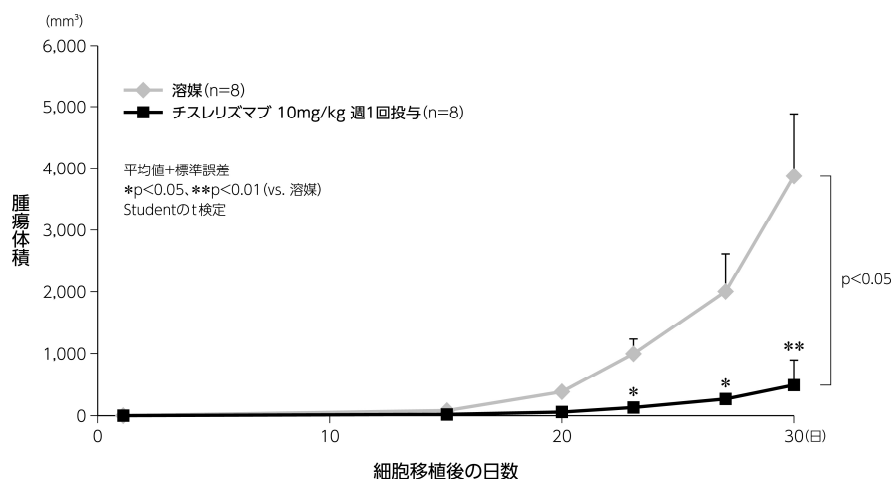
ヒト非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織 BCLU-054 ($3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$) を新鮮ヒト PBMC (4×10^6 個) とともに NOD/SCID マウスに皮下移植 (Day 0) した。移植翌日からチスレリズマブ (10mg/kg) 又は溶媒 (PBS) を週 1 回 (Day 1、8、15、及び 22) 腹腔内投与し、経時的に腫瘍体積を測定した (n=10)。縦軸は腫瘍体積 (mm^3) (平均値±標準誤差)、横軸は移植後の日数を示す。溶媒対照群に対する有意差、* : $p < 0.05$ (Student の t 検定)

④hPD-1 ヒト化マウスを用いた抗腫瘍効果の検討

ヒト PD-1 遺伝子導入トランスジェニックマウス (hPD-1 ヒト化マウス、B-hPD-1 C57BL/6J) を用いて mGMCSF 発現マウス悪性黒色腫細胞株 (B16F10/GMCSF) を皮下移植し、チスレリズマブ (10mg/kg) 又は溶媒 (PBS) を週 1 回 5 週間腹腔内投与した。

チスレリズマブ (10mg/kg) の投与により有意な腫瘍増殖抑制効果がみられ、Day 30 (最終投与の 2 日後) での抑制率は 86.7%であった。チスレリズマブ投与群では、溶媒投与群と比較し、腫瘍増殖開始までの潜時の延長と増殖速度の遅延がみられた。

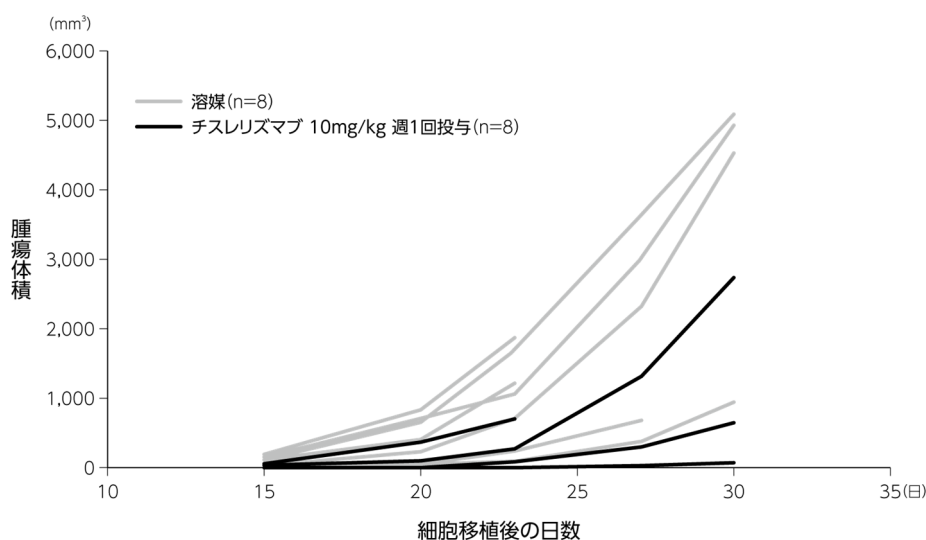
hPD-1 ヒト化マウスに移植した mGMCSF 発現マウス悪性黒色腫細胞 (B16F10/GMCSF) の増殖に及ぼすチスレリズマブの影響



B16F10/GMCSF 細胞 (5×10^4 個) を B-hPD-1 C57BL/6J マウスに皮下移植した。移植翌日からチスレリズマブ (10mg/kg) 又は溶媒 (PBS) を週 1 回 5 週間腹腔内投与し、経時的に腫瘍体積を測定した (n=8)。縦軸は腫瘍体積 (mm³) (平均値+標準誤差)、横軸は細胞移植後の日数を示す。

溶媒対照群に対する有意差、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Student の t 検定)

B16F10/GMCSF 細胞移植マウスの腫瘍増殖曲線



B16F10/GMCSF 細胞 (5×10^4 個) を B-hPD-1 C57BL/6J マウスに皮下移植した。移植翌日からチスレリズマブ (10mg/kg) 又は溶媒 (PBS) を週 1 回 (QW) 5 週間腹腔内投与 (i.p.) し、経時的に腫瘍体積を測定した (n=8)。縦軸は個々のマウスの腫瘍体積 (mm³)、横軸は細胞移植後の日数を示す。

- (3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

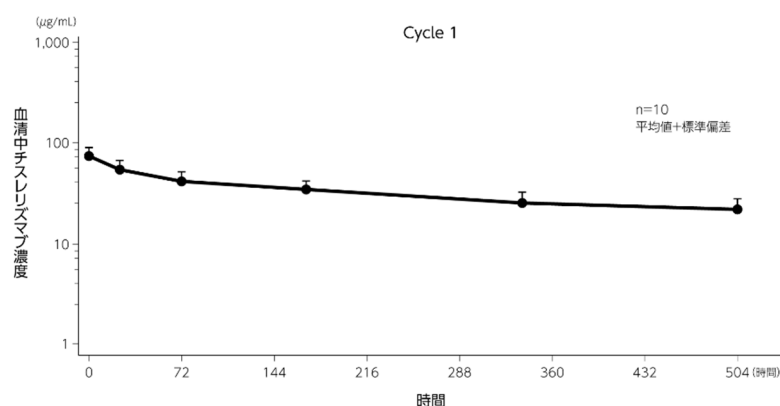
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人の食道扁平上皮癌患者^{注)} 10 例に、本剤 200mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの、初回投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。

日本人患者に本剤 200mg を静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差、n=10）



日本人患者に本剤 200mg を静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (n=10)

薬物動態パラメータ	初回投与後
C_{max} (µg/mL)	73.3 (21.9)
$AUC_{0-21day}$ (µg·day/mL)	672.9 (23.8)
T_{max} (hour)	1.29 (1.13~1.62)
$T_{1/2}$ (day)	18.8 (27.3)
CL (L/day)	0.161 (34.9)

幾何平均（幾何 CV%）、 T_{max} については中央値（最小～最大）

注) 本剤の用法・用量は「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。」である。

2) 反復投与

化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の日本人食道扁平上皮癌患者 25 例に、本剤 200mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの血清中濃度は以下のとおりであった⁵⁾。

日	採血時点	n	血清中濃度 (µg/mL)
Cycle 1 Day 1	投与後	25	63.17 (23.9)
Cycle 2 Day 1	投与前	24	17.61 (26.0)
Cycle 5 Day 1	投与前	13	43.67 (30.6)
Cycle 5 Day 1	投与後	13	115.11 (21.4)
Cycle 9 Day 1	投与前	9	57.29 (33.2)
Cycle 17 Day 1	投与前	7	33.93 (121.5)

幾何平均（幾何 CV%）、1 サイクルは 21 日間

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

＜参考＞本剤は点滴静脈内投与のため、食事の影響はないと予想される。

2) 併用薬による影響

該当資料なし

＜参考＞主な消失経路が細網内皮系又は標的介在性の薬物消失を介したタンパク異化経路であることを考慮すると、チスレリズマブが薬物相互作用を受ける可能性は低いと予想される。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

＜参考＞日本人の食道扁平上皮癌患者に、本剤 200mg を初回静脈内投与後の半減期 ($T_{1/2}$) は 18.8 日であった⁴⁾。

(4) クリアランス

日本人の食道扁平上皮癌患者に、本剤 200mg を初回静脈内投与後の全身クリアランス (CL) は 0.161L/day であった⁴⁾。また、日本人患者の定常状態における CL は 0.12L/day と推定された⁶⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

＜参考＞母集団解析に基づき、 V_c (中央コンパートメントの分布容積)、 V_2 (末梢コンパートメント 2 の分布容積)、及び V_3 (末梢コンパートメント 3 の分布容積) はそれぞれ 3.05L、1.27L 及び 2.10L と推定された⁷⁾。

また、 V_{ss} (定常状態における分布容積) は 6.42L と推定された⁷⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析⁷⁾

(1) 解析方法

3-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

12 件の臨床試験 (001 試験、102 試験、203 試験、204 試験、208 試験、302 試験、303 試験、205 試験、206 試験、209 試験、304 試験、307 試験) に登録された被験者 2596 例から得られた 14473 時点のチスレリズマブの血清中濃度を用いた。チスレリズマブの PK は、線形クリアランスを有する 3-コ

ンパートメントモデルにより最も適切に記述された。チスレリズマブの CL に対する有意な共変量として、ベースラインの体重、アルブミン、腫瘍サイズ、抗薬物抗体 (ADA) 及びがん腫が特定された。V_c に対する有意な共変量として、ベースラインの体重、性別及び年齢が特定された。

これらの共変量がチスレリズマブの曝露量に及ぼす影響は、母集団全体の曝露量の変動に対して相対的に小さいため (CL 及び V_c の個体間変動はそれぞれ 26.3% 及び 16.7%)、チスレリズマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと推察された。

母集団薬物動態パラメータ (推定値) は、典型的男性被験者の定常状態における分布容積 (V_{ss}) は 6.42L、定常状態における T_{1/2} は 23.8 日、CL は 0.153L/day であった。

4. 吸収

該当しない

＜参考＞本剤は静脈内投与のため、生物学的利用率は 100% と考えられる。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞本剤は IgG4 モノクローナル抗体であることから、胎盤を通過する可能性がある。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞本剤は IgG4 モノクローナル抗体であることから、乳汁中へ移行することが考えられる。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞本剤の代謝に関する検討は実施されていないが、タンパク質製剤であることから、生体内ではペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

＜参考＞本剤は内因性 IgG 抗体と同様にペプチド及びアミノ酸に分解された後に排泄される、又は生体内のタンパク質やペプチドに再利用され取り込まれると考えられる。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者における薬物動態（母集団（ポピュレーション）解析、外国人データ）⁷⁾

腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を、母集団（ポピュレーション）解析を用いて評価した。腎機能が正常な被験者（CLcr：90mL/分以上、1223 例）、及び腎機能障害が軽度（CLcr：60～89mL/分、1046 例）、中等度（CLcr：30～59mL/分、320 例）、重度（CLcr：15～29mL/分、5 例）の被験者において、推定曝露量に基づくと、軽度又は中等度腎機能障害被験者での PK は正常者と重なりあっており臨床的に意味のある影響はみられなかった。重度腎機能障害被験者は利用可能なデータが不十分であった。

2) 肝機能障害患者における薬物動態（母集団（ポピュレーション）解析、外国人データ）⁷⁾

肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響を、母集団（ポピュレーション）解析を用いて評価した。肝機能が正常な被験者（ビリルビン ≤ 基準値上限（ULN）及び AST ≤ ULN、2182 例）、及び肝機能障害が軽度（ビリルビン ≤ ULN 及び AST > ULN 又はビリルビン > 1～1.5ULN（AST 不問）、396 例）、中等度（ビリルビン > 1.5～3ULN（AST 不問）、12 例）、重度（ビリルビン > 3ULN（AST 不問）、2 例）の被験者において、推定曝露量に基づくと、軽度又は中等度肝機能障害被験者での PK は正常者と重なりあっており臨床的に意味のある影響はみられなかった。重度肝機能障害被験者は利用可能なデータが不十分であった。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8. 2、9. 1. 2、11. 1. 1 参照]

（解説）

- 1.1 患者の安全確保並びに適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があること、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始する必要があることから設定した。
- 1.2 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患が認められていることから、特に注意を喚起すべき事象として記載した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、薬剤を使用する上での一般的な注意として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

- 8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]
- 8.4 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.11 参照]
- 8.5 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]
- 8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.13 参照]
- 8.7 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5-11.1.7 参照]
- 8.8 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.8 参照]
- 8.9 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10 参照]

（解説）

- 8.1 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがあり、複数の器官で同時に発現する可能性もある。異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の可能性を念頭に置いて適切な鑑別診断を行い、副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。本剤は半減期が長く、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるため、本剤投与終了後も観察を十分に行う必要があることから設定した。
- 8.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがある。間質性肺疾患は致死的な転帰に至る場合があり、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認や胸部 X 線検査等の実施により観察を十分に行う必要があることから設定した。
- 8.3 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び肝炎が認められたこと、また、死亡に至った肝不全が認められていることから、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。
- 8.4 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心筋炎、心膜炎が認められていることから、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行う必要があることから設定した。
- 8.5 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない筋炎が認められていることから、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇等の観察を十分に行う必要があることから設定した。
- 8.6 海外の販売後の使用経験において、本剤の因果関係が否定できない死亡に至った重症筋無力症が認められていることから、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行う必要があることから設定した。
- 8.7 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害が認められたことから、本剤の投与に際しては投与開始前及び投与中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行い、観察を十分に行う必要があることから設定した。
- 8.8 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な 1 型糖尿病が認められたことから、本剤の投与に際しては口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意する必要があることから設定した。
- 8.9 臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が認められたことから、本剤投与中は定期的に腎機能検査（血清クレアチニン）を行い、患者の状態を十分に観察する必要があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.18 参照]

(解説)

9.1.1 臨床試験において免疫関連の副作用が認められている。一般的に自己免疫疾患の合併症及び既往歴を有する患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあり、本剤の投与に際して間質性肺疾患の合併症及び既往歴のある患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.1.3 既承認の PD-1 阻害薬の投与を受けた患者で臓器移植拒絶反応が報告されている。本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応が発現するおそれがあり、本剤の投与に際して臓器移植歴のある患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.1.4 既承認の PD-1 阻害薬において既知のリスクであること、臨床試験において結核が認められていることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

(解説)

チスレリズマブを用いた遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験は実施していないが、マウス妊娠モデルでは、PD-1/PD-L1 シグナル伝達の遮断により胎児に対する免疫寛容が破綻し、胎児死亡が増加することが示されている。また、ヒト免疫グロブリン G4 (IgG4) は胎盤関門を通過することが知られており、IgG4 変異体のチスレリズマブは母体から胎児に送達される可能性がある。

一方、本剤の妊婦への使用に関する十分なデータはないことから、本剤の消失半減期を考慮して、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間は避妊する必要があることから設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していないが、妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

(解説)

本剤の妊婦への使用に関する十分なデータはないが、その作用機序から、妊婦への投与により胎児に影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上必要な場合のみ投与するよう設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することから、本剤も移行する可能性がある。

(解説)

本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られており、本剤も同様に移行する可能性が考えられることから、本剤投与中の授乳に関する注意を設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（1.7%）[1.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全（頻度不明）、AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（2.8%）、肝炎（0.7%）があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）

11.1.4 大腸炎（1.6%）、小腸炎（0.3%）、重度の下痢（1.4%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.5 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（0.2%）、甲状腺機能亢進症（頻度不明）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.6 副腎機能障害

副腎機能不全（0.7%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.7 下垂体機能障害

下垂体炎（頻度不明）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]

11.1.8 1 型糖尿病

1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.5%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.8 参照]

11.1.9 肺炎（頻度不明）

11.1.10 腎障害

腎不全（0.7%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明）、糸球体腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。[8.9 参照]

11.1.11 心筋炎（0.3%）、心膜炎（頻度不明）[8.4 参照]

11.1.12 筋炎（0.3%）[8.5 参照]

11.1.13 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.6 参照]

11.1.14 脳炎（0.7%）

11.1.15 神経障害

末梢性ニューロパチー（0.2%）、ギラン・バレー症候群（0.9%）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.16 重篤な血液障害

免疫性血小板減少症（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、無顆粒球症（4.0%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.2%）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.18 結核（頻度不明）[9.1.4 参照]

11.1.19 Infusion reaction (0.5%)

Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

（解説）

重大な副作用の項では、特に注意を要すると考えられる本剤に特徴的な間質性肺疾患、肝炎をはじめとする免疫関連などの副作用について、発現状況、徴候及び症状の確認に関する注意、副作用発現時の処置方法を、単独投与として国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）、他の化学療法との併用投与として国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）の結果及び既承認の PD-1 阻害薬の既知のリスクに基づき記載した。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少(68.4%)、白血球減少(47.2%)、リンパ球減少(58.4%)、好中球減少(44.7%)、血小板減少(29.9%)	ヘモグロビン増加、リンパ球増加	
代謝および栄養障害		高血糖	
眼障害			ぶどう膜炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	
胃腸障害		口内炎	
肝胆道系障害	ALT 増加(27.6%)、AST 増加(34.7%)、Al-P 増加(32.2%)、血中ビリルビン増加		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症	尋常性白斑
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	関節炎
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		
臨床検査	アルブミン減少(46.6%)、CK 増加(20.3%)、クレアチニン増加(22.6%)、カリウム減少(26.2%)、カリウム増加(22.2%)、ナトリウム減少(56.8%)	ナトリウム増加	

（解説）

本剤の企業中核データシート（CCDS）に記載の副作用及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。発現頻度は、単独投与として国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）、他の化学療法との併用投与として国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）の結果に基づき記載し、これらの臨床試験で副作用として認められていない事象については頻度不明とした。

なお、臨床検査の欄には、単独投与として国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）、他の化学療法との併用投与として国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）から得られた、ベースラインから悪化した臨床検査値異常を CCDS に基づき記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。溶液が濁っている場合、又は微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 バイアルは振らずに静かに反転させ、必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 2~5mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。

14.2.2 本剤は保存料を含まない。希釈後は速やかに使用すること。

14.2.3 希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を 2~8℃で 24 時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.2.4 希釈液は凍結させないこと。

14.2.5 本剤は 1 回使用の製剤である。バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2.6 他剤との混注はしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2 又は 0.22μm）を使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

14.3.3 投与終了時に点滴ラインをフラッシュすること。

(解説)

本剤は高分子の抗体製剤であることから、調製前、調製時及び投与時における取扱い上の注意を CCDS における注意喚起内容に基づき設定した。また、激しい振盪による微粒子生成の可能性に関する注意、調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意を、CCDS における注意喚起内容に基づき設定した。希釈から投与終了までの時間は、無菌調製下での安定性試験の結果に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 免疫原性⁸⁾

化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-302 試験）及び化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-306 試験）において、それぞれ 32/221 例*（12.5%）及び 66/300 例*（22.0%）に抗チスレリズマブ抗体が認められ、1/221 例（0.4%）及び 1/300 例（0.3%）に抗チスレリズマブ中和抗体が認められた。抗チスレリズマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。

* チスレリズマブが少なくとも 1 回投与された患者のうち、ベースラインの抗チスレリズマブ抗体の測定結果があり、かつ、ベースライン後の抗チスレリズマブ抗体の測定結果が少なくとも 1 回得られた患者を解析の対象とした。

（解説）

ADA 及び中和抗体の産生による本剤の薬物動態、有効性、及び安全性への臨床的な影響は示されていないが、臨床試験において ADA の産生が認められたことから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁹⁾

試験項目	細胞系又は動物種 動物数/群	投与量 投与経路	結果
心血管系	カニクイザル (雌雄 各 1)	溶媒、10、30、100mg/kg 単回持続静脈内投与	100mg/kg の用量まで、心電図パラメータに変化は認められない
	カニクイザル (雌雄 各 3)	溶媒、30、60mg/kg 2週間に1回、13週間反復持続 静脈内投与	60mg/kg の用量まで、心電図パラメータに変化は認められない
呼吸系	カニクイザル (雌雄 各 1)	溶媒、10、30、100mg/kg 単回持続静脈内投与	100mg/kg の用量まで、呼吸系への影響を示唆する変化は認められない
	カニクイザル (雌雄 各 3)	溶媒、30、60mg/kg 2週間に1回、13週間反復持続 静脈内投与	60mg/kg の用量まで、呼吸系への影響を示唆する変化は認められない
中枢神経系	カニクイザル (雌雄 各 1)	溶媒、10、30、100mg/kg 単回持続静脈内投与	100mg/kg の用量まで、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められない
	カニクイザル (雌雄 各 3)	溶媒、30、60mg/kg 2週間に1回、13週間反復持続 静脈内投与	60mg/kg の用量まで、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められない

(3) その他の薬理試験

①Fcγ 受容体及び C1q タンパクへの結合³⁾

7 種の FcγR (FcγRI、FcγRIIA_{H131}、FcγRIIA_{R131}、FcγRIIB、FcγRIIIA_{V158}、FcγRIIIA_{F158}、及び FcγRIIIB) に対するチスレリズマブの結合について、ELISA 及び FACS 法で検討した。

ELISA 法による検討で、チスレリズマブの 7 種の FcγR に対する結合は検出されなかった。FACS 法においても同様で、平均蛍光強度 (MFI) はプラセボと同様であった。

C1q への結合については ELISA 法で検討した。

C1q は古典的補体経路の最も上流に位置するタンパクで、C1 補体複合体形成を開始させる。チスレリズマブは C1q への結合はほとんどみられなかった。一方、陽性対照抗体の huIgG 等では C1q への結合がみられた。チスレリズマブは *in vivo* において CDC を誘発する可能性は低いと考えられる。

ヒト FcγR に結合しないよう設計したチスレリズマブとは対照的に、既承認抗 PD-1 抗体 (ニボルマブやペムブロリズマブ) で使用されている従来型の IgG4 (IgG4_{S228P}) を採用したチスレリズマブ /IgG4_{S228P} では FcγRI への結合がみられた。

②細胞を用いた ADCC 及び CDC 活性の検討³⁾

CD16 発現 NK 細胞株 (NK92MI/CD16) を、チスレリズマブ存在下で PD-1 発現 T 細胞性リンパ腫細胞株 (HuT78/PD-1) と共培養し、HuT78/PD-1 細胞由来の乳酸脱水素酵素 (LDH) を測定することで ADCC 活性を評価した。チスレリズマブ添加では、ADCC は誘発されなかった。

CDC 活性の検討では、フィトヘマグルチン (PHA) で刺激した健康成人由来の PBMC を、チスレリズマブ存在下で新鮮自家血清と反応させ、生細胞数を測定した。チスレリズマブ添加では CDC は誘発されなかった。

2. 毒性試験¹⁰⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種 動物数	投与量 (mg/kg) 投与経路	致死量	所見
ICR マウス 雌雄各 10/群	0、30、100mg/kg 静脈内投与	> 100mg/kg (概略)	特記すべき変化なし
カニクイザル 雌雄各 1/群	0、10、30、100mg/kg 静脈内投与	> 100mg/kg (概略)	特記すべき変化なし

(2) 反復投与毒性試験

動物種 動物数/群	投与量 (mg/kg) 投与経路	投与期間	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
カニクイザル 雌雄各 6/群	0 (溶媒)、3、10、 30mg/kg 静脈内投与	13 週間 (2 週間に 1 回)	30mg/kg Q2W	全投与群：死亡及び瀕死例なし、一般状態 (投与部位を含む)、体重、摂餌量、体温、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、リンパ球サブセット検査、サイトカイン検査、剖検、器官重量測定、及び病理組織学的検査に毒性変化なし
カニクイザル 雌雄各 3/群	0 (溶媒)、30、 60mg/kg 静脈内投与	13 週間 (2 週間に 1 回)	30mg/kg	60mg/kg IV 群 (雌 1 例)：状態悪化のため安楽殺処分 (鼻出血、立毛、眼のくぼみ、蒼白、皮膚の色素異常、円背位、不規則／可聴呼吸、及び活動性低下) 60mg/kg IV 群：フィブリノゲン↑ (雌)、C 反応性タンパク↑ (雄)、グロブリン↑ (雌)、アルブミン↓ (雄)、アルブミン／グロブリン比↓ (雌雄)、トリグリセリド↑ (雌)、AST↑ (雌)、グルタミン酸脱水素酵素↑ (雌)、ALP↑ (雌)、リン濃度↓ (雌)
	100mg/kg 皮下投与	2 回 (75、89 日)	100mg/kg	60mg/kg IV 群 (雌 1 例)：複数組織 (心臓、大動脈、脾臓、甲状腺、膀胱、坐骨神経、食道、盲腸、結腸、卵巣、子宮、子宮頸部、膣) における血管の変化 (変性、壊死、混合性炎症細胞、又は内皮細胞の肥大)、腎臓の変化 (好塩基性尿細管、タンパク円柱、尿細管変性／壊死、混合性炎症細胞、糸球体の細胞充実性、基質の増加、及び血管拡張) 100mg/kg SC 群：投与に関連した毒性変化なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

＜参考＞チスレリズマブはモノクローナル抗体であり、DNA 又は他の染色体物質と直接相互作用するとは考え難いことから、ICH S6 (R1)ガイドラインに従い、遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

＜参考＞チスレリズマブは進行がんの患者の治療を目的としていることから、ICH S9 ガイドラインに従い、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

＜参考＞ICH S9 ガイドラインに従い、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（主試験）では、雌雄の生殖器に肉眼的及び病理組織学的変化は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

＜参考＞文献情報に基づく評価から、一部の動物モデルでは PD-1/PD-L1 経路の阻害により胎児死亡が生じ、PD-1/PD-L1 の発現は正常な妊娠の成立及び維持に不可欠な役割を有する。本剤を妊婦に投与した場合、胎児毒性の発現、流産又は死産の増加、あるいは胎児の正常な免疫応答に影響を及ぼす可能性が示唆される。したがって、PD-1/PD-L1 経路の阻害に伴う発生毒性は既知の事象であることから、チスレリズマブの胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

該当資料なし

＜参考＞文献報告から、妊娠中の PD-1/PD-L1 経路の阻害により、新生児での自己免疫疾患の誘発又は増悪の可能性が示唆される。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

＜参考＞サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験での一般状態観察及び病理組織学的検査により、投与部位への影響を評価した。チスレリズマブ投与に関連した異常は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験

① ヒト PBMC を用いたリコール応答試験（*in vitro*試験）

HLA-A2.1⁺健康ドナーから単離した PBMC をチスレリズマブ存在下で 4 日間培養し、サイトメガロウイルス pp65 ペプチド（リコール抗原）で再刺激した。T 細胞活性化の指標として、IFN- γ 産生量を ELISA にて測定した。

その結果、チスレリズマブ処理により、陰性対照（培地又はヒト IgG 抗体）と比較して、IFN- γ 産生の有意な亢進が認められた。

以上より、ヒト PBMC を用いた *in vitro* 試験の結果から、チスレリズマブが T 細胞介在性のリコール応答を増強する可能性があり、過去に認識した外来抗原に対する免疫応答の増強、及び免疫応答関連の毒性発現の可能性が示唆された。

② B-hPD-1 マウスを用いたリコール応答試験（*in vivo*試験）

1 群 6 例、計 4 群の B-hPD-1 雌マウスを用い、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）を抗原として T 細胞依存性抗体産生反応（TDAR）に対するチスレリズマブの作用を評価した。1 群（抗原非感作対照群）には媒体（Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液、DPBS）を、2～4 群には KLH（5mg/kg）を、試験 2 日及び 23 日に皮下投与し感作した。2 群は溶媒対照群として DPBS を週 1 回腹腔内投与し、3 及び 4 群にはチスレリズマブを 10mg/kg の用量で、それぞれ初回応答を確認する目的で試験 1、8、及び 15 日に、並びにリコール応答を確認する目的で試験 22、29、及び 36 日に腹腔内投与した。

B-hPD-1 マウスにおいて、2～3 群のいずれにおいても初回 KLH 感作によりわずかな抗体産生がみられ、2 回目投与後にはリコール応答による抗体産生の増大が認められた。チスレリズマブ群では、対照群（2 群）と同様の一次及びリコール応答がみられ、KLH 感作に対するチスレリズマブの影響は認められなかった。

2) 組織交差反応性試験

①カニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験

正常カニクイザル 3 例から採取した 30 組織について凍結切片を作製し、免疫組織化学法により評価した。一次抗体として 0.5 及び 2 μ g/mL のビオチン標識チスレリズマブ (BT317) を用い、ビオチン標識ヒト免疫グロブリン G1 (IgG1、2 μ g/mL) 抗体を対照抗体とした。

カニクイザル正常組織に対するチスレリズマブの特異的染色は認められなかった。

②ヒト組織を用いた組織交差反応性試験

健康ドナー 3 例から採取した 30 組織について凍結切片を作製し、免疫組織化学法により評価した。一次抗体として 0.5 及び 2 μ g/mL の BT317 を用い、ビオチン標識 IgG1 (2 μ g/mL) を対照抗体とした。

ヒト正常組織に対するチスレリズマブの特異的染色は認められなかった。

3) 溶血性試験 (*in vitro* 試験)

チスレリズマブ (10mg/mL、容量 0.1~0.5mL、注射用食塩液を 2.5mL まで添加) を 2% RBC 浮遊液の 2.5mL と、37°C で 3 時間インキュベートした。陰性対照には注射用生理食塩液を、陽性対照には滅菌注射用水を使用した。

チスレリズマブ及び陰性対照では溶血及び凝集は認められなかった。陽性対照では溶血が確認された。以上から、チスレリズマブのウサギ赤血球に対する溶血作用及び凝集作用は認められなかった。

4) サイトカイン放出アッセイ

①ヒト全血液細胞を用いたサイトカイン放出アッセイ

ヒト全血細胞を用いたサイトカイン放出アッセイ (CRA) により、チスレリズマブのサイトカイン放出症候群 (CRS) 誘発リスクを評価する目的で実施した。

健康ドナー 27~30 例の血漿置換全血細胞に、チスレリズマブを 10、100、及び 1000 μ g/mL の濃度で添加し、20~24 時間培養した。マルチプレックスアッセイにより、培養上清中の 15 種類のサイトカイン/ケモカイン量を測定した (IL-2、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、MCP-1/CCL2、MIP-1 α /CCL3、IP-10/CXCL10、IL-12 (P70)、IL-17A、IL-13、及び GM-CSF)。

いずれのドナー試料においても 1000 μ g/mL までの濃度で有意なサイトカイン/ケモカインの放出は認められなかった。

チスレリズマブはヒト末梢血細胞からのサイトカイン放出を誘発しなかったことから、チスレリズマブによる急性 CRS 誘発リスクを示唆する成績は得られなかった。

②ヒト PBMC を用いたサイトカイン放出アッセイ

エアドライ法により固相化したチスレリズマブ (10 及び 100 μ g/well) を、健康ドナー 27 例から採取・単離したヒト PBMC と 20~24 時間培養した。マルチプレックスアッセイにより、培養上清中の 15 種類のサイトカイン/ケモカイン量を測定した (IL-2、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、MCP-1/CCL2、MIP-1 α /CCL3、IP-10/CXCL10、IL-12 (P70)、IL-17A、IL-13、及び GM-CSF)。

チスレリズマブでは、いずれのサイトカイン/ケモカインの放出も認められなかった。

チスレリズマブはヒト PBMC のサイトカイン放出を誘発しなかったことから、チスレリズマブの急性 CRS 誘発リスクを示唆する成績は得られなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：テビムブラ点滴静注 100mg

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：チスレリズマブ（遺伝子組換え）劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：

（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

テビムブラ単剤療法を受けられる食道がん患者さんとそのご家族へ

テビムブラと化学療法による併用療法を受けられる食道がん患者さんとそのご家族へ

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ニボルマブ（遺伝子組換え）、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2019 年 12 月 26 日（中国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
テビムブラ点滴 静注 100mg	2025 年 3 月 27 日	30700AMX00073000	2025 年 5 月 21 日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2025年3月27日～2033年3月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
テビムブラ点滴 静注 100mg	4291478A1027	4291478A1027	1993479010101	629934701

14. 保険給付上の注意

(1) 本剤については、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

本剤の投与が適切な患者を診断・特定し、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の1)～5)のいずれかに該当する施設であること。

- 1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- 2) 特定機能病院
- 3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- 4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- 5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 食道癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（以下のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

- ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
- ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。
- ・医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。う

ち、3 年以上は、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。
なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、infusion reaction、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝不全・肝機能障害・肝炎、心筋炎・心膜炎、重度の皮膚障害、筋炎・重症筋無力症、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、膵炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、脳炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重篤な血液障害、静脈血栓塞栓症、結核、重度の胃炎、硬化性胆管炎、横紋筋融解症、髄膜炎・脊髄炎、ぶどう膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、胚・胎児毒性及び免疫原性等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

（「令和 7 年 5 月 20 日 医薬薬審発 0520 第 1 号 チスレリズマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（食道癌）について」）

なお、厚生労働省保険局より保険給付上の注意に関して通知が発出される可能性があるため、最新情報を確認すること（<https://www.mhlw.go.jp/hourei/new/tsuchi/newindex.html> 保険局参照）。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）
- 3) 社内資料：チスレリズマブの薬理試験
- 4) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（302 試験日本 substudy）におけるチスレリズマブの薬物動態
- 5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）におけるチスレリズマブの薬物動態
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）におけるチスレリズマブの薬物動態
- 7) 社内資料：チスレリズマブの母集団薬物動態解析（PopPK 解析）
- 8) 社内資料：チスレリズマブの免疫原性の概要
- 9) 社内資料：チスレリズマブの安全性薬理試験
- 10) 社内資料：チスレリズマブの毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

デビムブラ点滴静注は米国、EU、中国、オーストラリアなどで、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌が 10 以上の国又は地域、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌が 4 の国又は地域で承認されている（2025 年 1 月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

根治切除不能な進行・再発の食道癌

6. 用法及び用量

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 60 分かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分まで短縮できる。

海外の承認内容については、海外の最新の添付文書を確認すること。

国名	効能又は効果（承認年月）	用法及び用量
米国	<u>食道癌</u> ・白金製剤併用化学療法との併用にて、PD-L1 を発現する切除不能又は転移性の食道扁平上皮癌の成人患者に対する一次治療 ・全身化学療法（PD-(L) 1 阻害剤を含まない）の前治療後の切除不能又は転移性の食道扁平上皮癌の成人患者に対する単独投与（2025 年 3 月変更） <u>胃癌</u> ・白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤を含む化学療法との併用にて、PD-L1 を発現する切除不能又は転移性の HER2 陰性の胃癌又は食道胃接合部腺癌の成人患者に対する一次治療（2025 年 3 月変更）	<u>食道癌</u> ・一次治療においては、白金製剤併用化学療法との併用にて、150mg の 2 週間間隔又は 200mg の 3 週間間隔又は 300mg の 4 週間間隔の点滴静注投与 ・単独投与においては、150mg の 2 週間間隔又は 200mg の 3 週間間隔又は 300mg の 4 週間間隔の点滴静注投与（2025 年 4 月変更） <u>胃癌</u> ・白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤を含む化学療法との併用にて、150mg の 2 週間間隔又は 200mg の 3 週間間隔又は 300mg の 4 週間間隔の点滴静注投与（2025 年 4 月変更）
欧州	<u>食道扁平上皮癌</u> ・プラチナ製剤による前化学療法後の切除不能の局所進行又は転移性の食道扁平上皮癌の成人患者に対する単独投与（2023 年 9 月） ・プラチナ製剤による化学療法の併用にて、切除不能の局所進行又は転移性の PDL-1 の TAP スコアが 5%以上を示す食道扁平上皮癌の成人患者に対する一次治療（2024 年 11 月）	<u>単独投与</u> 200mg 3 週間間隔の点滴静注投与 <u>併用投与</u> 化学療法との併用にて、200mg 3 週間間隔の点滴静注投与

2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の使用上の注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していないが、妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は乳汁中に移行することから、本剤も移行する可能性がある。

・オーストラリア分類 (TGA 分類): 「カテゴリーD (*)」(2024 年 5 月版)

(*) カテゴリーD: ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増す、又は、増すと疑われる、又はその原因と推測される薬。これらの薬にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, TEVIMBRA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available data on the use of TEVIMBRA in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death (see *Data*). Human IgG4 immunoglobulins (IgG4) are known to cross the placental barrier; therefore, tislelizumab-jsgr has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with TEVIMBRA to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signaling has been shown to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering TEVIMBRA during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to tislelizumab-jsgr may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of tislelizumab-jsgr in human milk, or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment and for 4 months after the last dose of TEVIMBRA.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

TEVIMBRA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TEVIMBRA [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TEVIMBRA and for 4 months after the last dose of TEVIMBRA.

2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2025 年 5 月）

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TEVIMBRA have not been established in pediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

患者向け資料：テビムブラ単剤療法を受けられる食道がん患者さんとそのご家族へ、テビムブラと化学療法による併用療法を受けられる食道がん患者さんとそのご家族へ

