

審議結果報告書

令和7年3月4日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] 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）
[申請者名] BeiGene Japan合同会社
[申請年月日] 令和6年3月25日

[審議結果]

令和7年2月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] テビムブラ点滴静注 100 mg
 [一般名] チスレリズマブ (遺伝子組換え)
 [申請者] BeiGene Japan 合同会社
 [申請年月日] 令和6年3月25日

令和7年2月14日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁 行	修正後					修正前						
	表21 本薬のPKパラメータ					表21 本薬のPKパラメータ						
20 表 21	試験名	対象患者	測定時点	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	試験名	対象患者	測定時点	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
	302 試験	日本人	第1サイクル	25	—	<u>63.17</u> (<u>23.9</u>)	302 試験	日本人	第1サイクル	25	—	64.84 (23.2)
306 試験			第5サイクル	13	<u>43.67</u> (<u>30.6</u>)	<u>115.11</u> (<u>21.4</u>)			第5サイクル	13	45.55 (31.4)	117.65 (23.1)
外国人	外国人	第1サイクル	220	—	<u>64.81</u> (<u>21.3</u>)	306 試験	外国人	第1サイクル	220	—	66.22 (20.8)	
		第5サイクル	81	<u>37.67</u> (<u>34.1</u>)	<u>105.72</u> (<u>21.4</u>) *1			第5サイクル	81	39.75 (33.3)	108.05 (20.9) *1	
日本人	日本人	第1サイクル	33	—	<u>62.68</u> (<u>18.5</u>)	306 試験	日本人	第1サイクル	33	—	63.72 (18.7)	
		第5サイクル	20	<u>44.07</u> (<u>23.9</u>)	<u>101.23</u> (<u>17.1</u>)			第5サイクル	20	45.27 (24.0)	102.69 (18.2)	
186 例	外国人	外国人	第1サイクル	270	—	<u>64.60</u> (<u>32.1</u>)	186 例	外国人	第1サイクル	270	—	67.24 (26.0)
			第5サイクル	189	<u>36.72</u> (<u>41.6</u>) *2	<u>100.89</u> (<u>36.5</u>)			第5サイクル	189	39.52 (36.6) *2	110.95 (81.2)
幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 算出せず、*1: 80例、*2: 186例					幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 算出せず、*1: 80例、*2: 186例					(下線部変更)		

以上

審査報告書

令和 7 年 2 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] テビムブラ点滴静注 100 mg
[一 般 名] チスレリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] BeiGene Japan 合同会社
[申 請 年 月 日] 令和 6 年 3 月 25 日
[剤 形・含 量] 1 バイアル (10 mL) 中にチスレリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[本 質] チスレリズマブは、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。チスレリズマブは、CHO 細胞により產生される。チスレリズマブは、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 (分子量: 約 147,000) である。
Tislelizumab is a recombinant anti-PD-1 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residues are substituted at 6 positions (S226P, E231P, F232V, L233A, D263A, R407K). Tislelizumab is produced in CHO cells. Tislelizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構 造]

アミノ酸配列 :

H鎖

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLT SYGVHWIRQP PGKGLEWIGV
 IYADGSTNYN PSLKSRVTIS KDTSKNQVSL KLSSVTAADT AVYYCARAYG
 NYWYIDVWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY
 FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGKTYT
 CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP PVAGGPSVFL PPPKPKDTLM
 ISRTPEVTCV VVAVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV
 VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLR
 PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TPPPVLDSDG
 SFFLYSKLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK

L鎖

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVS NDVAWYQQKP GQPPKLLINY
 AFHRFTGVPD RFSGSGYGYTD FTLTISSSLQA EDVAVYYCHQ AYSSPYTFGQ
 GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHHQG
 LSSPVTKSFN RGECA

鎖内ジスルフィド結合：実線

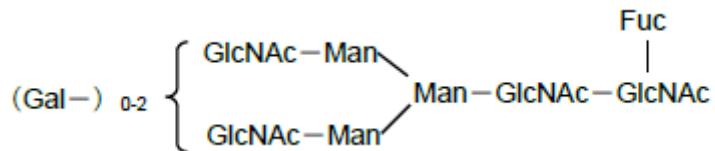
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C132、H鎖 C224-H鎖 C224、H鎖 C227-H鎖 C227

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合 : H鎖 N295

部分的プロセシング : H鎖 K445

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

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

分子量 : 約 147,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

根治切除不能な進行・再発の食道癌

[用法及び用量]

フルオロウラシル及びシスプラチントとの併用において、通常、成人には、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg 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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 1 月 9 日

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

申請品目

[販 売 名]	テビムブラ点滴静注 100 mg
[一 般 名]	チスレリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	BeiGene Japan 合同会社
[申請年月日]	令和 6 年 3 月 25 日
[剤形・含量]	1 バイアル (10 mL) 中にチスレリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する 注射剤

[申請時の効能・効果]

根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

[申請時の用法・用量]

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはチスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本剤を単独投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	112
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	112

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

CD279 (PD-1) は、CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群) に属する受容体であり、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞) 等に発現する。生体内において、PD-1 は、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (CD274 (PD-L1) 及び CD273 (PD-L2)) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Immunol Rev 2010; 236: 219-42)。また、PD-L1 及び PD-L2 は、種々の腫瘍組織に発現していることが報告されていること (Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-77) 等から、PD-1/PD-1 リガンド経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本薬は、中国 BeiGene 社により創製された、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、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 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、BeiGene, Aus Pty Ltd.により、2015 年 6 月から進行固形癌患者を対象とした海外第 I a/b 相試験 (001 試験) が実施された。その後、食道癌に対する本薬の臨床開発として、BeiGene, Ltd.により、①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患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (302 試験) 及び②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患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (306 試験) がそれぞれ①2018 年 1 月及び②2018 年 12 月から実施された。

米国では、302 試験を主要な臨床試験成績として、2021 年 7 月に承認申請が行われ、「Adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma after prior platinum-based chemotherapy.」を効能・効果として、2024 年 3 月に承認された。また、306 試験を主要な臨床試験成績とした化学療法歴のない患者に係る本薬の承認申請が、2023 年 7 月に行われ、現在審査中である。

EU では、302 試験を主要な臨床試験成績として、2022 年 3 月に承認申請が行われ、「TEVIMBRA as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic ESCC after prior platinum-based chemotherapy.」を効能・効果として 2023 年 9 月に承認された。また、306 試験を主要な臨床試験成績とした化学療法歴のない患者に係る本薬の承認申請が、2024 年 1 月に行われ、「Tevimbra, in combination with platinum-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable, locally advanced or metastatic OSCC whose tumours express PD-L1 with a tumour area positivity (TAP) score $\geq 5\%$.」を効能・効果として 2024 年 11 月に承認された。

なお、2024 年 11 月時点において、本薬は、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に係る効能・効果にて 7 の国又は地域で、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に係る効能・効果にて 3 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、302 試験及び 306 試験への患者組入れが、それぞれ 2018 年 5 月及び 2019 年 7 月から開始された。

今般、302 試験及び 306 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

Balb/c マウスに、PD-1/Fc タンパクを免疫し、当該マウスの脾臓細胞と骨髄腫細胞を融合して作成されたハイブリドーマから得られた PD-1 に対する抗体の遺伝子配列を基に、ヒト化等を経て、本薬の重鎖及び軽鎖の遺伝子発現構成体がそれぞれ構築された。なお、[REDACTED] 等のために、重鎖定常領域において 6 カ所のアミノ酸が置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、得られた細胞株から本薬の製造に最適なクローニングを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲では、げつ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は [REDACTED] で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ウィルス不活化・[REDACTED]、[REDACTED] ろ過、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ウィルスろ過、[REDACTED] ろ過、薬液調製及び最終ろ過からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] ウィルス不活化・[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、マイコプラズマ否定試験、無菌試験及び *in vitro* ウィルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (\log_{10})			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3型	マウス微小 ウイルス
■■■■■	■■■	未実施	■■■*	■■■
■■■■■ ウイルス不活化	≥■■■	≥■■■	未実施	未実施
■■■■■	≥■■■	≥■■■	≥■■■	■■■
■■■■■ ウイルス除去ろ過	≥■■■	≥■■■	≥■■■	≥■■■
総ウイルスクリアランス指数	≥16.73	≥17.11	≥12.95	≥10.96

* :

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、302 試験及び 306 試験では申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	分子量、アミノ酸組成、アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（酸化体及び脱アミド体）、ジスルフィド結合、遊離チオール基、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的化学的性質	サイズバリエント、電荷バリエント
糖鎖構造	N結合型糖鎖プロファイル、シアル酸含量
生物学的性質	PD-1結合活性、PD-L1及びPD-L2に対する競合結合解析
	Fc γ R (Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIIa 及び Fc γ RIIIb) 結合活性、C1q 結合活性
	生物活性、ADCC活性、CDC活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- 生物活性は、本薬存在下において ■■■ 細胞と ■■■ 細胞株を共培養した際の ■■■ を測定する試験により評価された。その結果、本薬の用量依存的に ■■■ 細胞における ■■■ が阻害された。
- 細胞株を標的細胞、■■■ 細胞株をエフェクター細胞として用いた測定において、ADCC活性は認められなかった。
- を用いた測定において、CDC活性は認められなかった。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき、類縁物質1*、類縁物質2*及び類縁物質3*が目的物質関連物質とされ、不純物1*、不純物2*及び不純物3*（不純物4*及び不純物5*）が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、製造工程、又は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物6*、不純物7*、不純物8*、不純物9*、不純物10* 及び抽出物/溶出物が製造工程由来不純物とされた。抽出物/溶出物はリスクアセスメント及び安定性試験の結果、安全性への影響がないと判断され、その他の製造工程由来不純物は製造工程において低値で管理されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及び[REDACTED]）、浸透圧、pH、糖鎖プロファイル、純度試験（SEC、CZE、CE-SDS（還元・非還元）及びHCP）、エンドトキシン、微生物限度、[REDACTED]、生物活性及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	-70°C (-80~-50°C)	36 カ月	[REDACTED] バッグ
加速試験	8	5±3°C	6 カ月	
苛酷試験	4	25±2°C	6 カ月	

*：申請製法で製造された原薬

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、CZE における[REDACTED] の減少傾向及び[REDACTED] の増加傾向、CE-SDS（非還元）における[REDACTED] の減少傾向、CE-SDS（還元）における[REDACTED] 減少傾向、並びに[REDACTED] の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED] バッグを用いて、-70°Cで保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（20 mL）に、内容液量 10 mL あたり本薬 100 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、クエン酸水和物、トレハロース水和物、ポリソルベート 20 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬解凍、微生物ろ過、無菌ろ過、充填・打栓、巻締め、目視検査、試験・保管、二次包装、試験・保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED] 及び[REDACTED] とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、第Ⅲ相試験では申請製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ及び[REDACTED]）、浸透圧、pH、純度試験（SEC、CZE 及び CE-SDS（還元・非還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、[REDACTED]、生物活性、ポリソルベート 20 及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	申請製法	3	5±3°C	36 カ月	ガラスバイアル 及びクロロブチルゴム栓
加速試験			3	25±2°C	6 カ月	
光安定性試験	申請製法	申請製法	1	18~25°C、総照度 120 万 lux·h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上		

長期保存試験では、CZE における[REDACTED]の減少傾向及び[REDACTED]の増加傾向、並びに[REDACTED]の減少傾向が認められた。

加速試験では、CZE における[REDACTED]の減少傾向及び[REDACTED]の増加傾向、CE-SDS（還元）における[REDACTED]の減少傾向、並びに CE-SDS（非還元）における[REDACTED]の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びクロロブチルゴム栓を用い、2~8°C で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定 :

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬 CQA : HCP、不純物6*、宿主細胞由来 DNA、不純物7*、外来性ウイルス、

マイコプラズマ、バイオバーデン、エンドトキシン、不純物1*、不純物2*、不純物3*（不純物4*及び不純物5*）、類縁物質1*、類縁物質2*、類縁物質3*

製剤 CQA : 不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、無菌性、タンパク質濃度、性状、[REDACTED]
[REDACTED]、浸透圧、[REDACTED]、pH、緩衝液濃度

- 工程の特性解析

工程パラメータのリスクアセスメント、スケールダウンモデルによる工程特性解析試験等により、CQA 及び工程性能に影響を及ぼす工程パラメータの特定、並びに工程パラメータの許容範囲の設定が行われた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PD-1 に対する結合性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)

ヒト PD-1 を発現させた皮膚 T 細胞性リンパ腫由来 HuT78 細胞株を用いて、ヒト PD-1 に対する本薬の結合性がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (n=2、個別値) は 0.50 及び 0.57 nmol/L であった。

ウシ胎児血清存在下又は非存在下における、ヒト PD-1 (組換えタンパク) に対する本薬、ニボルマブ及びペムプロリズマブの結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬、ニボルマブ及びペムプロリズマブの EC₅₀ 値 (n=1) は表 5 のとおりであった。

表 5 本薬、ニボルマブ及びペムプロリズマブのヒト PD-1 に対する結合性

ウシ胎児血清		EC ₅₀ 値 (nmol/L)
存在下	本薬	0.42
	ニボルマブ	1.41
	ペムプロリズマブ	1.21
非存在下	本薬	0.04
	ニボルマブ	0.03
	ペムプロリズマブ	0.04

n=1

ヒト、カニクイザル及びマウス PD-1 (組換えタンパク) に対する本薬の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬はヒト及びカニクイザル PD-1 と結合し、EC₅₀ 値 (n=1) はヒト及びカニクイザルでそれぞれ 115.1 及び 182.9 nmol/L であった。本薬はマウス PD-1 とは結合しなかった。

野生型及び変異型 (K45A、I93A、L95A、P97A、I101A 及び E103A)¹⁾ のヒト PD-1 (組換えタンパク) に対する本薬の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、野生型 PD-1 と比較して、K45A 及び I93A 変異を有する PD-1 では本薬の結合性が 50%以上低下した。申請者は上記の結果より、PD-1 に対する本薬の結合においては、K45 及び I93 が重要であることが示唆された旨を説明している。

3.1.2 PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-10)

ヒト PD-1 を発現させた HuT78 細胞株を用いて、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合に対する本薬の競合的阻害作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、PD-1 と PD-L1 との結合に対する本薬の IC₅₀ 値 (n=2、個別値) は 0.48 及び 0.49 nmol/L であった。また、PD-1 と PD-L2 との結合に対する本薬の IC₅₀ 値 (n=2、個別値) は 0.45 及び 0.57 nmol/L であった。

¹⁾ K45A : 45 番目のリシンがアラニンに置換、I93A : 93 番目のイソロイシンがアラニンに置換、L95A : 95 番目のロイシンがアラニンに置換、P97A : 97 番目のプロリンがアラニンに置換、I101A : 101 番目のイソロイシンがアラニンに置換、E103A : 103 番目のグルタミン酸がアラニンに置換

カニクイザル PD-1 を発現させた HuT78 細胞株を用いて、PD-1 と PD-L1 との結合に対する本薬の競合的阻害作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=1) は 1.93 nmol/L であった。

3.1.3 免疫系に対する作用 (CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8)

PD-L1 及び OS8²⁾ を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株とヒト PD-1 を発現させた HuT78 細胞株を共培養し、HuT78 細胞株からの IL-2 分泌を指標として、本薬、ニボルマブ及びペムプロリズマブの T 細胞の活性化に対する作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬、ニボルマブ及びペムプロリズマブの EC₅₀ 値 (n=1) は表 6 のとおりであった。

表 6 本薬、ニボルマブ及びペムプロリズマブの IL-2 分泌促進作用

	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
本薬	1.47
ニボルマブ	5.97
ペムプロリズマブ	2.73

n=1

PD-L1 及び OS8 を発現させた HEK293 細胞株と PD-1 を発現させたヒト PBMC を共培養し、ヒト PBMC からの IFN-γ 分泌を指標として、本薬、ニボルマブ及びペムプロリズマブの T 細胞の活性化に対する阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、PD-1 による IFN-γ の分泌抑制に対する本薬、ニボルマブ及びペムプロリズマブの阻害作用 (IFN-γ の分泌促進) が認められた。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14、4.2.1.1-15)

ヒト類表皮癌由来 A431 細胞株をヒト PBMC と共に皮下移植した NOD/SCID マウス (10~12 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 1 日目から本薬 1、3 及び 10 mg/kg が QW で腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 29 日目における本薬 1、3 及び 10 mg/kg 群の TGI³⁾ は、それぞれ 78、89 及び 89% であり、対照 (PBS) 群に対して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.001、Student's t 検定)。

ヒト PD-1 を発現させたトランスジェニックマウス (8 例/群) にマウス悪性黒色腫由来 B16F10 細胞株⁴⁾ を皮下移植し、当該マウスを用いて本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 1 日目から本薬 10 mg/kg が QW で腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 30 日目における本薬群の TGI³⁾ は 86.7% であり、対照 (PBS) 群に対して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.01、Student's t 検定)。

(i) ヒト結腸・直腸癌患者由来 BCCO-028 腫瘍組織片又は (ii) ヒト非小細胞肺癌患者由来 BCLU-054 腫瘍組織片をヒト PBMC と共に皮下移植した NOD/SCID マウス (それぞれ (i) 8 及び (ii) 10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。BCCO-028 腫瘍組織片又は BCLU-054 腫瘍組織片を皮下移植した日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 1 日目から本薬 10 mg/kg が QW で腹腔内投与

²⁾ 抗ヒト CD3 抗体の可変領域を細胞外ドメインを持つタンパクであり、T 細胞上の CD3 を介して T 細胞の活性化を誘導する。

³⁾ TGI (%) = {1 - (本薬群の腫瘍体積の平均値) / (対照 (PBS) 群の腫瘍体積の平均値)} × 100

⁴⁾ マウス GM-CSF を過剰発現させた B16F10 細胞株。腫瘍組織においてマウス GM-CSF を過剰発現させることにより、抗原提示細胞を活性化し、腫瘍に対する免疫応答を誘導することが報告されている (Oncogene 2003; 22: 3188-92 等)。

され、腫瘍体積が算出された。その結果、(i) BCCO-028 腫瘍組織片を皮下移植したマウスの第 36 日目及び(ii) BCLU-054 腫瘍組織片を皮下移植したマウスの第 23 日目における TGI³⁾ はそれぞれ (i) 83 及び (ii) 45% であり、いずれも対照 (PBS) 群に対して統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (p<0.05、Student's t 検定)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

ヒト Fc γ R を発現させた HEK293 細胞株を用いて、7 種類の Fc γ R (Fc γ R I、Fc γ R II A (H131)、Fc γ R II A (R131)、Fc γ R II B、Fc γ R III A (V158)、Fc γ R III A (F158) 及び Fc γ R III B) に対する本薬、本薬 (S228P 変異体)⁵⁾、ニボルマブ及びペムプロリズマブの結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬はいずれの Fc γ R にも結合が認められなかった一方、本薬 (S228P 変異体)⁵⁾、ニボルマブ及びペムプロリズマブは Fc γ R I 等に対する結合が認められた。

ヒト PD-1 を発現させた HuT78 細胞株と CD16 陽性の NK 細胞を共培養し、LDH 活性を指標として、本薬の ADCC 活性が検討された。その結果、ADCC 活性は認められなかった。

3.2.2 CDC 活性 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2)

C1q に対する本薬の結合性が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬と C1q との結合は認められなかった。

PHA で刺激した健康成人由来 PBMC を本薬存在下で自家血清と反応させ、生細胞数を指標として、本薬の CDC 活性が検討された。その結果、本薬の CDC 活性は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験 (5.1 参照) 及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (5.2 参照) において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び食道癌に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、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 (3.1.1 及び 3.1.2 参照)、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる (3.1.3 及び 3.1.4 参照)。

ヒト食道癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した試験成績等は得られていないものの、抗 PD-1 抗体の有効性は PD-L1 の発現状況、TMB-High 等の様々な因子と関連していると考えられ、食

⁵⁾ ニボルマブ及びペムプロリズマブと同様の Fc 領域を有するように、本薬の 228 番目のセリンをプロリンに置換

道癌患者において TMB-High が報告されていること (Cancer Cell 2023; 41: 919-32.e5) 等を考慮すると、抗ヒト PD-1 抗体である本薬は、上記の作用機序により、食道癌に対して有効性を示すと考えられる。

また、申請者は、本薬と本邦で食道癌に係る効能・効果で承認されている他の PD-1 抗体（ニボルマブ及びペムプロリズマブ）との薬理学的特性の異同について、以下のように説明している。

本薬とニボルマブ及びペムプロリズマブについて、いずれも PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害し、両者の相互作用を阻害することで腫瘍免疫応答を増強し、腫瘍増殖抑制作用を示す点は同一である。一方、本薬は Fc γ R I に結合しないのに対し、ニボルマブ及びペムプロリズマブは Fc γ R I に結合する点等で異なると考える (3.2.1 参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

食道癌に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、本薬の作用機序の観点からは理解可能である。ただし、ヒト食道癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績等は得られておらず、本薬の有効性に影響を及ぼす因子については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

サル血清中の本薬の定量は、ELISA 法により行われた (定量下限 : 3 又は 400 ng/mL⁶⁾)。また、抗チスレリズマブ抗体の検出は、ELISA 法又は ECL 法⁷⁾ により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄サルに本薬 3、10 及び 30 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 7)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において用量に比例して増加した。

13/18 例で本薬投与後に抗チスレリズマブ抗体が検出された。

表 7 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、単回静脈内投与)

投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _d (mL/kg)
3	雄	93.87±11.16	15,918.63±2,769.68	138.28±19.48	0.19±0.03	37.80±2.68
	雌	90.47±20.12	14,972.30±2,969.88	179.08±44.35	0.21±0.04	51.82±7.46
10	雄	311.55±28.03	48,886.79±1,433.60	145.61±41.90	0.20±0.01	42.84±11.54
	雌	281.79±55.98	37,862.14±17,182.68	129.63±48.79	0.31±0.17	50.86±4.95
30	雄	999.42±128.09	167,629.49±29,230.38	87.70±103.55	0.18±0.03	21.71±25.10
	雌	911.49±139.88	172,459.28±63,484.40	182.60±110.91	0.19±0.08	42.78±12.47

平均値±標準偏差、n=3

⁶⁾ サルを用いた単回投与試験における定量下限は 3 ng/mL、13 週間反復投与試験における定量下限は 400 ng/mL

⁷⁾ サルを用いた単回投与試験では ELISA 法が、13 週間反復投与試験では ECL 法が用いられた

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 30 及び 60 mg/kg を Q2W で 13 週間反復静脈内投与、又は雄サルに本薬 100 mg/kg を Q2W で 2 回皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 8）。本薬を反復静脈内投与した際の 71 日目の曝露量は、雌と比較して雄で高い傾向が認められた。本薬 100 mg/kg 皮下投与時の BA は、85.9～88.2%⁸⁾ であった。

静脈内投与において、10/12 例で本薬投与後に抗チスレリズマブ抗体が検出された。なお、本薬皮下投与時の抗チスレリズマブ抗体は検討されなかった。

表 8 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、13 週間反復皮下投与、又は雄サル、皮下投与）

投与経路	投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (μ g/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-336h} (μ g·h/mL)
静脈内	1	30	雄	3	695±112	3.33±2.31	105,000±17,900
			雌	3	696±71.0	2.00±0.00	102,000±10,600
		60	雄	3	1,360±408	2.71±3.00	205,000±36,000
			雌	3	1,380±192	1.36±1.11	193,000±40,100
	71	30	雄	3	1,200±294	1.37±1.09	178,000±54,600
			雌	3	818±236	3.38±4.11	116,000±75,200
		60	雄	3	2,480±485	3.37±4.12	484,000±97,500
			雌	2	1,110、1,520	0.133、0.133	169,000、218,000
皮下	1	100	雄	3	1,230±807	104±55.4	301,000±154,000

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)

4.2 分布

申請者は、本薬の組織分布について、以下のように説明している。

サルに単回静脈内投与した際の本薬の分布容積 (21.71～51.82 mL/kg) 及びサルの血漿容量 (44.8 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に循環血中に分布すると考えられる。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行することから、ヒト IgG モノクローナル抗体である本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある。

4.3 代謝及び排泄

申請者は、本薬の代謝及び排泄について、以下のように説明している。

本薬はタンパク製剤であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えること。

また、本薬の乳汁中への移行について、IgG が乳汁中に排泄されることから、ヒト IgG モノクローナル抗体である本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

⁸⁾ 本薬 30 及び 60 mg/kg 静脈内投与時の曝露量に基づき算出された。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬について、ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対して同程度の結合が認められたこと（3.1.1 参照）、並びにカニクイザル PD-1 発現細胞に対する薬理学的作用が認められたこと（3.1.2 参照）等から、反復投与毒性試験はカニクイザルを用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びカニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施され（表 9）、いずれの動物種においても急性毒性は認められなかった。また、カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験における皮下投与群⁹⁾（本薬 100 mg/kg 投与）において、急性毒性は認められなかった。

以上より、静脈内投与における概略の致死量は、マウス及びカニクイザルのいずれも 100 mg/kg 超と判断された。また、皮下投与における概略の致死量は、カニクイザルで 100 mg/kg 超と判断された。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (ICR)	静脈内	0*、30、100	なし	>100	4.2.3.1-1 (参考)
雌雄カニクイザル	静脈内	0*、10、30、100	なし	>100	4.2.3.1-2 (参考)

* : 25 mmol/L クエン酸、15 mmol/L ヒスチジン、190 mmol/L トレハロース、0.02% ポリソルベート 20 (pH 6.4) を含む溶液

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表 10）。60 mg/kg 群で雌 1 例が一般状態の悪化により安楽殺され、また、当該個体及び同群の雌 1 例で複数の器官及び組織に血管の変性、壊死、内皮細胞肥大及び混合細胞性炎症、腎臓糸球体及び尿細管に変性及び壊死等が認められた。

当該所見について、本薬の免疫原性に起因した変化であり、ヒトへの外挿性は低い、と申請者は説明している。

以上より、無毒性量は 30 mg/kg と判断された。無毒性量での本薬の曝露量（AUC_{0-14d}）は 7,417 μg·day/mL（雄）及び 4,833 μg·day/mL（雌）であり、臨床曝露量¹⁰⁾（1,122 μg·day/mL）と比較してそれぞれ 6.6 倍及び 4.3 倍であった。

⁹⁾ 投与経路間での BA の比較等を目的として、75 日目及び 89 日目に 100 mg/kg で 2 回皮下投与する群が設定された

¹⁰⁾ 海外第 I / II 相試験（102 試験）において進行固形癌患者に本薬 200 mg Q3W 静脈内投与した際の定常状態における曝露量（AUC_{0-21d}）

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	13 週間 (Q2W)	0 ^{*1} 、30、60	<u>安樂殺例</u> 60 : 1/3 例 (雌) 鼻出血、立毛、眼のくぼみ、蒼白、皮膚色素異常、円背位、不規則・可聴呼吸、活動性低下、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数・網状赤血球数・網状赤血球比率・平均赤血球容積・リンパ球数・単球数低値、APTT・プロトロンビン時間延長、血中ナトリウム・クロール・アルブミン低値、血中尿素窒素・クレアチニン・ALT・γ-GTP・カリウム・グルコース・総ビリルビン・IL-6 高値、肝細胞壊死・肝細胞空胞化・好中球浸潤・単核細胞浸潤、直腸血管変性・壊死・混合細胞性炎症 <u>生存例</u> 60 : 血中 CRP 高値、血中 A/G 比低値 (雌雄)、血中総 T 細胞数 ^{*3} ・ヘルパー T 細胞数 ^{*2} ・細胞傷害性 T 細胞数 ^{*3} 低値、血中アルブミン低値 (雄)、血中フィブリノゲン・グロブリン・トリグリセリド・AST・GDH・ALP 高値、血中無機リン低値、心臓・大動脈・臍臓・盲腸・卵巢・子宮・子宮頸部・腫血管変性・壊死・内皮細胞肥大・混合細胞性炎症、甲状腺・膀胱・坐骨神経血管変性・壊死・混合細胞性炎症、食道血管混合細胞性炎症、結腸血管内皮細胞肥大・混合細胞性炎症、腎臓好塩基性尿細管・タンパク円柱・尿細管変性・壊死・混合細胞性炎症・糸球体細胞充実性及び基質増加・糸球体血管拡張 (雌)	30	4.2.3.2-2

*1 : 25 mmol/L クエン酸、15 mmol/L ヒスチジン、190 mmol/L トレハロース、0.02% ポリソルベート 20 (pH 6.5) を含む溶液、*2 : 試験 2 日

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、雌雄の生殖器に対する影響は認められなかつた。

申請者は、本薬の胚・胎児への影響、並びに妊婦への投与及び避妊に関する注意喚起について、以下のように説明している。

本薬の胚・胎児発生に関する試験は実施していないものの、以下の理由等から、本薬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につながる可能性があるため、添付文書において、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

与する旨、並びに妊娠する可能性のある女性には、本薬投与中及び最終投与後少なくとも 4 カ月間¹¹⁾は避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する旨を注意喚起する。

- 動物モデルにおいて、PD-1/PD-L1 経路の阻害により胎児に対する免疫寛容が破綻し、胚・胎児死亡に至る可能性が示されており (Biomed J 2015; 38: 25-31)、同種異系妊娠マウスモデルでは、PD-1/PD-L1 経路の阻害による胎児死亡又は流産の誘発が報告されていること (J Exp Med 2005; 202: 231-7、J Immunol 2007; 179: 5211-9)
- 妊娠と PD-1/PD-L1 の発現との関連性はヒトでも報告されており、2 回以上の流産を経験した不育症の女性は Th17 細胞での PD-1/PD-L1 の発現及び Th1 細胞での PD-1 の発現が有意に低いことが報告されていること (Am J Reprod Immunol 2020; 83: e13230)

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性について、カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験（表 10）における投与部位の観察及び病理組織学的検査に基づき評価され、静脈内投与時及び皮下投与時のいずれにおいても本薬の投与に関連する投与部位の異常所見は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 記憶免疫応答への影響に関する試験

本薬の記憶免疫応答への影響に関する試験が実施された（表 11）。本薬によりヒト PBMC の免疫応答における IFN- γ 産生の高値が認められたことから、本薬は T 細胞介在性の免疫応答を増強する可能性がある、と申請者は説明している。

表 11 記憶免疫応答への影響に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト PBMC	サイトメガロウイルス pp65 由来ペプチドで前刺激したヒト PBMC に本薬 ^{*1} 、0.1、1 μ g/mL 又はヒト IgG を添加 サイトメガロウイルス pp65 由来ペプチドの存在下で 4 日間培養して再刺激した後、IFN- γ を測定	対照群と比較して IFN- γ 産生の高値	4.2.3.7.2-1 (参考)
雌ヒト PD-1 トランスジェニックマウス	ヒト PD-1 を発現させたトランスジェニックマウスに KLH を試験 2、23 日に皮下投与することにより感作 本薬 ^{*2} （試験 1、8、15、22、29、36 日）、10 mg/kg（試験 1、8、15 日又は試験 22、29、36 日）を腹腔内投与し、抗 KLH 抗体を測定	初回及び 2 回目免疫応答のいずれも対照群と本薬群で同様の抗 KLH 抗体産生	4.2.3.7.2-2 (参考)

*1 : RPMI1640 培地、*2 : Dulbecco リン酸緩衝生理食塩液

5.7.2 組織交差反応性試験

カニクイザル及びヒトの正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 12）。その結果、カニクイザル及びヒトのいずれにおいても正常組織に対する特異的染色は認められなかった。

¹¹⁾ 「医薬品の投与に関する避妊の必要性等に関するガイドラインについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、本薬のヒトでの定常状態での $t_{1/2}$ (PPK 解析 (6.2.3 参照) により 23.8 日間と推定された) を考慮して設定された。

表 12 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	陽性組織	添付資料 CTD
カニクイザル 正常組織	凍結切片にビオチンで標識した本薬 0.5 又は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を処理し、 免疫組織化学染色により評価	なし	4.2.3.7.7-1 (参考)
ヒト正常組織	凍結切片にビオチンで標識した本薬 0.5 又は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を処理し、 免疫組織化学染色により評価	なし	4.2.3.7.7-2 (参考)

5.7.3 結合プロファイルに関する試験

本薬の結合プロファイルに関する試験が実施された（表 13）。その結果、ヒト細胞膜タンパク質を発現したヒト HEK293 細胞を用いた試験において本薬と TREML1 との相互作用が認められたものの、表面プラズモン共鳴法を用いた試験において本薬と TREML1 との結合性は認められなかったことから、本薬と TREML1 との結合により生物学的作用を示す可能性は低い、と申請者は説明している。

表 13 結合プロファイルに関する試験

試験系	試験方法	結合性	添付資料 CTD
ヒト細胞膜タンパク質発現 HEK293 細胞	6,101 種のヒト細胞膜タンパク質を発現した HEK293 細胞のマイクロアレイを本薬 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で処理し、結合性を評価 陽性結果が得られたタンパク質について、フローサイトメトリーで追加検討	TREML1 との弱い 結合性あり	4.2.3.7.7-3 (参考)
<i>in vitro</i>	表面プラズモン共鳴法により本薬と TREML1 の結合性を評価	なし	4.2.3.7.7-4 (参考)

5.7.4 *in vitro* 溶血性試験

ウサギ赤血球を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施された（表 14）。その結果、本薬の溶血作用及び凝集作用は認められなかった。

表 14 *in vitro* 溶血性試験

試験系	試験方法	溶血性	添付資料 CTD
ウサギ赤血球	ウサギ赤血球浮遊液に本薬 0.2~1 mg/mL を添加し、37°C で 3 時間インキュベートした後、溶血性及び凝集性の有無を観察	なし	4.2.3.7.7-6 (参考)

5.7.5 *in vitro* サイトカイン放出試験

ヒト全血又はヒト PBMC を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験が実施された（表 15）。その結果、サイトカイン放出は認められなかったことから、本薬によるサイトカイン放出症候群のリスクは低い、と申請者は説明している。

表 15 *in vitro* サイトカイン放出試験

試験系	試験方法	サイトカイン放出	添付資料 CTD
ヒト全血	血漿置換ヒト全血に本薬 0*、10、100、1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又はヒト IgG を添加し、20~24 時間培養した後、サイトカインを測定	なし	4.2.3.7.7-7 (参考)
ヒト PBMC	固相化した本薬 10、100 $\mu\text{g}/\text{well}$ 又はヒト IgG にヒト PBMC を添加し、20~24 時間培養した後、サイトカインを測定	なし	4.2.3.7.7-8 (参考)

* : 25 mmol/L クエン酸、15 mmol/L ヒスチジン、190 mmol/L トレハロース、0.02% ポリソルベート 20 (pH 6.5) を含む溶液

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の本薬の定量は ELISA 法により行われた（定量下限：400 ng/mL）。また、ヒト血清中の抗チスレリズマブ抗体及び抗チスレリズマブ中和抗体の検出は、ECL 法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 海外臨床試験

6.2.1.1 海外第 I a/b 相試験（CTD 5.3.3.2.1 : 001 試験 第 I a 相<2015 年 6 月～2020 年 8 月>）

進行固形癌患者 116 例（PK 解析対象は 108 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬を以下のとおり静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

パート 1 : 0.5～10 mg/kg を Q2W

パート 2 : 2 又は 5 mg/kg を Q2W 又は Q3W

パート 3 : 200 mg を Q3W

本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。本薬 0.5～10 mg/kg を Q2W で静脈内投与した際の曝露量は、概ね用量に比例して増加した。本薬 200 mg Q3W で投与した際の C_{max} 及び AUC_{tau} の比から算出した蓄積率は、それぞれ 1.21 及び 1.60 であった。

表 16 本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定時点 ¹	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^{*2} (h)	AUC_{tau} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)
0.5 mg/kg Q2W	第 1 サイクル	3	13.2 (27.8)	2.27 (1.12, 7.00)	80.3 (41.8)	10.3 (36.8)
	第 4 サイクル	3	21.1 (57.2)	0.95 (0.82, 6.50)	157 (71.5)	8.32、9.14
2 mg/kg Q2W ³	第 1 サイクル	24	46.8 (23.9)	1.83 (0.17, 3.80)	337 (25.2)	13.3 (28.9) ⁴
	第 4 サイクル	4	120 (21.1)	1.83 (0.68, 6.50)	1,033 (42.8)	17.4 (36.6) ⁵
5 mg/kg Q2W ¹	第 1 サイクル	23	132 (26.5)	1.90 (0.33, 3.32)	823 (32.2)	12.8 (47.1) ⁶
	第 4 サイクル	4	231 (40.0)	1.08 (0.72, 2.03)	1,780 (53.2)	12.1 (30.1) ⁵
10 mg/kg Q2W	第 1 サイクル	7	273 (19.9)	1.75 (0.50, 5.82)	1,867 (25.3)	14.0 (27.8)
	第 4 サイクル	1	476	0.75	3,453	8.09
2 mg/kg Q3W	第 1 サイクル	19	55.5 (22.1)	1.78 (0.25, 2.65)	498 (24.9)	15.7 (43.5) ⁴
5 mg/kg Q3W	第 1 サイクル	20	126 (24.4)	1.77 (0.20, 70.3)	1,186 (24.7)	18.1 (42.3) ⁷
200 mg Q3W	第 1 サイクル	12	76.1 (18.2)	1.69 (0.17, 2.25)	644 (37.1)	15.9 (38.3)
	第 5 サイクル	5	89.5 (20.6)	0.70 (0.63, 1.10)	825 (91.6)	14.9 (127)

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1 : Q2W は 4 週間を 1 サイクル、Q3W は 3 週間を 1 サイクルとされた、*2 : 中央値（最小値、最大値）、*3 : パート 1 及びパート 2 の結果を合算、*4 : 18 例、*5 : 3 例、*6 : 22 例、*7 : 19 例

6.2.2 國際共同臨床試験

6.2.2.1 國際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1.1 : 302 試験<2018 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 12 月 1 日]>）

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 512 例（PK 解析対象は本薬群の 254 例）を対象に、本薬と ICC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定時点	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
200 mg Q3W	第 1 サイクル	245	—	64.6 (21.5)
	第 2 サイクル	212	16.6 (29.1)	—
	第 5 サイクル	94	38.5 (33.9)	107 (21.5) *
	第 9 サイクル	53	45.4 (40.9)	—
	第 17 サイクル	24	44.1 (64.4)	—

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 算出せず、*: 93 例

また、日本人患者を対象とした substudyにおいて、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 10 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定時点	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^* (h)	$\text{AUC}_{0-21\text{d}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	$\text{t}_{1/2}$ (day)
200 mg Q3W	第 1 サイクル	10	73.3 (21.9)	1.29 (1.13, 1.62)	672.9 (23.8)	18.8 (27.3)
	第 5 サイクル	3	126 (22.5)	0.900 (0.600, 23.3)	1,737 (28.9)	22.1 (29.7)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*: 中央値 (最小値、最大値)

6.2.2.2 國際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 306 試験<2018 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 2 月 28 日] >)

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 649 例 (PK 解析対象は本薬群の 316 例) を対象に、ICC との併用において、本薬又はプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定時点	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
200 mg Q3W	第 1 サイクル	303	—	64.4 (30.9)
	第 2 サイクル	274	15.9 (35.5)	—
	第 5 サイクル	209	37.4 (40.6) *	100.9 (35.0)
	第 9 サイクル	137	45.2 (45.2)	—
	第 17 サイクル	68	48.1 (51.1)	—

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 算出せず、*: 206 例

6.2.3 PPK 解析

302 試験及び海外臨床試験 (001 試験、102 試験、203 試験、204 試験、205 試験、206 試験、208 試験、209 試験、303 試験、304 試験及び 307 試験)¹²⁾ で得られた本薬の PK データ (2,596 例、14,473 測定時

¹²⁾ 001 試験、102 試験、203 試験、204 試験、208 試験及び 303 試験は 7 項を参照。その他の試験は以下のとおり。

205 試験：化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

206 試験：進行・再発の肺癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

304 試験：非扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

307 試験：扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

点)¹³⁾に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）。なお、本薬の PK は、中央コンパートメントからの一次消失及び末梢コンパートメントへの再分布を伴う 3-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL、②Vc、並びに③Q2、V2、Q3 及び V3 に対する共変量として、それぞれ①体重、年齢、性別、人種、eGFR、ALT、AST、ビリルビン、アルブミン、LDH、ECOG-PS、抗チスレリズマブ抗体、腫瘍サイズ及びがん種、②体重、年齢、性別、人種、並びに③体重が検討された。その結果、本薬の①CL 及び②Vc に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、抗チスレリズマブ抗体、腫瘍サイズ及びがん種、並びに②体重、年齢及び性別が選択された。当該共変量のうち、抗チスレリズマブ抗体以外については本薬の PK パラメータに及ぼす影響は限定的であったこと¹⁴⁾ から、当該共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。なお、抗チスレリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響については「6.R.1 抗チスレリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について」に記載する。

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

302 試験の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁵⁾ ($C_{avg,dose1}$ ¹⁶⁾) と OS との関連について検討された。その結果、 $C_{avg,dose1}$ が高い部分集団において、他の部分集団と比較してより OS が延長する傾向が認められた。

申請者は、上記の結果について、 $C_{avg,dose1}$ が高い部分集団と他の集団間において有効性に影響を及ぼす可能性のある因子（腫瘍サイズ及びアルブミン）の分布に不均衡が認められていることを踏まえると、本薬の曝露量と OS との間に明確な関連はないと考える旨を説明している。

また、306 試験の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁵⁾ ($C_{avg,dose1}$) と OS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と OS との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

302 試験の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁵⁾ ($C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $C_{avg,ss}$ 及び $C_{avg,dose1}$) と安全性評価項目（免疫関連の有害事象、infusion reaction、Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、投与延期又は中断に至った有害事象、重篤な有害事象等）の関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と有害事象の発現に明確な関連は認められなかった。

¹³⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値、最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
体重：65.0（31.9, 170）kg、年齢：60（18, 90）歳、性別：男性 1,920 例、女性 676 例、人種：白人 528 例、アジア人 1,991 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 10 例、その他 44 例、不明 23 例、eGFR：94.9（30.0, 162）mL/min/1.73 m²、ALT：18.0（2.50, 340）U/L、AST：22.0（5.00, 338）U/L、ビリルビン：9.30（0.513, 96.0）μmol/L、アルブミン：41.1（17.0, 435）g/L、LDH：207（87.0, 6,010）U/L、ECOG PS：0 819 例、1 1,777 例、抗チスレリズマブ抗体：陰性 2,136 例、陽性 432 例、不明 28 例、腫瘍サイズ：63.3（10, 408）mm、がん種：古典型ホジキンリンパ腫 70 例、胃癌 102 例、その他 2,424 例

¹⁴⁾ CL：①体重、②アルブミン及び③腫瘍サイズについて、中央値の患者に対する 10 及び 90%タイル値の患者における CL の比は、それぞれ①0.86 及び 1.15、②1.09 及び 0.94、並びに③0.93 及び 1.06 であった。また、古典型ホジキンリンパ腫又は胃癌以外の患者に対する、古典型ホジキンリンパ腫患者における CL の比は 0.81、胃癌患者における CL の比は 1.07、抗チスレリズマブ抗体陰性の患者に対する陽性の患者における CL の比は 1.12 であった。

Vc：①体重及び②年齢について、中央値の患者に対する 10 及び 90%タイル値の患者における Vc の比は、それぞれ① 0.90 及び 1.10 並びに②0.97 及び 1.02、男性患者に対する女性患者における Vc の比は 0.89 であった。

¹⁵⁾ PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された。

¹⁶⁾ 1 回目投与後（第 1 サイクル）の平均血清中濃度

また、306 試験の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁵⁾ ($C_{max,dose}$ ¹⁷⁾) と免疫関連の有害事象、infusion reaction、Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、投与延期又は中断に至った有害事象、及び重篤な有害事象の関連について検討された。その結果、Grade 3 以上の有害事象が認められた患者では、本薬の曝露量が高い傾向が認められた。その他の安全性評価項目については、本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.5 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- 本薬はタンパク製剤であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えること
- PPK 解析 (6.2.3 参照) により、腎機能及び肝機能の程度別に本薬の曝露量を推定した結果は下記のとおりであり、腎機能障害及び肝機能障害の程度によらず本薬の曝露量は同程度であったこと
 - 腎機能が正常な患者 (1,223 例)、並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害¹⁸⁾ を有する患者 (それぞれ 1,046、320 及び 5 例) における定常状態の AUC (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は、それぞれ 1,219 (28.1)、1,322 (27.4)、1,411 (29.5) 及び 1,678 (28.7) $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であった。
 - 肝機能が正常な患者 (2,182 例)、並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害¹⁹⁾ を有する患者 (それぞれ 396、12 及び 2 例) における定常状態の AUC (幾何平均値 (幾何変動係数%)、2 例の場合は個別値) は、それぞれ 1,298 (28.5)、1,211 (27.9)、1,139 (28.1)、並びに 1,071 及び 1,298 $\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$ であった。

6.2.6 本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の PK に臨床的に意味のある国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 海外第 I a/b 相試験 (001 試験) 及び国際共同第III相試験 (302 試験) の日本人患者を対象とした substudy における本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであったこと

表 20 本薬の PK パラメータ

試験	測定時点	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-21d} ($\mu\text{g}\cdot\text{day}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (day)
001	第 1 サイクル	12	76.1 (18.2)	644 (37.1)	15.9 (38.3)
	第 5 サイクル	5	89.5 (20.6)	825 (91.6)	14.9 (127)
302	第 1 サイクル	10	73.3 (21.9)	672.9 (23.8)	18.8 (27.3)
	第 5 サイクル	3	126 (22.5)	1,737 (28.9)	22.1 (29.7)

幾何平均値 (幾何変動係数)

- 302 試験及び 306 試験における日本人患者と外国人患者との間で本薬の PK パラメータに明確な差

¹⁷⁾ 1 回目投与後 (第 1 サイクル) の最高血清中濃度

¹⁸⁾ クレアチニンクリアランス (mL/min) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

¹⁹⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

異は認められなかったこと（表 21）

表 21 本薬の PK パラメータ

試験名	対象患者	測定時点	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
302 試験	日本人	第 1 サイクル	25	—	63.17 (23.9)
		第 5 サイクル	13	43.67 (30.6)	115.11 (21.4)
	外国人	第 1 サイクル	220	—	64.81 (21.3)
		第 5 サイクル	81	37.67 (34.1)	105.72 (21.4) *1
306 試験	日本人	第 1 サイクル	33	—	62.68 (18.5)
		第 5 サイクル	20	44.07 (23.9)	101.23 (17.1)
	外国人	第 1 サイクル	270	—	64.60 (32.1)
		第 5 サイクル	189	36.72 (41.6) *2	100.89 (36.5)

幾何平均値（幾何変動係数%）、—：算出せず、*1：80 例、*2：186 例

- PPK モデル（6.2.3 参照）を用いて推定した日本人患者と外国人患者における本薬の定常状態における PK パラメータの分布は概ね重なっていたこと（図 1）

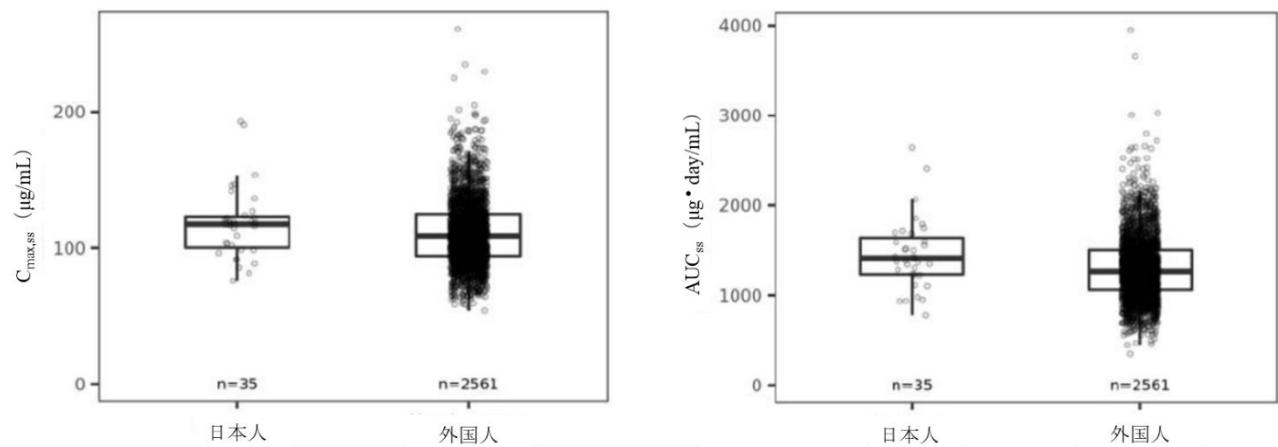


図 1 PPK 解析による年齢区分別の本薬の PK パラメータ（左図： $\text{C}_{\text{max},\text{ss}}$ 、右図 AUC_{ss} ）

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 抗チスレリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗チスレリズマブ抗体の発現状況及び当該抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗チスレリズマブ抗体の発現状況は、臨床試験（001 試験、102 試験、203 試験、204 試験、206 試験、208 試験、302 試験、303 試験、304 試験、306 試験及び 307 試験）において検討され、479/2,577 例 (18.6%) で本薬投与後に抗チスレリズマブ抗体が検出された。このうち、19 例 (0.7%) で抗チスレリズマブ中和抗体が検出された（いずれも本薬 200 mg Q3W 投与、302 試験及び 306 試験において各 1 例）。また、本薬を申請用法・用量で単独投与した患者における抗チスレリズマブ抗体の発現割合は 232/1,424 例 (16.3%)、本薬を申請用法・用量で化学療法と併用投与した患者における抗チスレリズマブ抗体の発現割合は 184/792 例 (23.2%) であり、単独投与と比較して化学療法と併用投与した患者で抗チスレリズマブ抗体の発現割合が高い傾向が認められた。本薬単独投与と化学療法との併用投与との間で抗チスレリ

ズマブ中和抗体の発現割合に明確な差異は認められなかった（発現割合はそれぞれ 11/1,424 例（0.8%）及び 8/792 例（1.0%））。上記の結果について、併用投与において抗チスレリズマブ抗体の発現割合が高かった理由は、化学療法の免疫賦活作用によるものと考えられる。

検体中の本薬が抗チスレリズマブ抗体の測定に及ぼす影響について、302 試験及び 306 試験において使用した抗チスレリズマブ抗体の分析法では、100 ng/mL 以上の抗チスレリズマブ抗体が認められた患者において 200 µg/mL の本薬の存在下で抗チスレリズマブ抗体が検出され、測定結果に影響を及ぼさなかった。302 試験及び 306 試験において、本薬を申請用法・用量で投与した際の抗チスレリズマブ抗体が測定された時点における検体中の本薬濃度は上記の値未満であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗チスレリズマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

抗チスレリズマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、PPK 解析において、抗チスレリズマブ抗体が CL に対する共変量として選択されたものの、抗チスレリズマブ抗体陰性の患者に対する陽性の患者における CL の比は 1.12 であり影響は限定的であった（6.2.3 参照）。また、302 試験及び 306 試験において、本薬が申請用法・用量で投与された患者における抗チスレリズマブ抗体陽性例及び陰性例での血清中本薬濃度は表 22 のとおりであり、抗チスレリズマブ抗体が陰性の患者と比較して、陽性の患者では血清中本薬濃度が低値を示す傾向が認められたものの、本薬の曝露量と有効性及び安全性評価項目との間に明確な関係は認められていないこと（6.2.4 参照）等を踏まえると、抗チスレリズマブ抗体が本薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 22 抗チスレリズマブ抗体陽性例及び陰性例における血清中本薬濃度

試験名	測定日	例数	抗チスレリズマブ抗体	例数	抗チスレリズマブ抗体
			陽性例*		陰性例
302 試験	第 2 サイクル	31	16.04 (33.5)	180	16.69 (28.5)
	第 5 サイクル	6	40.22 (53.1)	88	38.33 (32.7)
	第 9 サイクル	3	34.27 (31.8)	50	46.20 (40.9)
	第 17 サイクル	3	17.20 (110)	21	50.39 (42.7)
306 試験	第 2 サイクル	57	13.18 (46.5)	215	16.73 (30.3)
	第 5 サイクル	15	30.09 (45.2)	189	38.03 (39.8)
	第 9 サイクル	3	26.87 (40.7)	132	45.65 (45.0)
	第 17 サイクル	2	49.00、108.0	65	47.29 (50.9)

幾何平均値（幾何変動係数%）（2 例の場合は個別値）、*：各測定時点において抗チスレリズマブ抗体が陽性であった患者

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点までに得られている情報からは、抗チスレリズマブ抗体の発現に伴う臨床上の問題は示唆されていないと考えるが、抗チスレリズマブ抗体陽性例において本薬の曝露量が低下する傾向が認められたことから、抗チスレリズマブ抗体発現による本薬の有効性及び安全性に関する情報については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 23 に示す試験が提出された。

表 23 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	302 試験	III	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	substudy : 10 主要パート : 512 ①256 ②256	substudy : 本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 主要パート : ①本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ②ICC : 以下のいずれかの化学療法 • PTX • DTX • CPT-11	有効性 安全性
		306 試験	III	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	649 ①326 ②323	ICC (以下のいずれかの化学療法*) との併用において、①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で静脈内投与 • 5-FU/CDDP • 5-FU/L-OHP • カペシタビン/CDDP • カペシタビン/L-OHP • PTX/CDDP • PTX/L-OHP	有効性 安全性
	海外	001 試験	I a/b	進行固形癌患者	451 I a 相 : 116 I b 相 : 335	< I a 相> ①本薬 0.5、2、5 又は 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与 ②本薬 2 mg/kg を Q2W 若しくは Q3W 又は 5 mg/kg を Q2W 若しくは Q3W で静脈内投与 ③本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 < I b 相> ④本薬 5 mg/kg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
		102 試験	I / II	進行固形癌患者	300 I 相 : 77 II 相 : 223	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
参考	海外	203 試験	II	再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者	70	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		204 試験	II	化学療法歴のある PD-L1 陽性の根治切除不能な尿路上皮癌患者	113	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		208 試験	II	化学療法歴のある切除不能な肝細胞癌患者	249	本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		303 試験	III	化学療法歴のある切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	805 ①535 ②270	①本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与 ②DTX 75 mg/m ² を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

* : 本邦、中国、台湾及びL-OHP が未承認の国以外では、治験担当医師の判断に基づき L-OHP も選択可能とされた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、302 試験及び 306 試験において用いられた ICC とされた抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、表 24 及び表 25 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 24 302 試験において ICC とされた抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
PTX	135~175 mg/m ² を Q3W で静脈内投与。各国又は地域の標準的治療のガイドラインに従って、80~100 mg/m ² を週 1 回静脈内投与とすることも可能とされた。本邦では 8 週間を 1 サイクルとして、100 mg/m ² を各サイクルの第 1、8、15、22、29 及び 36 日目に静脈内投与
DTX	75 mg/m ² (本邦では 70 mg/m ²) を Q3W で静脈内投与
CPT-11	3 週間を 1 サイクルとして、125 mg/m ² を各サイクルの第 1 及び 8 日目に静脈内投与

表 25 306 試験において ICC とされた抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

用法・用量	
CDDP	5-FU 又はカペシタビンと併用する場合、60～80 mg/m ² を Q3W で静脈内投与。 PTX と併用する場合、3 週間を 1 サイクルとして、60～80 mg/m ² を各サイクルの第 1 若しくは 2 日目、又は第 1～3 日目に分割*して静脈内投与
L-OHP	130 mg/m ² を Q3W で静脈内投与
5-FU	3 週間を 1 サイクルとして、750～800 mg/m ² を各サイクルの第 1～5 日目に Q3W で静脈内投与
カペシタビン	3 週間を 1 サイクルとして、1 回 1,000 mg/m ² を各サイクルの第 1～14 日目に BID で経口投与
PTX	175 mg/m ² を Q3W で静脈内投与

* : 各サイクルにおける総投与量は 60～80 mg/m² とされた

7.1 評価資料

7.1.1 國際共同試験

7.1.1.1 國際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 302 試験<2018年1月～実施中 [データカットオフ日：2020年12月1日]>)

化学療法歴²⁰⁾のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者（目標症例数は、substudy²¹⁾：6～20 例、主要パート：500 例²²⁾）を対象に、本薬と ICC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 11 の国又は地域、132 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与、ICC 群では表 24 のとおりとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

substudy に登録された 10 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

主要パートに登録され無作為化された 512 例（本薬群 256 例、ICC 群 256 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 25 例、ICC 群 25 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかつた 17 例（本薬群 1 例、ICC 群 16 例）を除く 495 例（本薬群 255 例、ICC 群 240 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 25 例、ICC 群 23 例）。

substudy において、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT 評価対象とされた 10 例全例で DLT は認められず、日本人患者における本薬の推奨用量は 200 mg Q3W と決定された。

主要パートの統計解析計画の主な変更は表 26 のとおりであった。

²⁰⁾ 根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して、1 つの化学療法歴のある患者が対象とされた。ただし、術前又は術後補助療法（化学療法又は化学放射線療法）中又は終了後 6 カ月以内に進行が認められた患者は適格とされた。

²¹⁾ 日本人患者における本薬 200 mg Q3W 投与時の安全性、忍容性等を検討することを目的として設定された。

²²⁾ 主要評価項目とされた OS について、ICC 群に対する本薬群のハザード比を 0.75（中央値は本薬群で 8 カ月、ICC 群で 6 カ月）と仮定し、有意水準（片側）を 0.025 の下でイベント数を 400 件とした場合の検出力は 82% と算出されたことから、脱落率等を考慮して約 500 例と設定された。

表 26 統計解析計画の主な変更 (302 試験)

治験実施計画書 (作成日)	初版 (2017 年 7 月 13 日付け)	改訂第 4 版 (2020 年 3 月 20 日付け)
変更理由	—	<ul style="list-style-type: none"> 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ペムブロリズマブ、ニボルマブ及び camrelizumab の第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-181 試験、ATTRACTON-3 試験及び ESCORT 試験) において、化学療法群に対する各薬剤群の OS のハザード比が、それぞれ 0.78、0.77 及び 0.71 であったこと 20■ 年 ■ 月 ■ 日時点で、アジアでの登録は当初の計画どおりであった (330 例が無作為化) 一方で、欧州及び北米では、17 例が無作為化されたのみであり、地理的に多様な患者集団の登録が不十分であったこと
主要評価項目	OS	変更なし
OS のハザード比 に関する仮定	0.73	0.75
中間解析 の実施時期	OS に関する約 252 件 (75%) のイベントが発生した時点	実施しない
最終解析 の実施時期	OS に関する約 336 件のイベントが発生した時点	OS に関する約 400 件のイベントが発生した時点
目標症例数	約 450 例	約 500 例

— : 該当なし

有効性について、主要評価項目とされた OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 27 及び図 2 のとおりであり、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 27 OS の最終解析結果 (302 試験、ITT 集団、2020 年 12 月 1 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	256	256
イベント数 (%)	197 (77.0)	213 (83.2)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	8.6 [7.5, 10.4]	6.3 [5.3, 7.0]
ハザード比 [95%CI] *1	0.70 [0.57, 0.85]	
p 値 (片側) *2	0.0001	

*1 : ECOG PS (0, 1) 、ICC として選択された抗悪性腫瘍剤 (PTX、DTX、CPT-11) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子) 、有意水準 (片側) 0.025

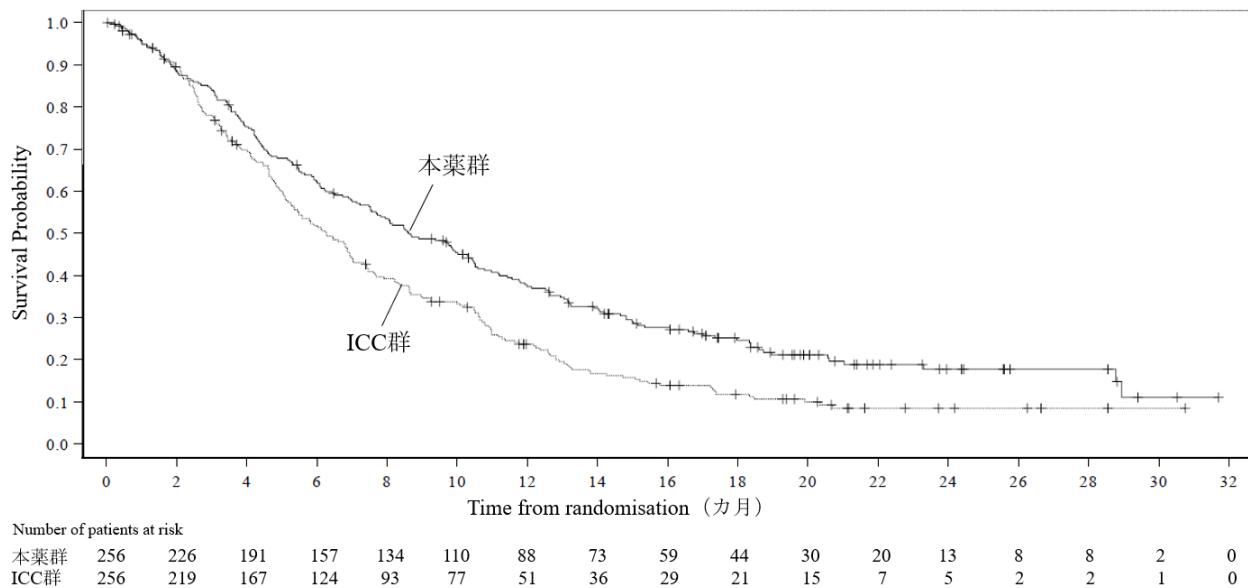


図 2 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験、ITT 集団、2020 年 12 月 1 日データカットオフ)

安全性について、substudy では本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。主要パートでは、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群 31/255 例 (12.2%)、ICC 群 20/240 例 (8.3%) に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬群 1/25 例、ICC 群 1/25 例）。疾患進行による死亡（本薬群 18 例、ICC 群 9 例）及び併存疾患による死亡（本薬群 1 例）を除く患者の死因は、本薬群で肺炎及び死亡各 2 例、気管支拡張症、心肺停止、喀血、血小板数減少、肺塞栓症、肺出血、突然死及び上部消化管出血各 1 例、ICC 群で死亡及び敗血症性ショック各 3 例、肺炎、突然死、上部消化管出血、発熱性好中球減少症及び腸管虚血各 1 例であった。このうち、本薬群の喀血、血小板数減少、肺炎及び上部消化管出血各 1 例、ICC 群の敗血症性ショック 3 例、肺炎、発熱性好中球減少症及び死亡各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人患者の死因はいずれも疾患進行であった。

7.1.1.2 國際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 306 試験<2018 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 2 月 28 日] >)

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（目標症例数：約 622 例²³⁾）を対象に、ICC 併用下で本薬とプラセボの有効性・安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 16 の国又は地域、162 施設で実施された。

用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、ICC（表 25 参照）との併用で、本薬 200 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された 649 例（本薬/ICC 群 326 例、プラセボ/ICC 群 323 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/ICC 群 33 例、プラセボ/ICC 群 33 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 4 例（本薬/ICC 群 2 例、プラセボ/ICC 群 2

²³⁾ 主要評価項目とされた OS について、治験薬投与開始 1 カ月後以降のプラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群のハザード比を 0.74 と仮定し、有意水準（片側）を 0.025 とした場合に、90%の検出力を確保するために必要となるイベント数は約 488 件と算出されたことから、脱落率等を考慮して約 622 例と設定された。

例) を除く 645 例 (本薬/ICC 群 324 例、プラセボ/ICC 群 321 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/ICC 群 33 例、プラセボ/ICC 群 33 例)。

306 試験の統計解析計画の主な変更は表 28 のとおりであった。306 試験において、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Hwang-Shih-DeCani 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数 ($\gamma = -4$) が用いられた。

表 28 統計解析計画の主な変更 (306 試験)

治験実施計画書 (作成日)	初版 (2018 年 2 月 13 日付け)	改訂第 3 版 (2020 年 5 月 25 日付け)	改訂第 4 版 (2021 年 4 月 30 日付け)
変更理由	—	<ul style="list-style-type: none"> 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ペムブロリズマブ、ニボルマブ及び camrelizumab の第 III 相試験 (KEYNOTE-181 試験、ATTRACTION-3 試験及び ESCORT 試験) において、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が遅れて発現することが示されたこと 後治療として免疫チェックポイント阻害剤の使用が増加したこと 	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ペムブロリズマブの第 III 相試験 (KEYNOTE-590 試験) において、PFS と比べて OS でより大きな上乗せ効果が認められたこと
主要評価項目	PFS 及び OS	変更なし	OS
OS のハザード比に関する仮定	0.73	0.76 (最初の 3 カ月は 1)	0.74 (最初の 1 カ月は 1)
中間解析の実施時期	OS に関する約 241 例 (67%) のイベントが発生した時点	OS に関する約 313 例 (67%) のイベントかつ PFS に関する約 423 件のイベントが発生した時点	OS に関する約 423 件 (87%) のイベントが発生した時点
最終解析の実施時期	OS に関する約 360 件のイベントが発生した時点	OS に関する約 467 件のイベントが発生した時点	OS に関する約 488 件のイベントが発生した時点
目標症例数	約 480 例	約 622 例	変更なし
OS の検出力	82%	81%	90%

– : 該当なし

有効性について、主要評価項目とされた OS の中間解析 (2022 年 2 月 28 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 29 及び図 3 のとおりであり、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の優越性が検証された。

表 29 OS の中間解析結果 (306 試験、ITT 集団、2022 年 2 月 28 日データカットオフ)

	本薬/ICC 群	プラセボ/ICC 群
例数	326	323
イベント数 (%)	196 (60.1)	226 (70.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	17.2 [15.8, 20.1]	10.6 [9.3, 12.1]
ハザード比 [95%CI] *1	0.66 [0.54, 0.80] *2	
p 値 (片側) *3	<0.0001	

*1 : 地域 (アジア、その他の地域) 、根治的手術又は根治的放射線療法の治療歴 (あり、なし) 、ICC として白金系抗悪性腫瘍剤との併用で選択された抗悪性腫瘍剤 (フッ化ビリミジン系抗悪性腫瘍剤、PTX) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 有意水準に対応した 97.1%CI は [0.53, 0.82] 、*3 : 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子) 、有意水準 (片側) 0.0145

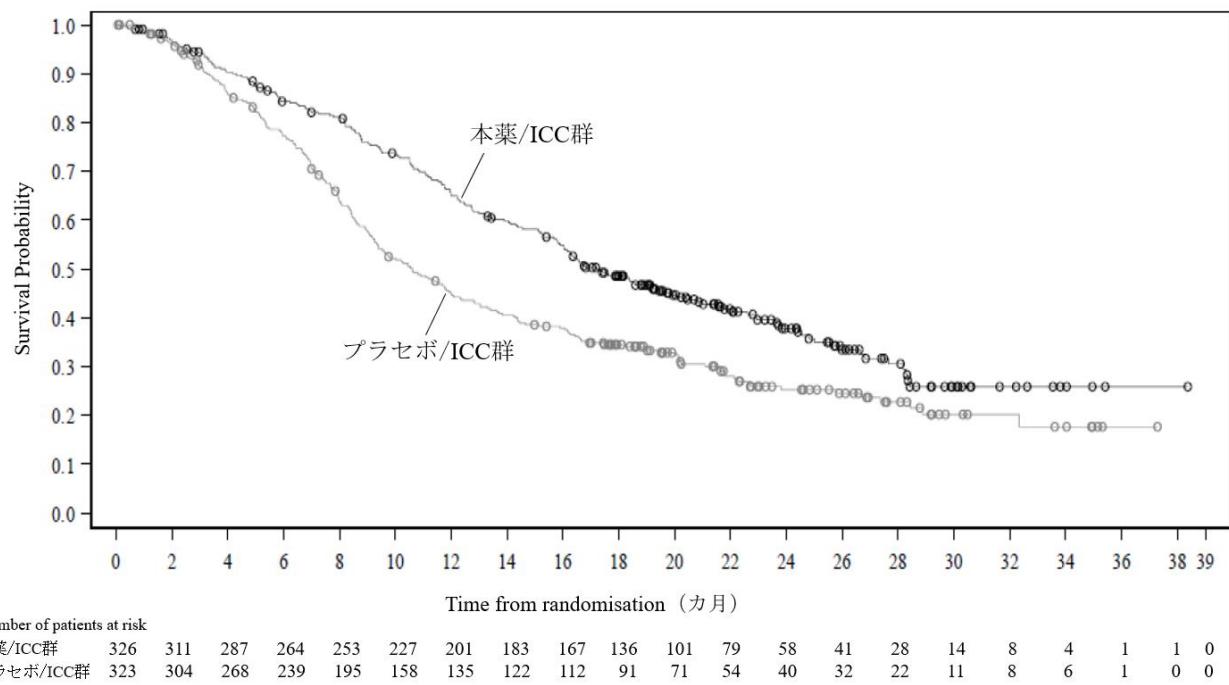


図3 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線（306試験、ITT集団、2022年2月28日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬/ICC群21/324例(6.5%)、プラセボ/ICC群27/321例(8.4%)に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬/ICC群0/33例、プラセボ/ICC群1/33例）。疾患進行による死亡（本薬/ICC群7例、プラセボ/ICC群11例）を除く患者の死因は、本薬/ICC群で死亡2例、脳損傷、胃腸出血、多臓器機能不全症候群、心筋炎、肺炎、誤嚥性肺炎、肺塞栓症、肺結核、呼吸不全、敗血症、突然死及び上部消化管出血各1例、プラセボ/ICC群で死亡4例、肺炎3例、肺塞栓症及びCOVID-19肺炎各2例、呼吸不全、突然死、偶発的死亡、窒息及び敗血症性ショック各1例であった。このうち、本薬/ICC群の胃腸出血、心筋炎、肺結核、呼吸不全及び上部消化管出血各1例、プラセボ/ICC群の死亡2例、肺炎及び敗血症性ショック各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人患者における死因はいずれも疾患進行であった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第Ia/b相試験（CTD 5.3.3.2-1 : 001 試験<2015年6月～2020年8月>）

進行固形癌患者（目標症例数は、Ia相：120例、Ib相：330例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外27施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

- 第Ia相パート1：本薬0.5、2、5又は10mg/kgをQ2Wで静脈内投与
- 第Ia相パート2：本薬2又は5mg/kgをQ2W又はQ3Wで静脈内投与
- 第Ia相パート3：本薬200mgをQ3Wで静脈内投与
- 第Ib相：本薬5mg/kgをQ3Wで静脈内投与

本試験に登録され、各パートに割り付けられた451例（Ia相パート1：0.5mg/kg群3例、2mg/kg群6例、5mg/kg群6例、10mg/kg群7例、第Ia相パート2：2mg/kg Q2W群20例、2mg/kg Q3W群21

例、5 mg/kg Q2W 群 20 例、5 mg/kg Q3W 群 20 例、第 I a 相パート 3 : 200 mg 群 13 例、第 I b 相パート : 5 mg 群 335 例) 全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性の解析対象とされた。

第 I a 相パート 1 において、本薬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、5 mg/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 I a 相パート 1 及びパート 2 の結果に基づき、第 I b 相の用法・用量として 5 mg/kg Q3W が選択された。

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 42/451 例に認められた。疾患進行による死亡 32 例を除く患者の死因は、肺炎 3 例、喀血、縦隔炎、心筋虚血、肺臓炎、敗血症、敗血症性ショック及びその他各 1 例 (いずれも第 I b 相) であり、うち肺臓炎の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかつた。各用量等における死亡例数は以下のとおりであった。

- 第 I a 相パート 1 : 0.5 mg/kg 群 0 例、2 mg/kg 群 1 例、5 mg/kg 群 0 例、10 mg/kg 群 0 例
- 第 I a 相パート 2 : 2 mg/kg Q2W 群 2 例、2 mg/kg Q3W 群 0 例、5 mg/kg Q2W 群 2 例、5 mg/kg Q3W 群 0 例
- 第 I a 相パート 3 : 0 例
- 第 I b 相 : 37 例

7.1.2.2 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 102 試験<2016 年 12 月～2020 年 5 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数は、第 I 相パート (用量検討) : 20 例、第 I 相パート (PK サブスタディ) : 48 例、第 II 相パート : 220 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が中国の 16 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与とされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、各パートに割り付けられた 300 例 (I 相パート (用量検討) : 20 例、第 I 相パート (PK サブスタディ) : 57 例、第 II 相パート : 223 例) 全例に本薬が 1 回以上投与され、安全性の解析対象とされた。

第 I 相パート (用量検討) において、本薬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、DLT 評価対象とされた 20 例全例で DLT は認められず、第 II 相パートの用法・用量として 200 mg Q3W が選択された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、31/300 例 (10.3%) に認められた。疾患進行による死亡 19 例を除く患者の死因は、死亡 2 例、腹部感染、脳浮腫、心肺不全、大脳動脈塞栓症/肺塞栓症、脳出血、全身健康状態悪化、多臓器機能不全症候群、呼吸不全、上部消化管出血及びその他各 1 例であり、うち脳浮腫の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかつた。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.4-1 : 203 試験<2017 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 11 月 2 日] >)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/70 例 (1.4%) に認められた。患者の死因は死亡であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-2 : 204 試験<2017年7月～実施中 [データカットオフ日：2019年9月16日>）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、14/113例（12.4%）に認められた。疾患進行による死亡9例を除く患者の死因は、肝不全2例、死亡、腎不全及び呼吸停止各1例であり、このうち肝不全2例、死亡及び呼吸停止1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.4-3 : 208 試験<2018年4月～実施中 [データカットオフ日：2021年6月30日>）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、26/249例（10.4%）に認められた。疾患進行による死亡22例を除く患者の死因は、上部消化管出血、腹水/肝性脳症、死亡及び肺炎各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.4-4 : 303 試験<2017年11月～実施中 [データカットオフ日：2021年7月15日>）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬群31/534例（5.8%）、DTX群12/258例（4.7%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群8例、DTX群5例）を除く患者の死因は、本薬群で肺炎5例、呼吸不全3例、急性心筋梗塞、脳梗塞及び死亡各2例、急性呼吸不全、心タンポナーデ、大脳動脈閉塞、死亡/肝機能異常、うつ病、多臓器不全症候群、肺臓炎、肺出血及び肺血栓症各1例、DTX群で肺炎2例、死亡、急性左室不全、心原性ショック、呼吸困難及び敗血症性ショック各1例であった。このうち、本薬群の肺炎、呼吸不全、死亡/肝機能異常、多臓器機能不全症候群及び肺臓炎各1例、DTX群の肺炎、死亡、心原性ショック及び敗血症性ショック各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、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における本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、それぞれ302試験及び306試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和3年12月10日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号）等を踏まえ、302試験及び306試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、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に対する本薬単独投与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に対する本薬/ICC投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

<302 試験>

申請者は、302 試験における対照群について、以下のように説明している。

302 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2017 年版）、NCCN ガイドライン（食道及び食道胃接合部癌）（v.4.2017）等において、302 試験の対象患者に対する臨床試験成績²⁴⁾ 等に基づき、PTX、DTX 及び CPT-11 が推奨されていたこと等から、302 試験における対照群では、治験担当医師が PTX、DTX 又は CPT-11 のいずれかを選択することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、ICC 群で選択された薬剤の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性については、ICC 群で選択された各薬剤と本薬を比較した有効性の評価結果に基づき確認する必要があると判断した（7.R.2.2 参照）。

<306 試験>

申請者は、306 試験における対照群について、以下のように説明している。

306 試験では標準的治療に対する本薬の上乗せ効果を確認するため、対照群はプラセボ/ICC を設定し、下記の理由等から、ICC は 5-FU/CDDP、5-FU/L-OHP、カペシタビン/CDDP、カペシタビン/L-OHP、PTX/CDDP 又は PTX/L-OHP とした。

- 306 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.4.2017）において、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する一次治療として、5-FU/CDDP、FOLFOX、カペシタビン/CDDP、カペシタビン/L-OHP、PTX/CDDP 及び PTX/CBDCA は推奨される治療選択肢の一つとされていたこと
- 306 試験の計画時点における国内診療ガイドライン（2017 年版）において、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する一次治療として、5-FU/CDDP が推奨されていたこと
- 306 試験の計画時点では、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する国際的に単一の標準治療が確立している状況ではなく、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤（5-FU 又はカペシタビン）と白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP 又は L-OHP）との併用投与、又は PTX と白金系抗悪性腫瘍剤（CDDP 又は L-OHP）との併用投与が複数の国又は地域における使用頻度の高い治療であると考えられたこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

対照群の設定に関する相談者の説明は理解するものの、306 試験の実施期間中の国内診療ガイドライン（2017 年版）において 306 試験の対象患者に対して 5-FU/CDDP 以外の治療は推奨されていなかった。また、現在の国内診療ガイドライン（2022 年版）において 306 試験の対象患者に対して、5-FU/L-OHP が腎機能障害等により CDDP の使用が難しい場合の選択肢として言及されているが、5-FU/CDDP 以外の治療は推奨されていない。以上の点も考慮し、併用された薬剤の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性について確認した上で、本薬の有効性を評価する必要があると判断した（7.R.2.2 参照）。

²⁴⁾ Ann Oncol 2007; 18: 898-902、Ann Oncol 2004; 15: 955-9、Anticancer Res 2007; 27: 2845-8 等

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、302 試験及び 306 試験における有効性の結果について、以下のように説明している。

<302 試験>

302 試験における主要評価項目とされた OS について、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

なお、302 試験では、試験開始後に有効性に係る統計解析計画が変更された (表 26 参照)。変更前の統計解析計画 (治験実施計画書改訂第 3 版) に基づく、最終解析時点での ICC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI]²⁵⁾ は 0.68 [0.54, 0.84] であり、治験実施計画書改訂第 4 版に基づく結果 (表 27 参照) と明確な差異は認められなかったことから、当該計画変更が 302 試験の有効性の結果解釈に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、投与群間で治験薬が投与されなかった患者及び同意撤回による治験治療中止に至った患者の割合に差異が認められた²⁶⁾ ものの、治験薬の未投与及び同意撤回による治験治療中止が ICC 群の OS の結果に及ぼす影響を評価した補足的解析結果²⁷⁾ を踏まえると、治験薬の未投与及び同意撤回による治験治療中止に至った患者による 302 試験の有効性の結果解釈に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

無作為化前に選択された ICC 群の薬剤 (PTX、DTX 及び CPT-11) 別の部分集団における有効性の結果は表 30 のとおりであった。なお、無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別のいずれの部分集団においても、患者背景因子の分布に不均衡は認められなかった。

表 30 無作為化前に選択された薬剤別の部分集団における OS の最終解析結果
(302 試験、ITT 集団、2020 年 12 月 1 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
PTX	本薬群	83	59 (71.1)	8.7 [6.0, 11.8]	0.73 [0.51, 1.04]
	ICC 群	85	68 (80.0)	7.6 [5.9, 10.3]	
DTX	本薬群	56	46 (82.1)	9.8 [6.2, 12.1]	0.79 [0.52, 1.20]
	ICC 群	53	44 (83.0)	6.2 [4.7, 8.6]	
CPT-11	本薬群	117	92 (78.6)	8.5 [6.1, 10.4]	0.63 [0.47, 0.84]
	ICC 群	118	101 (85.6)	5.2 [4.6, 6.8]	

* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

302 試験の日本人患者における OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 31 及び図 4 のとおりであった。

²⁵⁾ ECOG PS (0, 1)、ICC として選択された抗悪性腫瘍剤 (PTX、DTX、CPT-11) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

²⁶⁾ 302 試験の ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった患者は本薬群 1 例 (0.4%)、ICC 群 16 例 (6.3%) であった (主な理由は同意撤回 (本薬群 0 例、ICC 群 11 例))。また、同意撤回による治験治療中止に至った患者は、本薬群 6 例 (2.3%)、ICC 群 29 例 (11.3%) であった。治験薬が投与されなかった患者及び同意撤回による治験治療中止に至った患者 (本薬群 7 例、ICC 群 45 例) のうち、本薬群の 1 例及び ICC 群の 10 例は追跡不能となり、OS のデータは得られなかった。

²⁷⁾ 治験薬未投与例又は同意撤回による投与中止例について、ICC 群の 45 例は同意撤回による投与中止又は無作為化時点からの無イベント期間を加算、本薬群の 7 例は同意撤回による投与中止又は無作為化時点でイベントを補完した場合の Tipping Point 解析

表 31 日本人患者における OS の最終解析結果 (ITT 集団、2020 年 12 月 1 日データカットオフ)

	本薬群	ICC 群
例数	25	25
イベント数 (%)	19 (76.0)	20 (80.0)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	9.8 [7.5, 17.3]	7.6 [4.1, 10.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.59 [0.31, 1.12]	

*1 : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

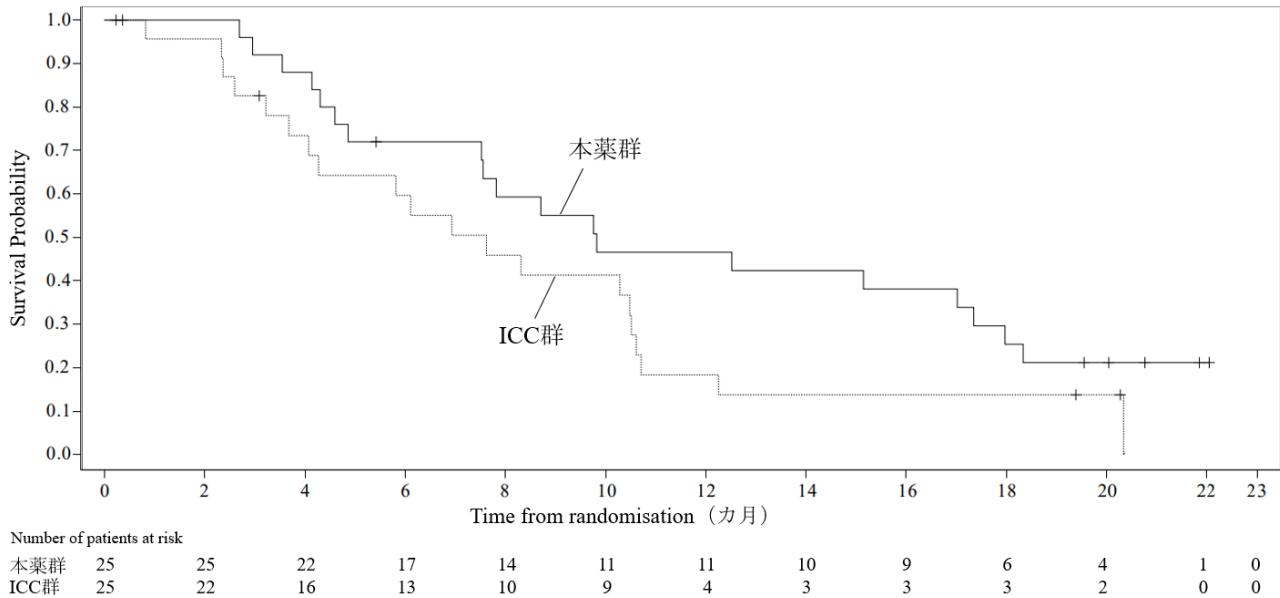


図 4 日本人患者における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(302 試験、ITT 集団、2020 年 12 月 1 日データカットオフ)

<306 試験>

306 試験における主要評価項目とされた OS について、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の優越性が検証された (7.1.1.2 参照)。

併用薬として選択された ICC の薬剤別の部分集団における有効性について、表 32 のとおりであった。

表 32 併用薬として選択された ICC の薬剤別の部分集団における OS の中間解析結果
(306 試験、ITT 集団、2022 年 2 月 28 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (ヶ月)	ハザード比* [95%CI]
5-FU/CDDP	本薬/ICC 群	87	51 (58.6)	20.4 [16.3, 22.9]	0.66 [0.45, 0.97]
	プラセボ/ICC 群	85	56 (65.9)	11.8 [8.4, 16.8]	
5-FU/L-OHP	本薬/ICC 群	21	12 (57.1)	16.6 [6.8, -]	0.98 [0.40, 2.41]
	プラセボ/ICC 群	15	8 (53.3)	10.2 [5.4, -]	
カペシタビン/CDDP	本薬/ICC 群	19	10 (52.6)	19.4 [12.0, -]	0.59 [0.26, 1.34]
	プラセボ/ICC 群	20	15 (75.0)	10.0 [6.3, 18.2]	
カペシタビン/L-OHP	本薬/ICC 群	20	12 (60.0)	23.9 [11.8, 26.8]	0.53 [0.26, 1.09]
	プラセボ/ICC 群	26	20 (76.9)	10.8 [5.1, 19.0]	
PTX/CDDP	本薬/ICC 群	164	101 (61.6)	15.9 [13.2, 18.6]	0.72 [0.55, 0.94]
	プラセボ/ICC 群	165	118 (71.5)	10.9 [9.2, 13.0]	
PTX/L-OHP	本薬/ICC 群	15	11 (73.3)	12.3 [6.5, 28.4]	0.28 [0.11, 0.70]
	プラセボ/ICC 群	12	10 (83.3)	5.2 [1.0, 7.7]	

- : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

併用薬として選択された ICC の薬剤別のいずれの部分集団においても、患者背景因子の分布に不均衡は認められなかった。ICC として PTX/CDDP が多かった理由について、本試験に組入れられた患者のうち 370/649 例 (57%) は中国人患者であり、中国では当時の中国国内のガイドラインにおいて、306 試験の対象患者に対して 5-FU/CDDP 及び PTX/CDDP が推奨されていたことが影響した可能性が考えられる。

ICC として 5-FU/L-OHP が選択された部分集団における OS のハザード比は 0.98 と高い傾向が認められているものの、PFS に関しては各部分集団において一貫した改善効果が認められおり²⁸⁾、併用する薬剤によらず全体集団と同様の有効性が期待できると考える。

306 試験の日本人患者における OS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 33 及び図 5 のとおりであった。

表 33 日本人患者における OS の中間解析結果 (ITT 集団、2022 年 2 月 28 日データカットオフ)

	本薬/ICC 群	プラセボ/ICC 群
例数	33	33
イベント数 (%)	13 (39.4)	20 (60.6)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	– [17.6, –]	15.1 [8.0, –]
ハザード比 [95%CI] *	0.49 [0.24, 0.99]	

– : 推定不能、* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

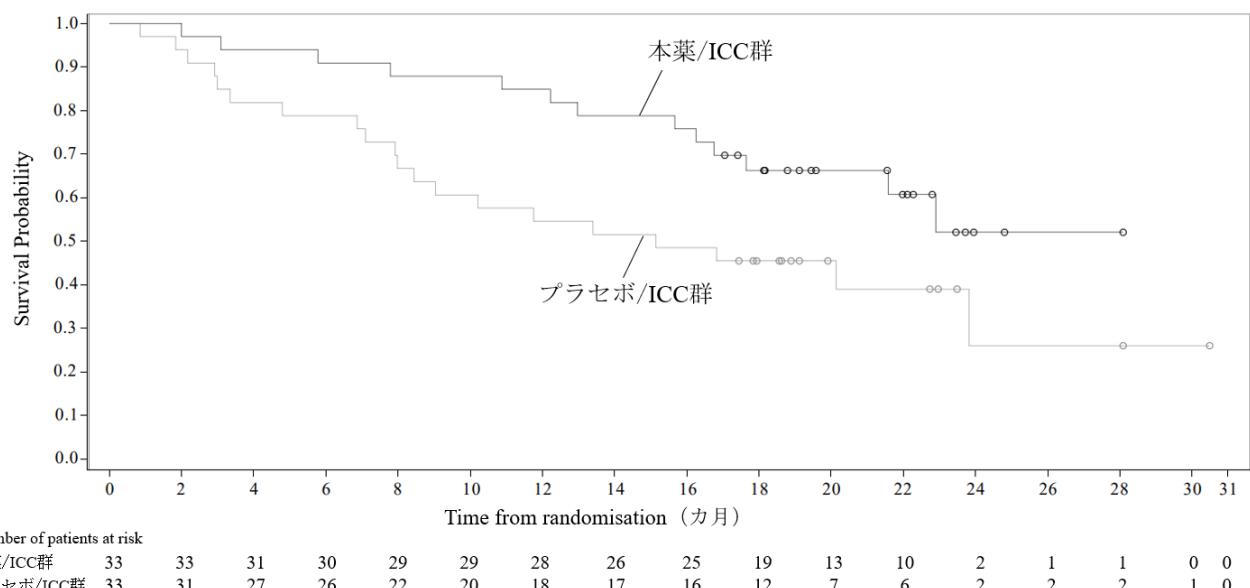


図 5 日本人患者における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(306 試験、ITT 集団、2022 年 2 月 28 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、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に対する本薬単独投与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に対する ICC 併用下の本薬投与の有効性は示されたと判断した。

- 302 試験の主要評価項目とされた OS について、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと

²⁸⁾ 併用薬として選択された薬剤別の部分集団における PFS のハザード比は、5-FU/CDDP、5-FU/L-OHP、カペシタビン/CDDP、カペシタビン/L-OHP、PTX/CDDP 及び PTX/L-OHP でそれぞれ、0.74、0.69、0.57、0.49、0.58 及び 0.50 であった。

- 302 試験における日本人の患者数は限られており、302 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬単独投与の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の OS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかつたこと
- 306 試験の主要評価項目とされた OS について、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の優越性が検証されたこと
- 306 試験において、ICC として設定された薬剤のうち、306 試験の計画時点の国内のガイドラインで推奨されていた 5-FU/CDDP が選択された部分集団における OS の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかつたこと
- 306 試験における日本人の患者数は限られており、306 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬/ICC 投与の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の OS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかつたこと

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

機構は、以下に示す検討の結果、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における本薬単独投与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における本薬/ICC 投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、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、胰炎、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、重度の胃炎、硬化性胆管炎、横紋筋融解症、髄膜炎・脊髄炎、ぶどう膜炎及び結核であり、本薬単独投与及び本薬/ICC 投与にあたつては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の投与にあたつては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるもの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬又は併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬投与の安全性プロファイルについて

申請者は、302 試験及び 306 試験において認められた安全性情報を基に、本薬単独投与及び本薬/ICC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

302 試験及び 306 試験における安全性の概要は、表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34 安全性の概要 (302 試験、2020 年 12 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
全有害事象	244 (95.7)	236 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	118 (46.3)	163 (67.9)
死亡に至った有害事象	35 (13.7)	28 (11.7)
重篤な有害事象	106 (41.6)	105 (43.8)
投与中止に至った有害事象	49 (19.2)	64 (26.7)
休薬に至った有害事象	58 (22.7)	79 (32.9)
減量に至った有害事象*	—	58 (24.2)

—：該当なし、*：本薬の減量は許容されなかった。

表 35 安全性の概要 (306 試験、2022 年 2 月 28 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
全有害事象	323 (99.7)	319 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	254 (78.4)	249 (77.6)
死亡に至った有害事象	26 (8.0)	30 (9.3)
重篤な有害事象	156 (48.1)	127 (39.6)
投与中止に至った有害事象 ¹	103 (31.8)	72 (22.4)
本薬又はプラセボ	42 (13.0)	21 (6.5)
ICC	95 (29.3)	70 (21.8)
休薬に至った有害事象 ¹	211 (65.1)	177 (55.1)
本薬又はプラセボ	170 (52.5)	128 (39.9)
ICC	193 (59.6)	163 (50.8)
減量に至った有害事象 ²	154 (47.5)	148 (46.1)

*1：いざれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ICC の減量に至った有害事象

302 試験の本薬群及び 306 試験の本薬/ICC 群において、一定以上の発現が認められた有害事象は、それぞれ表 36 及び表 37 のとおりであった。302 試験の本薬群及び 306 試験の本薬/ICC 群において、発現割合が 2% 以上の死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 36 本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象* (302 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
全有害事象		
貧血	78 (30.6)	107 (44.6)
体重減少	59 (23.1)	45 (18.8)
咳嗽	43 (16.9)	28 (11.7)
発熱	41 (16.1)	34 (14.2)
食欲減退	40 (15.7)	84 (35.0)
便秘	39 (15.3)	45 (18.8)
AST 増加	37 (14.5)	11 (4.6)
恶心	36 (14.1)	72 (30.0)
肺炎	36 (14.1)	27 (11.3)
低アルブミン血症	34 (13.3)	30 (12.5)
ALT 増加	33 (12.9)	18 (7.5)
疲労	33 (12.9)	42 (17.5)
下痢	32 (12.5)	77 (32.1)
低ナトリウム血症	32 (12.5)	33 (13.8)
甲状腺機能低下症	29 (11.4)	1 (0.4)
嚥下障害	28 (11.0)	20 (8.3)
嘔吐	27 (10.6)	48 (20.0)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
無力症	26 (10.2)	35 (14.6)
背部痛	26 (10.2)	18 (7.5)
Grade 3 以上の有害事象		
嚥下障害	16 (6.3)	7 (2.9)
貧血	15 (5.9)	26 (10.8)
低ナトリウム血症	14 (5.5)	10 (4.2)
肺炎	12 (4.7)	17 (7.1)
重篤な有害事象		
肺炎	18 (7.1)	17 (7.1)
嚥下障害	12 (4.7)	4 (1.7)
食道閉塞症	5 (2.0)	1 (0.4)
肺臓炎	5 (2.0)	2 (0.8)
休薬に至った有害事象		
肺炎	10 (3.9)	5 (2.1)

* : 全有害事象は発現割合が 10%以上、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は 2%、それ以外は発現割合が 3%以上の事象を記載した。

表 37 本薬/ICC 群で一定以上の発現が認められた有害事象¹ (306 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
全有害事象		
貧血	197 (60.8)	180 (56.1)
好中球数減少	154 (47.5)	156 (48.6)
食欲減退	144 (44.4)	125 (38.9)
白血球数減少	143 (44.1)	157 (48.9)
恶心	123 (38.0)	136 (42.4)
便秘	98 (30.2)	100 (31.2)
体重減少	94 (29.0)	89 (27.7)
下痢	91 (28.1)	78 (24.3)
末梢性感覺ニューロパシー	75 (23.1)	62 (19.3)
低アルブミン血症	74 (22.8)	60 (18.7)
嘔吐	72 (22.2)	88 (27.4)
低ナトリウム血症	72 (22.2)	60 (18.7)
低カリウム血症	65 (20.1)	55 (17.1)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	100 (30.9)	107 (33.3)
貧血	56 (17.3)	50 (15.6)
低ナトリウム血症	36 (11.1)	18 (5.6)
白血球数減少	35 (10.8)	50 (15.6)
低カリウム血症	28 (8.6)	22 (6.9)
好中球減少症	24 (7.4)	32 (10.0)
嚥下障害	20 (6.2)	13 (4.0)
肺炎	19 (5.9)	20 (6.2)
食欲減退	18 (5.6)	7 (2.2)
疲労	17 (5.2)	9 (2.8)
重篤な有害事象		
嚥下障害	17 (5.2)	8 (2.5)
肺炎	17 (5.2)	22 (6.9)
投与中止に至った有害事象 ²		
末梢性感覺ニューロパシー	23 (7.1)	8 (2.5)
休薬に至った有害事象 ²		
好中球数減少	33 (10.2)	24 (7.5)
白血球数減少	25 (7.7)	25 (7.8)
貧血	20 (6.2)	15 (4.7)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
肺炎	20 (6.2)	14 (4.4)
好中球減少症	19 (5.9)	19 (5.9)
減量に至った有害事象 ³		
好中球数減少	48 (14.8)	51 (15.9)
白血球数減少	24 (7.4)	29 (9.0)
口内炎	22 (6.8)	14 (4.4)
末梢性感覺ニューロパシー	18 (5.6)	13 (4.0)

*1：全有害事象は発現割合が 20% 以上、死亡に至った有害事象は発現割合が 2% 以上、重篤な有害事象は 3%、それ以外は発現割合が 5% 以上の事象を記載した、*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*3：ICC の減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験の本薬群及び 306 試験の本薬/ICC 群において一定以上の発現が認められた有害事象については、本薬の投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要があると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、302 試験及び 306 試験において認められた安全性情報を基に、本薬単独投与及び本薬/ICC 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

302 試験の本薬群及び 306 試験の本薬/ICC 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、それぞれ表 38 及び表 39 のとおりであった。

表 38 国内外の安全性の概要 (302 試験の本薬群)

	例数 (%)	
	日本人患者 25 例	外国人患者 230 例
全有害事象	24 (96.0)	220 (95.7)
Grade 3 以上の有害事象	11 (44.0)	107 (46.5)
死亡に至った有害事象	1 (4.0)	34 (14.8)
重篤な有害事象	9 (36.0)	97 (42.2)
投与中止に至った有害事象	2 (8.0)	47 (20.4)
休薬に至った有害事象	8 (32.0)	50 (21.7)

表 39 国内外の安全性の概要 (306 試験の本薬/ICC 群)

	例数 (%)	
	日本人患者 33 例	外国人患者 291 例
全有害事象	33 (100)	290 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	25 (75.8)	229 (78.7)
死亡に至った有害事象	0	26 (8.9)
重篤な有害事象	14 (42.4)	142 (48.8)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	7 (21.2)	96 (33.0)
本薬	1 (3.0)	41 (14.1)
ICC	7 (21.2)	88 (30.2)
休薬に至った有害事象 ^{*1}	28 (84.8)	183 (62.9)
本薬	22 (66.7)	148 (50.9)
ICC	28 (84.8)	165 (56.7)
減量に至った有害事象 ^{*2}	16 (48.5)	138 (47.4)

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: ICC の減量に至った有害事象

302 試験の本薬群及び 306 試験の本薬/ICC 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、それぞれ表 40 及び表 41 のとおりであった。

表 40 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (302 試験の本薬群)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	日本人患者 25 例	外国人患者 230 例
全 Grade の有害事象 ^{*1}		
倦怠感	5 (20.0)	11 (4.8)
腫瘍疼痛	3 (12.0)	4 (1.7)
Grade 3 以上の有害事象 ^{*2}		
低血糖	2 (8.0)	1 (0.4)
肺臓炎	2 (8.0)	2 (0.9)
腫瘍疼痛	2 (8.0)	1 (0.4)
重篤な有害事象 ^{*2}		
肺臓炎	2 (8.0)	3 (1.3)
腫瘍疼痛	2 (8.0)	0
休薬に至った有害事象 ^{*2}		
疲労	2 (8.0)	1 (0.4)

*1: 日本人患者で発現割合が 10% 以上高かった事象、*2: 日本人患者で発現割合が 5% 以上高かった事象

表 41 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象（306 試験の本薬/ICC 群）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	日本人患者 33 例	外国人患者 291 例
全 Grade の有害事象 ^{*1}		
便秘	22 (66.7)	76 (26.1)
口内炎	18 (54.5)	45 (15.5)
しゃっくり	9 (27.3)	13 (4.5)
注入部位血管外漏出	8 (24.2)	1 (0.3)
味覚不全	6 (18.2)	6 (2.1)
血管炎	5 (15.2)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	4 (12.1)	6 (2.1)
重篤な有害事象 ^{*2}		
食欲減退	2 (6.1)	4 (1.4)
低ナトリウム血症	2 (6.1)	4 (1.4)
発熱	2 (6.1)	2 (0.7)
副腎機能不全	1 (3.0)	2 (0.7)
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (3.0)	0
CRP 増加	1 (3.0)	0
癌疼痛	1 (3.0)	0
脱水	1 (3.0)	0
薬疹	1 (3.0)	0
薬物性肝障害	1 (3.0)	0
肝機能異常	1 (3.0)	0
肝炎	1 (3.0)	0
高カルシウム血症	1 (3.0)	2 (0.7)
下垂体機能低下症	1 (3.0)	0
腎機能障害	1 (3.0)	1 (0.3)
腫瘍出血	1 (3.0)	0
白血球数減少	1 (3.0)	1 (0.3)
休薬に至った有害事象 ^{*3, 4}		
好中球数減少	10 (30.3)	23 (7.9)
注入部位血管外漏出	7 (21.2)	0
白血球数減少	6 (18.2)	19 (6.5)
発熱	4 (12.1)	7 (2.4)
食欲減退	3 (9.1)	7 (2.4)
疲労	3 (9.1)	11 (3.8)

*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 2%以上高かった事象、*3：日本人患者で発現割合が 5%以上高かった事象、*4：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合の高い事象が認められており、これらの事象について本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象について外国人患者と比較して日本人患者での発現割合が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、302 試験、306 試験等における安全性の結果を基に、本薬群で発現割合が高かった有害事象、本薬と同様に PD-1 を標的とするニボルマブ、ペムブロリズマブ及びセミプリマブにおいて注意が必要とされている有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.3 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ 「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における ILD の発現状況は表 42～表 45 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群、並びに 306 試験の本薬/ICC 群及び プラセボ/ICC 群における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 70（15、422）及び 61（29、106）、並びに 81（10、247）及び 85.5（3、335）であった。

表 42 ILD の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	14 (5.5)	5 (2.0)	4 (1.7)	2 (0.8)
肺臓炎	12 (4.7)	4 (1.6)	4 (1.7)	2 (0.8)
ILD	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 43 ILD の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	27 (8.3)	5 (1.5)	14 (4.4)	3 (0.9)
肺臓炎	19 (5.9)	4 (1.2)	10 (3.1)	2 (0.6)
免疫性肺疾患	4 (1.2)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
ILD	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
囊胞性肺疾患	1 (0.3)	0	0	0
肺陰影	1 (0.3)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 44 重篤な ILD 等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った ILD	0	0
重篤な ILD	5 (2.0)	2 (0.8)
肺臓炎	5 (2.0)	2 (0.8)
投与中止に至った ILD	3 (1.2)	2 (0.8)
肺臓炎	3 (1.2)	2 (0.8)
休薬に至った ILD	7 (2.7)	0
肺臓炎	6 (2.4)	0
ILD	1 (0.4)	0
減量に至った ILD*	—	0

— : 該当なし、* : 本薬の減量は許容されなかった。

表 45 重篤な ILD 等の発現状況 (306 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った ILD	0	0
重篤な ILD	8 (2.5)	6 (1.9)
肺臓炎	6 (1.9)	4 (1.2)
免疫性肺疾患	1 (0.3)	2 (0.6)
ILD	1 (0.3)	0
投与中止に至った ILD ^{*1}	7 (2.2)	2 (0.6)
肺臓炎	7 (2.2)	2 (0.6)
休薬に至った ILD ^{*1}	14 (4.3)	4 (1.2)
肺臓炎	7 (2.2)	4 (1.2)
免疫性肺疾患	4 (1.2)	0
ILD	2 (0.6)	0
肺陰影	1 (0.3)	0
減量に至った ILD ^{*2}	1 (0.3)	0
肺臓炎	1 (0.3)	0

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: ICC の減量に至った有害事象

302 試験及び 306 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められた患者の詳細は表 46 のとおりであった。

表 46 本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	5	男性	日本人	なし	肺臓炎	3	47	35	該当なし	未回復
	7	男性	日本人	なし	肺臓炎	3	329	108	投与中止	回復
	7	男性	外国人	なし	肺臓炎	3	15	16	投与中止	未回復
	7	男性	外国人	なし	肺臓炎	2	22	182	休薬	未回復
	6	女性	外国人	なし	肺臓炎	3	60	76	休薬	軽快
306	7	男性	外国人	5-FU/L-OHP	肺臓炎	3	63	38	投与中止	未回復
	7	男性	外国人	カペシタビン /L-OHP	肺臓炎	2	43	7	変更なし	回復
	6	男性	外国人	PTX/L-OHP	肺臓炎	1	174	714	投与中止	未回復
	7	男性	外国人	カペシタビン /L-OHP	肺臓炎	4	200	24	休薬/投 与中止	回復
	6	男性	外国人	PTX/CDDP	肺臓炎	3	204	89	投与中止	回復
	5	男性	外国人	PTX/CDDP	免疫性肺疾患	2	81	308	休薬	不明
	6	男性	外国人	PTX/CDDP	肺臓炎	2	230	52	投与中止	回復
	6	男性	外国人	5-FU/CDDP	ILD	3	37	230	休薬	未回復

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められしたこと、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤において ILD は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

302 試験及び 306 試験における infusion reaction²⁹⁾ の発現状況は表 47～表 50 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及び プラセボ/ICC 群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 22.5（1、547）及び 2（1、330）並びに 22（1、444）及び 22（1、284）であった。

表 47 infusion reaction の発現状況^{*1} (302 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*	44 (17.3)	3 (1.2)	83 (34.6)	7 (2.9)
発熱	10 (3.9)	0	2 (0.8)	0
咳嗽	8 (3.1)	0	7 (2.9)	0
悪心	8 (3.1)	1 (0.4)	50 (20.8)	2 (0.8)
発疹	6 (2.4)	0	3 (1.3)	0
腹痛	4 (1.6)	0	7 (2.9)	0
そう痒症	4 (1.6)	0	4 (1.7)	0
多汗症	3 (1.2)	0	0	0
低血圧	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0
背部痛	2 (0.8)	0	7 (2.9)	0
呼吸困難	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (1.7)	0
嘔吐	2 (0.8)	1 (0.4)	32 (13.3)	6 (2.5)
胸痛	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0
悪寒	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
薬物過敏症	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
紅斑	1 (0.4)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.4)	0	2 (0.8)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

²⁹⁾ MedDRA PT の「発疹」、「注入に伴う反応」、「悪寒」、「紅斑性皮疹」、「アレルギー性鼻炎」、「蕁麻疹」、「薬物過敏症」、「喉頭浮腫」、「喉頭閉塞」、「斑状皮疹」、「そう痒性皮疹」、「顔面腫脹」、「アナフィラキシー反応」、「角膜浮腫」、「アレルギー性皮膚炎」、「薬疹」、「顔面浮腫」、「歯肉腫脹」、「口唇浮腫」、「口唇腫脹」、「口腔腫脹」、「アレルギー性そう痒症」、「舌浮腫」、「過敏症」、「1型過敏症」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー様ショック」、「ショック」、「呼吸不全」、「呼吸停止」、「腹痛」、「アレルギー性浮腫」、「血管浮腫」、「背部痛」、「血圧低下」、「気管支浮腫」、「気管支痙攣」、「心停止」、「心肺停止」、「胸痛」、「息詰まり」、「息詰まり感」、「循環虚脱」、「咳嗽」、「呼吸困難」、「紅斑」、「潮紅」、「低血圧」、「多汗症」、「喉頭痙攣」、「悪心」、「浮腫」、「口腔浮腫」、「口腔咽頭浮腫」、「口腔咽頭痙攣」、「口腔咽頭腫脹」、「そう痒症」、「発熱」、「呼吸窮迫」、「呼吸器ジスキネジア」、「皮膚反応」、「ショック症状」、「皮膚腫脹」、「くしゃみ」、「上気道性喘鳴」、「腫脹」、「舌腫脹」、「頻脈」、「頻呼吸」、「気管閉塞」、「気管浮腫」、「上気道閉塞」、「丘疹状蕁麻疹」、「嘔吐」及び「喘鳴」に該当する事象のうち、治験薬投与当日又は翌日に発現した事象を集計した。

表 48 infusion reaction の発現状況 (306 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*	110 (34.0)	12 (3.7)	110 (34.3)	5 (1.6)
悪心	47 (14.5)	3 (0.9)	68 (21.2)	2 (0.6)
嘔吐	25 (7.7)	1 (0.3)	33 (10.3)	1 (0.3)
発熱	18 (5.6)	0	10 (3.1)	0
そう痒症	16 (4.9)	1 (0.3)	8 (2.5)	0
発疹	14 (4.3)	1 (0.3)	6 (1.9)	0
咳嗽	10 (3.1)	1 (0.3)	9 (2.8)	0
呼吸困難	7 (2.2)	1 (0.3)	7 (2.2)	0
低血圧	5 (1.5)	2 (0.6)	0	0
背部痛	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0
悪寒	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0
薬物過敏症	4 (1.2)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
腹痛	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0
紅斑	2 (0.6)	0	0	0
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胸痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
潮紅	1 (0.3)	0	0	0
口唇浮腫	1 (0.3)	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.3)	0	0	0
口腔腫脹	1 (0.3)	0	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	0	0
頻呼吸	1 (0.3)	0	0	0
舌浮腫	1 (0.3)	0	0	0
1型過敏症	1 (0.3)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 49 重篤な infusion reaction 等の発現状況 (302 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	1 (0.4)	2 (0.8)
呼吸困難	1 (0.4)	0
アナフィラキシーショック	0	1 (0.4)
悪心	0	1 (0.4)
投与中止に至った infusion reaction	0	0
休薬に至った infusion reaction	0	7 (2.9)
薬疹	0	2 (0.8)
薬物過敏症	0	1 (0.4)
悪心	0	4 (1.7)
発疹	0	1 (0.4)
嘔吐	0	2 (0.8)
減量に至った infusion reaction*	—	2 (0.8)
悪心	—	1 (0.4)
嘔吐	—	2 (0.8)

— : 該当なし、* : 本薬の減量は許容されなかった。

表 50 重篤な infusion reaction の発現状況 (306 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	4 (1.2)	2 (0.6)
悪心	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)	0
呼吸不全	1 (0.3)	0
嘔吐	1 (0.3)	0
腹痛	0	1 (0.3)
投与中止に至った infusion reaction ^{*1, 2}	8 (2.5)	2 (0.6)
悪寒	2 (0.6)	1 (0.3)
薬物過敏症	2 (0.6)	1 (0.3)
休薬に至った infusion reaction ^{*1, 2}	18 (5.6)	12 (3.7)
薬物過敏症	4 (1.2)	3 (0.9)
呼吸困難	3 (0.9)	2 (0.6)
紅斑	2 (0.6)	0
そう痒症	2 (0.6)	1 (0.3)
発熱	2 (0.6)	0
発疹	2 (0.6)	2 (0.6)
減量に至った infusion reaction ^{*1, 3}	5 (1.5)	5 (1.6)
悪心	4 (1.2)	3 (0.9)

*1：いずれかの群で複数例に認められた事象を記載した、*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*3：ICC の減量に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が認められた患者の詳細は表 51 のとおりであった。302 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction は認められなかった。

表 51 本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
306	7	男性	5-FU/CDDP	悪心	3	2	16	変更なし	回復
	7	男性	なし	注入に伴う反応	2	15	2	休薬	回復
	7	男性	なし	注入に伴う反応	4	148	1	休薬	回復
	7	男性	なし	注入に伴う反応	2	169	2	投与中止	回復
	7	女性	なし	低血圧	3	21	2	休薬	回復
	6	女性	なし	発熱	3	25	7	変更なし	回復
001	5	男性	なし	発熱	2	2	6	変更なし	回復
	7	男性	なし	悪心	2	23	20	変更なし	回復
	7	男性	なし	嘔吐	2	23	20	変更なし	回復
	2	女性	なし	発熱	2	1	1	変更なし	回復
102	6	男性	なし	発熱	1	1	18	変更なし	回復
203	6	男性	なし	注入に伴う反応	3	316	1	投与中止	回復
301	6	男性	なし	背部痛	3	22	1	休薬/投与中止	回復
	6	男性	なし	薬物過敏症	2	29	1	変更なし	回復
303	5	男性	なし	呼吸困難	3	2	81	休薬	回復
309	4	男性	GEM/CDDP	発熱	1	133	2	変更なし	回復

* : 306 試験は MedDRA ver.24.0、001 試験、102 試験、203 試験、204 試験、208 試験及び 303 試験は MedDRA ver.25.1、301 試験及び 309 試験は MedDRA ver.26.0

302 試験及び 306 試験において、本薬投与による infusion reaction の軽減を目的とした薬剤の前投与は規定されていなかった。①302 試験の本薬及び②306 試験の本薬/ICC 群において infusion reaction が認め

られた患者のうち、本薬初回投与時に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド又はアセトアミノフェンが前投与された患者の割合は、それぞれ①8/44 例 (18.2%) 及び②100/110 例 (90.9%) であった。また、①302 試験の本薬及び②306 試験の本薬/ICC 群において、本薬初回投与時に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド又はアセトアミノフェンが前投与された患者のうち infusion reaction が認められた患者の割合は、それぞれ①8/40 例 (20.0%) 及び②100/280 例 (35.7%) であり、前投与がされなかつた患者のうち infusion reaction が認められた患者の割合は、それぞれ①36/215 例 (16.7%) 及び②10/44 例 (22.7%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が認められたこと等を考慮すると、本薬の投与に際して infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における前投与の設定、infusion reaction の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）

申請者は、本薬投与による消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）について、以下のように説明している。

消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における消化管障害の発現状況は表 52～表 55 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 23（1、617）及び 5（1、186）並びに 5（1、661）及び 5（1、459）であった。

表 52 消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）の発現状況^{*1}（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*2}	149 (58.4)	38 (14.9)	171 (71.3)	45 (18.8)
便秘	39 (15.3)	0	45 (18.8)	1 (0.4)
悪心	36 (14.1)	1 (0.4)	72 (30.0)	8 (3.3)
下痢	32 (12.5)	3 (1.2)	77 (32.1)	15 (6.3)
嚥下障害	28 (11.0)	16 (6.3)	20 (8.3)	7 (2.9)
嘔吐	27 (10.6)	2 (0.8)	48 (20.0)	9 (3.8)
腹痛	17 (6.7)	1 (0.4)	22 (9.2)	2 (0.8)
胃食道逆流性疾患	14 (5.5)	1 (0.4)	12 (5.0)	0
上腹部痛	9 (3.5)	1 (0.4)	16 (6.7)	2 (0.8)
口内炎	9 (3.5)	1 (0.4)	14 (5.8)	0

*1：いずれかの群で 5% 以上に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 53 消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）の発現状況^{*1}（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*2}	264 (81.5)	72 (22.2)	249 (77.6)	53 (16.5)
悪心	123 (38.0)	9 (2.8)	136 (42.4)	5 (1.6)
便秘	98 (30.2)	0	100 (31.2)	1 (0.3)
下痢	91 (28.1)	14 (4.3)	78 (24.3)	6 (1.9)
嘔吐	72 (22.2)	5 (1.5)	88 (27.4)	8 (2.5)
口内炎	63 (19.4)	13 (4.0)	48 (15.0)	7 (2.2)
嚥下障害	44 (13.6)	20 (6.2)	35 (10.9)	13 (4.0)
腹痛	25 (7.7)	0	13 (4.0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	22 (6.8)	0	15 (4.7)	0
腹部膨満	17 (5.2)	0	14 (4.4)	0

*1：いずれかの群で 5%以上に認められた事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 54 重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）	4 (1.6)	3 (1.3)
上部消化管出血	3 (1.2)	1 (0.4)
食道閉塞症	1 (0.4)	0
腸管虚血	0	1 (0.4)
食道瘻	0	1 (0.4)
重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*1}	36 (14.1)	30 (12.5)
嚥下障害	12 (4.7)	4 (1.7)
食道閉塞症	5 (2.0)	1 (0.4)
上部消化管出血	4 (1.6)	4 (1.7)
食道狭窄	3 (1.2)	0
食道瘻	2 (0.8)	1 (0.4)
食道縦隔瘻	2 (0.8)	0
嘔吐	2 (0.8)	3 (1.3)
下痢	0	8 (3.3)
胃腸障害	0	2 (0.8)
悪心	0	4 (1.7)
投与中止に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*1}	12 (4.7)	13 (5.4)
上部消化管出血	3 (1.2)	3 (1.3)
嚥下障害	2 (0.8)	0
食道瘻	2 (0.8)	0
食道閉塞症	2 (0.8)	1 (0.4)
下痢	1 (0.4)	5 (2.1)
休薬に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*1}	7 (2.7)	20 (8.3)
嚥下障害	2 (0.8)	1 (0.4)
下痢	1 (0.4)	5 (2.1)
メレナ	0	2 (0.8)
悪心	0	7 (2.9)
嘔吐	0	7 (2.9)
減量に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*1、2}	—	10 (4.2)
下痢	—	6 (2.5)
悪心	—	4 (1.7)
嘔吐	—	3 (1.3)

—：該当なし、*1：いずれかの群で複数例に認められた事象を記載した、*2：本薬の減量は許容されなかった。

表 55 重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）	3 (0.9)	1 (0.3)
胃腸出血	1 (0.3)	0
食道癭	1 (0.3)	0
上部消化管出血	1 (0.3)	1 (0.3)
重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）*1	56 (17.3)	40 (12.5)
嚥下障害	17 (5.2)	8 (2.5)
下痢	7 (2.2)	3 (0.9)
食道狭窄	7 (2.2)	2 (0.6)
嘔吐	6 (1.9)	6 (1.9)
悪心	5 (1.5)	2 (0.6)
口内炎	5 (1.5)	0
大腸炎	4 (1.2)	0
上部消化管出血	4 (1.2)	2 (0.6)
食道癭	3 (0.9)	3 (0.9)
食道閉塞症	2 (0.6)	2 (0.6)
胃潰瘍	0	2 (0.6)
小腸閉塞	0	2 (0.6)
イレウス	0	3 (0.9)
食道出血	0	3 (0.9)
投与中止に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）*1, 2	9 (2.8)	9 (2.8)
口内炎	3 (0.9)	2 (0.6)
上部消化管出血	2 (0.6)	0
休薬に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）*1, 2	53 (16.4)	42 (13.1)
嚥下障害	11 (3.4)	7 (2.2)
口内炎	10 (3.1)	5 (1.6)
下痢	8 (2.5)	9 (2.8)
悪心	5 (1.5)	10 (3.1)
嘔吐	5 (1.5)	18 (5.6)
大腸炎	4 (1.2)	0
食道閉塞症	3 (0.9)	4 (1.2)
腹痛	2 (0.6)	1 (0.3)
食道癭	2 (0.6)	3 (0.9)
食道狭窄	2 (0.6)	1 (0.3)
減量に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）*1, 3	37 (11.4)	30 (9.3)
口内炎	22 (6.8)	14 (4.4)
悪心	8 (2.5)	9 (2.8)
下痢	3 (0.9)	7 (2.2)
嘔吐	2 (0.6)	7 (2.2)

*1：いずれかの群で複数例に認められた事象を記載した、*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、

*3：ICC の減量に至った有害事象

302 試験及び 306 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が認められた患者の詳細は表 56 のとおりであった。

表 56 本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	5	男性	なし	大腸炎	2	34	21	変更なし	後遺症 あり
	6	男性	なし	嘔吐	2	10	8	変更なし	回復
	6	女性	なし	腹部膨満	2	15	12	変更なし	未回復
	6	男性	なし	食道閉塞症	3	5	3	休薬	未回復
	6	男性	なし	食道閉塞症	5	7	1	投与中止	死亡
	7	男性	なし	上部消化管出血	5	23	2	投与中止	死亡
	6	男性	PTX/L-OHP	口内炎	3	151	48	休薬	回復
	6	男性	5-FU/L-OHP	下痢	3	28	65	変更なし	回復
306	6	男性	5-FU/L-OHP	小腸炎	3	51	28	投与中止	回復
	7	男性	5-FU/CDDP	悪心	3	2	16	変更なし	回復
	7	男性	PTX/CDDP	大腸炎	2	72	6	休薬	回復
	7	男性	PTX/CDDP	下痢	3	65	13	休薬	回復
	7	男性	カペシタビン /L-OHP	大腸炎	3	102	17	休薬	回復
	6	女性	PTX/CDDP	胃腸出血	5	143	1	変更なし	死亡
	6	男性	カペシタビン /CDDP	嚥下障害	3	13	352	変更なし	未回復
	6	男性	PTX/CDDP	下痢	2	9	9	変更なし	回復
	6	男性	PTX/CDDP	消化不良	2	8	79	変更なし	回復
	7	男性	PTX/CDDP	食道瘻	5	17	52	投与中止	死亡
	6	男性	PTX/CDDP	下痢	3	5	7	変更なし	回復
	7	男性	PTX/CDDP	大腸炎	3	67	588	休薬	回復
	6	男性	PTX/CDDP	悪心	3	19	7	休薬	回復
	7	男性	PTX/CDDP	嘔吐	3	19	7	休薬	回復
	7	男性	PTX/CDDP	上部消化管出血	5	151	2	投与中止	死亡
	6	男性	5-FU/CDDP	下痢	2	10	5	変更なし	回復

*: 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害として、大腸炎、小腸炎及び重度の下痢が認められたこと、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤において既知のリスクであることを踏まえると、本薬の投与に際して大腸炎、小腸炎及び重度の下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における大腸炎、小腸炎及び重度の下痢の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。一方、消化管出血（上部消化管出血、胃腸出血を含む）は複数の重篤例が認められているものの、原疾患の影響が否定できること、悪心・嘔吐は重篤な転帰に至る可能性は高くないと考えられる事象であることから、これらの事象について、現時点で特段の注意喚起は必要ないと考える。

また、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な胃炎は認められていないことから、現時点において本薬による胃炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において胃炎は既知のリスクであることを考慮すると、胃炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）

申請者は、本薬投与による肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）について、以下のように説明している。

肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）として、MedDRA SMQ の「薬物に関連する肝障害－重症事象のみ（広域）」、「胆道障害（狭域）」及び「肝臓関連臨床検査、徵候および症状（広域）」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）の発現状況は表 57～表 60 とおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 29（1、454）及び 20（5、85）並びに 24（3、689）及び 21（4、436）であった。

表 57 肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）の発現状況^{*1}（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む） ^{*2}	87 (34.1)	17 (6.7)	53 (22.1)	8 (3.3)
AST 増加	37 (14.5)	3 (1.2)	11 (4.6)	1 (0.4)
低アルブミン血症	34 (13.3)	2 (0.8)	30 (12.5)	2 (0.8)
ALT 増加	33 (12.9)	2 (0.8)	18 (7.5)	4 (1.7)
血中 ALP 増加	17 (6.7)	2 (0.8)	5 (2.1)	0
GGT 增加	14 (5.5)	3 (1.2)	8 (3.3)	3 (1.3)
血中ビリルビン増加	9 (3.5)	2 (0.8)	6 (2.5)	1 (0.4)
高ビリルビン血症	4 (1.6)	0	0	0

*1：いずれかの群で 1% 以上に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 58 肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）の発現状況^{*1}（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む） ^{*2}	133 (41.0)	15 (4.6)	117 (36.4)	13 (4.0)
低アルブミン血症	74 (22.8)	0	60 (18.7)	0
AST 増加	52 (16.0)	7 (2.2)	37 (11.5)	4 (1.2)
ALT 増加	50 (15.4)	5 (1.5)	42 (13.1)	5 (1.6)
血中ビリルビン増加	26 (8.0)	2 (0.6)	27 (8.4)	5 (1.6)
血中 ALP 増加	19 (5.9)	1 (0.3)	15 (4.7)	2 (0.6)
GGT 増加	18 (5.6)	6 (1.9)	17 (5.3)	3 (0.9)
抱合ビリルビン増加	6 (1.9)	0	7 (2.2)	1 (0.3)
血中非抱合ビリルビン増加	5 (1.5)	0	3 (0.9)	0
肝機能異常	4 (1.2)	1 (0.3)	4 (1.2)	0
高ビリルビン血症	2 (0.6)	0	5 (1.6)	0

*1：いずれかの群で 1% 以上に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 59 重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）	0	0
重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）	2 (0.8)	0
免疫性肝炎	1 (0.4)	0
胆汁うつ滯性黄疸	1 (0.4)	0
投与中止に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）	0	1 (0.4)
低アルブミン血症	0	1 (0.4)
休薬に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）	5 (2.0)	2 (0.8)
AST 増加	3 (1.2)	1 (0.4)
ALT 増加	2 (0.8)	1 (0.4)
肝機能異常	1 (0.4)	0
免疫性肝炎	1 (0.4)	0
GGT 増加	0	1 (0.4)
減量に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）*	—	0

—：該当なし、*：本薬の減量は許容されなかった。

表 60 重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）	0	1 (0.3)
肝不全	0	1 (0.3)
重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）	8 (2.5)	2 (0.6)
ALT 増加	2 (0.6)	1 (0.3)
AST 増加	2 (0.6)	0
GGT 增加	2 (0.6)	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	0
血中 ALP 増加	1 (0.3)	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	0
肝機能異常	1 (0.3)	0
肝炎	1 (0.3)	0
肝不全	0	1 (0.3)
投与中止に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）* ^{1, 2}	3 (0.9)	1 (0.3)
GGT 増加	2 (0.6)	0
ALT 增加	1 (0.3)	1 (0.3)
AST 増加	1 (0.3)	0
免疫性肝炎	1 (0.3)	0
休薬に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）* ^{1, 2}	12 (3.7)	6 (1.9)
ALT 増加	4 (1.2)	3 (0.9)
AST 増加	4 (1.2)	5 (1.6)
GGT 增加	3 (0.9)	0
低アルブミン血症	3 (0.9)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.3)	2 (0.6)
減量に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）* ^{2, 3}	1 (0.3)	1 (0.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：いずれかの群で複数例に認められた事象を記載した、

*3：ICC の休薬に至った有害事象

302 試験及び 306 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）が認められた患者の詳細は表 61 のとおりであった。

表 61 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	6	男性	なし	免疫性肝炎	3	22	10	休薬	回復
	6	男性	PTX/CDDP	免疫性肝炎	4	57	22	投与中止	回復
	7	男性	5-FU/CDDP	肝機能異常	3	28	111	休薬	回復
	5	男性	5-FU/CDDP	肝炎	3	58	138	休薬	回復
	7	男性	PTX/CDDP	免疫性肝炎	3	174	62	休薬	回復
306			PTX/CDDP	ALT 増加	3	304	26	休薬	回復
	6	男性	PTX/CDDP	AST 増加	3	304	26	休薬	回復
			PTX/CDDP	GGT 増加	3	304	177	休薬/投与中止	未回復
	4	女性	PTX/CDDP	ALT 増加	3	197	20	投与中止	回復
			PTX/CDDP	AST 増加	4	197	20	投与中止	回復

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0

また、302 試験及び 306 試験以外の本薬を用いた臨床試験において、肝炎、肝機能異常（AST、ALT、GGT 増加を含む）を除いた本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められた患者の詳細は表 62 のとおりであった。

表 62 肝炎、AST 増加、ALT 増加及び GGT 増加を除いた本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用 化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
001	7	女性	なし	胆管炎	3	895	3	投与中止	後遺症あり
				急性胆管炎	3	841	9	休薬	回復
	6	男性	なし	腹水	3	8	4	休薬	回復
	5	女性	なし	肝損傷	3	21	13	投与中止	軽快
	204	7	女性	なし	肝不全	5	21	12	投与中止
208	5	男性	なし	肝不全	5	33	1	該当なし	死亡
	8	女性	なし	高トランスアミナーゼ血症	3	399	423	休薬/投与中止	軽快
	4	男性	なし	血中ビリルビン上昇	3	37	57	休薬	未回復
	7	男性	なし	胆道閉塞	5	15	30	休薬	死亡
				肝不全	5	15	30	休薬	死亡
301	4	男性	なし	高トランスアミナーゼ血症	4	15	11	投与中止	未回復
	5	男性	なし	黄疸	2	63	57	休薬	軽快
	4	男性	なし	血中ビリルビン上昇	4	18	82	休薬	未回復
	4	男性	なし	肝不全	3	29	23	投与中止	未回復
	303	5	男性	なし	薬物性肝障害	3	22	84	投与中止
307	4	男性	PTX/CBDCA	低アルブミン血症	3	15	96	休薬	回復
	7	男性	nab-PTX/CBDCA	肝不全	5	40	80	投与中止	死亡
	6	男性	nab-PTX/CBDCA	腹水	2	11	8	投与中止	回復
	315	5	男性	PTX/CBDCA	薬物性肝障害	3	21	30	休薬
									回復

* : 001 試験、102 試験、204 試験、208 試験及び、303 試験は MedDRA ver.25.1、301、307 試験及び 315 試験は MedDRA ver.26.0

なお、本薬を用いた臨床試験において、潜在的な Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害は、17 例に認められたものの、これらの潜在的な Hy's law に該当する患者プロファイルを検討した結果、肝細胞癌、

B型肝炎、肝硬変等の肝機能障害の原因となり得る他の要因が認められており、Hy's law の薬剤性肝障害の基準を満たす患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験及び 306 試験において、本薬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複数例に認められたこと、また、302 試験及び 306 試験以外の本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った肝不全が複数例認められていることから、本薬の投与に際して肝機能障害、肝炎及び肝不全の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害、肝炎及び肝不全の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎は認められていないことから、現時点において本薬による硬化性胆管炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において硬化性胆管炎は既知のリスクであることを考慮すると、硬化性胆管炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）

申請者は、本薬投与による心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）について、以下のように説明している。

心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）の発現状況は表 63～表 66 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及び プラセボ/ICC 群における心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 39（4、490）及び 28（1、162）並びに 42（1、609）及び 31（1、253）であった。

表 63 心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）の発現状況^{*1}（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む） ^{*2}	28 (11.0)	7 (2.7)	22 (9.2)	4 (1.7)
洞性頻脈	5 (2.0)	1 (0.4)	5 (2.1)	0
上室性頻脈	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	0
心囊液貯留	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
心房細動	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0
右脚ブロック	2 (0.8)	0	0	0
心不全	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0
動悸	2 (0.8)	0	3 (1.3)	0

*1：いずれかの群で複数例に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 64 心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）の発現状況*1（306試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*2	37 (11.4)	3 (0.9)	31 (9.7)	4 (1.2)
心房細動	8 (2.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
心不快感	6 (1.9)	0	4 (1.2)	0
動悸	4 (1.2)	0	6 (1.9)	0
洞性頻脈	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0
上室性頻脈	4 (1.2)	0	7 (2.2)	0
心筋炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
洞性不整脈	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
洞性徐脈	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
上室性期外収縮	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0
心室性不整脈	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)

*1：いずれかの群で複数例に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 65 重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）等の発現状況（302試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）	1 (0.4)	1 (0.4)
心肺停止	1 (0.4)	0
心停止	0	1 (0.4)
重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）	5 (2.0)	3 (1.3)
自己免疫性心筋炎	1 (0.4)	0
心肺停止	1 (0.4)	0
免疫性心筋炎	1 (0.4)	0
心囊液貯留	1 (0.4)	0
上室性頻脈	1 (0.4)	0
急性左室不全	0	1 (0.4)
心停止	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)
投与中止に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）	2 (0.8)	5 (2.1)
自己免疫性心筋炎	1 (0.4)	0
心肺停止	1 (0.4)	0
急性左室不全	0	1 (0.4)
心房粗動	0	1 (0.4)
房室ブロック	0	1 (0.4)
心停止	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	1 (0.4)
動悸	0	1 (0.4)
休薬に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）	4 (1.6)	3 (1.3)
心房細動	1 (0.4)	1 (0.4)
自己免疫性心筋炎	1 (0.4)	0
心囊液貯留	1 (0.4)	0
上室性頻脈	1 (0.4)	0
動悸	0	1 (0.4)
上室性期外収縮	0	1 (0.4)
減量に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*	—	0

—：該当なし、*：本薬の減量は許容されなかった。

表 66 重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋炎	1 (0.3)	0
心不全	0	1 (0.3)
重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）	2 (0.6)	3 (0.9)
心房細動	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋炎	1 (0.3)	0
心房粗動	0	1 (0.3)
心不全	0	1 (0.3)
プリンツメタル狭心症	0	1 (0.3)
投与中止に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*1	1 (0.3)	2 (0.6)
心筋炎	1 (0.3)	0
動悸	0	2 (0.6)
休薬に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*1	5 (1.5)	7 (2.2)
心不快感	2 (0.6)	0
心房細動	1 (0.3)	0
心不全	1 (0.3)	0
動悸	1 (0.3)	5 (1.6)
上室性頻脈	1 (0.3)	0
上室性不整脈	0	1 (0.3)
プリンツメタル狭心症	0	1 (0.3)
洞性徐脈	0	1 (0.3)
減量に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*2	1 (0.3)	1 (0.3)
上室性頻脈	1 (0.3)	0
上室性不整脈	0	1 (0.3)
洞性徐脈	0	1 (0.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ICC の減量に至った有害事象

また、302 試験及び 306 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）が認められた患者の詳細は表 67 のとおりであった。

表 67 本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	61	男性	なし	心嚢液貯留	3	390	7	変更なし	軽快
	51	男性	なし	免疫性心筋炎	3	22	24	該当なし	未回復
	51	男性	なし	自己免疫性心筋炎	2	77	141	投与中止	回復
	51	男性	なし	上室性頻脈	2	18	46	休薬	未回復
306	61	男性	5-FU/L-OHP	心筋炎	5	124	8	投与中止	死亡

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0

また、302 試験及び 306 試験以外の本薬を用いた臨床試験において、心筋炎を除いた本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害が認められた患者の詳細は表 68 のとおりであった。

表 68 心筋炎を除いた本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
102	61	男性	なし	心房細動	2	49	14	休薬	回復
208	21	女性	なし	動悸	2	36	10	変更なし	回復
301	71	男性	なし	心膜炎	1	29	23	休薬	回復
303	71	男性	なし	心嚢液貯留	3	33	24	投与中止	未回復
304	51	女性	CBDCA/PEM	右室不全	3	112	129	変更なし	軽快
309	71	男性	GEM/CDDP	心室性不整脈	3	83	8	変更なし	回復
312	61	女性	CBDCA/ETP	動悸	3	47	70	休薬	回復
	61	男性	CBDCA/ETP	急性心不全	5	18	3	投与中止	死亡

* : 102 試験、208 試験、303 試験は MedDRA ver.25.1、301 試験、304 試験、309 試験、312 試験は MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験及び 306 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害として、心筋炎が複数例に認められていること、302 試験及び 306 試験以外の本薬の臨床試験において、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において既知のリスクである心膜炎が認められていることから、本薬の投与に際して心筋炎及び心膜炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における心筋炎及び心膜炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における皮膚障害の発現状況は表 69～表 72 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及び プラセボ/ICC 群における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 22（1、326）及び 16（1、162）並びに 20（1、590）及び 18（1、550）であった。

表 69 皮膚障害の発現状況*1 (302 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*2	59 (23.1)	1 (0.4)	67 (27.9)	0
そう痒症	23 (9.0)	0	11 (4.6)	0
発疹	21 (8.2)	0	10 (4.2)	0
皮膚乾燥	5 (2.0)	0	7 (2.9)	0
多汗症	3 (1.2)	0	0	0

*1 : いずれかの群で 1% 以上に発現した事象を記載した、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 70 皮膚障害の発現状況^{*1} (306 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害 ^{*2}	149 (46.0)	17 (5.2)	114 (35.5)	4 (1.2)
脱毛症	60 (18.5)	0	63 (19.6)	0
そう痒症	43 (13.3)	1 (0.3)	21 (6.5)	0
発疹	37 (11.4)	7 (2.2)	23 (7.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (4.0)	3 (0.9)	13 (4.0)	3 (0.9)
皮膚乾燥	10 (3.1)	1 (0.3)	7 (2.2)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (2.2)	1 (0.3)	0	0
薬疹	4 (1.2)	2 (0.6)	0	0

*1：いずれかの群で 1% 以上に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 71 重篤な皮膚障害等の発現状況 (302 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った皮膚障害	0	0
重篤な皮膚障害	0	0
投与中止に至った皮膚障害	0	1 (0.4)
薬疹	0	1 (0.4)
休薬に至った皮膚障害	1 (0.4)	5 (2.1)
乾癬	1 (0.4)	0
薬疹	0	2 (0.8)
紅斑	0	1 (0.4)
多形紅斑	0	1 (0.4)
発疹	0	1 (0.4)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.4)
減量に至った皮膚障害*	—	0

—：該当なし、*：本薬の減量は許容されなかった。

表 72 重篤な皮膚障害等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った皮膚障害	0	0
重篤な皮膚障害	4 (1.2)	0
薬疹	1 (0.3)	0
湿疹	1 (0.3)	0
紅斑	1 (0.3)	0
発疹	1 (0.3)	0
投与中止に至った皮膚障害 ¹	6 (1.9)	3 (0.9)
脱毛症	1 (0.3)	0
紅斑	1 (0.3)	0
免疫性皮膚炎	1 (0.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	3 (0.9)
そう痒症	1 (0.3)	0
発疹	1 (0.3)	0
休薬に至った皮膚障害 ^{1, 2}	20 (6.2)	8 (2.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (2.2)	4 (1.2)
発疹	7 (2.2)	2 (0.6)
紅斑	3 (0.9)	0
そう痒症	2 (0.6)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.6)	0
減量に至った皮膚障害 ^{2, 3}	7 (2.2)	3 (0.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	6 (1.9)	2 (0.6)

*1：いざれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：個別事象はいざれかの群で複数例に発現した事象、*3：ICC の減量に至った有害事象

302 試験及び 306 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められた患者の詳細は表 73 のとおりであった。

表 73 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
306	6	女性	5-FU/CDDP	薬疹	3	20	48	該当なし	回復
	6	女性	PTX/CDDP	発疹	3	11	38	休薬	回復
	5	男性	PTX/CDDP	紅斑	3	9	34	休薬/投与中止	回復
	6	女性	PTX/CDDP	湿疹	2	217	170	休薬	回復

* : MedDRA ver.24.0

また、302 試験及び 306 試験以外の本薬を用いた臨床試験の使用経験において、薬疹、発疹、紅斑及び湿疹を除いた本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められた患者の詳細は表 74 薬疹、発疹、紅斑及び湿疹を除いた本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現した患者一覧のとおりであった。

表 74 薬疹、発疹、紅斑及び湿疹を除いた本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
001	8	男性	なし	皮膚炎	3	133	21	休薬	回復
203	6	女性	なし	結節性紅斑	3	11	9	休薬	回復
204	6	男性	なし	アレルギー性皮膚炎	2	182	205	休薬	回復
301	6	男性	なし	SJS	4	203	37	該当なし	回復
	6	女性	なし	免疫性皮膚炎	3	119	1519	休薬	未回復
307	6	男性	PTX/CBDCA	紅斑性皮疹	3	31	93	休薬	回復
312	6	男性	CBDCA/ETP	乾癬	3	311	724	休薬/投与中止	軽快
	6	女性	CBDCA/ETP	免疫性皮膚炎	3	118	13	休薬	回復

* : 001 試験、203 試験及び 204 試験は MedDRA ver.25.1、301 試験、307 試験及び 312 試験は MedDRA ver.26.0

加えて、海外製造販売後の投与経験において、薬疹、発疹、紅斑及び湿疹を除いた本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が 47 例に報告され、内訳は、そう痒症 21 例、TEN、水疱、多汗症、そう痒性皮疹、皮膚変色及び皮膚剥脱各 2 例、脱毛症、水疱破裂、皮膚エリテマトーデス、アレルギー性皮膚炎、皮膚筋炎、多形紅斑、免疫性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、乾癬、皮膚浮腫、皮膚潰瘍、SJS 及び蕁麻疹各 1 例であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められたこと、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において重度の皮膚障害は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して重度の皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における重度の皮膚障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）

申請者は、本薬投与による筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）について、以下のように説明している。

筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）として、MedDRA SOC の「筋骨格系および結合組織障害」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）の発現状況は表 75～表 78 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 33（1、547）及び 7（1、218）並びに 25（1、577）及び 19（1、624）であった。

表 75 筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）の発現状況^{*1}（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む） ^{*2}	66 (25.9)	5 (2.0)	61 (25.4)	4 (1.7)
背部痛	26 (10.2)	0	18 (7.5)	1 (0.4)
筋骨格痛	13 (5.1)	1 (0.4)	7 (2.9)	1 (0.4)
関節痛	10 (3.9)	1 (0.4)	13 (5.4)	0
筋肉痛	6 (2.4)	0	14 (5.8)	0
筋骨格系胸痛	4 (1.6)	0	3 (1.3)	0
頸部痛	4 (1.6)	0	4 (1.7)	0
免疫性筋炎	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0
四肢痛	3 (1.2)	0	4 (1.7)	0

*1：いずれかの群で 1% 以上に認められた事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 76 筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）の発現状況^{*1}（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む） ^{*2}	107 (33.0)	6 (1.9)	105 (32.7)	6 (1.9)
関節痛	28 (8.6)	1 (0.3)	32 (10.0)	0
筋肉痛	28 (8.6)	3 (0.9)	22 (6.9)	0
四肢痛	25 (7.7)	0	31 (9.7)	3 (0.9)
背部痛	21 (6.5)	1 (0.3)	20 (6.2)	2 (0.6)
筋力低下	10 (3.1)	0	6 (1.9)	1 (0.3)
骨痛	4 (1.2)	0	5 (1.6)	0
頸部痛	4 (1.2)	1 (0.3)	6 (1.9)	1 (0.3)
筋痙攣	3 (0.9)	0	5 (1.6)	0

*1：いずれかの群で 1% 以上に認められた事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 77 重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）	1 (0.4)	0
筋力低下	1 (0.4)	0
重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）	6 (2.4)	2 (0.8)
免疫性筋炎	2 (0.8)	0
背部痛	1 (0.4)	1 (0.4)
骨痛	1 (0.4)	0
筋力低下	1 (0.4)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.4)	0
病的骨折	0	1 (0.4)
投与中止に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）	4 (1.6)	1 (0.4)
免疫性筋炎	2 (0.8)	0
関節痛	1 (0.4)	0
背部痛	1 (0.4)	0
筋痙攣	0	1 (0.4)
休薬に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）	7 (2.7)	2 (0.8)
関節痛	2 (0.8)	1 (0.4)
免疫性筋炎	2 (0.8)	0
背部痛	1 (0.4)	0
骨痛	1 (0.4)	0
筋炎	1 (0.4)	0
筋肉痛	0	1 (0.4)
減量に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*	—	0

—：該当なし、*：本薬の減量は許容されなかった。

表 78 重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）	0	0
重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）	4 (1.2)	2 (0.6)
免疫性関節炎	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	0
病的骨折	1 (0.3)	0
滑膜炎	1 (0.3)	0
四肢痛	0	2 (0.6)
投与中止に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*1	4 (1.2)	3 (0.9)
関節炎	1 (0.3)	0
筋力低下	1 (0.3)	1 (0.3)
筋肉痛	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	0
四肢痛	1 (0.3)	2 (0.6)
休薬に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*1	8 (2.5)	7 (2.2)
関節痛	2 (0.6)	0
四肢痛	2 (0.6)	2 (0.6)
関節炎	1 (0.3)	0
免疫性関節炎	1 (0.3)	0
筋肉痛	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	0
骨粗鬆症	1 (0.3)	0
頸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
背部痛	0	2 (0.6)
筋力低下	0	1 (0.3)
筋骨格痛	0	1 (0.3)
減量に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*2	5 (1.5)	6 (1.9)
筋肉痛	3 (0.9)	0
四肢痛	2 (0.6)	1 (0.3)
関節痛	0	1 (0.3)
背部痛	0	1 (0.3)
骨痛	0	1 (0.3)
筋力低下	0	1 (0.3)
頸痛	0	1 (0.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ICC の減量に至った有害事象

302 試験、306 試験及び海外の製造販売後の使用経験においてにおいて、本薬との因果関係が否定できない重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）が認められた患者の詳細は表 79 のとおりであった。

表 79 本薬との因果関係が否定できない
重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
302	5	男性	なし	免疫性筋炎	2	31	40	休薬	軽快
				免疫性筋炎	3	31	1	休薬	軽快
				免疫性筋炎	1	70	68	投与中止	未回復
306	6	男性	なし	免疫性筋炎	3	41	51	投与中止	回復
				筋炎	2	323	45	休薬/投与中止	回復
海外製造 販売後	7	男性	5-FU/CDDP	免疫性関節炎	2	71	164	休薬	回復
海外製造 販売後	8	女性	不明	重症筋無力症	5	不明	不明	不明	死亡

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な結合組織障害として、筋炎が複数例に認められたこと、海外の製造販売後の使用経験において、本薬と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、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において重症筋無力症は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して筋炎及び重症筋無力症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における筋炎及び重症筋無力症の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症は認められていないことから、現時点において本薬による横紋筋融解症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において横紋筋融解症は既知のリスクであることを考慮すると、横紋筋融解症について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）

申請者は、本薬投与による内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）について、以下のように説明している。

内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）として、MedDRA SMQ の「甲状腺機能障害（狭域）」、MedDRA HLT の「副腎障害」及び「視床下部および下垂体障害」並びに MedDRA PT の「甲状腺障害」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の発現状況は表 80～表 83 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 64（9、502）及び 77.5（64、91）並びに 126（22、669）及び 87（39、273）であった。

表 80 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*	38 (14.9)	1 (0.4)	2 (0.8)	0
甲状腺機能低下症	29 (11.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
甲状腺機能亢進症	8 (3.1)	0	1 (0.4)	0
副腎機能不全	2 (0.8)	0	0	0
下垂体機能低下症	1 (0.4)	0	0	0
続発性性腺機能低下	1 (0.4)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 81 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*	50 (15.4)	5 (1.5)	16 (5.0)	0
甲状腺機能低下症	33 (10.2)	0	14 (4.4)	0
甲状腺機能亢進症	9 (2.8)	0	2 (0.6)	0
副腎機能不全	5 (1.5)	3 (0.9)	0	0
下垂体機能低下症	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
甲状腺障害	2 (0.6)	0	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.3)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 82 重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）	0	0
重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）	1 (0.4)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.4)	0
投与中止に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）	0	0
休薬に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）	5 (2.0)	0
甲状腺機能低下症	2 (0.8)	0
副腎機能不全	1 (0.4)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0
続発性性腺機能低下	1 (0.4)	0
減量に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*	—	0

- : 該当なし、* : 本薬の減量は許容されなかった。

表 83 重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）	0	0
重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）	5 (1.5)	0
副腎機能不全	3 (0.9)	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	0
下垂体機能低下症	1 (0.3)	0
投与中止に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*1	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0
休薬に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*1	12 (3.7)	1 (0.3)
副腎機能不全	3 (0.9)	0
甲状腺機能低下症	3 (0.9)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	2 (0.6)	0
下垂体機能低下症	2 (0.6)	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	1 (0.3)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.3)	0
減量に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ICC の減量に至った有害事象

302 試験及び 306 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）が認められた患者の詳細は表 84 のとおりであった。

表 84 本薬との因果関係が否定できない
重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	6	男性	なし	甲状腺機能低下症	4	490	44	該当なし	回復
	6	男性	5-FU/CDDP	下垂体機能低下症	3	215	5	該当なし	回復
	5	女性	5-FU/CDDP	副腎皮質刺激ホルモン欠損症	3	173	22	休薬	回復
306	6	男性	5-FU/CDDP	副腎機能不全	3	420	309	変更なし	軽快
	7	男性	カペシタビン/L-OHP	副腎機能不全	3	203	21	休薬	回復
	6	女性	PTX/CDDP	副腎機能不全	3	415	158	休薬	軽快

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）が認められること、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤において内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.11 1型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）

申請者は、本薬投与による 1型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）について、以下のように説明している。

302 試験及び 306 試験における 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）³⁰⁾ の発現状況は表 85～表 88 のとおりであった。302 試験の本薬群及び 306 試験の本薬/ICC 群における 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 227（33、421）及び 25.5（9、42）であった。

302 試験の ICC 群及び 306 試験のプラセボ/ICC 群において、1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）は認められなかった。

表 85 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群		ICC 群	
	255 例	240 例	全 Grade	Grade 3 以上
1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）*	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
1 型糖尿病	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 86 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群		プラセボ/ICC 群	
	324 例	321 例	全 Grade	Grade 3 以上
1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）*	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
コントロール不良の糖尿病	2 (0.6)	0	0	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 87 重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）	0	0
重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）	2 (0.8)	0
1 型糖尿病	2 (0.8)	0
投与中止に至った 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）	1 (0.4)	0
1 型糖尿病	1 (0.4)	0
休薬に至った 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）	1 (0.4)	0
1 型糖尿病	1 (0.4)	0
減量に至った 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）*	—	0

— : 該当なし、* : 本薬の減量は許容されなかった。

³⁰⁾ MedDRA PT の「1 型糖尿病」、「コントロール不良の糖尿病」、「劇症 1 型糖尿病」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性眼病変」、「糖尿病性血管障害」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」及び「糖尿病性腎症」に該当する事象を集計した。

表 88 重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬 /ICC 群	プラセボ /ICC 群
	324 例	321 例
死亡に至った 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）	0	0
重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）	1 (0.3)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0
投与中止に至った 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）*1	0	0
休薬に至った 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）*1	1 (0.3)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.3)	0
減量に至った 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ICC の減量に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）が認められた患者の詳細は表 89 のとおりであった。

表 89 本薬との因果関係が否定できない
重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	6	男性	なし	1 型糖尿病	3	33	352	変更なし	未回復
	6	男性	なし	1 型糖尿病	3	422	243	投与中止	軽快
306	6	男性	カペシタビン /L-OHP	糖尿病性ケトアシドーシス	4	42	15	休薬	後遺症 あり
	6	女性	なし	糖尿病性ケトアシドーシス	3	43	2	変更なし	回復
001	7	女性	なし	1 型糖尿病	3	29	194	変更なし	未回復
	7	女性	なし	糖尿病性ケトアシドーシス	4	310	2	投与中止	後遺症 あり
307	7	男性	nab- PTX/CBDCA	1 型糖尿病	4	334	256	休薬	軽快
	6	男性	CBDCA/ETP	1 型糖尿病	3	128	779	変更なし	未回復
312	6	男性	CBDCA/ETP	1 型糖尿病	3	180	1,151	休薬	未回復

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0、001 試験は MedDRA ver.25.1、307 試験及び 312 試験は MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬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、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において 1 型糖尿病は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して 1 型糖尿病の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における 1 型糖尿病の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.12 脾炎（脾酵素増加を含む）

申請者は、本薬投与による脾炎（脾酵素増加を含む）について、以下のように説明している。

脾炎（脾酵素増加を含む）として、MedDRA HLT の「急性および慢性脾炎」及び MedDRA PT の「脾酵素増加」に該当する事象を集計した。

306 試験における膵炎（膵酵素増加を含む）の発現状況は表 90 及び表 91 のとおりであった。306 試験の本薬/ICC 群における膵炎（膵酵素増加を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、40（31、85）であった。

302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験のプラセボ/ICC 群において、膵炎（膵酵素増加を含む）は認められなかった。

表 90 膵炎（膵酵素増加を含む）の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎（膵酵素増加を含む）*	5 (1.5)	0	0	0
膵炎	5 (1.5)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 91 重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った膵炎（膵酵素増加を含む）	0	0
重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）	0	0
投与中止に至った膵炎（膵酵素増加を含む）*1	0	0
休薬に至った膵炎（膵酵素増加を含む）*1	1 (0.3)	0
膵炎	1 (0.3)	0
減量に至った膵炎（膵酵素増加を含む）*2	0	0

*1 : いざれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2 : ICC の減量に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）が認められた患者の詳細は表 92 のとおりであった。

表 92 本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎（膵酵素増加を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
001	7	女性	なし	自己免疫性膵炎	3	310	20	投与中止	後遺症あり
204	5	男性	なし	膵炎	3	318	56	休薬	回復
208	4	男性	なし	急性膵炎	3	169	11	休薬	回復
303	6	男性	なし	急性膵炎	3	197	25	該当なし	回復
303	6	男性	なし	膵炎	3	276	42	休薬	回復

* : MedDRA ver.25.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎が認められしたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において膵炎は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して膵炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.13 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA HLT の「腎症」及び「腎障害（腎症を除く）」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における腎機能障害の発現状況は表 93～表 96 のとおりであった。302 試験の本薬群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における腎機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 419（41、525）並びに 72.5（2、590）及び 85（7、611）であった。

302 試験の ICC 群において腎機能障害は認められなかった。

表 93 腎機能障害の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数（%）			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	3 (1.2)	0	0	0
腎機能障害	3 (1.2)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 94 腎機能障害の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数（%）			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	20 (6.2)	5 (1.5)	24 (7.5)	3 (0.9)
急性腎障害	9 (2.8)	3 (0.9)	8 (2.5)	2 (0.6)
腎機能障害	6 (1.9)	2 (0.6)	8 (2.5)	0
腎損傷	3 (0.9)	0	0	0
乏尿	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 95 重篤な腎機能障害等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数（%）	
	本薬群 255 例	
	ICC 群 240 例	
死亡に至った腎機能障害	0	0
重篤な腎機能障害	0	0
投与中止に至った腎機能障害	0	0
休薬に至った腎機能障害	0	0
減量に至った腎機能障害*	—	0

— : 該当なし、* : 本薬の減量は許容されなかった。

表 96 重篤な腎機能障害等の発現状況 (306 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った腎機能障害	0	0
重篤な腎機能障害	9 (2.8)	1 (0.3)
急性腎障害	6 (1.9)	0
腎機能障害	2 (0.6)	0
腎損傷	1 (0.3)	0
腎尿細管機能障害	0	1 (0.3)
投与中止に至った腎機能障害 ¹	6 (1.9)	6 (1.9)
急性腎障害	3 (0.9)	0
腎損傷	2 (0.6)	0
腎機能障害	1 (0.3)	3 (0.9)
慢性腎臓病	0	2 (0.6)
腎尿細管機能障害	0	1 (0.3)
休薬に至った腎機能障害 ¹	8 (2.5)	12 (3.7)
急性腎障害	3 (0.9)	5 (1.6)
腎機能障害	3 (0.9)	3 (0.9)
腎損傷	2 (0.6)	0
慢性腎臓病	0	4 (1.2)
減量に至った腎機能障害 ²	5 (1.5)	8 (2.5)
急性腎障害	2 (0.6)	1 (0.3)
腎機能障害	2 (0.6)	5 (1.6)
腎損傷	1 (0.3)	0
慢性腎臓病	0	2 (0.6)

*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2: ICC の減量に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験を含む本薬の臨床試験において、本薬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患者の詳細は表 97 のとおりであった。

表 97 本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT [*]	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
306	61	男性	PTX/CDDP	腎機能障害	4	8	95	休薬	不明
	61	男性	5-FU/CDDP	急性腎障害	3	172	122	変更なし	回復
	61	男性	カペシタビン /CDDP	急性腎障害	3	590	245	休薬	軽快
203	51	男性	なし	巢状分節性糸球体硬 化症	3	64	62	投与中止	軽快
204	61	女性	なし	腎不全	3	43	28	投与中止	回復
	51	男性	なし	腎損傷	2	43	29	休薬	不明
301	61	男性	なし	急性腎障害	3	50	11	休薬/投 与中止	回復
303	71	女性	なし	腎不全	4	24	28	投与中止	後遺症 あり
304	61	男性	CBDCA/PEM	膜性糸球体腎炎	3	273	997	休薬	未回復
	61	男性	CDDP/PEM	急性腎障害	3	8	737	投与中止	未回復
	61	男性	CBDCA/PEM	尿細管間質性腎炎	3	483	1,003	休薬	軽快
	61	男性	CBDCA/PEM	急性腎障害	4	988	14	該当なし	回復

* : 306 試験は MedDRA ver.24.0、203 試験、204 試験及び 303 試験は MedDRA ver.25.1、301 試験及び 304 試験は MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）が認められたこと、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤において腎機能障害（尿細管

間質性腎炎、糸球体腎炎等) は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.14 中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）

申請者は、本薬投与による中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）について、以下のように説明している。

中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）として、MedDRA HLGT の「末梢性ニューロパチー」を除く MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）の発現状況は表 98～表 101 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 36（5、541）及び 23（1、225）並びに 48（1、406）及び 48（1、613）であった。

表 98 中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）の発現状況^{*1}（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む） ^{*2}	30 (11.8)	6 (2.4)	45 (18.8)	7 (2.9)
浮動性めまい	11 (4.3)	0	19 (7.9)	2 (0.8)
頭痛	6 (2.4)	0	6 (2.5)	0
味覚不全	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0
錯感覚	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0
失神	3 (1.2)	3 (1.2)	3 (1.3)	2 (0.8)
神経痛	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
睡眠の質低下	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
感覺鈍麻	1 (0.4)	0	4 (1.7)	0

*1：いずれかの群で複数例に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 99 中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）の発現状況^{*1}（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*	117 (36.1)	11 (3.4)	105 (32.7)	9 (2.8)
感覚鈍麻	34 (10.5)	1 (0.3)	40 (12.5)	1 (0.3)
神経毒性	16 (4.9)	1 (0.3)	11 (3.4)	1 (0.3)
頭痛	15 (4.6)	0	15 (4.7)	0
錯覚	15 (4.6)	2 (0.6)	8 (2.5)	1 (0.3)
浮動性めまい	14 (4.3)	0	17 (5.3)	1 (0.3)
味覚不全	12 (3.7)	0	11 (3.4)	0
味覚障害	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0
神経痛	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0
無感覚	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
脳損傷	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
意識レベルの低下	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
嗜眠	2 (0.6)	0	0	0
失神寸前の状態	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0
傾眠	2 (0.6)	0	0	0
失神	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.9)
第 6 脳神経障害	2 (0.6)	0	3 (0.9)	0

*1：いずれかの群で複数例に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 100 重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
	全 Grade	Grade 3 以上
死亡に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）	1 (0.4)	1 (0.4)
意識レベルの低下	1 (0.4)	1 (0.4)
重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）	3 (1.2)	5 (2.1)
意識変容状態	1 (0.4)	0
運動失調	1 (0.4)	0
意識レベルの低下	1 (0.4)	1 (0.4)
脳浮腫	0	1 (0.4)
脳梗塞	0	1 (0.4)
脊髄圧迫	0	1 (0.4)
失神	0	1 (0.4)
投与中止に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）	0	2 (0.8)
脳梗塞	0	1 (0.4)
感覚鈍麻	0	1 (0.4)
休薬に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）	1 (0.4)	5 (2.1)
失神	1 (0.4)	2 (0.8)
浮動性めまい	0	3 (1.3)
頭痛	0	1 (0.4)
減量に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*	—	0

—：該当なし、*：本薬の減量は許容されなかった。

表 101 重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）	2 (0.6)	0
脳損傷	1 (0.3)	0
意識レベルの低下	1 (0.3)	0
重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）	6 (1.9)	7 (2.2)
脳損傷	1 (0.3)	0
意識レベルの低下	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0
悪性脊髄圧迫	1 (0.3)	0
失神	1 (0.3)	0
振戦	1 (0.3)	0
脳浮腫	0	1 (0.3)
脳梗塞	0	1 (0.3)
脳血管発作	0	1 (0.3)
浮動性めまい	0	1 (0.3)
頭蓋内出血	0	1 (0.3)
失神寸前の状態	0	2 (0.6)
投与中止に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*1	15 (4.6)	12 (3.7)
感覚鈍麻	6 (1.9)	7 (2.2)
神経毒性	5 (1.5)	3 (0.9)
錯覚	3 (0.9)	2 (0.6)
意識レベルの低下	1 (0.3)	0
休薬に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*1	11 (3.4)	5 (1.6)
感覚鈍麻	4 (1.2)	4 (1.2)
錯覚	4 (1.2)	0
神経痛	1 (0.3)	0
神経毒性	1 (0.3)	0
振戦	1 (0.3)	0
脳梗塞	0	1 (0.3)
減量に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*2	9 (2.8)	12 (3.7)
感覚鈍麻	4 (1.2)	5 (1.6)
神経毒性	4 (1.2)	5 (1.6)
錯覚	1 (0.3)	1 (0.3)
無感覚	0	1 (0.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ICC の減量に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）が認められた患者の詳細は表 102 のとおりであった。

表 102 本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	6	女性	なし	運動失調	3	134	17	変更なし	回復
	6	男性	なし	意識変容状態	3	72	36	変更なし	未回復
306	6	男性	PTX/CDDP	振戦	3	21	201	休薬	後遺症 あり
102	6	男性	なし	脳浮腫	4	20	6	休薬	死亡
				脳浮腫	5	25	1	投与中止	死亡
204	5	男性	なし	対麻痺	3	131	17	休薬	未回復
301	6	男性	なし	低酸素性虚血性脳症	3	1,545	8	変更なし	回復
303	7	男性	なし	視覚路障害	3	27	7	変更なし	回復
304	5	女性	CBDCA/PEM	神経痛	2	234	539	休薬	未回復
307	5	男性	PTX/CBDCA	免疫性脳炎	3	144	17	投与中止	回復
	6	男性	PTX/CBDCA	水頭症	5	72	14	投与中止	死亡
312	6	男性	CBDCA/ETP	二次性小脳変性症	3	212	695	投与中止	軽快
	6	男性	CDDP/ETP	意識レベルの低下	5	22	24	変更なし	死亡
315	6	男性	PTX/CBDCA	浮動性めまい	2	277	9	休薬	回復

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0、102 試験、204 試験及び 303 試験は MedDRA ver.25.1、301 試験、304 試験、307 試験、312 試験及び 315 試験は MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害として脳炎が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において脳炎は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して脳炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脳炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な髄膜炎及び脊髄炎は認められていないことから、現時点において本薬による髄膜炎及び脊髄炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において髄膜炎及び脊髄炎は既知のリスクであることを考慮すると、髄膜炎及び脊髄炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.15 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）

申請者は、本薬投与による末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）について、以下のように説明している。

末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）として、MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（広域）」及び「ギラン・バレー症候群（広域）」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況は表 103～表 106 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 28（2、532）及び 16（1、295）並びに 29（1、671）及び 27（1、428）であった。

表 103 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況^{*1}（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） ^{*2}	58 (22.7)	21 (8.2)	78 (32.5)	15 (6.3)
嚥下障害	28 (11.0)	16 (6.3)	20 (8.3)	7 (2.9)
無力症	26 (10.2)	2 (0.8)	35 (14.6)	5 (2.1)
錯覚	3 (1.2)	0	2 (0.8)	0
筋力低下	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
神経痛	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0
末梢性感覺ニューロパシー	2 (0.8)	0	23 (9.6)	2 (0.8)
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
感覺鈍麻	1 (0.4)	0	4 (1.7)	0

*1：いずれかの群で複数例に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 104 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況^{*1}（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） ^{*2}	187 (57.7)	40 (12.3)	169 (52.6)	28 (8.7)
末梢性感覺ニューロパシー	75 (23.1)	10 (3.1)	62 (19.3)	7 (2.2)
嚥下障害	44 (13.6)	20 (6.2)	35 (10.9)	13 (4.0)
無力症	43 (13.3)	7 (2.2)	45 (14.0)	3 (0.9)
感覺鈍麻	34 (10.5)	1 (0.3)	40 (12.5)	1 (0.3)
神経毒性	16 (4.9)	1 (0.3)	11 (3.4)	1 (0.3)
錯覚	15 (4.6)	2 (0.6)	8 (2.5)	1 (0.3)
筋力低下	10 (3.1)	0	6 (1.9)	1 (0.3)
神経痛	3 (0.9)	0	1 (0.3)	0
呼吸不全	3 (0.9)	3 (0.9)	4 (1.2)	4 (1.2)
歩行障害	2 (0.6)	0	0	0
末梢性運動ニューロパシー	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
末梢性ニューロパシー	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0

*1：いずれかの群で複数例に発現した事象を記載した、*2：集計対象とされた事象の合計

表 105 重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	2 (0.8)	1 (0.4)
筋力低下	1 (0.4)	0
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)
重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	15 (5.9)	6 (2.5)
嚥下障害	12 (4.7)	4 (1.7)
運動失調	1 (0.4)	0
筋力低下	1 (0.4)	0
呼吸不全	1 (0.4)	1 (0.4)
無力症	0	1 (0.4)
投与中止に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	3 (1.2)	6 (2.5)
嚥下障害	2 (0.8)	0
無力症	1 (0.4)	4 (1.7)
感覺鈍麻	0	1 (0.4)
末梢性感覺ニューロパチー	0	1 (0.4)
休薬に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	4 (1.6)	9 (3.8)
無力症	2 (0.8)	6 (2.5)
嚥下障害	2 (0.8)	1 (0.4)
末梢性感覺ニューロパチー	0	2 (0.8)
減量に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*	—	8 (3.3)
無力症	—	4 (1.7)
末梢性感覺ニューロパチー	—	4 (1.7)

－：該当なし、*：本薬の減量は許容されなかった。

表 106 重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	2 (0.6)	4 (1.2)
呼吸不全	2 (0.6)	4 (1.2)
重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	23 (7.1)	13 (4.0)
嚥下障害	17 (5.2)	8 (2.5)
呼吸不全	3 (0.9)	4 (1.2)
無力症	2 (0.6)	1 (0.3)
末梢性感覺ニューロパチー	1 (0.3)	0
投与中止に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*1	41 (12.7)	22 (6.9)
末梢性感覺ニューロパチー	23 (7.1)	8 (2.5)
感覺鈍麻	6 (1.9)	7 (2.2)
神経毒性	5 (1.5)	3 (0.9)
無力症	3 (0.9)	0
錯覚	3 (0.9)	2 (0.6)
筋力低下	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性感覺運動ニューロパチー	1 (0.3)	0
嚥下障害	0	1 (0.3)
休薬に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*1, 2	38 (11.7)	22 (6.9)
嚥下障害	11 (3.4)	7 (2.2)
末梢性感覺ニューロパチー	11 (3.4)	8 (2.5)
無力症	5 (1.5)	2 (0.6)
感覺鈍麻	4 (1.2)	4 (1.2)
錯覚	4 (1.2)	0
減量に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*2, 3	30 (9.3)	27 (8.4)
末梢性感覺ニューロパチー	18 (5.6)	13 (4.0)
無力症	4 (1.2)	4 (1.2)
感覺鈍麻	4 (1.2)	5 (1.6)
神経毒性	4 (1.2)	5 (1.6)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：個別事象はいずれかの群で複数例に発現した事象、

*3：ICC の休薬に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）が認められた患者の詳細は表 107 のとおりであった。

表 107 本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	6	女性	なし	運動失調	3	134	17	変更なし	回復
	4	男性	PTX/CDDP	末梢性感觉ニューロパチー	3	111	42	投与中止	回復
	7	男性	5-FU/L-OHP	無力症	3	10	11	変更なし	回復
306				無力症	3	34	10	投与中止	回復
	6	男性	カペシタビン /CDDP	嚥下障害	3	13	352	変更なし	未回復
	6	男性	PTX/CDDP	呼吸不全	5	11	2	変更なし	死亡
204	5	男性	なし	対麻痺	3	131	17	休薬	未回復
				呼吸停止	5	147	1	該当なし	死亡
301	8	男性	なし	ギラン・バレー症候群	3	130	60	該当なし	回復
303	6	男性	なし	呼吸不全	5	12	1	投与中止	死亡
304	6	男性	CDDP/PEM	ギラン・バレー症候群	3	87	64	休薬	未回復
	5	女性	CBDCA/PEM	神経痛	2	234	539	休薬	未回復
	6	男性	CBDCA/ETP	無力症	3	42	259	休薬	未回復
312	6	女性	CBDCA/ETP	呼吸不全	5	4	2	投与中止	死亡
	6	女性	CBDCA/ETP	末梢性ニューロパチー	3	14	317	休薬	軽快
	6	男性	CDDP/ETP	末梢性ニューロパチー	4	122	31	投与中止	後遺症 あり

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0、204 試験及び 303 試験は MedDRA ver.25.1、301 試験、304 試験及び 312 試験は MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）が認められたこと、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤において末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.16 血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球瘍を含む）

申請者は、本薬投与による血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球瘍を含む）について、以下のように説明している。

血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球瘍を含む）として、MedDRA HLGT の「白血球障害」、「血小板障害」、「溶血およびそれに関連する病態」及び「血液学的障害 NEC」、並びに MedDRA PT の「白血球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「リンパ球数減少」、「ヘモグロビン減少」、「貧血」及び「汎血球減少症」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球瘍を含む）の発現状況は表 108～表 111 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球瘍を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 23（1、589）及び 9（2、142）並びに 15（1、336）及び 15（1、491）であった。

表 108 血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）の発現状況^{*1}（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む） ^{*2}	107 (42.0)	25 (9.8)	176 (73.3)	108 (45.0)
貧血	78 (30.6)	15 (5.9)	107 (44.6)	26 (10.8)
血小板数減少	14 (5.5)	2 (0.8)	15 (6.3)	1 (0.4)
リンパ球数減少	12 (4.7)	6 (2.4)	22 (9.2)	18 (7.5)
白血球数減少	9 (3.5)	1 (0.4)	98 (40.8)	48 (20.0)
白血球減少症	8 (3.1)	0	30 (12.5)	17 (7.1)
好中球数減少	6 (2.4)	0	94 (39.2)	63 (26.3)
血小板減少症	5 (2.0)	0	10 (4.2)	2 (0.8)
ヘモグロビン減少	3 (1.2)	0	4 (1.7)	1 (0.4)
リンパ球減少症	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.4)
好中球減少症	2 (0.8)	1 (0.4)	31 (12.9)	16 (6.7)
好中球增加症	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0

*1：個別事象はいずれかの群で複数例に発現した事象、*2：集計対象とされた事象の合計

表 109 血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）の発現状況^{*1}（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む） [*]	270 (83.3)	160 (49.4)	253 (78.8)	164 (51.1)
貧血	197 (60.8)	56 (17.3)	180 (56.1)	50 (15.6)
好中球数減少	154 (47.5)	100 (30.9)	156 (48.6)	107 (33.3)
白血球数減少	143 (44.1)	35 (10.8)	157 (48.9)	50 (15.6)
血小板数減少	62 (19.1)	9 (2.8)	55 (17.1)	3 (0.9)
好中球減少症	53 (16.4)	24 (7.4)	47 (14.6)	32 (10.0)
白血球減少症	34 (10.5)	9 (2.8)	30 (9.3)	10 (3.1)
血小板減少症	27 (8.3)	4 (1.2)	23 (7.2)	6 (1.9)
リンパ球数減少	23 (7.1)	7 (2.2)	28 (8.7)	7 (2.2)
発熱性好中球減少症	6 (1.9)	5 (1.5)	7 (2.2)	7 (2.2)
リンパ球減少症	6 (1.9)	3 (0.9)	8 (2.5)	1 (0.3)

*1：個別事象はいずれかの群で複数例に発現した事象、*2：集計対象とされた事象の合計

表 110 重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板数減少	1 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	0	1 (0.4)
重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）	2 (0.8)	29 (12.1)
貧血	1 (0.4)	3 (1.3)
血小板数減少	1 (0.4)	0
無顆粒球症	0	1 (0.4)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)
血小板減少症	0	1 (0.4)
好中球減少症	0	2 (0.8)
白血球減少症	0	4 (1.7)
発熱性好中球減少症	0	8 (3.3)
白血球数減少	0	8 (3.3)
好中球数減少	0	10 (4.2)
投与中止に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）	1 (0.4)	8 (3.3)
血小板数減少	1 (0.4)	0
好中球数減少	0	1 (0.4)
白血球数減少	0	1 (0.4)
貧血	0	2 (0.8)
発熱性好中球減少症	0	4 (1.7)
休薬に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）*1	3 (1.2)	26 (10.8)
好中球数減少	0	15 (6.3)
白血球数減少	0	8 (3.3)
減量に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）*1, 2	—	41 (17.1)
好中球数減少	—	28 (11.7)
白血球数減少	—	12 (5.0)

－：該当なし、*1：個別事象はいずれかの群で 3%以上に発現した事象、*2：本薬の減量は許容されなかった。

表 111 重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）	0	0
重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）	15 (4.6)	25 (7.8)
貧血	6 (1.9)	6 (1.9)
発熱性好中球減少症	5 (1.5)	5 (1.6)
好中球数減少	4 (1.2)	3 (0.9)
白血球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.3)	4 (1.2)
好中球減少症	1 (0.3)	7 (2.2)
血小板数減少	0	3 (0.9)
血小板減少症	0	1 (0.3)
投与中止に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）*1	12 (3.7)	5 (1.6)
貧血	8 (2.5)	1 (0.3)
好中球数減少	2 (0.6)	2 (0.6)
血小板数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板減少症	1 (0.3)	0
白血球数減少	1 (0.3)	0
発熱性好中球減少症	0	1 (0.3)
休薬に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）*1, 2	83 (25.6)	68 (21.2)
好中球数減少	33 (10.2)	24 (7.5)
白血球数減少	25 (7.7)	25 (7.8)
貧血	20 (6.2)	15 (4.7)
好中球減少症	19 (5.9)	19 (5.9)
血小板数減少	11 (3.4)	8 (2.5)
減量に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）*2, 3	76 (23.5)	74 (23.1)
好中球数減少	48 (14.8)	51 (15.9)
白血球数減少	24 (7.4)	29 (9.0)
好中球減少症	9 (2.8)	12 (3.7)

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：個別事象はいずれかの群で 3% 以上に発現した事象、

*3：ICC の減量に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）が認められた患者の詳細は表 112 のとおりであった。

表 112 本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群及び赤芽球病を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
302	41	男性	なし	血小板数減少	5	19	12	投与中止	死亡
	41	男性	なし	貧血	3	9	39	変更なし	不明
306	71	男性	5-FU/CDDP	貧血	3	74	18	変更なし	回復
	61	男性	PTX/CDDP	好中球減少症	4	15	2	休薬	回復
203	71	男性	PTX/CDDP	好中球数減少	4	8	4	変更なし	回復
				血小板減少症	4	86	3	該当なし	軽快
				血小板減少症	3	88	2	該当なし	軽快
				血小板減少症	2	89	4	該当なし	軽快
	61	男性	なし	血小板減少症	1	92	8	該当なし	未回復
				血小板減少症	4	99	2	該当なし	軽快
				血小板減少症	3	100	4	該当なし	軽快
				血小板減少症	1	103	3	該当なし	回復
204	61	男性	なし	好中球減少症	3	467	10	休薬	回復
301	51	男性	なし	無顆粒球症	4	540	8	休薬	回復
301	51	男性	なし	血小板数減少	4	435	7	休薬	回復
303	61	女性	なし	冷式溶血性貧血	3	299	37	該当なし	回復
304	71	男性	なし	血小板数減少	2	21	13	変更なし	回復
	61	男性	なし	貧血	3	8	97	変更なし	軽快
	61	女性	なし	血小板数減少	4	43	13	変更なし	未回復
	61	男性	CBDCA/PEM	血小板数減少	4	165	258	投与中止	後遺症 あり
	51	男性	CBDCA/PEM	血小板減少症	4	55	39	休薬	回復
	51	男性	CDDP 又は CBDCA/PEM	貧血	3	54	176	休薬	未回復
	71	男性	CBDCA/PEM	血小板数減少	3	61	8	変更なし	回復
	51	男性	CDDP 又は CBDCA/PEM	血小板減少症	4	105	22	休薬	回復
307	61	男性	CBDCA/PEM	汎血球減少症	3	9	19	休薬	回復
	61	男性	CBDCA/PEM	貧血	3	42	75	休薬	回復
	61	男性	PTX/CBDCA	白血球減少症	3	118	43	休薬	回復
				血小板減少症	3	110	25	変更なし	回復
				貧血	3	445	25	休薬	回復
	41	男性	PTX/CBDCA	好中球数減少	3	15	2	変更なし	回復
				血小板減少症	2	445	15	休薬	回復
	61	女性	nab- PTX/CBDCA	血小板減少症	4	67	414	休薬/投与中 止	未回復
309	61	男性	nab- PTX/CBDCA	好中球数減少	4	28	6	変更なし	回復
	61	男性	PTX/CBDCA	好中球数減少	3	8	7	変更なし	回復
	61	男性	PTX/CBDCA	発熱性好中球減少 症	3	6	10	変更なし	回復
	21	男性	GEM/CDDP	白血球数減少	3	89	3	変更なし	回復
	51	男性	CBDCA/ETP	血小板減少症	3	128	103	休薬	回復
	51	男性	CBDCA/ETP	好中球減少症	4	11	7	変更なし	回復
	51	男性	CBDCA/ETP	血小板減少症	4	9	23	休薬	回復
				血小板減少症	5	114	138	投与中止	死亡
312	51	男性	CBDCA/ETP	貧血	3	14	246	変更なし	回復
	51	男性	CBDCA/ETP	血小板減少症	4	14	8	変更なし	回復
	51	女性	CBDCA/ETP	発熱性好中球減少 症	4	13	12	変更なし	回復
	61	男性	CBDCA/ETP	血小板減少症	4	73	20	変更なし	回復
315	61	男性	PTX/CBDCA	血小板数減少	4	65	636	変更なし	軽快

* : 302 試験は MedDRA ver.23.0、306 試験は MedDRA ver.24.0、203 試験、204 試験及び 303 試験は MedDRA ver.25.1、301 試験、304 試験、307 試験、309 試験、312 試験及び 315 試験は MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害が認められていること、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において重篤な血液障害は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して重篤な血液障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における重篤な血液障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.17 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表 113～表 116 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及び プラセボ/ICC 群における静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 51（26、396）及び 141.5（21、262）並びに 80.5（4、714）及び 38（4、147）であった。

表 113 静脈血栓塞栓症の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症*	7 (2.7)	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
肺塞栓症	4 (1.6)	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (0.4)
上大静脈症候群	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0
深部静脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 114 静脈血栓塞栓症の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	22 (6.8)	6 (1.9)	11 (3.4)	4 (1.2)
静脈血栓塞栓症*	22 (6.8)	6 (1.9)	11 (3.4)	4 (1.2)
肺塞栓症	7 (2.2)	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)
鎖骨下静脈血栓症	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
四肢静脈血栓症	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0
深部静脈血栓症	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
腋窩静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
腕頭静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
頸静脈血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
骨盤静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
肺血栓症	1 (0.3)	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 115 重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況 (302 試験)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	1 (0.4)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0
重篤な静脈血栓塞栓症	2 (0.8)	1 (0.4)
肺塞栓症	2 (0.8)	1 (0.4)
上大静脈症候群	1 (0.4)	0
投与中止に至った静脈血栓塞栓症	1 (0.4)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0
休薬に至った静脈血栓塞栓症	0	0
減量に至った静脈血栓塞栓症*	—	0

—：該当なし、*：本薬の減量は許容されなかった。

表 116 重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況 (306 試験)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群 324 例	プラセボ/ICC 群 321 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	1 (0.3)	2 (0.6)
肺塞栓症	1 (0.3)	2 (0.6)
重篤な静脈血栓塞栓症	4 (1.2)	4 (1.2)
肺塞栓症	2 (0.6)	2 (0.6)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	0
四肢静脈血栓症	1 (0.3)	0
静脈塞栓症	0	1 (0.3)
頸静脈血栓症	0	1 (0.3)
投与中止に至った静脈血栓塞栓症*	0	1 (0.3)
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.3)
休薬に至った静脈血栓塞栓症*	4 (1.2)	1 (0.3)
肺塞栓症	2 (0.6)	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
四肢静脈血栓症	1 (0.3)	0
減量に至った静脈血栓塞栓症*	1 (0.3)	0
肺塞栓症	1 (0.3)	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ICC の減量に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が認められた患者の詳細は表 117 のとおりであった。

表 117 本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
306	6■	男性	カペシタビン/CDDP	肺塞栓症	2	81	49	休薬	回復
102	6■	女性	なし	深部静脈血栓症	2	15	45	投与中止	未回復
303	6■	女性	なし	肺塞栓症	3	99	79	変更なし	未回復

*：306 試験は MedDRA ver.24.0、102 試験及び 303 試験は MedDRA ver.25.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において静脈血栓塞栓症は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における静脈血栓塞栓

症の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.18 結核

申請者は、本薬投与による結核について、以下のように説明している。

結核として、MedDRA HLT の「結核感染」に該当する事象を集計した。

302 試験において、結核の発現は認められなかった。306 試験において死亡に至った肺結核が 1 例に認められたものの、本薬との因果関係は否定された。

また、上記以外の臨床試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な結核が認められた患者の詳細は表 118 のとおりであった。

表 118 本薬との因果関係が否定できない重篤な結核を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用化学療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
301	4■	男性	なし	肺結核	3	687	38	投与中止	回復

* : MedDRA ver.26.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において既承認の PD-1 を標的とする薬剤において既知のリスクである結核が認められていることから、本薬の投与に際して結核の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における結核の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.19 眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）

申請者は、本薬投与による眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）について、以下のように説明している。

眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

302 試験及び 306 試験における眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）の発現状況は表 119～表 122 のとおりであった。302 試験の本薬群及び ICC 群並びに 306 試験の本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群における眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 71（8、525）及び 27.5（1、169）並びに 106.5（2、578）及び 106（1、635）であった。

表 119 眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）*	18 (7.1)	0	8 (3.3)	0
白内障	5 (2.0)	0	0	0
霧視	4 (1.6)	0	1 (0.4)	0
ドライアイ	2 (0.8)	0	0	0
霰粒腫	1 (0.4)	0	0	0
結膜充血	1 (0.4)	0	0	0
流涙増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0
黄斑剥離	1 (0.4)	0	0	0
高眼圧症	1 (0.4)	0	0	0
網膜滲出物	1 (0.4)	0	0	0
網膜浮腫	1 (0.4)	0	0	0
網膜裂孔	1 (0.4)	0	0	0
網膜症	1 (0.4)	0	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.4)	0	0	0
視力障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 120 眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）の発現状況*1（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）*2	36 (11.1)	4 (1.2)	41 (12.8)	2 (0.6)
白内障	6 (1.9)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
ドライアイ	4 (1.2)	0	2 (0.6)	0
眼痛	4 (1.2)	0	0	0
霧視	4 (1.2)	0	4 (1.2)	0
黄斑浮腫	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0
眼瞼炎	2 (0.6)	0	0	0
眼出血	2 (0.6)	0	0	0
緑内障	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
黄斑線維症	2 (0.6)	0	0	0
流涙増加	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
網膜出血	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0

*1 : 個別事象はいずれかの群で複数例に発現した事象、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 121 重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）等の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	本薬群 255 例	ICC 群 240 例
死亡に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）	0	0
重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）	0	0
投与中止に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）	0	0
休薬に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）	0	0
減量に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）*	—	0

- : 該当なし、* : 本薬の減量は許容されなかった。

表 122 重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）等の発現状況（306 試験）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	本薬/ICC 群	プラセボ/ICC 群
	324 例	321 例
死亡に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）	0	0
重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）	1 (0.3)	0
白内障	1 (0.3)	0
緑内障	1 (0.3)	0
投与中止に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）*1	1 (0.3)	1 (0.3)
網膜血管炎	1 (0.3)	0
瞳孔不同	0	1 (0.3)
休薬に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）*1	2 (0.6)	2 (0.6)
白内障	1 (0.3)	0
緑内障	1 (0.3)	0
黄斑浮腫	1 (0.3)	0
網膜分離症	1 (0.3)	0
網膜出血	0	1 (0.3)
網膜症	0	1 (0.3)
減量に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、*2：ICC の減量に至った有害事象

また、上記以外の臨床試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）は認められていないことから、現時点において本薬による眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤においてぶどう膜炎は既知のリスクであることを考慮すると、ぶどう膜炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.20 移植関連の有害事象

申請者は、本薬投与による移植関連の有害事象について、以下のように説明している。

移植関連の有害事象として、MedDRA HLT の「移植拒絶反応」及び「移植合併症」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験において、移植関連の有害事象の発現は認められなかった。また、海外における製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な移植関連の有害事象は認められなかった。

機構は本薬と同様にPD-L1とPD-1との結合を阻害するニボルマブ及びペムブロリズマブの添付文書において、固形臓器の移植歴のある患者に抗PD-1抗体を投与した際に移植臓器拒絶反応が発現するおそれがある旨が注意喚起されていることから、臓器移植歴のある患者に本薬を投与した際の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の臨床試験では臓器移植の既往がある患者は除外されていたため、移植関連の有害事象は認められていない。海外における製造販売後の使用において、肝臓移植拒絶反応が認められたものの、本薬との因果関係は否定されており、移植臓器拒絶反応の発現例数についても限られている。ただし、既承認の PD-1 を標的とする薬剤での報告を考慮すると、臓器移植歴のある患者に本薬を投与した際に移植臓器拒絶反応が発現する可能性はあると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない移植関連の有害事象は認められていないとから、現時点において本薬による移植関連の有害事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において移植関連の有害事象は既知のリスクであること等を考慮すると、移植関連の有害事象について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関する注意について、申請者より、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関する注意
根治切除不能な進行・再発の食道癌	・本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関する注意
根治切除不能な進行・再発の食道癌	・本薬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。 ・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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、根治切除不応な進行・再発の食道癌に係る本薬に関する記載内容は以下のとおりであった。なお、NCI-PDQ については関連する記載はなかった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（食道癌）（v.4.2024）
 - 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に対して、本薬は治療選択肢の一つとして強く推奨される。

＜教科書＞

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer (12th ed., J.B.Lippencott Company, 2018, USA) :

- 食道扁平上皮癌の一次治療における免疫チェックポイント阻害のベネフィットを示す第Ⅲ相試験として、306 試験がある。本薬/ICC とプラセボ/ICC を比較した無作為化二重盲検比較試験であり、未治療の遠隔転移を有する又は切除不能な食道扁平上皮癌患者 649 例が登録され、本薬の追加投与により OS が有意に改善した。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

302 試験及び 306 試験の結果、それぞれ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に対する本薬単独投与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に対する本薬/ICC 投与の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は当該患者に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

302 試験及び 306 試験では食道腺癌患者は対象とされていなかったものの、国内外の診療ガイドライン³¹⁾において当該患者の治療体系は食道扁平上皮癌患者と同様とされていること、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において食道癌の組織型を問わず有効性が示されていることを考慮すると、食道腺癌患者に対しても本薬単独投与及び本薬/ICC 投与は許容可能と考える。本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法における本薬の投与は推奨されないと考えることから、当該内容を注意喚起する。

以上より、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な進行・再発の食道癌」と設定した。

- 本薬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。

なお、本薬と下記の治療選択肢との使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績が得られていないことから不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

- 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対するペムブロリズマブ及び化学療法
- 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対するニボルマブ及び化学療法又はイピリムマブ
- 化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対するペムブロリズマブ
- 化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対するニボルマブ

機構は、申請者の説明を了承した。

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

機構は、本薬がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の (i) 本薬単独投与及び (ii) 本薬/ICC 投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

(i) 本薬単独投与

³¹⁾ 食道癌診療ガイドライン (2022 年版)、NCCN ガイドライン (食道癌) (v.4.2024)、及び ESMO ガイドライン (2022 年版)

① 有効性：

302 試験における PD-L1 発現状況別 (vCPS³²⁾ のカットオフ値: 1, 5 及び 10%) の OS の最終解析 (2020 年 12 月 1 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は表 123 及び図 6 のとおりであった。

表 123 PD-L1 発現状況別の OS の最終解析結果 (302 試験、2020 年 12 月 1 日データカットオフ)

PD-L1 発現 ^{*1}	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	交互作用の p 値 ^{*3}
vCPS < 1	本薬群	16	5.2 [4.4, 10.4]	1.32	0.0946
	ICC 群	23	7.4 [4.5, 10.6]	[0.65, 2.70]	
1 ≤ vCPS < 5	本薬群	40	6.6 [3.2, 8.6]	0.70	
	ICC 群	48	5.6 [4.1, 7.5]	[0.45, 1.11]	
5 ≤ vCPS < 10	本薬群	44	8.7 [6.0, 11.9]	0.87	
	ICC 群	51	5.8 [4.6, 10.6]	[0.56, 1.38]	
vCPS ≥ 10	本薬群	80	10.0 [8.5, 15.1]	0.52	
	ICC 群	62	5.1 [3.8, 8.2]	[0.35, 0.76]	

*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、*3 : ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした、非層別 Cox 比例ハザードモデル

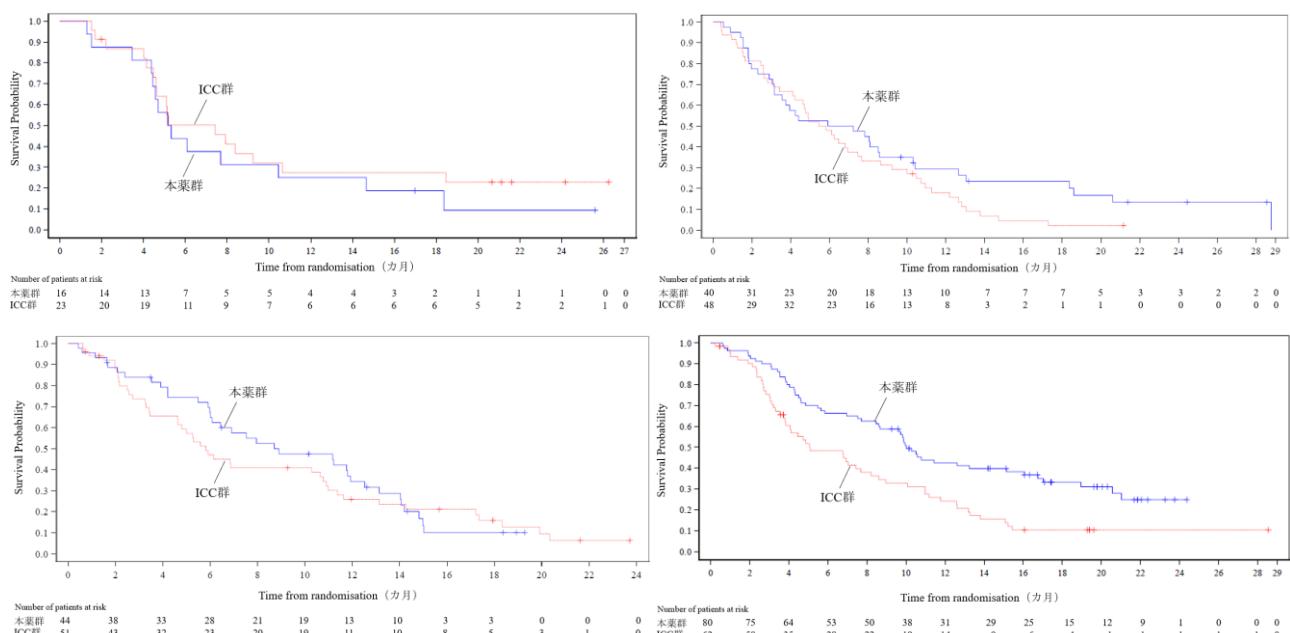


図 6 PD-L1 発現状況別の OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (302 試験、ITT 集団、2020 年 12 月 1 日データカットオフ) (左上図 : vCPS < 1%、右上図 : 1 ≤ vCPS < 5%、左下図 : 5 ≤ vCPS < 10%、右下図 : vCPS ≥ 10%)

vCPS ≥ 1% の集団と vCPS < 1% の集団との間で、異なる傾向が認められたことから、食道癌の OS に影響を及ぼすと考えられる因子³³⁾ の分布の不均衡を考慮した多変量調整解析³⁴⁾ 等を行ったものの、投与群間での患者背景因子の不均衡が影響を及ぼしたことを示唆する検討結果は得られなかった。

32) 「Ventana PD-L1 (SP263) assay」(Roche Tissue Diagnostic 社) を用いて、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た。評価方法に変更はないものの、2021 年 8 月 5 日にスコアリング方法の名称が vCPS から TAP に変更とされた。

33) 食道癌の OS に影響を及ぼすと考えられる因子 (Ann Surg Oncol 2023; 30: 2716-25 等) として年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別 (男性、女性)、喫煙状況 (喫煙歴あり、喫煙歴なし)、ECOG PS (0, 1)、転移性疾患 (あり、なし) 及び ICC として白金系抗悪性腫瘍剤との併用で選択された抗悪性腫瘍剤 (フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、PTX) が選択された。

34) vCPS < 1% の集団における ICC 群に対する本薬群の OS のハザード比は、1.26 [0.56, 2.84] であった。

しかしながら、vCPS<1%の患者の例数は限られていることからOSの結果について明確な結論を出すことは困難であり、vCPS<1%の患者集団におけるICC群と比較して本薬群でORRが高い傾向が認められたこと（本薬群：18%、ICC群0%）を踏まえると、vCPS<1%の患者においても本薬単独投与の有効性は期待できると考える。

② 安全性：

本薬群において、PD-L1発現状況別の安全性の概要は表124のとおりであった。

表124 PD-L1の発現状況別の安全性の概要（2020年12月1日データカットオフ）

	例数 (%)			
	vCPS<1%集団 16例	1≤vCPS<5%集団 40例	5≤vCPS<10%集団 44例	vCPS≥10%集団 80例
全有害事象	15 (93.8)	39 (97.5)	41 (93.2)	76 (95.0)
Grade 3以上の有害事象	7 (43.8)	21 (52.5)	24 (54.5)	36 (45.0)
死亡に至った有害事象	0	10 (25.0)	9 (20.5)	3 (3.8)
重篤な有害事象	6 (37.5)	21 (52.5)	21 (47.7)	29 (36.3)

PD-L1発現状況別の本薬単独投与の安全性について、いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1陽性集団と陰性集団との間で本薬単独投与の安全性に明確な差異は認められなかった。

上記①及び②の検討結果から、302試験の対象患者に対してPD-L1の発現状況によらず本薬単独投与を治療選択肢として提供する意義はあると考える。

（ii）本薬/ICC投与

① 有効性：

306試験におけるPD-L1発現状況別（TAP³²⁾のカットオフ値：1、5及び10%）のOSの中間解析（2022年2月28日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は表125及び図7のとおりであった。

表125 PD-L1発現状況別のOSの中間解析結果（306試験、2022年2月28日データカットオフ）

PD-L1発現 ^{*1}	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	交互作用のp値 ^{*3}
TAP<1	本薬/ICC群	36	11.8 [6.2, 16.3]	1.34	0.0199
	プラセボ/ICC群	25	16.1 [10.4, 28.9]	[0.73, 2.46]	
1≤TAP<5	本薬/ICC群	59	13.0 [10.8, 18.3]	0.93	
	プラセボ/ICC群	64	9.6 [7.9, 13.7]	[0.61, 1.41]	
5≤TAP<10	本薬/ICC群	56	26.8 [16.4, -]	0.44	
	プラセボ/ICC群	79	9.8 [8.0, 13.0]	[0.28, 0.70]	
TAP≥10	本薬/ICC群	116	16.6 [15.3, 24.4]	0.67	
	プラセボ/ICC群	107	10.0 [8.6, 13.3]	[0.49, 0.94]	

—：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、*3：①投与群、②PD-L1発現状況及び③投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした、非層別 Cox 比例ハザードモデル

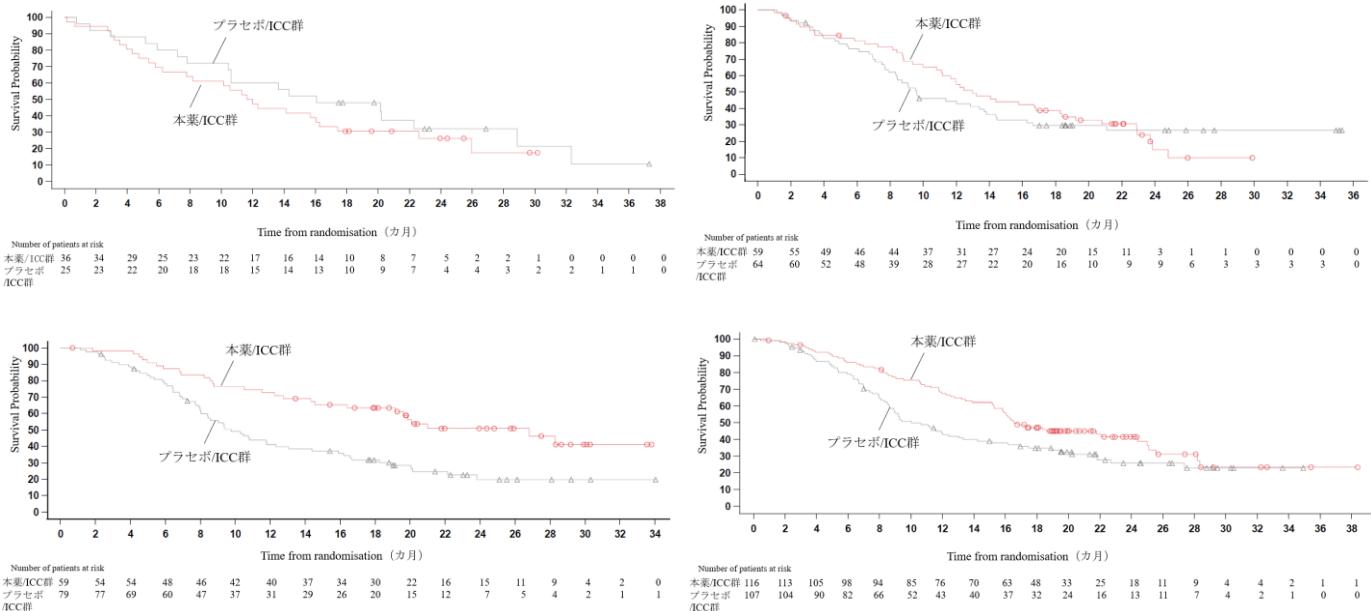


図 7 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（306 試験、ITT 集団、2022 年 2 月 28 日データカットオフ）（左上図：TAP<1%、右上図：1≤TAP<5%、左下図：5≤TAP<10%、右下図：TAP≥10%）

TAP \geq 1%の集団と TAP<1%の集団との間で、異なる傾向が認められたことを踏まえ、食道癌の OS に影響を及ぼすと考えられる因子³⁵⁾の分布の不均衡考慮した多変量調整解析³⁶⁾等を行ったものの、投与群間での患者背景因子の不均衡が影響を及ぼしたことを示唆する検討結果は得られなかった。

しかしながら、TAP<1%の患者の例数は限られていることから OS の結果について明確な結論を出すことは困難であり、TAP<1%の患者集団における PFS は良好な結果³⁷⁾が得られていることを踏まえると、TAP<1%の患者においても本薬/ICC 投与の有効性は期待できると考える。

また、1≤TAP<5%の集団においてもハザード比は高くなる傾向が認められたが、3 年間の追跡調査時点のハザード比 [95%CI] は 0.86 [0.59, 1.26] と改善する傾向が示されていること等から、当該患者においても本薬/ICC 投与の有効性は期待できると考える。

② 安全性：

本薬/ICC 群において、PD-L1 発現状況別の安全性の概要は表 126 のとおりであった。

表 126 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要（2022 年 2 月 28 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	TAP<1%集団		1≤TAP<5%集団	
	36 例	59 例	56 例	115 例
全有害事象	36 (100)	59 (100)	56 (100)	114 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	28 (77.8)	43 (72.9)	47 (83.9)	90 (78.3)
死亡に至った有害事象	2 (5.6)	7 (11.9)	4 (7.1)	6 (5.2)
重篤な有害事象	21 (58.3)	31 (52.5)	22 (39.3)	54 (47.0)

³⁵⁾ 食道癌の OS に影響を及ぼす可能性のある因子（Ann Surg Oncol 2023; 30: 2716-25 等）として、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、喫煙状況（喫煙歴あり、喫煙歴なし）、ECOG PS（0, 1）、病期（局所進行、転移性）及び地域（アジア、その他の地域）、根治的手術又は根治的放射線療法の治療歴（あり、なし）、ICC として白金系抗悪性腫瘍剤との併用で選択された抗悪性腫瘍剤（フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、PTX）が選択された。

³⁶⁾ TAP<1%の集団におけるプラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の OS のハザード比は、1.47 [0.76, 2.84] であった。

³⁷⁾ TAP<1%の集団におけるプラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の PFS のハザード比は、0.89 [0.50, 1.58] であった。

PD-L1 発現状況別の本薬/ICC 投与の安全性について、いずれのカットオフ値を用いた場合にも、PD-L1 陽性集団と陰性集団との間で本薬/ICC 投与の安全性に明確な差異は認められなかった。

上記①及び②の検討結果から、306 試験の対象患者に対して PD-L1 の発現状況によらず本薬/ICC 投与を治療選択肢として提供する意義はあると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

(i) 本薬単独投与

302 試験の ITT 集団の本薬群において、ICC 群と比較した OS の統計学的に有意な延長が示された (7.R.2 参照)。また、vCPS<1%の集団において、OS のハザード比が 1 を超えていたものの、それ以外の集団では全体集団と明確に異なる傾向は認められなかった。

上記の有効性の結果に加え、Grade 3 以上の有害事象や重篤な有害事象の発現割合が本薬群で高い傾向が認められていないこと (7.R.3.1 参照)、ICC と本薬の間で安全性プロファイルに差異が認められたこと等も考慮すると、vCPS<1%の患者を含め本薬単独投与の対象とすることに意義があるとする申請者の説明について、一定の理解は可能である。

(ii) 本薬/ICC 投与

306 試験の ITT 集団の本薬/ICC 群において、プラセボ/ICC 群と比較した OS の統計学的に有意な延長が示された (7.R.2 参照)。ただし、PD-L1 の発現状況により本薬の効果が異なる傾向が認められており、TAP<1%の集団において、OS のハザード比が 1 を超えていること、1≤TAP<5%の集団において、OS のハザード比は 1 を下回っているものの、全体集団と比較して高い傾向が認められることから、PD-L1 の発現が低い患者集団では本薬の上乗せ効果が乏しい可能性があると考えられる。

上記の有効性の結果に加え、プラセボ/ICC 群と比較して本薬/ICC 群において、重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること (7.R.3.1 参照) 等も考慮すると、PD-L1 の発現が低い患者に対する本薬/ICC 投与に際しては、306 試験の結果も踏まえ、他の治療選択肢についても慎重に検討される必要があると考える。

以上より、306 試験における PD-L1 の発現状況別の本薬/ICC 投与の有効性について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、本薬の効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- ・ 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のとおり設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関する注意
他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはチスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を 3 週間間隔で点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対しては、本薬を単独投与する。	<ul style="list-style-type: none"> 初回投与時は 60 分かけて点滴静注すること。初回投与の容忍性が良好であれば、2回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。 がん化学療法未治療患者に対する本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること 副作用発現時の用量調節基準

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関する注意の項について、下表のとおり設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関する注意
フルオロウラシル及びシスプラチントとの併用において、通常、成人には、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg 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、本薬を単独投与することもできる。なお、初回投与の容忍性が良好であれば、2回目以降の投与時間は 30 分まで短縮できる。	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の用量調節基準

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に、302 試験及び 306 試験における本薬の用法・用量を 200 mg Q3W と設定した。当該試験において、本薬の臨床的有用性が示された（7.1.1.1 及び 7.1.1.2 参照）ことから、302 試験及び 306 試験の設定に基づき本薬の用法・用量を設定した。

- 001 試験の第 I a 相パート 1において、本薬 0.5、2、5 及び 10 mg/kg Q2W 投与の用法・用量における容忍性、安全性等を検討した結果、MTD には到達せず、容忍性が確認され、第 I a 相パート 2において本薬 2 mg/kg 又は 5 mg/kg の Q2W 又は Q3W 投与を受けた患者で認められた治験薬との因果関係のある有害事象や重篤な有害事象の発現割合は同程度であったこと（7.1.2.1 参照）
- 001 試験の第 I a 相パート 2において、2 mg/kg 又は 5 mg/kg の Q2W 又は Q3W 投与を受けた患者における奏効率³⁸⁾ は、Q2W 投与と比較し Q3W 投与で高い傾向が認められたこと（7.1.2.1 参照）
- 001 試験の第 I a 相パート 3において、本薬を 200 mg Q3W 投与したときの血清中曝露量は、001 試験の第 I a 相パート 2において本薬 2 mg/kg Q3W 及び 5 mg/kg Q3W 投与したときの曝露量の範囲内であり（6.2.1.1 参照）、本薬 200 mg Q3W 投与の安全性プロファイルは容忍可能であり、当該用量で有効性が期待できると考えたこと
- 302 試験 substudyにおいて、本薬 200 mg Q3W 投与で DLT は認められず、日本人患者においても容忍可能であったこと（7.1.1.1 参照）

また、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する本薬単独投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬単独投与は推奨されないと考える。

³⁸⁾ 2 mg/kg Q2W、2 mg/kg Q3W、5 mg/kg Q2W 及び 5 mg/kg Q3W 投与を受けた患者における奏効率はそれぞれ、10.0、42.9、15.0 及び 15.0% であった。

以上より、306 試験において本薬と併用された抗悪性腫瘍剤について添付文書の臨床成績の項で情報提供し、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と考える。

- ・ がん化学療法未治療患者に対する本薬単独投与の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

機構は、306試験の日本人集団において併用化学療法として全例で5-FU/CDDPが選択されたことから、がん化学療法歴のない根治切除不能な進行再発の食道癌の日本人患者において、5-FU/CDDP以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与が推奨されるか否かについて申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

306 試験の計画時点の国内のガイドラインで推奨されていたのは 5-FU/CDDP のみであり、306 試験の日本人集団において併用化学療法として全例で 5-FU/CDDP が選択されたものの、以下の理由等から、5-FU/CDDP 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬の併用投与に関しても治療選択肢として提供する意義はあると考える。

- ・ 現在国内で承認されている食道癌に対する一次治療の化学療法のうち、ペムプロリズマブ又はニボルマブと併用する化学療法は 5-FU/CDDP に限定されており、CDDP に忍容性がない患者に対する治療選択肢が必要と考えられること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、上記の申請者の説明を了承した。ただし、本薬の点滴時間については、302 試験及び 306 試験において設定されていた内容を用法・用量で明記する必要があると考える。また、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、306 試験において複数の化学療法が選択可能な設定であったものの、下記の点等を考慮すると、フルオロウラシル及びシスプラチニンと設定することが適切と判断した。

- ・ 306 試験の日本人患者において併用化学療法として選択されたのは 5-FU/CDDP のみであったこと
- ・ 306 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.4.2017) において化学療法歴のない食道癌に対して FOLFOX は推奨される治療選択肢の一つとされていたものの、306 試験で選択可能とされた 5-FU/L-OHP 投与において、ホリナートカルシウム又はレボホリナートカルシウムの投与は事前に規定されておらず、当該薬剤が併用されたのは 2 例のみであったこと
- ・ 化学療法歴のない根治切除不能な進行再発の食道癌の一次治療において、PTX 及びカペシタビンを含む治療は本邦では推奨されていないこと

また、用法・用量において、本薬はフルオロウラシル及びシスプラチニンを併用する旨及びがん化学療法後に増悪した患者では単独投与も可能となる旨を設定することにより、化学療法未治療患者に対する本薬単独投与に関する注意喚起は不要と考える。

以上より、本薬の用法・用量を「フルオロウラシル及びシスプラチニ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 200 mg 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。」と設定することが適切と判断した。

7.R.5.2 休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

302 試験及び 306 試験では、副作用が発現した際の本薬の休薬・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関する注意の項において、302 試験及び 306 試験の設定に下記の変更を加えた本薬の休薬・中止の目安を設定した。

- 両試験では、Grade 1 の肺臓炎が認められた場合、治験治療を中断することを検討する旨を規定していたものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤の添付文書の記載に合わせて、当該規定は削除した。また、12 週間以内の副腎皮質ステロイド治療期間中の投与中止に関する規定を追記した。
- 両試験では、Grade 1 の ALT 又は AST の増加が認められた場合、治験治療を中断することを検討する旨を規定していたものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤の添付文書の記載に合わせて、当該規定は削除した。また、医療現場での実態に近くなるよう臨床検査値の基準を変更し、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超～8 倍以下、又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～3 倍以下に増加した場合は本剤を休薬、ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超、又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合は本薬を中止とした。
- 両試験において、皮膚障害はまとめて皮膚反応として規定されていたものの、重度の皮膚障害、特に SJS 又は TEN の管理を強調するために、SJS 及び TEN とその他の重度の皮膚障害を区別した。
- 両試験において、事象名として大腸炎に加えて下痢も規定されていたものの、下痢は大腸炎の症状であることを考慮し、大腸炎のみを設定した。
- 両試験において、事象名として甲状腺機能障害と規定されていたが、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症とを区別した。また、副腎機能不全を下垂体炎に追加した。
- 両試験において、Grade 3 以上の腎機能障害が認められた場合、原因が判明するまで治験治療を中断する旨が規定されていたものの、Grade 3 以上の腎機能障害が認められた場合は本薬を中止する旨を設定した。
- 両試験において、Grade 1 の心筋炎が認められた場合の投与中断後の再開基準が規定されていたものの、休薬及び中止基準を他の PD-1 を標的とする薬剤の添付文書の記合わせて、Grade 2 以上的心筋炎が認められた場合、本薬を中止する旨を記載した。
- 両試験において、膵炎に関する基準として Grade 3 の膵炎並びに Grade 4 の血清アミラーゼ及びリパーゼ増加については記載していなかったものの、これらの基準を追記した。

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、既承認の PD-1 を標的とする薬剤の休薬・中止の目安等も踏まえ、副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安を下記のように整備して設定することが適切と判断した。

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

副作用発現時における本薬の休薬等の目安

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、本薬を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本薬を中止する。
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、本薬を休薬する ^{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	本薬を中止する。
皮膚障害	• Grade 3 の場合 • SJS 又は 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	本薬を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬を中止する。
筋炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬を中止する。
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、本薬を休薬する ^{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、本薬を休薬する ^{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、本薬を休薬する ^{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。
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、本薬を休薬する ^{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、本薬を休薬する ^{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	本薬を中止する。
心筋炎	Grade 2 以上の場合	本薬を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 3 以上の場合	本薬を中止する。
臍炎	• Grade 3 の臍炎の場合 • 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、本薬を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 の場合	本薬を中止する。
infusion reaction	Grade 1 の場合	• 次回の投与時は、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	• 本薬を休薬する。 • 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。次回の投与時は、予防薬の前投与を検討する。
	Grade 3 以上の場合	本薬を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本薬を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.0 に準じる。注 1) 副腎皮質ホルモン剤を投与する場合には漸減後に本薬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。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日付け薬食安発0411第1号及び薬食審査発0411第2号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号及び薬生安発0318第1号）に基づき、RMPが策定される。

機構は、「6.R.1 抗チスレリズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬のRMP（案）について、表127に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表127 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ILD 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 胰炎 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本薬に係る安全性検討課題はなく、現時点では、日本人の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 本薬は、抗PD-1抗体医薬品であり、食道癌に対して承認されている類薬（ニボルマブ及びペムブロリズマブ）において安全性情報が集積していること

機構が考察した内容は以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、根治切除不能な進行・再発の食道癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 本薬の臨床試験及び海外製造販売後の情報等から、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）はいずれも、既承認の PD-1 を標的とする薬剤における既知のリスクであり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されておらず、本薬の安全性プロファイルは既承認の PD-1 を標的とする薬剤と類似していると考えること
- 既承認の PD-1 を標的とする薬剤について、製造販売後の一定の使用実績があり³⁹⁾、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）

7.3.1.1 substudy

有害事象は、9/10 例（90.0%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/10 例（80.0%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、表 128 のとおりであった。

³⁹⁾ ニボルマブ：継続試験として食道癌患者を対象とした製造販売後臨床試験（①ONO-4538-24E 試験、②ONO-4538-07 試験及び③ONO-4538-24 試験）等が実施された。①（ニボルマブ群として）40 例、②2 例及び③（ニボルマブ群として）17 例の情報に基づく調査結果報告書が提出され、2023 年 5 月に再審査結果が通知された。

ペムブロリズマブ：食道癌患者に対しては通常の医薬品安全性監視活動において安全性情報の収集が実施され、他の効能・効果を含めて再審査申請がされ、2023 年 5 月に再審査結果が通知された。

表 128 2例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	10例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	9 (90.0)	5 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	5 (50.0)	0
疲労	4 (40.0)	1 (10.0)
胃腸障害		
便秘	3 (30.0)	0
悪心	3 (30.0)	0
臨床検査		
AST 増加	2 (20.0)	0
血中 ALP 増加	2 (20.0)	1 (10.0)
呼吸器・胸郭および縦隔障害		
肺臓炎	2 (20.0)	0
皮膚および皮下組織障害		
斑状丘疹状皮疹	3 (30.0)	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	2 (20.0)	0
代謝および栄養障害		
脱水	3 (30.0)	2 (20.0)
精神障害		
不眠症	2 (20.0)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	2 (20.0)	2 (20.0)

重篤な有害事象は、6/10例 (60.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は脱水 3 例 (30.0%)、疲労、倦怠感、嚥下障害、胆管炎、縦隔炎、腫瘍熱及び肺臓炎各 1 例 (10.0%) であり、うち、肺臓炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/10 例に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎 1 例 (10%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 主要パート

有害事象は本薬群の 244/255 例 (95.7%)、ICC 群の 236/240 例 (98.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群の 187/255 例 (73.3%)、ICC 群の 225/240 例 (93.8%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10% 以上の有害事象は表 129 のとおりであった。

表 129 いざれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	244 (95.7)	118 (46.3)	236 (98.3)	163 (67.9)
胃腸障害				
便秘	39 (15.3)	0	45 (18.8)	1 (0.4)
恶心	36 (14.1)	1 (0.4)	72 (30.0)	8 (3.3)
下痢	32 (12.5)	3 (1.2)	77 (32.1)	15 (6.3)
嚥下障害	28 (11.0)	16 (6.3)	20 (8.3)	7 (2.9)
嘔吐	27 (10.6)	2 (0.8)	48 (20.0)	9 (3.8)
臨床検査				
体重減少	59 (23.1)	3 (1.2)	45 (18.8)	0
AST 増加	37 (14.5)	3 (1.2)	11 (4.6)	1 (0.4)
ALT 増加	33 (12.9)	2 (0.8)	18 (7.5)	4 (1.7)
白血球数減少	9 (3.5)	1 (0.4)	98 (40.8)	48 (20.0)
好中球数減少	6 (2.4)	0	94 (39.2)	63 (26.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	40 (15.7)	2 (0.8)	84 (35.0)	10 (4.2)
低アルブミン血症	34 (13.3)	2 (0.8)	30 (12.5)	2 (0.8)
低ナトリウム血症	32 (12.5)	14 (5.5)	33 (13.8)	10 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	41 (16.1)	1 (0.4)	34 (14.2)	0
疲労	33 (12.9)	2 (0.8)	42 (17.5)	6 (2.5)
無力症	26 (10.2)	2 (0.8)	35 (14.6)	5 (2.1)
倦怠感	16 (6.3)	2 (0.8)	36 (15.0)	4 (1.7)
呼吸器・胸郭および縦隔障害				
咳嗽	43 (16.9)	0	28 (11.7)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害				
貧血	78 (30.6)	15 (5.9)	107 (44.6)	26 (10.8)
白血球減少症	8 (3.1)	0	30 (12.5)	17 (7.1)
好中球減少症	2 (0.8)	1 (0.4)	31 (12.9)	16 (6.7)
感染症および寄生虫症				
肺炎	36 (14.1)	12 (4.7)	27 (11.3)	17 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	26 (10.2)	0	18 (7.5)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	0	0	42 (17.5)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	29 (11.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 106/255 例 (41.6%)、ICC 群で 105/240 例 (43.8%) に認められた。いざれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 130 のとおりであった。

表 130 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 255 例		ICC 群 240 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	106 (41.6)	37 (14.5)	105 (43.8)	47 (19.6)
肺炎	18 (7.1)	7 (2.7)	17 (7.1)	5 (2.1)
嚥下障害	12 (4.7)	0	4 (1.7)	0
食道閉塞症	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
肺臓炎	5 (2.0)	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (0.4)
食欲減退	1 (0.4)	0	6 (2.5)	3 (1.3)
下痢	0	0	8 (3.3)	8 (3.3)
発熱性好中球減少症	0	0	8 (3.3)	8 (3.3)
好中球数減少	0	0	10 (4.2)	10 (4.2)
白血球数減少	0	0	8 (3.3)	8 (3.3)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 49/255 例 (19.2%)、ICC 群で 64/240 例 (26.7%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で肺炎 5 例 (2.0%)、ICC 群で下痢 5 例 (2.1%) であった。このうち、肺炎 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（306 試験）

有害事象は、本薬/ICC 群の 323/324 例 (99.7%)、プラセボ/ICC 群の 319/321 例 (99.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/ICC 群の 313/324 例 (96.6%)、プラセボ/ICC 群の 309/321 例 (96.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 131 のとおりであった。

表 131 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	323 (99.7)	254 (78.4)	319 (99.4)	249 (77.6)
胃腸障害				
悪心	123 (38.0)	9 (2.8)	136 (42.4)	5 (1.6)
便秘	98 (30.2)	0	100 (31.2)	1 (0.3)
下痢	91 (28.1)	14 (4.3)	78 (24.3)	6 (1.9)
嘔吐	72 (22.2)	5 (1.5)	88 (27.4)	8 (2.5)
口内炎	63 (19.4)	13 (4.0)	48 (15.0)	7 (2.2)
嚥下障害	44 (13.6)	20 (6.2)	35 (10.9)	13 (4.0)
臨床検査				
好中球数減少	154 (47.5)	100 (30.9)	156 (48.6)	107 (33.3)
白血球数減少	143 (44.1)	35 (10.8)	157 (48.9)	50 (15.6)
体重減少	94 (29.0)	6 (1.9)	89 (27.7)	2 (0.6)
血小板数減少	62 (19.1)	9 (2.8)	55 (17.1)	3 (0.9)
AST 増加	52 (16.0)	7 (2.2)	37 (11.5)	4 (1.2)
ALT 増加	50 (15.4)	5 (1.5)	42 (13.1)	5 (1.6)
血中クレアチニン増加	45 (13.9)	1 (0.3)	30 (9.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	144 (44.4)	18 (5.6)	125 (38.9)	7 (2.2)
低アルブミン血症	74 (22.8)	0	60 (18.7)	0
低ナトリウム血症	72 (22.2)	36 (11.1)	60 (18.7)	18 (5.6)
低カリウム血症	65 (20.1)	28 (8.6)	55 (17.1)	22 (6.9)
低クロール血症	36 (11.1)	4 (1.2)	31 (9.7)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	197 (60.8)	56 (17.3)	180 (56.1)	50 (15.6)
好中球減少症	53 (16.4)	24 (7.4)	47 (14.6)	32 (10.0)
白血球減少症	34 (10.5)	9 (2.8)	30 (9.3)	10 (3.1)
一般・全身状態および投与部位の状態				
疲労	64 (19.8)	17 (5.2)	57 (17.8)	9 (2.8)
発熱	52 (16.0)	1 (0.3)	39 (12.1)	2 (0.6)
無力症	43 (13.3)	7 (2.2)	45 (14.0)	3 (0.9)
倦怠感	43 (13.3)	6 (1.9)	52 (16.2)	3 (0.9)
神経系障害				
末梢性感覺ニューロパシー	75 (23.1)	10 (3.1)	62 (19.3)	7 (2.2)
感覺鈍麻	34 (10.5)	1 (0.3)	40 (12.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	60 (18.5)	0	63 (19.6)	0
そう痒症	43 (13.3)	1 (0.3)	21 (6.5)	0
発疹	37 (11.4)	7 (2.2)	23 (7.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	51 (15.7)	2 (0.6)	38 (11.8)	0
感染症および寄生虫症				
肺炎	42 (13.0)	19 (5.9)	35 (10.9)	20 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	28 (8.6)	1 (0.3)	32 (10.0)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	33 (10.2)	0	14 (4.4)	0

重篤な有害事象は、本薬/ICC 群で 156/324 例 (48.1%)、プラセボ/ICC 群で 127/321 例 (39.6%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 132 のとおりであった。

表 132 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	156 (48.1)	93 (28.7)	127 (39.6)	62 (19.3)
嚥下障害	17 (5.2)	1 (0.3)	8 (2.5)	0
肺炎	17 (5.2)	7 (2.2)	22 (6.9)	8 (2.5)
下痢	7 (2.2)	6 (1.9)	3 (0.9)	2 (0.6)
食道狭窄	7 (2.2)	0	2 (0.6)	0
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	7 (2.2)	7 (2.2)

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/ICC 群で 103/324 例 (31.8%)、プラセボ/ICC 群で 72/321 例 (22.4%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は表 133 のとおりであった。

表 133 いずれかの群で発現割合が 2%以上のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	本薬/ICC 群 324 例		プラセボ/ICC 群 321 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	103 (31.8)	94 (29.0)	72 (22.4)	60 (18.7)
末梢性感觉ニューロバチー	23 (7.1)	23 (7.1)	8 (2.5)	8 (2.5)
貧血	8 (2.5)	8 (2.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺臓炎	7 (2.2)	7 (2.2)	2 (0.6)	2 (0.6)
感覺鈍麻	6 (1.9)	6 (1.9)	7 (2.2)	7 (2.2)

7.3.3 海外第 I a/b 相試験 (001 試験)

7.3.3.1 第 I a 相

有害事象は 114/116 例 (98.3%) (パート 1 の全例、パート 2 : 2 mg/kg Q2W 群 20/20 例 (100%)、2 mg/kg Q3W 群 20/21 例 (95.2%)、5 mg/kg Q2W 群 19/20 例 (95.0%)、5 mg/kg Q3W 群 20/20 例 (100%)、パート 3 : 200 mg 群 13/13 例 (100%)) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 86/116 例 (74.1%) (パート 1 : 0.5 mg/kg 群 0/3 例、2 mg/kg 群 5/6 例 (83.3%)、5 mg/kg 群 4/6 例 (66.7%)、10 mg/kg 群 5/7 例 (71.4%)、パート 2 : 2 mg/kg Q2W 群 15/20 例 (75.0%)、2 mg/kg Q3W 群 15/21 例 (71.4%)、5 mg/kg Q2W 群 15/20 例 (75.0%)、5 mg/kg Q3W 群 16/20 例 (80.0%)、パート 3 : 200 mg 群 11/13 例 (84.6%)) に認められた。パート 1 のいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は表 134、パート 2 及び 3 のいずれかの群で 5 例以上に認められた有害事象は表 135 のとおりであった。

表 134 いざれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (001 試験、第 Ia 相、パート 1)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)							
	0.5 mg/kg 群 3 例		2 mg/kg 群 6 例		5 mg/kg 群 6 例		10 mg/kg 群 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	0	6 (100)	2 (33.3)	6 (100)	4 (66.7)	7 (100)	3 (42.9)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	0	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	3 (42.9)	0
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	0
胃腸障害								
悪心	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	0	4 (57.1)	0
感染症および寄生虫症								
上気道感染	1 (33.3)	0	3 (50.0)	0	0	0	0	0

表 135 いざれかの群で 5 例以上に認められた有害事象 (001 試験、第 Ia 相、パート 2 及び 3)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)							
	2 mg/kg Q2W 群 20 例		2 mg/kg Q3W 群 21 例		5 mg/kg Q2W 群 20 例		5 mg/kg Q3W 群 20 例	
	全 Grade	Grade 3 以上						
全有害事象	20 (100)	9 (45.0)	20 (95.2)	7 (33.3)	19 (95.0)	9 (45.0)	20 (100.0)	12 (60.0)
胃腸障害								
下痢	9 (45.0)	0	6 (28.6)	0	7 (35.0)	0	5 (25.0)	1 (5.0)
便秘	5 (25.0)	0	3 (14.3)	0	11 (55.0)	0	5 (25.0)	0
悪心	3 (15.0)	0	7 (33.3)	0	8 (40.0)	1 (5.0)	7 (35.0)	0
腹痛	2 (10.0)	0	6 (28.6)	1 (4.8)	6 (30.0)	1 (5.0)	5 (25.0)	1 (5.0)
嘔吐	2 (10.0)	0	3 (14.3)	0	3 (15.0)	0	5 (25.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	9 (45.0)	0	6 (28.6)	1 (4.8)	10 (50.0)	1 (5.0)	8 (40.0)	1 (5.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	5 (25.0)	0	4 (19.0)	0	4 (20.0)	0	1 (5.0)	0
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	2 (10.0)	0	3 (14.3)	1 (4.8)	8 (40.0)	2 (10.0)	6 (30.0)	0
皮膚および皮下組織障害								
そう痒症	4 (20.0)	0	5 (23.8)	0	1 (5.0)	0	4 (20.0)	0
発疹	2 (10.0)	0	3 (14.3)	0	8 (40.0)	0	6 (30.0)	0
血液およびリンパ系障害								
貧血	6 (30.0)	3 (15.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (5.0)	0	1 (5.0)	1 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症								
注入に伴う反応	0	0	2 (9.5)	0	7 (35.0)	0	1 (5.0)	0

重篤な有害事象は 39/116 例 (33.6%) (パート 1: 2 mg/kg 群 2/6 例 (33.3%)、5 mg/kg 群 3/6 例 (50.0%)、10 mg/kg 群 1/7 例 (14.3%)、パート 2: 2 mg/kg Q2W 群 7/20 例 (35.0%)、2 mg/kg Q3W 群 4/21 例 (19.0%)、5 mg/kg Q2W 群 8/20 例 (40.0%)、5 mg/kg Q3W 群 10/20 例 (50.0%)、パート 3: 200 mg 群 4/13 例 (30.8%)) に認められた。いざれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート 2 の 2 mg/kg Q2W 群で肺炎 2 例 (10%)、パート 2 の 5 mg/kg Q2W 群で肺塞栓症 2 例 (10%) であり、いざれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/116 例 (5.2%) (パート 1: 2 mg/kg 群 1/6 例 (16.7%)、5 mg/kg 群 1/6 例 (16.7%)、パート 2: 2 mg/kg Q3W 群 1/21 例 (4.8%)、5 mg/kg Q2W 群 1/20 例 (5.0%)、5 mg/kg Q3W 群 2/20 例 (10.0%)) に認められた。いざれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.3.2 第Ib相パート

有害事象は322/335例(96.1%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は175/335例(52.2%)に認められた。発現割合が10%以上の有害事象は表136のとおりであった。

表136 発現割合が10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	335例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	322 (96.1)	159 (47.5)
胃腸障害		
悪心	72 (21.5)	3 (0.9)
下痢	51 (15.2)	6 (1.8)
便秘	54 (16.1)	2 (0.6)
腹痛	43 (12.8)	4 (1.2)
嘔吐	46 (13.7)	6 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	81 (24.2)	6 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	43 (12.8)	2 (0.6)
関節痛	38 (11.3)	0
皮膚および皮下組織障害		
発疹	39 (11.6)	2 (0.6)
そう痒症	38 (11.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	46 (13.7)	0
呼吸困難	35 (10.4)	2 (0.6)
代謝および栄養障害		
食欲減退	74 (22.1)	0
臨床検査		
体重減少	35 (10.4)	3 (0.9)

重篤な有害事象は131/335例(39.1%)に認められた。5例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎16例(4.8%)、肺臓炎8例(2.4%)、発熱及び嘔吐各6例(1.8%)、胸水及び嚥下障害各5例(1.5%)であり、うち、肺臓炎7例、発熱4例及び嘔吐1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、33/335例(9.9%)に認められた。5例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎6例(1.8%)であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第I/II相試験(102試験)

7.3.4.1 第I相パート

有害事象は74/77例(96.1%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は64/77例(83.1%)に認められた。発現割合が20%以上の有害事象は表137のとおりであった。

表 137 発現割合が 20%以上の有害事象（102 試験、第 I 相パート）

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	74 (96.1)	36 (46.8)
臨床検査		
体重減少	22 (28.6)	0
血中ビリルビン増加	18 (23.4)	0
AST 増加	17 (22.1)	2 (2.6)
ALT 増加	16 (20.8)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	29 (37.7)	5 (6.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	16 (20.8)	0
腎および尿路障害		
蛋白尿	16 (20.8)	0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	16 (20.8)	0

重篤な有害事象は 22/77 例 (28.6%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 3 例 (3.9%)、死亡、免疫性心筋炎及び ILD 各 2 例 (2.6%) であり、うち、免疫性心筋炎及び ILD 各 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、7/77 例 (9.1%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は免疫性心筋炎 2 例 (2.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.2 第 II 相パート

有害事象は 215/223 例 (96.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 161/223 例 (72.2%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 138 のとおりであった。

表 138 発現割合が 10%以上の有害事象 (102 試験、第Ⅱ相パート)

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	223 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	215 (96.4)	102 (45.7)
臨床検査		
AST 増加	64 (28.7)	9 (4.0)
ALT 増加	55 (24.7)	4 (1.8)
GGT 増加	38 (17.0)	14 (6.3)
血中ビリルビン増加	34 (15.2)	0
体重減少	28 (12.6)	3 (1.3)
白血球数減少	28 (12.6)	1 (0.4)
抱合ビリルビン増加	23 (10.3)	2 (0.9)
血液およびリンパ系障害		
貧血	81 (36.3)	14 (6.3)
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	23 (10.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	27 (12.1)	0
腎および尿路障害		
蛋白尿	36 (16.1)	1 (0.4)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	29 (13.0)	0

重篤な有害事象は 63/223 例 (28.3%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 8 例 (3.6%) 、上部消化管出血 5 例 (2.2%) であり、うち、肺炎 3 例、上部消化管出血 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、27/223 例 (12.1%) に認められた。発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎 4 例 (1.8%) 及び死亡 3 例 (1.3%) であり、うち、肺炎 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第Ⅱ相試験 (203 試験)

有害事象は 68/70 例 (97.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 65/70 例 (92.9%) に認められた。発現割合が 15%以上の有害事象は表 139 のとおりであった。

表 139 発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	70 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	68 (97.1)	29 (41.4)
臨床検査		
体重増加	24 (34.3)	2 (2.9)
白血球数減少	15 (21.4)	1 (1.4)
ALT 増加	14 (20.0)	0
体重減少	12 (17.1)	0
AST 増加	11 (15.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	40 (57.1)	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	27 (38.6)	2 (2.9)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	26 (37.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	15 (21.4)	0
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	13 (18.6)	0
発疹	11 (15.7)	1 (1.4)

重篤な有害事象は 18/70 例 (25.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎、肺臓炎及び発熱各 2 例 (2.9%) であり、うち、肺臓炎 2 例、肺炎及び発熱各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/70 例 (8.6%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎 2 例 (2.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅱ相試験（204 試験）

有害事象は 112/113 例 (99.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 90/113 例 (79.6%) に認められた。発現割合が 15%以上の有害事象は表 140 のとおりであった。

表 140 発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	113 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	112 (99.1)	59 (52.2)
臨床検査		
AST 増加	21 (18.6)	2 (1.8)
ALT 増加	19 (16.8)	4 (3.5)
血中クレアチニン増加	17 (15.0)	2 (1.8)
代謝および栄養障害		
食欲減退	25 (22.1)	4 (3.5)
低ナトリウム血症	21 (18.6)	6 (5.3)
低アルブミン血症	19 (16.8)	0
胃腸障害		
便秘	25 (22.1)	0
感染症および寄生虫症		
尿路感染	25 (22.1)	4 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	25 (22.1)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	43 (38.1)	13 (11.5)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	21 (18.6)	0
発疹	17 (15.0)	0

重篤な有害事象は 46/113 例 (40.7%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 141 のとおりであった。

表 141 発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	113 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	46 (40.7)	18 (15.9)
肺炎	4 (3.5)	0
発熱	4 (3.5)	1 (0.9)
全身健康状態悪化	3 (2.7)	0
肝不全	3 (2.7)	2 (1.8)
上気道感染	3 (2.7)	0
尿路感染	3 (2.7)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、20/113 例 (17.7%) に認められた。発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、薬疹、肝不全及び腎不全各 2 例 (1.8%) であり、うち、薬疹 2 例、肝不全及び腎不全各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第Ⅱ相試験（208 試験）

有害事象は 236/249 例 (94.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 158/249 例 (63.5%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 142 のとおりであった。

表 142 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	236 (94.8)	123 (49.4)
胃腸障害		
下痢	31 (12.4)	2 (0.8)
腹痛	28 (11.2)	3 (1.2)
腹水	26 (10.4)	16 (6.4)
臨床検査		
AST 増加	70 (28.1)	19 (7.6)
ALT 増加	53 (21.3)	8 (3.2)
血中ビリルビン増加	50 (20.1)	13 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	41 (16.5)	4 (1.6)
発熱	33 (13.3)	1 (0.4)
疲労	28 (11.2)	3 (1.2)
代謝および栄養障害		
食欲減退	43 (17.3)	3 (1.2)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	35 (14.1)	0
発疹	25 (10.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	30 (12.0)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	32 (12.9)	10 (4.0)

重篤な有害事象は 93/249 例 (37.3%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 143 のとおりであった。

表 143 発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	93 (37.3)	18 (7.2)
腹水	9 (3.6)	0
肝不全	8 (3.2)	0
AST 増加	5 (2.0)	3 (1.2)
肺炎	5 (2.0)	1 (0.4)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、28/249 例 (11.2%) に認められた。発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、心筋炎 3 例 (1.2%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 海外第Ⅲ相試験（303 試験）

有害事象は本薬群の 517/534 例 (96.8%) 、DTX 群の 255/258 例 (98.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群の 400/534 例 (74.9%) 、DTX 群の 243/258 例 (94.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 144 のとおりであった。

表 144 いざれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	本薬群 534 例		DTX 群 258 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	517 (96.8)	223 (41.8)	255 (98.8)	193 (74.8)
臨床検査				
ALT 増加	110 (20.6)	5 (0.9)	39 (15.1)	0
白血球数減少	20 (3.7)	1 (0.2)	74 (28.7)	47 (18.2)
好中球数減少	16 (3.0)	3 (0.6)	95 (36.8)	71 (27.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	114 (21.3)	5 (0.9)	40 (15.5)	1 (0.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	88 (16.5)	5 (0.9)	62 (24.0)	3 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	75 (14.0)	7 (1.3)	58 (22.5)	14 (5.4)
血液およびリンパ系障害				
貧血	157 (29.4)	18 (3.4)	116 (45.0)	18 (7.0)
白血球減少症	17 (3.2)	1 (0.2)	73 (28.3)	41 (15.9)
好中球減少症	10 (1.9)	3 (0.6)	81 (31.4)	72 (27.9)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	7 (1.3)	0	126 (48.8)	2 (0.8)

重篤な有害事象は、本薬群で 181/534 例 (33.9%)、DTX 群で 84/258 例 (32.6%) に認められた。いざれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 145 のとおりであった。

表 145 いざれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	本薬群 534 例		DTX 群 258 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	181 (33.9)	68 (12.7)	84 (32.6)	59 (22.9)
肺炎	38 (7.1)	5 (0.9)	18 (7.0)	11 (4.3)
肺臓炎	15 (2.8)	14 (2.6)	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	21 (8.1)	21 (8.1)
白血球減少症	0	0	6 (2.3)	6 (2.3)
好中球減少症	0	0	11 (4.3)	11 (4.3)
好中球数減少	0	0	8 (3.1)	8 (3.1)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 62/534 例 (11.6%)、DTX 群で 34/258 例 (13.2%) に認められた。いざれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 146 のとおりであった。

表 146 いざれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.25.1)	例数 (%)			
	本薬群 534 例		DTX 群 258 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	62 (11.6)	34 (6.4)	34 (13.2)	26 (10.1)
肺臓炎	8 (1.5)	8 (1.5)	0	0
肺炎	7 (1.3)	1 (0.2)	5 (1.9)	5 (1.9)
ILD	6 (1.1)	6 (1.1)	0	0
好中球数減少	0	0	3 (1.2)	3 (1.2)

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD5.3.5.1-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、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、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 2 月 14 日

申請品目

[販売名] テビムプラ点滴静注 100 mg
 [一般名] チスレリズマブ (遺伝子組換え)
 [申請者] BeiGene Japan 合同会社
 [申請年月日] 令和 6 年 3 月 25 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、306 試験及び 302 試験における以下の結果等から、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に対する本薬/ICC 投与及び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に対する本薬単独投与の有効性は示されたと判断した。

- 306 試験の主要評価項目とされた OS について、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の優越性が検証されたこと
- 302 試験の主要評価項目とされた OS について、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、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、胰炎、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、重度の胃炎、硬化性胆管炎、横紋筋融解症、髄膜炎・脊髄炎、ぶどう膜炎及び結核であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関する注意
根治切除不能な進行・再発の食道癌	<ul style="list-style-type: none"> 本薬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。 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、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 302 試験開始後に根治切除不能な進行・再発の食道癌の一次治療として化学療法とニボルマブ又はペムブロリズマブとの併用投与が承認されており、当該治療が行われた患者に対して二次治療として本薬を投与することについて検討すべきである。

機構は、302 試験において化学療法とニボルマブ又はペムブロリズマブとの併用投与が行われた患者は組み入れられておらず、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であることから、二次治療として本薬の投与を検討する場合には、302 試験において免疫チェックポイント阻害剤による治療歴のある患者は組み入れられなかったことを理解した上で、本薬の投与について検討することが適切と判断した。したがって、添付文書の臨床成績の項において、302 試験に免疫チェックポイント阻害剤による前治療歴がある患者は組み入れられなかった旨を記載する必要があると考える。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関する注意の項を設定するとともに、添付文書の臨床成績の項において、302 試験に免疫チェックポイント阻害剤による前治療歴がある患者は組み入れられなかった旨を記載するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関する注意
フルオロウラシル及びシスプラチントとの併用において、通常、成人には、チスリリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg 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、本薬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。	<ul style="list-style-type: none"> 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬のRMP（案）について、表147に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表147 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ILD 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、根治切除不能な進行・再発の食道癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要は低く、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬のRMP（案）について、表148に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表148 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成及び提供 患者向け資材の作成及び提供

1.6 その他

1.6.1 PD-L1 の発現状況を確認するための診断薬について

申請者は、審査報告（1）の「7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の本薬及び本薬/ICC の有効性及び安全性並びに投与対象について」の項における検討を踏まえ、PD-L1 の発現状況を確認するための診断薬について適切に開発する旨を説明している。

機構は申請者の説明を了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年と判断する。

[効能・効果]

根治切除不能な進行・再発の食道癌

[用法・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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]

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。
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。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関する注意]

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。
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、「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。

[用法・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	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	<ul style="list-style-type: none"> 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。
	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>上記以外の場合は再投与しない。</p>
甲状腺機能亢進症	Grade 3 以上の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{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。 <p>上記以外の場合は再投与しない。</p>
甲状腺機能低下症	Grade 3 以上の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{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。 <p>上記以外の場合は再投与しない。</p>
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	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>上記以外の場合は再投与しない。</p>

副作用	程度*	処置
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	• 次回の投与時は、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。次回の投与時は、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に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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
A/G 比	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度一時間曲線下面積
AUC _{0-14d}	AUC from time zero to 14 days	投与 0 時間後から 14 日後までの AUC
AUC _{0-21d}	AUC from time zero to 21 days	投与 0 時間後から 21 日後までの AUC
AUC _{0-336h}	AUC from time zero to 336 hours	投与 0 時間後から 336 時間後までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{ss}	AUC at steady state	定常状態における AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	bis in die	1 日 2 回
C _{avg,dose1}	average serum concentration after the first dose	1 回目投与後の平均血清中濃度
C _{avg, ss}	average serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中濃度
CBDCA	carboplatin	カルボプラチニ
CBDCA/ETP		CBDCA と ETP との併用
CBDCA/PEM		CBDCA と PEM との併用
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDDP	cisplatin	シスプラチニ
CDDP/ETP		CDDP と ETP との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャビラリ一電気泳動法
CHO	chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{max,ss}	maximum serum concentration at steady state	定常状態における最高血清中濃度
C _{min,ss}	minimum serum concentration at steady state	定常状態における最低血清中濃度
CPT-11	irinotecan hydrochloride hydrate	イリノテカン塩酸塩水和物
C1q	subcomponent of complement C1	補体第 1 成分 (C1) の亜成分
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CZE	capillary zone electrophoresis	キャビラリーゾーン電気泳動

DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOPC	end of production cell	生産培養後細胞
ETP	etoposide	エトポシド
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント
Fc γ R	fc gamma receptor	Fc γ 受容体
FOLFOX		5-FU、ホリナートカルシウム(又はレボホリナート)及びL-OHPの併用
5-FU	5-fluorouracil	フルオロウラシル
5-FU/CDDP		5-FUとCDDPとの併用
5-FU/L-OHP		5-FUとL-OHPとの併用
GDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CDDP		GEMとCDDPとの併用
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
HuT78/P3Z 細胞		ヒトT細胞株HuT78にP3Zを発現させた細胞株
ICC	investigator chosen chemotherapy	治験担当医師が選択した化学療法
ICH Q5A (R1) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について(平成12年2月22日付け医薬審第329号)
ICH Q5B ガイドライン		組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について(平成10年1月6日付け医薬審第3号)
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について(平成12年7月14日付け医薬審第873号)
ICH Q5E ガイドライン		生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)の製造工程の変更にともなう同等性/同質性評価について(平成17年4月26日付け薬食審査発第0426001号)
IFN- γ	interferon gamma	インターフェロン- γ
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン

IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent to treat	
KLH	keyhole limpet hemocyanin	スカシガイ由来ヘモシアニン
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
L-OHP	oxaliplatin	オキサリプラチニン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
nab-PTX		パクリタキセル (アルブミン懸濁型)
nab-PTX/CBDCA		nab-PTX と CBDCA との併用
NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	phosphate buffer saline	リン酸緩衝生理食塩液
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand-1	プログラム細胞死-リガンド 1
PD-L2	programmed cell death-ligand-2	プログラム細胞死-リガンド 2
PHA	phytohemagglutinin	フィトヘマグルチニン
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
PTX/CBDCA		PTX と CBDCA との併用
PTX/CDDP		PTX と CDDP との併用
PTX/L-OHP		PTX と L-OHP との併用
P3Z		細胞質内領域を CD3ζ鎖に置換した PD-1
Q2	intercompartmental clearance 2	中央コンパートメントから末梢コンパートメント 2 へのコンパートメント間クリアランス
Q3	intercompartmental clearance 3	中央コンパートメントから末梢コンパートメント 3 へのコンパートメント間クリアランス
QW	quaque a week	1 週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔

RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固体癌の治療効果判定
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TAP	tumor area positivity	
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TGI	tumor growth inhibition rate	腫瘍増殖抑制率
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TMB-High	high tumor mutation burden	高い腫瘍遺伝子変異量
ULN	upper limit normal	基準値上限
V2	volume of distribution in peripheral compartment 2	末梢コンパートメント2の分布容積
V3	volume of distribution in peripheral compartment 3	末梢コンパートメント3の分布容積
Vc	volume of distribution in central compartment	中央コンパートメントの分布容積
vCPS	visually estimated Combined Positive Score	
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
アベルマブ		アベルマブ（遺伝子組換え）
カペシタビン/CDDP		カペシタビンと CDDP との併用
カペシタビン/L-OHP		カペシタビンと L-OHP との併用
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		食道癌診療ガイドライン 2017年版 日本食道学会編
001 試験		BGB-A317_Study_001 試験
102 試験		BGB-A317-102 試験
203 試験		BGB-A317-203 試験
204 試験		BGB-A317-204 試験
205 試験		BGB-A317-205 試験
206 試験		BGB-A317-206 試験
208 試験		BGB-A317-208 試験
209 試験		BGB-A317-209 試験
302 試験		BGB-A317-302 試験
303 試験		BGB-A317-303 試験
304 試験		BGB-A317-304 試験
306 試験		BGB-A317-306 試験
307 試験		BGB-A317-307 試験
309 試験		BGB-A317-309 試験
312 試験		BGB-A317-312 試験
315 試験		BGB-A317-315 試験
申請		製造販売承認申請
セミプリマブ		セミプリマブ（遺伝子組換え）
デュルバルマブ		デュルバルマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
白金製剤		CDDP 又は L-OHP

ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		チスレリズマブ（遺伝子組換え）
本薬/ICC		本薬と ICC との併用