

※2026年6月改訂(第3版、効能又は効果の変更、用法及び用量の変更)

※2025年7月改訂(第2版)

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：36ヵ月

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
チスレリズマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

テビムブラ[®] 点滴静注
100 mg

TEVIMBRA[®] I.V. Infusion

日本標準商品分類番号

874291

承認番号

30700AMX00073000

販売開始

2025年7月

最適使用推進ガイドライン対象品目

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	テビムブラ点滴静注100mg
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	6.2～6.8
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

○根治切除不能な進行・再発の食道癌

※○治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5.1 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

※5.3 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

※5.4 HER2陰性の患者に投与すること。

※5.5 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率(TAP)により異なる傾向が示唆されている。TAPについて、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.3参照]

6. 用法及び用量

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

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。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

※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200mgを3週間間隔で60分かけて点滴静注する。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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

※7.1 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.3参照]

〈効能共通〉

※7.2 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 ^{*1}	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	・Grade3の場合 ・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)又は中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)が疑われる場合	・Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。 ・SJS又はTENが疑われる場合には、SJS又はTENではないことが確認されるまで投与を再開しないこと。
	・Grade 4の場合 ・SJS又はTENが認められた場合	本剤を中止する。

副作用	程度*1	処置
大腸炎・下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
筋炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
副腎機能不全、下垂体炎	Grade 2の場合	ホルモン補充療法によりコントロールされるまで本剤の休薬を検討する。
	・Grade 3以上の副腎機能不全又は下垂体炎の場合 ・症候性下垂体炎の場合	・Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。 ・Grade 2以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能亢進症	Grade 3以上の場合	・Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。 ・Grade 2以下に回復し、抗甲状腺薬でコントロール可能な場合、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。
		・Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。 ・Grade 2以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能低下症	Grade 3以上の場合	・Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。 ・Grade 2以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
		・Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。 ・Grade 2以下に回復し、インスリン療法でコントロール可能な場合、必要であれば、代謝コントロール後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
高血糖	Grade 3以上又はケトアシドーシスを伴う糖尿病の場合	・Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。 ・Grade 2以下に回復し、インスリン療法でコントロール可能な場合、必要であれば、代謝コントロール後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。
		・Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。 ・Grade 2以下に回復し、インスリン療法でコントロール可能な場合、必要であれば、代謝コントロール後に投与を再開できる。 上記以外の場合は再投与しない。

副作用	程度*1	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。
膝炎	・Grade 3の膝炎の場合 ・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、予防薬の前投与を検討する。 ・投与速度を50%減速する。
		・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 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。
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 3以上の場合	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。

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

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]
- 8.4 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.11参照]
- *8.5 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]
- 8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.13参照]

- 8.7 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5-11.1.7参照]
- 8.8 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.8参照]
- 8.9 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.10参照]
- **8.10 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.20参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2.8.2.11.1.1参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

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

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。[11.1.18参照]

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

**11.1.1 間質性肺疾患（1.3%）[1.2、8.2、9.1.2参照]

**11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全（0.3%）、AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（3.2%）、肝炎（1.0%）があらわれることがある。[8.3参照]

**11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、多形紅斑（0.1%）

**11.1.4 大腸炎（1.2%）、小腸炎（0.3%）、重度の下痢（1.0%）

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

11.1.5 甲状腺機能障害

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

**11.1.6 副腎機能障害

副腎機能不全（0.5%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.7参照]

**11.1.7 下垂体機能障害

下垂体炎（頻度不明）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.7参照]

**11.1.8 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.7%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.8参照]

**11.1.9 膵炎（1.0%）

**11.1.10 腎障害

腎不全（0.8%）、尿管間質性腎炎（0.1%）、糸球体腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。[8.9参照]

11.1.11 心筋炎（0.3%）、心膜炎（頻度不明）[8.4参照]

**11.1.12 筋炎（0.4%）、横紋筋融解症（0.1%）[8.5参照]

**11.1.13 重症筋無力症（0.1%）

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

**11.1.14 脳炎（0.6%）、髄膜炎（頻度不明）、脊髄炎（頻度不明）

**11.1.15 神経障害

末梢性ニューロパチー（0.3%）、ギラン・バレー症候群（1.5%）等の神経障害があらわれることがある。

**11.1.16 重篤な血液障害

免疫性血小板減少症（0.1%）、溶血性貧血（頻度不明）、無顆粒球症（4.3%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。

**11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.18 結核（頻度不明）[9.1.4参照]

**11.1.19 Infusion reaction（0.3%）

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

**11.1.20 ぶどう膜炎（0.2%）[8.10参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満
** 血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少（67.9%）、白血球減少（52.0%）、リンパ球減少（58.4%）、好中球減少（52.6%）、血小板減少（46.9%）	ヘモグロビン増加、リンパ球増加	
代謝および栄養障害		高血糖	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	
胃腸障害		口内炎	
** 肝胆道系障害	ALT増加（34.7%）、AST増加（47.4%）、Al-P増加（33.4%）、血中ビリルビン増加（27.0%）		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症	尋常性白斑
** 筋骨格系および結合組織障害		関節痛	関節炎、筋肉痛
** 一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	

	10%以上	1~10%未満	1%未満
** 臨床検査	アルブミン減少(50.4%)、CK増加(23.2%)、クレアチニン増加、カリウム減少(30.7%)、カリウム増加、ナトリウム減少(52.0%)	ナトリウム増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

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

14.2 薬剤調製時の注意

- 14.2.1 バイアルは振らずに静かに反転させ、必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグに注入し、最終濃度を2~5mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。
- 14.2.2 本剤は保存料を含まない。希釈後は速やかに使用すること。
- 14.2.3 希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を2~8℃で24時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

- 14.2.4 希釈液は凍結させないこと。
- 14.2.5 本剤は1回使用の製剤である。バイアル中の残液は廃棄すること。
- 14.2.6 他剤との混注はしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

- 14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター(0.2又は0.22µm)を使用すること。
- 14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。
- 14.3.3 投与終了時に点滴ラインをフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

**15.1.1 免疫原性

臨床試験において、205/991例(20.7%)に抗チスレリズマブ抗体が認められ、8/991例(0.8%)に抗チスレリズマブ中和抗体が認められた。抗チスレリズマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。

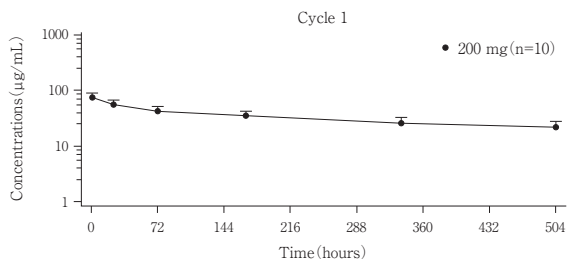
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の食道扁平上皮癌患者10例に、本剤200mgを3週間間隔で反復静脈内投与したときの、初回投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

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



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

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

幾何平均(幾何CV%)、Tmaxについては中央値(最小~最大)

16.1.2 反復投与

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

日	採血時点	n	血清中濃度 (µg/mL)
Cycle1 Day1	投与後	25	63.17 (23.9)
Cycle2 Day1	投与前	24	17.61 (26.0)
Cycle5 Day1	投与前	13	43.67 (30.6)
Cycle5 Day1	投与後	13	115.11 (21.4)
Cycle9 Day1	投与前	9	57.29 (33.2)
Cycle17 Day1	投与前	7	33.93 (121.5)

幾何平均(幾何CV%)、1サイクルは21日間

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(根治切除不能な進行・再発の食道癌)

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(BGB A317-306試験)(JRCT2080224669)

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(日本人66例を含む)を対象に、本剤と化学療法との併用(T+C)投与^{注1,2)}の有効性及び安全性がプラセボと化学療法との併用(P+C)投与^{注1,2)}を対照とした無作為化二重盲検試験で検討された。主要評価項目である全生存期間(OS)は、P+C群と比較してT+C群で統計的に有意な延長を示した。

副作用は安全性評価対象324例中313例(96.6%)(日本人33例中31例を含む)に認められ、主な副作用(20%以上)は、貧血173例(53.4%)、好中球数減少153例(47.2%)、白血球数減少143例(44.1%)、食欲減退116例(35.8%)、悪心112例(34.6%)、末梢性感覚ニューロパチー73例(22.5%)であった⁴⁾。(データカットオフ日:2022年2月28日)

表1 有効性成績(BGB-A317-306試験)

		T+C (326例)	P+C (323例)
OS [†]	中央値[月]	17.2	10.6
	(95%信頼区間)	(15.8, 20.1)	(9.3, 12.1)
	ハザード比 [‡]	0.66	-
	(95%信頼区間)	(0.54, 0.80)	-
P値 [§]		<0.0001	-

†: 中間解析時のデータ:2022年2月28日カットオフ

‡: 層別Cox比例ハザードモデルによるP+Cとの比較

§: 層別log-rank検定

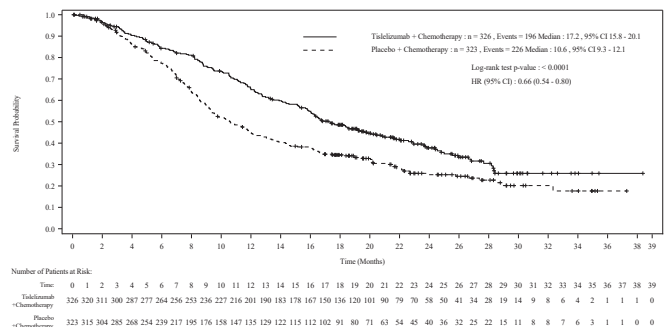


図1 OSのKaplan Meier曲線(BGB-A317-306試験)

TAP[腫瘍領域のうち、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域(腫瘍及び線維形成性間質)の割合から算出されるPD-L1発現率]に関する部分集団に基づき、PD-L1発現状況別に解析を行った(中間解析時のデータ:2022年2月28日データカットオフ)。^[5.2参照]

表2 OSの有効性成績 (BGB-A317-306試験、PD-L1発現状況別)

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

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

注1) 本剤200mg又はプラセボ3週間間隔と以下の化学療法(治験担当医師が患者ごとに選択)のいずれかを併用した。

- 白金製剤+フルオロウラシル: シスプラチン60-80mg/m²又はオキサリプラチン130mg/m²、及びフルオロウラシル750-800mg/m²/day(5日間持続点滴投与)を3週間間隔投与。
- 白金製剤+カベシタピン: シスプラチン60-80mg/m²又はオキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で投与し、カベシタピン1000mg/m²を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬。
- 白金製剤+パクリタキセル: シスプラチン60-80mg/m²又はオキサリプラチン130mg/m²、及びパクリタキセル175mg/m²を3週間間隔投与。

注2) 本邦ではシスプラチン+フルオロウラシルのみが選択された。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験 (BGB-A317-302試験)

化学療法歴^{注3)}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(日本人50例を含む)を対象に、本剤200mg 3週間間隔の有効性及び安全性が治験担当医師が選択した化学療法(パクリタキセル、ドセタキセル又はイリノテカン)を対照として無作為化非盲検試験で検討された。主要評価項目である全生存期間(OS)は化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した。副作用は安全性評価対象255例中187例(73.3%)(日本人25例中17例を含む)に認められ、主な副作用(10%以上)は、AST増加29例(11.4%)、貧血28例(11.0%)、甲状腺機能低下症26例(10.2%)であった⁵⁾。(データカットオフ日: 2020年12月1日)

表3 有効性成績 (BGB-A317-302試験)

OS [†]	本剤群 (256例)		化学療法群 (256例)	
	中央値 [月]	8.6	6.3	
	(95%信頼区間)	(7.5, 10.4)	(5.3, 7.0)	
	ハザード比 [‡]	0.70	-	
	(95%信頼区間)	(0.57, 0.85)		
	P値 [§]	0.0001		

†: 最終解析時のデータ: 2020年12月1日カットオフ

‡: 化学療法群との比較

§: 層別log-rank検定

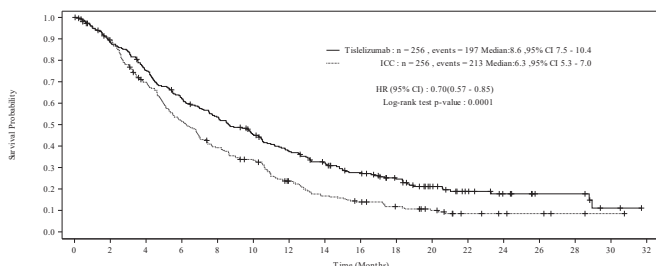


図2 OSのKaplan Meier曲線 (BGB-A317-302試験)

注3) 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か月以内に進行が認められた患者は適格とされた。なお、免疫チェックポイント阻害剤による治療歴がある患者は組み入れられなかった。

(治療切除不能な進行・再発の胃癌)

**17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (BGB-A317-305試験) (JRCT2080224723)

化学療法歴のないHER2陰性の切除不能な進行・再発の胃又は食道胃接合部腺癌患者997例(日本人101例を含む)を対象に本剤と化学療法との併用(T+C)投与^{注4)}の有効性及び安全性がプラセボと化学療法との併用(P+C)投与^{注4)}を対照とした無作為化二重盲検試験で検討された。主要評価項目であるPD-L1陽性(TAP≥5%)解析対象集団及びITT解析対象集団における全生存期間(OS)は、いずれの集団においても、P+C群と比較してT+C群で統計学的に有意な延長を示した。

副作用は安全性評価対象498例中483例(97.0%)(日本人50例中50例を含む)に認められ、主な副作用(20%以上)は、悪心237例(47.6%)、食欲減退182例(36.5%)、血小板数減少174例(34.9%)、好中球数減少168例(33.7%)、嘔吐161例(32.3%)、貧血158例(31.7%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加145例(29.1%)、白血球数減少119例(23.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加113例(22.7%)、下痢111例(22.3%)、末梢性感覚ニューロパチー106例(21.3%)であった⁶⁾。(データカットオフ日: 2023年2月28日)

表4 PD-L1陽性(TAP≥5%)解析対象集団における有効性成績 (BGB-A317-305試験)

OS [†]	T+C (274例)		P+C (272例)	
	中央値 [月]	17.2	12.6	
	(95%信頼区間)	(13.9, 21.3)	(12.0, 14.4)	
	ハザード比 [‡]	0.74	-	
	(95%信頼区間)	(0.59, 0.94) [¶]		
	P値 [§]	0.0056		

†: 中間解析時のデータ: 2021年10月8日カットオフ

‡: P+Cとの比較

§: 層別log-rank検定。地域(東アジア対その他の地域)及び腹膜転移の有無による層別化。有意水準(片側)0.0092

¶: 有意水準に対応した98.2%信頼区間は(0.56, 0.98)

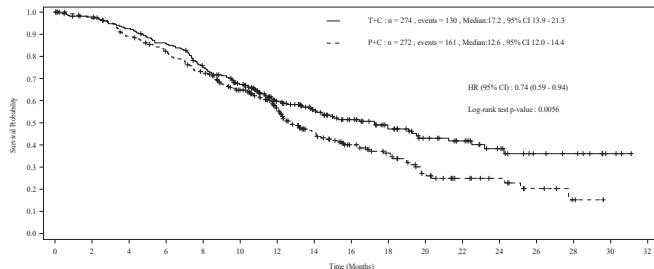


図3 PD-L1陽性(TAP≥5%)解析対象集団における中間解析時点のOSのKaplan Meier曲線 (BGB-A317-305試験)

表5 ITT解析対象集団における有効性成績 (BGB-A317-305試験)

OS [†]	T+C (501例)		P+C (496例)	
	中央値 [月]	15.0	12.9	
	(95%信頼区間)	(13.6, 16.5)	(12.1, 14.1)	
	ハザード比 [‡]	0.80	-	
	(95%信頼区間)	(0.70, 0.92) [¶]		
	P値 [§]	0.0011		

†: 最終解析時のデータ: 2023年2月28日カットオフ

‡: P+Cとの比較

§: 層別log-rank検定。地域(東アジア対その他の地域)、PD-L1発現状況(TAP≥5%、TAP<5%)及び腹膜転移の有無による層別化。有意水準(片側)0.0226

¶: 有意水準に対応した95.5%信頼区間は(0.69, 0.93)

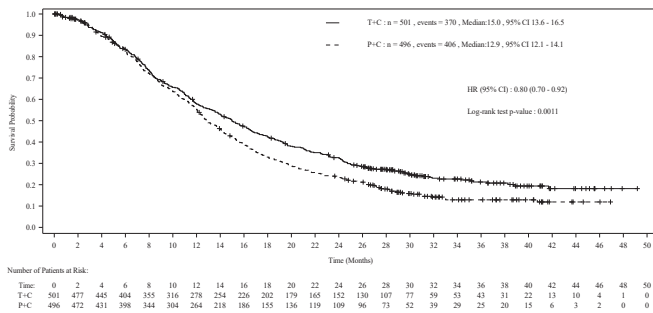


図4 ITT解析対象集団における最終解析時点のOSのKaplan Meier曲線 (BGB-A317-305試験)

TAPに関する部分集団に基づきPD-L1発現状況 (TAP) 別に探索的な事後解析を行った (最終解析時のデータ: 2023年2月28日データカットオフ)。[5.5参照]

表6 OSの有効性成績 (BGB-A317-305試験、PD-L1発現状況別)

PD-L1発現 ^{*1}	投与群	例数	中央値 (月) (95%信頼区間)	ハザード比 ^{*2} (95%信頼区間)
TAP<5	T+C	227	14.1 (11.9, 15.6)	0.91 (0.74, 1.12)
	P+C	224	12.9 (11.3, 14.7)	
5 ≤ TAP < 10	T+C	138	13.8 (10.8, 16.2)	0.91 (0.70, 1.20)
	P+C	127	13.3 (12.0, 15.0)	
TAP≥10	T+C	136	22.5 (16.4, 26.4)	0.57 (0.43, 0.76)
	P+C	145	12.3 (11.3, 14.9)	

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

注4) 本剤200mg又はプラセボが3週間間隔と以下の化学療法(治験担当医師が患者ごとに選択)のいずれかを併用し、6サイクルまで投与した。[7.1参照]

- ・オキサリプラチン+カペシタビン: オキサリプラチン130mg/m²を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1000mg/m²を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬。維持療法としてのカペシタビンは任意とし、疾患進行、許容できない毒性又はその他の投与中止基準に合致するまで投与可能。
- ・シスプラチン+フルオウラシル: シスプラチン80mg/m²及びフルオウラシル800mg/m²/day (5日間持続点滴投与)を3週間間隔投与。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: チスレリズマブ (遺伝子組換え)

Tislelizumab (Genetical Recombination) (JAN)

分子量: 約147,000

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。CHO細胞により産生される。チスレリズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖 (γ4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。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

21. 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。

22. 包装

10mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 社内資料: チスレリズマブの免疫原性の概要 (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.4.1)
- 社内資料: 国内第I相試験 (302試験日本substudy) におけるチスレリズマブの薬物動態 (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.3.7)
- 社内資料: 国際共同第III相試験 (302試験) におけるチスレリズマブの薬物動態 (2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.3.2.1)
- 社内資料: 国際共同第III相試験 (306試験) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.4、2.7.6.4.1.1)
- 社内資料: 国際共同第III相試験 (302試験) (2025年3月27日承認、CTD 2.7.4、2.7.6.4.1.2)
- **6) 社内資料: 国際共同第III相試験 (305試験) (2026年6月19日承認、CTD 2.7.4、2.7.6.1)

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

ビーワン・メディシズ合同会社 メディカル インフォメーション
 コンタクトセンター
 〒105-7114 東京都港区東新橋一丁目5番2号 汐留シティセンター
 TEL 0800-919-0351

26. 製造販売業者等

*26.1 製造販売元

ビーワン・メディシズ合同会社
 〒105-7114 東京都港区東新橋一丁目5番2号 汐留シティセンター

