テビムブラ点滴静注 100 mg

1.9　一般的名称に係る文書
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称は，令和 4 年 4 月 18 日付薬生薬審発 0418 第 1 号により，以下のとおり通知された。

登録番号 303-4-B2

JAN（日本名）：チスレリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Tislelizumab (Genetical Recombination)

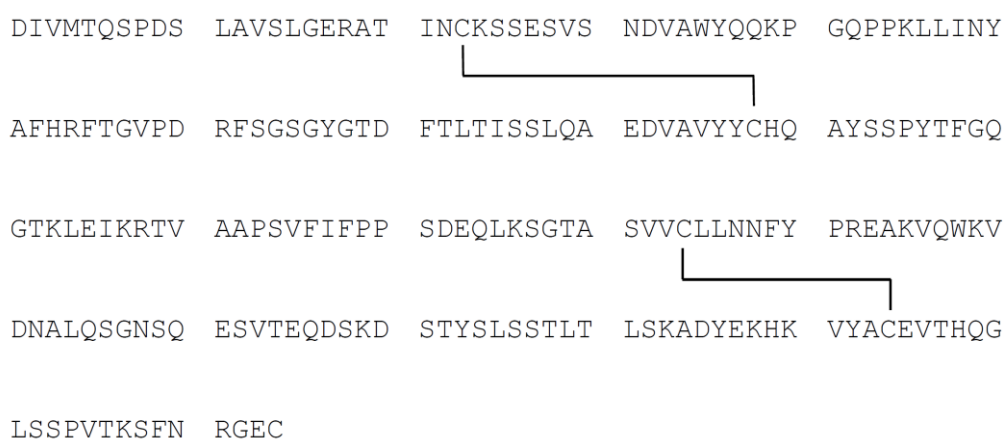
1.9.2 国際一般名（INN）

国際一般名（INN）は，Tislelizumab として Recommended INN：List 79（WHO Drug Information, Vol. 32, No. 1, 2018）174 頁に収載された。

1.9.3 構造式：

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

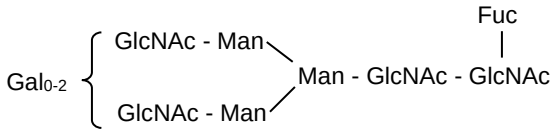


H 鎖



H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 K445：部分的プロセシング
H 鎖 C132－L 鎖 C214，H 鎖 C224－H 鎖 C224，H 鎖 C227－H 鎖 C227：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



1.9.4 分子式

$C_{6410}H_{9890}N_{1686}O_{2012}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖：$C_{2166}H_{3353}N_{567}O_{670}S_{14}$

L 鎖：$C_{1039}H_{1596}N_{276}O_{336}S_{6}$

薬生薬審発 0418 第１号
令 和 ４ 年 ４ 月 １８ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

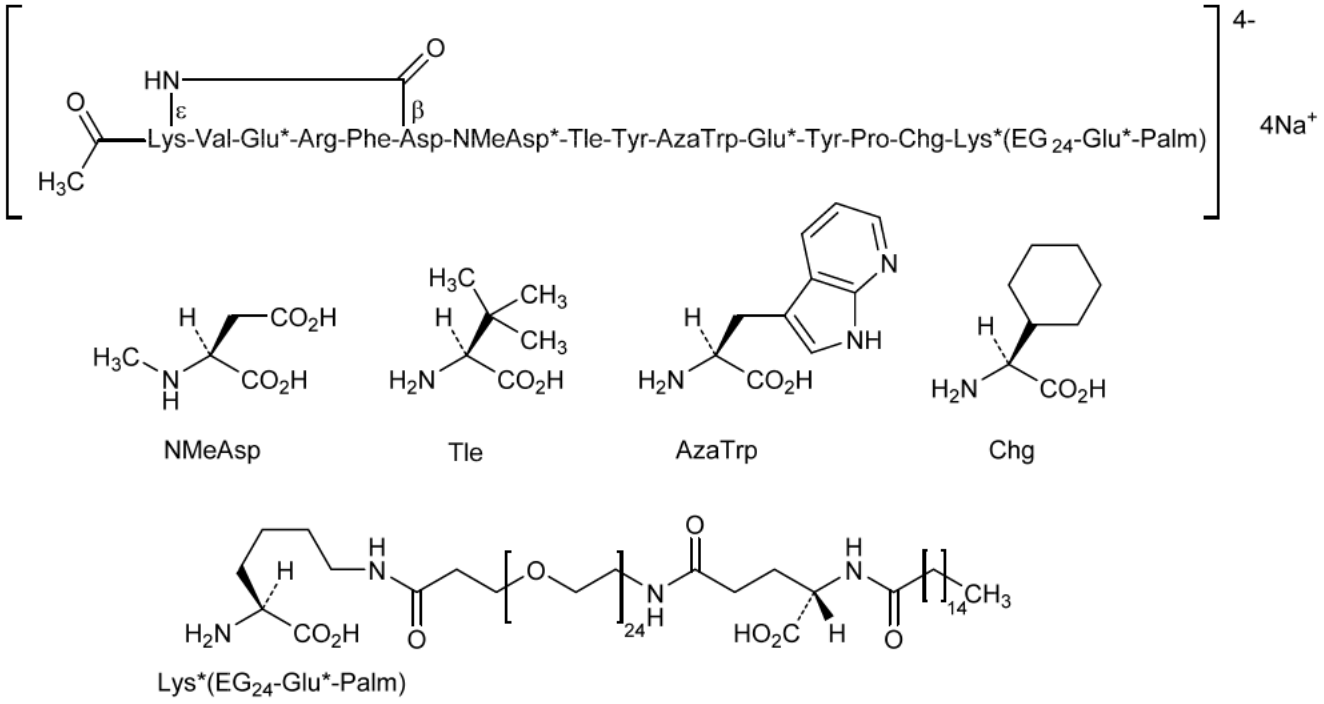
（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　303-1-B6

JAN（日本名）：ジルコプランナトリウム

JAN（英　名）：Zilucoplan Sodium



* 酸性基を持つアミノ酸残基．1つの酸性基にはプロトン化されたアルギニン側鎖が結合し，
4つの酸性基にはナトリウムイオンがそれぞれ1つずつ結合している．

$C_{172}H_{274}N_{24}Na_4O_{55}$

ジルコプランナトリウムは，ジルコプランの四ナトリウム塩である．ジルコプランは化学修飾された合成環状ペプチドで，ヒト補体 C5 に結合する．ペプチド部分は 15 個のアミノ酸残基からなり，15 番目の Lys 残基は修飾されている．化学名は以下の通りである．

N^2-アセチル-L-リシル-L-バリル-L-α-グルタミル-L-アルギニル-L-フェニルアラニル-L-α-アスパルチル-*N*-メチル-L-α-アスパルチル-3-メチル-L-バリル-L-チロシル-3-(1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)-L-アラニル-L-α-グルタミル-L-チロシル-L-プロリル-(2*S*)-2-シクロヘキシルグリシル-*N*^{6}-(3-{ω-[(*N*-ヘキサデカノイル-L-γ-グルタミル)アミノ]テトラコサキス(オキシエチレン)-α-イル}プロパノイル)-L-リシン　(6→1^6)-ラクタム四ナトリウム塩

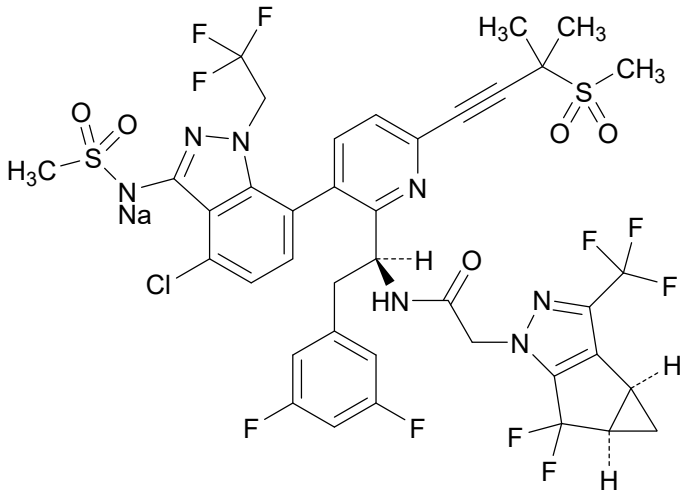
Zilucoplan Sodium is tetrasodium salt of Zilucoplan. Zilucoplan is a chemically modified synthetic cyclic peptide that binds to human complement C5. The peptide moiety consists of 15 amino acid residues, and Lys residue at position 15 is modified. Chemical name is as follows:

Tetrasodium salt of N^2-acetyl-L-lysyl-L-valyl-L-α-glutamyl-L-arginyl-L-phenylalanyl-L-α-aspartyl-*N*-methyl-L-α-aspartyl-3-methyl-L-valyl-L-tyrosyl-3-(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)-L-alanyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-prolyl-(2*S*)-2-cyclohexylglycyl-N^6-(3-{ω-[(*N*-hexadecanoyl-L-γ-glutamyl)amino]tetracosakis(oxyethylene)-α-yl}propanoyl)-L-lysine (6→1^6)-lactam

登録番号　303-3-B3

JAN（日本名）：レナカパビルナトリウム

JAN（英　名）：Lenacapavir Sodium



$C_{39}H_{31}ClF_{10}N_7NaO_5S_2$

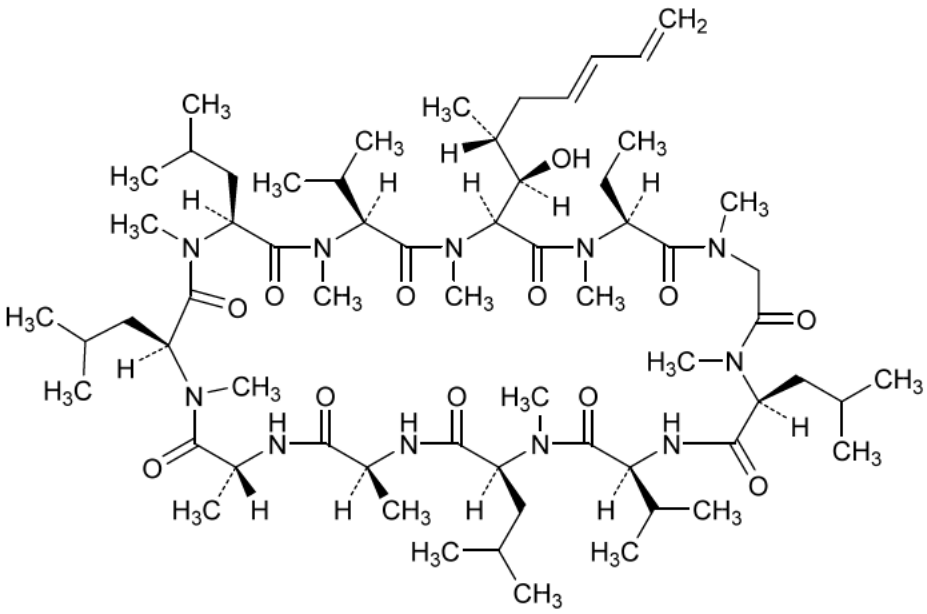
[4-クロロ-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-ジフルオロ-3-(トリフルオロメチル)-3b,4,4a,5-テトラヒドロ-1*H*-シクロプロパ[3,4]シクロペンタ[1,2-*c*]ピラゾール-1-イル]アセトアミド}-2-(3,5-ジフルオロフェニル)エチル]-6-[3-(メタンスルホニル)-3-メチルブタ-1-イン-1-イル]ピリジン-3-イル}-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-インダゾール-3-イル](メタンスルホニル)アザニド一ナトリウム

Monosodium [4-chloro-7-{2-[(1*S*)-1-{2-[(3b*S*,4a*R*)-5,5-difluoro-3-(trifluoromethyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1*H*-cyclopropa[3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl]acetamido}-2-(3,5-difluorophenyl)ethyl]-6-[3-(methanesulfonyl)-3-methylbut-1-yn-1-yl]pyridin-3-yl}-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-indazol-3-yl](methanesulfonyl)azanide

登録番号　303-3-B4

JAN（日本名）：ボクロスポリン

JAN（英　名）：Voclosporin



$C_{63}H_{111}N_{11}O_{12}$

シクロ{[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-ヒドロキシ-4-メチル-2-(メチルアミノ)ノナ-6,8-ジエノイル]-L-2-アミノブタノイル-*N*-メチルグリシル-*N*-メチル-L-ロイシル-L-バリル-*N*-メチル-L-ロイシル-L-アラニル-D-アラニル-*N*-メチル-L-ロイシル-*N*-メチル-L-ロイシル-*N*-メチル-L-バリル}

Cyclo{[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-hydroxy-4-methyl-2-(methylamino)nona-6,8-dienoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-methylglycyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-methyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-leucyl-*N*-methyl-L-valyl}

登録番号　303-3-B5

JAN（日本名）：ダトポタマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Datopotamab Deruxtecan (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

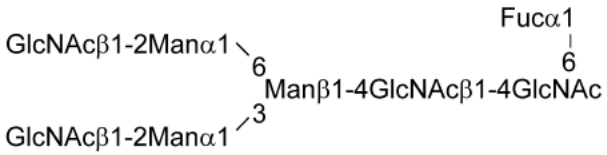
```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT TAGMQWVRQA PGQGLEWMGW    50
INTHSGVPKY AEDFKGRVTI SADTSTSTAY LQLSSLKSED TAVYYCARSG   100
FGSSYWYFDV WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV   150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ   200
TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK   250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY   300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP   350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP   400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG   450
K                                                        451
```

L 鎖

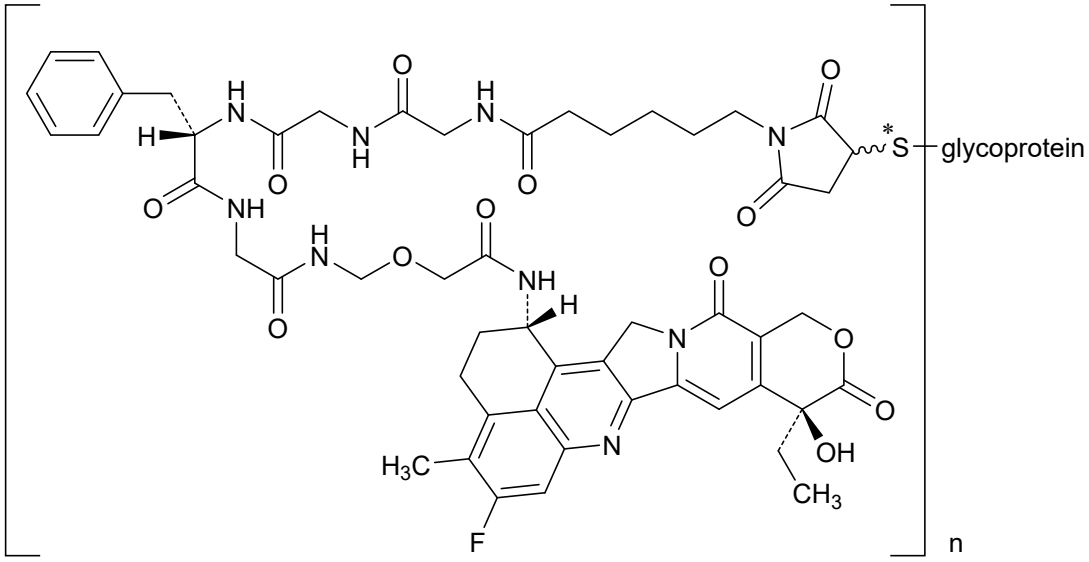
```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQDVS TAVAWYQQKP GKAPKLLIYS    50
ASYRYTGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFAVYYCQQ HYITPLTFGQ   100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV   150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG   200
LSSPVTKSFN RGEC                                          214
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 C224，H 鎖 C230，H 鎖 C233，L 鎖 C214：薬物結合可能部位；
H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング
H 鎖 C224－L 鎖 C214，H 鎖 C230－H 鎖 C230，H 鎖 C233－H 鎖 C233：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



デルクステカン部位の構造式



n は平均 4 である

*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

$C_{6464}H_{9984}N_{1708}O_{2016}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2199}H_{3392}N_{580}O_{674}S_{16}$

L 鎖 $C_{1033}H_{1604}N_{274}O_{334}S_{6}$

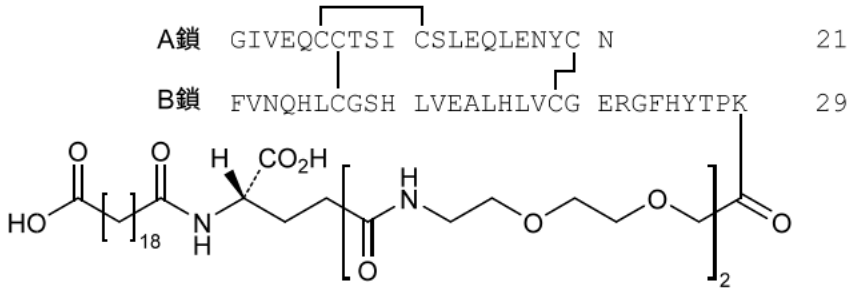
ダトポタマブ　デルクステカンは，抗体薬物複合体（分子量：約 152,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 4 個のシステイン残基に，カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$；分子量：1,035.06））が結合している．抗体部分は抗細胞表面糖タンパク質 Trop-2 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，その他はヒト IgG1 に由来し，CHO 細胞により産生される．タンパク質部分は，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 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 148,000）である．

Datopotamab Deruxtecan is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 152,000) consisting of deruxtecan ((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-benzyl-1-{[(1*S*,9*S*)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1*H*,12*H*-benzo[*de*]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-1-yl]amino}-1,6,9,12,15,18-hexaoxo-3-oxa-5,8,11,14,17-pentaazatricosan-23-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$; molecular weight: 1,035.06)), which is composed of camptothecin derivative and linker, attached to an average of four cysteine residues of a recombinant monoclonal antibody. The antibody moiety is an anti-cell surface glycoprotein Trop-2 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and produced in CHO cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　303-3-B6

JAN（日本名）：インスリン　イコデク（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Insulin Icodec (Genetical Recombination)



$C_{280}H_{435}N_{71}O_{87}S_6$（修飾を含む，2本鎖）

A鎖　$C_{95}H_{151}N_{25}O_{36}S_4$

B鎖　$C_{185}H_{288}N_{46}O_{51}S_2$（修飾を含む）

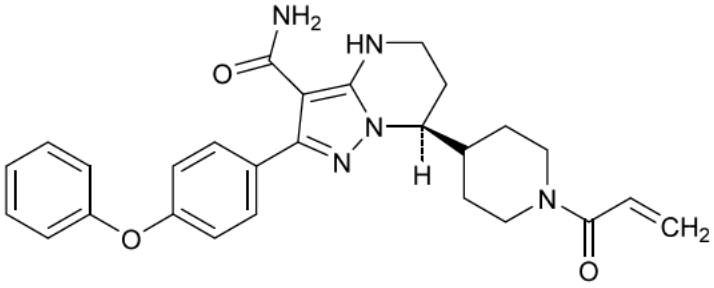
インスリン　イコデクは，遺伝子組換えヒトインスリン類縁体であり，3個のアミノ酸残基（A鎖：Y14E，B鎖：Y16H，F25H）が置換され，B鎖C末端のT30は除去され，B鎖K29のε-アミノ基が(22*S*)-22,42-ジカルボキシ-10,19,24-トリオキソ-3,6,12,15-テトラオキサ-9,18,23-トリアザドテトラコンタン-1-オイル基でアシル化されている．インスリン　イコデクは，21個のアミノ酸残基からなるA鎖及び29個のアミノ酸残基からなるB鎖から構成される修飾ペプチドである．

Insulin Icodec is a recombinant human insulin analogue, in which amino acid residues are substituted at 3 positions (A-chain: Y14E, B-chain: Y16H, F25H), C-terminal T30 of B-chain is deleted, and the ε-amino group of K29 of B-chain is acylated with (22*S*)-22,42-dicarboxy-10,19,24-trioxo-3,6,12,15-tetraoxa-9,18,23-triazadotetracontan-1-oyl group. Insulin Icodec is a modified peptide composed of an A-chain consisting of 21 amino acid residues and a B-chain consisting of 29 amino acid residues.

登録番号　303-3-B7

JAN（日本名）：ザヌブルチニブ

JAN（英　名）：Zanubrutinib



$C_{27}H_{29}N_5O_3$

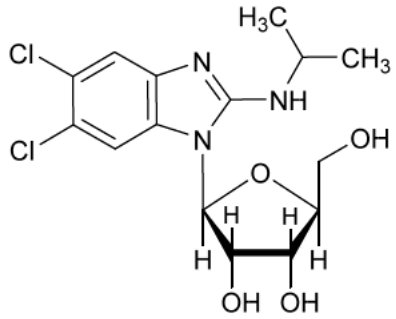
(7*S*)-2-(4-フェノキシフェニル)-7-[1-(プロパ-2-エノイル)ピペリジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-3-カルボキシアミド

(7*S*)-2-(4-Phenoxyphenyl)-7-[1-(prop-2-enoyl)piperidin-4-yl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-3-carboxamide

登録番号　303-3-B8

JAN（日本名）：マリバビル

JAN（英　名）：Maribavir



$C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$

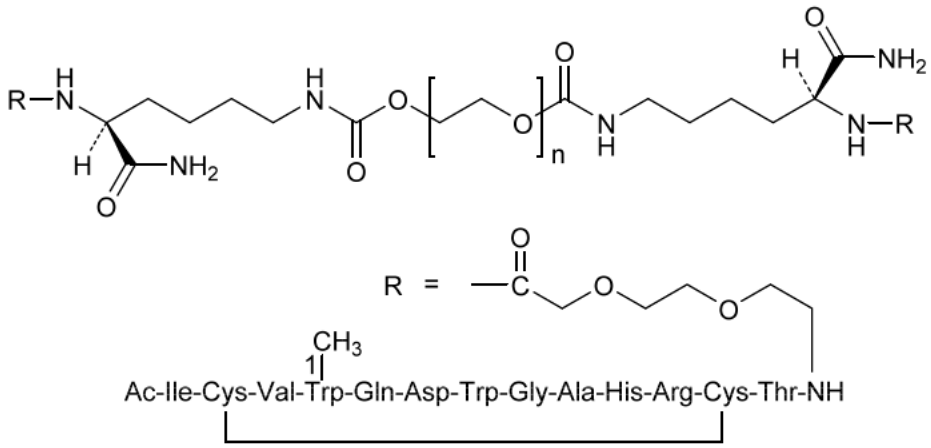
5,6-ジクロロ-2-(プロパン-2-イルアミノ)-1-β-L-リボフラノシル-1*H*-ベンゾイミダゾール

5,6-Dichloro-2-(propan-2-ylamino)-1-β-L-ribofuranosyl-1*H*-benzimidazole

登録番号　303-3-B9

JAN（日本名）：ペグセタコプラン

JAN（英　名）：Pegcetacoplan



nは約800~1100である.

$C_{170}H_{248}N_{50}O_{47}S_4$（ペプチド部分）

ペグセタコプランはPEG化ペプチド（分子量：約43,500）であり，補体C3に結合する2本の同一の合成ペプチドが，C末端リシンアミドのε-アミノ基を介してポリエチレングリコール（分子量：約39,600）の両端にそれぞれ結合している．ペプチド部分は15個のアミノ酸残基からなる．化学名は以下の通りである．

O,*O*'-ビス[(S^2,S^{12}-シクロ{*N*-アセチル-L-イソロイシル-L-システイニル-L-バリル-1-メチル-L-トリプトフィル-L-グルタミニル-L-α-アスパルチル-L-トリプトフィルグリシル-L-アラニル-L-ヒスチジル-L-アルギニル-L-システイニル-L-スレオニル-2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]アセチル-L-リシンアミド})-$N^{6\,15}$-カルボニル]ポリエチレングリコール

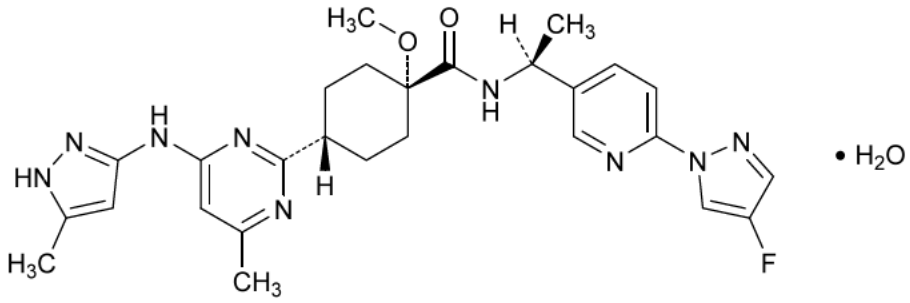
Pegcetacoplan is a PEGylated peptide (molecular weight: ca. 43,500) in which two identical synthetic peptides that bind to complement C3 are bound to each terminal of polyethylene glycol (molecular weight: ca. 39,600) via ε-amino group of C-terminal lysine amide. The peptide moiety consists of 15 amino acid residues. Chemical name is as follows:

O,*O*'-Bis[(S^2,S^{12}-cyclo{*N*-acetyl-L-isoleucyl-L-cysteinyl-L-valyl-1-methyl-L-tryptophyl-L-glutaminyl-L-α-aspartyl-L-tryptophylglycyl-L-alanyl-L-histidyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-threonyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl-L-lysinamide})-$N^{6\,15}$-carbonyl]polyethylene glycol

登録番号　303-3-B10

JAN（日本名）：プラルセチニブ水和物

JAN（英　名）：Pralsetinib Hydrate



$C_{27}H_{32}FN_9O_2 \cdot H_2O$

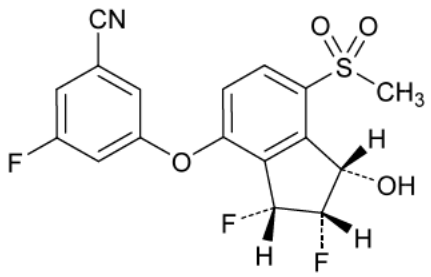
cis-*N*-{(1*S*)-1-[6-(4-フルオロ-1*H*-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]エチル}-1-メトキシ-4-{4-メチル-6-[(5-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-2-イル}シクロヘキサン-1-カルボキシアミド　一水和物

cis-*N*-{(1*S*)-1-[6-(4-Fluoro-1*H*-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl]ethyl}-1-methoxy-4-{4-methyl-6-[(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)amino]pyrimidin-2-yl}cyclohexane-1-carboxamide monohydrate

登録番号　303-3-B11

JAN（日本名）：ベルズチファン

JAN（英　名）：Belzutifan



$C_{17}H_{12}F_3NO_4S$

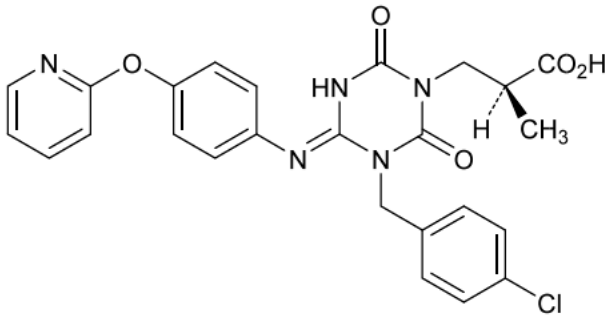
3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-ジフルオロ-1-ヒドロキシ-7-(メタンスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-イル]オキシ}-5-フルオロベンゾニトリル

3-{[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-(methanesulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-4-yl]oxy}-5-fluorobenzonitrile

登録番号　303-4-B1

JAN（日本名）：シボピキサント

JAN（英　名）：Sivopixant



$C_{25}H_{22}ClN_5O_5$

(2*S*)-3-[(4*E*)-3-[(4-クロロフェニル)メチル]-2,6-ジオキソ-4-({4-[(ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}イミノ)-1,3,5-トリアジナン-1-イル]-2-メチルプロパン酸

(2*S*)-3-[(4*E*)-3-[(4-Chlorophenyl)methyl]-2,6-dioxo-4-({4-[(pyridin-2-yl)oxy]phenyl}imino)-1,3,5-triazinan-1-yl]-2-methylpropanoic acid

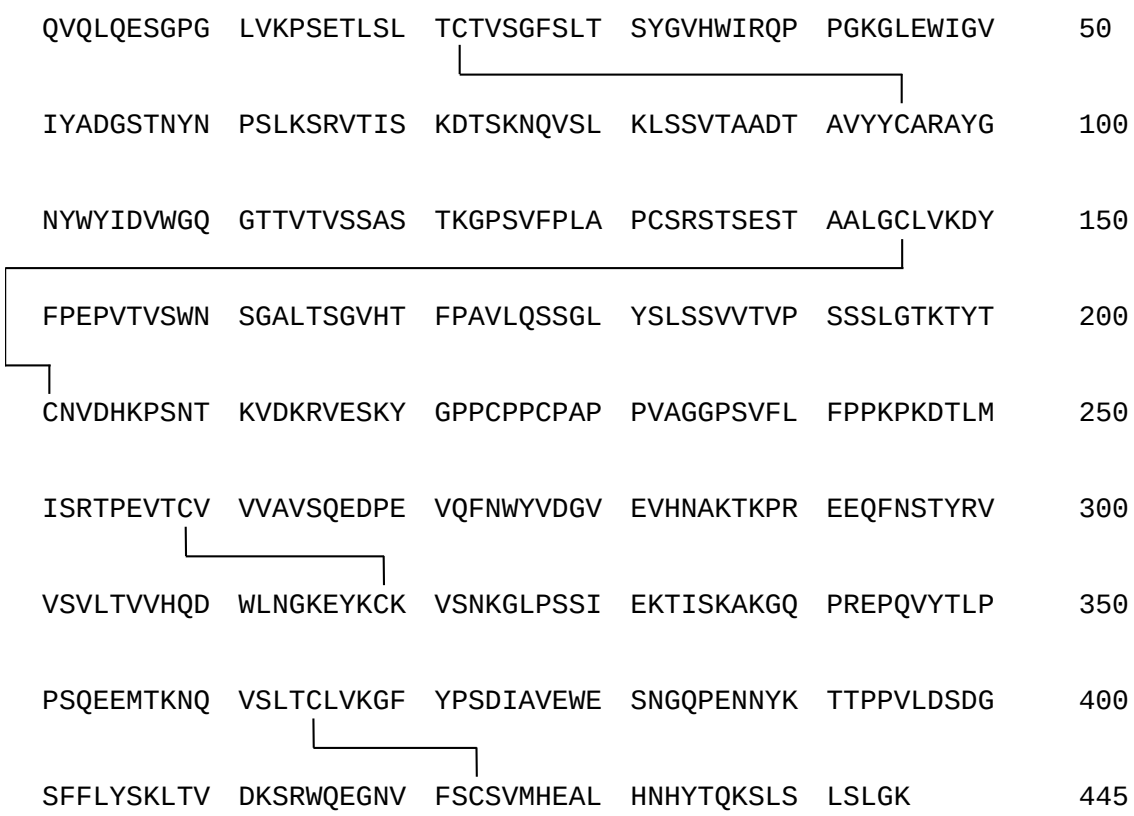
登録番号　303-4-B2

JAN（日本名）：チスレリズマブ（遺伝子組換え）

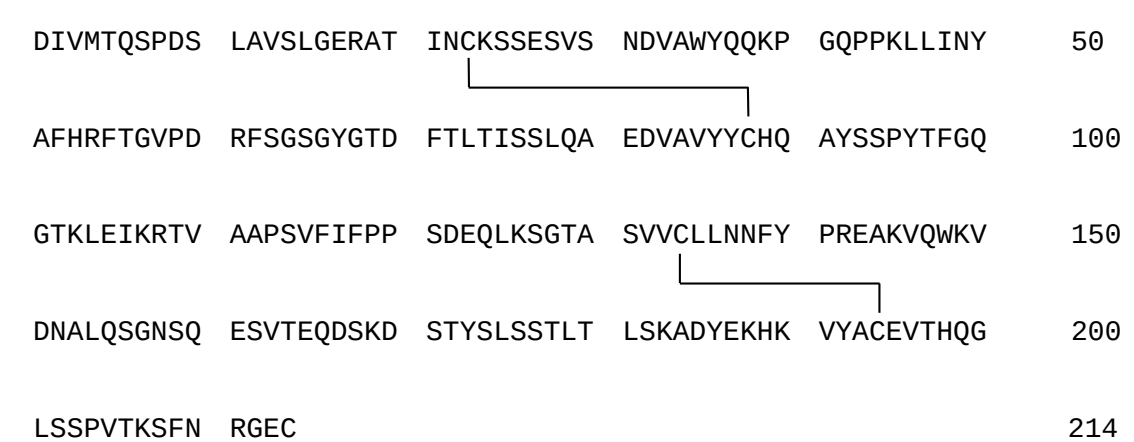
JAN（英　名）：Tislelizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖



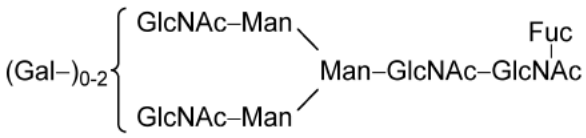
L 鎖



H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 K445：部分的プロセシング

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

主な糖鎖の推定構造



$C_{6410}H_{9890}N_{1686}O_{2012}S_{40}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2166}H_{3353}N_{567}O_{670}S_{14}$

L 鎖　$C_{1039}H_{1596}N_{276}O_{336}S_{6}$

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．

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 (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 79

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 79

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 79

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

tisagenlecleucel	Lymphocytes T autologues humains en culture d'expansion, modifiés génétiquement en vue d'une thérapie génique avec cellules. Les cellules sont isolées à partir du sang prélevé chez le patient et sont transduites avec un veceur lentiviral non-répliquant codant pour le récepteur de l'antigène chimérique (CAR) FMC63 anti-CD-19 fragment de la chaîne simple de la région variable de l'anticorps (scFv) 4-1BB/CD3zêta (SFG-1928z CAR) sous le contrôle du promoteur EF-1 alpha. Les cellules montrent une activité anti-tumorale chez les patients présentant des lymphocytes B malins exprimant le CD19.
tisagenlecleucel	Linfocitos T autólogos, humanos, expandidos en cultivo y modificados genéticamente, para terapia génica con células. Las células se derivan a partir de sangre aislada del paciente y están transducidas con un vector lentiviral no replicativo que codifica para el receptor de antígenos quimérico (CAR) FMC63 anti-CD19 fragmento de cadena simple de la región variable del anticuerpo (scFv) 4-1BB/CD3zeta bajo el control del promotor EF-1 alfa. Las células muestran actividad anti-tumoral en pacientes con malignidades de linfocitos B que expresan CD19.

tislelizumabum #

tislelizumab	immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], humanized monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-445) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV4-59*01 (88.70%) -(IGHD) -IGHJ3*01 M123>T (113)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), hinge S10>P (226) (217-228), CH2 E1.4>P (231), F1.3>V (232), L1.2>A (233), D27>A (263) (229-338), CH3 R88>K (407) (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (81.20%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (224-224":227-227")-bisdisulfide
tislélizumab	immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-445) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV4-59*01 (88.70%) -(IGHD) -IGHJ3*01 M123>T (113)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), charnière S10>P (226) (217-228), CH2 E1.4>P (231), F1.3>V (232), L1.2>A (233), D27>A (263) (229-338), CH3 R88>K (407) (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (81.20%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (224-224":227-227")-bisdisulfure

tislelizumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 (1-445) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV4-59*01 (88.70%) -(IGHD) -IGHJ3*01 M123>T (113)) [8.7.12] (1-118) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (119-216), bisagra S10>P (226) (217-228), CH2 E1.4>P (231), F1.3>V (232), L1.2>A (233), D27>A (263) (229-338), CH3 R88>K (407) (339-443), CHS (444-445)) (119-445)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (81.20%) -IGKJ2*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')];
dímero (224-224":227-227")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLT SYGVHWIRQP PGKGLEWIGV  50
IYADGSTNYN PSLKSRVTIS KDTSKNQVSL KLSSVTAADT AVYYCARAYG 100
NYWYIDVWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTKTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKRVESKY GPPCPPCPAP PVAGGPSVFL FPPKPKDTLM 250
ISRTPEVTCV VVAVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV 300
VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP 350
PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG 400
SFFLYSKLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK       445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVS NDVAWYQQKP GQPPKLLINY  50
AFHRFTGVPD RFSGSGYGTD FTLTISSLQA EDVAVYYCHQ AYSSPYTFGQ 100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-95	145-201	259-319	365-423
	22"-95"	145"-201"	259"-319"	365"-423"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	132-214'	132"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	224-224"	227-227"		

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
295, 295"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

tralesinidasum alfa #
tralesinidase alfa

human α-*N*-acetylglucosaminidase fused to truncated human insulin-like growth factor II (IGF2) via a peptide linker, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa;

human α-*N*-acetylglucosaminidase (NAG, EC=3.2.1.50) (1-720) fusion protein with glycyl-L-alanyl-L-prolyltriglycyl-L-seryl-bis(L-prolyl-L-alanyl-L-prolyl-L-alanyl-L-prolyl-L-threonyl)-bis(L-prolyl-L-alanyl)-triglycyl-L-prolyl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-[37-L-alanine(R^{37}>$A_{(781)}$)]human insulin-like growth factor II (somatomedin-A, T3M-11-derived growth factor, IGF-II) (8-67)-peptide (752-811), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

テビムブラ点滴静注 100 mg

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

<table>
<tr><td>化学式
・別名</td><td>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，チャイニーズハムスター卵巣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。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>アミノ酸配列及び主な糖鎖の推定構造は別紙に示した。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>根治切除不能な進行・再発の食道癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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 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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：チスレリズマブ（遺伝子組換え）
製剤：テビムブラ点滴静注 100 mg（チスレリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性試験（概略の致死量）
<table>
<tr><td>動物種</td><td>静脈内投与</td></tr>
<tr><td>マウス</td><td>>100 mg/kg</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>>100 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性試験
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間(週間)</td><td>投与経路</td><td>投与量(mg/kg/日)</td><td>無毒性量(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>13</td><td>静脈内投与</td><td>0，3，10，30</td><td>30</td><td>全投薬群：死亡及び瀕死例なし，一般状態（投与部位を含む），体重，摂餌量，体温，心電図，眼科学的検査，血液学的検査，血液凝固系検査，血液生化学的検査，尿検査，リンパ球サブセット検査，サイトカイン検査，剖検，器官重量測定，及び病理組織学的検査に毒性変化なし</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

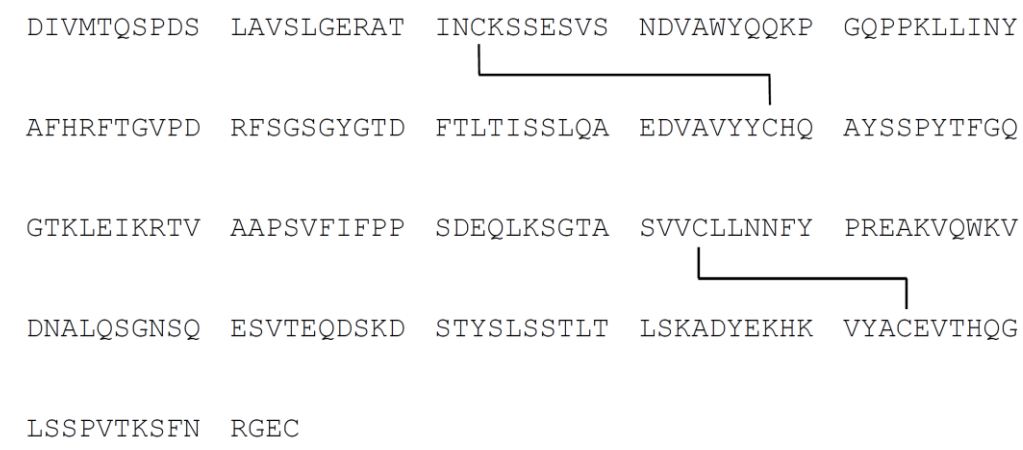
	サル	13	静脈内投与（IV），皮下投与（SC）	0，30，60（IV） 100（SC）	30（IV） 100（SC）	60 mg/kg/日 IV 群（雌 1 例）：状態悪化のため安楽殺処分（鼻出血，立毛，眼のくぼみ，蒼白，皮膚の色素異常，円背位，不規則／可聴呼吸，及び活動性低下） 60 mg/kg/日 IV 群：フィブリノゲン↑（雌），C 反応性蛋白↑，グロブリン↑（雌），アルブミン↓（雄），アルブミン／グロブリン比↓，トリグリセリド↑（雌），AST↑（雌），グルタミン酸脱水素酵↑（雌），ALP↑（雌），リン濃度↓（雌）
	サル	13	静脈内投与（IV），皮下投与（SC）	0，30，60（IV） 100（SC）	30（IV） 100（SC）	60 mg/kg/日 IV 群（雌 1 例）：複数組織（心臓，大動脈，膵臓，甲状腺，膀胱，坐骨神経，食道，盲腸，結腸，卵巣，子宮，子宮頸部，膣）における血管の変化（変性，壊死，混合性炎症細胞，又は内皮細胞の肥大），腎臓の変化（好塩基性尿細管，タンパク円柱，尿細管変性／壊死，混合性炎症細胞，糸球体の細胞充実性，基質の増加，及び血管拡張） 100 mg/kg/日 SC 群：投薬に関連した毒性変化なし。無毒性量（NOAEL）は 100 mg/kg、概略の致死量は 100 mg/kg 超。

副作用	国際共同第 III 相試験（306 試験）： 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 併）群 326 例の有効性及び安全性を検討する二重盲検無作為化試験を実施した。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）に認められた。主な副作用（20%以上）は，貧血 173 例（53.4%），好中球減少症 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。 国際共同第 III 相試験（302 試験）： 一次治療として標準的な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（日本人 50 例を含む）を対象に，本剤 200 mg を 3 週間間隔で投与する群（本剤群 256 例）の有効性及び安全性を検討する非盲検無作為化試験を実施した。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。
会社	BeiGene Japan 合同会社　製剤：輸入

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

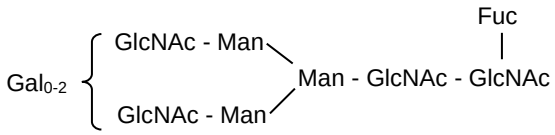


H 鎖



H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合；H 鎖 K445：部分的プロセシング
L 鎖 C214－H 鎖 C132，H 鎖 C224－H 鎖 C224，H 鎖 C227－H 鎖 C227：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名:	チスレリズマブ（遺伝子組換え）
販売名:	テビムブラ点滴静注 100 mg
申請者:	BeiGene Japan 合同会社
効能・効果:	根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒ 動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞 細胞株名：[redacted]
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容:	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容:	別紙様式 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり
製造工程の概要（フローチャート）: （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞 細胞株名:[redacted]
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、 □ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、□動物由来成分、□その他(　　)
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等(　)、□製剤添加物、□その他(　)
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	宿主細胞(CHO 細胞)[redacted]を用いてチスレリズマブ(遺伝子組換え)産生細胞を作製し、MCB 及び WCB を構築した。MCB 及び WCB は、ICH Q5A 及び ICH Q5D に従い試験を行い、いずれも細菌、真菌、マイコプラズマ、外来性ウイルス等の混入は認められなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	実施せず。
製造工程の概要(フローチャート) (不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載)	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 1 のとおり

別紙 1

ウイルスクリアランス試験結果の概要

チスレリズマブ（遺伝子組換え）の製造工程についてモデルウイルスによるクリアランスの評価を行った。ウイルスクリアランス試験結果の概要を下表に示す。

表：ウイルスクリアランス指数

製造工程	Virus reduction factor (log_{10})											
	xMuLV			PRV			Reo-3			MVM		
	Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3	Run 1	Run 2	Run 3
[redacted]工程	[redacted][a]	[redacted][a]	[redacted][a,b]	NA	NA	NA	[redacted][c]	[redacted][c]	[redacted][b,c]	[redacted]	[redacted]	[redacted][b]
[redacted]工程	[redacted]	≥[redacted]	NA	≥[redacted]	≥[redacted]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
[redacted] 工程	≥[redacted]	≥[redacted]	≥[redacted][b]	≥[redacted]	≥[redacted]	≥[redacted][b]	≥[redacted]	≥[redacted]	≥[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted][b]
ウイルスろ過工程	≥[redacted]	≥[redacted]	NA	≥[redacted]	≥[redacted]	NA	≥[redacted]	≥[redacted]	NA	≥[redacted]	≥[redacted][d]	NA
総ウイルス減少係数（VRF）	≥ 16.73			≥ 17.11			≥ 12.95			≥ 10.96		

MVM = minute virus of mice; NA = not applicable; PRV = pseudorabies virus; qPCR = quantitative polymerase chain reaction; Reo-3 = reovirus type-3; VRF = virus reduction factor; xMuLV = xenotropic murine leukemia virus.

[redacted]

別紙 2

製造工程の概要(フローチャート)

工程	処理条件等
Step 1 ワーキング・セル・バンク（WCB）の解凍 ↓ 種培養 ↓ Step 2 拡大培養（[redacted] 及び [redacted] バイオリアクター） ↓ Step 3 生産培養（[redacted] バイオリアクター） ↓ Step 4 ハーベスト ↓	
Step 5 [redacted]	Step 4 で得た液を[redacted]を充てんした[redacted] [redacted] 又は同等品）に[redacted]で負荷する．[redacted]，[redacted]，[redacted]の[redacted]段階でカラムを洗浄し，[redacted]を除去する．[redacted]で溶出する．
↓ Step 6 ウイルス不活化及び[redacted]	Step 5 で得た液の[redacted]を[redacted]で[redacted]に調整し，[redacted]℃ で[redacted]分間放置する．
↓ Step7 [redacted]ろ過	
↓ Step 8 [redacted]	Step 7 で得た液の[redacted]を[redacted]で調整する．必要に応じて，[redacted]も[redacted]で調整する．[redacted]（[redacted]又は同等品）を充てんした[redacted]に[redacted]で負荷し，溶出物を得る．
↓ Step 9 [redacted]	
↓	

Step 10	ウイルスろ過（VF）	Step 9 で得た液を [redacted] で濃度を [redacted] に調整する． ウイルスプレフィルター及びウイルスフィルター（[redacted] 又は同等品）でろ過する．負荷量はそれぞれ [redacted] 及び [redacted]，膜間差圧は [redacted] である． これらのフィルターを [redacted]（[redacted]）でリンスする．リンスする液量は [redacted]，膜間差圧は [redacted] である．
	↓	
Step 11	[redacted]ろ過（[redacted]）	
	↓	
Step 12	薬液調製	
	↓	
Step 13	最終ろ過	
	↓	
	原薬	
	↓	
	製剤化	
	↓	
	製剤	

下線部：ウイルスの不活化及び除去工程

以上

テビムブラ点滴静注 100 mg

1.12　添付資料一覧
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

BeiGene Japan 合同会社
Confidential
BeiGene Japan 合同会社の許可を得ることなく
使用，漏洩，公表，又はその他の方法で開示することを禁じます。

目　次

1　第 3 部 3
2　第 4 部 3
3　第 5 部 11

1 第 3 部

添付資料番号	表 題	試験実施期間及び試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
3.2 データ又は報告書				
―	原薬：チスレリズマブ（遺伝子組換え） 製剤：テビムブラ点滴静注 100mg	―	海外	評価

2 第 4 部

添付資料番号	Report No. /Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1-1	BLGC-002	BGB-A317 binding activity to PD-1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.1-2	BLGC-003 (02)	BGB-A317 binding specificity analyses: specie specificity and non-specific binding check up	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	評価
4.2.1.1-3	BLGC-004 (02)	Characterization of BGB-A317 binding affinities to antigen by SPR	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.1-4	BLGC-005 (02)	BGB-A317 critical binding epitopes on PD-1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.1-5	BLGC-006	BGB-A317 competitively blocks both PD-L1 and L2 binding to PD-1	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	評価
4.2.1.1-6	BLGC-007 (02)	BGB-A317 inhibits PD-1 function in a reverse signaling assay	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.1.1-7	BLGC-008 (02)	BGB-A317 activates IL-2 secretion from HuT78/PD-1 cells by inhibiting PD-1 signaling	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	評価
4.2.1.1-8	BLGC-009 (02)	BGB-A317 activates PBMC in coculture with stimulator cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	評価
4.2.1.1-9	BLGC-014	BGB-A317 binding activity to PD-1 on activated PBMCs	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.1-10	BLGC-020	Cross-species functional activity and species selection for in vivo pharmacology and safety evaluation	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.1-11	R01-VIVO-125	Efficacy study of anti-mouse PD-1 surrogate antibody Ch15mt in CT26.WT syngeneic model	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.1-12	R01-VIVO-126	Efficacy study of BGB-A317 in A431 allogeneic xenograft model	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	評価
4.2.1.1-13	R01-VIVO-127	Efficacy study of BGB-A317 in BCCO-028 allogeneic xenograft model	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.1-14	R01-VIVO-128	Efficacy study of BGB-A317 in BCLU-054 allogeneic xenograft model	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.1-15	R01-VIVO-135	Efficacy study of BGB-A317 on B16F10/GMCSF in hPD-1 transgenic mouse model	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験						
4.2.1.2-1	BLGC-010 (02)	BGB-A317 has diminished binding activities to Fc gamma receptors and C1q protein	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	評価
4.2.1.2-2	BLGC-021	BGB-A317 does not induce ADCC and CDC activity	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.1.3　安全性薬理試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2　薬物動態試験						
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	O14-057-MT	METHOD VALIDATION FOR QUANTITATION OF BGB-A317 IN VEHICLE BY UV	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.2.1-2	P14-057-MT	VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR QUANTITATION OF BGB-A317 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.2.1-3	P14-057-2MT	VALIDATION OF AN ELISA METHOD FOR ANALYSIS OF ANTIBODIES AGAINST BGB-A317 IN CYNOMOLGUS MONKEY SERUM	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.2.1-4	DMPK R2201247-pk	Validation of a Pharmacokinetic Assay for the Quantification of VDT482 in Cynomolgus Monkey Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.1-5	DMPK R2201247-ig	Validation of an Electrochemiluminescent Assay for Detection of Anti VDT482 Antibodies in Cynomolgus serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	参考
4.2.2.2　吸収						
4.2.2.2-1	P14-057-YD	PHARMACOKINETIC STUDY OF A MONOCLONAL ANTIBODY BGB-A317 BY INTRAVENOUS INFUSION TO CYNOMOLGUS MONKEYS	20[redacted]年[redacted]日[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.2.3　分布						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.2.4　代謝						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.2.5　排泄						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.7　その他の薬物動態試験						
4.2.2.7-1	P14-057-2YD	PHARMACOKINETICS BRIDGING STUDY OF A MONOCLONAL ANTIBODY BGB-A317 FROM TWO MANUFACTURERS BY INTRAVENOUS INFUSION TO CYNOMOLGUS MONKEYS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.2.7-2	P14-057-3YD	PHARMACOKINETICS BRIDGING STUDY OF A MONOCLONAL ANTIBODY BGB-A317 FROM THREE MANUFACTURERS BY INTRAVENOUS INFUSION TO CYNOMOLGUS MONKEYS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3　毒性試験						
4.2.3.1　単回投与毒性試験						
4.2.3.1-1	M14-057-JD	ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF A MONOCLONAL ANTIBODY BGB-A317 IN ICR MICE	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.1-2	P14-057-JD	ACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF A MONOCLONAL ANTIBODY BGB-A317 IN　CYNOMOLGUS MONKEY	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.2　反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	P14-057-CD	A 13-WEEK INTRAVENOUS INFUSION TOXICITY STUDY OF A MONOCLONAL ANTIBODY BGB-A317 WITH A 6-WEEK RECOVERY PERIOD IN CYNOMOLGUS MONKEYS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.2-2	2270246	VDT482: A 13-Week IV Bolus and Subcutaneous Injection Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	米国	海外	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.4　がん原性試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.6　局所刺激性試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7　その他の毒性試験						
4.2.3.7.1　抗原性試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.2　免疫毒性試験						
4.2.3.7.2-1	BLGC-029	BGB-A317 enhances T cell-mediated recall responses by inhibiting PD-1 signaling	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.7.2-2	BGB-A317-IVP-TOX-OT-0001	BGB-A317: EFFECTS OF BGB-A317 ON THE PRIMARY AND RECALL T-CELL-DEPENDENT ANTIBODY RESPONSES (IgG) TO KLH ANTIGEN IN THE HUMAN PD-1 TRANSGENIC MICE	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.4　依存性試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
4.2.3.7.7　その他の試験						
4.2.3.7.7-1	O14-057-2ZJ	TISSUE CROSS-REACTIVITY OF A MONOCLONAL ANTIBODY BGB-A317 IN NORMAL CYNOMOLGUS MONKEY FROZEN TISSUES	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.7.7-2	O14-057-1ZJ	TISSUE CROSS REACTIVITY OF A MONOCLONAL ANTIBODY BGB-A317 IN NORMAL HUMAN FROZEN TISSUES	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.7.7-3	RP2177	Assessment of the binding profile of BGB-A317 using a human plasma membrane protein cell array	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	UK	海外	参考
4.2.3.7.7-4	RD-2023-00116	Off-target assessment for VDT482 (anti-PD1) to human TREML1 by Biacore	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考
4.2.3.7.7-5	NAB-P14-057	Neutralization Activity Test for ADA Positive Serum Samples from Cynomolgus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.7.7-6	O14-057-RX	IN VITRO HEMOLYSIS TEST OF BGB-A317 WITH RABBIT RED BLOOD CELLS	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.7.7-7	CRA-A317-1	Cytokine release responses in human whole blood cells	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考
4.2.3.7.7-8	CRA-A317-2	Evaluation of cytokine release responses in human PBMCs by “air-dry” antibody-coating method	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3　参考文献　（評価／参考の別：参考資料）		
4.3-1	Bruhns P (2012) Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. Blood; 119(24): 5640-9.	海外
4.3-2	Bruhns P, Iannascoli B, England P, et al. (2009) Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. Blood; 113:　3716-25.	海外
4.3-3	Chong CR, Park VJ, Cohen B, et al. (2020) Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. Clin Infect Dis; 70: 193-9.	海外
4.3-4	D’Addio F, Riella LV, Mfarrej BG, et al. (2011) The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. J Immunol; 187: 4530-41.	海外
4.3-5	Dahan R, Sega E, Engelhardt J, et al. (2015) FcγRs modulate the anti-tumor activity of antibodies targeting the PD-1/PD-L1 axis. Cancer Cell; 28: 285-95.	海外
4.3-6	Davies B and Morris T (1993) Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res; 10(7): 1093-5.	海外
4.3-7	Dirks NL and Meibohm B (2010) Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet; 49(10): 633-59.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-8	Dong JQ, Salinger DH, Endres CJ et al. (2011) Quantitative prediction of human pharmacokinetics for monoclonal antibodies: retrospective analysis of monkey as a single species for first-in-human prediction. Clin Pharmacokinet; 50(2):131-42.	海外
4.3-9	Failing JJ, Ho TP, Yadav S, et al. (2020) Safety of influenza vaccine in patients with cancer receiving pembrolizumab. JCO Oncol Pract; 16: e573-80.	海外
4.3-10	Findlay L, Eastwood D, Stebbings R, et al. (2010) Improved in vitro methods to predict the in vivo toxicity in man of therapeutic monoclonal antibodies including TGN1412. J Immunol Methods; 352:1-12.	海外
4.3-11	Freeman GJ (2008) Structures of PD-1 with its ligands: sideways and dancing cheek to cheek. Proc Natl Acad Sci USA; 105(30): 10275-6.	海外
4.3-12	Fuse S, Tsai CY, Molloy MJ, et al. (2009) Recall responses by helpless memory CD8+ T cells are restricted by the up-regulation of PD-1. J Immunol; 182: 4244-54.	海外
4.3-13	Gootenberg JE, Ruscetti FW, Mier JW, et al. (1981) Human cutaneous T cell lymphoma and leukemia cell lines produce and respond to T cell growth factor. J Exp Med; 154: 1403-18.	海外
4.3-14	Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, et al. (2005) A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. J Exp Med; 202:231-7.	海外
4.3-15	Habicht A, Dada S, Jurewicz M, et al. (2007) A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. J Immunol; 179:5211-9.	海外
4.3-16	Holets L, Hunt JS, Petroff MG (2006) Trophoblast CD274 (B7-H1) is differentially expressed across gestation: influence of oxygen concentration. Biol Reprod; 74:352-8.	海外
4.3-17	Hutchins B, Starling GC, McCoy MA, et al. (2020) Biophysical and immunological characterization and in vivo pharmacokinetics and toxicology in nonhuman primates of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab. Mol Cancer Ther; 19:1298-307.	海外
4.3-18	Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. (2008) PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol; 26: 677-704.	海外
4.3-19	Kenawy HI, Boral I, Bevington A (2015) Complement-coagulation cross-talk: a potential mediator of the physiological activation of complement by low pH. Front Immunol; 6: 215.	海外
4.3-20	Kinter AL, Godbout EJ, McNally JP, et al. (2008) The common γ-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. J Immunol; 181: 6738-46.	海外
4.3-21	Lázár-Molnár E, Yan Q, Cao E, et al. (2008) Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2. Proc Natl Acad Sci USA; 105: 10483-8.	海外
4.3-22	Lee YH, Bae SC, Kim JH, et al. (2015) Meta-analysis of genetic polymorphisms in programmed cell death 1. Z Rheumatol; 74: 230-9.	海外
4.3-23	Lin DY, Tanaka Y, Iwasaki M, et al. (2008) The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors. Proc Natl Acad Sci USA; 105: 3011-6.	海外
4.3-24	Liu H and May K (2012) Disulfide bond structures of IgG molecules, Structural variations, chemical modifications and possible impacts to stability and biological function. mAbs 4; 1: 17-23.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
4.3-25	Nishimura H, Nose M, Hiai H, et al. (1999) Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. Immunity; 11:141-51.	海外
4.3-26	Okazaki T and Honjo T (2007) PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol; 19: 813-24.	海外
4.3-27	Petroff MG and Perchellet A (2010) B7 family molecules as regulators of the maternal immune system in pregnancy. Am J Reprod Immunol; 63: 506-19.	海外
4.3-28	Plitnick LM, Hutchins B, Dubey S, et al. (2020) A T-cell-dependent antibody response study using a murine surrogate anti-PD-1 monoclonal antibody as an alternative to a non-human primate model. J Immunotoxicol; 17: 175-85.	海外
4.3-29	Ravetch JV and Bolland S (2001) IgG Fc receptors. Annu Rev Immunol; 19: 275-90.	海外
4.3-30	Riley JL (2009) PD-1 signaling in primary T cells. Immunol Rev; 229(1): 114-25.	海外
4.3-31	Ryman JT and Meibohm B (2017) Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol; 6(9): 576-88.	海外
4.3-32	Slezak SL, Bettinotti M, Selleri S, et al. (2007) CMV pp65 and IE-1 T cell epitopes recognized by healthy subjects. J Transl Med; 5: 1-16.	海外
4.3-33	Stebbings R, Findlay L, Edwards C, et al. (2007) "Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics. J Immunol; 179: 3325-31.	海外
4.3-34	Swisher JF, Haddad DA, McGrath AG, et al. (2014) IgG4 can induce an M2-like phenotype in human monocyte-derived macrophages through FcγRI. mAbs; 6: 1377-84.	海外
4.3-35	Tripathi S and Guleria I (2015) Role of PD1/PDL1 pathway, and Th17 and Treg cells in maternal tolerance to the fetus. Biomed J; 38: 25-31.	海外
4.3-36	Vahle JL (2018) Immunogenicity and immune complex disease in preclinical safety studies. Toxicol Pathol; 46(8):1013-9.	海外
4.3-37	Wang C, Thudium KB, Han M, et al. (2014) In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. Cancer Immunol Res; 2:846-56.	海外
4.3-38	Wang WJ, Salazar Garcia MD, Deutsch G, et al. (2020) PD-1 and PD-L1 expression on T-cell subsets in women with unexplained recurrent pregnancy losses. Am J Reprod Immunol; 83:e13230.	海外
4.3-39	Zhang T, Song X, Xu L, et al. (2018) The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. Cancer Immunol Immunother; 67: 1079-90.	海外
4.3-40	Zhang Y, Ma L, Hu X, et al. (2019) The role of the PD-1/PD-L1 axis in macrophage differentiation and function during pregnancy. Hum Reprod; 34: 25-36.	海外

3 第 5 部

添付資料番号	Report No. /Study No.	表 題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	－	全臨床試験一覧表	－	－	国内	評価	－
5.3 臨床試験報告書							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	VAL136	Validation of An ELISA Method for the Measurement of BGB-A317 in Human Serum	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オーストラリア	海外	参考	－
	VAL136-01	Amendment 01	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	オーストラリア	海外	参考	－
5.3.1.4-2	8354-363	Validation of a Method for the Determination of BGB-A317 in Human Serum using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考	－
5.3.1.4-3	8354-373	Method Validation of an Immunoassay for Detection, Confirmation, and Titration of Anti-BGB-A317 Antibodies in Human Serum using MSD	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考	－
	8354-373-01	Amendment 01	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考	－
5.3.1.4-4	8369-215	Method Validation of an Immunoassay for Determination of Anti-BGB-A317 Neutralizing Antibody in Human Serum using ECL	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	中国	海外	参考	－

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
	8369-215-addendum 02	Addendum 02	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	中国	海外	参考	－
5.3.1.4-5	8407-846	Cross Laboratory Validation of an Immunoassay method for Determination of BGB-A317 in Human Serum using an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	中国	海外	参考	－
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	BGB-A317-Study_001	A Phase 1A/1B, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activities of the anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Subjects with Advanced Tumors	2015 年 6 月 2 日～ 2020 年 8 月 12 日	オーストラリア，米国，ニュージーランド，韓国，台湾，　計 27 施設	海外	評価	あり
	BGB-A317-Study_001	INTERIM CLINICAL STUDY REPORT	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	オーストラリア，米国，ニュージーランド，韓国，台湾，　計 27 施設	海外	評価	－
	DBK BGB-317 _STUDY_001	INTERIM IMMUNOASSAY BIOANALYTICAL PHASE PK REPORT	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	オーストラリア	海外	評価	－
	BGB-A317_Study_001 (8374-839)	Determination of anti-BGB-A317 antibodies (ADA) and BGB-A317 neutralizing antibody (Nab) in Human Serum Samples Using ECL From Clinical Study Clinical Protocol Number BGB-A317_Study_001	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	中国	海外	評価	－

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.3.2-2	BGB-A317-102	Phase I/II Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Antitumor Activities of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Chinese Patients with Advanced Solid Tumors	2016 年 12 月 28 日～ 2020 年 5 月 31 日	中国，計 16 施設	海外	評価	あり
	BGB-A317-102 (8354-374)	Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA in Human Serum Samples from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-102	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	評価	－
	BeiGene-2019-1002	Pharmacokinetic Comparability Analysis of Tislelizumab in Patients with Advanced Tumors	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	評価	－
5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－
5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書							
5.3.3.5-1	PopPK Report (BGB-A317-CP-008)	Population Pharmacokinetic Analysis of Tislelizumab in Patients with Advanced Tumors	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	あり
	PopPK Report Amendment 1 (BGB-A317-CP-008-01)	Amendment 1	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	－	海外	参考	あり
	PopPK Report Amendment 2 (BGB-A317-CP-008-02)	Amendment 2	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	－	海外	参考	あり
	PopPK Report Model Qualification	Model qualification of the population pharmacokinetic model of tislelizumab	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]	海外	参考	あり

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.3.5-2	ER Report Study 302 (BGB-A317-CP-011)	Population Exposure-Response Analysis of Tislelizumab in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	あり
	ER Report Study 302 Amendment 1 (BGB-A317-CP-011-01)	Amendment 1	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	－	海外	参考	あり
	ER Report Study 302 Amendment 2 (BGB-A317-CP-011-02)	Amendment 2	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	－	海外	参考	あり
	ER Report Study 302 Addendum (BGB-A317-CP-011_Addendum)	Addendum	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	－	海外	参考	あり
5.3.3.5-3	ER Report Supportive Studies (BGB-A317-CP-009)	Population Exposure-Response Analysis of Tislelizumab in Patients with Advanced Tumors	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	あり
	ER Report Supportive Studies Amendment 1 (BGB-A317-CP-009-01)	Amendment 1	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	－	海外	参考	あり
	ER Report Supportive Studies Addendum (BGB-A317-CP-009_Addendum)	Addendum	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	－	海外	参考	あり
5.3.3.5-4	ER Report Monotherapy	Exposure-safety report of tislelizumab in patients receiving tislelizumab as monotherapy	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]	海外	参考	あり

添付資料番号	Report No. /Study No.	表　題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.3.5-5	ER Report Study 306 (BGB-A317-306)	Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Analysis of tislelizumab in patients with 1L esophageal squamous cell cancer	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]	海外	参考	あり
5.3.3.5-6	PopPK Report Study 306 (CVDT482D12306)	Population pharmacokinetics of Tislelizumab/VDT482 in patients with unresectable, locally advanced recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma Modeling report	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]	海外	参考	あり
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書							
－	該当資料なし	－	－	－	－	－	－

添付資料番号	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	BGB-A317-302 総括報告書	2018 年 1 月 26 日～2020 年 12 月 1 日（データカットオフ日）本報告時点で継続中	ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，日本，韓国，中国，スペイン，台湾，イギリス，米国，計 132 施設	国際共同	評価	あり
	BGB-A317-302 Errata	―	―	―	―	あり
	BGB-A317-302 Addendum 1	―	―	―	―	あり
	BGB-A317-302 (8375-776) Bioanalytical Interim Report Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA, anti-BGB-A317 antibodies (ADA) and anti-BGB-A317 neutralizing antibody (NAb) in Human Serum Samples using ECL from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-302	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	評価	―
	BGB-A317-302 substudy 総括報告書	2018 年 5 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	日本，計 4 施設	国内	評価	あり

添付資料番号	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.1-2	BGB-A317-306 総括報告書	2018 年 12 月 11 日～2022 年 2 月 28 日（データカットオフ日） 本報告時点で継続中	オーストラリア，ベルギー，中国，チェコ共和国，フランス，ドイツ，イタリア，日本，韓国，ポーランド，ルーマニア，ロシア，スペイン，台湾，イギリス，米国，計 162 施設	国際共同	評価	あり
	BGB-A317-306 Impact assessment report	－	－	－	－	なし
	BGB-A317-306 Errata	－	－	－	－	あり
	BGB-A317-306 Errata list	－	－	－	－	あり
	BGB-A317-306 Addendum 1	－	－	－	－	あり
	BGB-A317-306 (8390-844) Bioanalytical Interim Report 01 Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA, anti-BGB-A317 antibodies (ADA) and anti-BGB-A317 neutralizing antibody (NAb) in Human Serum Samples using ECL from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-306	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	評価	－
5.3.5.2 非対照試験報告書						
－	該当資料なし	－	－	－	－	－
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	2L SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	－	－	－	－	あり
5.3.5.3-2	1L SCS Appendix 1 (Integrated Summary of Safety, data analyses)	－	－	－	－	あり

添付資料番号	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.3-3	2L SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	―	―	―	―	―
5.3.5.3-4	2L SCE Appendix 2 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	―	―	―	―	―
5.3.5.3-5	1L SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses)	―	―	―	―	―
5.3.5.3-6	JCSPD (Japan Clinical Summary Preparation Document, data analyses)	―	―	―	―	―
5.3.5.3-7	Integrated Summary of Immunogenicity Version 2.1	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]	海外	参考	なし
5.3.5.3-8	Summary of Immunogenicity Study 302 (BGB-A317-CP-014) IMMUNOGENICITY ASSESSMENT REPORT FOR BGB-A317-302	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	米国	海外	参考	なし
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1	BGB-A317-203 総括報告書 DCO20[redacted]	2017 年 4 月 21 日～ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）本報告時点で継続中	中国，計 12 施設	海外	参考	―
	BGB-A317-203 総括報告書 DCO2020	2017 年 4 月 21 日～ 2020 年 11 月 2 日	中国，計 12 施設	海外	参考	―
	BGB-A317-203 [8360-981 (PK)] Bioanalytical Report Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-203	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	―
	BGB-A317-203 [8360-981 (PK)] Bioanalytical Interim Report Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA in Human Serum Samples from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-203	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	―

添付資料番号	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.5.4-2	BGB-A317-204 総括報告書	2017 年 7 月 4 日～2019 年 9 月 16 日（データカットオフ日）本報告時点で継続中	中国，韓国，計 30 施設	海外	参考	－
	BGB-A317-204 (8360-978) Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA in Human Serum Samples from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-204	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	－
	BGB-A317-204 (8360-979) Determination Anti-BGB-A317 Antibodies (ADA) in Human Serum Samples Using ECL from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-204	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	－
	BGB-A317-204 (8360-980) Determination Anti-BGB-A317 neutralizing antibody (Nab) in Human Serum Samples using ECL from Clinical Protocol Number BGB-A317-204	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	－
5.3.5.4-3	BGB-A317-208 総括報告書 DCO20[redacted]	2018 年 4 月 9 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）本報告時点で継続中	中国，台湾，イタリア，ドイツ，フランス，スペイン，ポーランド，イギリス，計 73 施設	海外	参考	－
	BGB-A317-208 Addendum 1 DCO20[redacted]	－	－	－	－	－
	BGB-A317-208 総括報告書 DCO2021	2018 年 4 月 9 日～2021 年 6 月 30 日（データカットオフ日）本報告時点で継続中	中国，台湾，イタリア，ドイツ，フランス，スペイン，ポーランド，イギリス，計 73 施設	海外	参考	－

添付資料番号	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
	BGB-A317-208 (8383-570) Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA in Human Serum Samples from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-208	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	－
5.3.5.4-4	BGB-A317-303 総括報告書 DCO2020	2017 年 11 月 30 日～2020 年 8 月 10 日（データカットオフ日）本報告時点で継続中	中国，ブラジル，ブルガリア，リトアニア，メキシコ，ニュージーランド，ポーランド，ロシア，スロバキア，トルコ，計 109 施設	海外	参考	－
	BGB-A317-303 Errata DCO2020	－	－	－	－	－
	BGB-A317-303 Addendum 1 DCO2020	－	－	－	－	－
	BGB-A317-303 総括報告書 DCO2021	2017 年 11 月 30 日～2021 年 7 月 15 日（データカットオフ日）本報告時点で継続中	中国，ブラジル，ブルガリア，リトアニア，メキシコ，ニュージーランド，ポーランド，ロシア，スロバキア，トルコ，計 109 施設	海外	参考	－
	BGB-A317-303 Addendum 1 DCO2021	－	－	－	－	－
	BGB-A317-303 (8405-675) Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA , anti-BGB-A317 antibodies (ADA) and BGB-A317 neutralizing antibody (NAb) in Human Serum Samples using ECL from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-303	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	中国	海外	参考	－

添付資料番号	表題	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	評価／参考	電子データの提出
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PSUR/PBRER)	Period covered: 2021 年 12 月 26 日～ 2022 年 12 月 25 日	－	海外	参考	－
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7-1	副作用一覧表	－	－	－	－	－
5.3.7-2	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	－
5.3.7-3	臨床検査値の異常変動一覧表	－	－	－	－	－

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4 参考文献 （評価／参考の別：参考資料）		
5.4-1	Abbas AK and Lichtman AH (2003) Antibodies and antigens. In: Cellular and Molecular Immunology. 5th ed; Philadelphia, USA: Saunders, p.43-64.	海外
5.4-2	Abnet CC, Arnold M, Wei WQ (2018) Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. Gastroenterology; 154(2):360-73.	海外
5.4-3	Abraham P, Gricar J, Zhang Y, et al. (2020) Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients Receiving Second-Line Therapy for Advanced/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Adv Ther; 37(7):3392-403.	海外
5.4-4	Agrawal S, Feng Y, Roy A, et al. (2016) Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. J Immunother Cancer; 4:72.	海外
5.4-5	Baverel P, Roskos L, Tatipalli M, et al. (2019) Exposure-response analysis of overall survival for tremelimumab in unresectable malignant mesothelioma: the confounding effect of disease status. Clin Transl Sci; 12(5):450-8.	海外
5.4-6	Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, et al. (2007) A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. Anticancer Res; 27(4C):2845-8.	海外
5.4-7	Chen Y, Zhang Z, Jiang G, et al. (2016) Gross tumor volume is the prognostic factor for squamous cell esophageal cancer patients treated with definitive radiotherapy. J Thorac Dis; 8(6):1155-61.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-8	Chen Y, Huang Q, Chen J, et al. (2021) Primary gross tumor volume is prognostic and suggests treatment in upper esophageal cancer. BMC Cancer; 21(1):1130.	海外
5.4-9	Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. (2014) Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol; 15(3):305-14.	海外
5.4-10	Crosby T, Hurt CN, Falk S, et al. (2017) Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy +/- cetuximab in oesophageal cancer. Br J Cancer; 116(6):709-16.	海外
5.4-11	Deng R, Jin F, Prabhu S, et al. (2012) Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? Expert Opin Drug Metab Toxicol; 8(2):141-60.	海外
5.4-12	Dirks NL and Meibohm B (2010) Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet; 49(10):633-59.	海外
5.4-13	Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. (2022) Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med; 386(5):449-62.	海外
5.4-14	Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. (2003) Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. J Natl Cancer Inst; 95(18):1404-13.	海外
5.4-15	Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al. (2013) Critical Review of Preclinical Approaches to Investigate Cytochrome P450–Mediated Therapeutic Protein Drug-Drug Interactions and Recommendations for Best Practices: A White Paper. Drug Metab Dispos; 41:1598-609.	海外
5.4-16	FDA (2001) Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM)	海外
5.4-17	Feng Y, Roy A, Masson E, et al. (2013) Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res; 19(14):3977-86.	海外
5.4-18	Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. (2019) Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol; 20(11):1506-17.	海外
5.4-19	Kayani B, Zacharakis E, Ahmed K, et al. (2011) Lymph node metastases and prognosis in oesophageal carcinoma--a systematic review. Eur J Surg Oncol; 37(9):747-53.	海外
5.4-20	Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. (2010) Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet; 49(8):493-507.	海外
5.4-21	Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. (2020) Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol; 38(35):4138-48.	海外
5.4-22	Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. (2017) Oesophageal cancer. Lancet; 390(10110):2383-96.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-23	Lee SJ, Kim S, Kim M, et al. (2015) Capecitabine in combination with either cisplatin or weekly paclitaxel as a first-line treatment for metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a randomized phase II study. BMC Cancer; 15:693.	海外
5.4-24	Liu Y, Ren Z, Yuan L, et al. (2016) Paclitaxel plus cisplatin vs. 5-fluorouracil plus cisplatin as first-line treatment for patients with advanced squamous cell esophageal cancer. Am J Cancer Res; 6(10):2345-50.	海外
5.4-25	Liu C, Yu J, Li H, et al. (2017) Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis. Clin Pharmacol Ther; 101(5):657-66.	海外
5.4-26	Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al. (2016) Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 27(suppl 5):v50-7.	海外
5.4-27	Mizota A, Shitara K, Kondo C, et al. (2011) A retrospective comparison of docetaxel and paclitaxel for patients with advanced or recurrent esophageal cancer who previously received platinum-based chemotherapy. Oncology; 81(3-4):237-42.	海外
5.4-28	Muro K, Lordick F, Tsushima T, et al. (2019) Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol; 30(1):34-43.	海外
5.4-29	Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. (2015) Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol; 16(9):1090-8.	海外
5.4-30	Shirakawa T, Kato K, Nagashima K, et al. (2014) A retrospective study of docetaxel or paclitaxel in patients with advanced or recurrent esophageal squamous cell carcinoma who previously received fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol; 74(6):1207-15.	海外
5.4-31	Song Z and Zhang Y (2014) Second-line docetaxel-based chemotherapy after failure of fluorouracil-based first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma. Onco Targets Ther; 7:1875-81.	海外
5.4-32	Stahl M, Oliveira J, ESMO Guidelines Working Group (2009) Esophageal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 20 Suppl 4:32-3.	海外
5.4-33	Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. (2021) Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet; 398(10302):759-71.	海外
5.4-34	Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, et al. (2018) Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. Clin Cancer Res; 24(23):5841-9.	海外
5.4-35	Tustumi F, Kimura CM, Takeda FR, et al. (2016) PROGNOSTIC FACTORS AND SURVIVAL ANALYSIS IN ESOPHAGEAL CARCINOMA. Arq Bras Cir Dig; 29(3):138-41.	海外
5.4-36	Uchinami Y, Myojin M, Takahashi H, et al. (2016) Prognostic factors in clinical T1N0M0 thoracic esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosa or submucosa. Radiat Oncol; 11:84.	海外

添付資料番号	著者・表 題・掲載誌	報種類（国内／海外）
5.4-37	Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, et al. (2020) Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. Clin J Gastroenterol; 13(6):1010-21.	海外
5.4-38	Wilson M, Rosato EL, Chojnacki KA, et al. (2008) Prognostic significance of lymph node metastases and ratio in esophageal cancer. J Surg Res; 146(1):11-5.	海外
5.4-39	Zhang H, Yan X, Yang YS, et al. (2022) The Least Nodal Disease Burden Defines the Minimum Number of Nodes Retrieved for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Front Oncol; 12:764227.	海外