テビムブラ点滴静注 100 mg

2.2　緒　　言
（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。

2.2.1 緒言

食道癌のサブタイプの 1 つである食道扁平上皮癌（ESCC）は世界的に食道癌の約 90%を占めており，罹患率及び死亡率が高く予後不良な疾患である。ESCC に対する標準療法として化学療法が使用されていたが，一次治療及び二次治療に対する有効性にはいずれも限界があり，また副作用の懸念もあることから，新たな治療法が求められていた。近年，programmed cell death-1（PD-1）を標的とする免疫チェックポイント阻害薬が開発され，ニボルマブ又はペムブロリズマブにより一次治療及び二次治療のいずれでも全生存期間（OS）の延長が認められた。NCCN ガイドライン Version 3.0 2023 で，ニボルマブ又はペムブロリズマブと化学療法との併用療法は切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する一次治療として最も推奨される治療法の一つに，またニボルマブ又はペムブロリズマブの単剤投与は切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する二次治療として最も推奨される治療法の一つに挙げられている［ペムブロリズマブによる二次治療は，programmed cell death-ligand 1（PD-L1）combined positive score が 10%以上の患者を対象］。

チスレリズマブは PD-1 に対するヒト化免疫グロブリン G4 変異型モノクローナル抗体である。ヒト PD-1 の細胞外ドメインに高い特異性及び親和性で結合し（解離定数=0.15 nM），PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び programmed cell death-ligand 2 との結合を競合的に阻害し，腫瘍特異的な T 細胞の増殖，活性化，及び細胞傷害活性の増強等により，腫瘍増殖を抑制する。

局所進行又は転移性 ESCC 患者を対象としたランダム化，プラセボ対照，二重盲検，国際共同，第 III 相試験（306 試験）の中間解析の結果から，一次治療としてのチスレリズマブと化学療法との併用によりプラセボと化学療法の併用と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の改善が示された。死亡リスクは，プラセボと化学療法の併用と比較してチスレリズマブと化学療法の併用により 34%低下した。また，その他の評価項目からも ESCC 患者に一次治療としてチスレリズマブと化学療法を併用投与したときの有効性，安全性，及び忍容性が確認された。

一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性 ESCC 患者を対象としたランダム化，非盲検，国際共同，第 III 相試験（302 試験）の最終解析の結果から，二次治療としてのチスレリズマブの単剤投与により治験責任医師が選択した化学療法（ICC）の単剤投与と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の改善が示された。死亡リスクは ICC と比較してチスレリズマブにより 30%低下した。また，その他の評価項目からも ESCC 患者に二次治療としてチスレリズマブを単剤投与したときの有効性，安全性，及び忍容性が確認された。

以上のことから，切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に一次治療としてチスレリズマブと化学療法を併用投与したとき，及び二次治療としてチスレリズマブを単剤投与したときに期待される臨床上のベネフィットはいずれもリスクを上回ると考えられ，「根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」を効能又は効果（案）とする製造販売承認申請を行うこととした。