テビムブラ点滴静注 100 mg

2.5　臨床に関する概括評価
（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

略号一覧 5
用語の定義一覧 7
1 製品開発の根拠 8
1.1 目標適応症及び開発の根拠 8
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 8
1.1.2 ESCC に対する現在の治療法 9
1.1.3 アンメットメディカルニーズ 16
1.1.4 申請医薬品の薬理学的特性 16
1.2 臨床開発計画 16
1.2.1 臨床開発計画の概略 16
1.2.2 臨床データパッケージ 18
1.2.3 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 20
1.2.4 チスレリズマブの承認状況 21
1.2.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 22
2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.1 製剤開発の概要 22
2.2 生物薬剤の概要 23
3 臨床薬理に関する概括評価 23
3.1 薬物動態の概要 23
3.2 曝露-反応解析の概要 24
3.3 免疫原性の概要 24
3.4 推奨用法用量の設定根拠 25
4 有効性の概括評価 26
4.1 有効性評価の計画 26
4.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略 26
4.2 306 試験 26
4.2.2 有効性の評価方法 27
4.3 主要試験の用法・用量設定の根拠 31
4.4 目標適応症に対する有効性 31
4.4.1 306 試験 31
4.4.2 302 試験 35
4.5 特別な患者集団での有効性 37
4.5.1 部分集団での検討 37
4.5.2 日本人集団での検討 39
4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性 43
5 安全性の概括評価 43

5.1 安全性評価の計画 43
5.1.1 安全性評価の対象となった臨床試験の概略 43
5.1.2 安全性の評価方法 44
5.1.3 曝露状況 46
5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性 47
5.2 有害事象 47
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 47
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 51
5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 54
5.3.1 免疫関連有害事象 55
5.4 臨床検査 61
5.5 特別な患者集団での安全性 62
5.5.1 部分集団での検討 62
5.5.2 日本人部分集団解析 63
5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 66
5.6.1 市販後の使用経験 66
5.7 安全性に関するその他の事項 66
5.7.1 過量投与 66
5.7.2 乱用を誘発する可能性 66
5.7.3 離脱症状及び反跳現象 67
5.7.4 妊娠，出産，及び授乳 67
6 ベネフィットとリスクに関する結論 68
6.1 治療の背景 68
6.1.1 疾患又は症状 68
6.1.2 現行の治療 68
6.2 ベネフィット 68
6.2.1 切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する一次治療のベネフィット 68
6.2.2 切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する二次治療でのベネフィット 70
6.3 リスク 71
6.4 ベネフィット・リスク評価 72
6.5 補遺 73
7 参考文献 74

表一覧

Table 1-1 切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する一次治療及び二次治療として NCCN ガイドラインで最も推奨される治療法 9
Table 1-2 切除不能な進行又は転移性食道癌患者に対する一次治療及び二次治療として日本食道学会で推奨される治療法 10
Table 1-3 ESCC 患者に対する一次治療としてのニボルマブ及びペムブロリズマブの臨床試験成績 12
Table 1-4 ESCC 患者に対する二次治療としてのニボルマブ及びペムブロリズマブの臨床試験成績 14
Table 1-5 米国，欧州，及び日本で承認されたニボルマブ及びペムブロリズマブの進行 ESCC の効能・効果 15
Table 1-6 本承認申請の臨床データパッケージ 19
Table 1-7 中国で承認を取得したチスレリズマブの効能又は効果の一覧 21
Table 5-1 単剤併合解析に用いた臨床試験 45
Table 5-2 免疫関連有害事象のカテゴリー（302 試験，306 試験） 46
Table 5-3 PT 別の有害事象（All Grades の発現割合がいずれかの群で 10%以上）（302 試験，SAF） 48
Table 5-4 PT 別の有害事象（All Grades の発現割合がいずれかの群で 10%以上）（306 試験，SAF） 50
Table 5-5 免疫関連有害事象の概要（302 試験，SAF） 55
Table 5-6 カテゴリー別の免疫関連有害事象（302 試験，SAF） 56
Table 5-7 免疫関連有害事象の概要（306 試験，SAF） 57
Table 5-8 カテゴリー別の免疫関連有害事象（306 試験，チスレリズマブ+ICC 群，SAF） 59

図一覧

Figure 4-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団） 33
Figure 4-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団） 36
Figure 4-3 部分集団別の OS - Forest plot（306 試験，ITT 集団） 38
Figure 4-4 部分集団別の OS - Forest plot（302 試験，ITT 集団） 39
Figure 4-5 OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団-日本人） 40
Figure 4-6 OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団-日本人） 42

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
5-FU	fluorouracil	フルオロウラシル
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALB	albumin	アルブミン
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検化された独立画像判定機関
BOR	best overall response	最良総合効果
cHL	classical hodgkin lymphoma	古典的ホジキンリンパ腫
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CPS	combined positive score	—
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
EAER	exposure-adjusted event rate	—
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
EQ-5D-5L	European quality of life 5-dimension, 5-level questionnaire	—
ER	exposure-response	曝露-反応
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌
Fc	crystallizable fragment	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMP	final manufacturing process	最終製造方法
GHS	global health status	—
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQOL	health-related quality of life	健康関連生活の質
ICC	investigator chosen chemotherapy	治験責任医師が選択した化学療法
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat	—
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit normal	基準値下限

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not estimable	推定不能
OR	odds ratio	オッズ比
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死 1
PD-L1(PD-L2)	programmed cell death-ligand 1(2)	プログラム細胞死リガンド 1(2)
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	—
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
Q1	first quartile	第一四分位数
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間に 1 回
Q3	third quartile	第三四分位数
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間に 1 回
QLQ-C30	quality of life questionnaire-Core 30	—
QLQ-OES18	quality of life questionnaire-oesophageal cancer module	—
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SOC	system organ class	器官別大分類
SUMPPD	sum of products of perpendicular diameters	直交する径の二方向積和
T3	triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T4	thyroxine	サイロキシン
TSH	thyroid-stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit normal	基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
試験番号	試験番号は治験薬記号（BGB-A317）を省略して記載した。 例）BGB-A317-302 試験→302 試験
薬剤名	薬剤名は一般名（JAN）をカタカナで記載した。なお，塩及び水和物等は記載を省略した。
Day X（Study day）	治験薬投与開始日を Day 1 として，投与開始 X 日目は Day X と表記した。

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

チスレリズマブは，BeiGene 社によって創製されたプログラム細胞死 1（PD-1）に対するヒト化免疫グロブリン G4（IgG4）変異型モノクローナル抗体であり，BeiGene 社とノバルティス社の共同開発により複数のがん腫を対象とした開発が進められていた。本書では「根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」に対するチスレリズマブの承認取得を目的に実施した臨床開発で得られたデータを概括する。

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

食道癌は食道の粘膜から発生する悪性腫瘍である。世界のがん罹患率の原因の第 8 位であり，がんによる死因の第 6 位である（WHO 2020a）。2020 年には全世界で 604,100 名が新たに罹患し，544,076 名が死亡に至ったと推定されている（WHO 2020a）。食道癌には，主に食道扁平上皮癌（ESCC）と食道腺癌の 2 つのサブタイプがある。ESCC は食道本来の粘膜である扁平上皮から発生し，食道腺癌は胃酸が食道に逆流することによって起こる逆流性食道炎を背景として起こることが多い。世界的に ESCC が食道癌の約 90%を占めており（Abnet et al. 2018），東アジアから中央アジア，東アフリカのリフトバレー沿い，及び南アフリカでの発現が多い。ESCC は高齢者（60 歳以上）に好発し，男女比は 3：1 である（Lagergren et al. 2017）。

日本では 2020 年に 26,262 名が食道癌に新たに罹患し，12,270 名が死亡に至ったと推定されている（WHO 2020b）。日本食道学会の全国調査（2013 年治療 2019 年解析症例 8,019 例）によると，食道癌は 60～70 歳台に好発し，男女比は約 5.4：1 と男性に多く，組織型は ESCC が約 86%を占めた（日本食道学会 2022）。

ESCC の主な危険因子は飲酒，喫煙，高温飲料・食品の摂取，及び果物・野菜の低摂取である（Engel et al. 2003, Uhlenhopp et al. 2020, 日本食道学会 2022）。

ESCC で最もよくみられる転移先はリンパ節転移であり，内頸静脈リンパ節，頸部リンパ節，鎖骨上リンパ節，縦隔リンパ節，及び腹腔リンパ節へのリンパ行性転移がよくみられる。また，肺及び肝臓への転移も高頻度にみられ，他の遠隔部位（例，骨，心臓，脳，副腎，腎臓，及び腹膜）に転移することもある。リンパ節転移は重要な予後因子であるが（Zhang et al. 2022, Wilson et al. 2008），遠位リンパ節転移への予後の意義は，エビデンスがないため疑問視されている（Kayani et al. 2011）。ESCC での他の予後因子は完全には特定されていない。Performance status（PS）は限局性及び進行性 ESCC のいずれでも生存の予後因子であり（Shirakawa et al. 2014, Tustumi et al. 2016, Uchinami et al. 2016），肉眼的腫瘍体積は根治的治療を受けた ESCC 患者での全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）の予後因子であることが示されている（Chen et al. 2016, Chen et al. 2021）。

1.1.2 ESCC に対する現在の治療法

ESCCの治療法に関する治療ガイドラインは日本を含め全世界で概ね一貫しており，ESCCは患者の特性（PS 及び全般的な健康状態を含む），並びに腫瘍の特性（主に TNM 分類）に基づいて管理される（Lordick et al. 2016, Muro et al. 2019, NCCN 2023, 日本食道学会 2022）。

新たに ESCC と診断された場合，切除可能な腫瘍を有する患者には術前補助化学放射線療法と手術との併用が推奨され，手術を拒んだ患者，手術の適応とならない患者，又は切除不能な局所進行腫瘍を有する患者には根治的化学放射線療法が推奨される。しかし，30%超の ESCC 患者が進行又は転移性と診断され（Abraham et al. 2020），根治的治療が適さない。また，根治的治療を受けた患者のうち 3～5 割の患者で完治せず，原疾患が進行し（Conroy et al. 2014, Shapiro et al. 2015, Crosby et al. 2017），最終的にほとんどの ESCC 患者で全身的な緩和療法が必要とされる。

切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する一次治療及び二次治療として National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインで最も推奨される治療法を Table 1-1 に示す（NCCN 2023）。また，切除不能な進行又は転移性食道癌患者に対する一次治療及び二次治療として日本食道学会で推奨される治療法を Table 1-2 に示す（日本食道学会 2022）。

Table 1-1 切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する一次治療及び二次治療として NCCN ガイドラインで最も推奨される治療法

一次治療	•フルオロピリミジン［フルオロウラシル（5-FU）又はカペシタビン］，オキサリプラチン，及びニボルマブの併用投与 •フルオロピリミジン（5-FU 又はカペシタビン），オキサリプラチン，及びペムブロリズマブの併用投与（PD-L1 CPS が 10%以上の患者に対する治療はカテゴリー2A，PD-L1 CPS が 10%未満の患者に対する治療はカテゴリー2B） •フルオロピリミジン（5-FU 又はカペシタビン），及びオキサリプラチンの併用投与 •フルオロピリミジン（5-FU 又はカペシタビン），シスプラチン，及びニボルマブの併用投与 •フルオロピリミジン（5-FU 又はカペシタビン），シスプラチン，及びペムブロリズマブの併用投与（PD-L1 CPS が 10%以上の患者に対する治療はカテゴリー1，PD-L1 CPS が 10%未満の患者に対する治療はカテゴリー2B） •フルオロピリミジン（5-FU 又はカペシタビン），及びシスプラチンの併用投与 •ニボルマブ及びイピリムマブの併用投与
二次治療	•ニボルマブの単剤投与（カテゴリー1） •PD-L1 CPS が 10%以上の患者に対するペムブロリズマブの単剤投与（カテゴリー1） •ドセタキセルの単剤投与（カテゴリー1） •パクリタキセルの単剤投与（カテゴリー1） •イリノテカンの単剤投与（カテゴリー1） •5-FU 及びイリノテカンの併用投与

CPS：combined positive score，PD-L1：programmed cell death-ligand 1

カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づき，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A：比較的低レベルのエビデンスに基づき，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B：比較的低レベルのエビデンスに基づき，その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスがある。
カテゴリーの記載のない治療法はすべてカテゴリー2A である。

Table 1-2　切除不能な進行又は転移性食道癌患者に対する一次治療及び二次治療として日本食道学会で推奨される治療法

一次治療	1. 切除不能進行・再発食道癌に対して一次治療として，ペムブロリズマブ+シスプラチン+5-FU 療法を行うことを強く推奨する。（エビデンスの強さ：A）
	2. 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療としてニボルマブ+シスプラチン+5-FU 療法もしくは，ニボルマブ＋イピリムマブ療法を行うことを強く推奨するが，患者の全身状態及び，PD-L1 発現状況，忍容性等を考慮する。（エビデンスの強さ：A）
二次治療	（抗 PD-1 抗体薬の使用歴がない場合）
	a. 抗 PD-1 抗体薬の使用歴がない場合，ニボルマブ療法を行うことを強く推奨する（扁平上皮癌）。（エビデンスの強さ：A）
	b. 抗 PD-1 抗体薬の使用歴がない場合，ペムブロリズマブ療法を行うことを弱く推奨する（CPS≥10 かつ扁平上皮癌，あるいは MSI-H 又は TMB-H）。（エビデンスの強さ：B）
	（タキサン系薬剤の使用歴がない場合）
	c. 抗 PD-1 抗体薬の使用歴がなく，タキサン系薬剤の使用歴がない場合，パクリタキセル療法を行うことを弱く推奨する。（エビデンスの強さ：C）
	d. 抗 PD-1 抗体薬の使用歴があり，タキサン系薬剤の使用歴がない場合，パクリタキセル療法を行うことを弱く推奨する。（エビデンスの強さ：C）

CPS：combined positive score，MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性，TMB-H：腫瘍遺伝子変異量が多い
エビデンス A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある。
エビデンス B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある。
エビデンス C（弱）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である。

NCCN ガイドラインで切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する一次治療として最も推奨される治療法のうち，2 剤化学療法の併用投与［白金製剤（シスプラチン又はオキサリプラチン）とフルオロピリミジン（5-FU 又はカペシタビン）の併用投与］は免疫チェックポイント阻害薬の承認前から実施されている治療法であり，その奏効率（ORR）は 29%～58%，OS の中央値は 8.8～13.5 ヵ月である（Liu et al. 2016, Lee et al. 2015, Sun et al. 2021）。また，2 剤化学療法の併用は日本食道学会で推奨される一次治療には含まれていないものの，食道癌診療ガイドライン第 5 版には「シスプラチン+5-FU 併用療法にて，奏効割合 30%前後，生存期間中央値 6.6～9.5 ヵ月の報告があり，標準治療として認識されている」と記載されている。日本食道癌学会ガイドライン（Kitagawa et al, 2023）では、腎機能障害患者に対するオキサリプラチンの使用も認められている。オキサリプラチンは日本では食道癌の第一選択治療としてはまだ承認されていないが、日本の医療保険制度では食道癌の治療に保険適用されている（保医発 0 4 2 2 第 1 号、平成 31 年 4 月 22 日、平成 31 年 4 月 22 日）。なお、米国ではオキサリプラチンが試験開始当初から広く使用されており、最近の NCCN ガイドライン（NCCN Guidelines V4 2024）では、毒性が低いため、一次治療ではシスプラチンよりも推奨（カテゴリー1）されている。ESMO 臨床ガイドライン（Obermannová

et al, 2022）では、シスプラチン及びオキサリプラチンの両方をベースとした用法を含むプラチナ製剤-フルオロピリミジンの二剤（ダブレット）療法を推奨している。また，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うち，化学療法（ドセタキセル，パクリタキセル，又はイリノテカン）の単剤投与は免疫チェックポイント阻害薬の承認前から実施されている治療法である。しかし，これらの薬剤を用いたときの OS は 6 ヵ月前後であることが多く，また好中球減少症，発熱性好中球減少症，白血球減少症，貧血，食欲不振，疲労等の副作用を伴う（Burkart et al. 2007, Mizota et al. 2011, Shirakawa et al. 2014, Song and Zhang 2014）。

ニボルマブ及びペムブロリズマブは，PD-1 を標的とする免疫チェックポイント阻害薬であり，新たな全身性治療として ESCC を含む複数のがん腫を対象に開発されている。これら薬剤の ESCC 患者を対象とした第 III 相試験で Table 1-3 及び Table 1-4 に示す成績が得られている。一次治療での第 III 相試験（ニボルマブ：CheckMate-648 試験，ペムブロリズマブ：KEYNOTE-590 試験）で，免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用投与により化学療法を上回る有効性が示され，新たな安全性シグナルは認められなかった（Sun et al. 2021, Doki et al. 2022）。また，二次治療での第 III 相試験（ニボルマブ：ATTRACTION-3 試験，ペムブロリズマブ：KEYNOTE-181 試験）で，免疫チェックポイント阻害薬の単剤投与により化学療法の単剤投与を上回る有効性が示され，安全性プロファイルは化学療法の単剤投与と比較して良好であった（Kato et al. 2019, Kojima et al. 2020）。これらの試験成績に基づき，ニボルマブ及びペムブロリズマブは米国，欧州及び日本で ESCC に関して Table 1-5 の効能・効果が承認されている。

Table 1-3　　ESCC 患者に対する一次治療としてのニボルマブ及びペムブロリズマブの臨床試験成績

薬剤名	試験	対象患者	主要評価項目	試験成績		
				患者集団	OS	PFS
ニボルマブ	CheckMate-648 （Doki et al. 2022）	切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者	・PD-L1 expression ≥1%の患者集団での OS 及び PFS	PD-L1 expression ≥1%の患者集団	**Nivo + chemo vs chemo** Median (month): 15.4 vs. 9.1 HR 0.54; 99.5% CI (0.37, 0.80); p<0.001	**Nivo + chemo vs chemo** Median (month): 6.9 vs. 4.4 HR 0.65 (98.5% CI: 0.46, 0.92); p=0.002
				すべての患者集団	**Nivo + chemo vs chemo** Median (month): 13.2 vs.10.7 HR 0.74; 99.1% CI (0.58, 0.96); p=0.002	**Nivo + chemo vs chemo** Median (month): 5.8 vs. 5.6 HR 0.81 (98.5% CI: 0.64, 1.04); p=0.04 [a]
				PD-L1 expression ≥1%の患者集団	**Nivo + ipi vs chemo** Median (month): 13.7 vs 9.1 HR 0.64; 98.6% CI (0.46, 0.90); p=0.001	**Nivo + ipi vs chemo** Median (month): 4.0 vs. 4.4 HR 1.02; 98.5% CI (0.73, 1.43); p=0.90
				すべての患者集団	**Nivo + ipi vs chemo** Median (month): 12.7 vs 10.7 HR 0.78; 98.2% CI (0.62, 0.98); p=0.01	**Nivo + ipi vs chemo** Median (month): 2.9 vs 5.6 HR 1.26; 95% CI (1.04, 1.52); P value not tested
ペムブロリズマブ	KEYNOTE-590 （Sun et al. 2021）	切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者，食道腺癌患者，又は Siewert type 1 食道胃接合部癌患者	・PD-L1 CPS ≥10% の ESCC 患者集団での OS ・ESCC 患者集団での OS 及び PFS ・PD-L1 CPS 10% 以上の患者集団での OS 及び PFS	PD-L1 CPS ≥10%の ESCC 患者集団	**Pembro + chemo vs. chemo** Median (month): 13.9 vs. 8.8 HR 0.57; 95% CI (0.43, 0.75) p<0.0001	NA
				ESCC 患者集団	**Pembro + chemo vs. chemo** Median (month): 12.6 vs. 9.8 HR 0.72; 95% CI (0.60, 0.88) p=0.0006	**Pembro + chemo vs. chemo** Median (month): 6.3 vs. 5.8 HR 0·65; 95% CI (0.54, 0.78) p<0.0001

薬剤名	試験	対象患者	主要評価項目	試験成績		
				患者集団	OS	PFS
			・すべての患者集団での OS 及び PFS	PD-L1 CPS ≥10%の患者集団	**Pembro + chemo vs. chemo** Median (month): 13.5 vs.9.4 HR 0.62; 95% CI (0.49, 0.78) p<0.0001	**Pembro + chemo vs. chemo** Median (month): 7.5 vs.5.5 HR 0.51; 95% CI (0.41, 0.65) p<0.0001
				すべての患者集団	**Pembro + chemo vs. chemo** Median (month): 12.4 vs.9.8 HR 0.73; 95% CI (0.62, 0.86) p<0.0001	**Pembro + chemo vs. chemo** Median (month): 6.3 vs.5.8 HR 0.65; 95% CI (0.55, 0.76) p<0.0001

Nivo：ニボルマブ，Pembro：ペムブロリズマブ，ipi：イピリムマブ，chemo：化学療法，HR：ハザード比，CI：信頼区間

a. 事前に規定した有意水準 0.015 を満たさなかった。

Table 1-4　　ESCC 患者に対する二次治療としてのニボルマブ及びペムブロリズマブの臨床試験成績

薬剤名	試験	対象患者	主要評価項目	試験成績		
				患者集団	OS	PFS
ニボルマブ	ATTRACTION-3（Kato et al. 2019）	切除不能な進行又は再発 ESCC 患者	OS	すべての患者集団	**Nivo vs chemo** Median (month): 10.9 vs 8.4 HR 0.77; 95% CI (0.62, 0.96) p=0.019	**Nivo vs chemo** Median (month): 1.7 vs. 3.4 HR 1.08; 95% CI (0.87, 1.34)
ペムブロリズマブ	KEYNOTE-181（Kojima et al. 2020）	進行又は転移性 ESCC 患者又は食道腺癌患者	・PD-L1 CPS ≥10%の患者集団での OS ・ESCC 患者集団での OS ・すべての患者集団での OS	PD-L1 CPS ≥10%の患者集団	**Pembro vs. chemo** Median (month): 9.3 vs.6.7 HR 0.69; 95% CI (0.52, 0.93) [a] p=0.074	**Pembro vs. chemo** Median (month): 2.6 vs. 3.0 HR 0.73; 95% CI (0.54, 0.97)
				ESCC 患者集団	**Pembro vs. chemo** 8.2 vs. 7.1 HR 0.78; 95% CI (0.63, 0.96) p=0.0095 [b]	**Pembro vs. chemo** 2.2 vs. 3.1 HR 0.92; 95% CI (0.75, 1.13)
				すべての患者集団	**Pembro vs. chemo** Median (month): 7.1 vs. 7.1 HR 0.89; 95% CI (0.75, 1.05) p=0.0560	**Pembro vs. chemo** Median (month): 2.1 vs. 3.4 HR 1.11; 95% CI (0.94, 1.31)

Nivo：ニボルマブ，Pembro：ペムブロリズマブ，chemo：化学療法，HR：ハザード比，CI：信頼区間

a. PD-L1 CPS ≥10%の患者集団では，試験中に死亡した 2 名が治験依頼者により打切り例と誤って取り扱われて主要解析が実施されたため，これら 2 名の取扱いを修正した上で解析を実施したところ，OS 中央値は変わらないものの，事前に規定した有意水準である 0.00853 を満たさず，群間差は統計学的に有意ではなかった［HR 0.70 (95% CI: 0.52, 0.94)］。

b. ESCC 患者では，OS について化学療法と比較してペムブロリズマブの優越性は示されなかった。

Table 1-5　米国，欧州，及び日本で承認されたニボルマブ及びペムブロリズマブの進行 ESCC の効能・効果

薬剤	国／地域	効能・効果	承認取得時期
ニボルマブ	米国	Adult patients with unresectable advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma as first-line treatment in combination with fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy. Adult patients with unresectable advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma as first-line treatment in combination with ipilimumab. Adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy.	一次治療：2022 年 5 月 二次治療：2020 年 6 月
	欧州	OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma with tumour cell PD-L1 expression ≥ 1%. OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma with tumour cell PD-L1 expression ≥ 1%. OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma after prior fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy.	一次治療：2022 年 4 月 二次治療：2020 年 11 月
	日本	根治切除不能な進行・再発の食道癌	一次治療：2022 年 5 月 二次治療：2020 年 2 月
ペムブロリズマブ	米国	For the treatment of patients with locally advanced or metastatic esophageal or gastroesophageal junction (GEJ) (tumors with epicenter 1 to 5 centimeters above the GEJ) carcinoma that is not amenable to surgical resection or definitive chemoradiation either: ・in combination with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy, or ・as a single agent after one or more prior lines of systemic therapy for patients with tumors of squamous cell histology that express PD-L1 (CPS ≥10) as determined by an FDA-approved test.	一次治療：2021 年 3 月 二次治療：2019 年 7 月
	欧州	KEYTRUDA, in combination with platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the oesophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma, in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 10	一次治療：2021 年 6 月

薬剤	国／地域	効能・効果	承認取得時期
	日本	根治切除不能な進行・再発の食道癌 （効能又は効果に関連する注意） がん化学療法後に増悪した PD-L1 陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌に対して，本剤を単独で投与する場合には，PD-L1 発現率（CPS）について，「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し，十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により，PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては，承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。	一次治療：2021 年 11 月 二次治療：2020 年 8 月

1.1.3 アンメットメディカルニーズ

ESCC は罹患率及び死亡率が高く予後不良な疾患である。従前は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の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。

1.1.4 申請医薬品の薬理学的特性

チスレリズマブは，BeiGene 社により創製された，PD-1 に対する IgG4 変異型モノクローナル抗体である。

チスレリズマブはヒト PD-1 の細胞外ドメインに高い特異性及び親和性で結合する（解離定数 = 0.15 nM）。チスレリズマブは，PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 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。さらに，*in vitro* 試験から，Fc γ 受容体及び補体 C1q に対する結合親和性は極めて低く，ヒトでの抗体依存性細胞傷害作用又は補体依存性細胞傷害作用は弱い，あるいは全くないことが示唆されている（2.4-3 項）。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

1.2.1.1 外国での臨床開発計画

チスレリズマブの臨床開発は 2015 年に BeiGene 社により開始された。First-in-human 試験として 001 試験を実施し，固形がん患者を対象にチスレリズマブの安全性，薬物動態（PK）及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。001 試験は，非盲検，用量漸増，適応拡大，第 IA/IB 相試験であり，チスレリズマブの用法・用量として 0.5 mg/kg 2 週間間隔（Q2W），2.0 mg/kg Q2W，5.0 mg/kg Q2W，10 mg/kg Q2W，2.0 mg/kg 3 週間間隔（Q3W），5.0 mg/kg Q3W，及び 200 mg Q3W（いずれも静脈内投与）を用いた。001 試験の用量-曝露，及び曝露-反応（ER）解析の結果から，その後の臨床試験でのチスレリズマブの用法・用量として 200 mg を Q3W で静脈内投与を選択した。

次いで，第 I/II 相試験として 102 試験を実施し，中国人の固形がん患者を対象にチスレリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与したときの安全性，忍容性，PK，及び予備的な抗腫瘍効果を評価した。第 I 相用量検討パートでチスレリズマブの安全性及び忍容性を評価し，第 II 相適応拡大パートで 11 種類のがん腫の患者を対象に予備的な抗腫瘍効果を評価した。102 試験の安全性及び有効性の結果から，複数のがん腫でチスレリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与することが支持され，開発を進めている。

ESCC 患者を対象とした臨床開発

ESCC 患者を対象とした臨床試験として，205 試験（第 II 相），302 試験（第 III 相）及び 306 試験（第 III 相）を実施した。

205 試験は，胃癌コホート及び食道癌コホートの 2 つのコホートから成る，非盲検，第 II 相試験であった。食道癌コホートでは中国人の ESCC 患者 15 名に一次治療としてチスレリズマブを化学療法と併用したときの安全性，PK，及び予備的な抗腫瘍効果を検討した。その結果，チスレリズマブと化学療法の併用により予備的な抗腫瘍効果が認められ，管理可能な忍容性及び安全性プロファイルが認められた。このことから，局所進行性又は転移性 ESCC 患者を対象としたチスレリズマブの開発を継続することが支持された。

302 試験は，切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者を対象としたランダム化，非盲検，国際共同，第 III 相試験であり，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及び安全性を評価した。対照群として治験責任医師が選択した化学療法（ICC）群を設定した。試験開始前に，切除不能な進行又は転移性 ESCC に対する二次治療としての開発計画，302 試験の試験デザイン等について各国の規制当局と相談を実施し，2018 年 1 月に本試験を開始した。最終解析の結果から，チスレリズマブの投与により ICC 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，またチスレリズマブを単剤投与したときの安全性プロファイルは ICC と比較して良好であることが示された。

306 試験は，切除不能の再発又は転移性進行 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 相試験であり，一次治療としてチスレリズマブを化学療法と併用したときの有効性及び安全性を評価した。試験開始前に，切除不能な進行又は転移性 ESCC に対する一次治療としての開発計画，306 試験の試験デザイン等について各国の規制当局と相談を実施し，2018 年 12 月に開始した。中間解析の結果から，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，チスレリズマブと化学療法を併用したときに安全性の新たな懸念は認められなかった。

1.2.1.2 国内での臨床開発計画

ESCC 患者を対象とした臨床開発

チスレリズマブは，以下の内因性・外因性の評価により民族差の影響を受けにくいと考えられたことから，国内第 I 相試験を実施せずに第 III 相国際共同試験（302 試験及び 306 試験）に参加し，日本人 ESCC 患者でのチスレリズマブの有効性及び安全性を評価することを計画した。

（内因性の評価）

- チスレリズマブは抗体医薬品であり，肝代謝及び腎排泄されないと考えられ，静脈からの投与経路によりバイオアベイラビリティは高い。
- チスレリズマブの PK は線形的で，広範囲の治療域で用量反応関係はフラットであり，薬物相互作用はない。

（外因性の評価）

- 組織学的サブタイプに国内外の差が認められるものの，ESCC の診断基準及び治療方針は全世界で同様である。

302 試験への参加に際し，医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（治験相談実施日・番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，#P[redacted]）を実施し，[redacted]，[redacted]及び[redacted]に関する助言を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，機構）から得た。機構からの助言に基づき，302 試験の Safety run-in substudy で日本人 ESCC 患者にチスレリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与した際の忍容性及び安全性を評価した上で 302 試験への日本人患者の参加の可否を判断することとした。また，対照群の ICC については，[redacted]ように試験計画を変更した。

また，306 試験への参加に際し，医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（治験相談実施日・番号：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，#P[redacted]）を実施し，[redacted]，[redacted]及び[redacted]に関する助言を機構から得た。機構からの助言に基づき，Safety Run-in Phase で日本人 ESCC 患者にチスレリズマブ，シスプラチン及び 5-FU を併用投与したときの忍容性を評価した上で 306 試験への日本人患者の参加の可否を判断することとした。また，306 試験の主要評価項目は OS のみとした。

1.2.2 臨床データパッケージ

302 試験の最終解析及び 306 試験の中間解析の結果，切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者を対象に一次治療及び二次治療としてのチスレリズマブの有効性及び安全性の成績が得られたことから，Table 1-6 に示す臨床データパッケージを用いて「根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌」の効能・効果（案）としたチスレリズマブの承認申請を行う。

306 試験を用いて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チスレリズマブを化学療法と併用したときの有効性及び安全性を評価する。また，302 試験を用いて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チスレリズマブを単剤投与したときの有効

性及び安全性を評価する（いずれも評価資料）。001 試験，102 試験，及び 302 試験 substudy でチスレリズマブの忍容性を評価したことから，これら試験を評価資料として臨床データパッケージに含める。

また，チスレリズマブの安全性評価を補完するために，がん腫にかかわらずチスレリズマブを単剤投与した 7 試験の安全性併合解析を臨床データパッケージに含める。

なお，205 試験は，被験者数が少なく，OS の評価は探索的目的であったことから，臨床データパッケージには含めないこととした。

Table 1-6　　本承認申請の臨床データパッケージ

試験番号	開発の相 実施地域	対象患者	試験目的	被験者数 （日本人）	実施状況／ データカットオフ日	評価／ 参考
001 試験	第 IA/IB 相， 外国	標準治療が適応されない進行又は転移性の固形がん	安全性 PK/ADA 抗腫瘍効果	451（0）	完了	評価
102 試験	第 I/II 相， 外国	標準治療が適応されない進行又は転移性の固形がん	安全性 PK/ADA 抗腫瘍効果	300（0）	完了	評価
306 試験	第 III 相， 国際共同	全身療法歴のない切除不能な局所進行又は転移性 ESCC	有効性 安全性 PK/ADA	649（66）	実施中／ 2022 年 2 月 28 日 （中間解析）	評価
302 試験	第 III 相， 国際共同	全身療法歴のある切除不能な進行又は転移性 ESCC	有効性 安全性 PK/ADA	512（50）	完了	評価
302 試験 substudy	第 I 相， 国内	全身療法歴のある切除不能な進行又は転移性 ESCC	安全性 忍容性 PK/ADA	10（10）	完了	評価

併合解析	併合解析の説明
安全性併合解析	チスレリズマブが単剤投与された以下の 7 試験のチスレリズマブ群の安全性データ（1,972 名）を併合した。 ・001 試験（第 IA/IB 相，外国，進行固形がん） ・102 試験（第 I/II 相，外国，進行固形がん） ・203 試験（第 II 相，外国，古典的ホジキンリンパ腫） ・204 試験（第 II 相，外国，尿路上皮癌） ・208 試験（第 II 相，外国，既治療の肝細胞癌） ・302 試験（第 III 相，国際共同，既治療の切除不能な進行又は転移性 ESCC） ・303 試験（第 III 相，外国，既治療の非小細胞肺癌）

ADA：抗薬物抗体

1.2.3 試験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

302 試験

切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者を対象に二次治療としての第 III 相試験の 302 試験の試験デザインに関して，対照群の設定，層別因子，非盲検試験の妥当性を以下に述べる。

302 試験では対照群として ICC 群を設定し，ドセタキセル，パクリタキセル及びイリノテカンを使用可能な薬剤とした。これらの薬剤の単剤療法は，302 試験の開始時点で切除不能な進行又は転移性 ESCC の二次治療の標準治療であった（NCCN 2017）。二次治療として選択される薬剤とそのレジメンは，一次治療の内容及び患者の PS によって異なる。ドセタキセル，パクリタキセル，又はイリノテカンは世界的に広く使用されている薬剤であり，薬剤の選択に地域差があるもののこれら薬剤の間で奏効率，PFS 及び OS に臨床的に意味のある差は認められていない。米国，欧州，韓国及び日本ではタキサンが ESCC の二次治療として広く使用され，中国ではイリノテカンが選択されることが多い。

治験責任医師による実臨床での ICC の選択を反映するため，ICC の選択（パクリタキセル／ドセタキセル／イリノテカン）を層別因子に含めた。また，過去に実施された標準治療の違い，及びその地域に関連する他の因子（噛みタバコ，栄養状態等）を考慮して，地理的地域（日本以外のアジア／日本／欧米）を層別因子に含めた。さらに，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS スコア（0／1）を層別因子に含めた。PS は予後因子である。

また，302 試験は非盲検試験であったが，対照群の ICC 群で設定される薬剤及び用法・用量の選択肢が多くなること，並びに各薬剤の毒性に対して患者の安全性を適切に管理する必要があることから，302 試験を非盲検で実施することは適切と考えた。

306 試験

切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者を対象に一次治療としての第 III 相試験の 306 試験の試験デザインに関して，プラセボ対照，併用療法として化学療法を用いること，層別因子の妥当性を以下に述べる。

本試験の科学的完全性を維持するために，また潜在的な観察バイアス又は評価バイアスを低減させるために，プラセボ対照とした。プラセボ投与に伴うリスクを最小化するため，プラセボ投与被験者で化学療法を投与することとした。

306 試験を計画した時点で，切除不能，局所進行再発又は転移性 ESCC 患者に対する標準治療は，毒性の観点から 2 剤併用療法が治療ガイドラインで推奨されており，白金製剤をベースにタキサン系及び 5-FU 等を併用する化学療法であった（Lordick et al. 2016，NCCN 2017，日本食道学会 2017, Stahl et al. 2009）。306 試験では，患者の PS，基礎疾患，各国／実施医療機関のガイドライン，及び治験責任医師の判断に基づいて化学療法を選択できるようにデザインした。選択可能な化学療法は，オキサリプラチン又はシスプラチンとフルオロピリミジン（カペシタビン又は 5-FU）の併用療法，あるいはオキサリプラチン又はシスプラチンとパクリタキセルの併用療法で

あった。これら薬剤の選択は，試験対象集団の生存転帰に影響を及ぼすものではないこと，レトロスペクティブな解析で複数のレジメン間で ORR 及び OS が同程度である（Liu et al. 2016）。

各国の医療の違いが結果の解釈に及ぼす影響を最小限にするため，306 試験では地理的地域（日本を除くアジア／日本／残りの地域）及び ICC（白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤／白金製剤及びパクリタキセル）を層別因子に含めた。また，根治的治療歴の有無による予後の差を考慮して，根治的治療歴（有／無）も層別因子に含めた。

1.2.4 チスレリズマブの承認状況

日本では，チスレリズマブは承認されていない。

外国でのチスレリズマブの承認申請状況に関して，中国では Table 1-7 に示す効能又は効果で承認を取得している。米国では 302 試験の結果に基づき 2021 年 7 月に既治療の ESCC，306 試験の結果に基づき 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]に対する承認申請を実施している。また，欧州では 2022 年 3 月に非小細胞肺癌及び既治療の ESCC に対する承認申請を実施している。米国及び欧州での各承認申請はいずれも審査中である。

Table 1-7 中国で承認を取得したチスレリズマブの効能又は効果の一覧

承認時期	承認された効能又は効果	根拠となった臨床試験
2019 年 12 月	Treatment of patients with relapsed or refractory classical Hodgkin's lymphoma who received at least 2 prior lines of systemic chemotherapy regimens	BGB-A317-203
2020 年 4 月	Treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with PD-L1 high expression and whose disease progressed during or following platinum-containing chemotherapy or within 12 months of neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy	BGB-A317-204
2021 年 1 月	Use in combination with paclitaxel plus carboplatin or nab-paclitaxel plus carboplatin as a first-line treatment for patients with unresectable, locally advanced squamous non-small cell lung cancer (NSCLC)	BGB-A317-307
2021 年 6 月	Tislelizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy as the first-line treatment in patients with unresectable, locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC, with EGFR genomic tumor aberrations negative and ALK genomic tumor negative.	BGB-A317-304
2021 年 6 月	Tislelizumab is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with at least one systemic therapy.	BGB-A317-208
2021 年 12 月	Tislelizumab as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non squamous NSCLC, with EGFR genomic tumor aberrations negative and ALK genomic tumor negative, that has progressed after or did not tolerate prior platinum-based chemotherapy and of adult patients with locally advanced or metastatic squamous NSCLC, with EGFR and ALK negative or unknown, that has progressed after or did not tolerate prior platinum-based chemotherapy."	BGB-A317-303
2022 年 3 月	Tislelizumab, for the treatment of adult patients with advanced unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors, including: ・Patients with advanced colorectal cancer (CRC) who had been treated with fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan; and ・Other advanced solid tumors who develop disease progression after prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.	BGB-A317-209

承認時期	承認された効能又は効果	根拠となった臨床試験
2022 年 4 月	Tislelizumab is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic ESCC who have disease progression following or are intolerant to first-line standard chemotherapy.	BGB-A317-302
2022 年 6 月	Tislelizumab in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (NPC)	BGB-A317-309
2023 年 2 月	Tislelizumab first-line use in combination with chemotherapy in advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma with high PD-L1 expression	BGB-A317-305
2023 年 5 月	Tislelizumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy is indicated for the first-line treatment of patients with unresectable locally advanced, recurrent or metastatic ESCC.	BGB-A317-306

1.2.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

非臨床毒性試験から検証的試験までの期間を通して，チスレリズマブの原薬及び製剤の処方及び組成は変更されていない。

製剤開発期間中に製造施設及び製造スケールの変更を行ったが，製造工程の変更ごとに実施した分析試験により，チスレリズマブの品質及び薬理学的特性は同等／同質であることが確認された（CTD 3.2.S.2.6，CTD 3.2.P.2.3）。さらに，がん患者を対象とした PK 試験において，[redacted] スケール及び [redacted] スケールの最終製造方法（それぞれ，[redacted]-FMP 及び [redacted]-FMP）の原薬から製造した製剤の PK は，生物学的同等性の判定基準に準じて類似していることが確認された（2.7.1-2.2.1 項）。[redacted]-FMP の原薬から製造した製剤は市販予定製剤であり，ESCC 患者を対象とした検証的試験（302 試験及び 306 試験）で使用された。

ヒト血清中チスレリズマブ濃度，抗薬物抗体（ADA），及び中和抗体（NAb）の分析法については 2.7.1-1.3 項に示す

2.1 製剤開発の概要

チスレリズマブは，クエン酸，ヒスチジン，トレハロース，ポリソルベート 20，及び注射用水から成る緩衝液で pH 6.5 及び等張に調製された無菌静注用注射剤である。製剤の添加物の詳細は，CTD 3.2.P.2.1 に記載する。

非臨床安全性試験に使用した毒性試験ロット，臨床ロット，及び市販予定ロットを通して処方は変更されていない。チスレリズマブの原薬及び製剤の処方は同じである。製剤の製造工程には，処方化に関する工程は含まない。

2.2 生物薬剤の概要

チスレリズマブの開発期間中に製造工程等の最適化が行われた。製造工程等の変更の際には，各段階で以下に示した一連の分析評価を実施した。

- 出荷試験のデータ比較
- 広範な分子特性解析
- 物理学的試験及び[redacted]による機能的同等性
- 安定性試験及び強制分解試験による[redacted]-FMP 及び[redacted]-FMP 由来の原薬の比較

これらの分析評価から，製造工程及び製造スケールが異なっても，得られるチスレリズマブは同等／同質であることが示された（2.7.1-2 項，CTD 3.2.S.2.6）。

[redacted]-FMP 及び[redacted]-FMP の原薬を比較した結果，[redacted]及び[redacted]にわずかな違いが認められたが，[redacted]による測定で認められた[redacted]の差と一致していた。その他の差は認められなかった。[redacted]及び[redacted]の差，並びに[redacted]の差は，[redacted]により *in vivo* の薬理学的機能には影響を及ぼさないことが示され，臨床的に意味のあるものではないと考えられた。また，がん患者において[redacted]-FMP 又は[redacted]-FMP の原薬から製造した製剤間の PK は類似していることが示された。[redacted]-FMP の原薬から製造した製剤は市販予定製剤であり，ESCC 患者を対象とした検証的試験（302 試験及び 306 試験）で使用された。

3 臨床薬理に関する概括評価

本項では，ESCC 患者を対象とした検証的試験（302 試験及び 306 試験）を含む 13 件の第 I 相，第 II 相，及び第 III 相臨床試験で得られた PK データを踏まえ，チスレリズマブの臨床薬理学的特性について要約する。詳細は「2.7.2　臨床薬理試験」に示す。

チスレリズマブの PK プロファイルの特徴及び PK に及ぼす人種又は民族の影響を，ノンコンパートメント解析及び母集団 PK（popPK）解析を用いて評価した。さらに，PK と有効性又は安全性の関係を評価するため，ER 解析を実施した。これらの解析により，推奨用法・用量として 3 週間間隔の 200 mg 投与が裏付けられるとともに，年齢，体重，人種又は民族，性別，肝機能障害，腎機能障害，及びその他の内因性要因に基づく用量調節の必要はないことが示された。また，チスレリズマブの免疫原性プロファイルについて検討し，ESCC 患者集団における PK，安全性，及び有効性に対して ADA が臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを確認した。

3.1 薬物動態の概要

チスレリズマブの曝露量は，0.5～10 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した。また，検証的試験である 302 試験を含む 12 件の臨床試験の 2,596 名の被験者から得られた併合データ（PK，投与情報，人口統計学的特性，及び患者又は疾患特性）を用いて popPK 解析を実施した。解析の要約を以下に示し，詳細は 2.7.2-3.1 項に示す。

非線形混合効果モデルを用いた popPK 解析の結果，チスレリズマブの PK は線形クリアランス（CL）を有する 3-コンパートメントモデルを用いて最も適切に記述された。チスレリズマブの PK に時間依存的な CL の変動は認められなかった。消失半減期の推定値は約 23.8 日であり，約 12 週間で定常状態に達すると予想された。人種，ベースラインのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），ビリルビン，乳酸脱水素酵素（LDH），eGFR，ECOG PS，及び古典的ホジキンリンパ腫（cHL）の直交する径の二方向積和（SUMPPD）は，いずれもチスレリズマブの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。一方，ベースラインの体重，固形がんのサイズ，アルブミン（ALB），年齢，性別，ADA，及びがん腫は，いずれもチスレリズマブの PK に対して統計学的に有意な共変量であることが明らかになったが，これらの共変量による曝露量の変化は，全体の推定曝露量範囲に比べて相対的に小さく，臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

3.2 曝露-反応解析の概要

チスレリズマブの ER 解析の要約を以下に示し，詳細は 2.7.2-3.2 項に示す。

治療歴のある進行性又は転移性 ESCC 患者を対象とした 302 試験でチスレリズマブの単剤療法を実施し，曝露量と有効性及び曝露量と安全性の関係を評価した。チスレリズマブを 1 回目投与後の平均血清中薬物濃度を曝露量の指標としたとき，評価した曝露量範囲において，曝露量と有効性の間に明確な関係はないことが示唆された。また，免疫関連有害事象，infusion-related reaction，Grade 3 以上の有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，投与中止に至った有害事象，及び重篤な有害事象に関して，いずれも曝露量と安全性の間に ER 関係は認められなかった。さらに，ESCC 患者に対する一次治療としてチスレリズマブを標準化学療法と併用した 306 試験での ER 解析を実施した。曝露量と有効性評価項目の間に ER 関係は認められなかった。安全性評価項目については，曝露量の増加に伴い Grade 3 以上の有害事象の発現率が増加したが，その発現率は投与群間で同程度（チスレリズマブ+化学療法群：78.4%，プラセボ+化学療法群：77.6%）であることから，この ER 関係に臨床的な意味はないと考えられた。また，その他の安全性評価項目（免疫関連有害事象，infusion-related reaction，投与延期又は中断に至った有害事象，投与中止に至った有害事象，及び重篤な有害事象）と曝露量の間に明確な ER 関係は認められなかった。

3.3 免疫原性の概要

チスレリズマブの免疫原性の要約を以下に示し，詳細は 2.7.2-4.1 項に示す。

本申請資料に含めた臨床試験において，チスレリズマブに対する ADA を測定した。ADA 陽性検体に対しては，抗体価及び NAb を評価した。検討したすべての用量及びがん腫において，チスレリズマブ投与後に認められた ADA の発現率は，ADA が評価可能であった被験者の 18.6%（479/2,577 名）であった。3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を単剤投与した被験者の ADA 発現率は 16.3%（232/1,424 名），化学療法と併用した被験者の ADA 発現率は 23.2%（184/792 名）

であった。NAb は ADA が評価可能であった被験者の 0.7%（19/2,577 名）で検出された。PopPK 解析により，ADA はチスレリズマブの PK に影響を及ぼす有意な共変量であることが示されたが，ADA の発現による曝露量の低下は全体的な曝露量変動に比べて小さく，有効性及び安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

3.4 推奨用法用量の設定根拠

用量選択

チスレリズマブ濃度を維持するための投与量及び投与を簡便化するために，ヒト初回投与試験である 001 試験の結果に基づき，チスレリズマブ 200 mg（2～5 mg/kg の用量に相当）の 3 週間間隔投与を臨床用量として選択した。明確な用量依存性はないものの，2 及び 5 mg/kg で予備的な有効性が認められ，また，安全性プロファイルは同様であった。さらに，検討した投与量範囲において，曝露量と有効性及び安全性の間に明確な ER 関係は認められなかった（2.7.2-2.3.1 項）。

有効性及び安全性

3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与したときの有効性及び安全性を，ESCC 患者を対象とした検証的試験である 302 試験及び 306 試験において評価した。

302 試験における OS の中央値は，チスレリズマブ群で 8.6 ヵ月（95%CI：7.5～10.4 ヵ月），ICC 群で 6.3 ヵ月（95%CI：5.3～7.0 ヵ月）であり，チスレリズマブ群で有意かつ臨床的に意味のある 2.3 ヵ月の改善が認められ，stratified HR は 0.70（95%CI：0.57～0.85，stratified log-rank 検定の片側 p = 0.0001）であった。Intent-to-treat（ITT）集団における治験責任医師評価による ORR は，ICC 群［9.8%：完全奏効（CR）= 0.4%］に比べてチスレリズマブ群（20.3%：CR = 2.0%）で高かった（2.7.3-3.2.2 項）。また，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与したときの忍容性が確認され，安全性評価項目との間に明確な ER 関係は認められなかった（2.7.2-3.2.2.1 項）。

306 試験において，OS の中央値はチスレリズマブ+化学療法群で 17.2 ヵ月（95%CI：15.8～20.1 ヵ月），プラセボ+化学療法群では 10.6 ヵ月（95%CI：9.3～12.1 ヵ月）であり，6.6 ヵ月の改善が認められ，stratified HR は 0.66（95%CI：0.54～0.80，stratified log-rank 検定の片側 p < 0.0001）であった。ITT 集団における治験責任医師評価による ORR は，プラセボ+化学療法群（42.4%：CR = 2.5%）に比べて，チスレリズマブ+化学療法群（63.5%：CR = 4.6%）で高かった（2.7.3-3.2.1 項）。また，ロジスティック回帰分析において，チスレリズマブの曝露量と Grade 3 以上の有害事象の間に正の相関が認められたが，その他の安全性評価項目（免疫関連有害事象，infusion-related reaction，投与延期又は中断に至った有害事象，投与中止に至った有害事象，及び重篤な有害事象）については，有意な ER 関係は認められなかった（2.7.2-3.2.2.3 項）。

内因性及び外因性要因に基づく用量調節

特別な患者集団におけるベースラインの共変量に基づく用量調節の必要性を評価するため，ESCC 患者及びその他の腫瘍患者を対象として popPK 解析を実施した。その結果，人種，ベース

ラインの ALT，AST，ビリルビン，LDH，eGFR，ECOG PS，及び cHL の SUMPPD は，いずれもチスレリズマブの PK に対して統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。一方，ベースラインの体重，ベースラインの固形がんのサイズ，ALB，性別，年齢，ADA，及びがん腫は，いずれも統計学的に有意な共変量であることが明らかになったが，曝露量の違いは全体的な曝露量変動に比べて小さく，臨床的に意味のある ER 関係が認められなかったことから，チスレリズマブの曝露量が臨床に及ぼす影響はごくわずかであると推察され，内因性及び外因性要因に基づく用量調節の必要はないと考えられた（2.7.2-3.1 項及び 2.7.2-4.2 項）。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

根治切除不能な進行・再発の ESCC 患者に対するチスレリズマブの有効性は，主に国際共同第 III 相試験である 306 試験及び 302 試験に基づいて評価した。306 試験は一次治療としてチスレリズマブを化学療法と併用したとき，302 試験は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を評価した。

本書では 306 試験及び 302 試験の有効性を述べる。306 試験では中間解析（データカットオフ日：2022 年 2 月 28 日）の成績を，302 試験では最終解析（データカットオフ日：2020 年 12 月 1 日）の成績を示す。001 試験及び 102 試験での ESCC 患者での有効性は「2.7.3 臨床的有効性」に示す。

4.1.1 有効性を評価した臨床試験の概略

306 試験及び 302 試験の試験デザインの詳細は 2.7.3-1.1.1 項及び 2.7.3-1.1.2.1 項に示す。

4.2 306 試験

306 試験は，切除不能な局所進行又は転移性 ESCC 患者の一次治療として，チスレリズマブを標準化学療法と併用したときの有効性及び安全性をプラセボと標準化学療法の併用と比較する，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，国際共同第 III 相試験であった。

スクリーニングで適格であった被験者（目標被験者数 622 名）を地理的地域（日本以外のアジア／日本／その他），根治的治療歴（有／無），及び ICC（白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤／白金製剤及びパクリタキセル）を層別因子とし，1：1 の比でチスレリズマブ及び ICC 併用投与（チスレリズマブ+ICC）群又はプラセボ及び ICC（プラセボ+ICC）群にランダム化した。ランダム化後は二重盲検下で，被験者は 1 サイクルを 21 日として，割付けに従ってチスレリズマブ+ICC 又はプラセボ+ICC を投与された。投与期間中，治験薬や ICC の変更は許容されなかった。治験治療は，病勢進行又はその他の治験実施計画書に規定した中止基準に該当するまで継続することとし，24 ヵ月投与した被験者は，治験責任医師の評価と治験依頼者の承認に基づき，さらなる投与継続を可能とした。なお，治験責任医師が病勢進行と判定した後も，臨床ベネフィット及

び忍容性を評価の上，被験者は治験治療を継続することを可能とした。また，治験治療中止後は，死亡，追跡不能，同意撤回，又は治験依頼者による試験中止まで追跡調査した。試験デザインを 2.7.3-Figure 1-1 に示した。試験デザインの妥当性は 2.5.1. 1.2.3 項に記述した。

4.2.1.1 302 試験

302 試験は，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 患者を対象に，二次治療としてチスレリズマブを投与したときの有効性及び安全性を ICC と比較するランダム化，非盲検，国際共同第 III 相試験であった。

スクリーニングで適格であった被験者（目標被験者数 500 名）を，チスレリズマブの単剤投与（チスレリズマブ群），あるいは治験責任医師が選択する化学療法（パクリタキセル，ドセタキセル，又はイリノテカン）の単剤投与（ICC 群）に 1：1 の比でランダム化した。ランダム化前に，ICC 群に割り付けられた場合の化学療法を選択することとした。層別因子として地理的地域（日本以外のアジア／日本／欧米），ECOG PS スコア（0／1），及び ICC の選択（パクリタキセル／ドセタキセル／イリノテカン）を用いた。ランダム化された被験者は割付けに従い，非盲検下でチスレリズマブ 200 mg 又は ICC の 1 つを Day 1 から投与開始された。チスレリズマブ又は ICC の投与は病勢進行，許容できない毒性，又は治験実施計画書に規定する中止基準に該当するまで継続することとした。なお，治験責任医師が病勢進行と判定した後も，臨床ベネフィットが期待される場合には治験依頼者と相談の上，治験治療を継続することを可能とした。また，治験治療中止後は，死亡，追跡不能，同意撤回，又は治験依頼者による試験中止まで追跡調査した。試験デザインを 2.7.3-Figure 1-2 に示した。試験デザインの妥当性は 2.5.1. 1.2.3 項に記述した。

4.2.2 有効性の評価方法

306 試験及び 302 試験の解析方法の詳細は 2.7.3-1.2.3.1 項及び 2.7.3-1.2.3.2 項に示す。

4.2.2.1 306 試験

4.2.2.1.1 評価項目

主要評価項目は ITT 集団での OS であった。OS は，予後不良の進行又は転移性固形がんで臨床的に最も意味があり，頑健な評価項目である。副次評価項目は，治験責任医師判定による PFS，ORR，奏効期間（DOR），及び健康関連生活の質（HRQOL）（いずれも ITT 集団），並びに PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS であった。探索的評価項目は，治験責任医師判定による病勢コントロール率（DCR）及び次治療開始後の PFS（PFS2），並びに盲検化された独立画像判定機関（BIRC）判定による PFS，ORR，DOR，及び DCR（いずれも ITT 集団）であった。有効性評価指標の定義は 2.7.3-Table 1-4 に示す。

ITT 集団はランダム化された全被験者と定義した。PD-L1 スコアは，Ventana PD-L1（SP263）を用いて，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）の割合から算出した。

4.2.2.1.2 解析手法

OS の最終解析の目標イベント数は，片側有意水準 0.025，検出力 90%で 488 件であった。目標イベント数の 87%である 423 件がみられた時点で検出力 81%での中間解析を実施することとした（片側有意水準 0.0145）。なお，実際には中間解析は 422 件のイベントで実施され，実際のイベント数を基に計算された片側有意水準 0.0144 に基づき，有効中止が決定された。

主要評価項目である OS の帰無仮説（OS のプラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の HR が 1 以上である）が棄却された場合，副次評価項目のうち治験責任医師判定による PFS（ITT 集団），治験責任医師判定による ORR（ITT 集団），PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS，HRQOL（ITT 集団）をこの順に逐次検定することとし，有意でなかった場合はその評価項目で検定を中止することとした。OS の帰無仮説の棄却が中間解析か最終解析であるかによらず，副次評価項目は中間解析で得られたデータを用いて一度だけ検定することとし，HRQOL 以外は片側有意水準を 0.025 とした。HRQOL は，Bonferroni α 分割法を用いて The European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）quality of life questionnaire-oesophageal cancer module（QLQ-OES18）の嚥下障害，摂食，及び逆流の 3 症状を両側有意水準 0.0167 で検定することとした。

OS はランダム化日から死亡日（死因は問わない）までの期間とし，死亡が認められない場合は，生存が最後に確認された日をもって打切りとした。

地理的地域（アジア／その他の地域），根治的治療歴（有／無），及び ICC（白金製剤+フルオロピリミジン系薬剤／白金製剤+パクリタキセル）を層別因子とした stratified log-rank 検定を用いて検定した。Stratified HR 及びその両側 95%CI を同じ層別因子による stratified Cox 回帰モデルから推定した。各群の中央値，第一四分位数（Q1），第三四分位数（Q3），3 ヵ月ごとの生存率を含む OS の分布を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。OS の中央値，Q1，Q3 の 95%CI は Brookmeyer and Crowley 法を，生存率の 95%CI は Greenwood formula を用いて推定した。併せて，各群の Kaplan-Meier 曲線を提示した。

また，OS の主解析の頑健性を示すため，ITT 集団を対象に以下の感度分析，補助的解析，及び補足的解析を実施した。

＜感度分析＞

- Unstratified Cox モデルを用いた感度分析
- 電子症例報告書（eCRF）で収集された層別因子データに基づく stratified Cox モデルを用いた感度分析

＜補助的解析＞

- Schoenfeld 残差プロット及び Cox モデルの時間依存共変量を含む比例ハザード仮定を評価する補助的解析

＜補足的解析＞

- 要約指標を生存曲線下面積の群間差に変更した補足的解析

- 非比例ハザードの可能性を考慮し，要約指標を群間での $G^{\rho,\gamma}$ ファミリー（$G^{0,0}$，$G^{0,1}$，$G^{1,1}$，$G^{1,0}$）に基づく Fleming and Harrington weighted log-rank test（Max-Combo）を組み合わせた HR に変更した補足的解析
- ランダム化時の層別因子による stratified Cox 回帰モデルを用いて，ベースライン時の PD-L1 発現状況，年齢，性別，喫煙，ECOG PS，及び転移有無を共変量として含め，ベースライン時の人口統計学的特性や疾患特性が推定 HR に及ぼす影響を評価する補足的解析

副次評価項目の PFS は，主要評価項目の OS と同様に解析した。

ORR は，地理的地域，根治的治療歴及び ICC で層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定で検定した。地理的地域，根治的治療歴及び ICC で層別したオッズ比（stratified OR），群間差（stratified ORR difference）及びそれぞれの両側 95%CI を算出した。また，各群の ORR 及び Clopper-Pearson 法による ORR の 95%CI を算出した。

PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS は，主要評価項目の ITT 集団の OS と同様に解析した。

HRQOL については，EORTC quality of life questionnaire-Core 30（QLQ-C30）及び EORTC QLQ-OES18 のスコア及びベースラインからの変化量を記述統計で要約した。また，European quality of life 5-dimension, 5-level questionnaire（EQ-5D-5L）のスコア及びベースラインからの変化量を記述統計で要約した。QLQ-C30 の global health status（GHS），機能尺度のうち身体機能，及び症状尺度のうち疲労，並びに QLQ-OES18 の症状尺度（嚥下障害，摂食，逆流，疼痛）について，臨床的に意味のあるベースライン後の変化を測定するために，投与群，時点，投与群と時点の交互作用，ベースライン値，地理的地域，根治的治療歴及び ICC を説明変数とし，各投与群の時点間に無構造の共分散構造分析を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。多重性を調整するため，サイクル 6 の QLQ-OES18 の嚥下障害，摂食，及び逆流症状のベースラインからの変化量について，Bonferroni 法を用いて両側有意水準 0.0167 で検定することとした。臨床的に意味のある悪化までの期間の stratified HR は，地理的地域，根治的治療歴及び ICC で層別した stratified Cox 回帰モデルを用いて推定した。

各群の奏効がみられた被験者での DOR は OS と同様に解析した。

4.2.2.2 302 試験

4.2.2.2.1 評価項目

主要評価項目は ITT 集団での OS であり，主要な副次評価項目は PD-L1 陽性集団での OS であった。副次評価項目は，ITT 集団及び PD-L1 陽性集団での治験責任医師判定による PFS，ORR，並びに ITT 集団での DOR，HRQOL であった。探索的評価項目は，ITT 集団での DCR であった。有効性評価指標の定義は 2.7.3-Table 1-4 に示す。

ITT 集団はランダム化された全被験者，PD-L1 陽性集団はランダム化された被験者のうち PD-L1 スコアが 10%以上であった全被験者と定義した（なお，302 試験の総括報告書では「PD-L1 スコア」は「vCPS」の表記であった）。

4.2.2.2.2 解析手法

OS の最終解析は ITT 集団で検出力 82%で約 400 件の死亡イベントがみられた後に実施することとした。有意水準を片側 0.025 とし，主要評価項目，主要な副次評価項目の順に検定した。主要な副次評価項目は主要評価項目が有意な場合にのみ検定することとした。

OS はランダム化日から死亡日（死因は問わない）までの期間とし，死亡が認められない場合は，生存が最後に確認された日又はデータカットオフ日のいずれか早い日をもって打切りとした。

層別因子の ECOG PS（0／1）及び ICC の選択（パクリタキセル／ドセタキセル／イリノテカン）を層とし，stratified log-rank 検定で片側 p 値を算出した。推定可能な場合は，各群の OS の中央値及び Brookmeyer and Crowley 法による 95%CI，推定 6 ヵ月及び 12 ヵ月生存率並びに Greenwood's formula による両側 95%CI を算出することとした。また，各群の生存率の経時的推移を Kaplan-Meier 曲線で提示した。

治療効果は，群を因子，ECOG PS 及び ICC の選択を層とした stratified Cox 回帰モデルにより stratified HR を推定し，両側 95%CI とともに提示した。

主要な副次評価項目の PD-L1 陽性集団での OS は，主要評価項目である ITT 集団での OS と同様に解析した。

また，OS の主解析の頑健性を示すために以下の感度分析を実施した。

- 治験実施計画書に適合した対象集団を対象とした感度分析。
- ITT 集団を対象として，層別因子で調整しない unstratified 解析。治療効果は，群を因子とした Cox 回帰モデルにより推定した。
- ITT 集団を対象として，群を因子，eCRF に記録された ECOG PS 及び ICC の選択を層とした，stratified Cox 回帰モデルによる治療効果の推定。

副次評価項目の PFS は，主要評価項目の OS と同様に解析した。

ORR は，ランダム化時の層別因子である ECOG PS 及び ICC の選択で層別した CMH 検定で検定した。ECOG PS 及び ICC の選択で層別した OR（stratified OR）及び群間差（stratified ORR difference）及びそれぞれの両側 95%CI を算出した。また，各群の ORR 及び Clopper-Pearson 法による ORR の 95%CI を算出した。

各群の奏効がみられた被験者での DOR を OS と同様に解析した。

HRQOL について，EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-OES18 は，GHS，機能尺度，症状尺度，及び個別項目ごとのスコア及びそのベースラインからの変化量を記述統計で要約した。また，EQ-5D-5L のスコア及びベースラインからの変化量を記述統計で要約した。HRQOL の臨床的に意

味のある悪化までの期間は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，stratified HR は ECOG PS 及び ICC の選択で層別した stratified Cox 回帰モデルを用いて推定した。

4.3 主要試験の用法・用量設定の根拠

302 試験及び 306 試験でのチスレリズマブの用法・用量（200 mg Q3W）は，最初の臨床試験である 001 試験及びその後の臨床試験で得られた PK，安全性，及び有効性の結果に基づいて設定した。

001 試験での治験薬と関連のある有害事象や重篤な有害事象の発現割合，及び confirmed ORR の結果から 2 mg/kg 又は 5 mg/kg の Q2W 又は Q3W のレジメン間で明らかな用量依存性はなく，チスレリズマブを体重換算なしの固定用量 200 mg で Q3W 投与したときの血清中曝露量は 2 mg/kg 及び 5 mg/kg を投与したときの曝露量の範囲内であったことから，チスレリズマブ 200 mg Q3W 投与は，管理可能で忍容な安全性プロファイルと臨床活性が維持されると考えた。

PopPK 解析の結果，患者の人種，性別，及び年齢による用量調節は不要であることが示唆された。ER 解析の結果，さまざまながん腫の進行固形がん患者に対するチスレリズマブ投与での ORR 及び安全性評価項目に，臨床的に重要な ER 関係は認められないことが示された。

日本人では，safety run-in として国内で実施した 302 試験 substudy でサイクル 1 にチスレリズマブ 200 mg を投与された 10 名の日本人被験者で用量制限毒性（DLT）に該当する有害事象がなく，独立データモニタリング委員会は日本人での用法・用量として 200 mg Q3W を推奨した。また，302 試験の後に参加した 306 試験では，最初の 12 名の日本人被験者を綿密にモニタリングし，安全性及び忍容性が許容可能と判断した後にさらなる被験者を組み入れた。

4.4 目標適応症に対する有効性

4.4.1 306 試験

4.4.1.1 対象集団

4.4.1.1.1 被験者の内訳

306 試験に 649 名がランダム化され，ITT 集団となった（チスレリズマブ+ICC 群 326 名，プラセボ+ICC 群 323 名）。このうち 4 名（各群 2 名）が治験治療を受けなかった。

データカットオフまでに試験を中止した被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群 65.0%，プラセボ+ICC 群 76.2%であった。データカットオフ時点で治験治療を継続中の被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群（11.7%）でプラセボ+ICC 群（4.6%）より高かった。試験及び治験治療の中止理由の詳細は 2.7.3-Table 3-1 に示す。

追跡調査期間（各被験者のランダム化日から試験中止日又はデータカットオフ日まで）の中央値（範囲）は，チスレリズマブ+ICC 群 16.3（0.1～38.4）ヵ月，プラセボ+ICC 群 9.8（0.1～37.3）

ヵ月であった。ITT 集団全体での追跡調査期間の最小値（最後の被験者のランダム化日からデータカットオフ日まで）は 15.2 ヵ月であった。

4.4.1.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，PD-L1 発現状況を除き，両群間で類似していた。また，これらの特性は一次治療の ESCC 患者集団を代表するものであった。

年齢の中央値（範囲）は 64.0（26～84）歳であり，大部分の被験者が男性（86.7%）であったことは ESCC 患者集団を反映するものであった。アジアで組み入れられた被験者の割合は 74.9%であった。ECOG PS が 1 であった被験者の割合は 67.2%であった。多くの被験者が現喫煙者又は過去喫煙者（それぞれ 14.9%，58.7%）であり，またアルコール摂取習慣があった（現在 12.5%，過去 56.2%）。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者の割合は 34.4%，10%未満は 49.2%，不明は 16.5%であった。PD-L1 スコアが 10%未満の被験者の割合は，プラセボ+ICC 群（52.0%）に比べてチスレリズマブ+ICC 群（46.3%）で低かった。

ほとんどの被験者（86.4%）で試験組入れ時に転移が認められ，最も多かった転移部位はリンパ節（52.7%）であった。また，被験者の 13.6%が局所進行であった。

4.4.1.2 有効性

4.4.1.2.1 OS

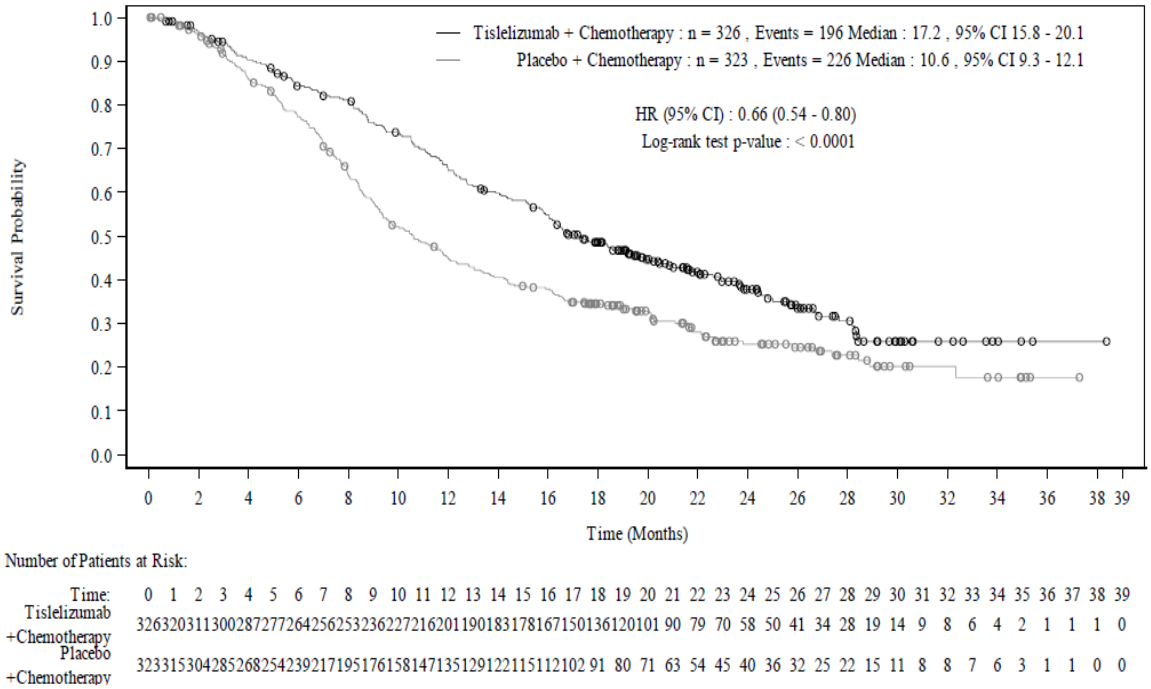
中間解析のデータカットオフまでに ITT 集団 649 名のうち 422 名［チスレリズマブ+ICC 群 196 名（60.1%），プラセボ+ICC 群 226 名（70.0%）］が死亡した。

ITT 集団での OS のプラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の stratified HR（95%CI）は 0.66（0.54，0.80）であった。Stratified log-rank 検定の片側 p 値は 0.0001 未満であり，実際のイベント数（422 件）に基づいて計算された棄却限界値（0.0144）を下回った。死亡リスクはプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で 34%低下した。

OS の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 17.2 ヵ月（15.8 ヵ月，20.1 ヵ月），プラセボ+ICC 群 10.6 ヵ月（9.3 ヵ月，12.1 ヵ月）であり，プラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で 6.6 ヵ月延長した。これらの結果から，統計学的に有意で臨床的に意味のある OS 延長が示された。

各群 Kaplan-Meier 曲線は約 2 ヵ月後から乖離し，追跡調査期間を通じてチスレリズマブ+ICC 群で良好な結果が維持された（Figure 4-1）。

Figure 4-1　　OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団）



Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Figure 14.2.1.1

One-sided p-value was estimated from log-rank test stratified by pooled geographic region (Asia [including Japan] vs RoW) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT, and ICC option (platinum + fluoropyrimidine vs platinum + paclitaxel) per IRT.
HR (tisle + chemo vs pbo + chemo) was based on Cox-regression model including treatment as covariate, and pooled geographic region (Asia [including Japan] vs RoW) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT, and ICC option (platinum + fluoropyrimidine vs platinum + paclitaxel) per IRT as strata.

治験治療中止後の後治療として抗悪性腫瘍療法（全身療法，放射線療法，外科的手術）を受けた被験者の割合は，チスレリズマブ+ICC 群 51.8%，プラセボ+ICC 群 62.2%であった。そのうち，後治療として全身療法を受けた被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群 48.2%，プラセボ+ICC 群 54.8%であり，免疫療法を受けた被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群 14.1%，プラセボ+ICC 群 22.0%であった。後治療として免疫療法を受けた被験者の割合がチスレリズマブ+ICC 群と比べてプラセボ+ICC 群で高かったが，全体集団でプラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で統計学的に有意で臨床的に意味のある OS 延長が示された。

また，感度分析，補助的解析，又は補足的解析で主解析と一貫性のある結果（OS の HR が 0.63～0.70）が示された（2.7.3-Table 3-19）ことから，主解析の結果の頑健性が示された。

4.4.1.2.2　治験責任医師判定による PFS

治験責任医師判定による PFS は，化学療法へのチスレリズマブの上乗せにより有意に改善した。

プラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の stratified HR（95%CI）は 0.62（0.52，0.75）（片側 p<0.0001，stratified log-rank 検定）であった。PFS イベントリスクはプラセボ+ICC 群と比

較してチスレリズマブ+ICC 群で 38%低下した。PFS の中央値（95%CI）はプラセボ+ICC 群［5.6 ヵ月（4.9 ヵ月，6.0 ヵ月）］と比べてチスレリズマブ+ICC 群［7.3 ヵ月（6.9 ヵ月，8.3 ヵ月）］で，チスレリズマブ+ICC 群で 1.7 ヵ月延長した。各群の Kaplan-Meier 曲線は 2 ヵ月以内に乖離し，チスレリズマブ+ICC 群で良好な結果が維持された（2.7.3-Figure 3-3）。

4.4.1.2.3 治験責任医師判定による ORR

治験責任医師判定による奏効［CR 又は部分奏効（PR），unconfirmed］がみられた被験者の割合（unconfirmed ORR）は，化学療法へのチスレリズマブの上乗せにより有意かつ臨床的に意味のある上昇を示した。

Unconfirmed ORR（95%CI）はチスレリズマブ+ICC 群 63.5%（58.0%，68.7%），プラセボ+ICC 群 42.4%（37.0%，48.0%）で，チスレリズマブ+ICC 群で高く，stratified ORR difference（95%CI）は 21.2%（13.7%，28.6%）（両側 p<0.0001，CMH 検定）であり，stratified OR（95%CI）は 2.38（1.73，3.27）であった（2.7.3-Table 3-25）。

4.4.1.2.4 PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS

PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団（チスレリズマブ+ICC 群 116 名，プラセボ+ICC 群 107 名）では，データカットオフまでに 143 名（69 名，74 名）が死亡した。

PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団でも，ITT 集団と同様に化学療法へのチスレリズマブの上乗せにより統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS 改善が示された。PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS のプラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の stratified HR（95%CI）は 0.62（0.44，0.87）であった。Stratified log-rank 検定による片側 p 値は 0.0029 であり，事前に規定した副次評価項目の逐次検定の有意水準 0.025 を下回った。OS の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 16.6 ヵ月（15.3 ヵ月，24.4 ヵ月），プラセボ+ICC 群 10.0 ヵ月（8.6 ヵ月，13.3 ヵ月）であった（2.7.3-Table 3-27）。

4.4.1.2.5 HRQOL

HRQOL は，化学療法へのチスレリズマブの上乗せにより概して悪化しない傾向が認められた（2.7.3-3.2.1.2.5 項）。サイクル 6 での事前に規定した患者報告アウトカム（PRO）項目（嚥下障害，摂食，逆流）のベースラインからの変化量に群間で有意差は認められなかった。

4.4.1.2.6 治験責任医師判定による DOR

治験責任医師判定による奏効（CR 又は PR，unconfirmed）はチスレリズマブ+ICC 群 207 名，プラセボ+ICC 群 137 名で認められた。これらの被験者での DOR の中央値（95%CI）は，プラセボ+ICC 群［5.7 ヵ月（4.4 ヵ月，7.1 ヵ月）］と比べてチスレリズマブ+ICC 群［7.1 ヵ月（6.1 ヵ月，8.1 ヵ月）］で長かった（2.7.3-Table 3-26）。

4.4.2 302 試験

4.4.2.1 対象集団

4.4.2.1.1 被験者の内訳

302 試験には 512 名がランダム化され，ITT 集団となった（チスレリズマブ群，ICC 群各 256 名）。ITT 集団のうち治験薬を投与されなかった被験者は，チスレリズマブ群（1 名）と比較して ICC 群（16 名）で多く，主な理由は同意撤回（チスレリズマブ群 0 名，ICC 群 11 名）であり，本試験が非盲検であったことが影響したと考える。

データカットオフまでにほとんどの被験者が試験を中止した（試験を中止した被験者の割合：チスレリズマブ群 78.9%，ICC 群 89.5%）。データカットオフ時点で治験薬を投与中の被験者の割合はチスレリズマブ群（6.3%）で ICC 群（0.4%）より高かった。試験及び治験薬投与の中止理由の詳細は 2.7.3-Table 3-3 に示す。

追跡調査期間の中央値（範囲）は，チスレリズマブ群で 8.49（0.2～31.7）ヵ月，ICC 群で 5.80（0.0～30.8）ヵ月であった。

4.4.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，PD-L1 発現状況，転移有無，及び原発部位を除いて両群間で類似しており，二次治療の ESCC 患者で予測される特性と一致していた。

年齢の中央値（範囲）は 62.0（35～86）歳で，大部分の被験者は男性（84.4%）であった。ほとんどの被験者（78.9%）はアジアから組み入れられた。ECOG PS が 1 の被験者の割合は 75.4%であった。また，ほとんどの被験者が現喫煙者又は過去喫煙者（それぞれ 11.5%，62.7%）であり，アルコール摂取習慣があった（現在 12.7%，過去 58.0%）。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者の割合は 27.7%（チスレリズマブ群 31.3%，ICC 群 24.2%，以下同順），10%未満の被験者の割合は 43.4%（39.1%，47.7%），不明は 28.9%（29.7%，28.1%）であった。

ほとんどの被験者（95.1%）で試験組入れ時に転移が認められ，その割合はチスレリズマブ群（98.0%）で ICC 群（92.2%）より高かった。転移の診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 5.36（0.2～53.0）ヵ月であり，群間で均衡していた。

4.4.2.2 有効性

4.4.2.2.1 OS

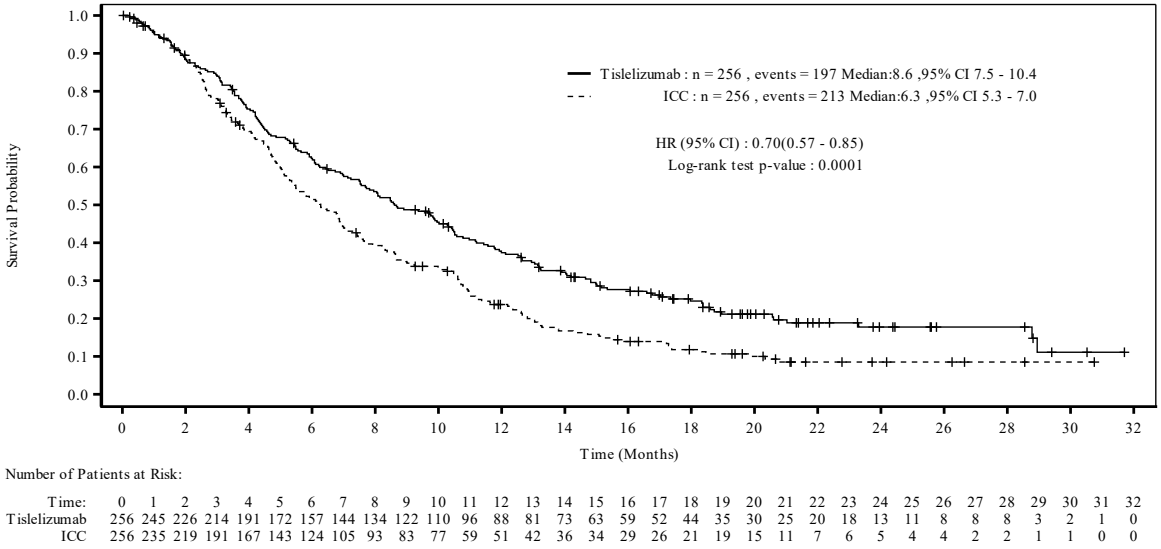
最終解析のデータカットオフまでに ITT 集団 512 名のうち 410 名が死亡した［チスレリズマブ群 197 名（77.0%），ICC 群 213 名（83.2%）］。

ITT 集団での OS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.70（0.57, 0.85）であった（片側 p=0.0001，stratified log-rank 検定）。死亡リスクは ICC 群と比べてチスレリズマブ群で 30%低下し，臨床的に意味のある OS 延長が示された。

OS の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ群 8.6 ヵ月（7.5 ヵ月，10.4 ヵ月），ICC 群 6.3 ヵ月（5.3 ヵ月，7.0 ヵ月）であり，ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 2.3 ヵ月延長した。

各群の Kaplan-Meier 曲線は約 2.5 ヵ月後から乖離し，追跡調査期間を通じて乖離が維持された（Figure 4-2）ことから，チスレリズマブの OS に対する持続的な効果が示唆された。

Figure 4-2　　OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団）



Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Figure 14.2.1.1
One-sided p-value was estimated from log-rank test stratified on ECOG status and ICC option.
Hazard ratio was based on Cox regression model including treatment as covariate stratified by ECOG status and ICC option.

治験治療中止後の後治療として抗悪性腫瘍療法（全身療法，放射線療法，外科的手術）を受けた被験者の割合は，チスレリズマブ群 57.4%，ICC 群 59.0%であった。そのうち，後治療として全身療法を受けた被験者の割合はチスレリズマブ群 50.4%，ICC 群 51.6%であり，免疫療法を受けた被験者の割合はチスレリズマブ群 4.3%，ICC 群 21.5%であった。後治療として免疫療法を受けた被験者の割合がチスレリズマブ群と比べて ICC 群で高かったが，全体集団でチスレリズマブによる OS の改善が認められた。

また，感度分析及び補助的解析からいずれの解析でも HR が 1 未満であり（2.7.3-Table 3-30），主解析と同様の結果であったことから，主解析の結果の頑健性が示された。

PD-L1 陽性集団での OS

PD-L1 陽性集団（チスレリズマブ群 80 名，ICC 群 62 名）では，データカットオフまでに 107 名が死亡した。

PD-L1 陽性集団の OS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.49（0.33, 0.74）であった（片側 p=0.0003，stratified log-rank 検定）。死亡リスクは ICC 群と比べてチスレリズマブ群で 51%低下した。OS の中央値（95%CI）はチスレリズマブ群で 10.0 ヵ月（8.5 ヵ月，

15.1 ヵ月），ICC 群で 5.1 ヵ月（3.8 ヵ月，8.2 ヵ月）であり，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で 4.9 ヵ月延長した（2.7.3-Table 3-37）。

PD-L1 陽性集団の OS の Kaplan-Meier 曲線は約 3 ヵ月後から乖離し，追跡調査期間を通じて乖離が維持された（2.7.3-Figure 3-17）。

4.4.2.2.2 PFS

ITT 集団での PFS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.83（0.67, 1.01）であり，PFS イベントリスクは ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 17%低下した。PFS の中央値（95%CI）は ICC 群［2.1 ヵ月（1.5 ヵ月，2.7 ヵ月）］と比べてチスレリズマブ群［1.6 ヵ月（1.4 ヵ月，2.7 ヵ月）］でわずかに短かったが，各群の Kaplan-Meier 曲線は約 3 ヵ月後にチスレリズマブ群の方が良好となり，その後の追跡調査期間を通じて乖離が維持された（2.7.3-Figure 3-12）。また，推定 12 ヵ月無増悪生存率はチスレリズマブ群 12.7%，ICC 群 1.9%であり，チスレリズマブにより長期の PFS ベネフィットが得られることが示唆された。

4.4.2.2.3 ORR

治験責任医師判定による unconfirmed ORR（95%CI）は，チスレリズマブ群 20.3%（15.6%, 25.8%），ICC 群 9.8%（6.4%，14.1%）であり，ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 2 倍超であった。最良総合効果（BOR）が CR であった被験者はチスレリズマブ群 5 名，ICC 群 1 名であった。

4.4.2.2.4 DOR

治験責任医師判定による unconfirmed BOR で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者はチスレリズマブ群 52 名，ICC 群 25 名であった。これらの被験者での unconfirmed DOR の中央値（95%CI）は，ICC 群［4.0 ヵ月（2.1 ヵ月，8.2 ヵ月）］と比較してチスレリズマブ群［7.1 ヵ月（4.1 ヵ月，11.3 ヵ月）］で長かった（2.7.3-Table 3-36）。

4.4.2.2.5 HRQOL

ICC 群と比較してチスレリズマブ群で HRQOL は概して悪化しないことが示された（2.7.3-3.2.2.3.4 項）。

4.5 特別な患者集団での有効性

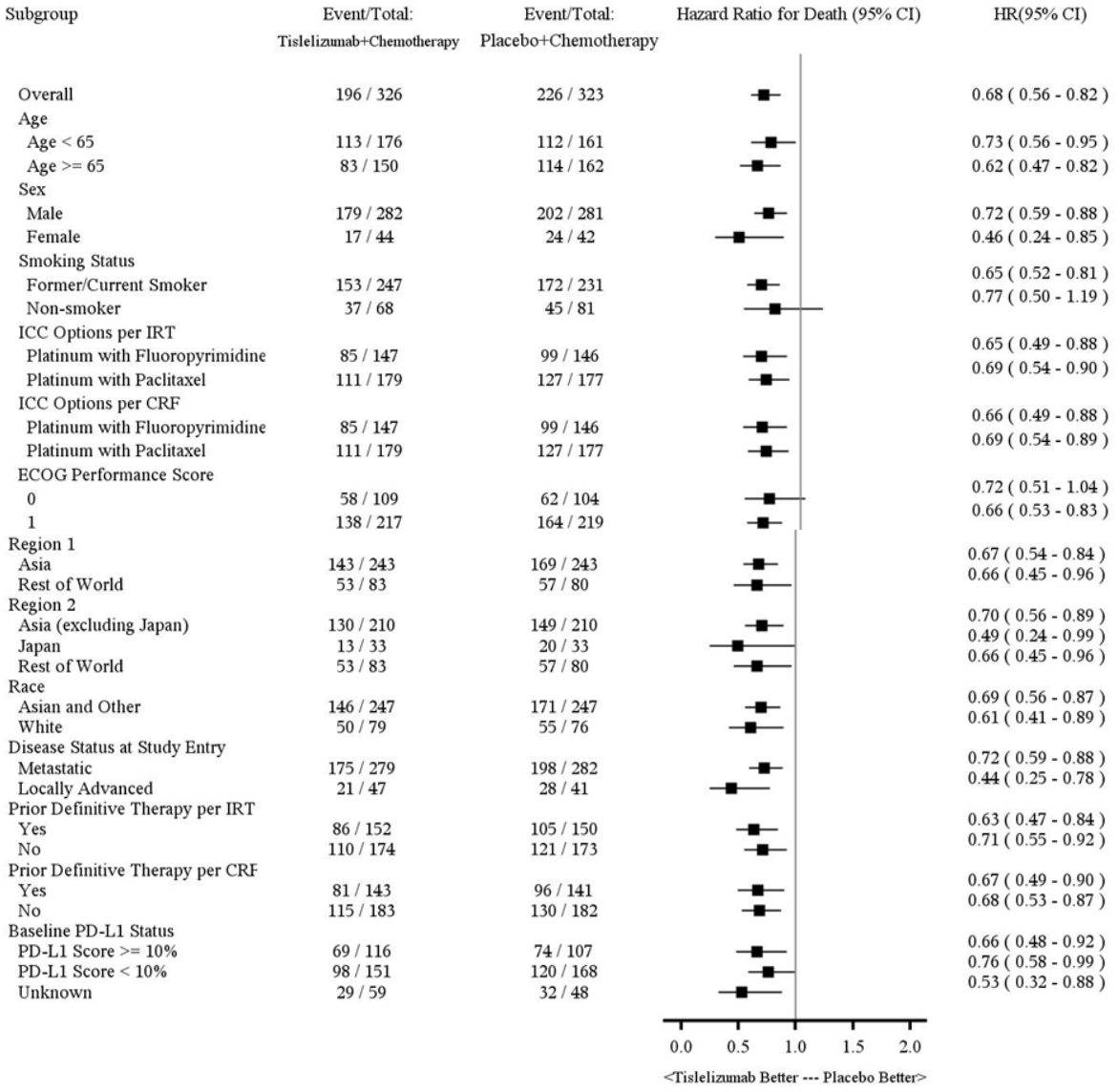
4.5.1 部分集団での検討

4.5.1.1 306 試験

部分集団解析の結果から，事前に規定したいずれの部分集団（地理的地域，ICC，ECOG PS，年齢，性別，喫煙，人種，試験組入れ時の疾患の状態，根治的治療歴，及びベースラインの PD-L1 発現状況）でも OS の HR は 1 未満であり（Figure 4-3），多くの部分集団では 95%CI の上限が

1 未満であった。チスレリズマブと化学療法の併用による OS に対する一貫したベネフィットが示され，頑健で臨床的に意味のあるベネフィットが支持された。

Figure 4-3　　部分集団別の OS - Forest plot（306 試験，ITT 集団）



Source：5.3.5.1-2-306 試験 erratum-Figure 14.2.2.1

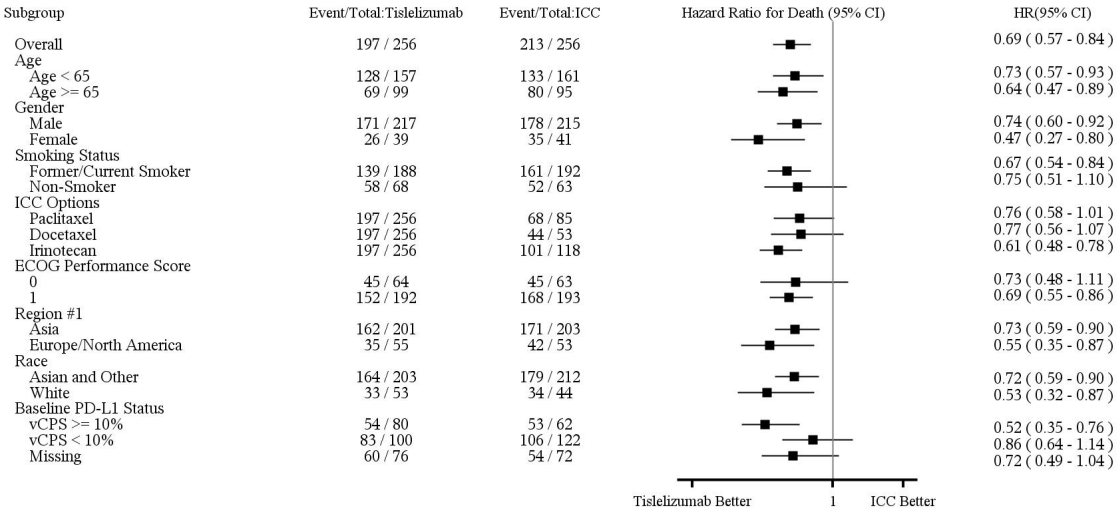
Hazard ratio (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on unstratified Cox regression model only including treatment as a covariate.
The race subcategory Other includes American Indian or Alaska Native, Not Reported, and Unknown.

4.5.1.2　302 試験

部分集団解析の結果から，事前に規定したいずれの部分集団（年齢，性別，ICC の選択，喫煙，ECOG PS，地理的地域，人種，及びベースラインの PD-L1 発現状況）でも OS の HR は 1 未満で

あり（Figure 4-4），多くの部分集団では HR の 95%CI の上限は 1 未満であった。チスレリズマブの OS に対する一貫したベネフィットが示され，頑健で臨床的に意味のあるベネフィットが支持された。

Figure 4-4　　部分集団別の OS - Forest plot（302 試験，ITT 集団）



Source: 5.3.5.1-1-302 試験 erratum-Figure 14.2.2.1
Hazard ratio was based on unstratified Cox regression model including treatment as covariate.
The race subcategory Other includes Black or African American, Not Reported, Unknown and Other.
PD-L1 missing refers to the patients without sample collection, not evaluable at baseline, or scored with unqualified sample.
vCPS = PD-L1 スコア

4.5.2　　日本人集団での検討

4.5.2.1　306 試験

4.5.2.1.1　被験者の内訳

306 試験には日本人 66 名がランダム化された（チスレリズマブ+ICC 群，プラセボ+ICC 群各 33 名）。すべての被験者が治験治療を 1 回以上受けた。

データカットオフまでに試験を中止した被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群 39.4%，プラセボ+ICC 群 60.6%であった。データカットオフ時点で治験治療を継続中の被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群（9.1%），プラセボ+ICC 群（6.1%）であった（2.7.3-Table 3-2）。

日本人集団での追跡調査期間の中央値（範囲）は，チスレリズマブ+ICC 群 18.8（2.0～28.1）ヵ月，プラセボ+ICC 群 15.1（0.9～30.5）ヵ月であった。

4.5.2.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団では年齢の中央値（範囲）は 67.0（42～78）歳で，大部分の被験者が男性（89.4%）であった。ECOG PS 1 の被験者の割合は 22.7%であった。ほとんどの被験者が現喫煙者又は過去喫煙者（それぞれ 7.6%，84.8%）で，アルコール摂取習慣があった（現在 24.2%，過去 72.7%）。主な人口統計学的特性は，ECOG PS，喫煙歴，及びアルコール摂取習慣を除き，全体集団と日本人集団で同様であった。

PD-L1 スコア 10%以上の被験者の割合は 28.8%（チスレリズマブ+ICC 群 36.4%，プラセボ+ICC 群 21.2%，以下同順），10%未満の被験者の割合は 57.6%（51.5%，63.6%），不明は 13.6%（12.1%，15.2%）であった。

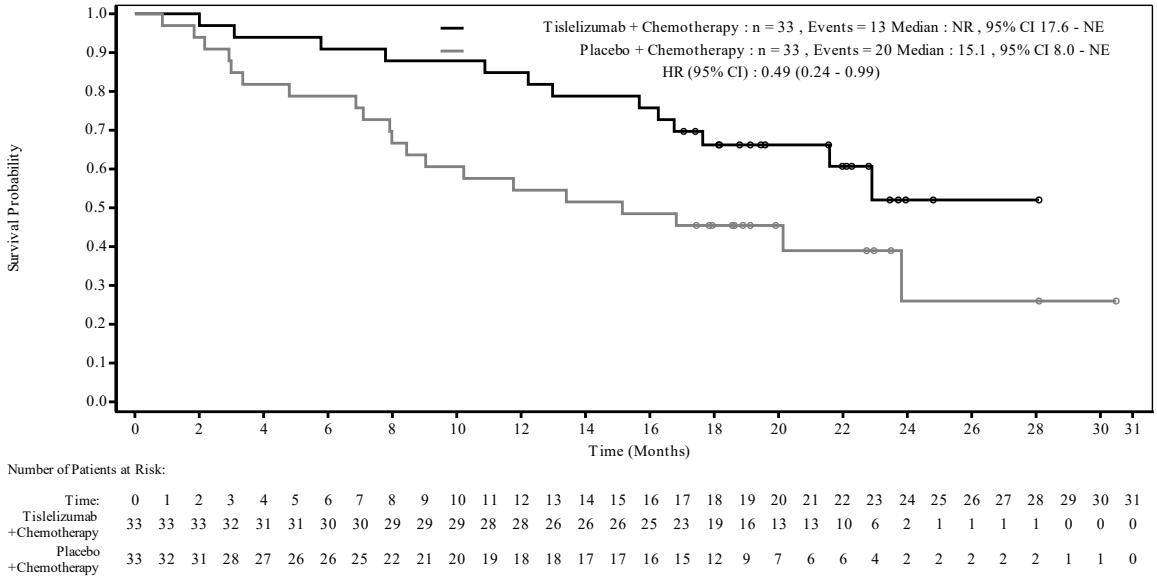
ESCC の初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 11.06（0.2～155.9）ヵ月であり，全体集団（2.30 ヵ月）と比較して日本人集団で長かった。

4.5.2.1.3 有効性の結果

OS

中間解析のデータカットオフまでに日本人集団（66 名）で 33 名［チスレリズマブ+ICC 群 13 名（39.4%），プラセボ+ICC 群 20 名（60.6%）］が死亡した。OS のプラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の Cox 回帰モデルによる unstratified HR（95%CI）は 0.49（0.24，0.99）であり，死亡リスクはプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で 51%低下した。OS の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群で到達せず［17.6 ヵ月，推定不能（NE）］，プラセボ+ICC 群で 15.1 ヵ月（8.0 ヵ月，NE）であった。各群の Kaplan-Meier 曲線は約 1 ヵ月後の早期から乖離し，追跡調査期間を通じてチスレリズマブ+ICC 群で良好な結果が維持された（Figure 4-5）。

Figure 4-5　　OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団-日本人）



Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Figure 14.2.1.1.jpn

Hazard ratio (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on unstratified Cox regression model including treatment as covariate.

副次評価項目

日本人集団での治験責任医師判定による PFS のプラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の unstratified HR（95%CI）は 0.78（0.46，1.33）であり，PFS イベントリスクはプラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で 22%低下した。各群の Kaplan-Meier 曲線は 2 ヵ月以内から乖離し，チスレリズマブ+ICC 群で良好な結果が 12 ヵ月以上維持された（2.7.3-Figure 3-4）。

治験責任医師判定による unconfirmed ORR（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 63.6%（45.1%，79.6%），プラセボ+ICC 群で 45.4%（28.1%，63.6%）であり，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で高かった。Unstratified ORR difference（95%CI）は 18.2%（−5.4%，41.8%）であった。

治験責任医師判定による奏効（CR 又は PR，unconfirmed）が認められた被験者（チスレリズマブ+ICC 群 21 名，プラセボ+ICC 群 15 名）での unconfirmed DOR の中央値（95%CI）は，プラセボ+ICC 群［4.4 ヵ月（2.4 ヵ月，8.4 ヵ月）］よりチスレリズマブ+ICC 群［5.3 ヵ月（4.2 ヵ月，8.5 ヵ月）］で長かった。

日本人での HRQOL は，被験者数が少ないことから解釈には注意を要するものの，群間で明らかな差は認められなかった。

日本人集団でもプラセボ+ICC 群に比べてチスレリズマブ+ICC 群で OS，PFS，ORR，及び DOR の改善傾向が示されたことから，日本人集団でも全体集団と同様の有効性が期待できる。

4.5.2.2 302 試験

4.5.2.2.1 被験者の内訳

302 試験には日本人 50 名がランダム化された（チスレリズマブ群，ICC 群各 25 名）。治験薬を 1 回以上投与された被験者は，チスレリズマブ群 25 名（100%）及び ICC 群 23 名（92.0%）であった。

データカットオフまでに試験を中止した被験者はチスレリズマブ群 20 名（80.0%），ICC 群 23 名（92.0%）であった。データカットオフ時点で治験薬を投与中の被験者はチスレリズマブ群 3 名（12.0%）で，ICC 群では認められなかった（2.7.3-Table 3-4）。

日本人集団での追跡調査期間の中央値（範囲）は，チスレリズマブ群で 9.76（2.7～22.0）ヵ月，ICC 群で 6.11（0.2～20.3）ヵ月であった。

4.5.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人集団では年齢の中央値（範囲）は 65.0（47～83）歳で，大部分の被験者が男性（78.0%）であった。ECOG PS 1 の被験者の割合は 44.0%であった。ほとんどの被験者は現喫煙者又は過去

喫煙者（それぞれ4.0%，86.0%）で，アルコール摂取習慣があった（現在28.0%，過去62.0%）。主な人口統計学的特性は，ECOG PS 及び喫煙歴を除き，全体集団と日本人集団で同様であった。

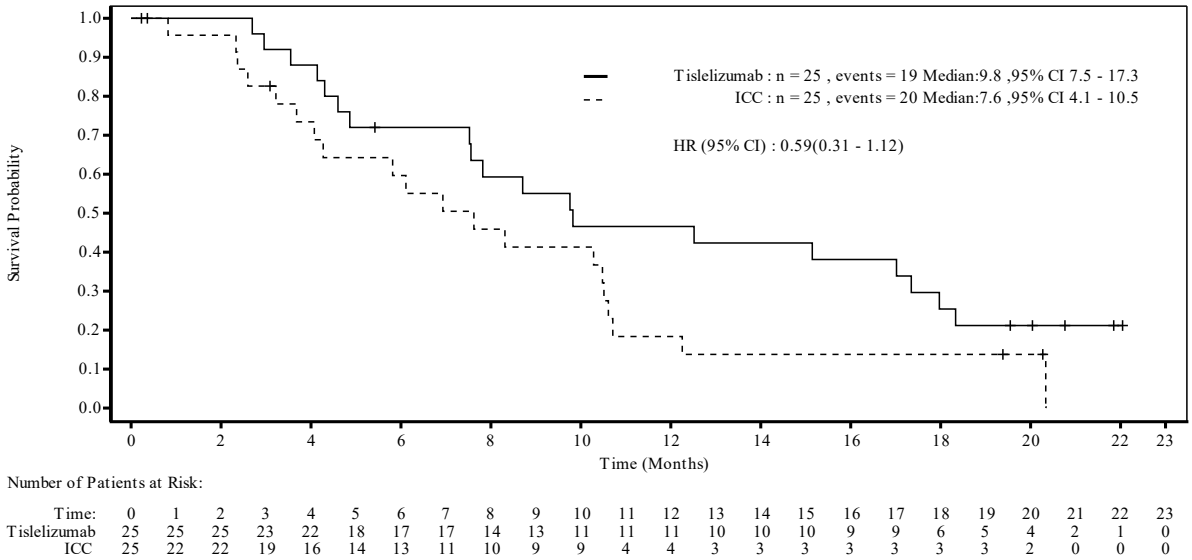
PD-L1 スコア 10%以上の被験者の割合は 32.0%［チスレリズマブ群 10 名（40.0%），ICC 群 6 名（24.0%）］であった。10%未満の被験者の割合は 20.0%［4 名（16.0%），6 名（24.0%）］，不明の被験者の割合は 48.0%［11 名（44.0%），13 名（52.0%）］であった。

4.5.2.2.3 有効性の結果

OS

最終解析のデータカットオフまでに日本人集団（50 名）で 39 名［チスレリズマブ群 19 名（76.0%），ICC 群 20 名（80.0%）］が死亡した。OS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の unstratified HR（95%CI）は 0.59（0.31，1.12）であり，死亡リスクは ICC 群と比べてチスレリズマブ群で41%低下した。OS の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ群で 9.8 ヵ月（7.5 ヵ月，17.3 ヵ月），ICC 群で 7.6 ヵ月（4.1 ヵ月，10.5 ヵ月）であり，チスレリズマブ群で 2.2 ヵ月延長した。各群の Kaplan-Meier 曲線は 2 ヵ月以内から乖離し，追跡調査期間を通じて乖離が維持された（Figure 4-6）。

Figure 4-6　　OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団-日本人）



Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Figure 14.2.1.1.jpn
Hazard ratio was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a factor.

日本人集団の PD-L1 陽性集団は 16 名（チスレリズマブ群 10 名及び ICC 群 6 名）で，データカットオフまでに 12 名［チスレリズマブ群 7 名（70.0%），ICC 群 5 名（83.3%）］が死亡した。OS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の unstratified HR（95%CI）は 0.31（0.09，1.03）であっ

た。OS の中央値（95%CI）はチスレリズマブ群で 12.5 ヵ月（4.3 ヵ月，NE），ICC 群で 2.9 ヵ月（2.3 ヵ月，NE）であった。

副次評価項目

日本人集団での PFS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の unstratified HR（95%CI）は 0.50（0.27，0.95）であった。PFS の中央値（95%CI）はチスレリズマブ群 3.6 ヵ月（2.0 ヵ月，7.4 ヵ月），ICC 群 1.7 ヵ月（1.4 ヵ月，2.8 ヵ月）であった。各群の Kaplan-Meier 曲線は約 1 ヵ月後にチスレリズマブ群で良好となり，その後の追跡調査期間を通じて乖離が維持された（2.7.3-Figure 3-13）。

治験責任医師判定による unconfirmed ORR（95%CI）は，チスレリズマブ群 32.0%（14.9%，53.5%），ICC 群で 20.0%（6.8%，40.7%）であり，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で高かった。

治験責任医師判定による unconfirmed BOR で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者は，チスレリズマブ群 8 名，ICC 群 5 名であった。これら被験者での unconfirmed DOR の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ群で 8.8 ヵ月（2.9 ヵ月，NE），ICC 群で 2.6 ヵ月（1.1 ヵ月，NE）であった。

日本人での HRQOL は，サイクル 6 の調査を完了した被験者が少なく（チスレリズマブ群 13 名，ICC 群 1 名），解釈が困難であった。

日本人集団でもプラセボ群に比べてチスレリズマブ群で OS，PFS，ORR，DOR の改善傾向が示されたことから，日本人集団でも全体集団と同様の有効性が期待できる。

4.6 長期投与時の有効性及び耐薬性

306 試験及び 302 試験では，提示した成績以降の成績は得られていない。また，耐薬性及び反跳現象の検討は実施していない。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価の対象となった臨床試験の概略

根治切除不能な進行・再発の ESCC 患者に対するチスレリズマブの安全性は，主に国際共同第 III 相試験である 302 試験及び 306 試験に基づいて評価した。302 試験は二次治療としてチスレリズマブを単剤投与したとき，306 試験は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安全性を評価した。

また，チスレリズマブの安全性を補完する目的で，がん腫にかかわらずチスレリズマブが単剤投与された 7 試験の成績を併合した。単剤併合解析の詳細は 5.1.2.3 項に記載した。

本書では 302 試験，306 試験，及び単剤併合解析の安全性を述べる。302 試験では最終解析（データカットオフ日：2020 年 12 月 1 日）の成績を，306 試験では中間解析（データカットオフ日：

2022 年 2 月 28 日）の成績を示す。001 試験，102 試験，及び 302 試験 substudy での DLT を含む安全性成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

5.1.2 安全性の評価方法

5.1.2.1 評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び免疫原性とした。

5.1.2.2 評価方法

有害事象の定義，収集方法，判定基準等の詳細は，2.7.4-1.1.2.1.1 項に示す。

有害事象及び臨床検査値の重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）の第 4.03 版に従って治験責任医師が評価した。

有害事象は，302 試験及び単剤併合解析 A では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）23.0 版を，306 試験及び単剤併合解析 B では MedDRA 25.1 版を用いてコード化した。有害事象の和訳には，対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

チスレリズマブの作用機序，及び他の抗 PD-1 抗体薬での既知の安全性プロファイルに基づき，注目すべき有害事象として免疫関連有害事象及び infusion-related reaction を評価した。本書で提示する免疫関連有害事象は試験及び併合解析でその特定プロセスが異なり，302 試験及び単剤併合解析 A では治験依頼者によるマニュアル判定を，306 試験及び単剤併合解析 B ではアルゴリズムに基づく自動判定を用いた。各判定プロセスの詳細は 2.7.4-1.1.2.1.1 項に記載する。

5.1.2.3 安全性データの併合

チスレリズマブの安全性評価を補完する目的で，がん腫にかかわらずチスレリズマブが単剤投与された 7 試験（001 試験，102 試験，203 試験，204 試験，208 試験，302 試験，及び 303 試験）のチスレリズマブ群の安全性データ（1,972 名）を併合した（Table 5-1）。大半の被験者（1,534 名）でチスレリズマブ 200 mg が Q3W で静脈内投与されたことから，チスレリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与以外の用法・用量が安全性評価に及ぼす影響は小さいと考え，チスレリズマブの用法・用量にかかわらず併合することとした。

以下のカットオフ日の異なる 2 種類の併合解析を実施した。

- 単剤併合解析 A：海外の ESCC（二次治療）の承認申請で実施した併合解析
- 単剤併合解析 B：海外の ESCC（一次治療）の承認申請で実施した併合解析

本書では，より曝露期間が長い単剤併合解析 B を中心に示す。ただし，免疫関連有害事象の特定プロセスが単剤併合解析 A と B で異なることから，免疫関連有害事象については単剤併合解析 A の結果も用いる。なお，記載のない限り，単剤併合解析は単剤併合解析 B のこととする。

Table 5-1 単剤併合解析に用いた臨床試験

試験番号	開発の相 実施地域	対象患者	チスレリズマブが投与された被験者数	データカットオフ日（単剤併合解析 A）	データカットオフ日（単剤併合解析 B）
001*	第 IA/IB 相 外国	進行固形がん	451 名	2020 年 8 月 26 日	2020 年 8 月 26 日
102	第 I/II 相 外国	進行固形がん	300 名	2020 年 5 月 31 日	2020 年 5 月 31 日
203	第 II 相 外国	古典的ホジキンリンパ腫	70 名	2018 年 11 月 26 日	2020 年 11 月 2 日
204	第 II 相 外国	尿路上皮癌	113 名	2019 年 9 月 16 日	2019 年 9 月 16 日
208	第 II 相 外国	既治療の肝細胞癌	249 名	2020 年 2 月 27 日	2021 年 6 月 30 日
302	第 III 相 国際共同	既治療の切除不能な進行又は転移性 ESCC	255 名	2020 年 12 月 1 日	2020 年 12 月 1 日
303	第 III 相 外国	既治療の非小細胞肺癌	534 名	2020 年 8 月 10 日	2021 年 7 月 15 日

* 001 試験でのチスレリズマブの用法・用量：0.5，2.0，5.0 及び 10 mg/kg iv Q2W，2.0 及び 5.0 mg/kg iv Q3W，200 mg iv Q3W

5.1.2.4 解析対象

ランダム化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者を安全性解析対象集団（SAF）とした。

5.1.2.5 解析方法

本項では，302 試験及び 306 試験の解析方法の概略を示し，詳細は 2.7.4-1.1.2.3 項に示す。

有害事象の集計では，報告された有害事象及び免疫関連有害事象を対象として実施した。器官別大分類（SOC）別，PT 別に集計し，有害事象の発現被験者数及びその割合（発現割合）を群別に集計した。治験薬又は治験治療と関連ありの有害事象，重篤な有害事象，治験薬又は治験治療の中止に至った有害事象，治験薬又は治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象についても，同様に発現被験者数及び発現割合を群別に集計した。

306 試験では，治験治療と関連ありの有害事象に加えて，チスレリズマブと関連ありの有害事象（チスレリズマブ+ICC 群のみ）及び ICC と関連ありの有害事象を集計した。また，治験治療の中止に至った有害事象に加えて，チスレリズマブの投与中止に至った有害事象（チスレリズマブ+ICC 群のみ）及び ICC の投与中止に至った有害事象を集計した。さらに，治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象に加えて，チスレリズマブの投与延期又は中断に至った有害事象（チスレリズマブ+ICC 群のみ）を集計した。

また，曝露期間で調整した有害事象の発現率［exposure-adjusted event rate（EAER），100 person-months あたりの発現件数］を算出した。EAER は，有害事象の発現件数を総曝露期間で除して算出した。なお，306 試験の EAER の算出では，免疫関連有害事象は最終投与後 30 日までに発現した事象を集計対象としており，免疫関連有害事象の報告期間（最終投与後 90 日まで）と異なる。

免疫関連有害事象の発現被験者数及び発現割合は，302 試験ではチスレリズマブ群のみ集計し，306 試験では群別に集計した。各試験の免疫関連有害事象の集計に用いたカテゴリーを Table 5-2 に示す。

Table 5-2　　免疫関連有害事象のカテゴリー（302 試験，306 試験）

302 試験	306 試験
・免疫関連副腎機能不全	・免疫関連肺臓炎
・免疫関連貧血	・免疫関連肝炎
・免疫関連大腸炎	・免疫関連皮膚反応
・免疫関連肝炎	・免疫関連大腸炎
・免疫関連甲状腺機能亢進症	・免疫関連筋炎／横紋筋融解症
・免疫関連甲状腺機能低下症	・免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）
・免疫関連心筋炎	・免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）
・免疫関連筋炎／横紋筋融解症	・免疫関連内分泌障害（甲状腺炎）
・免疫関連腎炎及び腎機能障害	・免疫関連内分泌障害（副腎機能不全）
・免疫関連神経系障害	・免疫関連内分泌障害（下垂体炎）
・免疫関連眼障害	・免疫関連内分泌障害（糖尿病）
・免疫関連膵炎	・免疫関連腎炎及び腎機能障害
・免疫関連下垂体機能不全	・免疫関連心筋炎／心膜炎
・免疫関連肺臓炎	・その他の免疫関連事象（眼障害）
・免疫関連皮膚反応	・その他の免疫関連事象（膵炎）
・免疫関連血小板減少症	・その他の免疫関連事象（神経障害）
・免疫関連甲状腺炎	・その他の免疫関連事象（血液障害）
・免疫関連 1 型糖尿病	・その他の免疫関連事象（筋骨格系障害）
・その他の免疫関連事象	・その他の免疫関連事象（その他）

5.1.3　曝露状況

302 試験及び 306 試験の被験者の内訳は 2.7.4-1.2.1.1 項及び 2.7.4-1.2.1.2 項に示した。

302 試験

データカットオフ時点の治験薬の曝露期間の中央値は，チスレリズマブ群で ICC 群に比べ約 2 倍長かった（チスレリズマブ群 2.76 ヵ月，ICC 群 1.49 ヵ月）。相対用量強度（RDI）の中央値はチスレリズマブ群 100.00%，ICC 群 89.40%であった。

また，302 試験のチスレリズマブ群の曝露期間は，単剤併合解析での曝露期間の中央値（4.11 ヵ月）と比較して短かった。このことは，対象患者集団，治療ライン数，試験時期及び腫瘍の種類が異なることによる可能性が考えられる。

306 試験

データカットオフ時点のチスレリズマブ及びプラセボの曝露期間の中央値は，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群に比べ約 1.5 ヵ月長かった（チスレリズマブ+ICC 群 6.41 ヵ月，プラセボ+ICC 群 4.90 ヵ月）。チスレリズマブ及びプラセボの RDI の中央値はチスレリズマブ+ICC 群で 96.19%，プラセボ+ICC 群で 97.67%であった。ICC の各薬剤の曝露量は全体的に群間で同程度であった。

5.1.4 人口統計学的特性及びその他の特性

302 試験，306 試験の SAF で人口統計学的特性及びベースライン特性は ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性（4.3.1.1.2 項，4.3.2.1.2 項）と同様であった。

なお，302 試験の SAF でのチスレリズマブ群の ECOG PS 1 の被験者の割合（74.5%）は単剤併合解析（66.5%）より高く，喫煙歴のある被験者の割合（73.3%）も単剤併合解析（56.8%）より高かった。これらの違いは，進行 ESCC とその他のがん腫との違いによるものと考えられる。

5.2 有害事象

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

比較的よくみられる有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.1 項に示す。

302 試験

有害事象の発現割合は群間で同程度であり，いずれの群でもほとんどの被験者で有害事象が認められた（チスレリズマブ群 95.7%，ICC 群 98.3%，以下同順）。曝露期間で調整した有害事象の発現率は，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で低かった（171.9 EAER，442.3 EAER）（2.7.4-Table 2-2）。

チスレリズマブ群でよくみられた有害事象（発現割合が 15%以上）は，貧血，体重減少，咳嗽，発熱，食欲減退，及び便秘，ICC 群では，貧血，白血球数減少，好中球数減少，食欲減退，下痢，悪心，嘔吐，体重減少，便秘，疲労，脱毛症，及び倦怠感であった。また，チスレリズマブ群で ICC 群に比べて発現割合が 5%以上高い有害事象は，甲状腺機能低下症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び咳嗽であり，甲状腺機能低下症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はチスレリズマブの作用機序に基づく免疫関連有害事象に含まれる事象であった。

ICC 群で発現割合が 30%以上の有害事象は，貧血，白血球数減少，好中球数減少，食欲減退，下痢，及び悪心であり，これら事象の発現割合はいずれもチスレリズマブ群より高かった。この

結果は，化学療法（パクリタキセル，ドセタキセル，及びイリノテカン）の既知の安全性プロファイルに概ね一致するものであった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合はチスレリズマブ群で ICC 群より低かった（46.3%，67.9%）。チスレリズマブ群で発現割合が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は，嚥下障害，貧血，及び低ナトリウム血症であった。これらはいずれも免疫関連有害事象に該当する事象ではなかった。また，嚥下障害を除いてチスレリズマブ群での発現割合は ICC 群と同程度又は低かった。チスレリズマブ群の Grade 3 以上の嚥下障害はいずれも ESCC と関連ありと治験責任医師により判断され，治験薬との関連はないと判断された。

ICC 群でよくみられた Grade 3 以上の有害事象は主に血液学的事象で，その発現割合はいずれもチスレリズマブ群より高かった。これらの血液学的事象の多くは投与延期又は中断に至り，また投与中止に至るものも認められた。

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合はチスレリズマブ群で ICC 群と比べて低かった（73.3%，93.8%）。チスレリズマブ群で ICC 群に比べて発現割合が 5%以上高い有害事象は，甲状腺機能低下症（10.2%，0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11.4%，3.8%）であった。

単剤併合解析での有害事象の発現割合は 96.5%（1,902/1,972 名）であり，302 試験の有害事象の発現割合と同様であった。PT 別では，体重減少及び嚥下障害の発現割合が単剤併合解析より 302 試験のチスレリズマブ群で高かった［体重減少（302 試験 23.1%，単剤併合解析 13.6%），及び嚥下障害（302 試験 11.0%，単剤併合解析 3.3%）］ことを除いて，302 試験と単剤併合解析で同様であった。また，Grade 3 以上の有害事象（PT 別）の発現割合は，嚥下障害（302 試験 6.3%，単剤併合解析 1.4%）を除いて，302 試験と単剤併合解析と同様であった。

Table 5-3 PT 別の有害事象（All Grades の発現割合がいずれかの群で 10%以上）（302 試験，SAF）

	Tislelizumab N = 255 n (%)		ICC N = 240 n (%)	
PT	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
合計	244 (95.7)	118 (46.3)	236 (98.3)	163 (67.9)
貧血	78 (30.6)	15 (5.9)	107 (44.6)	26 (10.8)
体重減少	59 (23.1)	3 (1.2)	45 (18.8)	0
咳嗽	43 (16.9)	0	28 (11.7)	1 (0.4)
発熱	41 (16.1)	1 (0.4)	34 (14.2)	0
食欲減退	40 (15.7)	2 (0.8)	84 (35.0)	10 (4.2)
便秘	39 (15.3)	0	45 (18.8)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (14.5)	3 (1.2)	11 (4.6)	1 (0.4)
悪心	36 (14.1)	1 (0.4)	72 (30.0)	8 (3.3)
肺炎	36 (14.1)	12 (4.7)	27 (11.3)	17 (7.1)
低アルブミン血症	34 (13.3)	2 (0.8)	30 (12.5)	2 (0.8)

	Tislelizumab N = 255 n (%)		ICC N = 240 n (%)	
PT	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (12.9)	2 (0.8)	18 (7.5)	4 (1.7)
疲労	33 (12.9)	2 (0.8)	42 (17.5)	6 (2.5)
下痢	32 (12.5)	3 (1.2)	77 (32.1)	15 (6.3)
低ナトリウム血症	32 (12.5)	14 (5.5)	33 (13.8)	10 (4.2)
甲状腺機能低下症	29 (11.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0
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)
無力症	26 (10.2)	2 (0.8)	35 (14.6)	5 (2.1)
背部痛	26 (10.2)	0	18 (7.5)	1 (0.4)
倦怠感	16 (6.3)	2 (0.8)	36 (15.0)	4 (1.7)
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)
好中球減少症	2 (0.8)	1 (0.4)	31 (12.9)	16 (6.7)
脱毛症	0	0	42 (17.5)	0

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.2.2, Table 2.7.4.2.1.3.1

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class are counted only once for the preferred term and system organ class, respectively.
Events are sorted by decreasing frequency of preferred term in the 'Tislelizumab' column.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

306 試験

有害事象の発現割合は群間で同程度であり，いずれの群でもほとんどの被験者で有害事象が認められた（チスレリズマブ+ICC 群 99.7%，プラセボ+ICC 群 99.4%，以下同順）。

よくみられた有害事象（発現割合 30%以上）はいずれの群でも，貧血，好中球数減少，食欲減退，白血球数減少，悪心，及び便秘であり，化学療法又は ESCC で高頻度にみられる事象であった。チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群に比べて発現割合が 5%以上高い有害事象は，食欲減退，そう痒症，及び甲状腺機能低下症であった。そう痒症及び甲状腺機能低下症はチスレリズマブの注目すべき有害事象とした免疫関連有害事象に含まれる事象であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は群間で同程度であった（78.7%，77.6%）。よくみられた Grade 3 以上の有害事象は，いずれの群でも好中球数減少，貧血，低ナトリウム血症，白血球数減少，好中球減少症であった。低ナトリウム血症を除いてチスレリズマブ+ICC 群での発現割合はプラセボ+ICC 群と同程度又は低かった。

治験治療と関連ありの有害事象の発現割合は群間で同程度であった（96.6%，96.3%）。よくみられた有害事象は，両群とも貧血（53.4%，48.3%），好中球数減少（47.2%，47.4%），白血球

数減少（44.1%，48.9%），食欲減退（各 35.8%），及び悪心（34.6%，40.5%）であり，群間で同様であった。また，チスレリズマブとの関連ありの有害事象の発現割合はチスレリズマブ+ICC 群で 69.8%であり，よくみられた事象は貧血（10.8%）及び甲状腺機能低下症（10.2%）であった。

Table 5-4 PT 別の有害事象（All Grades の発現割合がいずれかの群で 10%以上）（306 試験，SAF）

	チスレリズマブ+ICC N = 324 n (%)		プラセボ+ICC N = 321 n (%)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
合計	323 (99.7)	255 (78.7)	319 (99.4)	249 (77.6)
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)
食欲減退	144 (44.4)	18 (5.6)	125 (38.9)	7 (2.2)
白血球数減少	143 (44.1)	35 (10.8)	157 (48.9)	50 (15.6)
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)
体重減少	94 (29.0)	6 (1.9)	89 (27.7)	2 (0.6)
下痢	91 (28.1)	14 (4.3)	78 (24.3)	6 (1.9)
末梢性感覚ニューロパチー	75 (23.1)	10 (3.1)	62 (19.3)	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)
嘔吐	72 (22.2)	5 (1.5)	88 (27.4)	8 (2.5)
低カリウム血症	65 (20.1)	28 (8.6)	55 (17.1)	22 (6.9)
疲労	64 (19.8)	17 (5.2)	57 (17.8)	9 (2.8)
口内炎	63 (19.4)	13 (4.0)	48 (15.0)	7 (2.2)
血小板数減少	62 (19.1)	9 (2.8)	55 (17.1)	3 (0.9)
脱毛症	60 (18.5)	0	63 (19.6)	0
好中球減少症	53 (16.4)	24 (7.4)	47 (14.6)	32 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52 (16.0)	7 (2.2)	37 (11.5)	4 (1.2)
発熱	52 (16.0)	1 (0.3)	39 (12.1)	2 (0.6)
咳嗽	51 (15.7)	2 (0.6)	38 (11.8)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
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)
倦怠感	43 (13.3)	6 (1.9)	52 (16.2)	3 (0.9)
そう痒症	43 (13.3)	1 (0.3)	21 (6.5)	0
肺炎	42 (13.0)	19 (5.9)	35 (10.9)	20 (6.2)
発疹	37 (11.4)	7 (2.2)	23 (7.2)	0
低クロール血症	36 (11.1)	4 (1.2)	31 (9.7)	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	36 (11.1)	0	14 (4.4)	0

	チスレリズマブ+ICC N = 324 n (%)		プラセボ+ICC N = 321 n (%)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
感覚鈍麻	34 (10.5)	1 (0.3)	40 (12.5)	1 (0.3)
白血球減少症	34 (10.5)	9 (2.8)	30 (9.3)	10 (3.1)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-2
Numbers (n) represents counts of subjects.
A subject with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
MedDRA version 25.1, CTCAE v4.03

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

302 試験

302 試験では，治験薬投与期間中又は投与後に死亡した被験者の割合は ICC 群（85.4%）と比べてチスレリズマブ群（76.9%）で低かった。これは，病勢進行による死亡の割合がチスレリズマブ群で低かったこと（チスレリズマブ群 59.6%，ICC 群 67.9%，以下同順）によるものと考えられる。有害事象により死亡した被験者の割合は，両群で同程度であった（5.9%，6.3%）。治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者の割合は，チスレリズマブ群 12.2%，ICC 群 8.3%であり，死亡の大半はいずれの群でも治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した。

306 試験

306 試験では，治験薬投与期間中又は投与後に死亡した被験者の割合は，チスレリズマブ+ICC 群 59.9%，プラセボ+ICC 群 70.1%であった。主な死因はいずれの群でも病勢進行（チスレリズマブ+ICC 群 46.9%，プラセボ+ICC 群 53.9%，以下同順）であった。有害事象により死亡した被験者の割合はいずれの群でも同程度（5.2%，5.6%）であった。治験薬投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日までに死亡した被験者の割合は，チスレリズマブ+ICC 群 6.5%，プラセボ+ICC 群 8.4%であり，死亡の大半はいずれの群でも治験薬の最終投与から 30 日を超えて発現した。

5.2.2.2 死亡に至った有害事象

302 試験

死亡に至った有害事象の発現割合は群間で同程度であった（チスレリズマブ群 5.5%，ICC 群 5.8%，以下同順）。いずれかの群で 2 名以上に発現した死亡に至った有害事象は，肺炎［3 名（1.2%），1 名（0.4%）］，死亡［2 名（0.8%），3 名（1.3%）］，及び敗血症性ショック［0 名，3 名（1.3%）］であった。

治験薬と関連ありの死亡に至った有害事象の発現割合は，チスレリズマブ群2.0%，ICC群2.9%であった。PT 別の事象は，チスレリズマブ群で喀血，肺動脈性肺高血圧症，上部消化管出血，肺炎，及び血小板数減少（各 1 名），ICC 群で敗血症性ショック（3 名），肺炎，発熱性好中球減少症，死亡，多臓器機能不全症候群（各 1 名）であった。

単剤併合解析では死亡に至った有害事象の発現割合は 3.0%であった。PT 別の事象の発現割合は低く，いずれも 0.5%以下であった。

306 試験

死亡に至った有害事象の発現割合は群間で同程度であった（チスレリズマブ+ICC 群 5.2%，プラセボ+ICC群 5.3%）。いずれかの群で 2 名以上に発現した死亡に至った有害事象は，死亡［2 名（0.6%），4 名（1.2%）］，肺炎［1 名（0.3%），4 名（1.2%）］，肺塞栓症［1 名（0.3%），2 名（0.6%）］，及び COVID-19 肺炎［0 名，2 名（0.6%）］であった。

治験治療と関連ありの死亡に至った有害事象はチスレリズマブ+ICC群で 6 名（1.9%），プラセボ+ICC 群で 4 名（1.2%）に認められた。チスレリズマブと関連ありの死亡に至った有害事象は 5 名（1.5%）に認められ，PT 別では電解質失調，胃腸出血，心筋炎，呼吸不全，及び上部消化管出血（各 1 名）であった。

5.2.2.3 その他の重篤な有害事象

302 試験

重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった（チスレリズマブ群41.6%，ICC群43.8%，以下同順）。曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率は，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で低かった（12.6 EAER，28.9 EAER）（2.7.4-Table 2-2）。

いずれの群でも最もよくみられた重篤な有害事象は肺炎であった（各群 7.1%）。チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が 2%以上高い事象は，嚥下障害（4.7%，1.7%）のみであった。チスレリズマブ群で認められた嚥下障害はすべて治験薬との関連なし，ESCC との関連ありと判断された。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現割合は ICC 群と比べてチスレリズマブ群で低かった（14.5%，19.6%）。いずれかの群での発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，肺炎（2.7%，2.1%），肺臓炎（2.0%，0.4%），好中球数減少（0%，4.2%），白血球数減少（0%，3.3%），下痢（0%，3.3%），発熱性好中球減少症（0%，3.3%）であり，肺炎及び肺臓炎を除いていずれもチスレリズマブ群より ICC 群で発現割合が高かった。

302 試験のチスレリズマブ群の重篤な有害事象の発現割合（41.6%）は，単剤併合解析（35.4%）と同程度であった。単剤併合解析では肺炎が 5.0%の被験者に認められ，その他の事象の発現割合は 2%未満であり，302 試験と同様であった。また，単剤併合解析では，治験薬と関連ありの重篤な有害事象の発現割合は 10.9%であり，いずれの事象も発現割合は 2%未満であった。

306 試験

重篤な有害事象の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群 48.8%，プラセボ+ICC 群 39.6%であった。チスレリズマブ+ICC 群でよくみられた重篤な有害事象は，嚥下障害（チスレリズマブ+ICC 群 5.2%，プラセボ+ICC 群 2.5%，以下同順），肺炎（5.2%，6.9%），下痢（2.2%，0.9%），食道狭窄（2.2%，0.6%），及び肺臓炎（2.2%，1.2%）であり，嚥下障害は ESCC に関連する事象であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は，好中球減少症（0.3%，2.2%）を除いていずれの群でも 2%以下であった。

治験治療と関連ありの重篤な有害事象は，チスレリズマブ+ICC 群 29.3%，プラセボ+ICC 群 19.3%であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の事象は，肺炎（2.2%，2.5%），肺臓炎（2.2%，0.9%）及び好中球減少症（0.3%，2.2%）であった。また，チスレリズマブと関連ありの重篤な有害事象の発現割合はチスレリズマブ+ICC 群で 19.4%であり，2%以上に発現した事象は肺臓炎（2.2%）のみであった。

5.2.2.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象，及び投与延期又は中断に至った有害事象を示す。

5.2.2.4.1 投与中止に至った有害事象

302 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，チスレリズマブ群で ICC 群と比べて低かった（チスレリズマブ群 19.2%，ICC 群 26.7%，以下同順）。チスレリズマブ群でよくみられた事象は，肺炎（2.0%，1.7%），上部消化管出血（1.2%，1.3%），肺臓炎（1.2%，0.8%），及び免疫性肺臓炎（1.2%，0%）であり，その他の事象の発現割合は 1%未満であった。

単剤併合解析では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.1%で，大部分の事象が Grade 3 以上であった（9.7%）。単剤併合解析での発現割合が 1%以上の事象は，肺臓炎（1.1%），及び肺炎（1.0%）であり，302 試験と同様であった。

306 試験

治験治療の中止に至った有害事象の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群に比べて高かった（チスレリズマブ+ICC 群 32.1%，プラセボ+ICC 群 22.4%，以下同順）。いずれの群でも約半数の事象が Grade 3 以上であった（17.0%，10.6%）。よくみられた事象（いずれかの群で発現割合 2%以上）は，末梢性感覚ニューロパチー（7.1%，2.5%），肺臓炎（2.5%，0.6%），貧血（2.5%，0.3%），及び感覚鈍麻（1.9%，2.2%）であり，末梢性感覚ニューロパチー，肺臓炎及び貧血の発現割合はプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で高かった。

チスレリズマブ+ICC 群でチスレリズマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 13.3%で，大部分の事象が Grade 3 以上であった（9.0%）。よくみられた事象は肺臓炎（2.5%）で，その他の事象の発現割合は 1%未満であった。

5.2.2.4.2 投与延期又は中断に至った有害事象

302 試験

治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は，チスレリズマブ群で ICC 群と比べて低かった（チスレリズマブ群 22.7%，ICC 群 47.9%，以下同順）。チスレリズマブ群で発現が認められ，いずれかの群で発現割合が 2%以上の事象は肺炎（3.9%，2.1%），肺臓炎（2.4%，0%），疲労（1.2%，2.5%），無力症（0.8%，4.2%），及び下痢（0.4%，4.2%）であり，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で発現割合が 2%以上高い事象は肺臓炎のみであった。チスレリズマブ群に発現したその他の事象の発現割合はいずれも 2%未満であった。

単剤併合解析では，治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は 27.5%で，約半数の事象が Grade 3 以上であった（14.0%）。単剤併合解析での発現割合が 2%以上の事象は，肺炎（2.5%），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.1%）であった。

306 試験

治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群 76.2%，プラセボ+ICC 群 71.3%で，大部分の事象が Grade 3 以上であった（チスレリズマブ+ICC 群 50.3%，プラセボ+ICC 群 45.8%，以下同順）。よくみられた有害事象は，好中球数減少（21.0%，19.9%），白血球数減少（12.3%，13.7%）であった。ICC の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群 73.8%，プラセボ+ICC 群 68.5%であり，治験治療の投与延期又は中断は主に化学療法の投与延期又は中断によるものであった。

チスレリズマブ+ICC 群でチスレリズマブの投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は 52.5%であり，よくみられた事象は好中球数減少（7.4%），及び肺炎（5.6%）であった。

5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

チスレリズマブの作用機序，及び他の抗 PD-1 抗体薬での既知の安全性プロファイルに基づき，免疫関連有害事象及び infusion-related reaction を注目すべき有害事象として評価した（2.7.4-1.1.2.1.1 項）。本項では免疫関連有害事象について述べる。Infusion-related reaction は，各試験での発現割合が低く，ほとんどの事象が低 Grade でチスレリズマブの投与中止に至った事象はなく，適切な処置により管理可能であり，重要な特定されたリスクではないと判断した。

5.3.1 免疫関連有害事象

302 試験

302 試験では免疫関連有害事象はチスレリズマブ群でのみ評価した。302 試験のチスレリズマブ群での免疫関連有害事象の発現割合は 22.4%であった。Grade 3 以上の免疫関連有害事象の発現割合は4.7%，重篤な事象の発現割合は6.7%であった。死亡に至った免疫関連有害事象は1名（0.4%）に認められ，免疫関連肺臓炎（PT：肺炎）であった（Table 5-5）。よくみられたカテゴリー別の免疫関連有害事象は，免疫関連甲状腺機能低下症（9.0%），免疫関連肺臓炎（7.1%），及び免疫関連皮膚反応（2.0%）であった（Table 5-6）。カテゴリー別の免疫関連有害事象は 2.7.4-2.1.5.1.1 項で詳述する。

302 試験で発現した免疫関連有害事象の大半は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった。チスレリズマブの投与中止に至った免疫関連有害事象の発現割合は3.5%であり，多くはチスレリズマブの投与延期又は中断，あるいは加療により管理可能であった。チスレリズマブの投与延期又は中断に至った事象の発現割合は 7.5%であった。302 試験では，治験実施計画書で免疫関連有害事象が発現した際の休薬又は投与中止，あるいは加療等の管理方法を規定していた。また，免疫関連有害事象を発現したすべての被験者で，ステロイド薬の投与又は内分泌療法が実施されており，このことは 302 試験での免疫関連有害事象の特定プロセスを反映していた。302 試験では，副腎皮質ステロイド，内分泌療法（甲状腺ホルモン補充療法，抗甲状腺薬，又はインスリン），あるいはその他の免疫抑制剤による治療を実施した場合に免疫関連有害事象の可能性がある有害事象と判断し，医学的レビューで免疫関連有害事象かどうか最終判断した。

単剤併合解析 A の免疫関連有害事象の発現割合（17.0%）は，302 試験のチスレリズマブ群と同程度であった。単剤併合解析 A での Grade 3 以上の免疫関連有害事象の発現割合は 5.3%であり，重篤な事象の発現割合は 5.7%であった。投与延期又は中断に至った事象の発現割合は 5.4%，チスレリズマブの投与中止に至った免疫関連有害事象の発現割合は3.5%であった。死亡に至った免疫関連有害事象は 7 名（0.4%）に認められ，免疫関連肺臓炎 4 名［PT：肺炎及び肺臓炎（各 2 名）］，免疫関連肝炎 2 名［PT：肝不全（2 名）］，及び免疫関連腎炎及び腎機能障害 1 名（PT：腎機能障害）であった。

Table 5-5 免疫関連有害事象の概要（302 試験，SAF）

	302 Tislelizumab N = 255 n (%)
Patients with at least one Immune-mediated TEAE	57 (22.4)
Immune-mediated TEAE with Grade 3 or Higher	12 (4.7)
Serious Immune-mediated TEAE	17 (6.7)
Immune-mediated TEAE Leading to Treatment Modification	19 (7.5)
Immune-mediated TEAE Leading to Treatment Discontinuation	9 (3.5)
Immune-mediated TEAE Leading to Death	1 (0.4)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.1

Abbreviations: 302, BGB-A317-302; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Patients with multiple events for a given category are counted only once for the category.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

Table 5-6 カテゴリー別の免疫関連有害事象（302 試験，SAF）

	302 Tislelizumab N = 255 n (%)						
カテゴリー	すべての事象	Grade 3 以上の事象	治験薬の投与中止に至った事象	死亡に至った事象	ステロイド薬で治療を受けた事象 [a]	免疫抑制剤で治療を受けた事象 [b]	ホルモン療法を受けた事象 [c]
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
合計	57 (22.4)	12 (4.7)	9 (3.5)	1 (0.4)	35/57 (61.4)	0/57	26/26 (100.0)
免疫関連甲状腺機能低下症	23 (9.0)	1 (0.4)	0	0	0/23	NA	23/23 (100.0)
免疫関連肺臓炎	18 (7.1)	4 (1.6)	5 (2.0)	1 (0.4)	18/18 (100.0)	0/18	NA
免疫関連皮膚反応	5 (2.0)	0	0	0	5/5 (100.0)	0/5	NA
免疫関連大腸炎	3 (1.2)	0	0	0	3/3 (100.0)	0/3	NA
免疫関連肝炎	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	3/3 (100.0)	0/3	NA
免疫関連筋炎／横紋筋融解症	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	3/3 (100.0)	NA	NA
免疫関連 1 型糖尿病	3 (1.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	NA	NA	3/3 (100.0)
免疫関連副腎機能不全	2 (0.8)	0	0	0	2/2 (100.0)	NA	NA
免疫関連心筋炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2/2 (100.0)	0/2	NA
免疫関連下垂体機能不全	1 (0.4)	0	0	0	1/1 (100.0)	NA	NA

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.4，Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.2，Table 2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.13，Table 2.7.4.2.2.14

NA: not applicable

a. For the first row, n is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE under any categories treated with systemic corticosteroids, and m is defined as number of patients with at least one immune- mediated TEAE under any categories. For other rows, n is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE treated with systemic corticosteroids under each category, and m is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE under each category. Percentage = n/m x 100.

b. For the first row, n is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE under any categories treated with Immunosuppressants, and m is defined as number of patients with at least one immune- mediated TEAE under any categories. For other rows, n is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE treated with Immunosuppressants under each category, and m is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE under each category. Percentage = n/m x 100.

c. For the first row, n is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE under any categories treated with Hormone Therapy, and m is defined as number of patients with at least one immune- mediated TEAE under any categories. For other rows, n is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE treated with Hormone Therapy under each category, and m is defined as number of patients with at least one immune-mediated TEAE under each category. Percentage = n/m x 100. Hormone therapy includes hormone replacement therapy and anti-thyroid agents.

306 試験

306 試験の免疫関連有害事象の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群で 35.2%，プラセボ+ICC 群で 18.7%であった。Grade 3 及び 4，並びに重篤な免疫関連有害事象の発現割合は，いずれもプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で高かった。死亡に至った事象はチスレリズマブ+ICC 群の 1 名（0.3%）に認められ，免疫関連心筋炎／心膜炎（PT：心筋炎）であった（Table 5-7）。チスレリズマブ+ICC 群でよくみられたカテゴリー別の免疫関連有害事象は，免疫関連皮膚反応（12.7%），免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）（11.7%），免疫関連肺臓炎（8.0%），免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）（2.8%）であった（Table 5-8）。カテゴリー別の免疫関連有害事象は 2.7.4-2.1.5.1.2 項で詳述する。

306 試験では免疫関連有害事象の発現割合は，プラセボ+ICC 群よりチスレリズマブ+ICC 群で高かった。チスレリズマブ+ICC 群の免疫関連有害事象の大半は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった。チスレリズマブの投与中止に至った事象の発現割合は 4.9%であり，多くはチスレリズマブの投与延期又は中断，あるいは加療により管理可能であった。チスレリズマブの投与延期又は中断に至った事象の発現割合は 12.7%であり，免疫関連有害事象を発現した多くの被験者で，ステロイド薬の投与又は内分泌療法が実施された。306 試験では，治験実施計画書で免疫関連有害事象が発現した際の休薬又は投与中止，あるいは加療等の管理方法を規定していた。

単剤併合解析 B の免疫関連有害事象の発現割合（32.0%）は，単剤併合解析 B では単剤投与，306 試験では化学療法との併用投与という違いはあるものの，306 試験のチスレリズマブ+ICC 群と同程度であった。単剤併合解析 B での Grade 3 の免疫関連有害事象の発現割合は 4.2%，Grade 4 は 0.7%，Grade 5 は 0.2%であった。重篤な免疫関連有害事象の発現割合は 5.7%であった。チスレリズマブの投与中止に至った免疫関連有害事象の発現割合は 3.4%，投与延期又は中断に至った事象の発現割合は 5.9%であった。死亡に至った免疫関連有害事象は 3 名（0.2%）に認められ，免疫関連肺臓炎 2 名（PT：肺臓炎 2 名），免疫関連肝炎 1 名（PT：急性肝炎）であった。

Table 5-7　免疫関連有害事象の概要（306 試験，SAF）

	306	
imAE category: Overall	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
Number of subjects with at least one imTEAEs	114 (35.2)	60 (18.7)
Cumulative incidence proportions (95% CI) (%) at:		
3 months	21.3 (17.0, 25.9)	12.8 (9.4, 16.7)

	306	
imAE category: Overall	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
6 months	26.9 (22.1, 31.8)	15.3 (11.6, 19.4)
12 months	33.6 (28.5, 38.8)	18.4 (14.3, 22.8)
Maximum grade		
Grade 3	24 (7.4)	3 (0.9)
Grade 4	4 (1.2)	1 (0.3)
Grade 5	1 (0.3)	0
Serious imTEAEs	27 (8.3)	6 (1.9)
imTEAE leading to any study drug discontinuation	16 (4.9)	2 (0.6)
imTEAE leading to Tislelizumab/placebo discontinuation	16 (4.9)	2 (0.6)
imTEAE leading to any study drug modification	45 (13.9)	7 (2.2)
imTEAE leading to Tislelizumab/placebo dose modification	41 (12.7)	5 (1.6)
imTEAE leading to death	1 (0.3)	0

Source:5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10

Numbers (n) represent counts of subjects.

Dose modification included dose/infusion interruption, dose delay, dose frequency change and infusion rate decreased, and in addition dose reduction for chemotherapy.

ImTEAE leading to more than one drug action will be counted in the respective action taken categories.

MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03, Case Retrieval Strategy version released 20230405.

Table 5-8　　カテゴリー別の免疫関連有害事象（306 試験，チスレリズマブ+ICC 群，SAF）

	チスレリズマブ+ICC (N = 324)										
カテゴリー，n (%)	すべての事象	Grade 3 の事象 [a]	Grade 4 の事象 [a]	Grade 5 の事象 [a]	重篤な事象	治験治療の中止に至った事象	チスレリズマブの中止に至った有害事象	治験治療の投与延期又は中断に至った事象	チスレリズマブの投与延期又は中断に至った事象	ステロイド薬で治療を受けた事象	内分泌療法を受けた事象 [b]
合計	114 (35.2)	24 (7.4)	4 (1.2)	1 (0.3)	27 (8.3)	16 (4.9)	16 (4.9)	45 (13.9)	41 (12.7)	NC	NC
免疫関連皮膚反応	41 (12.7)	8 (2.5)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	12 (3.7)	10 (3.1)	12 (3.7)	NA
免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）	38 (11.7)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	26/38 (68.4)
免疫関連肺臓炎	26 (8.0)	4 (1.2)	1 (0.3)	0	9 (2.8)	8 (2.5)	8 (2.5)	13 (4.0)	11 (3.4)	11 (3.4)	NA
免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）	9 (2.8)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0/9 (0.0)
その他の免疫関連事象（その他）	6 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	NA
免疫関連大腸炎	5 (1.5)	4 (1.2)	0	0	5 (1.5)	0	0	4 (1.2)	4 (1.2)	4 (1.2)	NA
免疫関連内分泌障害（副腎機能不全）	5 (1.5)	4 (1.2)	0	0	4 (1.2)	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)	4 (1.2)	NA
その他の免疫関連事象（膵炎）	5 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	NA
免疫関連肝炎	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	NA
免疫関連内分泌障害象（下垂体炎）	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	NA
その他の免疫関連事象（筋骨格系障害）	3 (0.9)	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	NA
その他の免疫関連事象（眼障害）	3 (0.9)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	NA

	チスレリズマブ+ICC (N = 324)										
カテゴリー，n (%)	すべての事象	Grade 3 の事象 [a]	Grade 4 の事象 [a]	Grade 5 の事象 [a]	重篤な事象	治験治療の中止に至った事象	チスレリズマブの中止に至った有害事象	治験治療の投与延期又は中断に至った事象	チスレリズマブの投与延期又は中断に至った事象	ステロイド薬で治療を受けた事象	内分泌療法を受けた事象 [b]
免疫関連内分泌障害（糖尿病）	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	NA	1/2 (50.0)
免疫関連心筋炎／心膜炎	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	NA
免疫関連内分泌障害（甲状腺炎）	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/1 (100.0)
免疫関連筋炎／横紋筋融解症	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	NA

Source:5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-22, Table 3.1-28, Table 3.1-29a, Table 3.1-29b, Table 3.1-29c, Table 3.1-29d

NA: not applicable，NC: not calculated

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03, Case Retrieval Strategy version released 20230405.

a. Grade 別の事象は最大 Grade

b. 免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症），免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）ではホルモン補充療法が実施された事象，免疫関連内分泌障害（甲状腺炎）では抗甲状腺療法が実施された事象，免疫関連内分泌障害（糖尿病）ではインスリン療法が実施された事象。いずれも%の値は，各カテゴリーでの発現被験者数に対する発現割合。

5.4 臨床検査

302 試験

全般的に，血液学的検査値のベースライン後の変化は，チスレリズマブ群に比べて ICC 群で多く認められた。ベースライン後に Grade が 2 段階以上悪化した検査項目は，ヘモグロビンの減少（チスレリズマブ群 4.2%，ICC 群 14.6%，以下同順），白血球の減少（2.5%，46.7%），リンパ球の減少（18.7%，28.9%），及び好中球の減少（2.1%，45.0%）であり，いずれもチスレリズマブ群と比べて ICC 群で多く認められた。

血液生化学的検査値で Grade が 2 段階以上悪化した被験者の割合は，クレアチンキナーゼ（4.3%，0%）を除いて群間で同程度であった。Grade が 2 段階以上悪化した被験者がいずれの検査項目でも少数であった（発現割合 10%未満）ことから，臨床的に意味のある群間差はないと考えられた。

いずれの群でも Hy's Law に該当する事象は認められなかった。

チスレリズマブ群で，甲状腺機能低下症に合致する甲状腺機能検査値［甲状腺刺激ホルモン（TSH）が基準値上限（ULN）超かつトリヨードサイロニン（T3）が基準値下限（LLN）未満］が認められた被験者の割合は 13.6%であった。甲状腺機能低下症の有害事象発現割合は 11.4%であり，甲状腺機能検査と有害事象の報告に高い相関性が示された。甲状腺機能亢進症に合致する甲状腺機能検査値（TSH が LLN 未満かつ T3 が ULN 超）が認められた被験者の割合は 3.8%であり，甲状腺機能亢進症の有害事象発現割合は 3.1%であった。

306 試験

全般的に，血液学的検査値のベースライン後の変化は，いずれの群でも化学療法の既知の血液毒性によるものと考えられた。いずれの検査項目でも，Grade が変化した被験者の割合は群間で同程度であった。ベースライン後に Grade が 1 段階以上悪化した主な検査項目は，ヘモグロビンの減少（チスレリズマブ+ICC 群 97.2%，プラセボ+ICC 群 95.0%，以下同順），白血球の減少（76.2%，73.8%），及び好中球の減少（74.1%，73.2%）であり，群間差は認められなかった。ベースライン後に新たに Grade 3 又は 4 になった主な検査項目は，好中球の減少（40.4%，44.9%），白血球の減少（17.3%，21.2%），及びリンパ球の減少（17.6%，14.6%）であり，群間差は認められなかった。

血液生化学的検査項目のいずれでも，Grade が変化した被験者の割合は群間で同程度であった。ベースライン後に新たに Grade 3 又は 4 になった主な検査項目は，ナトリウムの減少（チスレリズマブ+ICC 群 18.8%，プラセボ+ICC 群 10.6%，以下同順），及びカリウムの減少（10.2%，8.4%）であった。

いずれの群でも Hy's Law に該当する事象は認められなかった。

甲状腺機能低下症に合致する甲状腺機能検査値［TSH が ULN 超かつサイロキシン（T4）が LLN 未満］が認められた被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群 9.6%，プラセボ+ICC 群 5.5%であり，甲状腺機能低下症の有害事象発現割合はチスレリズマブ+ICC 群 11.1%，プラセボ+ICC 群 4.4%であった。甲状腺機能亢進症に合致する甲状腺機能検査値（TSH が LLN 未満かつ T4 が ULN 超）が認められた被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群 4.6%，プラセボ+ICC 群 1.5%であり，甲状腺機能亢進症の有害事象発現割合はチスレリズマブ+ICC 群 3.1%，プラセボ+ICC 群 0.6%であった。

5.5 特別な患者集団での安全性

5.5.1 部分集団での検討

302 試験

内因性要因及び外因性要因による有害事象の発現への影響を検討するため，年齢（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上），性別（男性／女性），人種（白人／アジア人／その他），ベースラインの体重（中央値未満／中央値以上），肝機能障害の有無（正常／軽度又は中等度の障害），腎機能障害の有無（正常／軽度又は中等度の障害），地域（アジア／欧州又は北米）の因子別に有害事象及び免疫関連有害事象を評価した。302 試験での部分集団解析の詳細は 2.7.4-5.1.1.1 項及び 2.7.4-5.1.2.1 項に示す。

302 試験の年齢別，体重別，肝機能別，腎機能別の各部分集団で，チスレリズマブの有害事象プロファイルはいずれも同様であると考えられた。ただし，一部の部分集団では被験者数が限定的であることから，結果の解釈には注意が必要である。

男女別の有害事象発現割合は，大半の事象で同程度であった。免疫関連有害事象の発現割合は男性の部分集団（21.3%）より女性の部分集団（28.2%）で高く，これは主に免疫関連肺臓炎によるものであった（男性 6.0%，女性 12.8%）。呼吸器，胸郭および縦隔障害の SOC の発現割合は同程度であった（男性 40.3%，女性 43.6%）こと，またその他のカテゴリーの免疫関連有害事象の発現割合に男女差は認められなかったことから，免疫関連有害事象の発現割合の差は偶発的なものと示唆された。

人種別（白人／アジア人／その他）及び地域別（アジア／欧州又は北米）の各部分集団での有害事象の発現割合はいずれも同程度であった。アジア人及びアジア地域では，SOC 別の臨床検査の発現割合がその他の部分集団よりも数値的に高かったが，臨床検査値に関連する有害事象の報告が地域間で異なっていたことによる可能性が考えられる。血液学的検査項目及び血液生化学的検査項目の変化を人種別又は地域別に解析したところ，ベースライン後の最悪 Grade への変化に部分集団間で差は認められなかった。これらの結果から，アジア地域で臨床検査値の異常に関する有害事象が多く報告されたものの，アジアとアジア以外の各部分集団での有害事象発現割合は

同程度であったことが示唆される。その他に，人種別又は地域別の部分集団で特筆すべき傾向は認められなかった。

306 試験

内因性要因及び外因性要因による有害事象の発現への影響を検討するため，年齢（65 歳未満／65 歳以上），性別（男性／女性），人種（白人／アジア人／その他），肝機能障害の有無（正常／肝機能障害），腎機能障害の有無（正常／腎機能障害），地域（アジア／その他の地域），併用化学療法（シスプラチン+5-FU 又はカペシタビン／シスプラチン+パクリタキセル／オキサリプラチン+5-FU 又は+カペシタビン／オキサリプラチン+パクリタキセル）の因子別に有害事象を評価した。306 試験での部分集団解析の詳細は 2.7.4-5.1.1.2 項及び 2.7.4-5.1.2.2 項に示す。

有害事象の発現割合は 65 歳以上の部分集団と 65 歳未満の部分集団で同程度であった。

男性被験者がより多く組み入れられ，性別による影響の解釈には注意が必要であるものの，全般的に有害事象及び免疫関連有害事象の発現割合は同程度であった。

チスレリズマブと関連ありの有害事象の発現割合はアジア人と白人で同程度であり，チスレリズマブと関連ありの有害事象に人種による影響はないことが示された。その他の人種の被験者数が少ないため，データ解釈には注意が必要である。免疫関連有害事象の発現割合は両群ともに白人及びその他の人種と比べてアジア人で高かった。

肝機能障害又は腎機能障害の有無別で，有害事象の発現に特筆すべき安全性上の懸念は認められず，肝機能及び腎機能は安全性プロファイルに大きな影響を及ぼさないことが示された。

地域及び化学療法の選択の外因性要因は，治験治療と関連ありの有害事象の発現に影響を及ぼさなかった。その結果，一部の部分集団で被験者数が少なく結果の解釈に注意が必要であるが，306 試験の有害事象の概要は，内因性及び外因性因子別の部分集団で明らかな差は認められなかった。

5.5.2 日本人部分集団解析

302 試験及び 306 試験の日本人被験者での安全性の結果の詳細は 2.7.4-5.1.3 項に示す。

5.5.2.1 302 試験

曝露状況

曝露期間の中央値は ICC 群（49.0 日）と比べてチスレリズマブ群（126.0 日）で長く，全体集団と同様の傾向が認められた。チスレリズマブ群では全体集団より日本人集団で治療サイクル数が多く（中央値：全体集団 4.0，日本人集団 6.0），曝露期間は長かった（中央値：全体集団 84.0 日，日本人集団 126.0 日）。

有害事象

日本人集団のチスレリズマブ群では，有害事象の発現割合は全体集団と同程度であった。日本人集団では，死亡，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体集団より低く［死亡に至った有害事象（すべての死亡を含む）：全体集団 13.7%，日本人集団 4.0%，投与中止に至った有害事象：全体集団 19.2%，日本人集団 8.0%］，治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は全体集団より高かった（全体集団 22.7%，日本人集団 32.0%）。

日本人集団のチスレリズマブ群でよくみられた事象（PT 別）は，発熱及び体重減少（各 24.0%），疲労及び倦怠感（各 20.0%），悪心及び甲状腺機能低下症（各 16.0%）であり，これらの事象は全体集団でもよくみられる事象であった。

日本人集団での主な死因は病勢進行（チスレリズマブ群 68.0%，ICC 群 82.6%）であり，有害事象による死亡はいずれの群でも認められなかった。

日本人集団のチスレリズマブ群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，肺臓炎，腫瘍疼痛（各 2 名）であった。肺臓炎は全体集団でも認められた事象であった。腫瘍疼痛は日本人のみに認められた事象であったが，いずれも治験薬と関連なしと判断された。

日本人集団のチスレリズマブ群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，肺炎及び 1 型糖尿病（各 1 名）であった。

日本人集団で治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は全体集団より高かったものの，日本人集団のチスレリズマブ群で 2 名以上に認められた投与延期又は中断に至った有害事象は疲労（2 名）のみであった。

日本人集団で免疫関連有害事象の発現割合は 32.0%であり，全体集団と同程度であった。日本人集団でよくみられたカテゴリー別の免疫関連有害事象は，免疫関連甲状腺機能低下症（4 名），免疫関連肺臓炎（2 名）であり，これらは全体集団でもみられた。

以上のことから，302 試験の日本人集団での有害事象発現割合は全体集団と同様であり，また日本人集団で特筆すべき有害事象のシグナルは認められなかった。

5.5.2.2 306 試験

曝露状況

日本人集団でのチスレリズマブ又はプラセボの曝露期間（中央値：チスレリズマブ+ICC 群 6.97 ヵ月，プラセボ+ICC 群 4.73 ヵ月，以下同順），治療サイクル数（中央値：8.0，6.0）は全体集団（曝露期間：6.41 ヵ月，4.90 ヵ月，治療サイクル数：8.0，7.0）と同じ傾向であった。チスレリズマブ又はプラセボの RDI（中央値）は全体集団（チスレリズマブ+ICC 群 96.19%，プラセボ+ICC 群 97.67%）と比較して日本人集団（チスレリズマブ+ICC 群 87.91%，プラセボ+ICC 群 91.88%）で低い傾向が認められた。

有害事象

日本人集団の有害事象の発現割合は，全体集団と同程度であった。日本人集団では，チスレリズマブ又はプラセボとの関連ありの有害事象の発現割合は全体集団より低く（全体集団 69.8%，日本人集団 45.5%），治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は全体集団より高かった（全体集団 76.2%，日本人集団 87.9%）。

日本人集団でよくみられた事象（PT 別）は，便秘（チスレリズマブ+ICC 群 66.7%，プラセボ+ICC 群 72.7%，以下同順），口内炎（各 54.5%），食欲減退（各 51.5%），白血球数減少（51.5%，57.6%）であった。これらの事象の発現割合はいずれも全体集団より日本人集団で高かったが，日本人集団では発現割合に群間差はなく，また化学療法に関連する有害事象であると考えられることから，日本人集団で特筆すべき有害事象ではないと考える。

日本人集団では死亡に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団のチスレリズマブ+ICC 群で 2 名以上に認められた重篤な有害事象は，食欲減退，低ナトリウム血症，及び発熱（各 2 名）であり，全体集団ではこれらの事象は 1%以上に認められた。また，発熱を除きチスレリズマブと関連なしと判断された。

日本人集団でチスレリズマブ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は，チスレリズマブ+ICC 群では 1 名のみ（舌の悪性新生物，病期不明）に認められ，本事象はチスレリズマブと関連なしと治験責任医師により判断された。

日本人集団でよくみられたチスレリズマブ又はプラセボの投与延期又は中断に至った有害事象は，好中球数減少（27.3%，30.3%），発熱（12.1%，0%），白血球数減少（9.1%，18.2%），及び疲労（各 9.1%）であった。これらの事象はいずれも全体集団より高かったが，日本人集団での発現割合は発熱（1 名）を除いてチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ＋ICC 群と同程度又は低かった。

日本人集団での免疫関連有害事象の発現割合は，全体集団と同程度であり，日本人集団でよくみられたカテゴリー別の免疫関連有害事象は，その他の免疫関連事象（その他）（5 名，1 名），免疫関連皮膚反応（3 名，2 名），免疫関連内分泌障害（下垂体炎）（3 名，0 名），免疫関連肺臓炎（各 2 名），免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）及び免疫関連肝炎（各 2 名，0 名）であった。このうち，その他の免疫関連事象（その他）は全体集団ではチスレリズマブ+ICC 群の 6 名中日本人集団 5 名で認められ，すべて血管炎であった。日本人集団で認められた血管炎はいずれも Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，治験薬に対する処置はなかった。

以上のことから，306 試験の日本人集団での有害事象発現割合は全体集団と同様と考えられ，また日本人集団で特筆すべき有害事象のシグナルは認められなかった。

5.6 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.6.1 市販後の使用経験

本剤は，Table 1-7 に示す適応症の治療薬として，2019 年 12 月 26 日（国際誕生日）に中国で初めて承認され，2022 年 12 月 25 日現在，中国でのみ承認されている。

最新の定期的安全性最新報告（PSUR）3 のデータロック日（2022 年 12 月 25 日）までに，BeiGene 社主導の臨床試験で，累積で約 7,502 名の被験者に本剤が投与された。また，BeiGene 社のパートナー会社（Novartis AG を含む）で実施された臨床試験で，累積で約 339 名の被験者に本剤が投与された。市販後の推定使用患者数は約 109,466 人・年であった。

最新の EU RMP（Version 1.0）では，重要な特定されたリスクとして免疫関連副作用［免疫関連肺臓炎，免疫関連肝炎，免疫関連皮膚反応，免疫関連大腸炎，免疫関連筋炎/横紋筋融解症，免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，甲状腺炎，副腎機能不全，下垂体機能不全，1 型糖尿病），免疫関連腎炎及び腎機能障害，免疫関連心筋炎，免疫関連神経系障害，免疫関連膵炎，その他の免疫関連反応］，重要な潜在的リスクとして生殖発生毒性が定められている。

最新の PSUR 3 の期間中に，安全性の理由による措置はなかった。

最新の PSUR 3 での検討の結果，本剤のベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

なお，全世界から集積された安全性情報は海外本社にて定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは最新の企業中核データシート（CCDS）に反映されている。最新の CCDS は「1.6.3 企業中核データシート」に示す。

5.7 安全性に関するその他の事項

5.7.1 過量投与

チスレリズマブの過量投与に関する情報はない。臨床試験で過量投与は報告されていない。

非臨床試験では，マウス又はカニクイザルに最大 100 mg/kg を単回投与したところ明らかな毒性は認められなかった。カニクイザルに 0，30 又は 60 mg/kg を 2 週間に 1 回 13 週間投与（合計 7 回投与）したところ，60 mg/kg 群の雌 1 例で状態悪化により安楽殺処分されたが，30 mg/kg の用量まで忍容性が認められた。

臨床試験では，固形がん患者を対象とした 001 試験で最大用量として 10.0 mg/kg Q2W でチスレリズマブを投与したところ，良好な忍容性プロファイルが示された。

5.7.2 乱用を誘発する可能性

チスレリズマブは静脈内投与されるため，チスレリズマブの乱用の可能性に関する非臨床又は臨床のエビデンスはなく，乱用の可能性を評価する臨床試験は実施していない。

5.7.3 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討した試験は実施していない。

5.7.4 妊娠，出産，及び授乳

302 試験及び 306 試験では，各試験のカットオフ日時点で妊娠は報告されていない。

併合解析に含まれる 203 試験で，試験期間中の妊娠が 1 名（26 歳，女性被験者）に報告された。本被験者では，Day 1 に実施した血清妊娠検査の結果は陰性で，Day 48 に最終月経があった。Day 64～85 に治験薬の投与を受けた。Day 99 に妊娠が疑われ，血清妊娠検査の結果は陽性であり，治験責任医師から本被験者に結果が伝達された。Day 119 に人工妊娠中絶を受けた。治験責任医師は，中絶による合併症は発現しなかったことを確認した。治験実施計画書の規定により，本被験者は本試験を中止した。

チスレリズマブの妊婦への使用に関する十分なデータはない。その作用機序から，妊婦への投与により胎児に影響を及ぼす可能性がある。

チスレリズマブの動物を用いた生殖発生毒性試験は実施していない。しかし，マウス妊娠モデルでは，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，胎児死亡が増加することが示されている。

ヒト IgG4 は胎盤関門を通過することが知られている。そのため，IgG4 変異体のチスレリズマブは母体から胎児に送達される可能性がある。

添付文書（案）で以下を注意喚起する。

- 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少なくとも 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。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（適切な避妊法を用いる場合を除く）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。

授乳

チスレリズマブのヒト乳汁中への移行，あるいはチスレリズマブが授乳中の新生児／乳児又は乳汁産生に及ぼす影響に関する情報はない。

添付文書（案）で以下を注意喚起する。

- 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は不明であるが，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。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.1.1.1 項に記載した。

6.1.2 現行の治療

2.5.1.1.1.2 項に記載した。

6.2 ベネフィット

6.2.1 切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する一次治療のベネフィット

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したときの主要なベネフィットは OS 延長と考えられた。

OS の延長

306 試験で，チスレリズマブと化学療法を併用投与したときにプラセボと化学療法の併用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 の延長が認められた。OS のプラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の stratified HR（95%CI）は 0.66（0.54，0.80）であり（stratified log-rank 検定の片側 p<0.0001），死亡リスクはプラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で 34%低下した。OS の中央値はプラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で 6.6 ヵ月延長した。

事前に規定した感度分析，補助的解析，及び補足的解析で主解析と一貫性のある結果が示された。このことは，OS の主解析の結果の頑健性を支持するものであった。

また，試験間の比較・解釈に注意は必要であるものの，306 試験でチスレリズマブと化学療法を併用投与したときの OS の延長は KEYNOTE-590 試験及び CheckMate-648 試験（Table 1-3）と同等以上であり，OS の中央値は KEYNOTE-590 試験及び CheckMate-648 試験を上回った。

部分集団での OS ベネフィット

チスレリズマブ+ICC 群での OS の延長は，事前に規定したすべての部分集団で一貫して認められた（Figure 4-3）。

PD-L1 発現は層別因子ではなく，ベースライン時の PD-L1 スコア 10%未満に群間でわずかな不均衡が認められたが，OS の主解析での治療効果の推定値に対して大きな影響はなかった。逐次

検定による有効性の評価で副次評価項目の 1 つである PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団で OS の延長は統計学的に有意であり，臨床的に意味のあるものであった。Stratified HR（95%CI）は 0.62（0.44，0.87），stratified log-rank 検定の片側 p 値は 0.0029 であり，副次評価項目に関して事前に規定した有意水準である 0.025 を下回った。OS の改善は，PD-L1 スコア 10%未満の部分集団，及び PD-L1 スコア不明の部分集団でも一貫して認められたことから，PD-L1 の発現にかかわらず化学療法へのチスレリズマブの上乗せにより一貫した OS の延長が得られることが示された。

306 試験では治験責任医師の判断に基づいて化学療法レジメンを選択することを可能としており，化学療法レジメンは層別因子であった。部分集団解析の結果から併用療法として選択される化学療法のいずれでも OS の延長傾向が一貫して認められた。白金製剤+フルオロピリミジン系薬剤との併用投与（CRF に基づく）では unstratified HR（95%CI）は 0.66（0.49，0.88）であり，白金製剤+パクリタキセルと併用投与（CRF に基づく）では unstratified HR（95%CI）は 0.69（0.54，0.89）であった。選択した併用化学療法にかかわらず化学療法へのチスレリズマブの上乗せにより一貫した OS の延長が得られることが示された。なお，日本で使用された併用療法はシスプラチン+5-FU のみであった。

副次評価項目の有効性

治験責任医師判定による PFS のプラセボ+ICC 群に対するチスレリズマブ+ICC 群の stratified HR（95%CI）は 0.62（0.52，0.75）であり，PFS イベントリスクはプラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で 38%低下した。

治験責任医師判定による unconfirmed ORR はチスレリズマブ+ICC 群 63.5%，プラセボ+ICC 群 42.4%であり，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた［stratified ORR difference（95%CI）：21.2%（13.7%，28.6%）］。

治験責任医師判定による unconfirmed DOR の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 7.1 ヵ月（6.1 ヵ月，8.1 ヵ月），プラセボ+ICC 群 5.7 ヵ月（4.4 ヵ月，7.1 ヵ月）であり，プラセボ+ICC 群と比較してチスレリズマブ+ICC 群で奏効が持続することが示された。

チスレリズマブと化学療法の併用により HRQOL を悪化させるものではないことが示された。

以上のことから，副次評価項目でも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が一貫して認められ，OS のベネフィットが支持された。

日本人患者での有効性

306 試験の日本人集団でもチスレリズマブ+ICC 群で OS の延長傾向が示され，臨床的に意味のある改善と考えられた。また，チスレリズマブ+ICC 群で臨床的に意味のある PFS 改善が認められ，プラセボ+ICC 群と比較して ORR は高く，DOR の中央値は長く，腫瘍縮小が持続する傾向が示された。

日本人集団での有効性の結果から，日本人 ESCC 患者の一次治療でも全体集団と同様のベネフィットが期待できる。

6.2.2 切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する二次治療でのベネフィット

切除不能な進行又は転移性 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主要なベネフィットは OS 延長と考えられた。

OS の延長

302 試験でチスレリズマブを単剤投与したときに化学療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が認められた。OS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.70（0.57，0.85）であり（stratified log-rank 検定の片側 p=0.0001），死亡リスクは ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 30%低下した。OS の中央値は ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 2.3 ヵ月延長した。

感度分析及び補助的解析で主解析と同様の結果が示された。このことは，OS の主解析の結果の頑健性を支持するものであった。

また，試験間の比較・解釈に注意は必要であるものの，302 試験のチスレリズマブ群で認められた OS の延長は ATTRACTION-3 試験及び KEYNOTE-181 試験（Table 1-4）と同程度であった。また，302 試験で認められた PFS の延長も ATTRACTION-3 試験及び KEYNOTE-181 試験と同程度であった。

試験デザイン

302 試験は非盲検試験であったため，被験者の希望による投与中止と治験責任医師の判断による投与中止，及び後治療としての免疫チェックポイント阻害薬の使用に影響を与える可能性が考えられた。被験者の希望による投与中止と治験責任医師の判断による投与中止の割合はいずれもチスレリズマブ群より ICC 群で高かったが，中止した被験者の大半で生存確認のために追跡調査が実施されたことから，投与中止の割合の群間差が OS に及ぼす影響は限定的と考えられた。また，後治療としての免疫チェックポイント阻害薬の使用が OS に影響を及ぼす可能性が考えられたが，後治療としての免疫チェックポイント阻害薬の使用割合はチスレリズマブ群（4.3%）と比較して ICC 群（21.5%）で高かったにもかかわらず，全体集団で ICC 群と比較してチスレリズマブ群で OS に統計学的に有意な延長が認められたことは重要なことである。

部分集団での OS ベネフィット

PD-L1 スコア 10%以上の PD-L1 陽性集団では，OS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.49（0.33，0.74）であり（stratified log-rank 検定の片側 p=0.0003），死亡リスクは ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 51%低下した。OS の中央値は ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 4.9 ヵ月延長した。

また，302 試験で事前に規定したすべての部分集団でも OS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の HR の点推定値は 1 を下回り（Figure 4-4），OS の延長が認められた。

副次評価項目での有効性

PFS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.83（0.67，1.01）であり，PFS イベントリスクは ICC 群と比較してチスレリズマブ群で 17%低下した。

治験責任医師判定による unconfirmed ORR はチスレリズマブ群 20.3%，ICC 群 9.8%であり，チスレリズマブ群で ICC 群と比較して臨床的に意味のある改善が認められた。BOR が CR であった被験者は，チスレリズマブ群 5 名，ICC 群 1 名であった。

治験責任医師判定による unconfirmed BOR で奏効（CR 又は PR）が認められた被験者での DOR の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ群 7.1 ヵ月（4.1 ヵ月，11.3 ヵ月），ICC 群 4.0 ヵ月（2.1 ヵ月，8.2 ヵ月）であり，チスレリズマブ群で ICC 群と比較して奏効が持続することが示された。

HRQOL は ICC 群と比較してチスレリズマブ群で概して悪化しないことが示された。

以上のことから，副次評価項目でもチスレリズマブを単剤投与することにより化学療法を上回る改善効果が一貫して示され，OS のベネフィットが支持された。

日本人患者での有効性

302 試験の日本人集団でもチスレリズマブ群で OS の延長傾向が示され，臨床的に意味のある改善と考えられた。PD-L1 スコア 10%以上の被験者集団でも OS の延長傾向が示された。チスレリズマブ群で PFS の延長傾向が示され，ICC 群と比較してチスレリズマブ群の ORR は高く，DOR の中央値は長く，腫瘍縮小が持続する傾向が示された。

日本人集団での有効性の結果から，日本人 ESCC 患者集団の二次治療でも全体集団と同様のベネフィットが期待できる。

6.3 リスク

ESCC 患者を対象に，チスレリズマブの単剤投与を受けた約 250 名，及びチスレリズマブと化学療法の併用投与を受けた約 300 名からの安全性データ，並びにがん腫にかかわらずチスレリズマブの単剤投与を受けた約 2,000 名からの安全性データを用いて，チスレリズマブの安全性を評価した。

チスレリズマブを単剤投与した 302 試験では対照群として ICC 群を設定した。302 試験では治験薬の曝露期間は ICC 群よりチスレリズマブ群で長かったものの，Grade 3 以上の有害事象，治験薬と関連ありの有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は，ICC 群と比較してチスレリズマブ群で同程度以下であり，チスレリズマブの安全性プロファイルは化学療法より良好であることが示された。この結果は，単剤併合解析での有害事象の結果からも支持された。

チスレリズマブを化学療法と併用投与した 306 試験では有害事象の発現割合は群間で同程度であった。いずれの群でもよくみられた有害事象は，化学療法の既知の安全性プロファイル又は ESCC に関連するものであった。プラセボ＋ICC 群に比べてチスレリズマブ＋ICC 群で発現割合が高かった有害事象はそう痒症及び甲状腺機能低下症であり，これらはチスレリズマブの作用機序

に基づく免疫関連有害事象であった。チスレリズマブと化学療法を併用したときの安全性プロファイルは，チスレリズマブの作用機序に基づく免疫関連有害事象，化学療法の既知の毒性に関連する事象，及び ESCC に関連する事象と合致していた。チスレリズマブの併用により化学療法の毒性が悪化することはなく，新たな安全性シグナルは特定されなかった。

チスレリズマブの作用機序に基づき，302 試験及び 306 試験で免疫関連有害事象と infusion-related reaction を注目すべき有害事象として評価した。これらの試験結果及び非臨床所見から，最新の EU RMP（Version 1.0）では重要な特定されたリスクとして免疫関連副作用を，重要な潜在的リスクとして生殖発生毒性を定めている。これらの管理方法は医薬品リスク管理計画書（案）に示し，以下に免疫関連有害事象の概要を示す。

302 試験及び 306 試験では免疫関連有害事象の特定プロセスが異なるものの，ESCC 患者にチスレリズマブを単剤投与したとき，又は化学療法と併用投与したときのいずれでも免疫関連有害事象が認められた（302 試験で 22.4%，306 試験で 35.2%）。各試験で発現した免疫関連有害事象の大半は Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，投与中止に至った免疫関連有害事象の発現割合は低かった（302 試験で 3.5%，306 試験で 4.9%）。また，免疫関連有害事象に対して，治験治療の延期又は休薬，あるいはステロイド薬の投与又は内分泌療法が実施された。いずれの試験も治験実施計画書で免疫関連有害事象が発現した際の休薬又は投与中止，あるいは加療等の管理方法を事前に規定しており，チスレリズマブ投与時の免疫関連有害事象は，これらの処置により管理可能と考えられた。また，添付文書で免疫関連有害事象について注意喚起するとともに，免疫関連有害事象が発現した際の休薬，投与中止等の管理方法を提示することにより，そのリスクを最小化することが可能と考える。

302 試験及び 306 試験の日本人集団での有害事象発現割合はいずれも全体集団と同様であり，また日本人集団で特筆すべき有害事象のシグナルは認められなかった。

日本人集団での免疫関連有害事象の発現割合は，302 試験で 32.0%，306 試験で 39.4%であった。302 試験では日本人集団の免疫関連有害事象の発現割合は全体集団より数値的に高かったものの，多くの事象は低 Grade であった。306 試験では日本人集団の免疫関連有害事象の発現割合は全体集団と同程度であった。いずれの試験でも日本人集団で特異的な免疫関連有害事象は認められなかった。また，日本人集団でも免疫関連有害事象に対する処置としてステロイド薬の投与又は内分泌療法が実施され，管理可能であった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の効能又は効果（案），用法及び用量（案）は，以下のとおり設定した。これらの設定根拠は 1.8.2 に示す。

効能又は効果（案）	根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌
用法及び用量（案）	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。

総合的なベネフィットとリスク

チスレリズマブの切除不能な進行又は転移性 ESCC 患者に対する主要なベネフィットとして OS の延長が認められた。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に，また二次治療としてチスレリズマブを単剤投与したときに統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が認められた。これらの OS の延長はいずれも事前に規定した部分集団でも一貫して認められ，また副次評価項目でも有効性が認められた。免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ及びペムブロリズマブ）との比較・解釈では注意が必要であるものの，一次治療でのチスレリズマブと化学療法の併用投与時の OS の延長は既存の免疫チェックポイント阻害薬と同等以上であり，二次治療でのチスレリズマブの OS の延長は既存の免疫チェックポイント阻害薬と同程度であった。これらのことから，チスレリズマブのベネフィットは臨床的に意味がある。

チスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの忍容性は概して良好であった。単剤投与時の安全性プロファイルは化学療法と比較して良好であり，化学療法の併用投与によりチスレリズマブ又は化学療法の安全性が著しく悪化することはなかった。

免疫関連有害事象が単剤投与又は化学療法との併用投与のいずれでも認められ，既存の免疫チェックポイント阻害薬と同様にチスレリズマブでもリスクと考えられた。チスレリズマブ投与時の免疫関連有害事象の大半は低 Grade で，非重篤であり，投与中止に至る免疫関連有害事象の発現は限定的であった。免疫関連有害事象が発現した際の休薬又は投与中止，あるいは加療等の管理方法を事前に規定し，免疫関連有害事象に対して，治験治療の延期又は休薬，あるいはステロイド薬の投与又は内分泌療法が実施された。チスレリズマブ投与時の免疫関連有害事象は，これらの処置により管理可能と考えられた。また，添付文書で免疫関連有害事象について注意喚起するとともに，免疫関連有害事象が発現した際の休薬，投与中止等の管理方法を提示することにより，そのリスクを最小化することが可能と考える。

日本人にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの忍容性は良好であった。日本人でも全体集団と同様のチスレリズマブの有効性が期待でき，また日本人特有の安全性上の懸念は認められなかった。

以上のことから，日本人の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を化学療法と併用投与したとき，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のチスレリズマブの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る。

6.5 補遺

該当なし

7 参考文献

[Abnet CC, Arnold M, Wei WQ (2018)] Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma. Gastroenterology; 154(2):360-73.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, et al. (2017)] Oesophageal cancer. Lancet; 390(10110):2383-96.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

NCCN (2017) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: esophageal and esophagogastric junction cancer, version 1: 2017. (available upon request).

NCCN (2023) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. NCCN Guidelines. Version 2 2023. (Internet) Available from: <http:www.nccn.org> (Accessed 01-Jun-2023) (available upon request)

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

WHO (2020a) International Agency for Research on Cancer. Oesophagus. GLOBOCAN 2020. (Internet) Available from: < https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf> (Accessed 02-Aug-2023) (available upon request)

WHO (2020b) International Agency for Research on Cancer. Oesophagus. GLOBOCAN 2020. (Internet) Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/392-japan-fact-sheets.pdf> (Accessed 02-Aug-2023) (available upon request)

[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.

[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.

日本食道学会（編）(2017) 食道癌診療ガイドライン 2017 年版; 東京:金原出版. (available upon request)

日本食道学会（編）(2022) 食道癌診療ガイドライン 2022 年版; 東京:金原出版. (available upon request)