テビムブラ点滴静注 100 mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法
（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 4
用語の定義一覧 5
1 背景及び概観 6
1.1 製剤開発の経緯 6
1.1.1 物理的化学的特性 6
1.1.2 処方開発 7
1.1.3 製造工程開発及び分析同質性 7
1.2 薬物動態特性 8
1.3 分析方法 9
1.3.1 血清中チスレリズマブ濃度 9
1.3.2 血清中抗チスレリズマブ抗体 10
1.3.3 臨床試験における血清中チスレリズマブ濃度測定法の性能評価 10
2 個々の試験結果の要約 20
2.1 分析学的同等性／同質性 20
2.2 PK 類似性 21
2.2.1 異なる製造スケールで製造された DS 由来 DP の PK 類似性 21
3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.1 分析学的同等性／同質性 25
3.2 PK 類似性 25
3.3 総合的な結論 25

表一覧

Table 1-1 チスレリズマブの分子特性及び物理的化学的特性 6
Table 1-2 チスレリズマブの製造工程開発の概要 8
Table 1-3 血清中チスレリズマブ濃度分析法（ELISA），血清中 ADA 分析法（ECL 法），及び血清中 NAb 分析法（ECL 法）のバリデーション試験一覧 11
Table 1-4 [redacted] 社でバリデートされたヒト血清中チスレリズマブ（BGB-A317）濃度測定法の性能 14
Table 1-5 [redacted] 社でバリデートされたヒト血清中チスレリズマブ（BGB-A317）濃度測定法の性能 16
Table 2-1 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を単回静脈内投与したときの PK パラメータ 23
Table 2-2 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を 5 回反復静脈内投与したときの PK パラメータ 24

図一覧

Figure 2-1 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値 ± 標準偏差） 22
Figure 2-2 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブを 5 回反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値 ± 標準偏差） 22

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}14d}$	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to 14d)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～14 日間）
$AUC_{0\text{-}21d}$	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to 21d)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～21 日間）
$AUC_{0\text{-}28d}$	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to 28d)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～28 日間）
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to infinity)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUCss	steady state area under the drug serum concentration-time curve during a dosing interval	定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積
CBA	cell-based assay	細胞ベースアッセイ法
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
$C_{max,ss}$	steady state maximal drug serum concentration	定常状態における最高血清中薬物濃度
$C_{min,ss}$	steady state minimum drug serum concentration	定常状態における最低血清中薬物濃度
C_{trough}	trough drug serum concentration	トラフ時の血清中薬物濃度
CZE	capillary zone electrophoresis	キャピラリーゾーン電気泳動
DP	drug product	製剤
DS	drug substance	原薬
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌
FMP	final manufacturing process	最終製造方法
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ISR	incurred sample reanalysis	－
MRD	minimum required dilution	－
MSD	Meso Scale Discovery	－
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCA	non-compartment analysis	ノンコンパートメント解析
OMP	original manufacturing process	当初の製造方法
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死-1
PDCD1	human PD-1	ヒト PD-1
PD-L1	programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PD-L2	programmed cell death ligand 2	プログラム細胞死リガンド-2

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
PK	pharmacokinetics	薬物動態
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	－
$T_{1/2}$	elimination half life	消失半減期
V2	volume of distribution in peripheral compartment 2	末梢コンパートメント 2 の分布容積
V3	volume of distribution in peripheral compartment 3	末梢コンパートメント 3 の分布容積
Vc	volume of distribution in central compartment	中央コンパートメントの分布容積
Vss	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

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 背景及び概観

チスレリズマブは T 細胞表面受容体であるプログラム細胞死 1（PD-1）に結合するヒト化免疫グロブリン G（IgG）4（IgG4）変異体モノクローナル抗体であり，PD-1 とそのリガンドであるプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド 2（PD-L2）との相互作用を抑制し，PD-1 を介した阻害シグナル伝達を遮断する。チスレリズマブは，根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌（ESCC）患者の一次治療及び二次治療としての承認を目指している。

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（DS）及び製剤（DP）の処方及び組成の変更はなかった。DP の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。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ている（DS：CTD 3.2.S.2.6，DP：CTD 3.2.P.2.3）。さらに，がん患者を対象とした薬物動態（PK）試験において，[redacted] スケールの最終製造方法（FMP）（[redacted]-FMP）及び [redacted] スケールの FMP（[redacted]-FMP）の DS から製造した DP 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ている（2.2.1 項）。[redacted]-FMP の DS から製造した DP は市販予定製剤であり，ESCC 患者を対象とした，二次治療としての検証的試験である BGB-A317-302 試験（302 試験）及び一次治療としての検証的試験である BGB-A317-306 試験（306 試験）で使用された。

ヒト血清中チスレリズマブ濃度は酵素結合免疫測定法（ELISA）により測定した。分析法の概要を 1.3 項に示した。

本文書に記載したすべての試験は，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），医薬品の製造管理及び品質管理の基準（GMP），及び医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドライン並びに実施国の規制要件に準拠して実施した。

1.1 製剤開発の経緯

1.1.1 物理的化学的特性

DP は澄明からわずかに混濁，無色から微黄色の液体で，pH は 6.5 であり，生理学的に等張である。チスレリズマブの一般的な分子特性及び物理的化学的特性を Table 1-1 に示す。なお，分子特性及び物理的化学的特性の詳細は CTD 3.2.S.3.1 に記載する。

Table 1-1 チスレリズマブの分子特性及び物理的化学的特性

属性	説明
溶液の外観	澄明からわずかに混濁，無色から微黄色
溶解度	[redacted]°C～[redacted]°C 及び [redacted] で [redacted]
pI（アミノ酸配列に基づき算出）	[redacted]
pI 及び電荷変異体（イメージングキャピラリー等電点電気泳動）	主な電荷変異体の pI 測定値 =[redacted]

属性	説明
電気泳動パターン	還元 SDS-PAGE により，IgG の重鎖及び軽鎖に相当する 2 本の主要なバンドが認められる
分光学的性質	円偏光二色性スペクトルにより，IgG 分子に典型的なベータシート構造が認められる
280 nm における理論上のモル吸光係数	[redacted] $mL \times mg^{-1} \times cm^{-1}$

Source: モジュール 3, CTD 3.2.S.1.3-Table 1

pI：等電点，SDS-PAGE：ラウリル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動

1.1.2 処方開発

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 DS 及び DP の処方及び組成の変更はなかった。

種々の pH，成分，添加剤，及び界面活性剤からなる緩衝液をスクリーニングし，チスレリズマブの処方を開発した。処方は，撹拌試験，凍結融解試験，並びに[redacted]℃で[redacted]及び[redacted]℃で[redacted]の加速安定性試験により評価した。安定性を示す重要なパラメータである，色調，不溶性異物及び不溶性微粒子，濁度，タンパク凝集体，純度，及び機能的な生物学的活性は，生化学的方法，生物物理学的方法，及び細胞生物学的方法で評価した。最終処方の選択根拠は，製造工程，長期保存，輸送，取扱い，及び使用時において，製剤の安定性が良好であることとした。なお，詳細は CTD 3.2.P.2.2.1 に記載する。

1.1.3 製造工程開発及び分析同質性

製造工程の開発期間中に，DS の製造施設，製造スケール，及び製造方法に関する変更を行った。

当初の製造方法（OMP）に従い，まず[redacted]スケールで DS を製造し，その後[redacted]にスケールアップした（[redacted]-OMP）。OMP により，毒性試験用及び第 I 相臨床試験用の DS を製造した。

その後，[redacted]-OMP を[redacted]-FMP に改良した。さらに，検証的試験，製造販売承認申請，及び市販供給に向けた DS 需要の増加に対応するため，[redacted]-FMP を[redacted]-FMP にスケールアップした。

すべての DP ロットは同様の充填及び最終化工程により製造し，臨床試験用から市販用の DP 製造のための製造施設変更を行った。処方，表示量，及び充填容量はすべての DP で同一であった。[redacted]-FMP で製造した DS を用いた DP を，302 試験及び 306 試験に使用した。製造スケール及び製造施設，並びに同等性／同質性評価試験の分析評価の概要を Table 1-2 に示した。

製造工程等を変更する際には，各段階で一連の分析評価を実施した。チスレリズマブの製造工程の開発のための同等性／同質性評価試験は，ICH Q5E ガイドライン「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価」に基づき実施した。なお，詳細は CTD 3.2.S.2.6 に記載する。

Table 1-2 チスレリズマブの製造工程開発の概要

用途	第 I 相臨床試験 毒性試験 標準物質	第 I 相臨床試験	第 I 相～III 相臨床試験 標準物質	第 I 相～III 相臨床試験 BLA 及び市販用 標準物質
DS 製造所	[redacted] 及び [redacted]	[redacted]		[redacted]
製法	OMP		FMP	
DS のスケール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DP 製造所	[redacted]			[redacted]
DP の一次包装資材	当初の資材 （[redacted] 又は [redacted] 社製 20 mL バイアル，[redacted] 社製 stopper）			新たな資材 （[redacted] 社製 20 mL バイアル，[redacted] 社製 stopper）
同等性／同質性　分析評価試験	試験 I（DS）			
		試験 II（DS）		
			試験 III（DS）	
				試験 IV（DP）

Source: モジュール 3, CTD 3.2.S.2.6-Table 3, Table 9, CTD 3.2.P.2.3-Table 3

[redacted]: [redacted](China) Ltd.（中国），[redacted]: [redacted] (China) Ltd.（中国), [redacted]: [redacted], BLA：生物製剤の承認申請,

1.2 薬物動態特性

チスレリズマブの PK は，302 試験を含む 12 件の臨床試験の統合データ（PK，投与情報，人口統計学的特性，患者又は疾患特性）に基づく母集団 PK（popPK）解析により評価した[2.7.2-3.1 項]。さらに，日本人及び外国人で得られたチスレリズマブの PK データを用いて，チスレリズマブの PK に及ぼす民族の影響を評価した。306 試験から得られたデータは popPK モデルの構築には含めず，外部検証法による popPK モデルの妥当性評価に用いた。最終 popPK モデルは 306 試験の PK データ実測値を適切に記述できた。

チスレリズマブの PK 特性は，線形クリアランス（CL）を有する 3-コンパートメント popPK モデルで特徴付けられた。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。CL，中央コンパートメントの分布容積（Vc），末梢コンパートメント 2 及び 3 の分布容積（それぞれ，V2 及び V3）の推定値は，それぞれ 0.153 L/day，3.05 L，1.27 L，及び 2.10 L であり，個体間変動はそれぞれ 26.3%，16.7%，74.7%，及び 99.9%であった。定常状態における分布容積（Vss）は 6.42 L であり，モノクローナル抗体に典型的な低値であった。

チスレリズマブの定常状態における消失半減期（$T_{1/2}$）は約 23.8 日であり，ヒト血清中 IgG の $T_{1/2}$（Abbas and Lichtman 2003）及びその他の治療用 IgG モノクローナル抗体の $T_{1/2}$ と同程度であ

った。チスレリズマブは 3 週間に 1 回投与の 5 回目の反復投与（Day 85）までに定常状態に達すると予想された。

チスレリズマブを 200 mg の用量で 3 週間に 1 回投与したときの，定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCss），定常状態における最高血清中薬物濃度（$C_{max,ss}$），及び定常状態における最低血清中薬物濃度（$C_{min,ss}$）の幾何平均値（変動係数%）は，それぞれ 1283 µg·day/mL（28.7%），110 µg/mL（22.2%），及び 41.0 µg/mL（38.3%）であった（5.3.3.5-1-PopPK Report, BGB-A317-CP-008 Table 2）。

PopPK 解析において検討した共変量は，人口統計学的特性（年齢，性別，人種，及び体重），肝機能及び腎機能［推算糸球体濾過量（eGFR），ビリルビン，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）］，疾患関連指標［がん腫，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS），乳酸脱水素酵素（LDH），アルブミン（ALB），及び腫瘍サイズ（古典型ホジキンリンパ腫患者では直交する径の二方向積和）］，及び抗薬物抗体（ADA）であった。これらの共変量はチスレリズマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[2.7.2-3.1 項]。また，人種又は民族間での血清中チスレリズマブ濃度及び PK パラメータは同程度であり，チスレリズマブの PK に明らかな民族差はないと推察された[2.7.2-3.3 項]。

1.3 分析方法

血清中チスレリズマブ濃度，血清中抗チスレリズマブ抗体，及び中和抗体（NAb）の測定に関するバリデーション試験の一覧を Table 1-3 に示した。

1.3.1 血清中チスレリズマブ濃度

血清中チスレリズマブ濃度は ELISA により測定した（Table 1-3）。最初に，[redacted] 社（現在の [redacted] 社）で測定法が開発され，フルバリデーション試験（VAL136 試験）が実施された（Table 1-4）。その後，本測定法を [redacted] 社（現在の [redacted] 社）に移管しフルバリデーション試験（8354-363 試験）が実施された（Table 1-5）。[redacted] 社と [redacted] 社の間で本測定法のクロスバリデーションが確認された（5.3.1.4-5-8407-846 試験）。これらは間接的 ELISA を用いた定量方法であり，以下に要約する。チスレリズマブの抗原であるヒト PD-1（PDCD1）を 96-well immunoplate に固定する。Minimum required dilution（MRD）である 200 倍に希釈した検量線試料，quality control（QC）試料，及び検体を 96-well immunoplate に添加し，チスレリズマブと PDCD1 を結合させる。結合していないチスレリズマブは洗浄により除去する。二次抗体である西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識ヤギ抗ヒト IgG を 96-well immunoplate に添加する。2 回の洗浄後，発色基質であるテトラメチルベンジジンを添加し，HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG-チスレリズマブ複合体を検出する。

検量線は 5-パラメータロジスティック回帰モデルを用いて作成し，血清中チスレリズマブ濃度を算出した。定量範囲は，VAL136 試験では 400～40000 ng/mL（アンカーポイントは 78.2，156.2，及び 80000 ng/mL），8354-363 試験では 400～40000 ng/mL（アンカーポイントは 100，200，及び 80000 ng/mL）であった。

1.3.2 血清中抗チスレリズマブ抗体

臨床試験における血清中抗チスレリズマブ抗体を測定するため，[redacted] 社において Meso Scale Discovery（MSD）技術を用いた ADA 分析法が開発され，フルバリデーション試験（8354-373 試験）が実施された。なお，抗チスレリズマブ抗体は電気化学発光（ECL）法により検出した（Table 1-3）。本法は，（1）検体が陽性か陰性かを特定するスクリーニングアッセイ，（2）スクリーニングアッセイで陽性となった検体の特異性を評価する確認アッセイ，及び（3）陽性が確認された検体の相対的な抗体レベルを推定する抗体価アッセイの三つの階層から構成される。検体を MRD である 10 倍希釈後に酸性化し，ビオチン及び Sulfo-Tag 標識化チスレリズマブを含有する結合アッセイ溶液に加える。結合反応の終了時に Tris 緩衝液で中和した後，標識化薬物-ADA 複合体をストレプトアビジンプレートに加えて捕捉する。プレートを洗浄し非特異的結合複合体を除去する。プレートの各ウェルに測定用緩衝液を加え，発光強度を MSD SECTOR™ Imager 6000 又は QuickPlex 120 で読み取る。陽性対照 ADA と比較した分析感度は 21.7 ng/mL であった。100 ng/mL の陽性対照 ADA が存在するときの薬物耐性は 200 µg/mL であった。

血清中のチスレリズマブに対する NAb は MSD 技術を用いた競合的リガンド結合 ECL 法により測定した（Table 1-3）。[redacted] 社で開発した方法でフルバリデーション試験（8369-215 試験）を実施した。NAb は，標的である PD-1 に対する標識チスレリズマブの結合阻害に基づき検出した。検体は酸性化後，アフィニティキャプチャ溶出法で処理した。陰性対照と比べシグナル反応が 86.3%（閾値）低下した検体を NAb 陽性検体と定義した。MRD である 10 倍に希釈したとき，NAb の分析感度は 173 ng/mL であった。1000 ng/mL の陽性対照 NAb が血清中に存在するときの薬物耐性は 100 µg/mL であった。

1.3.3 臨床試験における血清中チスレリズマブ濃度測定法の性能評価

血清中チスレリズマブ濃度測定法のバリデーション試験は，いずれも米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス「Bioanalytical Method Validation」（FDA 2001）を遵守し，バリデーション試験実施施設の標準操作手順書に基づき実施した。臨床試験を通して，これらの分析法を用いて検体中の血清中チスレリズマブ濃度を測定した（Table 1-4 及び Table 1-5）。検体分析期間を通して，incurred sample reanalysis（ISR）により各分析で 1 回以上の再現性を確認した。これらの結果から，分析法の感度，選択性，真度，精度，及び再現性が確認された。

Table 1-3　血清中チスレリズマブ濃度分析法（ELISA），血清中 ADA 分析法（ECL 法），及び血清中 NAb 分析法（ECL 法）のバリデーション試験一覧

報告書番号	分析対象	実施施設	試験番号	LLOQ（ng/mL）又は感度	定量範囲 (ng/mL)	分析間真度（%）	分析間精度（%CV）	薬物耐性	安定性
VAL136 VAL136-01	チスレリズマブ	[redacted] オーストラリア	BGB-A317-001	400	400～40000	−14.4%～3.0%	6.5%～16.7%	該当なし	−20°C で 179 日間 −80°C で 806 日間
8354-363 8354-363-addendum 01	チスレリズマブ	[redacted] 上海 中国	BGB-A317-102; BGB-A317-203; BGB-A317-204; BGB-A317-205; BGB-A317-206; BGB-A317-208; BGB-A317-209; BGB-A317-302; BGB-A317-303; BGB-A317-304; BGB-A317-307; BGB-A317-306	400	400～40000	−2.3%～18.0%	2.9%～12.8%	該当なし	−15ºC～−30ºC で 32 日間 [a] −60ºC～−80ºC で 404 日間 [a]

報告書番号	分析対象	実施施設	試験番号	LLOQ（ng/mL）又は感度	定量範囲 (ng/mL)	分析間真度（%）	分析間精度（%CV）	薬物耐性	安定性
8354-373 8354-373-01	ADA	[redacted] ([redacted]) 上海 中国	BGB-A317-001; BGB-A317-102; BGB-A317-203; BGB-A317-204; BGB-A317-205; BGB-A317-206; BGB-A317-208; BGB-A317-209; BGB-A317-302; BGB-A317-303; BGB-A317-304; BGB-A317-307; BGB-A317-306	21.7	該当なし	該当なし	スクリーニングアッセイ： LPC で 9.3%（27.0 ng/mL） HPC で 21.8%（10000 ng/mL） 確認アッセイ： LPC で 19.7%（27.0 ng/mL） HPC で 0.3%（10000 ng/mL）	27.0 ng/mL ADA 存在下で 20.0 µg/mL 100 ng/mL ADA 存在下で 200 µg/mL	−15ºC～−30ºC で 184 日間 −60ºC～−80ºC で 1100 日間
8369-215 8369-215 addendum 01 8369-215 addendum 02	NAb	[redacted] ([redacted]) 上海 中国	BGB-A317-001; BGB-A317-102; BGB-A317-203; BGB-A317-204; BGB-A317-205; BGB-A317-206; BGB-A317-208; BGB-A317-209; BGB-A317-302; BGB-A317-303; BGB-A317-304; BGB-A317-307; BGB-A317-306	173	該当なし	該当なし	LPC で 6.8%（214 ng/mL） HPC で 21.1%（1000 ng/mL）	500 ng/mL NAb 存在下で 10.0 µg/mL 1000 ng/mL NAb 存在下で 100 µg/mL 2500～5000 ng/mL NAb 存在下で 250 µg/mL	−15ºC～−30ºC で 190 日間 −60ºC～−80ºC で 1121 日間

Source: 5.3.1.4-1-VAL136 試験，5.3.1.4-2-8354-363 試験，5.3.1.4-3-8354-373 試験，5.3.1.4-4-8369-215 試験

ADA：抗薬物抗体，CV：変動係数，ECL：電気化学発光，ELISA：酵素結合免疫測定法，HPC：高値陽性対照，LLOQ：定量下限，LPC：低値陽性対照，NAb：中和抗体

[a] 長期安定性は，[redacted] 社で最初に開発されフルバリデートされた実験室分析法（VAL136）で担保した。

Table 1-4 [redacted]社でバリデートされたヒト血清中チスレリズマブ（BGB-A317）濃度測定法の性能

バリデーション報告書名	Validation of an ELISA Method for the Measurement of BGB-A317 in Human Serum (Report VAL136, Report VAL136-01)		
分析法概略	本アッセイ法では間接的な ELISA を採用している。96-well immunoplate にチスレリズマブの抗原である PDCD1 をコーティングし，非特異的蛋白質結合を防止する緩衝液で遮断する。検量線用試料，QC 試料，及び臨床検体をピペットでウェルに移す。チスレリズマブは 96-well immunoplate に固相化した PDCD1 に結合する。結合していない基質を洗浄後，二次抗体である HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG（Fc 領域特異的）をウェルに添加する。2 回目の洗浄後，HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG-チスレリズマブ複合体を，発色基質であるテトラメチルベンジジンから触媒作用を介して生じた発色により分光光度計で定量する。		
検量線試料	ヒト血清中チスレリズマブ： 78.125，156.250，312.500，625，1250，2500，5000，10000，20000，40000，及び 80000 ng/mL		
定量範囲	400～40000 ng/mL		
QC 濃度	400，1200，8000，32000，及び 40000 ng/mL		
MRD	1：200		
試薬の入手先及びロット	PD-1/His：供給者：BeiGene (Beijing) Co., Ltd，ロット番号：[redacted] ペルオキシダーゼ結合ヤギ抗ヒト IgG Fc：供給者：[redacted]，ロット番号：[redacted]		
回帰モデル及び重み付け	5 PL，重み付けなし		
バリデーション項目	バリデーション結果の要約		引用箇所
検量線性能	LLOQ から ULOQ までの検量線濃度数	8	Report VAL136-Table 3
	LLOQ から ULOQ までの真度（%）の範囲	−5.6%～6.8%	Report VAL136-Table 3
	LLOQ から ULOQ までの精度（%CV）の範囲	≤ 11.5%	Report VAL136-Table 3
QC 性能	QC 試料の真度（%）の範囲 400 ng/mL（LLOQ） 1200 ng/mL（QCL） 8000 ng/mL（QCM） 32000 ng/mL（QCH） 40000 ng/mL（ULOQ）	−14.4%～3.0%	Report VAL136-Table 5
	QC 試料の精度（%CV）の範囲 400 ng/mL（LLOQ） 1200 ng/mL（QCL） 8000 ng/mL（QCM） 32000 ng/mL（QCH） 40000 ng/mL（ULOQ）	≤ 16.7%	Report VAL136-Table 5

	QC 試料のトータルエラー 400 ng/mL（LLOQ） 1200 ng/mL（QCL） 8000 ng/mL（QCM） 32000 ng/mL（QCH） 40000 ng/mL（ULOQ）	≤23.6%	Report VAL136-Table 5
選択性及びマトリクス効果	10 例のヒト血清を非添加（ブランク）並びに QCH 及び QCL に添加して検討した。QCH では 10 試料中 2 試料で真度が−20%を下回り，その他の 8 試料では真度が−16.8%～10.3%の範囲にあった。QCL では 10 試料中 1 試料で真度が 20%を超え，その他の 9 試料では真度が−17.0%～9.0%の範囲にあった。非添加の 10 試料中 9 試料は BLQ であった。 正常なマトリクスにおいて，マトリクスの顕著な影響はないことが示された。		Report VAL136-Table 8
干渉及び特異性	該当なし		該当なし
溶血の影響	該当なし		該当なし
脂質の影響	該当なし		該当なし
希釈直線性及びフック効果	2000000 ng/mL の 4050 倍希釈でフック効果は認められなかった。真度：−16.4%～−1.1%		Report VAL136-Table 6
ベンチトップ安定性	室温で 19 時間 15 分間安定		Report VAL136-Table 9
凍結融解安定性	−80°C で 4 回まで安定		Report VAL136-Table 11
長期安定性	−20°C で 179 日間安定 −80°C で 806 日間安定		Report STAB054 (attachment of Report VAL136-Table 5)
平行性	3 例の被験者から採取した実試料を，そのまま及び段階希釈して分析した。真度は，第一の被験者の試料では−9.0%～9.6%，第二の被験者の試料では−11.4%～−0.3%，第三の被験者の試料では−14.6%～12.1%であった。これらの試料は平行性の許容基準を満たしていた。		Report VAL136-Table 7
キャリーオーバー	該当なし		該当なし
BGB-A317-001 試験の分析性能 Interim Immunoassay Bioanalytical Phase PK Report for BGB-A317_study_001 (Report DBK)			
アッセイ合格率	183/207 枚（88.4%）のプレートが合格		Report DBK-Table 1
検量線性能	真度の範囲：−2.3%～7.3% 精度の範囲：≤18.4%CV		Report DBK-Table 3
QC 性能	真度の範囲：−5.2%～ −0.3% 精度の範囲：≤15.3%CV トータルエラー：≤18.2%		Report DBK-Table 4
再現性（ISR）	パート 1A：試験試料の 7.8%で実試料の再分析を実施した結果，86.9%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。 パート 1B：試験試料の 7.2%で実試料の再分析を実施した結果，93.0%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。		Report DBK-Table 6 and Table 7

試験試料の分析／安定性	39 個の試験試料は，安定性が確認されている期間（規定温度−80°C で 806 日間）外である試料採取から 811～1127 日間経過後に分析されていた。これらの結果に印を付け，コメント欄に示した。

Source: 5.3.1.4-1-VAL136 試験，5.3.3.2-1-001 試験

BLQ：定量下限未満，%CV：変動係数パーセント， ISR：incurred sample reanalysis，LLOQ：定量下限，MRD：minimum required dilution， PL：parameter logistic，QC：quality control，QCH：高濃度 QC 試料，QCL：低濃度 QC 試料，QCM：中濃度 QC 試料，ULOQ：定量上限

Table 1-5 [redacted] 社でバリデートされたヒト血清中チスレリズマブ（BGB-A317）濃度測定法の性能

バリデーション報告書名	Validation of a Method for the determination of BGB-A317 in Human Serum using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) (Report 8354-363, Report 8354-363-addendum 01)		
分析法概略	本アッセイ法では間接的な ELISA を採用している。96-well immunoplate にチスレリズマブの抗原である PDCD1 をコーティングし，非特異的蛋白質結合を防止する緩衝液で遮断する。検量線用試料，QC 試料，及び臨床検体をピペットでウェルに移す。チスレリズマブは 96-well immunoplate に固相化した PDCD1 に結合する。結合していない基質を洗浄後，二次抗体である HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG（Fc 領域特異的）をウェルに添加する。2 回目の洗浄後，HRP 標識ヤギ抗ヒト IgG-チスレリズマブ複合体を，発色基質であるテトラメチルベンジジンから触媒作用を介して生じた発色により分光光度計で定量する。		
検量線試料	ヒト血清中チスレリズマブ： 100，200，400，625，1250，2500，5000，10000，20000，40000，及び 80000 ng/mL		
定量範囲	400～40000 ng/mL		
QC 濃度	400，1200，8000，32000，及び 40000 ng/mL		
MRD	1：200		
試薬の入手先及びロット	PD-1/His：供給者：BeiGene (Beijing) Co., Ltd，ロット番号：[redacted] ペルオキシダーゼ結合ヤギ抗ヒト IgG Fc：供給者：[redacted]，ロット番号：[redacted]		
回帰モデル及び重み付け	5 PL（Marquardt）；$1/Y^2$		
バリデーション項目	バリデーション結果の要約		引用箇所
検量線性能	LLOQ から ULOQ までの検量線濃度数	8	Report 8354-363-Table 1
	LLOQ から ULOQ までの真度（%）の範囲	−1.3%～3.0%	Report 8354-363-Table 1
	LLOQ から ULOQ までの精度（%CV）の範囲	≤ 8.0%	Report 8354-363-Table 1
QC 性能	QC 試料の真度（%）の範囲 400 ng/mL（LLOQ） 1200 ng/mL（QCL） 8000 ng/mL（QCM） 32000 ng/mL（QCH） 40000 ng/mL（ULOQ）	−2.3%～18.0%	Report 8354-363-Table 3-2

	QC 試料の精度（%CV）の範囲 400 ng/mL（LLOQ） 1200 ng/mL（QCL） 8000 ng/mL（QCM） 32000 ng/mL（QCH） 40000 ng/mL（ULOQ）	≤ 12.8%	Report 8354-363-Table 3-2
	QC 試料のトータルエラー 400 ng/mL（LLOQ） 1200 ng/mL（QCL） 8000 ng/mL（QCM） 32000 ng/mL（QCH） 40000 ng/mL（ULOQ）	≤ 22.4%	Report 8354-363-Table 3-2
選択性及びマトリクス効果	10 例のヒト血清を非添加（ブランク）並びに LLOQ 及び ULOQ に添加して検討した。ULOQ では真度は −17.5%～19.8%の範囲にあった。LLOQ では 10 試料中 1 試料で真度が 25%を超え，その他の 9 試料では真度が 4.8%～22.3%の範囲にあった。 正常なマトリクスにおいて，マトリクスの顕著な影響はないことが示された。		Report 8354-363-Table 5-1
干渉及び特異性	400 µg/mL までの BGB-A425 存在下で，BGB-A317 の検出への干渉は認められなかった。 1000 µg/mL までの BGB-A333 存在下で，BGB-A317 の検出への干渉は認められなかった。 1000 µg/mL までの BGB-A1217 存在下で，BGB-A317 の検出への干渉は認められなかった。 1000 µg/mL までの ZW25 存在下で，BGB-A317 の検出への干渉は認められなかった。 500 µg/mL までの BGB-A445 存在下で，BGB-A317 の検出への干渉は認められなかった。		Report 8354-363 Addendum 01-Table 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, and 6-5
溶血の影響	プールしたマトリクスを非添加（ブランク）並びに LLOQ 及び ULOQ に添加して測定を行った（n = 5）。 真度：−19.8%～14.5%		Report 8354-363-Table 5-2
脂質の影響	プールしたマトリクスを非添加（ブランク）並びに LLOQ 及び ULOQ に添加して測定を行った（n = 5）。 真度：3.5%～17.8%		Report 8354-363-Table 5-3
希釈直線性及びフック効果	400,000 ng/mL の 2000 倍希釈でフック効果は認められなかった。 真度：−9.0%～13.8%		Report 8354-363-Table 6
ベンチトップ安定性	室温で 72 時間安定		Report 8354-363 Addendum 01-Table 4
凍結融解安定性	−60°C～−80°C で 6 回まで安定		Report 8354-363-Table 7
長期安定性	−15°C～−30°C で 32 日間安定 −60°C～−80°C で 404 日間安定		Report 8354-363-Table 10-1; Report 8354-363 Addendum 01-Table 5
平行性	該当なし		該当なし
キャリーオーバー	該当なし		該当なし

BGB-A317-102 試験の分析性能 Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA in Human Serum Samples from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-102 (Report 8354-374)		
アッセイ合格率	116/121 枚（95.9%）のプレートが合格	Report 8354-374-Table 1
検量線性能	真度の範囲：−0.9%～3.2% 精度の範囲：≤ 7.1%CV	Report 8354-374-Table 2
QC 性能	真度の範囲：−2.3%～0.5% 精度の範囲：≤ 17.1%CV トータルエラー：該当なし	Report 8354-374-Table 5
再現性（ISR）	試験試料の 7.0%で実試料の再分析を実施した結果，97.5%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。	Report 8354-374-Table 9
試験試料の分析／安定性	試験試料の最長保存期間（試料採取から分析まで）は 560 日間である。−80°C で 806 日間のマトリクス安定性が [redacted] 社で確認されている（報告書番号：VAL136）。すべての試験試料は，上記で安定性が確認されている保管期間内，並びにベンチトップ安定性及び凍結融解安定性が確認されている期間内に分析した。	
BGB-A317-203 試験の分析性能 Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA in Human Serum Samples from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-203 (Report 8360-981)		
アッセイ合格率	22/23 枚（95.7%）のプレートが合格	Report 8360-981-Table 1
検量線性能	真度の範囲：−2.0%～4.1% 精度の範囲：≤ 6.4%CV	Report 8360-981-Table 2
QC 性能	真度の範囲：−2.1%～−1.4% 精度の範囲：≤ 16.0%CV トータルエラー：該当なし	Report 8360-981-Table 4
再現性（ISR）	試験試料の 9.3%で実試料の再分析を実施した結果，100%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。	Report 8360-981-Table 7
試験試料の分析／安定性	試験試料の最長保存期間（試料採取から分析まで）は 224 日間である。−80°C で 806 日間のマトリクス安定性が [redacted] 社で確認されている（報告書番号：VAL136）。すべての試験試料は，上記で安定性が確認されている保管期間内，並びにベンチトップ安定性及び凍結融解安定性が確認されている期間内に分析した。	
BGB-A317-204 試験の分析性能 Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA in Human Serum Samples from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-204 (Report 8360-978)		
アッセイ合格率	27/28 枚（96.4%）のプレートが合格	Report 8360-978-Table 1
検量線性能	真度の範囲：−1.4%～4.1% 精度の範囲：≤ 6.5%CV	Report 8360-978-Table 2
QC 性能	真度の範囲：−3.0%～5.0% 精度の範囲：≤ 17.0%CV トータルエラー：該当なし	Report 8360-978-Table 4
再現性（ISR）	試験試料の 10.3%で実試料の再分析を実施した結果，98.2%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。	Report 8360-978-Table 7

試験試料の分析／安定性	試験試料の最長保存期間（試料採取から分析まで）は 498 日間である。−80°C で 806 日間のマトリクス安定性が [redacted] 社で確認されている（報告書番号：VAL136）。すべての試験試料は，上記で安定性が確認されている保管期間内，並びにベンチトップ安定性及び凍結融解安定性が確認されている期間内に分析した。	
BGB-A317-208 試験の分析性能 Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA in Human Serum Samples from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-208 (Report 8383-570)		
アッセイ合格率	52/59 枚（88.1%）のプレートが合格	Report 8383-570-Table 1
検量線性能	真度の範囲：−1.8%～4.1% 精度の範囲：≤ 3.7%CV	Report 8383-570-Table 2
QC 性能	真度の範囲：−0.1%～3.2% 精度の範囲：≤ 18.1%CV トータルエラー：該当なし	Report 8383-570-Table 4-1
再現性（ISR）	試験試料の 8.9%で実試料の再分析を実施した結果，100.0%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。	Report 8383-570-Table 7
試験試料の分析／安定性	試験試料の最長保存期間（試料採取から分析まで）は 483 日間である。−80°C で 806 日間のマトリクス安定性が [redacted] 社で確認されている（報告書番号：VAL136）。すべての試験試料は，上記で安定性が確認されている保管期間内，並びにベンチトップ安定性及び凍結融解安定性が確認されている期間内に分析した。	
BGB-A317-302 試験の分析性能 Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA, anti-BGB-A317 antibodies (ADA) and anti-BGB-A317 neutralizing antibody (NAb) in Human Serum Samples using ECL from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-302 (Report 8375-776)		
アッセイ合格率	51/57 枚（89.5%）のプレートが合格	Report 8375-776-Table 1
検量線性能	真度の範囲：−1.8%～6.1% 精度の範囲：≤ 4.3%	Report 8375-776-Table 2
QC 性能	真度の範囲：−1.0%～2.1% 精度の範囲：≤ 16.5% トータルエラー：該当なし	Report 8375-776-Table 6
再現性（ISR）	試験試料の 8.9%で実試料の再分析を実施した結果，98.2%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。	Report 8375-776-Table 10
試験試料の分析／安定性	試験試料の最長保存期間（試料採取から分析まで）は 778 日間である。−80°C で 806 日間のマトリクス安定性が [redacted] 社で確認されている（報告書番号：VAL136）。すべての試験試料は，上記で安定性が確認されている保管期間内，並びにベンチトップ安定性及び凍結融解安定性が確認されている期間内に分析した。	
BGB-A317-303 試験の分析性能 Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA, anti-BGB-A317 antibodies (ADA) and BGB-A317 neutralizing antibody (NAb) in Human Serum Samples using ECL from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-303 (Report 8405-675)		
アッセイ合格率	110/117 枚（94.0%）のプレートが合格	Report 8405-675-Table 1
検量線性能	真度の範囲：−0.8%～3.6% 精度の範囲：≤ 4.7%	Report 8405-675-Table 2

QC 性能	真度の範囲：−1.0%～3.0% 精度の範囲：≤ 17.3% トータルエラー：該当なし	Report 8405-675-Table 6
再現性（ISR）	試験試料の 6.9%で実試料の再分析を実施した結果，97.4%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。	Report 8405-675-Table 10
試験試料の分析／安定性	1 試料が，安定性が確認されている期間（規定温度−80°C で 806 日間，[redacted] 社でバリデーション試験を実施，報告書番号：VAL136）外である試料採取から 817 日間経過後に分析されていた。結果に印を付け，コメント欄に示した。	
BGB-A317-306 試験の分析性能 Determination the Concentration of BGB-A317 in Human Serum Samples using ELISA, anti-BGB-A317 antibodies (ADA) and BGB-A317 neutralizing antibody (NAb) in Human Serum Samples using ECL from Clinical Study Protocol Number BGB-A317-306 (Report 8390-844)		
アッセイ合格率	73/74 枚（98.6%）のプレートが合格	Report 8390-844-Table 1
検量線性能	真度の範囲：−1.2%～5.8% 精度の範囲：≤ 5.4%	Report 8390-844-Table 2
QC 性能	真度の範囲：−0.2%～2.4% 精度の範囲：≤ 15.0% トータルエラー：≤ 17.4%	Report 8390-844-Table 4
再現性（ISR）	試験試料の 8.4%で実試料の再分析を実施した結果，87.0%の試験試料で事前に規定した基準を満たした。	Report 8390-844-Table 9
試験試料の分析／安定性	試験試料の最長保存期間（試料採取から分析まで）は 805 日間である。−80°C で 806 日間のマトリクス安定性が [redacted] 社で確認されている（報告書番号：VAL136）。すべての試験試料は，上記で安定性が確認されている保管期間内，並びにベンチトップ安定性及び凍結融解安定性が確認されている期間内に分析した。	

Source: 5.3.1.4-2-8354-363 試験，5.3.3.2-2-102 試験，5.3.5.4-1-203 試験，5.3.5.4-2-204 試験，5.3.5.4-3-208 試験，5.3.5.1-1-302 試験，5.3.5.4-4-303 試験，5.3.5.1-2-306 試験

%CV：変動係数パーセント，ECL：電気化学発光， ISR：incurred sample reanalysis，LLOQ：定量下限，MRD：minimum required dilution， PL：parameter logistic，QC：quality control，QCH：高濃度 QC 試料，QCL：低濃度 QC 試料，QCM：中濃度 QC 試料，ULOQ：定量上限

2 個々の試験結果の要約

2.1 分析学的同等性／同質性

開発期間を通して製造工程等の最適化を行い，段階的に分析学的同等性／同質性を評価した（Table 1-2）。その結果，製造工程及び製造スケールを変更した際の分析学的同等性／同質性が検証された。なお，同等性／同質性評価試験の詳細は，CTD 3.2.S.2.6 に記載する。

2.2 PK 類似性

2.2.1 異なる製造スケールで製造された DS 由来 DP の PK 類似性

分析学的同等性／同質性評価に加え，BGB-A317-102 試験（102 試験）の PK Substudy により，異なる製造スケールで製造された DS 由来のチスレリズマブ製剤間（それぞれ[redacted]-FMP DP 及び[redacted]-FMP DP）の PK 類似性及び安全性を評価した。

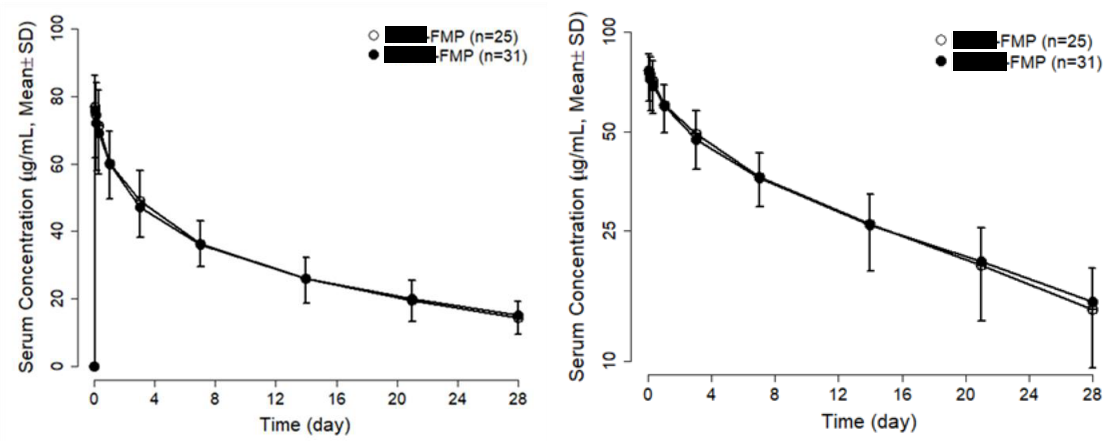
PK Substudy は，中国人の進行性固形がん患者を対象として実施した。計 57 例の被験者にチスレリズマブ 200 mg を初回投与は 4 週間に 1 回，以降 3 週間に 1 回，計 5 回点滴静脈内投与した。このうち，26 例に[redacted]-FMP DP を，31 例に[redacted]-FMP DP を投与した。最高血清中薬物濃度（C_{max}）及び血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）等の PK パラメータは，WinNonlin を用いたノンコンパートメント解析（NCA）により算出した。

チスレリズマブを初回投与したときの血清中チスレリズマブ濃度推移を Figure 2-1 に示した。また，PK パラメータ［幾何平均比（GMR：[redacted]-FMP/[redacted]-FMP）及び 90%信頼区間（CI）］を Table 2-1 に示した。二つの製造工程から得られた DP の C_{max}，血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～28 日間）（$AUC_{0\text{-}28d}$），及び血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）（$AUC_{0\text{-}inf}$）の GMR の 90%CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあり，2 種の DP 間の PK 類似性が確認された。

チスレリズマブを 5 回投与したときの血清中チスレリズマブ濃度推移を Figure 2-2 に示した。なお，採血時点数は初回投与に比べ少なかった。また，PK パラメータ（GMR 及び 90%CI）を Table 2-2 に示した。C_{max}，トラフ時の血清中薬物濃度（C_{trough}），血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～14 日間）（$AUC_{0\text{-}14d}$），及び血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～21 日間）（$AUC_{0\text{-}21d}$）の GMR は 1.2 以下であったが，$AUC_{0\text{-}21d}$ 及び C_{trough} の GMR の 90%CI 上限は 0.80～1.25 の範囲をわずかに外れた。5 回投与された被験者数が 12 又は 13 例と限られていたことから統計学的検出力が十分でなく，また，5 回までの投与サイクルを通して投与時刻にばらつきがあった。これらの要因を考慮すると，5 回投与後の PK 結果からも[redacted]-FMP DP と[redacted]-FMP DP の PK 類似性が支持されると考えられた。[redacted]-FMP で製造した DS 由来の DP は，検証的試験である 302 試験及び 306 試験で安全性及び有効性の評価に使用された。

Figure 2-1　中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

普通目盛　　片対数目盛



Source: 5.3.3.2-2-PK Comparability Analysis Report for A317-Figure 1

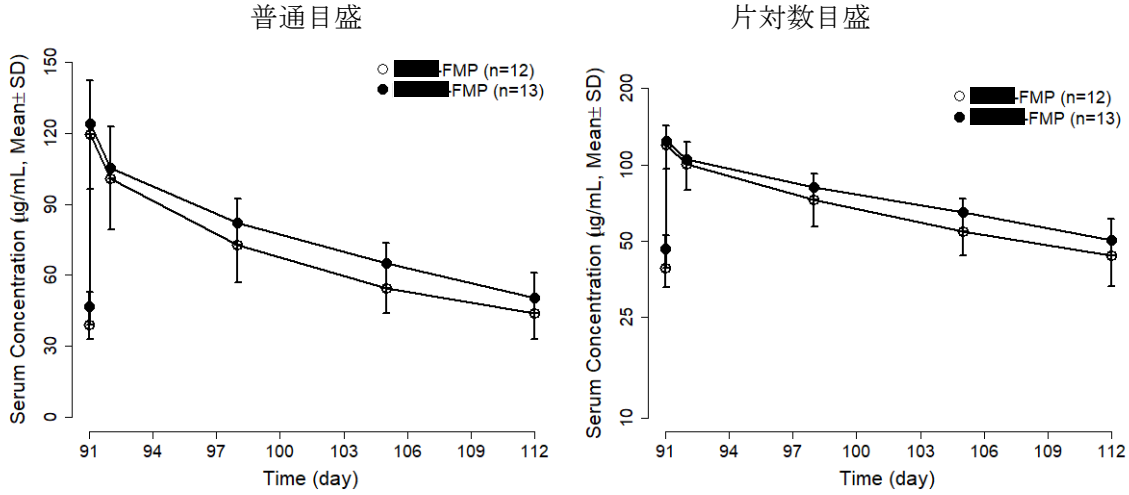
FMP：最終製造方法，n：被験者数，SD：標準偏差

[redacted]-FMP 群の被験者 1 例（[redacted]）は，測定可能な投与前濃度が認められたため要約から除外した。

定量下限 = 0.4 µg/mL

Figure 2-2　中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブを 5 回反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

普通目盛　　片対数目盛



Source: 5.3.3.2-2-PK Comparability Analysis Report for A317-Figure 2

FMP：最終製造方法，n：被験者数，SD：標準偏差

[redacted]-FMP 群の被験者 1 例（[redacted]）は，初回投与時に測定可能な投与前濃度が認められたため要約から除外した。

定量下限 = 0.4 µg/mL

Table 2-1　　中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を単回静脈内投与したときの PK パラメータ

PK Parameters [a]	[redacted]-FMP			[redacted]-FMP			[redacted]-FMP/[redacted]-FMP	
	n	GM	95%CI	n	GM	95%CI	GMR	90%CI
$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·day/mL)	25	546.1	(510.1, 584.5)	31	538.7	(505.1, 574.6)	0.987	(0.914, 1.06)
$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg·day/mL)	25	699.1	(648.2, 753.9)	31	691.4	(643.6, 742.9)	0.989	(0.909, 1.08)
$AUC_{0\text{-}28d}$ (μg·day/mL)	25	810.2	(746.0, 879.9)	31	801.7	(740.8, 867.5)	0.989	(0.902, 1.09)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·day/mL)	25	1113.9	(997.6, 1244)	31	1108	(985.2, 1246)	0.995	(0.872, 1.13)
C_{max} (μg/mL)	25	77.3	(73.6, 81.2)	31	75.7	(70.7, 81.0)	0.979	(0.914, 1.05)

Source: 5.3.3.2-2-PK Comparability Analysis Report for A317-Table 3

GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，n：被験者数

[a] 逆変換した GM 及び CI は，自然対数変換した値及び t-分布に基づいて得られた CI を用いて計算した。

Table 2-2 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を 5 回反復静脈内投与したときの PK パラメータ

PK Parameters [a]	[redacted]-FMP			[redacted]-FMP			[redacted]-FMP/[redacted]-FMP	
	n	GM	95%CI	n	GM	95%CI	GMR	90%CI
$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·day/mL)	12	1034	(882, 1213)	13	1138	(966.3, 1340)	1.10	(0.920, 1.32)
$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg·day/mL)	12	1347	(1128, 1609)	13	1519	(1278, 1805)	1.13	(0.929, 1.37)
C_{max} (μg/mL)	12	117	(103, 134)	13	121	(107, 137)	1.03	(0.896, 1.19)
C_{trough} (μg/mL)	12	40.8	(31.1, 53.7)	13	47.7	(38.7, 58.9)	1.17	(0.8944, 1.53)

Source: 5.3.3.2-2-PK Comparability Analysis Report for A317-Table 4

GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，n：被験者数

[a] 逆変換した GM 及び CI は，自然対数変換した値及び t-分布に基づいて得られた CI を用いて計算した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

分析学的試験及び生物学的活性試験，並びに臨床での PK 試験を組み合わせ，チスレリズマブの同等性／同質性を評価した。これらの総合的な同等性／同質性評価により，製造工程を [redacted]-FMP から [redacted]-FMP にスケールアップした前後の DS を用いた DP の類似性が高いことが示された。

3.1 分析学的同等性／同質性

ICH Q5E の原則に従い，開発期間を通じて分析学的同等性／同質性を検証した。開発期間中の変更ごとに，以下に示した評価を実施した。

- 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 DS 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た場合にも，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。[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。なお，詳細は CTD 3.2.S.2.6 に記載する。

3.2 PK 類似性

中国人の進行性固形がん患者を対象として実施した臨床試験により，[redacted]-FMP 由来及び [redacted]-FMP 由来の DS から製造された DP 間の PK を比較した。その結果，これらの DP を 200 mg 単回静脈内投与したときの C_{max} 及び AUC の GMR の 90%CI は，いずれも生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲内であった（2.2.1 項）。本試験により，臨床試験で用いた工程変更前後の DP の PK は類似していると考えられた。

3.3 総合的な結論

臨床開発期間を通して DS 及び DP の処方及び組成の変更はなかった。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製剤は分析学的に同等／同質であり，CBA により薬理学的機能も同等／同質であることが示された。したがって，製剤開発中に異なる工程及びスケールで製造されたチスレリズマブ製剤間の臨床での薬理学的機能は同様であることが予想される。また，がん患者を対象とした 102 試験の結果から，これらチスレリズマブ製剤間の PK は類似していると考えられた。[redacted]-FMP で製造した DS 由来の DP は市販予定製剤であり，検証的試験である 302 試験及び 306 試験で安全性及び有効性の評価に使用された。

テビムブラ点滴静注 100 mg

2.7.2　臨床薬理の概要
（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 6
用語の定義一覧 8
1 背景及び概観 9
1.1 背景 9
1.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 9
1.3 臨床薬理試験の概観 9
1.3.1 臨床試験 9
1.3.2 PK 解析 10
1.3.3 ER 解析 10
1.3.4 PK に及ぼす民族の影響 11
1.3.5 免疫原性 11
1.3.6 推奨用法用量の設定根拠 12
2 個々の試験結果の要約 13
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 13
2.2 臨床試験の一覧 13
2.3 個々の試験の要約 17
2.3.1 001 試験（BGB-A317-001 試験） 17
2.3.2 102 試験（BGB-A317-102 試験） 22
2.3.3 203 試験（BGB-A317-203 試験） 26
2.3.4 204 試験（BGB-A317-204 試験） 27
2.3.5 208 試験（BGB-A317-208 試験） 28
2.3.6 302 試験（BGB-A317-302 試験） 29
2.3.7 302 試験日本 Substudy（BGB-A317-302 substudy） 30
2.3.8 303 試験（BGB-A317-303 試験） 32
2.3.9 306 試験（BGB-A317-306 試験） 33
3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
3.1 PopPK 解析による評価 34
3.1.1 PopPK 解析 34
3.1.2 チスレリズマブの PK に及ぼす内因性要因 37
3.1.3 チスレリズマブの PK に及ぼす外因性要因 42
3.1.4 306 試験のデータを用いた popPK モデルの外部検証 42
3.1.5 結論 43
3.2 曝露-反応関係 44
3.2.1 有効性に関する曝露-反応関係 44
3.2.2 安全性に関する曝露-反応関係 56

3.2.3 結論 63
3.3 PK に及ぼす民族の影響 64
3.3.1 001 試験／102 試験及び 302 試験日本 Substudy における PK パラメータの比較 64
3.3.2 日本人及び外国人における濃度比較 66
3.3.3 PopPK 解析による日本人及び外国人の PK 比較 68
3.3.4 結論 75
4 特別な試験 76
4.1 免疫原性の概要 76
4.1.1 ADA の発現率 76
4.1.2 PK に及ぼす ADA の影響 76
4.1.3 有効性に及ぼす ADA の影響 77
4.1.4 安全性に及ぼす ADA の影響 77
4.1.5 中和抗体 78
4.1.6 306 試験における ADA の評価 78
4.1.7 302 試験における ADA の評価 78
4.1.8 結論 79
4.2 薬物相互作用 79
4.3 心血管系への作用 79
5 付録 80

表一覧

Table 2-1 臨床薬理試験の概要に含まれる臨床試験一覧 14
Table 2-2 進行性腫瘍患者にチスレリズマブを単回及び反復静脈内投与したときの PK パラメータ（001 試験，PK 解析集団） 21
Table 2-3 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの PK パラメータ（102 試験，用量検証試験） 23
Table 2-4 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を反復静脈内投与したときの PK パラメータ（102 試験，PK 比較試験，初回投与） 25
Table 2-5 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を反復静脈内投与したときの PK パラメータ（102 試験，PK 比較試験，5 回目投与） 26
Table 2-6 血清中チスレリズマブ濃度の要約（203 試験，PK 解析集団） 27
Table 2-7 血清中チスレリズマブ濃度の要約（204 試験，PK 解析集団） 28
Table 2-8 血清中チスレリズマブ濃度の要約（208 試験，PK 解析集団） 29
Table 2-9 血清中チスレリズマブ濃度の要約（302 試験，PK 解析集団） 30
Table 2-10 日本人 ESCC 患者にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの PK パラメータ（302 試験日本 Substudy，PK 解析集団） 32
Table 2-11 血清中チスレリズマブ濃度の要約（303 試験，PK 解析集団） 33

Table 2-12 血清中チスレリズマブ濃度の要約（306 試験，PK 解析集団） 34
Table 3-1 最終モデルで推定した典型的被験者の PK パラメータ及び共変量の影響 36
Table 3-2 ESCC 患者における奏効例及び非奏効例の臨床特性（302 試験） 50
Table 3-3 ESCC 患者の人種別臨床的特性（302 試験） 59
Table 3-4 001 試験／102 試験及び 302 試験日本 Substudy の PK パラメータ 65
Table 3-5 日本人及び外国人における血清中チスレリズマブ濃度（302 試験 randomized part） 66
Table 3-6 日本人及び外国人における血清中チスレリズマブ濃度（306 試験） 67
Table 3-7 日本人及び外国人の定常状態における PK パラメータの推定値及び被験者背景 68
Table 3-8 日本人及び外国人の定常状態における PK パラメータ推定値及び被験者背景（306 試験） 70
Table 3-9 日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の定常状態における PK パラメータ推定値及び被験者背景 72
Table 3-10 日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の定常状態における PK パラメータ推定値及び被験者背景（306 試験） 74
Table 5-1 チスレリズマブの臨床薬理学的特徴 80

図一覧

Figure 2-1 001 試験デザイン 18
Figure 2-2 進行性腫瘍患者にチスレリズマブを静脈内投与したときの血清中濃度推移（001 試験，第 IA 相，Part 1～3） 20
Figure 2-3 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（102 試験，用量検証試験） 23
Figure 2-4 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（102 試験，PK 比較試験） 25
Figure 2-5 日本人 ESCC 患者にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（302 試験日本 Substudy） 31
Figure 3-1 定常状態におけるチスレリズマブの曝露量（AUCss, Cmin,ss）に及ぼす共変量効果の感度分析 37
Figure 3-2 定常状態におけるチスレリズマブの人種別の曝露量 38
Figure 3-3 定常状態におけるチスレリズマブの年齢別の曝露量 38
Figure 3-4 固定用量 200 mg 及び体重に基づく用量 3 mg/kg を投与したときの定常状態におけるチスレリズマブの曝露量の推定値 39
Figure 3-5 定常状態におけるチスレリズマブの腎機能別の曝露量 40
Figure 3-6 定常状態におけるチスレリズマブの肝機能別の曝露量 41
Figure 3-7 定常状態におけるチスレリズマブの ADA 発現別の曝露量 42
Figure 3-8 チスレリズマブの血清中濃度推移の pcVPC プロット 43

Figure 3-9 チスレリズマブが投与された ESCC 患者の OS に関する曝露-反応関係（302 試験） 46
Figure 3-10 チスレリズマブ群のみのデータセットに基づく OS の HR に対する有意な予測因子及び曝露量四分位の推定効果（302 試験） 47
Figure 3-11 併合データセットに基づく OS の HR に対する有意な予測因子及び曝露量四分位の推定効果（302 試験） 48
Figure 3-12 OS に影響する可能性のあるベースライン交絡因子（302 試験） 49
Figure 3-13 ESCC 患者における曝露量と ORR の関係（302 試験） 50
Figure 3-14 ESCC 患者における奏効確率とチスレリズマブ曝露量の関係（302 試験） 51
Figure 3-15 固形がん患者における奏効確率とチスレリズマブ曝露量の関係（すべてのがん腫） 52
Figure 3-16 固形がん患者における奏効確率とチスレリズマブ曝露量の関係（がん腫別） 53
Figure 3-17 Cavg,dose1 の四分位で層別化した OS に関するカプランマイヤー曲線（306 試験） 54
Figure 3-18 Cavg,dose1 の四分位で層別化した PFS に関するカプランマイヤー曲線（306 試験） 55
Figure 3-19 ESCC 患者における Cavg,dose1 と奏効状態の関係（306 試験） 56
Figure 3-20 ESCC 患者における有害事象の発現確率とチスレリズマブ曝露量の関係（302 試験） 57
Figure 3-21 ESCC 患者における重篤な有害事象の発現確率とチスレリズマブ曝露量の関係（302 試験） 58
Figure 3-22 進行性腫瘍患者における有害事象の発現確率とチスレリズマブ曝露量の関係（併合データ） 60
Figure 3-23 Grade 3 以上の有害事象の発現率と popPK モデルによる $C_{max,dose1}$ の推定値との関係（306 試験） 62
Figure 3-24 IRR の発現率と popPK モデルによる $C_{max,dose1}$ の推定値との関係（併合データ） 63
Figure 3-25 日本人及び外国人の定常状態における個々の PK パラメータ推定値 69
Figure 3-26 日本人及び外国人の定常状態における個々の PK パラメータ推定値（306 試験） 71
Figure 3-27 日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の定常状態における個々の PK パラメータ推定値 73
Figure 3-28 日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の定常状態における個々の PK パラメータ推定値（306 試験） 75

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
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
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}14d}$	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to 14d)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～14 日間）
$AUC_{0\text{-}21d}$	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to 21d)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～21 日間）
$AUC_{0\text{-}28d}$	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to 28d)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～28 日間）
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the drug serum concentration-time curve (time 0 to infinity)	血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUC_{tau}	area under the drug serum concentration-time curve during a dosing interval (tau)	投与間隔（tau）における血清中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCss	steady state area under the drug serum concentration-time curve during a dosing interval	定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BOR	best overall response	最良総合効果
Cavg,dose1	average drug serum concentration after the first dose	1 回目投与後の平均血清中薬物濃度
Cavg,ss	average drug serum concentration at steady state	定常状態における平均血清中薬物濃度
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
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
$C_{max,dose1}$	maximal drug serum concentration after the first dose	1 回目投与後の最高血清中薬物濃度
$C_{max,ss}$	steady state maximal drug serum concentration	定常状態における最高血清中薬物濃度
$C_{min,ss}$	steady state minimum drug serum concentration	定常状態における最低血清中薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
C_{trough}	trough drug serum concentration	トラフ時の血清中薬物濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ER	exposure-response	曝露-反応
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌
FIH	first-in-human	ヒト初回投与
FMP	final manufacturing process	最終製造方法
FOCEI	first-order conditional estimation with interaction	相関を考慮した条件付一次近似法
GCV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
GM	geometric mean	幾何平均
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HR	hazard ratio	ハザード比
ICC	investigator-chosen chemotherapy	治験責任医師が選択した化学療法
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
imAE	immune-mediated adverse event	免疫関連有害事象
IRR	infusion-related reaction	点滴投与に伴う反応
ITT	intention-to-treat	－
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MTD	maximum tolerable dose	最大耐量
N（n）	number of patients	被験者数
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCA	non-compartment analysis	ノンコンパートメント解析
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check	母集団予測値により補正した視覚的事後予測性能評価
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死 1
PD-L1(2)	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
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	－
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がん効果判定基準
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験の推奨用量
Q2	intercompartmental clearance 2	中央コンパートメントから末梢コンパートメント 2 へのコンパートメント間クリアランス
Q3	intercompartmental clearance 3	中央コンパートメントから末梢コンパートメント 3 へのコンパートメント間クリアランス
SUMPPD	sum of products of perpendicular diameters	直交する径の二方向積和
$T_{1/2}$	elimination half life	消失半減期
UC	urothelial carcinoma	尿路上皮癌
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V2	volume of distribution in peripheral compartment 2	末梢コンパートメント 2 の分布容積
V3	volume of distribution in peripheral compartment 3	末梢コンパートメント 3 の分布容積
Vc	volume of distribution in central compartment	中央コンパートメントの分布容積

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
Vss	distribution volume at steady state	定常状態における分布容積

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 背景及び概観

1.1 背景

チスレリズマブ（BGB-A317）は，T 細胞表面の免疫チェックポイント抑制性受容体であるプログラム細胞死-1（PD-1）に結合するヒト化免疫グロブリン G（IgG）4（IgG4）変異体モノクローナル抗体（mAb）であり，根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌（ESCC）患者に対する一次治療及び二次治療としての承認を目指している。チスレリズマブの推奨用法用量は，病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで，3 週間間隔で 200 mg を点滴静脈内投与である。

本文書では，本申請資料の主要な根拠となる，ESCC 患者を対象とした二次治療としてのチスレリズマブ単剤投与の検証的試験である BGB-A317-302（302 試験）及び一次治療としてのチスレリズマブと化学療法併用の検証的試験である BGB-A317-306（306 試験）を含む 13 件の第 I 相臨床試験，第 II 相臨床試験，及び第 III 相臨床試験（Table 2-1）で得られた薬物動態（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。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（NCA）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，曝露-反応（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（軽度～中等度），腎機能障害（軽度～中等度），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抗薬物抗体（ADA）が臨床的に問題となる影響を及ぼさないことも確認した。

1.2 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

1.3 臨床薬理試験の概観

本項では，臨床試験の概観及び要約を示すとともに，チスレリズマブの推奨用法用量である 3 週間間隔の 200 mg 投与の根拠となる臨床薬理試験及び解析について記載する。

1.3.1 臨床試験

チスレリズマブの臨床薬理学的特性の評価に使用した臨床試験の一覧を Table 2-1 に示す。ヒト初回投与（FIH）試験である BGB-A317-001 試験（001 試験），第 I/II 相臨床試験である BGB-A317-102 試験（102 試験），及び第 III 相臨床試験である 302 試験の日本 Substudy（第 I 相臨床試験，302 試験日本 Substudy）では，頻回採血によりチスレリズマブの PK を NCA により評価した。また，第 I 相臨床試験，第 II 相臨床試験，及び第 III 相臨床試験では，スパース採血により PK 評

価用試料を採取し，popPK 解析及び ER 解析を実施した。また，これらの臨床試験において免疫原性を評価した。

1.3.2 PK 解析

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（001 試験）。検証的試験である 302 試験を含む 12 件の臨床試験（Table 2-1）の 2596 例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，及び被験者又は疾患特性）を用いて，popPK 解析を実施した。また，306 試験から得られたデータは popPK モデルの構築には含めず，外部検証法による popPK モデルの妥当性評価に用いた。解析の要約を以下に示し，詳細は 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。CL，中央コンパートメントの分布容積（Vc），末梢コンパートメント 2 及び 3 の分布容積（V2 及び V3）の推定値は，それぞれ 0.153 L/day，3.05 L，1.27 L，及び 2.10 L であり，個体間変動はそれぞれ，26.3%，16.7%，74.7%，及び 99.9%であった。消失半減期（$T_{1/2}$）の推定値は約 23.8 日であった。約 12 週間で定常状態に達すると推定され，定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUCss）及び定常状態における最低血清中薬物濃度（Cmin,ss）に基づいて推定した累積係数は，それぞれ 2.14 及び 2.49 であった。PopPK 解析から，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），推算糸球体濾過量（eGFR），Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（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。外部検証法による popPK モデルの予測精度と頑健性の評価の結果，popPK 最終モデルは，306 試験の被験者に 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血清中濃度推移を適切に予測できることが示された。

1.3.3 ER 解析

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

推奨用法用量の妥当性を検証するため，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。その結果，intention-to-treat（ITT）集団において，曝露量上位 4 分の 1 の被験者における全生存期間（OS）は，下位 4 分の 3 に比べて長かった。しかしながら，曝露量の四分位別の OS に一貫した傾向は認められず，腫瘍サイズ及び ALB のベースライン値が OS 及び CL の交絡因

子であったこと，また，曝露量の四分位を通してこれらのベースライン値の分布に不均衡が認められたことから，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（imAE），点滴投与に伴う反応（IRR），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。同様に，001 試験，102 試験，203 試験，及び 204 試験（サポーティブ試験）を併合した ER 解析においても，有効性評価項目［奏効率（ORR）］及び安全性評価項目（imAE，IRR，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，及び投与中止に至った有害事象）のいずれについても，一貫性及び臨床的に意味のある ER 関係は認められなかった。

306 試験において，曝露量と有効性評価項目である OS，無増悪生存期間（PFS），及び最良総合効果（BOR）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，imAE，IRR，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 ER 関係は認められなかった。

単剤投与の試験を併合した曝露量と安全性の ER 解析において，曝露量の推定値と IRR の発現率の間に関係が認められ，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を投与したとき，IRR の発現率は 3.8%と推定された。その他の安全性評価項目（imAE，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）と曝露量との間に，統計学的に有意な関係は認められなかった。

1.3.4 PK に及ぼす民族の影響

日本人及び外国人で得られたチスレリズマブの PK データを用いて，チスレリズマブの PK に及ぼす民族の影響を評価した。詳細は 3.3 項に示す。

001 試験（外国人，主に白人），102 試験（中国人），及び 302 試験日本 Substudy（日本人）の NCA により算出した PK パラメータの比較，並びに 302 試験 randomized part 及び 306 試験での日本人と外国人の血清中チスレリズマブ濃度の比較，さらに，popPK 解析による日本人と外国人の曝露量の推定値の比較により，チスレリズマブの PK に及ぼす民族の影響を評価した。その結果，日本人及びその他の人種間で血清中チスレリズマブ濃度及び PK パラメータは同程度であり，PK に及ぼす民族の影響はないと推察された。

1.3.5 免疫原性

チスレリズマブの免疫原性の要約を以下に示す。なお，詳細は 4.1 項及び Integrated Summary of Immunogenicity（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity）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，抗体価及び中和抗体（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%（479/2577 例）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%（232/1424 例），化学療法と併用した被験者の ADA 発現率は 23.2%（184/792 例）であった。NAb は ADA が評価可能であった被験者の 0.7%（19/2577 例）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。

1.3.6 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，FIH 試験である 001 試験の結果に基づき，固定用量 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（ORR）及び曝露量と安全性には明確な関係は認められなかった（2.3.1 項）。3 週間間隔で 200 mg を投与したときの有効性及び安全性は，検証的試験である 302 試験及び 306 試験を含む臨床試験を通して評価した。

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%信頼区間（CI）：7.5～10.4 ヵ月］，治験責任医師が選択した化学療法（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，層別ハザード比（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。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，302 試験及びサポーティブ試験において，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た。安全性評価項目である Grade 3 以上の有害事象，imAE，投与中止に至った有害事象，IRR，臨床的に注目すべき有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び重篤な有害事象の発現率に関して，明確な ER 関係は認められなかった。

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，層別 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（imAE，IRR，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（3.2.2.3 項）。

内因性要因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（3.1 項）。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る。

以上から，ESCC 患者における有効性及び安全性データに加えて，曝露量と有効性及び安全性の間に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，ESCC 患者に対して 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与するとした推奨用法用量の妥当性が裏付けられるとともに，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 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は実施していない。

2.2 臨床試験の一覧

臨床薬理試験の概要に含まれる 13 件の臨床試験の試験デザイン，患者集団，及び PK 解析の種類の要約を Table 2-1 に示す。個々の試験の概要を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示すとともに，有効性及び安全性の概要をそれぞれ，「2.7.3 臨床的有効性の概要」及び「2.7.4 臨床的安全性の概要」に示す。

Table 2-1　　臨床薬理試験の概要に含まれる臨床試験一覧

試験番号，試験の相 試験の種類 （目的）	対象被験者	PK 評価可能被験者数	試験データを利用した臨床薬理評価項目	投与方法
001 試験（BGB-A317-001），第 IA / IB 相 非盲検，2 パート，用量漸増，及び適応症拡大試験 （安全性，忍容性，MTD，及び RP2D の決定）	進行性固形がん患者 （R/R 又は TN）	108（NCA） 450（PopPK） 3（0.5 mg/kg Q2W） 26（2 mg/kg Q2W） 26（5 mg/kg Q2W） 7（10 mg/kg Q2W） 21（2 mg/kg Q3W） 354（5 mg/kg Q3W） 13（200 mg Q3W）	NCA PopPK 曝露-有効性関係 曝露-安全性関係 ADA	第 IA 相，パート 1（用量漸増）： 0.5，2，5，及び 10 mg/kg Q2W 第 IA 相，パート 2（スケジュール拡大）： 2 及び 5 mg/kg Q2W 又は Q3W 第 IA 相，パート 3（固定用量評価）： 200 mg Q3W 第 IB 相（適応症拡大）： 5 mg/kg Q3W
102 試験（BGB-A317-102），第 I / II 相 非盲検，2 パート，用量検証，及び適応症拡大試験 （中国人患者における安全性，忍容性，抗腫瘍効果，MTD，及び RP2D の決定）	中国人進行性固形がん患者 （R/R 又は TN）	20（NCA） 300（PopPK）	NCA PopPK 曝露-有効性関係 曝露-安全性関係 ADA	第 I 相（用量検証）： 200 mg Q3W 第 I 相（PK サブ試験）： 200 mg 初回投与及び 5 週目の 1 日目から開始して 200 mg Q3W 第 II 相（適応症拡大）： 200 mg Q3W
203 試験（BGB-A317-203），第 II 相 非盲検，1 群，多施設共同試験 （有効性及び安全性）	中国人 R/R cHL 患者	70（PopPK）	PopPK 曝露-安全性関係 ADA	200 mg Q3W

試験番号，試験の相 試験の種類 （目的）	対象被験者	PK 評価可能被験者数	試験データを利用した臨床薬理評価項目	投与方法
204 試験（BGB-A317-204），第 II 相 非盲検，1 群，多施設共同，国際共同試験 （有効性及び安全性）	中国人／韓国人 PD-L1 陽性局所進行性又は転移性 UC 患者	112（PopPK）	PopPK 曝露-有効性関係 曝露-安全性関係 ADA	200 mg Q3W
208 試験（BGB-A317-208），第 II 相 非盲検，1 群，多施設共同，国際共同試験 （有効性及び安全性）	治療歴のある切除不能な HCC 患者	248（PopPK）	PopPK 曝露-安全性関係 ADA	200 mg Q3W
302 試験（BGB-A317-302），第 III 相 非盲検，2 群，多施設共同，国際共同試験 （有効性及び安全性）	治療歴のある進行性又は転移性 ESCC 患者	264[a]（PopPK）	PopPK 曝露-有効性関係 曝露-安全性関係 ADA	200 mg Q3W
302 試験日本 Substudy（BGB-A317-302 substudy），第 I 相 非盲検，1 群，多施設共同試験 （日本人患者における安全性，忍容性，PK，及び用量の検証）	治療歴のある日本人進行性又は転移性 ESCC 患者	10（NCA）	NCA ADA	200 mg Q3W
303 試験（BGB-A317-303），第 III 相 非盲検，2 群，多施設共同，国際共同試験 （有効性及び安全性）	化学療法中又は化学療法後の病勢進行状態にある局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	532（PopPK）	PopPK 曝露-安全性関係 ADA	200 mg Q3W
306 試験（BGB-A317-306），第 III 相 二重盲検，2 群，多施設共同，プラセボ対照，国際共同試験 （有効性及び安全性）	治療歴のない切除不能な局所進行・再発性又は転移性 ESCC 患者	316（PopPK）	PopPK（外部検証） 曝露-有効性関係 曝露-安全性関係 ADA	200 mg Q3W

試験番号，試験の相 試験の種類 （目的）	対象被験者	PK 評価可能被験者数	試験データを利用した臨床薬理評価項目	投与方法
205 試験（BGB-A317-205），第 II 相 中国のみでの非盲検，複数群，多施設共同試験 （有効性及び安全性）	手術不能な局所進行性又は転移性食道，胃，又は食道胃接合部癌患者	30（PopPK）	PopPK	200 mg Q3W
206 試験（BGB-A317-206），第 II 相 中国のみでの非盲検，複数群，多施設共同試験 （有効性及び安全性）	局所進行性又は転移性肺癌患者	54（PopPK）	PopPK ADA	200 mg Q3W
209 試験（BGB-A317-209），第 II 相 中国のみでの非盲検，1 群，多施設共同試験 （有効性及び安全性）	治療歴のある切除不能な局所進行性又は転移性 MSI-H 又は dMMR 固形がん患者	76（PopPK）	PopPK	200 mg Q3W
304 試験（BGB-A317-304），第 III 相 中国のみでの非盲検，2 群，多施設共同試験 （有効性及び安全性）	局所進行性又は転移性非扁平上皮 NSCLC 患者	222（PopPK）	PopPK ADA	200 mg Q3W
307 試験（BGB-A317-307），第 III 相 中国のみでの非盲検，複数群，多施設共同試験 （有効性及び安全性）	局所進行性又は転移性扁平上皮 NSCLC 患者	238（PopPK）	PopPK ADA	200 mg Q3W

Source: 5.3.3.2-1-001 試験, 5.3.3.2-2-102 試験, 5.3.5.4-1-203 試験, 5.3.5.4-2-204 試験, 5.3.5.4-3-208 試験, 5.3.5.1-1-302 試験, 5.3.5.1-1-302 試験日本 Substudy, 5.3.5.4-4-303 試験, 5.3.5.1-2-306 試験（205 試験，206 試験，209 試験，304 試験，及び 307 試験は popPK 及び ADA の併合解析のみで使用したため，個々の試験の要約には試験結果は記載せず，添付資料も提出しない）

ADA：抗薬物抗体，cHL：古典型ホジキンリンパ腫，dMMR：DNA ミスマッチ修復機能欠損，ESCC：食道扁平上皮癌，HCC：肝細胞癌，MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性，MTD：最大耐量，NCA：ノンコンパートメント解析，NSCLC：非小細胞肺癌，PD-L1：プログラム細胞死リガンド-1，PopPK：母集団薬物動態，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，RP2D：第 II 相試験の推奨用量，R/R：再発又は難治性，TN：未治療，UC：尿路上皮癌

投与はすべて静脈内投与により実施した。

[a] 302 試験の PK 評価可能被験者数は 302 試験日本 Substudy の被験者を含む。

2.3 個々の試験の要約

2.3.1 001 試験（BGB-A317-001 試験）

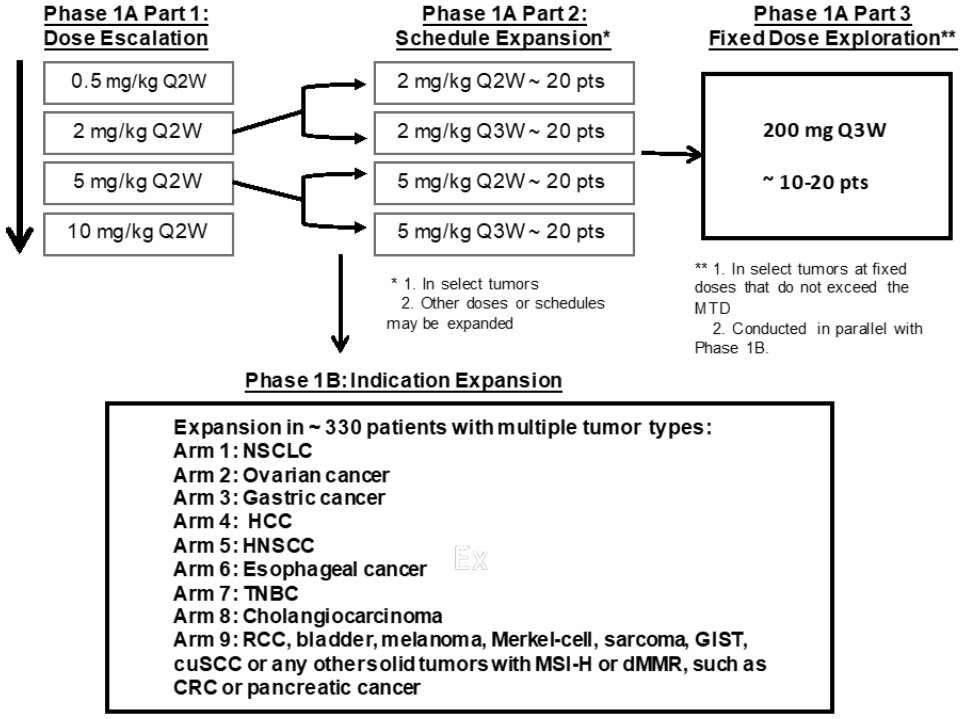
A Phase 1A/1B, Open-Label, Multiple-Dose, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activities of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Subjects With Advanced Tumors

001 試験は第 IA / IB 相国際共同試験であった。第 IA 相試験は，最大耐量（MTD）及び第 II 相試験の推奨用量（RP2D）を決定するため，用量漸増及び用量設定試験で構成されていた。第 IA 相試験の主要目的は，進行又は転移性固形がん患者にチスレリズマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価することであった。第 IB 相試験では，選択したがん腫での有効性を評価するとともに，選択した用量でのチスレリズマブの更なる安全性及び忍容性を評価した（5.3.3.2-1-001 試験）。

第 IA 相試験は三つのパートから構成されていた。パート 1 は，多施設共同，非盲検，反復投与，用量漸増，FIH 試験であった。パート 2 では，選択した用量を 2 週間間隔及び 3 週間間隔の二つの投与スケジュールで投与したときの安全性及び PK を比較検討した。パート 3 では，パート 1 で決定した MTD の曝露量を超えない固定用量のチスレリズマブを投与したときの安全性及び PK を評価した。

第 IB 相試験は，多施設共同，非盲検，反復投与，複数群，適応症拡大試験であった。標準治療で効果が不十分であった被験者を対象として，さまざまながん腫の患者にチスレリズマブを投与したときの有効性，安全性，及び忍容性を評価した。001 試験の試験デザインを Figure 2-1 に示す。001 試験で得られた PK，安全性，及び有効性データを総合的に検討して，更なる評価を行う投与方法として，固定用量 200 mg を 3 週間間隔で静脈内投与する方法を選択した。

Figure 2-1　　001 試験デザイン



Source: 5.3.3.2-1-001 試験-Figure 1

CRC：結腸直腸癌，cuSCC：皮膚扁平上皮癌，dMMR：ミスマッチ修復機能欠損，GIST：消化管間質腫瘍，HCC：肝細胞癌，HNSCC：頭頸部扁平上皮癌，MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性，MTD：最大耐量，NSCLC：非小細胞肺癌，pts：患者，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，RCC：腎細胞癌，TNBC：トリプルネガティブ乳癌

治験実施計画書修正第 3 版の前は，アーム 8 に胆管癌，結腸直腸癌，及び膵臓癌が含まれていた。

PK の結果

第 IA 相試験の各パートにおいて，チスレリズマブを静脈内投与したときの，サイクル 1 及びサイクル 4 又は 5 の平均血清中チスレリズマブ濃度推移を Figure 2-2 に示す。NCA により算出した PK パラメータの要約を Table 2-2 に示す。初回投与後の曝露量［最高血清中薬物濃度（C_{max}）及び血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～14 日間）（$AUC_{0\text{-}14d}$）］は，0.5～10 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した。

単回投与後及び反復投与後のいずれにおいても中程度の個体間変動が認められた。サイクル 1 の投与間隔（tau）における血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）及び C_{max} の幾何変動係数（GCV）はそれぞれ，24.7%～41.8%及び 19.9%～27.8%であった。

チスレリズマブ 200 mg を静脈内投与したときの平均 CL は，サイクル 1 及びサイクル 5 でそれぞれ，0.186 及び 0.242 L/day であり，他の mAb で過去に報告された値と同程度であった（Dirks and Meibohm 2010，Keizer et al. 2010，Deng et al. 2012）。サイクル 1 及びサイクル 5 の血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～21 日間）（$AUC_{0\text{-}21d}$）の幾何平均（GM）値は，それぞれ 644［被験者数（n）= 12，95%CI：513～809］及び 825（n = 5，95%CI：313～2174）μg·day/mL であった。ま

た，$T_{1/2}$はサイクル 1 及びサイクル 5 で，それぞれ 15.9 及び 14.9 日であったが，PK 検体の採取期間が比較的短かったため正確ではない可能性がある（5.3.3.2-1-001 試験-Table 14.4.8）。定常状態及び初回投与後の C_{max} 及び AUC_{tau} の比から算出した累積係数は，それぞれ 1.21 及び 1.60 であった。

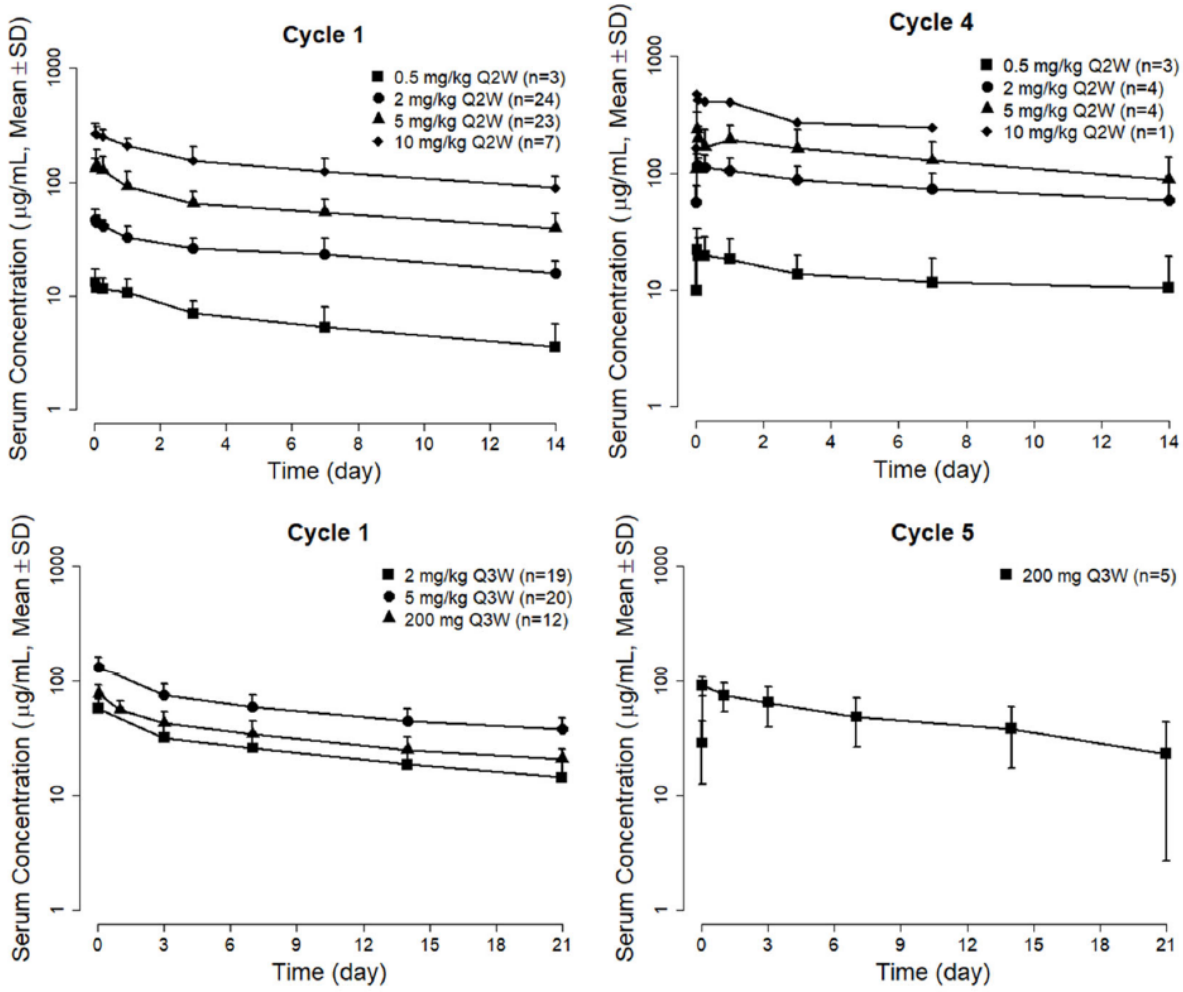
推奨用法用量の選択

FIH 試験である 001 試験の目的は，第 IA 相臨床試験で RP2D を確立し，第 IB 相臨床試験で RP2D の追加評価を行うことであった。このため，第 IA 相臨床試験及び第 IB 相臨床試験の両方で得られた安全性，予備的有効性，及び PK データを併合して解析し，検証的試験（302 試験）の推奨用法用量を決定した。

- 治験薬と関連ありの有害事象及び重篤な有害事象の発現率は，2 及び 5 mg/kg の 2 週間間隔投与群と 3 週間間隔投与群で同程度であり，これらの用法用量を通して，安全性に明確な用量依存性はないことが示唆された。
- 2 及び 5 mg/kg の 2 週間間隔投与群で確認された ORR は，それぞれ 10%（2/20 例）及び 15%（3/20 例）であり，2 及び 5 mg/kg の 3 週間間隔投与群の ORR は，それぞれ 38%（8/21 例）及び 15%（3/20 例）であった（5.3.3.2-1-001 試験-Interim Clinical Study Report）。
- 2 及び 5 mg/kg の 2 週間又は 3 週間間隔投与群で認められた安全性及び有効性に基づいて，更なる評価を行う投与方法として，固定用量 200 mg を 3 週間間隔で静脈内投与する方法（2 及び 5 mg/kg 投与時と重なる曝露量が得られると予想される）を選択した。
- 200 mg を 3 週間間隔で静脈内投与した被験者 12 例の PK データから，初回 200 mg 投与後のチスレリズマブ濃度は，2 及び 5 mg/kg 投与後の濃度範囲内であることが明らかになった（Figure 2-2）。

その後，推奨用法用量である 3 週間間隔の 200 mg 投与を用いて，検証的試験（302 試験及び 306 試験）を含む臨床試験で評価が行われ，これらの結果がチスレリズマブの本製造販売承認申請の根拠となっている。

Figure 2-2　　進行性腫瘍患者にチスレリズマブを静脈内投与したときの血清中濃度推移（001 試験，第 IA 相，Part 1～3）



Source: 5.3.3.2-1-001 試験-Figure 2

n：被験者数，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，SD：標準偏差

定量下限 = 0.4 μg/mL

Table 2-2　進行性腫瘍患者にチスレリズマブを単回及び反復静脈内投与したときの PK パラメータ（001 試験，PK 解析集団）

Dose Level	Cycle 1 [GM (GCV%)]				Cycle 4 or Cycle 5 [GM (GCV%)]				Accumulation Index [GMR (90%CI)]
	n	C_{max} (μg/mL)	AUC_{tau} (μg·day/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·day/mL)	n	C_{max} (μg/mL)	AUCtau (μg·day/mL)	$T_{1/2}$ (day)	C_{max} AUC_{tau}
Dose Escalation and Schedule Expansion									
0.5 mg/kg Q2W	3	13.2 (27.8%)	80 (41.8%)	130 (67.2%)	3	21.1 (57.2%)	157 (71.5%)	8.72 (6.7%)	1.60 (1.23, 2.10) 1.96 (1.46, 2.63)
2 mg/kg Q2W	24	46.8 (23.9%)	337 (25.2%)	654 (37.1%)	4	120 (21.1%)	1033 (42.8%)	17.4 (36.6%)	2.68 (2.12, 3.38) 3.08 (2.25, 4.21)
5 mg/kg Q2W	23	132 (26.5%)	823 (32.2%)	1531 (55.9%)	4	231 (40.0%)	1780 (53.2%)	12.1 (30.1%)	1.56 (1.32, 1.81) 1.91 (1.45, 2.51)
10 mg/kg Q2W	7	273 (19.9%)	1867 (25.3%)	3642 (31.0%)	1	476	3453	8.09	1.29 1.42
2 mg/kg Q3W	19	55.5 (22.1%)	498 (24.9%)	857 (40.3%)	NA	NA	NA	NA	NA
5 mg/kg Q3W	20	126 (24.4%)	1186 (24.7%)	2129 (39.8%)	NA	NA	NA	NA	NA
Flat Dose									
200 mg Q3W	12	76.1 (18.2%)	644 (37.1%)	1075 (53.9%)	5	89.5 (20.6%)	825 (91.6%)	14.9 (127%)	1.21 (1.04, 1.40) 1.60 (1.21, 2.11)

Source: 5.3.3.2-1-001 試験-Table 14.4.4～Table 14.4.20

$AUC_{0\text{-}inf}$：血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大），AUC_{tau}：投与間隔（tau）における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，C_{max}：最高血清中薬物濃度，F：女性，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，M：男性，n：被験者数，NA：該当なし，PK：薬物動態，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，$T_{1/2}$：消失半減期，tau：投与間隔

解析対象集団：被験者 109 例，性別（M/F）= 50/59，人種（白人／アジア人／その他）= 95/10/4，年齢：60 歳（範囲：19.0～80.0 歳），体重：74.6 kg（範囲：43.0～120.4 kg）（5.3.3.2-1-001 試験-Table 14.4.1）。5.3.3.2-1-001 試験-Appendix 16.2.9-Listing 16.2.1 に示す理由で，試料の 6.6%（142/2144）を要約から除外した。

tau：2 週間間隔投与の場合は 14 日，3 週間間隔投与の場合は 21 日。Cycle：2 週間間隔投与の場合は 28 日，3 週間間隔投与の場合は 21 日で 1 サイクル。

2.3.2 102 試験（BGB-A317-102 試験）

Phase I/II Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Antitumor Activities of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Chinese Patients with Advanced Solid Tumors

102 試験は中国人の進行性固形がん患者を対象としてチスレリズマブ単剤療法の評価を行う第 I / II 相，非盲検試験であった。第 I 相試験は二つの substudy，すなわち，用量検証試験並びに異なる製造工程及び製造スケール［[redacted] の最終製造方法（FMP）（[redacted]-FMP）及び [redacted] の FMP（[redacted]-FMP）］で製造された原薬に由来する二つの製剤間の PK 比較試験で構成された。第 II 相試験は適応症拡大試験であった（5.3.3.2-2-102 試験）。

第 I 相試験の用量検証試験では，中国人の進行性固形がん患者にチスレリズマブを投与したときの安全性及び忍容性を評価し，MTD 及び RP2D を確認した。さらに，抗腫瘍効果，PK，及び免疫原性も評価した。第 I 相試験の PK 比較試験では，二つの製剤の PK，安全性，及び忍容性を比較した。

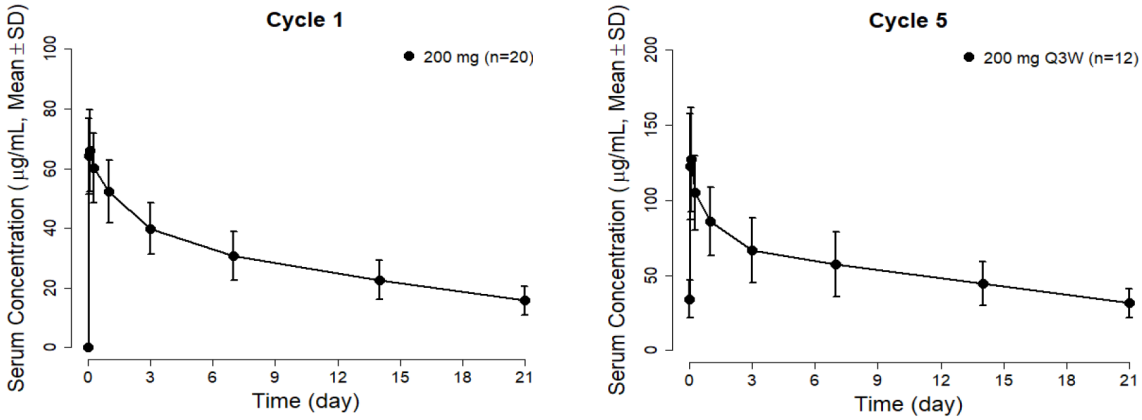
第 II 相試験は適応症拡大試験であり，11 種類のがん腫を対象に，チスレリズマブの抗腫瘍効果，安全性，及び忍容性を評価した。用法用量は 3 週間間隔で 200 mg 静脈内投与とし，許容できない毒性が発現する，同意を撤回する，又は継続的な臨床的ベネフィットが確認されないと治験責任医師が判断するまで，治験薬の投与を継続した。

2.3.2.1 用量検証試験の結果

用量検証試験の初回投与後（サイクル 1）及び反復投与後（サイクル 5）の血清中チスレリズマブ濃度推移を Figure 2-3 に示す。また，サイクル 1 の被験者（n = 20）及びサイクル 5 の被験者（n = 12）を対象に，NCA により算出した PK パラメータの要約を Table 2-3 に示す。

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，サイクル 1 及びサイクル 5 の AUC_{tau} の GM は，それぞれ 582（n = 20，GCV% : 26.2%）及び 1073（n = 12，GCV% : 31.9%）μg·day/mL であった。サイクル 1 及びサイクル 5 における $T_{1/2}$ は，それぞれ 12.9 及び 16.6 日であった。AUC_{tau}，C_{max}，及びトラフ時の血清中薬物濃度（CC_{trough}）の比（サイクル 5／サイクル 1）から算出した累積係数は 1.87～2.13 の範囲であった。サイクル 1 及びサイクル 5 の CL（GM）は，それぞれ 0.233 及び 0.186 L/day であり，他の mAb で過去に報告された値と同程度であった（Dirks and Meibohm 2010，Keizer et al. 2010，Deng et al. 2012）。

Figure 2-3　中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（102 試験，用量検証試験）



Source: 5.3.3.2-2-102 試験-Figure 14.4.1, Figure 14.4.2

n：被験者数，Q3W：3 週間間隔，SD：標準偏差

定量下限 = 0.4 μg/mL

Table 2-3　中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの PK パラメータ（102 試験，用量検証試験）

PK Parameters	Cycle 1		Cycle 5		Accumulation Index	Pseudo Within Subjects
	n	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	GMR [a] (90%CI)	%CV [b]
AUC_{tau} (μg·day/mL)	20	582 (26.2%)	12	1073 (31.9%)	1.87 (1.61, 2.17)	22.1
C_{max} (μg/mL)	20	66.5 (20.6%)	12	126 (31.0%)	1.93 (1.73, 2.15)	16.1
C_{trough} (μg/mL)	15	15.0 (34.2%)	11	30.1 (31.3%)	2.13 (1.72, 2.63)	28.7
CL (L/day)	20	0.233 (36.1%)	NA	NA	NA	NA
CLss (L/day)	NA	NA	12	0.186 (31.9%)	NA	NA
$T_{1/2}$ (day)	19	12.9 (26.8%)	10	16.6 (21.1%)	NA	NA

Source: 5.3.3.2-2-102 試験-Table 23, Table 14.4.3, Table 14.4.4, Table 14.4.5

AUC_{tau}：投与間隔（tau）における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，CL：クリアランス，CLss：定常状態におけるクリアランス，C_{max}：最高血清中薬物濃度，C_{trough}：トラフ時の血清中薬物濃度，%CV：パーセント変動係数，F：女性，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，M：男性，n：被験者数，NA：該当なし，PK：薬物動態，$T_{1/2}$：消失半減期，tau：投与間隔

解析対象集団：被験者 20 例，性別（M/F）= 16/4，人種（中国人：20），年齢：49.5 歳（範囲：22.0～73.0 歳），体重：66.0 kg（範囲：42.5～84.0 kg）。検体採取時に問題があったため，試料の 0.73%（3/412）を要約から除外した。

tau は 21 日である。

[a] GMR は，AUC_{tau}，C_{max}，及び C_{trough} の GM の Cycle 5／Cycle 1 の比として計算した。

[b] 疑似被験者内%CV = 100 x sqrt ((Sa^2 + Sb^2 – 2·Sab)/2)，ここで Sa^2 及び Sb^2 は，これら 2 日間の対数尺度に基づく線形混合効果モデルから算出する分散推定値，Sab は対応する共分散推定値である。

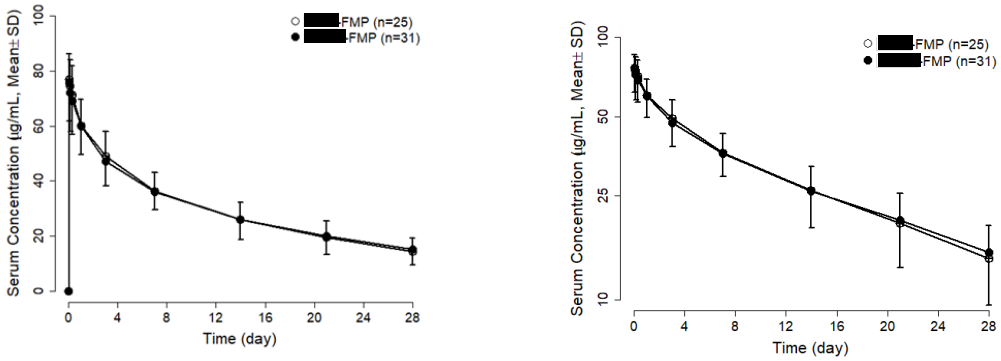
2.3.2.2 PK 比較試験の結果

分析学的同等性／同質性試験（CTD 3.2.S.2.6）に加えて，PK プロファイルの類似性を評価した。[redacted]-FMP 及び [redacted]-FMP の原薬から製造した二つのチスレリズマブ製剤（それぞれ，[redacted]-FMP 製剤及び [redacted]-FMP 製剤）の PK プロファイルを，中国人の進行性固形がん患者を対象として評価した。計 57 例の被験者のうち 26 例に [redacted]-FMP 製剤を，31 例に [redacted]-FMP 製剤を，初回投与は 4 週間に 1 回，以降は 3 週間に 1 回でチスレリズマブ 200 mg を計 5 回静脈内投与し，NCA により C_{max} 及び血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）を含む PK パラメータを算出した（5.3.3.2-2-102 試験-PK Comparability Analysis Report）。

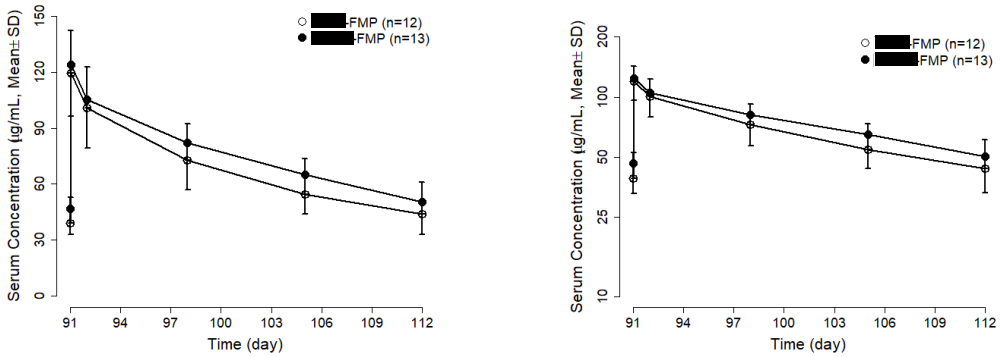
初回投与（サイクル 1）及び 5 回目投与（サイクル 5）後の血清中チスレリズマブ濃度推移を Figure 2-4 に，PK パラメータの要約をそれぞれ，Table 2-4 及び Table 2-5 に示す。[redacted]-FMP 製剤又は [redacted]-FMP 製剤を初回投与したときの C_{max}，血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～28 日間）（$AUC_{0\text{-}28d}$），及び血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）（$AUC_{0\text{-}inf}$）の幾何平均比（GMR）［[redacted]-FMP 製剤／[redacted]-FMP 製剤（90%CI）］は，それぞれ 0.979（0.914～1.05），0.989（0.902～1.09），及び 0.995（0.872～1.13）であった。曝露量を示す主要な PK パラメータ（C_{max}，$AUC_{0\text{-}28d}$，及び $AUC_{0\text{-}inf}$）のすべての GMR の 90%CI が 0.80～1.25 の範囲内であり，[redacted]-FMP 製剤及び [redacted]-FMP 製剤のチスレリズマブを単回投与（サイクル 1）したときの PK は類似していると考えられた。一方，5 回目投与（サイクル 5）したときの $AUC_{0\text{-}21d}$ の GMR の 90%CI は 0.929～1.37 であり，0.80～1.25 の範囲をわずかに外れていたが，両群の被験者数が限られていたため（n = 12 又は 13），統計的な検出力が十分でなかった可能性がある。さらに，本試験は患者を対象として実施されたこと，5 回までの投与サイクルを通して実際の投与時刻及び PK 検体の採取時刻が被験者間で異なっていたことを考慮すると，5 回目投与（サイクル 5）後の PK の比較結果は，初回投与（サイクル 1）後の比較結果とともに，二つの製剤の PK 類似性を裏付けるものと考えられる。

Figure 2-4　中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（102 試験，PK 比較試験）

（1）初回投与



（2）5 回目投与



Source: 5.3.3.2-2-102 試験-PK Comparability Analysis Report-Figure 1, Figure 2

FMP：最終製造方法，n：被験者数，SD：標準偏差

初回投与時に測定可能な投与前濃度が認められたため，[redacted]-FMP 群から被験者[redacted]を除外した。

定量下限 = 0.4 μg/mL

Table 2-4　中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を反復静脈内投与したときの PK パラメータ（102 試験，PK 比較試験，初回投与）

PK Parameters [a]	[redacted]-FMP			[redacted]-FMP			[redacted]-FMP / [redacted]-FMP	
	n	GM	95%CI	n	GM	95%CI	GMR	90%CI
$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·day/mL)	25	546.1	(510.1, 584.5)	31	538.7	(505.1, 574.6)	0.987	(0.914, 1.06)
$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg·day/mL)	25	699.1	(648.2, 753.9)	31	691.4	(643.6, 742.9)	0.989	(0.909, 1.08)
$AUC_{0\text{-}28d}$ (μg·day/mL)	25	810.2	(746.0, 879.9)	31	801.7	(740.8, 867.5)	0.989	(0.902, 1.09)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·day/mL)	25	1113.9	(997.6, 1244)	31	1108	(985.2, 1246)	0.995	(0.872, 1.13)
C_{max} (μg/mL)	25	77.3	(73.6, 81.2)	31	75.7	(70.7, 81.0)	0.979	(0.914, 1.05)

Source: 5.3.3.2-2-102 試験-PK Comparability Analysis Report-Table 3

$AUC_{0\text{-}14d}$：血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～14 日間），$AUC_{0\text{-}21d}$：血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～21 日間），$AUC_{0\text{-}28d}$：血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～28 日間），$AUC_{0\text{-}inf}$：血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大），CI：信頼区間，C_{max}：最高血清中薬物濃度，FMP：最終製造方法，GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，n：被験者数，PK：薬物動態

[a] 逆変換した GM 及び CI は，自然対数変換した値及び t-分布に基づいて得られた CI を用いて計算した。

Table 2-5 中国人進行性固形がん患者にチスレリズマブ 200 mg を反復静脈内投与したときの PK パラメータ（102 試験，PK 比較試験，5 回目投与）

PK Parameters [a]	[redacted]-FMP			[redacted]-FMP			[redacted]-FMP / [redacted]-FMP	
	n	GM	95%CI	n	GM	95%CI	GMR	90%CI
$AUC_{0\text{-}14d}$ (μg·day/mL)	12	1034	(882, 1213)	13	1138	(966.3, 1340)	1.10	(0.920, 1.32)
$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg·day/mL)	12	1347	(1128, 1609)	13	1519	(1278, 1805)	1.13	(0.929, 1.37)
C_{max} (μg/mL)	12	117	(103, 134)	13	121	(107, 137)	1.03	(0.896, 1.19)
C_{trough} (μg/mL)	12	40.8	(31.1, 53.7)	13	47.7	(38.7, 58.9)	1.17	(0.8944, 1.53)

Source: 5.3.3.2-2-102 試験-PK Comparability Analysis Report-Table 4

$AUC_{0\text{-}14d}$：血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～14 日間），$AUC_{0\text{-}21d}$：血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～21 日間），CI：信頼区間，C_{max}：最高血清中薬物濃度，C_{trough}：トラフ時の血清中薬物濃度，FMP：最終製造方法，GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，n：被験者数，PK：薬物動態

[a] 逆変換した GM 及び CI は，自然対数変換した値及び t-分布に基づいて得られた CI を用いて計算した。

2.3.3 203 試験（BGB-A317-203 試験）

A Single Arm, Multicenter, Phase 2 Study of BGB-A317 as Monotherapy in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma

203 試験は，中国人の再発又は難治性 cHL 患者を対象としたチスレリズマブ単剤療法に関する第 II 相，単一群，多施設共同試験であった。試験の主要目的は，これらの患者集団におけるチスレリズマブの ORR を指標とした有効性を評価することであった。さらに，安全性，PK，及び免疫原性についても評価した（5.3.5.4-1-203 試験）。

合計 70 例の被験者に 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与した。病勢進行，許容できない毒性の発現，死亡，又はその他の理由により試験が中止されるまで，治験薬の投与を継続した。

PK の結果及び結論

データカットオフまでに得られた，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サイクル 17 までの投与前及び投与後の血清中チスレリズマブ濃度をサイクル別に Table 2-6 に示す。本試験（中国人）における平均血清中チスレリズマブ濃度は，001 試験（外国人，主に白人）及び 102 試験（中国人）で得られた結果と同程度であり，これら三つの試験におけるチスレリズマブの曝露量は類似していた。

Table 2-6 血清中チスレリズマブ濃度の要約（203 試験，PK 解析集団）

Cycle	チスレリズマブ濃度 (µg/mL) GM (GCV%)	
	Predose (Cmin)	Postdose (C_{max})
Cycle 1	NC [a]	72.7 (29.6%) (n = 69)
Cycle 2	18.7 (41.1%) (n = 69)	NA
Cycle 5	43.9 (41.0%) (n = 60)	118.6 (24.2%) (n = 59)
Cycle 9	52.9 (46.6%) (n = 49)	NA
Cycle 17	63.0 (43.6%) (n = 49)	NA

Source: 5.3.5.4-1-203 試験-Table 14.3.9.2.1.1（データベースロック：[redacted]）

C_{max}：最高血清中薬物濃度（点滴終了時，投与後），Cmin：最低血清中薬物濃度（投与前），F：女性，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，M：男性，n：被験者数，NA：該当なし，NC：算出されず，PK：薬物動態

解析対象集団：被験者 70 例，性別（M/F）= 40/30，人種（中国人：70），年齢：36.2 歳（範囲：18～69 歳），体重：66.9 kg（範囲：40～93 kg）。検体採取時に問題があったため，試料の 3.6%（15/417）を要約から除外した。

[a] 被験者 1 例（[redacted]）で投与前濃度が測定可能であった（Cycle 1 で 0.7 µg/mL）。

2.3.4 204 試験（BGB-A317-204 試験）

A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study of BGB-A317 in Patients with Previously Treated PD-L1+ Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer

204 試験は，中国人及び韓国人の治療歴のあるプログラム細胞死リガンド-1（PD-L1）陽性の局所進行性又は転移性尿路上皮癌（UC）患者を対象として，チスレリズマブの単剤療法を評価する第 II 相，単一群，多施設共同試験であった。試験の主要目的は，これらの患者集団におけるチスレリズマブの ORR を指標とした有効性を評価することであった。さらに，安全性，PK，及び免疫原性についても評価した（5.3.5.4-2-204 試験）。

合計 113 例の被験者（中国人 108 例及び韓国人 5 例）に 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与した。病勢進行，許容できない毒性の発現，又はその他の理由により同意を撤回するまで，治験薬の投与を継続した。

PK の結果及び結論

データカットオフまでに得られた，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サイクル 17 までの投与前及び投与後の血清中チスレリズマブ濃度をサイクル別に Table 2-7 に示す。本試験（中国人及び韓国人）における平均血清中チスレリズマブ濃度は，001 試験（外国人，主に白人）及び 102 試験（中国人）で得られた結果と同程度であり，これら三つの試験におけるチスレリズマブの曝露量は類似していた。

Table 2-7 血清中チスレリズマブ濃度の要約（204 試験，PK 解析集団）

Cycle	チスレリズマブ濃度 (μg/mL) GM (GCV%)	
	Predose (Cmin)	Postdose (C_{max})
Cycle 1	NC [a] (n = 108)	77.0 (17.6%) (n = 109)
Cycle 2	16.3 (36.1%) (n = 104)	NA
Cycle 5	35.9 (39.6%) (n = 59)	119.2 (20.0%) (n = 59)
Cycle 9	43.0 (39.1%) (n = 41)	NA
Cycle 17	43.7 (32.2%) (n = 27)	NA

Source: 5.3.5.4-2-204 試験-Table 14.4, Listing 16.2.9.1, Listing 16.2.9.2（データカットオフ：16-Sep-2019）

C_{max}：最高血清中薬物濃度（点滴終了時，投与後），Cmin：最低血清中薬物濃度（投与前），F：女性，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，M：男性，n：被験者数，NA：該当なし，NC：算出されず，PK：薬物動態

解析対象集団：被験者 113 例，性別（M/F）= 84/29，人種（中国人／韓国人）：108/5，年齢：62.1 歳（範囲：36～81 歳），体重：65.8 kg（範囲：36～95 kg）。検体採取時に問題があったため，試料の 1.84%（10/544）を要約から除外した。

[a] Cycle 1 で測定可能な投与前濃度が認められた被験者 4 例（[redacted]，[redacted]，[redacted]，及び[redacted]）を要約から除外した（5.3.5.4-2-204 試験-Table 20）。

2.3.5 208 試験（BGB-A317-208 試験）

A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Patients with Previously Treated Hepatocellular Unresectable Carcinoma

208 試験は，治療歴のある切除不能な肝細胞癌（HCC）患者を対象として，チスレリズマブの単剤療法を評価する第 II 相，単一群，非盲検，多施設共同，国際共同試験であった。試験の主要目的は，この患者集団におけるチスレリズマブの ORR を指標とした有効性を評価することであった。さらに，安全性，PK，及び免疫原性についても評価した（5.3.5.4-3-208 試験）。

合計 249 例の被験者に 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与した。許容できない毒性が発現する，同意を撤回する，又は継続的な臨床的ベネフィットが確認されないと治験責任医師が判断する，のいずれかが最初に発生するまで，治験薬の投与を継続した。

PK の結果及び結論

データカットオフまでに得られた，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サイクル 17 までの投与前及び投与後の血清中チスレリズマブ濃度を地域別に Table 2-8 に示す。血清中チスレリズマブ濃度は地域により異なり，欧州に比べ中国及び台湾の被験者で高かった。しかしながら，安全性及び有効性はいずれも各地域で同等であり，血清中濃度の差に臨床的な意味はないことが示唆された。血清中濃度の差については，popPK 解析を実施し 3.1 項で考察した。

Table 2-8 血清中チスレリズマブ濃度の要約（208 試験，PK 解析集団）

Timepoint	Cycle	China/Taiwan (n = 122) GM (GCV%)	Europe (n = 127) GM (GCV%)	All (n = 249) GM (GCV%)
Predose (Cmin) μg/mL	Cycle 1	NC [a] (n = 117)	NC [a] (n = 124)	NC [a] (n = 241)
	Cycle 2	17.9 (28.1%) (n = 111)	13.6 (37.7%) (n = 111)	15.6 (36.2%) (n = 222)
	Cycle 5	38.0 (34.8%) (n = 57)	26.5 (43.7%) (n = 74)	31.0 (44.3%) (n = 131)
	Cycle 9	44.7 (27.7%) (n = 35)	30.4 (36.2%) (n = 43)	36.2 (38.3%) (n = 78)
	Cycle 17	52.7 (24.5%) (n = 17)	32.9 (34.7%) (n = 21)	40.6 (39.2%) (n = 38)
Postdose (C_{max}) μg/mL	Cycle 1	69.7 (22.4%) (n = 119)	55.5 (25.2%) (n = 121)	62.1 (26.5%) (n = 240)
	Cycle 5	107 (23.1%) (n = 56)	78.6 (28.1%) (n = 70)	90.2 (30.4%) (n = 126)

Source: 5.3.5.4-3-208 試験-Table 14.4.1, Listing 16.2.3.1.3, Listing 16.2.3.1.4（データカットオフ：[redacted]-20[redacted]）

C_{max}：最高血清中薬物濃度（点滴終了時，投与後），Cmin：最低血清中薬物濃度（投与前），F：女性，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，M：男性，n：被験者数，NC：算出されず，PK：薬物動態

解析対象集団：被験者 249 例，性別（M/F）= 217/32，年齢：62 歳（範囲：28～90 歳），体重：69 kg（範囲：40～113 kg）。検体採取時に問題があったため，試料の 4.53%（56/1236）を要約から除外した。

[a] Cycle 1 で測定可能な投与前濃度が認められた中国人／台湾人被験者 3 例（[redacted]，[redacted]，及び [redacted]）及び欧州人被験者 1 例（[redacted]）を要約から除外した（5.3.5.4-3-208 試験-Table 16）。

2.3.6 302 試験（BGB-A317-302 試験）

A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the Anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma

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な進行性又は転移性 ESCC 患者を対象として，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（パクリタキセル，ドセタキセル，又はイリノテカン）と比較する第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験であった。試験の主要目的は，この患者集団におけるチスレリズマブの OS を ICC と比較評価することであった。さらに，安全性，PK，及び免疫原性についても評価した（5.3.5.1-1-302 試験）。

合計 255 例の被験者に 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与した。病勢進行，許容できない毒性の発現，又は別の投与中止基準が認められるまで，治験薬の投与を継続した。

PK の結果及び結論

データカットオフまでに得られた，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サイクル 17 までの投与前及び投与後の血清中チスレリズマブ濃度を地域別に Table 2-9 に示す。

アジア及び欧州／北米の被験者における血清中チスレリズマブ濃度は，いずれも集団全体の血清中濃度と同程度であった。また，本試験で認められた血清中チスレリズマブ濃度は，同じ用法用量で実施した他の試験で得られた血清中濃度と概ね一致していた。

Table 2-9 血清中チスレリズマブ濃度の要約（302 試験，PK 解析集団）

Timepoint	Cycle	Asia (n = 200) GM (GCV%)	Europe/North America (n = 53) GM (GCV%)	All (n = 253) GM (GCV%)
Predose (Cmin) μg/mL	Cycle 1	NC (n = 193)	NC (n = 52)	NC (n = 245)
	Cycle 2	17.1 (26.3%) (n = 170)	14.6 (36.2%) (n = 42)	16.6 (29.1%) (n = 212)
	Cycle 5	39.4 (31.3%) (n = 77)	34.3 (43.2%) (n = 17)	38.5 (33.9%) (n = 94)
	Cycle 9	45.5 (41.1%) (n = 47)	45.2 (42.7%) (n = 6)	45.4 (40.9%) (n = 53)
	Cycle 17	44.1 (64.4%) (n = 24)	NA	44.1 (64.4%) (n = 24)
Postdose (C_{max}) μg/mL	Cycle 1	66.2 (21.1%) (n = 196)	58.9 (20.5%) (n = 49)	64.6 (21.5%) (n = 245)
	Cycle 5	108.7 (20.3%) (n = 77)	99.1 (26.0%) (n = 16)	107 (21.5%) (n = 93)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.4.1c（データカットオフ：01-Dec-2020）, Table 14.4.1, Listing 16.2.5.3, Listing 16.2.5.3a（データカットオフ：[redacted]）

C_{max}：最高血清中薬物濃度（点滴終了時，投与後），Cmin：最低血清中薬物濃度（投与前），F：女性，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，M：男性，n：被験者数，NA：該当なし，NC：算出されず，PK：薬物動態

解析対象集団：被験者 254 例，性別（M/F）= 216/38，年齢：61.4 歳（範囲：40～83 歳），体重：59.3 kg（範囲：37.5～99 kg）。検体採取時に問題があったため，試料の 3.5%（39/1100）を要約から除外した。

2.3.7 302 試験日本 Substudy（BGB-A317-302 substudy）

Safety Run-in Substudy Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Antitumor Activity of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) in Japanese Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma

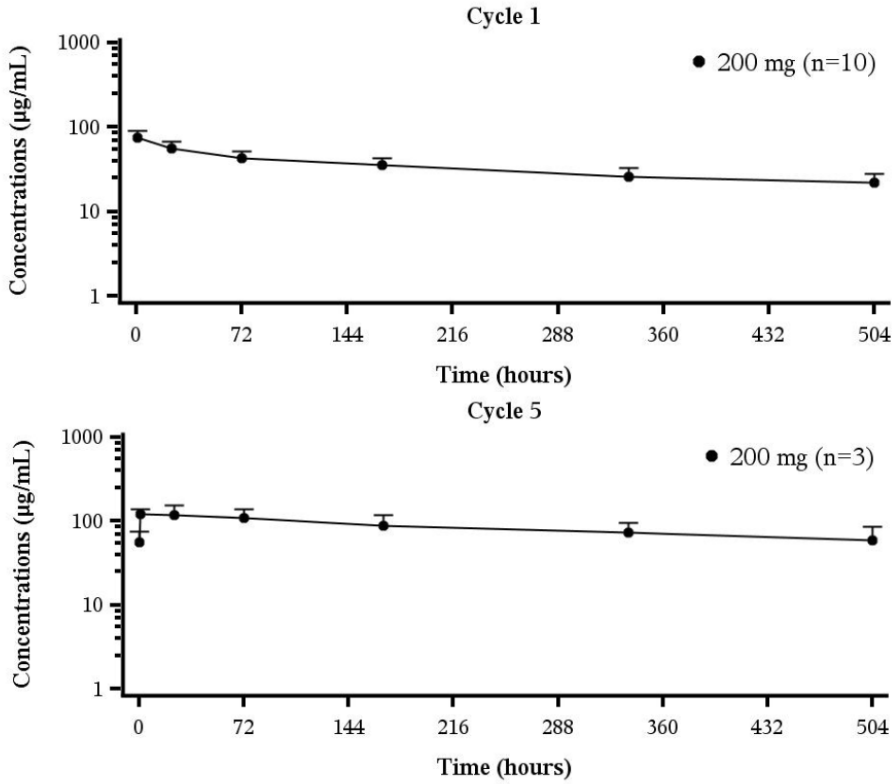
302 試験日本 Substudy は，日本人の一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能な進行性又は転移性 ESCC 患者を対象とした，第 I 相，非盲検，多施設共同，非ランダム化試験であった。試験の主要目的は，302 試験に日本人を組み入れるにあたり，日本人にチスレリズマブを投与したときの安全性，忍容性，及び PK を評価することであった。さらに，日本人におけるチスレリズマブの有効性を探索的に評価するとともに，推奨用量用法の妥当性を評価した（5.3.5.1-1-302 試験日本 Substudy）。

10 例の被験者に 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与した。許容できない毒性が発現する，同意を撤回する，又は継続的な臨床的ベネフィットが確認されないと治験責任医師が判断するまで，治験薬の投与を継続した。

PK の結果及び結論

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，サイクル 1 及びサイクル 5 の平均血清中チスレリズマブ濃度推移を Figure 2-5 に，NCA により算出した PK パラメータの要約を Table 2-10 に示す。サイクル 1 及びサイクル 5 における C_{max}（GM）は，それぞれ 73.3（n = 10，95%CI：62.7～85.6）及び 126（n = 3，95%CI：72.3～218）μg/mL であった。同様に，C_{trough} はそれぞれ 21.1（n = 8，95%CI：16.6～27.0）及び 58.0（n = 3，95%CI：21.6～156）μg/mL，$AUC_{0\text{-}21d}$ は，それぞれ 672.9（n = 10，95%CI：568.8～796.0）及び 1737（n = 3，95%CI：859.3～3510）μg·day/mL であった。C_{max} 及び C_{trough} は，いずれも 302 試験のアジア地域の被験者の値［サイクル 1 及びサイクル 5 で，C_{max} はそれぞれ 66.2 μg/mL（n = 196）及び 108.7 μg/mL（n = 77），C_{trough} はそれぞれ 17.1 μg/mL（n = 170）及び 39.4 μg/mL（n = 77）］に比べ若干高かったが，$AUC_{0\text{-}21d}$ は 001 試験（外国人，主に白人）及び 102 試験（中国人）で報告されている値と同程度であった。C_{max}，C_{trough}，及び $AUC_{0\text{-}21d}$ から算出した累積係数は，いずれも約 2 であった。C_{max} 及び C_{trough} は投与開始後 12 週間で定常状態に達した。

Figure 2-5　日本人 ESCC 患者にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの血清中濃度推移（302 試験日本 Substudy）



Source: 5.3.5.1-1-302 試験日本 Substudy-Figure 14.4.1.1, Figure 14.4.1.2（データカットオフ：[redacted]）
ESCC：食道扁平上皮癌，n：被験者数，平均値+標準偏差
定量下限 = 0.4 μg/mL

Table 2-10 日本人 ESCC 患者にチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で反復静脈内投与したときの PK パラメータ（302 試験日本 Substudy，PK 解析集団）

PK Parameter	Cycle 1		Cycle 5		Accumulation Index	
	n	GM (GCV%)	n	GM (GCV%)	GMR [a] (90%CI)	Within Subjects %CV [b]
$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg·day/mL)	10	672.9 (23.8%)	3	1737 (28.9%)	2.28 (1.64, 3.17)	15.0
C_{max} (μg/mL)	10	73.3 (21.9%)	3	126 (22.5%)	1.58 (1.14, 2.20)	15.0
C_{trough} (μg/mL)	8	21.1 (29.7%)	3	58.0 (41.3%)	2.45 (1.79, 3.36)	13.7
Tmax [c] (hour)	10	1.29 (1.13 : 1.62)	3	0.900 (0.600 : 23.3)	NA	NA
CL (L/day)	10	0.161 (34.9%)	NA	NA	NA	NA
$T_{1/2}$ (day)	10	18.8 (27.3%)	3	22.1 (29.7%)	NA	NA

Source: 5.3.5.1-1-302 試験日本 Substudy-Table 14.4.2.1, Table 14.4.2.2, 5.3.5.3.6-JCSPD appendix-Table 14.4.2.1.2, Table 14.4.2.2.2（データカットオフ：[redacted]）

$AUC_{0\text{-}21d}$：血清中薬物濃度-時間曲線下面積（0～21 日間），CI：信頼区間，CL：クリアランス，C_{max}：最高血清中薬物濃度，C_{trough}：トラフ時の血清中薬物濃度，%CV：パーセント変動係数，ESCC：食道扁平上皮癌，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，n：被験者数，NA：該当なし，PK：薬物動態，$T_{1/2}$：消失半減期，Tmax：最高薬物濃度到達時間

検体採取時に問題があったため，試料の 1.59%（2/126）を要約から除外した。

[a] GMR は，$AUC_{0\text{-}21d}$，C_{max}，及び C_{trough} の GM の Cycle 5／Cycle 1 の比として計算した。

[b] 被験者内%CV = 100 × sqrt(exp(S^2)-1)，ここで S^2 は対数尺度に基づく線形混合効果モデルから算出する平均二乗誤差である。

[c] Tmax は中央値（最小 : 最大）で示した。

2.3.8 303 試験（BGB-A317-303 試験）

A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD-1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum-Containing Regimen

303 試験は，治療歴のある局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象として，チスレリズマブ単剤療法とドセタキセルを比較する第 III 相，非盲検，多施設共同，ランダム化試験であった。試験の主要目的は，この患者集団におけるチスレリズマブの OS をドセタキセルと比較評価することであった。さらに，安全性，PK，及び免疫原性についても評価した（5.3.5.4-4-303 試験）。

合計 534 例の被験者に 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与した。固形がん効果判定基準（RECIST）v1.1 に従って治験責任医師が病勢進行と評価する，許容できない毒性が発現する，又は同意を撤回する，のいずれかが最初に発生するまで，治験薬の投与を継続した。

PK の結果及び結論

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，データカットオフ（サイクル 17）までの投与前及び投与後の血清中チスレリズマブ濃度をサイクル別に Table 2-11 に示す。本試験の NSCLC 患者で認められた血清中チスレリズマブ濃度は，同じ用法用量で実施した他の試験で得られた血清中濃度と概ね一致していた。

Table 2-11 血清中チスレリズマブ濃度の要約（303 試験，PK 解析集団）

Cycle	チスレリズマブ濃度 (µg/mL) GM (GCV%)	
	Predose (Cmin)	Postdose (C_{max})
Cycle 1	NC [a] (n = 519)	68.4 (27.3%) (n = 517)
Cycle 2	16.0 (36.9%) (n = 493)	NA
Cycle 5	33.8 (38.3%) (n = 329)	101 (27.5%) (n = 329)
Cycle 9	40.7 (48.0%) (n = 224)	NA
Cycle 17	47.1 (33.7%) (n = 102)	NA

Source: 5.3.5.4-4-303 試験-Table 14.4.1, Listing 16.2.9.1, Listing 16.2.9.2（データカットオフ：[redacted]）

C_{max}：最高血清中薬物濃度（点滴終了時，投与後），Cmin：最低血清中薬物濃度（投与前），F：女性，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，M：男性，n：被験者数，NA：該当なし，NC：算出されず，PK：薬物動態

解析対象集団：被験者 532 例，性別（M/F）= 414/118，年齢：59.9 歳（範囲：28～88 歳），体重：67.7 kg（範囲：35～130 kg）。検体採取時に問題があったため，試料の 2.7%（77/2841）を要約から除外した。

[a] Cycle 1 で測定可能な投与前濃度が認められた被験者 11 例（[redacted]）を要約から除外した（5.3.5.4-4-303 試験-Table 20）。

2.3.9 306 試験（BGB-A317-306 試験）

A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) in Compared With Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients With Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma

306 試験は，切除不能な局所進行の再発又は転移性 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。試験の主要目的は，この患者集団におけるチスレリズマブと化学療法を併用投与したときの OS を，プラセボと化学療法を併用投与したときと比較評価することであった。さらに安全性，PK，及び免疫原性についても評価した（5.3.5.1-2-306 試験）。

合計 649 例の被験者が本試験に登録され，このうち 324 例が化学療法と併用してチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で静脈内投与された。被験者は，病勢進行，許容できない毒性の発現，又

はその他の理由による投与中止まで，治験薬（チスレリズマブ又はプラセボ）の投与を継続することができた。PK データは計 316 例から得られた。

PK の結果及び結論

PK データカットオフ日（2021 年 11 月 1 日）時点における 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投与前及び投与後の血清中濃度を Table 2-12 に示す。本試験の被験者におけるチスレリズマブの曝露量は，過去の試験でチスレリズマブの単剤療法及び併用療法を受けた被験者における曝露量と同程度であった。

Table 2-12　血清中チスレリズマブ濃度の要約（306 試験，PK 解析集団）

Cycle	チスレリズマブ濃度 (µg/mL) GM (GCV%)	
	Predose (Cmin)	Postdose (C_{max})
Cycle 1	NC	64.4 (30.9%) (n = 303)
Cycle 2	15.9 (35.5%) (n = 274)	NA
Cycle 5	37.4 (40.6%) (n = 206)	100.9 (35.0%) (n = 209)
Cycle 9	45.2 (45.2%) (n = 137)	NA
Cycle 17	48.1 (51.1%) (n = 68)	NA

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.4.1.1（データカットオフ：01-Nov-2021）

C_{max}：最高血清中薬物濃度（点滴終了時，投与後），Cmin：最低血清中薬物濃度（投与前），F：女性，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，M：男性，n：被験者数，NA：該当なし，NC：算出されず，PK：薬物動態

解析対象集団：被験者 316 例，性別（M/F）= 273/43，年齢：62.9 歳（範囲：26～84 歳），体重：61.0 kg（範囲：33.5～125 kg）。検体採取情報に問題があったため，試料の 4.4%（77/1748）を要約から除外した。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　PopPK 解析による評価

チスレリズマブの PK 評価及び PK の個体間変動に寄与する因子を特定するため，12 件の臨床試験に登録された被験者の併合 PK データを用いて popPK 解析を実施した。また，306 試験から得られた PK データを用いて，外部検証法による popPK 解析の妥当性評価を行った（Table 2-1，5.3.3.5-1-PopPK Report，5.3.3.5-6-PopPK Report Study 306）。なお，チスレリズマブの主な臨床薬理学的な特徴については 5 項に要約した。

3.1.1　PopPK 解析

PopPK モデルには，12 件の臨床試験に登録された被験者 2596 例から得られた 14473 時点の血清中チスレリズマブ濃度を用いた。解析には，NONMEM 7 の個体間変動と個体内変動との相関を考慮した条件付一次近似法（FOCEI 法）による非線形混合効果モデルを使用した（5.3.3.5-1-

PopPK Report）。共変量として，ベースラインの人口統計学的特性（年齢，性別，人種，及び体重），肝機能及び腎機能（ビリルビン，ALT，AST，及び eGFR），疾患関連指標［がん腫，ECOG-PS，LDH，ALB，及び腫瘍サイズ（cHL 患者では SUMPPD）］，及び ADA によるチスレリズマブの PK に及ぼす影響について検討した。共変量は，変数増加法（forward selection）及び変数減少法（backward elimination）を用いて選択した（それぞれ，有意水準は $p < 0.01$ 及び $p < 0.001$ とした）。

検討した用量範囲におけるチスレリズマブの PK は，中央コンパートメントからの一次消失及び末梢コンパートメントへの再分布を伴う 3-コンパートメントモデルにより最も適切に記述された。PopPK モデルは，中央コンパートメントからの CL，Vc，中央コンパートメントから末梢コンパートメント 2 及び 3 へのコンパートメント間クリアランス（Q2 及び Q3），V2，及び V3 でパラメータ化した。本解析では時間依存的な CL の変動は認められなかった。

基本モデルの主な構造モデルパラメータに対して関連する共変量の影響を組み込むことにより，最終モデルを構築した。なお，共変量は，生理学的妥当性，臨床的妥当性，類似化合物に関する既存の知識，及びデータの入手可能性に基づいて選択した。その結果，以下に示すような統計学的に有意なパラメータと共変量の関係が特定された。

$$\mathrm{CL\ (L/day)} = 0.153 \times e^{\left(0.565 \times \ln\left(\frac{WT}{65}\right) - 0.457 \times \ln\left(\frac{ALB}{41}\right) + 0.0735 \times \ln\left(\frac{TUMSZ}{63}\right) + 0.111_{ADA} - 0.216_{cHL} + 0.069_{GC} + \eta_{CL}\right)}$$

$$\mathrm{V_C\ (L)} = 3.05 \times e^{\left(0.397 \times \ln\left(\frac{WT}{65}\right) - 0.116_{Female} + 0.0996 \times \ln\left(\frac{Age}{60}\right) + \eta_{V_C}\right)}$$

Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report

η_{CL}：CL の個体間変動，η_{Vc}：Vc の個体間変動，ADA：抗薬物抗体，ALB：アルブミン，cHL：古典型ホジキンリンパ腫，CL：クリアランス，GC：胃癌，TUMSZ：腫瘍サイズ，Vc：中央コンパートメントの分布容積，WT：体重

主要な popPK パラメータ及び共変量の影響を Table 3-1 に示す。人種，ベースラインの ALT，AST，ビリルビン，LDH，eGFR，ECOG-PS，及び cHL 患者の SUMPPD は，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。ベースラインの体重，ALB，腫瘍サイズ，ADA，及びがん腫は，CL に対する有意な共変量として特定された。また，ベースラインの体重，性別，及び年齢は，Vc に対する有意な共変量として特定された。

ADA 陰性，年齢 60 歳，体重 65 kg，ALB 41 g/L，及び腫瘍サイズ 63 mm の典型的男性被験者の場合，CL は 0.153 L/day，Vc は 3.05 L，Q2 は 0.740 L/day，V2 は 1.27 L，Q3 は 0.092 L/day，及び V3 は 2.10 L と推定された。CL，Vc，V2，及び V3 の個体間変動はそれぞれ，26.3%，16.7%，74.7%，及び 99.9%であった。定常状態における分布容積（Vss）は 6.42 L，定常状態における $T_{1/2}$ は 23.8 日と推定された。AUCss 及び Cmin,ss に基づく累積係数はそれぞれ 2.14 及び 2.49 と推定され，定常状態の血清中濃度の 90%に達するまでの期間は約 84 日（12 週間）と推定された。

PopPK 解析で特定された CL 及び Vc に対する共変量の影響について，他の共変量の影響を固定して，共変量の 10 及び 90 パーセンタイル値に基づき，典型的被験者と比較した（Table 3-1）。

解析では少数の統計学的に有意な共変量が特定されたが，典型的被験者における CL 及び Vc の推定値と共変量分布の 10 及び 90 パーセンタイル値における推定値の差はいずれも± 20%未満であり，これらの共変量の中に，チスレリズマブの PK に対して臨床的に意味のある変化が生じるものはないと考えられた。母集団全体の曝露量（AUCss 及び Cmin,ss）及び共変量の影響を考慮した曝露量を Figure 3-1 に示す。母集団全体の曝露量の変動に比べ，共変量の影響を考慮した曝露量の変動は比較的小さかった。したがって，これらの共変量に基づく用量調節の必要はないと考えられた。本結果は，302 試験及び 306 試験においてチスレリズマブを反復投与したときの曝露量と有効性及び曝露量と安全性の間に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も支持された（3.2 項）。

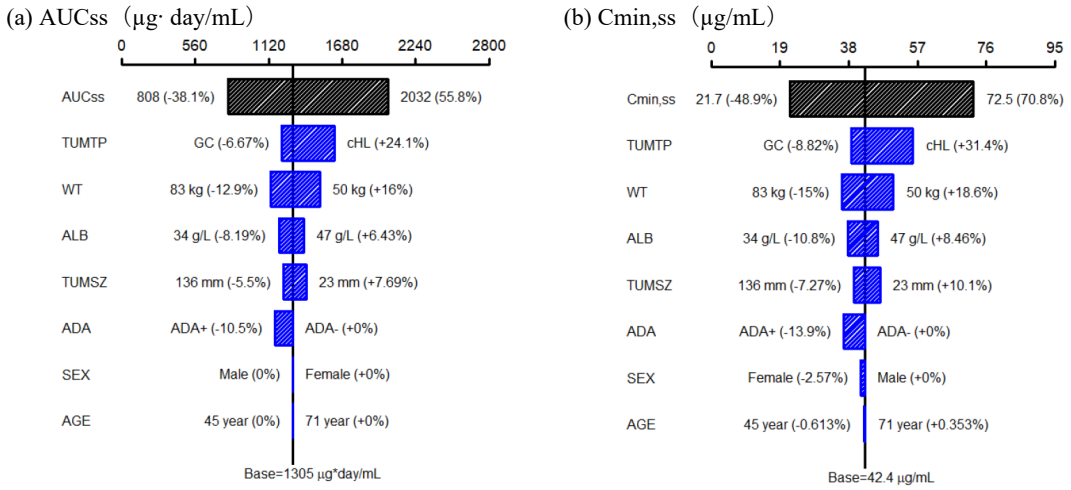
Table 3-1　　最終モデルで推定した典型的被験者の PK パラメータ及び共変量の影響

PK Parameters and Baseline Covariates		Estimate	%Change from Typical
Typical CL (L/day, 65 kg, ALB = 41 g/L, TUMSZ = 63 mm, tumors except cHL and GC, negative ADA)		0.153	NA
Weight (kg)	10th percentile (50 kg)	0.132	-13.8
	90th percentile (83 kg)	0.176	+14.8
ALB (g/L)	10th percentile (34 g/L)	0.167	+8.92
	90th percentile (47 g/L)	0.144	-6.04
Tumor size (mm)	10th percentile (23 mm)	0.142	-7.14
	90th percentile (136 mm)	0.162	+5.82
ADA	Positive	0.171	+11.7
Tumor type	GC	0.164	+7.15
	cHL	0.123	-19.4
Typical Vc (L, male, 65 kg, 60 years)		3.05	NA
Weight (kg)	10th percentile (50 kg)	2.75	-9.88
	90th percentile (83 kg)	3.36	+10.2
Sex	Female	2.71	-11.0
Age (year)	10th percentile (45 years)	2.96	-2.74
	90th percentile (71 years)	3.10	+1.64
Typical Q2 (L/day)		0.74	NA
Typical V2 (L)		1.27	NA
Typical Q3 (L/day)		0.092	NA
Typical V3 (L)		2.10	NA
Proportional residual error (%)		12.6	NA
Additive residual error (µg/mL)		2.09	NA

Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Table 1

ADA：抗薬物抗体，ALB：アルブミン，cHL：古典型ホジキンリンパ腫，CL：クリアランス，GC：胃癌，NA：該当なし，PK：薬物動態，Q2：中央コンパートメントから末梢コンパートメント 2 へのコンパートメント間クリアランス，Q3：中央コンパートメントから末梢コンパートメント 3 へのコンパートメント間クリアランス，TUMSZ：腫瘍サイズ，V2：末梢コンパートメント 2 の分布容積，V3：末梢コンパートメント 3 の分布容積，Vc：中央コンパートメントの分布容積

Figure 3-1　定常状態におけるチスレリズマブの曝露量（AUCss, Cmin,ss）に及ぼす共変量効果の感度分析



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Figure 1

ADA：抗薬物抗体，ALB：アルブミン，AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，cHL：古典型ホジキンリンパ腫，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，GC：胃癌，TUMSZ：腫瘍サイズ，TUMTP：がん腫，WT：体重

黒色網掛け部分の両端に示す値は，集団全体の曝露量の 5 及び 95 パーセンタイル値を示す。青色網掛け部分は，曝露量に対する共変量の影響を示す。各共変量の上限値及び下限値は，母集団の 10 及び 90 パーセンタイル値を示す。各網掛け部分の長さはチスレリズマブの曝露量に対する共変量の影響を示し，両端の括弧内のパーセント値は曝露量の典型的な値からの変化%を示す。

3.1.2　チスレリズマブの PK に及ぼす内因性要因

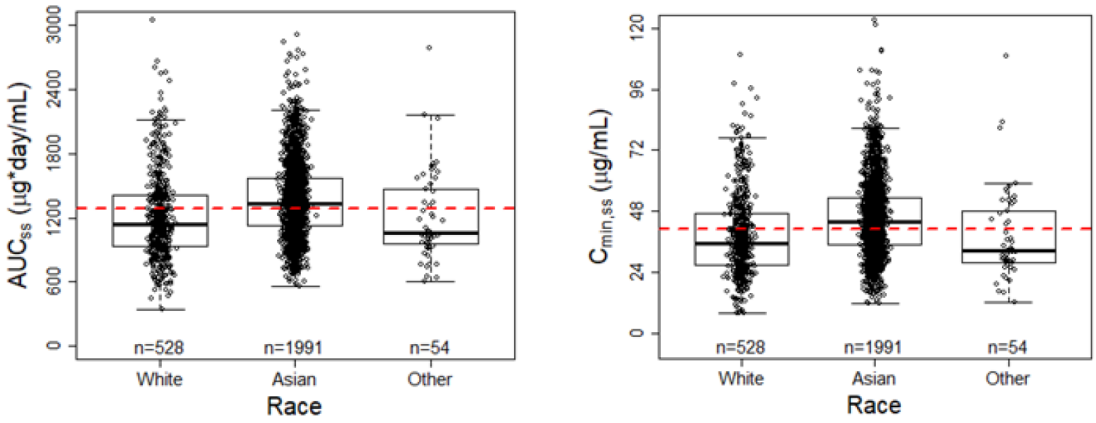
内因性要因（人種，年齢，体重，腎機能障害，肝機能障害，及び免疫原性）がチスレリズマブの PK に及ぼす影響について，popPK モデルの共変量解析を用いて評価した。最終モデルに基づいて，経験的ベイズ推定により個体別の PK パラメータを推定し，内因性要因の影響を評価した。以下の項に記述した共変量解析の結果及びその後のシミュレーションから判断して，内因性要因に基づく用量調節の必要はないと考えられた。

3.1.2.1　人種

PopPK 解析により，人種はチスレリズマブの CL 及び Vc に対する有意な共変量ではなく，チスレリズマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが明らかになった（Figure 3-2）。

アジア人患者に，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曝露量を推定した。その結果，アジア人患者（大部分は中国人）の AUCss，定常状態における最高血清中薬物濃度（$C_{max,ss}$），及び $C_{min,ss}$ の GM は，白人患者に比べて約 12%～21%高いことが示されたが，アジア人患者と白人患者の AUCss 及び Cmin,ss の分布は，いずれも概ね重なっていた（Figure 3-2）。したがって，体重及びその他の交絡する共変量の影響と同様に，人種による曝露量の違いは全体的な曝露量の変動に比べて非常に小さく，臨床的な意味はないと考えられた（5.3.3.5-1-PopPK Report）。したがって，人種に基づく用量調節の必要はないと考えられた。

Figure 3-2　　定常状態におけるチスレリズマブの人種別の曝露量



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Figure 22

AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数

各被験者で定常状態におけるチスレリズマブの曝露量（Cmin,ss 及び AUCss）を計算した。AUCss は用量／CL として，Cmin,ss はチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で 10 回反復投与後 21 日目の最低濃度として算出した。

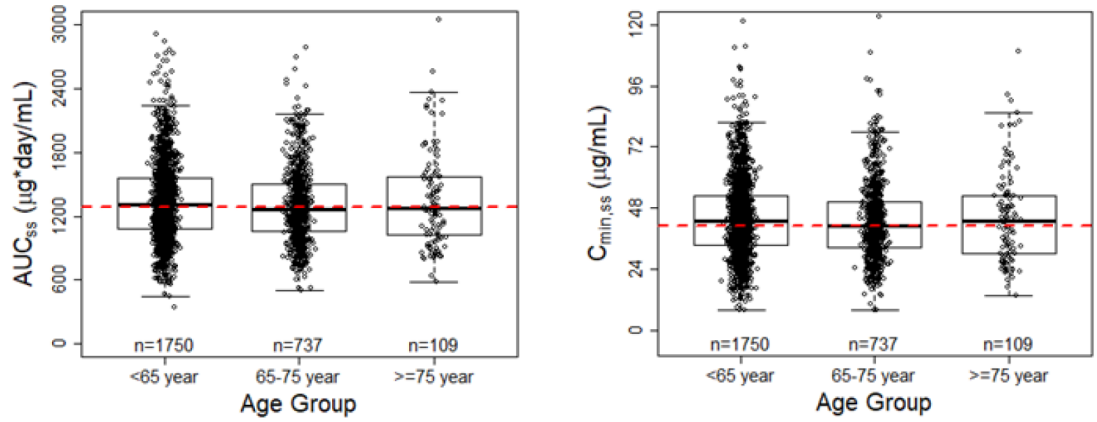
水平の赤色破線は集団全体の平均値を示す。

3.1.2.2　年齢

PopPK 解析により，ベースラインの年齢はチスレリズマブの Vc に対して有意な影響を及ぼす共変量として特定された。しかしながら，年齢分布の 10 及び 90 パーセンタイル（45～71 歳）における Vc の推定値は，典型的な被験者の推定値の± 3%の範囲内であり（Table 3-1），チスレリズマブの PK に及ぼす年齢の影響に臨床的な意味はないと考えられた。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曝露量の推定値を，年齢別に Figure 3-3 に示す。

AUCss，$C_{max,ss}$，及び $C_{min,ss}$ の GM は，いずれもすべての年齢範囲（65 歳未満，65～75 歳，及び 75 歳以上）で同程度であった（5.3.3.5-1-PopPK Report）。したがって，年齢に基づく用量調節の必要はないと考えられた。

Figure 3-3　　定常状態におけるチスレリズマブの年齢別の曝露量



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Figure 20

AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数

各被験者で定常状態におけるチスレリズマブの曝露量（Cmin,ss 及び AUCss）を計算した。AUCss は用量／CL として，Cmin,ss はチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で 10 回反復投与後 21 日目の最低濃度として算出した。

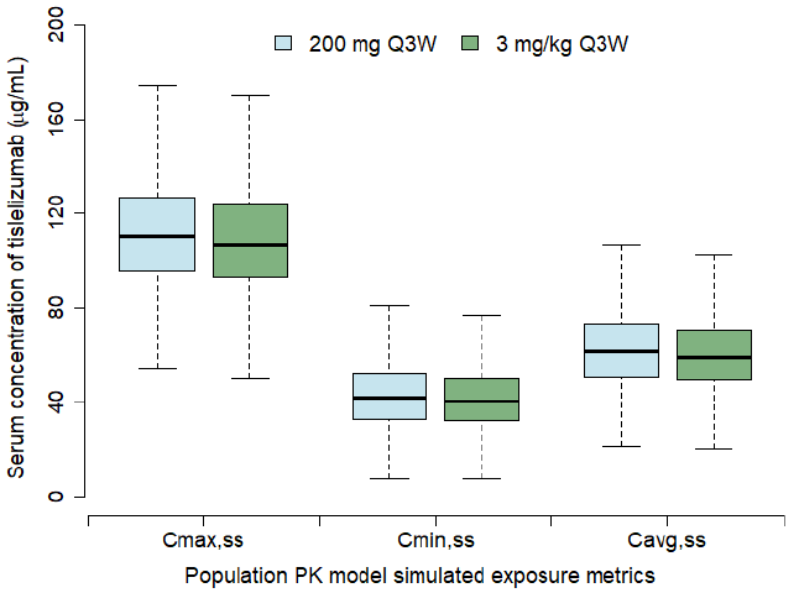
水平の赤色破線は集団全体の平均値を示す。

3.1.2.3 体重

PopPK 解析により，ベースラインの体重はチスレリズマブの CL 及び Vc に対して有意な影響を及ぼす共変量として特定された（Table 3-1）。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，体重分布の 10 及び 90 パーセンタイル（50 及び 83 kg）の被験者における曝露量の推定値は，体重の中央値（65 kg）の被験者と比較して，AUCss は+16%から−12.9%，Cmin,ss は+18.6%から−15%に変化した（Table 3-1 及び Figure 3-1）。体重による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ものではないと考えられた（5.3.3.5-1-PopPK Report）。

さらに，3 週間間隔でチスレリズマブを推奨用量である 200 mg 又は体重に基づく用量で静脈内投与したときの曝露量変動の範囲を比較した。体重に基づく用量として，体重の中央値（65 kg）の被験者で 200 mg に相当する 3 mg/kg を選択した。その結果，固定用量の 200 mg 又は体重に基づく 3 mg/kg を 3 週間間隔で投与したときの定常状態での推定曝露量の平均値及び変動は同程度であり（Figure 3-4），固定用量の 200 mg を 3 週間間隔で投与することの妥当性が裏付けられた。

Figure 3-4 固定用量 200 mg 及び体重に基づく用量 3 mg/kg を投与したときの定常状態におけるチスレリズマブの曝露量の推定値



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Figure 19

$C_{avg,ss}$：定常状態における平均血清中薬物濃度，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中薬物濃度，$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中薬物濃度，PK：薬物動態，Q3W：3 週間間隔

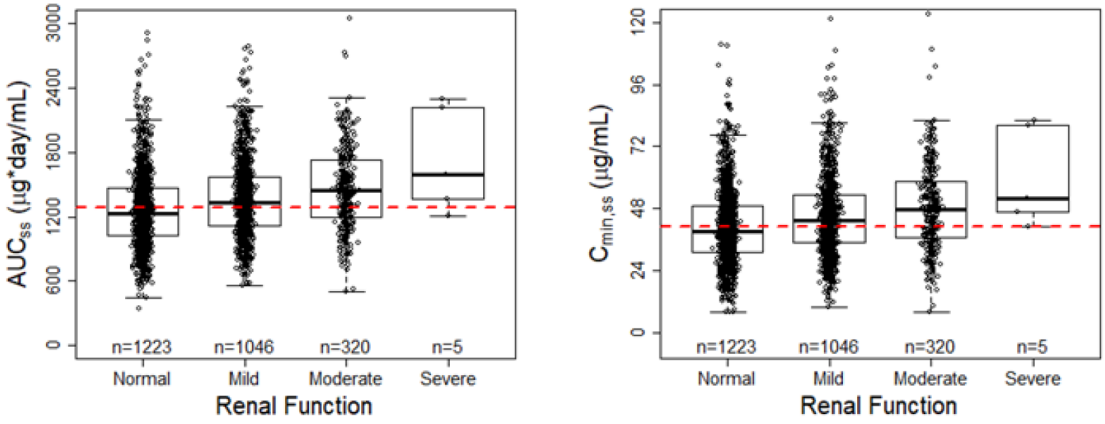
箱は 25～75 パーセンタイル（四分位範囲）を示す。各箱の中の水平線は中央値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍以内のデータ範囲を示す。各被験者で定常状態におけるチスレリズマブの曝露量（$C_{max,ss}$，$C_{min,ss}$，及び $C_{avg,ss}$）を計算した。$C_{min,ss}$ はチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で 10 回反復投与後 21 日目の最低濃度として算出した。

3.1.2.4 腎機能障害

PopPK 解析により，腎機能がチスレリズマブの曝露量に及ぼす影響を評価した。PopPK 解析には，腎機能が正常な被験者［n = 1223，クレアチニンクリアランス（CLcr）≥ 90 mL/min］並びに軽度（n = 1046，CLcr = 60～89 mL/min），中等度（n = 320，CLcr = 30～59 mL/min），及び重度（n = 5，CLcr = 15～29 mL/min）の腎機能障害を有する被験者から得られたデータを使用した。

その結果，腎機能は曝露量に有意な影響を及ぼす共変量ではないことが明らかになった（5.3.3.5-1-PopPK Report）。推定曝露量に基づくと，軽度及び中等度腎機能障害はチスレリズマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさず，軽度～中等度の腎機能障害被験者では用量調節の必要はないと考えられた（Figure 3-5）。なお，重度腎機能障害被験者については利用可能なデータが不十分であったため，明確な結論を導き出すことはできなかった。

Figure 3-5　　定常状態におけるチスレリズマブの腎機能別の曝露量



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Figure 25

AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数

各被験者で定常状態におけるチスレリズマブの曝露量（Cmin,ss 及び AUCss）を計算した。AUCss は用量／CL として，Cmin,ss はチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で 10 回反復投与後 21 日目の最低濃度として算出した。

水平の赤色破線は集団全体の平均値を示す。

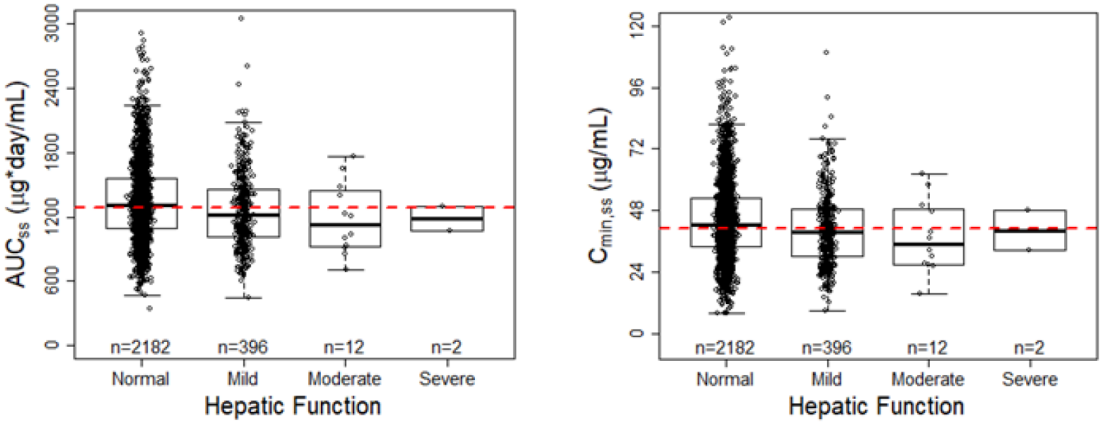
3.1.2.5 肝機能障害

PopPK 解析により，肝機能がチスレリズマブの曝露量に及ぼす影響を評価した。PopPK 解析には，米国国立癌研究所の Organ Dysfunction Working Group の基準に基づいて分類した，肝機能が正常な被験者［n = 2182，ビリルビン ≤ 基準値上限（ULN）及び AST ≤ ULN］並びに軽度［n = 396，ビリルビン ≤ ULN 及び AST > ULN，又はビリルビン > 1～1.5 × ULN（AST 不問）］，

中等度［n＝12，ビリルビン＞1.5～3×ULN（AST 不問）］，及び重度［n＝2，ビリルビン＞3×ULN（AST 不問）］の肝機能障害を有している被験者から得られたデータを使用した。

その結果，肝機能は曝露量に有意な影響を及ぼす共変量ではないことが明らかになった（5.3.3.5-1-PopPK Report）。推定曝露量に基づくと，軽度及び中等度肝機能障害はチスレリズマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさず，軽度～中等度の肝機能障害被験者では用量調節の必要はないと考えられた（Figure 3-6）。なお，重度肝機能障害被験者については利用可能なデータが不十分であったため，明確な結論を導き出すことはできなかった。

Figure 3-6　　定常状態におけるチスレリズマブの肝機能別の曝露量



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Figure 26

AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数

各被験者で定常状態におけるチスレリズマブの曝露量（Cmin,ss 及び AUCss）を計算した。AUCss は用量／CL として，Cmin,ss はチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で 10 回反復投与後 21 日目の最低濃度として算出した。

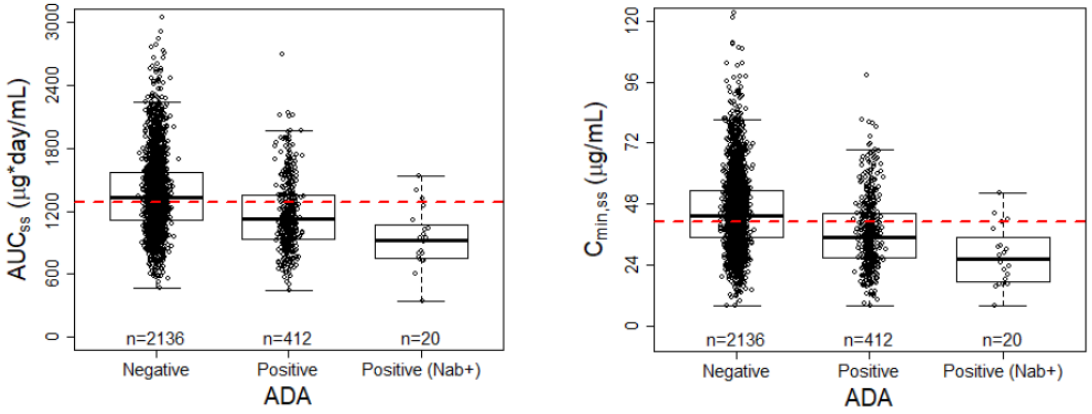
水平の赤色破線は集団全体の平均値を示す。

3.1.2.6　免疫原性

PopPK 解析により，治験薬投与により生じた ADA はチスレリズマブの CL に対して有意な影響を及ぼす共変量として特定され，ADA 陽性被験者の CL は ADA 陰性被験者に比べわずかに高いことが明らかとなった（Table 3-1 及び Figure 3-1）。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曝露量の推定値を Figure 3-7 に示す。

ADA 陽性被験者の AUCss，$C_{max,ss}$，及び $C_{min,ss}$ の GM は，ADA 陰性被験者に比べて 10.1%～20.5%低いと推定された。NAb が検出された少数の被験者においても，低い曝露量が推定されたが，これらの ADA 発現による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ものではないと考えられることから（Figure 3-1），ADA 発現による用量調節の必要はないと考えられた（5.3.3.5-1-PopPK Report）。これらのことは，4.1 項に示す，有効性及び安全性に対する免疫原性の影響に関する追加解析によりさらに裏付けられた。

Figure 3-7　　定常状態におけるチスレリズマブの ADA 発現別の曝露量



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report 3-Figure 23

ADA：抗薬物抗体，AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数，Nab：中和抗体

各被験者で定常状態におけるチスレリズマブの曝露量（Cmin,ss 及び AUCss）を計算した。AUCss は用量／CL として，Cmin,ss はチスレリズマブ 200 mg を 3 週間間隔で 10 回反復投与後 21 日目の最低濃度として算出した。

水平の赤色破線は集団全体の平均値を示す。

3.1.3　　チスレリズマブの PK に及ぼす外因性要因

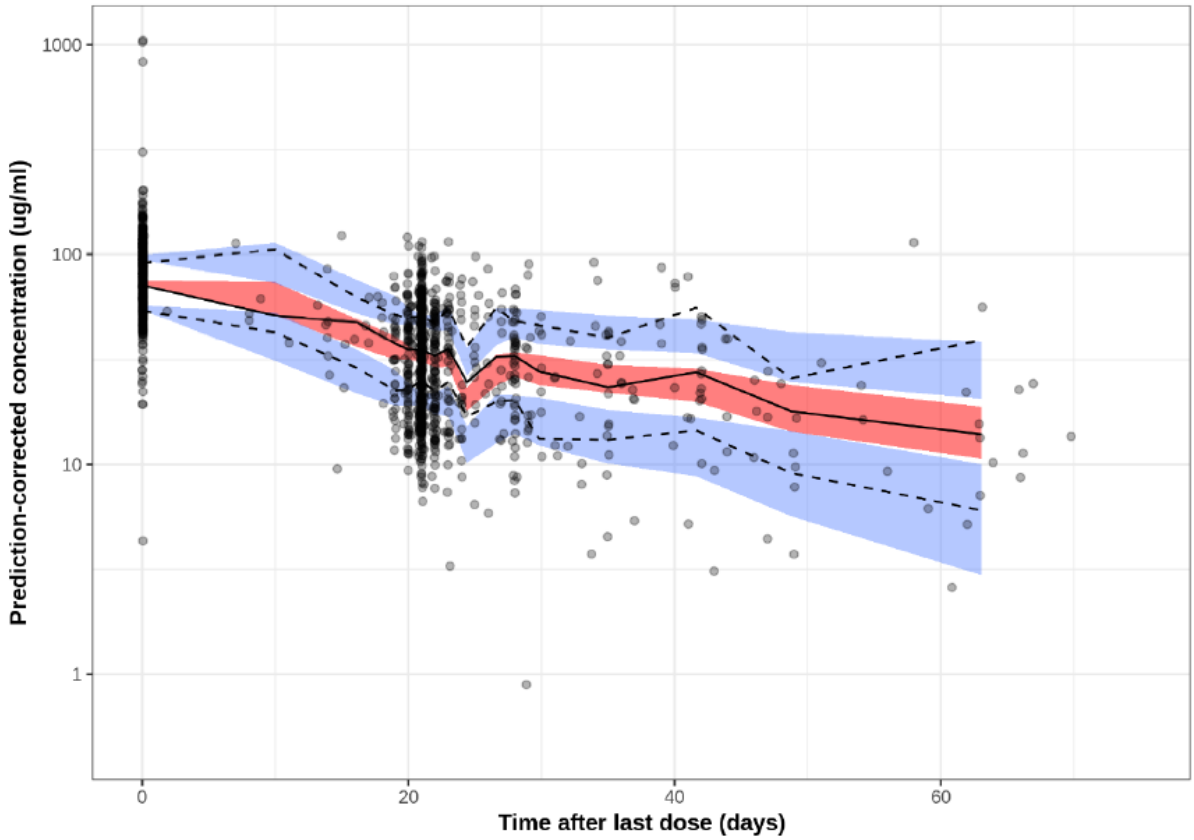
チスレリズマブは mAb であり，静脈内投与されるため，外因性要因（食事，喫煙，併用薬等）はチスレリズマブの PK に影響しないと予想される。したがって，PK に対する外因性要因の影響を評価することを目的とした臨床試験及び popPK 解析は実施しなかった。

3.1.4　　306 試験のデータを用いた popPK モデルの外部検証

チスレリズマブの popPK 最終モデルの予測精度を検証するため，306 試験の被験者から得られた PK データを用いて，外部検証法によるモデルのバリデーションを実施した（5.3.3.5-6-PopPK Report Study 306）。306 試験のデータセットを用いた 500 回の反復シミュレーションを行い，母集団予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（pcVPC）により，popPK 最終モデルの経時的なチスレリズマブ濃度推移の予測精度を評価した。

pcVPC プロットから，306 試験におけるチスレリズマブの実測値の 5，50，及び 95 パーセンタイル値は，概ね popPK 最終モデルで予測された濃度-時間プロファイルの 5，50，及び 95 パーセンタイル値の 90%CI に含まれていた（Figure 3-8）。この結果から，popPK 最終モデルは，306 試験の被験者に 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血清中濃度推移を，適切に予測できることが示された。

Figure 3-8　　チスレリズマブの血清中濃度推移の pcVPC プロット



Source: 5.3.3.5-6 PopPK Report Study 306-Figure 5-1

pcVPC：母集団予測値により補正した視覚的事後予測性能評価

横軸は直前の投与からの経過時間，黒点は濃度の実測値，2 本の破線はそれぞれ実測値の 5 及び 95 パーセンタイルを，黒実線は実測値の 50 パーセンタイルを示す。青色網掛け部分は popPK モデルから予測した 5 及び 95 パーセンタイル値の 90%CI を，赤色網掛け部分は 50 パーセンタイル値の 90%CI を示す。

3.1.5　　結論

チスレリズマブの PK は，検討した用量範囲（0.5～10 mg/kg，固定用量 200 mg を含む）で用量に比例した曝露量の増加を示し，線形 CL を伴う 3-コンパートメントモデルにより適切に記述された。また，時間依存的な CL の変動は認められなかった。人口統計学的特性（人種等），肝機能及び腎機能（ALT，AST，ビリルビン，及び eGFR 等），並びに疾患関連指標（LDH，ECOG-PS，及び cHL 患者の SUMPPD 等）は，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いことが明らかになった。一方，ベースラインの体重，腫瘍サイズ，ALB，ADA 発現，性別，年齢，及びがん腫は，チスレリズマブの PK に対する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，これらの共変量がチスレリズマブの曝露量に及ぼす影響は，母集団全体の曝露量の変動に比べて相対的に小さかった。したがって，これらの共変量はチスレリズマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと推察され，共変量に基づく用量調節の必要はない

と考えられた。本結果は 3.2.1 項及び 3.2.2 項に示すように，曝露量と有効性及び曝露量と安全性の間にいずれも ER 関係が認められなかったことによりさらに支持された。

また，306 試験から得られた PK データセットを用いた外部検証法によるモデルのバリデーションにより，popPK 最終モデルは，306 試験における PK を適切に予測できたことから，popPK モデルは ER 関係の解析のためのチスレリズマブの曝露量指標を推定するために使用できると考えられた。

3.2 曝露-反応関係

302 試験及び 306 試験におけるチスレリズマブの推定曝露量と有効性及び安全性の評価項目を用いて，曝露量と有効性及び安全性の ER 関係を検討した。また，チスレリズマブを単剤療法として投与した試験（001 試験，102 試験，203 試験，204 試験，208 試験，302 試験，及び 303 試験）の結果を併合して，曝露量と安全性に関する ER 関係を検討した。

3.2.1 有効性に関する曝露-反応関係

3.2.1.1 302 試験における曝露-有効性解析

302 試験の ESCC 患者に 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データを用いて，有効性評価項目に関する ER 関係を評価した。少なくとも 1 回チスレリズマブを投与され，投与後の有効性データが得られている被験者を ER 関係評価可能被験者と定義した。有効性データ及び PK データの両方があり，OS（主要評価項目）及び ORR（副次的評価項目）に関する有効性解析に組み込まれた総被験者数は，それぞれ 254 例及び 236 例であった（5.3.3.5-2-ER Report Study 302）。

3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を 30 週間静脈内投与したときの推定曝露量［$C_{max,ss}$，Cmin,ss，定常状態における平均血清中薬物濃度（$C_{avg,ss}$），及び 1 回目投与後の平均血清中薬物濃度（$C_{avg,dose1}$）］は，経験的ベイズ法により推定した PK パラメータより算出した。OS イベントの発生と時間に関する ER 関係はカプランマイヤー法により検討し，ER 関係が認められた場合はコックス比例ハザードモデルを用いて解析した。また，治験責任医師が判定した ORR に関する ER 関係は，曝露量の四分位により層別化した患者集団で推定した奏効確率とチスレリズマブの曝露量をプロットすることにより検討した。曝露量を連続変数としたロジスティック回帰分析モデルを構築した。また，二値変数 ORR により層別化した曝露量の箱ひげ図も作成した。

チスレリズマブの PK に時間依存的な CL の変動は認められず，初回投与後と定常状態での曝露量との間に良好な相関関係が認められた。したがって，有効性に関する ER 解析では曝露量の指標として Cavg,dose1 のモデル推定値を用いた。

曝露-OS 解析

チスレリズマブが投与された被験者（n = 254）の Cavg,dose1 を四分位で層別化したカプランマイヤー生存曲線により，Cavg,dose1 の上位 4 分の 1 の被験者における OS は，下位 4 分の 3 の被験者に比べて長いことが示された（Figure 3-9）。曝露量と OS の関係についてさらに検討するため，Cavg,dose1，ベースラインの被験者特性（腫瘍サイズ，ECOG-PS，ALB，LDH，AST，ALT，ビリルビン，eGFR，ADA 発現，PD-L1，年齢，体重，人種，及び性別），及び腫瘍増殖速度を用いて，コックス比例ハザードモデルを用いて解析した。その結果，ALB，腫瘍増殖速度，及び Cavg,dose1 は，OS の有意な予測因子であることが示された（$p < 0.01$，Figure 3-9）。

チスレリズマブの曝露量は OS に対して有意な影響を及ぼすことが明らかとなったことから，チスレリズマブ群のみ，及びチスレリズマブ群と対照群（ICC）の両方の OS データを用いて，四分位で層別化した Cavg,dose1 と OS の関係を評価するための感度分析を実施した。これら二つの感度分析により，ALB，腫瘍増殖速度，及び Cavg,dose1 の上位 4 分の 1 は，OS の有意な予測因子であると特定された（Figure 3-10 及び Figure 3-11）。一方で，Cavg,dose1 の下位 4 分の 1 の HR は，第 2 及び第 3 四分位に比べてより小さい HR を示し，Cavg,dose1 の四分位全体では，OS に対する Cavg,dose1 の影響は一律ではないことが示された。

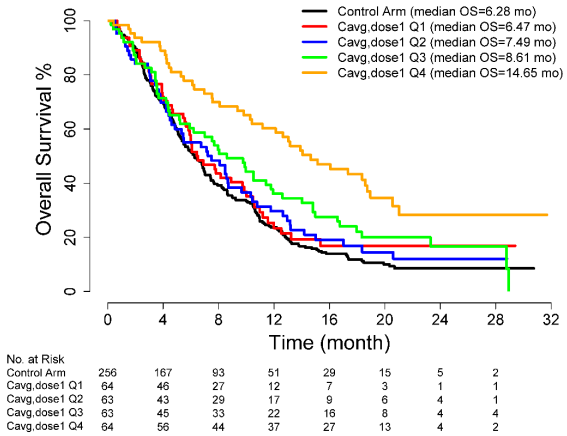
さらに，302 試験の OS データを用いた追加解析により，Cavg,dose1 の上位 4 分の 1 の被験者に有利な交絡ベースライン因子及び予測因子の不均衡が明らかとなった。たとえば，より長い OS はベースラインの腫瘍サイズが小さく，ALB が高い被験者で認められたが，これらの予測因子の分布は不均衡であり，Cavg,dose1 の下位 4 分の 1 に比べて上位 4 分の 1 の被験者に有利であった（Figure 3-12）。ALB 及び腫瘍サイズは，チスレリズマブの CL に対する有意な共変量でもあり（3.1.1 項），曝露量は独立変数ではないと考えられた。したがって，今回認められた曝露量と OS の ER 関係には，これら疾患関連のベースライン因子による交絡が生じている可能性が高いことが示唆された。

同様に，腫瘍領域の他の mAb 及び免疫チェックポイント阻害剤において，OS に関して正の ER 関係が報告されており，ベースラインの CL と患者生存率の間には相関関係が認められている（Feng et al. 2013，Agrawal et al. 2016，Liu et al. 2017，Turner et al. 2018，Baverel et al. 2019）。また，ALB，腫瘍サイズ，及び ECOG-PS 等に反映されるベースラインの疾患重症度は，CL と相関し，同様に，曝露量とも相関することが知られている。また，ベースラインの疾患重症度は有効性と負の相関を示し，見かけ上の正の ER 関係につながることが知られている。

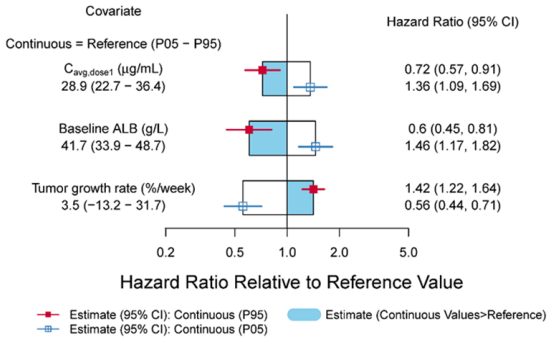
以上から，Cavg,dose1 の四分位で層別化したときの OS に一定の傾向は認められなかった。ベースラインの腫瘍サイズ及び ALB は，OS 及びチスレリズマブの CL に対して影響する交絡因子であり，四分位全体においてこれら予測因子の分布に不均衡が認められたことから，302 試験の被験者集団で検討された曝露範囲において，曝露量と有効性に意味のある関係はないことが示唆された。

Figure 3-9　チスレリズマブが投与された ESCC 患者の OS に関する曝露-反応関係（302 試験）

(1) Kaplan-Meier OS Curves stratified by Cavg,dose1 quartiles



(2) Estimated effects of all predictor variables on the Hazard Ratio of OS

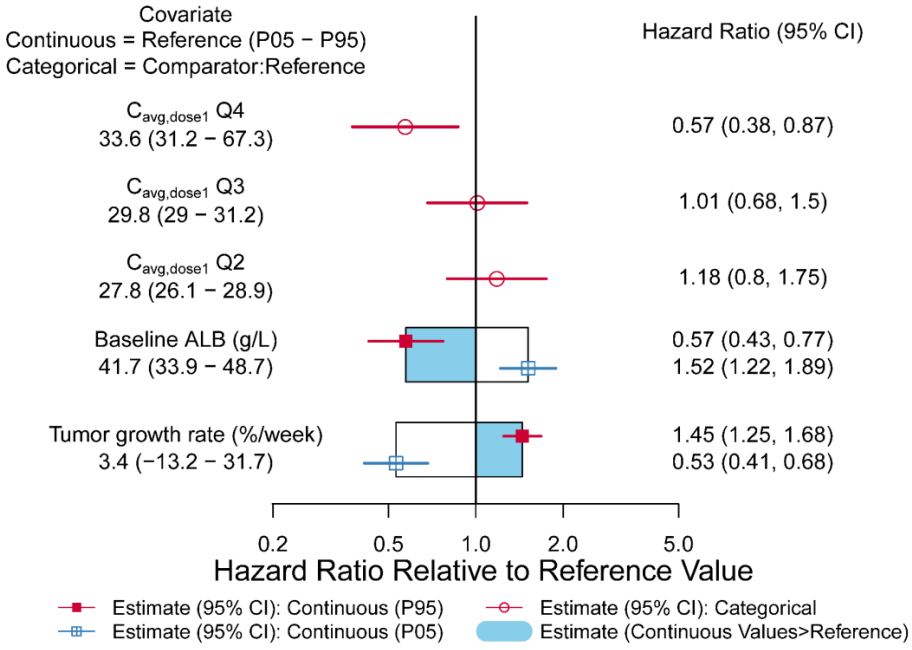


Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302-Figure 3, Figure 6

ALB：アルブミン，Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，CI：信頼区間，HR：ハザード比，ICC：治験責任医師が選択した化学療法，OS：全生存期間，P05/P95：5／95 パーセンタイル値，Q1/Q2/Q3/Q4：第 1／第 2／第 3／第 4 四分位

左図は，ICC 群（n = 256）のカプランマイヤー曲線及びチスレリズマブ群（n = 254）の Cavg,dose1 モデル推定値の四分位で層別化したカプランマイヤー曲線を示す。右図は，共変量が基準値の被験者と比較した OS の HR に対する各共変量の影響を示す。基準値と比較した 5 及び 95 パーセンタイル値（P05 及び P95）での HR を示す。ボックスの網掛け部分は，連続共変量の値が基準値に比べて大きい場合の基準値と比較した HR の推定値を示す。

Figure 3-10　チスレリズマブ群のみのデータセットに基づく OS の HR に対する有意な予測因子及び曝露量四分位の推定効果（302 試験）

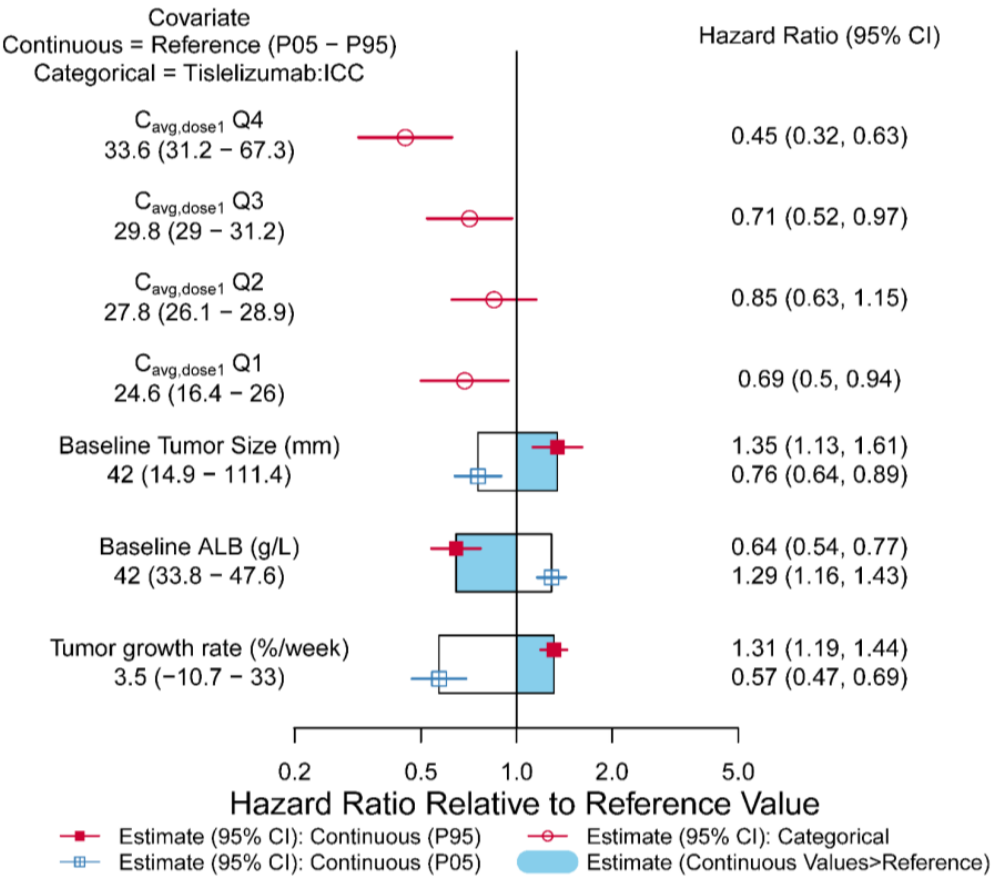


Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302-Figure 7

ALB：アルブミン，Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，CI：信頼区間，HR：ハザード比，OS：全生存期間，P05/P95：5／95 パーセンタイル値，Q2/Q3/Q4：第 2／第 3／第 4 四分位

302 試験のチスレリズマブ群被験者の全予測因子を用いた最終モデル。共変量が基準値の被験者と比較した OS の HR に対する各共変量の影響を示す。基準値と比較した 5 及び 95 パーセンタイル値（P05 及び P95）での HR を示す。ボックスの網掛け部分は，連続共変量の値が基準値に比べて大きい場合の基準値と比較した HR の推定値を示す。

Figure 3-11　併合データセットに基づく OS の HR に対する有意な予測因子及び曝露量四分位の推定効果（302 試験）



Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302-Figure 8

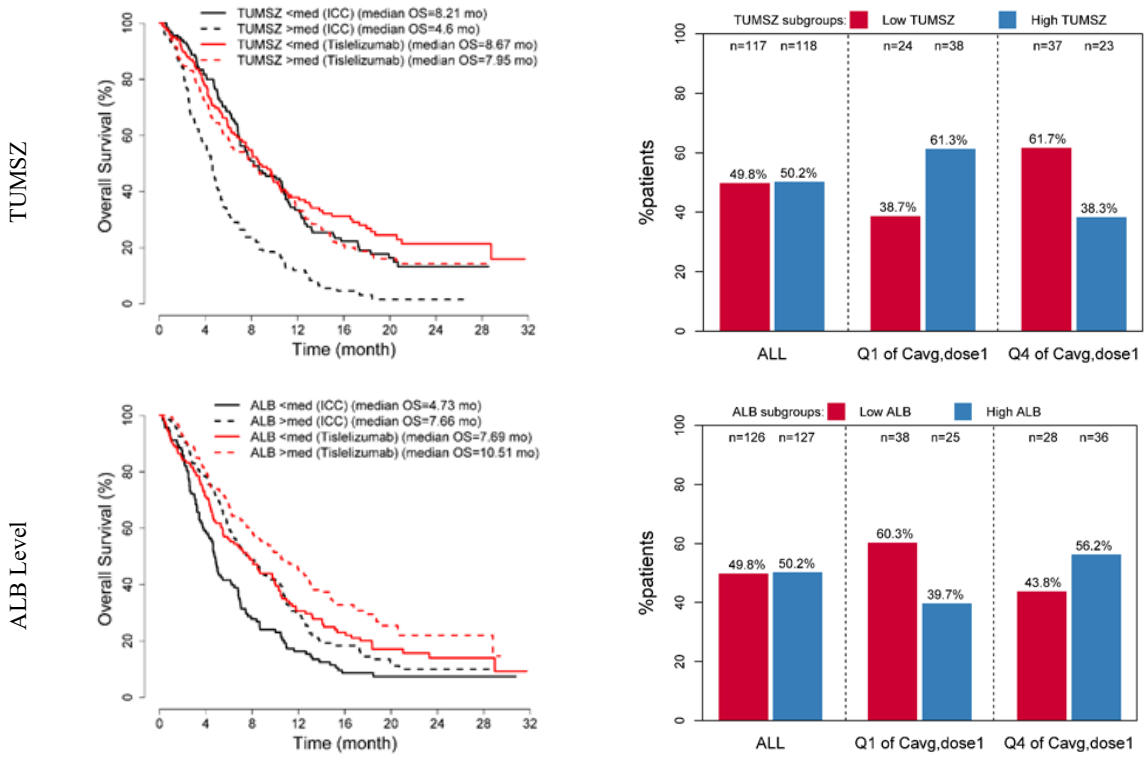
ALB：アルブミン，Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，CI：信頼区間，HR：ハザード比，ICC：治験責任医師が選択した化学療法，OS：全生存期間，P05/P95：5／95 パーセンタイル値，Q1/Q2/Q3/Q4：第 1／第 2／第 3／第 4 四分位

302 試験の全被験者の全予測因子を用いた最終モデル。共変量が基準値の被験者と比較した OS の HR に対する各共変量の影響を示す。基準値と比較した 5 及び 95 パーセンタイル値（P05 及び P95）での HR を示す。ボックスの網掛け部分は，連続共変量の値が基準値に比べて大きい場合の基準値と比較した HR の推定値を示す。

Figure 3-12　　OS に影響する可能性のあるベースライン交絡因子（302 試験）

(1) Kaplan–Meier OS curves stratified by baseline characteristics

(2) Confounding factor differentiating in OS in extreme quartile



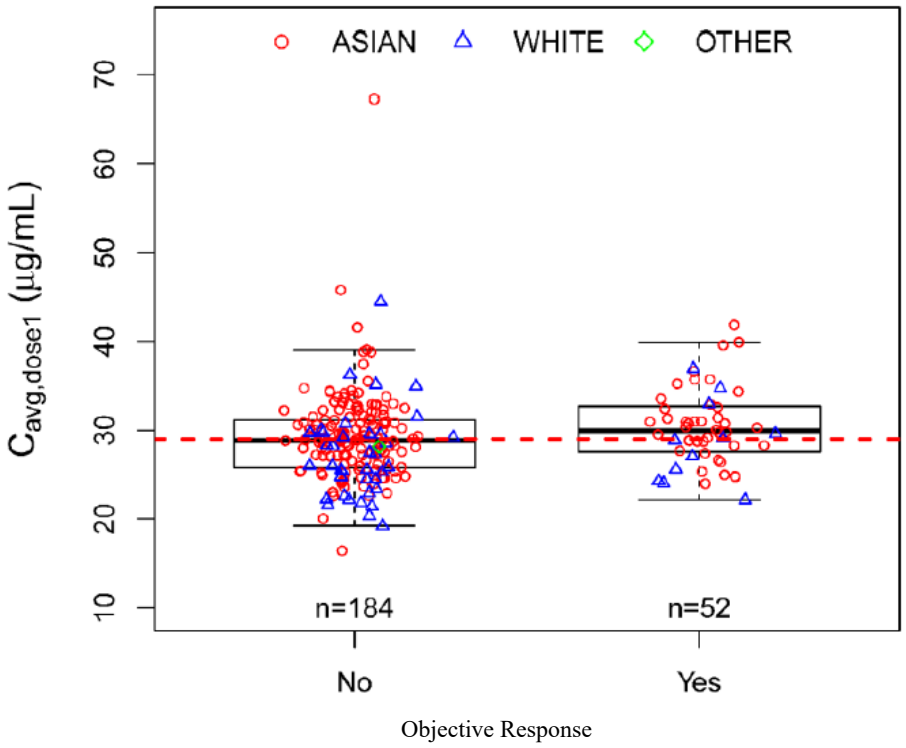
Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302-Figure 4, Figure 5

ALB：アルブミン，Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，ICC：治験責任医師が選択した化学療法，OS：全生存期間，Q1/Q4：第 1／第 4 四分位，TUMSZ：腫瘍サイズ

曝露-ORR 解析

302 試験における曝露量と副次的評価項目である ORR の関係に関する解析により，チスレリズマブの曝露範囲は奏効例（ORR が認められた被験者，n = 52）及び非奏効例（n = 184）間で類似していることが示された（5.3.3.5-2-ER Report Study 302）。Cavg,dose1（平均値±標準偏差）は奏効例で 30.3 ± 4.30 μg/mL であったのに対して，非奏効例では 29.0 ± 5.16 μg/mL であった（Table 3-2 及び Figure 3-13）。また，アジア人及び白人患者内の奏効例と非奏効例間においても Cavg,dose1 は類似していた（Figure 3-13）。Cavg,dose1 の増加に伴い奏効確率がわずかに上昇する傾向が認められたが（Figure 3-14），ロジスティック回帰分析の結果，Cavg,dose1 は ORR の有意な予測因子ではないことが明らかになった（p > 0.05）。このモデルにおいて人種は有意な共変量ではなく，ER 関係に対する影響はないことが示された。

Figure 3-13　ESCC 患者における曝露量と ORR の関係（302 試験）



Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302-Figure 11

Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，ESCC：食道扁平上皮癌，n：被験者数，ORR：奏効率

Cavg,dose1 の平均値は，奏効例で 30.3 µg/mL，非奏効例で 29.0 µg/mL であった。シンボルはモデル推定曝露量を示す。各箱の中の水平線は中央値，箱は 25 及び 75 パーセンタイル（四分位範囲）を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍以内のデータ範囲を示す。水平の赤色破線は，集団全体の中央値を示す。

Table 3-2　ESCC 患者における奏効例及び非奏効例の臨床特性（302 試験）

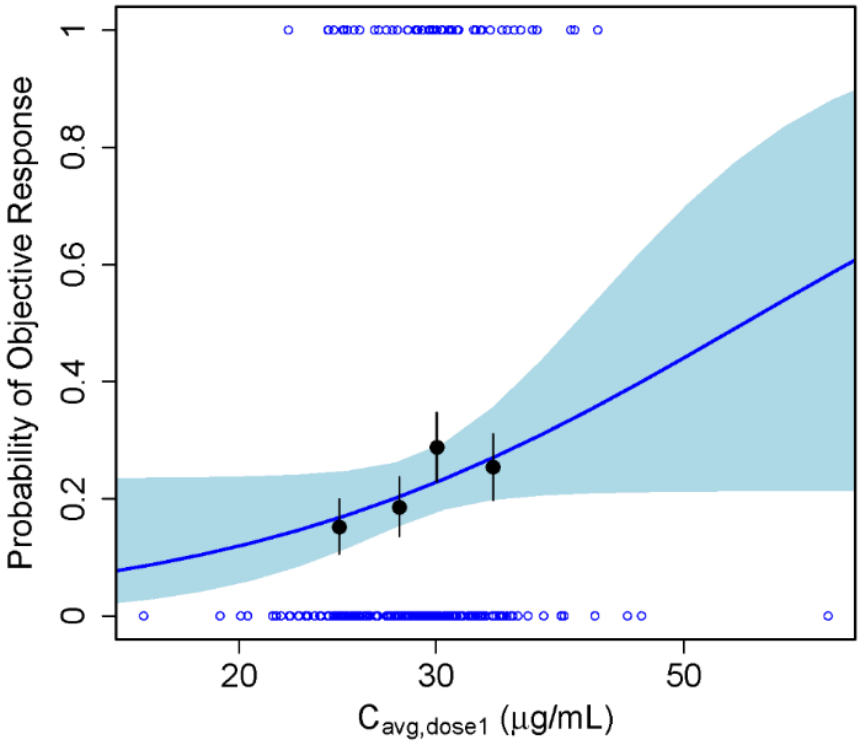
Characteristics	All	ORR	
		Non-Responder	Responder
Number of subjects	236	184	52
Clinical features			
Age (years, mean ± SD)	61.5 ± 8.10	60.8 ± 8.22	63.8 ± 7.29
Sex (M/F)	200/36	159/25	41/11
Weight (kg, mean ± SD)	59.8 ± 13.7	60.4 ± 15.0	57.6 ± 7.39
Bilirubin (µmol/L, mean ± SD)	8.74 ± 11.0	8.45 ± 12.2	9.74 ± 5.29
ALT (IU/L, mean ± SD)	18.7 ± 20.2	18.5 ± 21.7	19.5 ± 13.5
AST (IU/L, mean ± SD)	21.5 ± 13.5	21.3 ± 14.6	22.5 ± 8.84
Albumin (g/L, mean ± SD)	40.9 ± 10.2	40.5 ± 11.1	42.3 ± 5.24
Creatine (µmol/L, mean ± SD)	70.0 ± 21.0	68.8 ± 21.3	74.3 ± 19.6
eGFR (mL/min/m^2, mean ± SD)	93.2 ± 20.1	94.3 ± 21.0	89.3 ± 16.1
LDH (U/L, mean ± SD)	215 ± 183	216 ± 197	209 ± 123
Tumor size (mm, mean ± SD)	36.9 ± 49.7	36.2 ± 49.7	39.4 ± 50.2
Race (White/Asian/Other)	49/186/1	38/145/1	11/41/0

Characteristics	All	ORR	
		Non-Responder	Responder
ECOG-PS (0/1)	60/176	45/139	15/37
PD-L1 status (negative/positive/missing)	91/76/69	75/55/54	16/21/15
Clinical response			
Cavg,dose1 (μg/mL, mean ± SD)	29.3 ± 5.00	29.0 ± 5.16	30.3 ± 4.30

Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302 Addendum-Table 3

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，ECOG-PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status，eGFR：推算糸球体濾過量，ESCC：食道扁平上皮癌，F：女性，LDH：乳酸脱水素酵素，M：男性，ORR：奏効率，PD-L1：プログラム細胞死リガンド-1，SD：標準偏差

Figure 3-14　ESCC 患者における奏効確率とチスレリズマブ曝露量の関係（302 試験）



Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302-Figure 13

Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，ESCC：食道扁平上皮癌

白抜き青丸は観測された事象を示す。黒丸は事象の観測確率であり，エラーバーは曝露量（各四分位内の中央値でプロットする）の四分位（100x(1/4)th パーセンタイル）に関する標準誤差 [sqrt (P*(1-P)/N)]である。青色の実線は，ロジスティック回帰分析で予想された確率であり，薄青色の網掛け部分は，95%予測区間である（Probability 0：非奏効例，Probability 1：奏効例）。

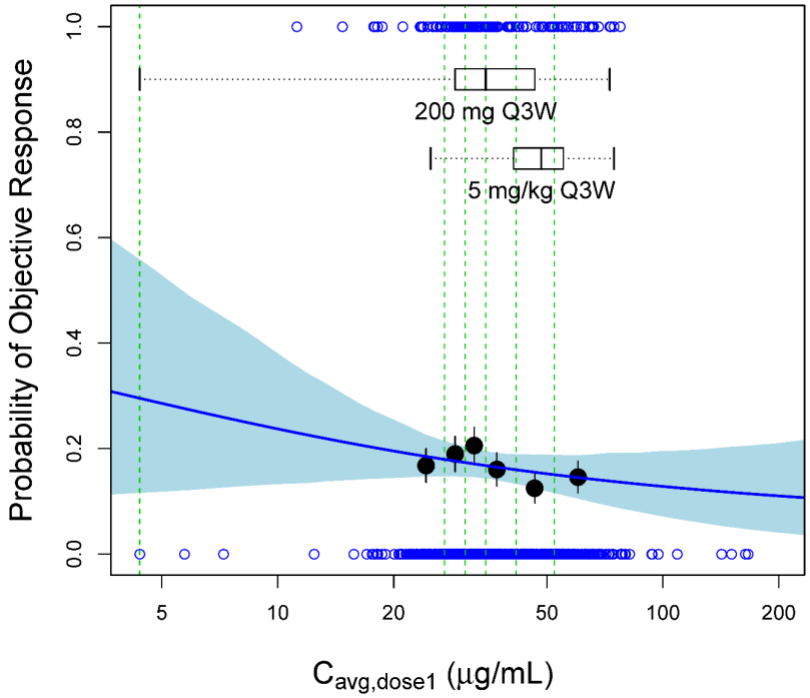
3.2.1.2 サポーティブ試験における曝露-有効性解析

001 試験，102 試験，及び 204 試験を併合したデータを用いて，さまざまな固形がんを適応症としたときの有効性評価項目に関する ER 関係を評価した（5.3.3.5-3-ER Report Supportive Studies）。これらの試験では，チスレリズマブ 0.5～10 mg/kg を 2 週間間隔又は 3 週間間隔，及び 200 mg を 3 週間間隔で投与した（n = 820）。

チスレリズマブの PK は用量に比例した曝露量の増加を示し，時間依存的な CL の変動は認められないことから，初回投与後と定常状態での曝露量との間に良好な相関関係が認められた。したがって，有効性に関する ER 解析では曝露量の指標として Cavg,dose1 のモデル推定値を用いた。ESCC 患者を含むすべてのがん腫を併合したデータを用いたロジスティック回帰分析により，ORR に関する ER 関係を評価した。その結果，チスレリズマブ群の被験者における Cavg,dose1 と奏効確率の間に明確な関係はないことが明らかになった（$p > 0.05$，Figure 3-15）。

001 試験及び 102 試験の ESCC 患者における ORR は 13.5%（7/52 例）であった（2.7.3 臨床的有効性の概要）。主要な固形がんのがん腫別の奏効確率と Cavg,dose1 の関係を Figure 3-16 に示す。さまざまながん腫の患者で ORR と Cavg,dose1 の間に明確な関係は認められなかった。これらの結果は，302 試験の ESCC 患者で曝露量と有効性の関係が認められなかったことと一致している（3.2.1.1 項）。

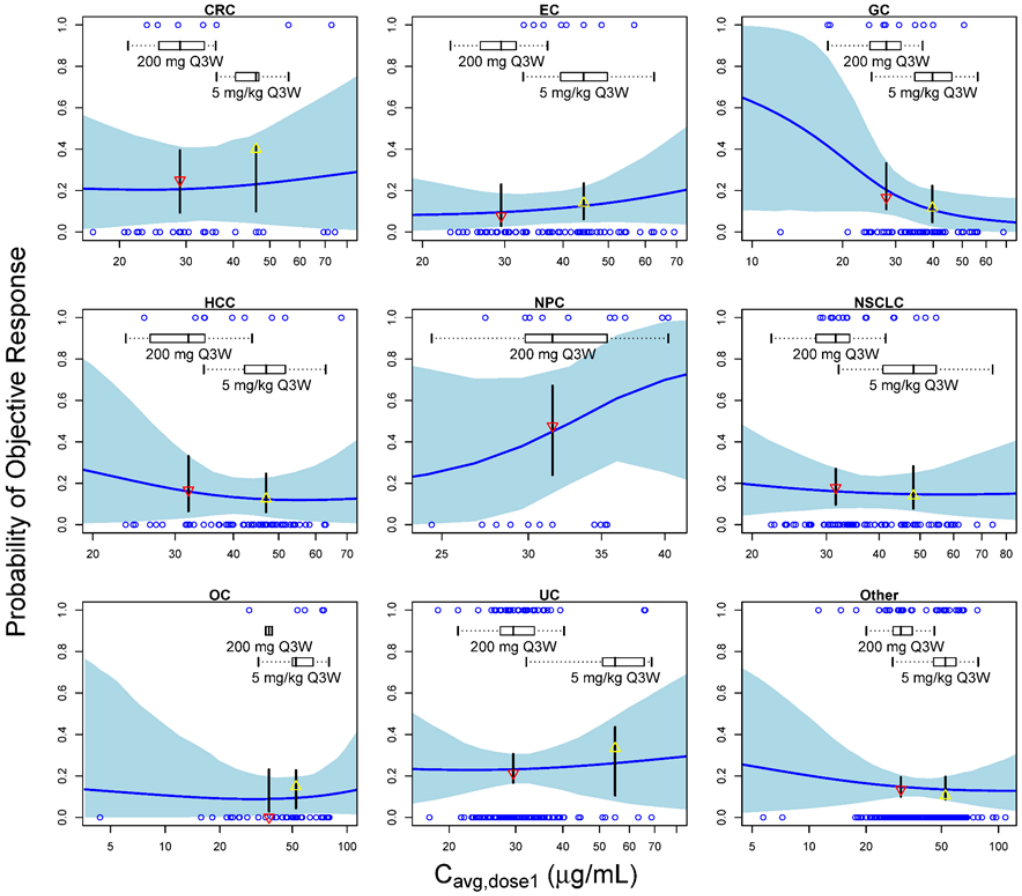
Figure 3-15 固形がん患者における奏効確率とチスレリズマブ曝露量の関係（すべてのがん腫）



Source: 5.3.3.5-3-ER Report Supportive Studies-Figure 3
Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，Q3W：3 週間間隔

データは 001 試験，102 試験，及び 204 試験から収集した。白抜き青丸は観測された事象を示す。黒丸は事象の観測確率であり，エラーバーは曝露量（各六分位内の中央値でプロットする）の六分位（100x(1/6)th パーセンタイル）に関する標準誤差 [sqrt (P*(1-P)/N)]である。P は事象確率，N は各六分位における被験者数を示す。青色の実線及び薄青色の網掛け部分は，モデルの 1000 個のブートストラップ標本に基づく中央値及び 95%予測区間である。水平方向の箱ひげ図は，200 mg Q3W 及び 5 mg/kg Q3W で観測された曝露量範囲を示す。

Figure 3-16　固形がん患者における奏効確率とチスレリズマブ曝露量の関係（がん腫別）



Source: 5.3.3.5-3-ER Report Supportive Studies-Figure 29

Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，CRC：結腸直腸癌，EC：食道癌，GC：胃癌，HCC：肝細胞癌，NPC：鼻咽腔癌，NSCLC：非小細胞肺癌，OC：卵巣癌，Q3W：3 週間間隔，UC：尿路上皮癌

データは 001 試験，102 試験，及び 204 試験から収集した。白抜き青丸は観測された事象を示す。青色の実線及び薄青色の網掛け部分は，モデルの 1000 個のブートストラップ標本に基づく中央値及び 95%予測区間である。黒色の実線は，リンク関数の 95%CI の逆数に基づいた，対応する投与方法における曝露量中央値での予測確率の 95%CI である。水平方向の箱ひげ図は，200 mg Q3W 及び 5 mg/kg Q3W で観測された曝露量範囲を示す。赤色及び黄色記号は，200 mg Q3W 及び 5 mg/kg Q3W それぞれで観測された奏効率である。

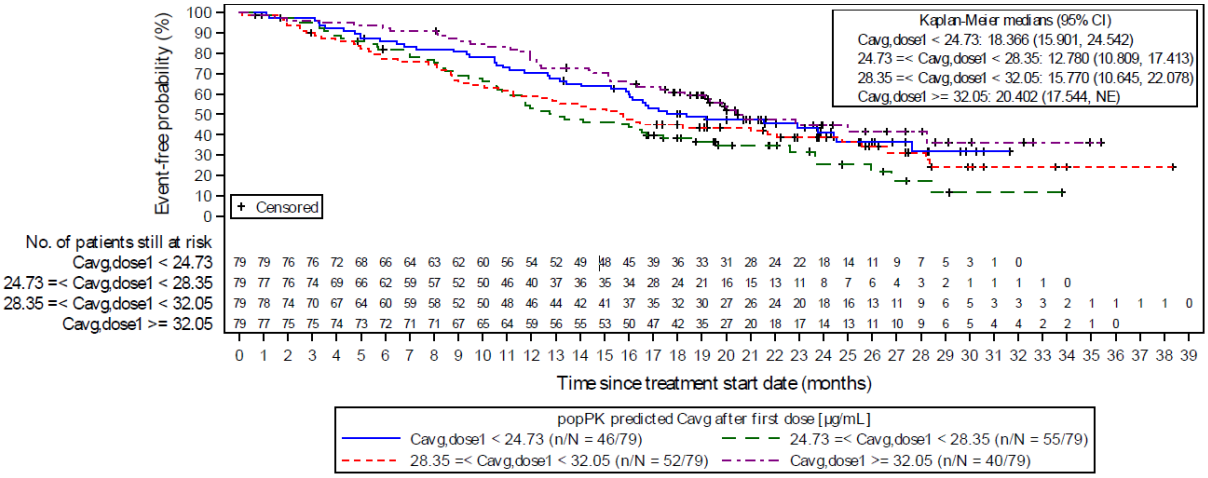
3.2.1.3 306 試験における曝露-有効性解析

306 試験において，少なくとも 1 回チスレリズマブを投与された患者の有効性データと，popPK モデルによる推定曝露量（Cavg,dose1）を用いて，チスレリズマブの曝露-有効性の関係を検討した。解析に用いた有効性評価項目は，OS（主要評価項目），並びに PFS 及び BOR に基づく奏効例/非奏効例の状態（副次的評価項目）であった（5.3.3.5-5-ER Report Study 306）。

曝露-OS 及び曝露-PFS 解析

Cavg,dose1 と OS 及び PFS の間に明確な関係は認められず，Cavg,dose1 の四分位で層別化したときのカプランマイヤー曲線の傾向に大きな差は認められなかった（Figure 3-17 及び Figure 3-18）。コックス回帰モデルを用いて，popPK モデルによる Cavg,dose1 の推定値と OS 又は PFS との関係を検討した結果，傾き（対数変換した Cavg,dose1 との係数）は負であり，95%CI は 0 を含んだことから，Cavg,dose1 と OS 及び PFS の間に統計学的に有意な関係はないことが示唆された。また，フォレストプロットにて，Cavg,dose1 の中央値に対する HR の 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイルの 95%CI が 1 を含むことから，Cavg,dose1 と OS 又は PFS の間に統計学的に有意な関係はないことが示された（5.3.3.5-5-ER Report Study 306-section 4.3.1 及び section 4.3.2）。

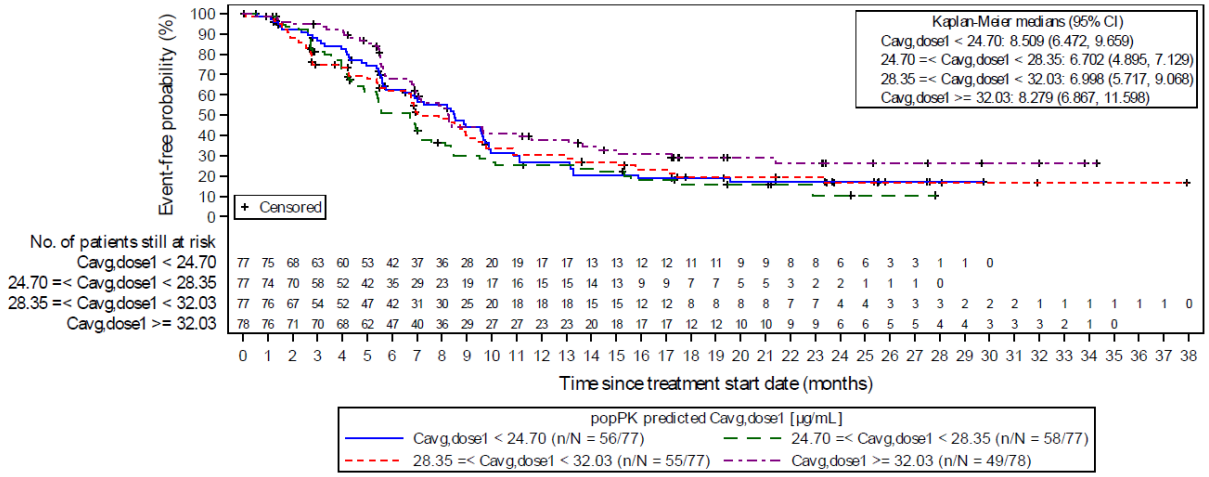
Figure 3-17 Cavg,dose1 の四分位で層別化した OS に関するカプランマイヤー曲線（306 試験）



Source: 5.3.3.5-5-ER Report Study 306-Figure 4-1

Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，CI：信頼区間，N：全被験者数，n：被験者数，OS：全生存期間

Figure 3-18　Cavg,dose1 の四分位で層別化した PFS に関するカプランマイヤー曲線（306 試験）



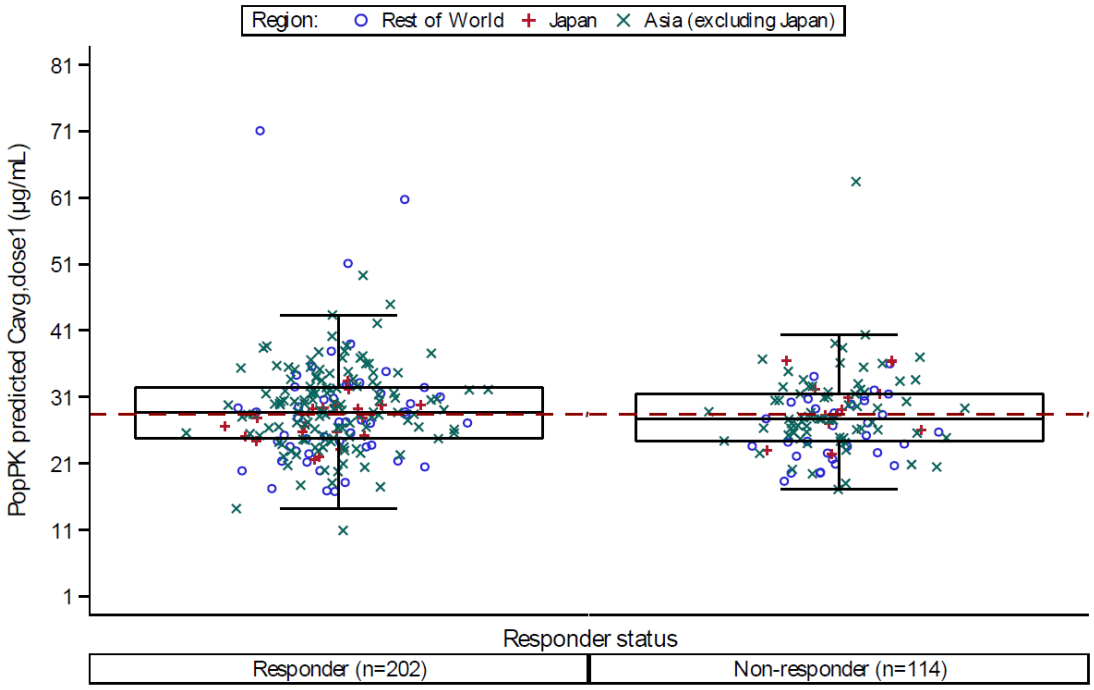
Source: 5.3.3.5-5-ER Report Study 306-Figure 4-3

Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，CI：信頼区間，N：全被験者数，n：被験者数，PFS：無増悪生存期間

曝露-BOR 解析

PopPK モデルによるチスレリズマブの Cavg,dose1 の推定値は，奏効例と非奏効例で同程度であった（Figure 3-19）。さらに，ロジスティック回帰分析により曝露量と奏効状態との関係を評価した。PopPK モデルによる Cavg,dose1 の推定値を四分位で層別化し，奏効確率（unconfirmed）の推定値との関係を評価したところ，認められた奏効率とモデルに基づく推定値は一致していたことから，Cavg,dose1 の増加に伴い BOR が CR 又は部分奏効となる確率に有意な変化はないことが示唆された（5.3.3.5-5-ER Report Study 306-section 4.3.3）。

Figure 3-19　ESCC 患者における Cavg,dose1 と奏効状態の関係（306 試験）



Source: 5.3.3.5-5-ER Report Study 306-Figure 4-6

Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，ESCC：食道扁平上皮癌，n：被験者数，popPK：母集団薬物動態

シンボルは popPK モデルによる Cavg,dose1 の推定値である。箱は 25～75 パーセンタイル（四分位範囲）を示す。箱の中の水平線は中央値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍以内のデータ範囲を示す。赤色の水平破線は全体の中央値を示す。

3.2.2　安全性に関する曝露-反応関係

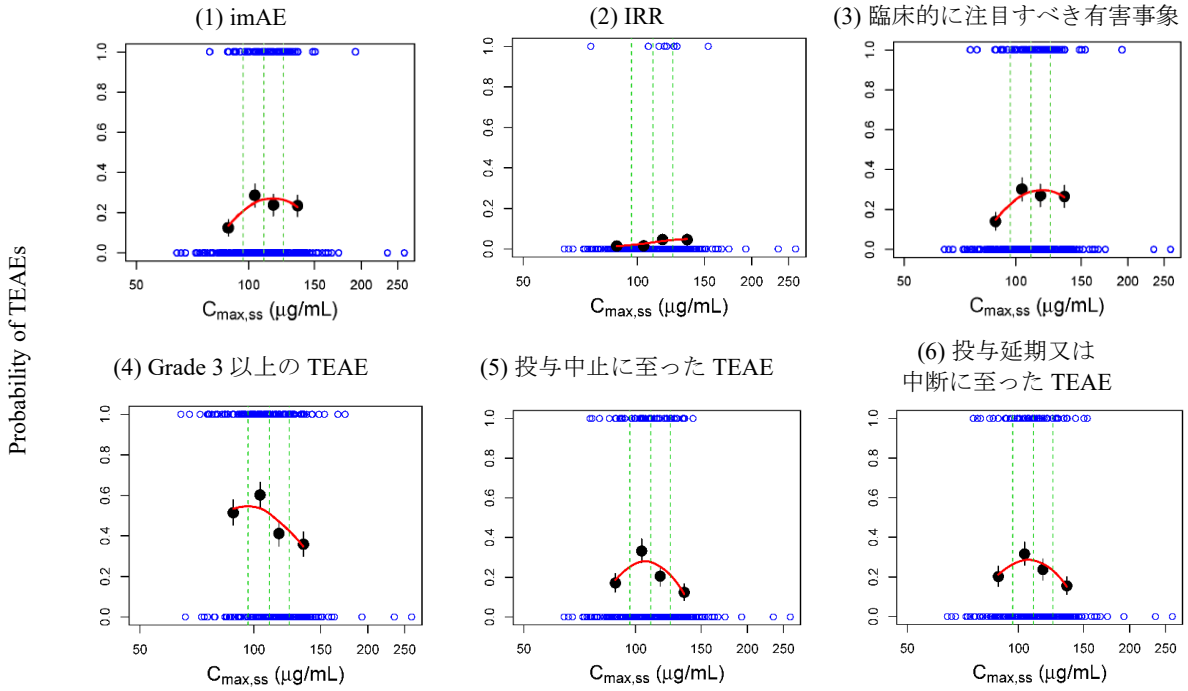
3.2.2.1　302 試験における曝露-安全性関係

302 試験のデータを用いて，安全性評価項目である imAE，IRR，臨床的に注目すべき有害事象，Grade 3 以上の有害事象，投与中止に至った有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び重篤な有害事象に関する ER 関係を評価した。1 回以上のチスレリズマブ投与に関する適切なデータがあり，これに対応する投与後の安全性評価データがある被験者を ER 関係評価可能被験者と定義した。安全性データ及び PK データの両方があり，安全性解析に用いた総被験者数は 254 例であった。

3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を 30 週間静脈内投与したときの推定曝露量（$C_{max,ss}$，$C_{min,ss}$，$C_{avg,ss}$，及び $C_{avg,dose1}$）は，経験的ベイズ法で推定した PK パラメータを用いて算出した。安全性評価項目に関する ER 関係は，曝露量の四分位により層別化した患者集団で推定した安全性事象の発現確率とチスレリズマブの曝露量をプロットすることにより検討した（5.3.3.5-2-ER Report Study 302）。

チスレリズマブが投与された被験者（n = 254）の $C_{max,ss}$ と安全性評価項目（Grade 3 以上の有害事象，imAE，投与中止に至った有害事象，IRR，臨床的に注目すべき有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び重篤な有害事象）の発現確率に，一貫性及び臨床的に意味のある ER 関係は認められなかった（Figure 3-20 及び Figure 3-21）。

Figure 3-20　ESCC 患者における有害事象の発現確率とチスレリズマブ曝露量の関係（302 試験）

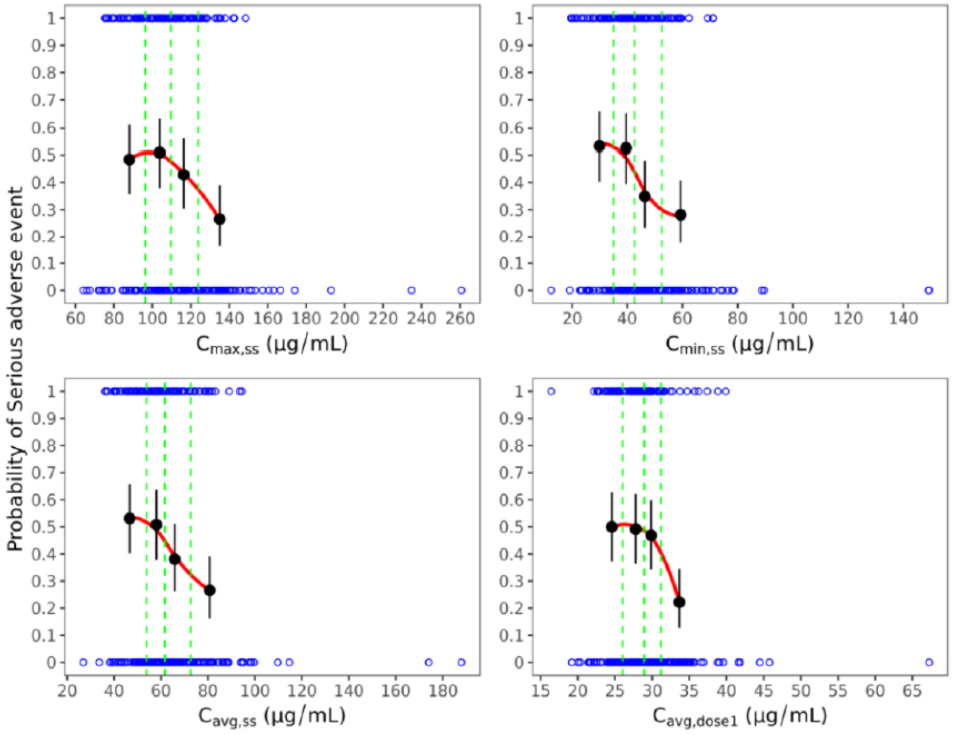


Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302-Figure 23, Figure 15, Figure 17, Figure 19, ER Report Study 302 Addendum-Figure 5, Figure 7

$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中薬物濃度，ESCC：食道扁平上皮癌，imAE：免疫関連有害事象，IRR：点滴投与に伴う反応，TEAE：試験治療下で発現した有害事象

白抜き青丸は観測された事象を示す。黒丸は事象の観測確率であり，エラーバーは曝露量（各四分位内の中央値でプロットする）の四分位（25%，50%，及び 75%パーセンタイル：垂直点線）に関する標準誤差 [sqrt (P*(1-P)/N)]である。P は事象確率，N は各四分位における被験者数を示す。赤色の滑らかな曲線は二つの変数間の関係を示す。

Figure 3-21 ESCC 患者における重篤な有害事象の発現確率とチスレリズマブ曝露量の関係（302 試験）



Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302 Amendment 2-Figure 3-2

Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，Cavg,ss：定常状態における平均血清中薬物濃度，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中薬物濃度，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，ESCC：食道扁平上皮癌

白抜き青丸は観測された事象を示す。黒丸は事象の観測確率であり，エラーバーは曝露量（各四分位内の中央値でプロットする）の四分位（25%，50%，及び 75%パーセンタイル：垂直点線）に関する標準誤差 [sqrt (P*(1-P)/N)]である。P は事象確率，N は各四分位における被験者数を示す。赤色の滑らかな曲線は二つの変数間の関係を示す。

選択した有効性及び安全性事象に対して，人種別に実施したサブグループ解析の要約を Table 3-3 に示す。アジア人及び白人の ESCC 患者の間で，安全性事象に明確な差は認められなかった。

Table 3-3 ESCC 患者の人種別臨床的特性（302 試験）

Characteristics	All	White	Asian	Other
Number of subjects	254	51	201	2
Clinical features				
Age (years, mean ± SD)	61.4 ± 8.32	64.2 ± 8.43	60.7 ± 8.08	57.0 ± 18.4
Sex (M/F)	216/38	35/16	180/21	1/1
Weight (kg, mean ± SD)	59.9 ± 13.3	66.6 ± 21.7	58.2 ± 9.59	54.2 ± 1.20
Bilirubin (μmol/L, mean ± SD)	8.88 ± 10.7	5.29 ± 15.4	9.81 ± 9.05	6.84 ± 2.42
ALT (IU/L, mean ± SD)	19.1 ± 19.8	16.0 ± 34.5	19.8 ± 13.8	29.5 ± 16.3
AST (IU/L, mean ± SD)	21.6 ± 13.3	21.1 ± 23.4	21.7 ± 9.23	31.0 ± 17.0
Albumin (g/L, mean ± SD)	40.8 ± 9.88	38.0 ± 20.0	41.5 ± 4.51	42.0 ± 14.1
Creatine (μmol/L, mean ± SD)	69.8 ± 20.8	62.0 ± 29.8	71.7 ± 17.5	70.7 ± 12.5
eGFR (mL/min/m^2, mean ± SD)	93.6 ± 19.8	90.4 ± 32.5	94.4 ± 15.1	95.7 ± 11.1
LDH (U/L, mean ± SD)	222 ± 189	263 ± 336	211 ± 128	299 ± 111
Tumor size (mm, mean ± SD)	38.1 ± 49.9	59.3 ± 47.2	32.4 ± 49.2	71.5 ± 58.7
ECOG-PS (0/1)	63/191	19/32	43/158	1/1
PD-L1 status (negative/positive/missing)	99/80/75	23/21/7	75/58/68	1/1/0
Clinical responses				
ORR (Responders/All)	22.0% (52/236)	22.4% (11/49)	22.0% (41/186)	0% (0/1)
Any TEAE Grade 3 and above (Yes/All)	47.2% (120/254)	58.8% (30/51)	44.3% (89/201)	50.0% (1/2)
Immune-mediated TEAE (Yes/All)	22.0% (56/254)	15.7% (8/51)	22.9% (46/201)	100% (2/2)
TEAE leading to treatment discontinuation (Yes/All)	20.9% (53/254)	15.7% (8/51)	21.9% (44/201)	50.0% (1/2)
Infusion-related reaction (Yes/All)	3.1% (8/254)	0% (0/51)	4.0% (8/201)	0% (0/2)
TEAE leading to dose modification (Yes/All)	22.8% (58/254)	19.6% (10/51)	23.4% (47/201)	50.0% (1/2)
TEAE of special interest (Yes/All)	24.4% (62/254)	15.7% (8/51)	25.9% (52/201)	100% (2/2)
Serious TEAE	42.1% (107/254)	41.2% (21/51)	42.3% (85/201)	50% (1/2)
Cavg,dose1 (μg/mL, mean ± SD)	29.2 ± 4.87	27.4 ± 4.84	29.7 ± 4.81	26.7 ± 2.08

Source: 5.3.3.5-2-ER Report Study 302 Amendment 2-Table 3-1, ER Report Study 302 Addendum-Table 4

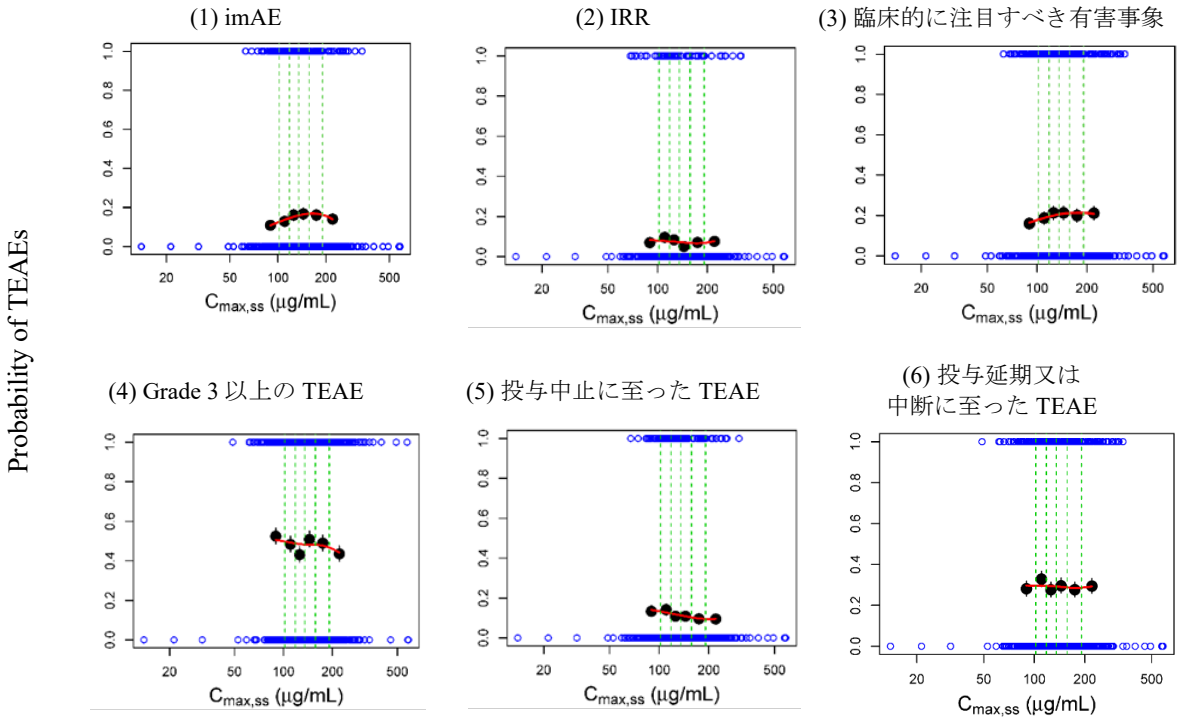
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，Cavg,dose1：1 回目投与後の平均血清中薬物濃度，ECOG-PS：Eastern Cooperative Oncology Group performance status，eGFR：推算糸球体濾過量，ESCC：食道扁平上皮癌，F：女性，LDH：乳酸脱水素酵素，M：男性，ORR：奏効率，PD-L1：プログラム細胞死リガンド-1，SD：標準偏差，TEAE：試験治療下で発現した有害事象

3.2.2.2 サポーティブ試験における曝露-安全性解析

001 試験，102 試験，203 試験，及び 204 試験を併合したデータを用いて，安全性評価項目に関する ER 関係を評価した（5.3.3.5-3-ER Report Supportive Studies）。これらの試験では，チスレリズマブ 0.5～10 mg/kg を 2 週間間隔又は 3 週間間隔，及び 200 mg を 3 週間間隔で投与した（n = 932）。ER 解析の対象とした有害事象には，imAE，IRR，Grade 3 以上の有害事象，臨床的に注目すべき有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び投与中止に至った有害事象が含まれていた。

進行性腫瘍患者における各有害事象の発現確率と $C_{max,ss}$ の関係を Figure 3-22 に示す。$C_{max,ss}$ と imAE，IRR，臨床的に注目すべき有害事象，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 Grade 3 以上の有害事象の発現確率の間には明らかな関係は認められなかった。

Figure 3-22 進行性腫瘍患者における有害事象の発現確率とチスレリズマブ曝露量の関係（併合データ）



Source: 5.3.3.5-3-ER Report Supportive Studies-Figure 22, Figure 12, Figure 14, Figure 16, ER report Supportive Studies Addendum-Figure 8, Figure 13

$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中薬物濃度，imAE：免疫関連有害事象，IRR：点滴投与に伴う反応，TEAE：試験治療下で発現した有害事象

白抜き青丸は観測された事象を示す。黒丸は事象の観測確率であり，エラーバーは曝露量（各六分位内の中央値でプロットする）の六分位（100x(1/6)thパーセンタイル：垂直点線）に関する標準誤差 [sqrt (P*(1-P)/N)]である。P は事象確率，N は各六分位における被験者数を示す。赤色の滑らかな曲線は二つの変数間の関係を示す。

3.2.2.3 306 試験における曝露-安全性解析

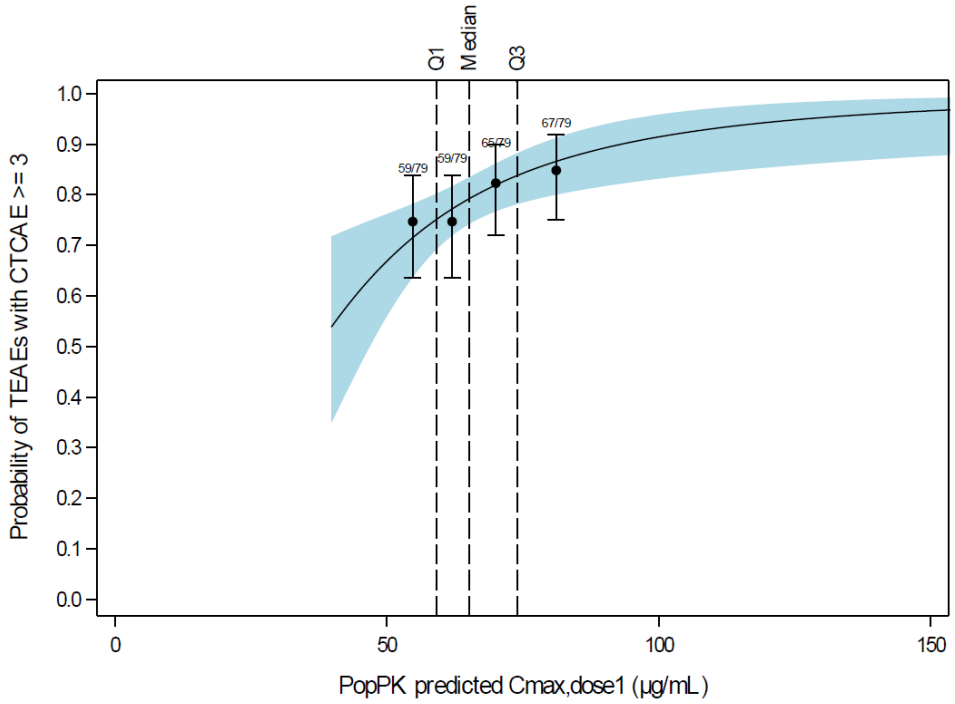
306 試験のデータを用いて，popPK モデルによる 1 回目投与後の最高血清中薬物濃度（$C_{max,dose1}$）の推定値と安全性評価項目である imAE，IRR，Grade 3 以上の有害事象，投与中止に至った有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び重篤な有害事象の ER 関係を評価した（5.3.3.5-5-ER Report Study 306）。

Grade 3 以上の有害事象が認められた患者では，チスレリズマブの曝露量がわずかに高い傾向であったが，その他の安全性評価項目においては，発現が認められた患者と認められなかった患者の曝露量に大きな差は認められなかった。また，ロジスティック回帰分析の結果から，チスレリズマブの曝露量の増加と，imAE，IRR，投与中止に至った有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び重篤な有害事象のリスクの増加に有意な関係はないことが示された（5.3.3.5-5-ER Report Study 306-section 4.4）。

Grade 3 以上の有害事象

全体として，Grade 3 以上の有害事象が発現した患者のチスレリズマブの曝露量は，発現しなかった患者と比較してわずかに高い傾向が認められ，ロジスティック回帰分析の結果，曝露量と Grade 3 以上の有害事象の発現率の間に正の相関が示された（Figure 3-23）。共変量と Grade 3 以上の有害事象との関係を検討したところ，曝露量（$C_{max,dose1}$）は有意な因子であったが，その他の共変量（年齢，体重，性別，化学療法の 2 剤併用，人種，肝機能，腎機能，及び ECOG-PS）は，係数の事後分布の 95%CI が 0 を含むため，これらの因子と Grade 3 以上の有害事象の発現率との間に明確な関係は認められなかった（5.3.3.5-5-ER Report Study 306-section 4.4.3）。Grade 3 以上の有害事象の発現率は投与群間で同程度であることから（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%，5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.2.1），この ER 関係に臨床的な意味はないと考えられた。

Figure 3-23　Grade 3 以上の有害事象の発現率と popPK モデルによる $C_{max,dose1}$ の推定値との関係（306 試験）



Source: 5.3.3.5-5-ER Report Study 306-Figure 4-16

CI：信頼区間，Cmax,dose1：1 回目投与後の最高血清中薬物濃度，CTCAE：有害事象共通用語規準，popPK：母集団薬物動態，TEAE：試験治療下で発現した有害事象

Log(p/(1-p)) = intercept + log (popPK predicted $C_{max,dose1}$)，p は Grade 3 以上の有害事象が 1 件以上発現する確率

薄青色の網掛け部分はロジスティック回帰モデルによる推定値の 95%CI である。黒丸は popPK モデルにより推定した $C_{max,dose1}$ の各四分位である。これらの 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出した。

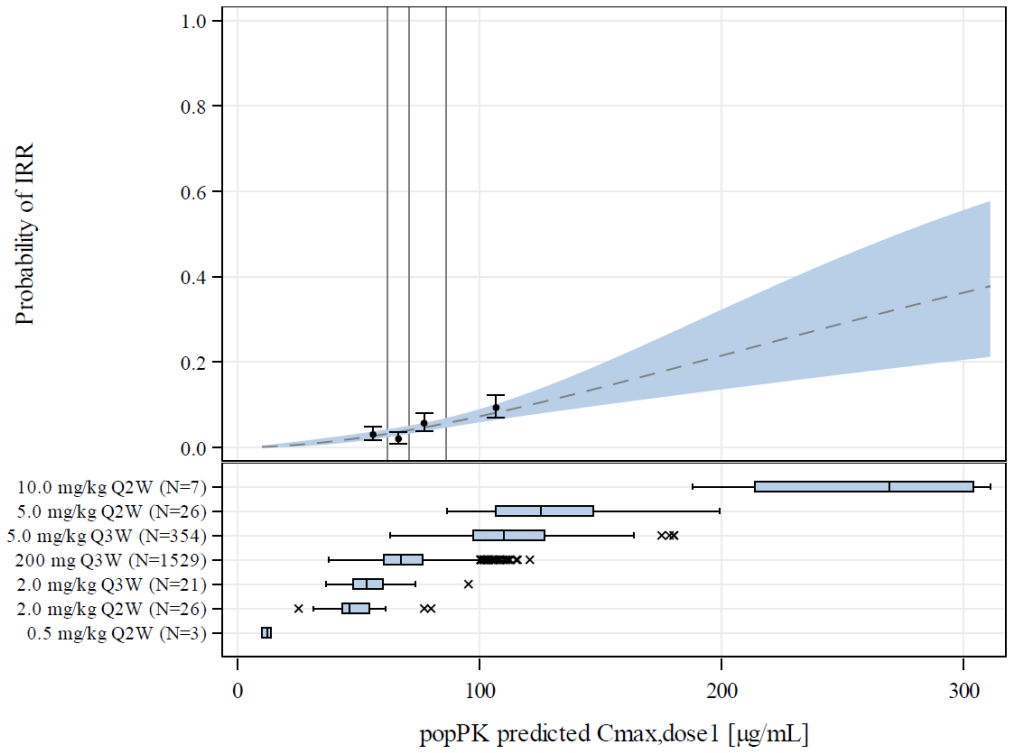
3.2.2.4　単剤療法試験における曝露-安全性の解析

さまざまながん腫及び用量の単剤療法試験（001 試験，102 試験，203 試験，204 試験，208 試験，302 試験，及び 303 試験）を併合して，チスレリズマブの曝露量の推定値と安全性評価項目（imAE，IRR，Grade 3 以上の有害事象，投与中止に至った有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び重篤な有害事象）との ER 関係を検討した（5.3.3.5-4-ER Report Monotherapy）。

曝露量の指標は，実際の投与量，投与速度，及び投与間隔等の投与記録に基づき，popPK モデルにより算出した，単剤療法試験においてチスレリズマブの単剤投与を受けた全患者の個々の PK パラメータ（$C_{max,dose1}$）の経験的ベイズ推定値を用いた。imAE，Grade 3 以上の有害事象，投与中止に至った有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び重篤な有害事象については，発現の有無にかかわらず患者での曝露量は同程度であり，ロジスティック回帰分析の結果，これらの安全性評価項目の発現率と曝露量の間に，統計学的に有意な関係は認められなかった（5.3.3.5-4-ER Report Monotherapy-section 4.2）。IRR を発現した患者の $C_{max,dose1}$ の推定値は，発現しなかった患者と比べ高値を示し，ロジスティック回帰分析の結果，曝露量と IRR のリスク増加

との間にわずかに正の相関があることが示された（Figure 3-24）。解析モデルによると，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を投与したときの IRR 発現率は 3.8%と推定された。IRR の発現率と共変量との関係を検討したところ，曝露量（$C_{max,dose1}$）を除き，いずれの共変量においても相関は認められなかった（5.3.3.5-4-ER Report Monotherapy-Figure 4-7）。

Figure 3-24　IRR の発現率と popPK モデルによる $C_{max,dose1}$ の推定値との関係（併合データ）



Source: 5.3.3.5-4-ER Report Monotherapy-Figure 4-6

CI：信頼区間，$C_{max,dose1}$：1 回目投与後の最高血清中薬物濃度，IRR：点滴投与に伴う反応，popPK：母集団薬物動態，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

Log(p/(1-p)) = intercept + log (popPK predicted $C_{max,dose1}$)，p は IRR が 1 件以上発現する確率

薄青色の網掛け部分はロジスティック回帰モデルによる推定値の 95%CI である。黒丸は popPK モデルにより推定した $C_{max,dose1}$ の各四分位である。これらの 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出した。

3.2.3　結論

302 試験において，曝露量下位 4 分の 3 の被験者に比べ上位 4 分の 1 の被験者において OS の延長が認められた。しかしながら，曝露量の高い被験者に有利な予測因子の不均衡な分布が認められ，曝露量と OS の関係は真の関連性ではなく，さまざまな予測因子の交絡のために生じた結果であることが示唆された。それに加えて，302 試験では単一用量のみの評価が行われたため，曝露量と有効性の関係評価が限定的であった可能性がある。302 試験では，白人及びアジア人被験者で同程度の有効性及び安全性が認められた。全体的には，302 試験での ER 解析により，曝露量と有効性及び曝露量と安全性の間に臨床的に意味のある関係は認められないことが示された。

302 試験において，チスレリズマブの曝露量は重篤な有害事象を発現した被験者と発現していない被験者で類似しており，曝露量と重篤な有害事象に明らかな関係は認められなかった。サポーティブ試験の評価においても，有効性評価項目（ORR）及び安全性評価項目（imAE，IRR，Grade 3 以上の有害事象，臨床的に注目すべき有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び投与中止に至った有害事象）に，一貫性及び臨床的に意味のある ER 関係は認められなかった。306 試験では，曝露量と OS，PFS 及び BOR の間に ER 関係は認められなかった。安全性に関する ER 解析の結果，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，臨床的な意味はないと考えられた。その他の安全性評価項目（imAE，IRR，投与中止に至った有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び重篤な有害事象）と曝露量の間に関係は認められなかった。単剤療法試験を併合して実施した曝露-安全性解析では，IRR の発現率と曝露量の間にわずかに正の関係が認められたが，その他の安全性評価項目と曝露量の間に統計学的に有意な関係は認められなかった。

3.3 PK に及ぼす民族の影響

日本人及び外国人で得られたチスレリズマブの PK データを用いて，チスレリズマブの PK に及ぼす民族の影響を評価した。

3.3.1 001 試験／102 試験及び 302 試験日本 Substudy における PK パラメータの比較

001 試験（外国人，主に白人），102 試験（中国人），及び 302 試験日本 Substudy（日本人）で得られた，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 NCA により算出した PK パラメータを Table 3-4 に示す。サイクル 1 及びサイクル 5 における C_{max}，AUC，$T_{1/2}$，及び累積係数はいずれも 3 試験間で同程度であり，チスレリズマブの PK に及ぼす民族の影響は少ないと推察された。

Table 3-4 001 試験／102 試験及び 302 試験日本 Substudy の PK パラメータ

PK Parameter	試験	Cycle 1		Cycle 5		Accumulation Index
		n	GM (95%CI) [GCV%]	n	GM (95%CI) [GCV%]	GMR (90%CI)
Cmax (μg/mL)	001 試験	12	76.1 (67.8, 85.3) [18.2%]	5	89.5 (69.4, 115) [20.6%]	1.21 (1.04, 1.40)
	102 試験	20	66.5 (60.5, 73.2) [20.6%]	12	126 (104, 153) [31.0%]	1.93 (1.73, 2.15)
	302 試験日本 Substudy	10	73.3 (62.7, 85.6) [21.9%]	3	126 (72.3, 218) [22.5%]	1.58 (1.14, 2.20)
AUC_{tau} (μg·day/mL)	001 試験	12	643.9 (512.6, 808.8) [37.1%]	5	824.9 (313.0, 2174) [91.6%]	1.60 (1.21, 2.11)
	102 試験	20	582.4 (516.2, 656.9) [26.2%]	12	1073 (880.6, 1307) [31.9%]	1.87 (1.61, 2.17)
	302 試験日本 Substudy	10	672.9 (568.8, 796.0) [23.8%]	3	1737 (859.3, 3510) [28.9%]	2.28 (1.64, 3.17)
$T_{1/2}$ (day)	001 試験	12	15.9 (-) [38.3%]	5	14.9 (-) [126.7%]	NA
	102 試験	19	12.9 (-) [26.8%]	10	16.6 (-) [21.1%]	NA
	302 試験日本 Substudy	10	18.8 (15.5, 22.8) [27.3%]	3	22.1 (10.7, 45.4) [29.7%]	NA

Source: 5.3.3.2-1-001 試験-Table 14.4.8, Table 14.4.15, Table 14.4.20, 5.3.3.2-2-102 試験-Table 14.4.3, Table 14.4.4, Table 14.4.5, 5.3.5.1-1-302 試験日本 Substudy-Table 14.4.2.1, Table 14.4.2.2, 5.3.5.3-6-JCSPD appendix-302 試験日本 Substudy-Table 14.4.2.1.2, Table 14.4.2.2.2

AUC_{tau}：投与間隔（tau）における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CI：信頼区間，Cmax：最高血清中薬物濃度，GCV：幾何変動係数，GM：幾何平均，GMR：幾何平均比，n：被験者数，NA：該当なし，PK：薬物動態，$T_{1/2}$：消失半減期

3.3.2 日本人及び外国人における濃度比較

3.3.2.1 302 試験 randomized part

302 試験では，一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能な進行性又は転移性 ESCC 患者を対象に 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与した。データカットオフ（サイクル 17）までの投与前及び投与後の日本人及び外国人における血清中チスレリズマブ濃度を Table 3-5 に示す。いずれのサイクルにおいても，日本人及び外国人におけるチスレリズマブ濃度は同程度であり，明らかな民族差はみられなかった。

Table 3-5 日本人及び外国人における血清中チスレリズマブ濃度（302 試験 randomized part）

チスレリズマブ濃度 (μg/mL)			n	Mean (%CV)	SD	GM (%CV)	Median (Min : Max)
Predose (Cmin)	Cycle 1	Japanese	24	0.00 (-)	0.000	0.00 (-)	0.00 (0.0 : 0.0)
		Non-Japanese	221	0.00 (-)	0.000	0.00 (-)	0.00 (0.0 : 0.0)
	Cycle 2	Japanese	24	18.15 (24.470)	4.441	17.61 (26.031)	18.25 (10.1 : 27.5)
		Non-Japanese	188	17.15 (28.373)	4.865	16.47 (29.474)	16.65 (5.7 : 36.7)
	Cycle 5	Japanese	13	45.55 (31.411)	14.309	43.67 (30.575)	42.90 (27.3 : 78.9)
		Non-Japanese	81	39.75 (33.255)	13.218	37.67 (34.064)	38.00 (18.5 : 80.5)
	Cycle 9	Japanese	9	60.08 (33.550)	20.156	57.29 (33.242)	54.00 (36.5 : 93.1)
		Non-Japanese	44	46.32 (34.460)	15.963	43.32 (40.755)	44.00 (11.7 : 81.8)
	Cycle 17	Japanese	7	46.17 (67.395)	31.119	33.93 (121.503)	58.00 (7.1 : 83.4)
		Non-Japanese	17	51.72 (32.678)	16.902	49.06 (35.098)	47.70 (25.0 : 79.6)
Postdose (Cmax)	Cycle 1	Japanese	25	64.84 (23.158)	15.015	63.17 (23.926)	62.70 (31.9 : 108.0)
		Non-Japanese	220	66.22 (20.806)	13.778	64.81 (21.251)	65.10 (22.3 : 129.0)
	Cycle 5	Japanese	13	117.65 (23.121)	27.202	115.11 (21.439)	112.00 (86.0 : 184.0)
		Non-Japanese	80	108.05 (20.944)	22.630	105.72 (21.390)	106.00 (62.8 : 175.0)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD appendix-302 試験日本 Substudy-Table 14.4.1a.jpn, Table 14.4.1b.jpn

Cmax：最高血清中薬物濃度（点滴終了時，投与後），Cmin：最低血清中薬物濃度（投与前），%CV：パーセント変動係数，GM：幾何平均，Max：最大値，Min：最小値，n：被験者数，SD：標準偏差

3.3.2.2 306 試験

306 試験では，治療歴のない切除不能な局所進行の再発又は転移性 ESCC 患者を対象に，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を静脈内投与した。データカットオフ（サイクル 17）までの日本人及び外国人における血清中チスレリズマブ濃度を Table 3-6 に示す。いずれのサイクルにおいても，日本人と外国人のチスレリズマブ濃度は同程度であり，明らかな民族差は認められなかった。

Table 3-6 日本人及び外国人における血清中チスレリズマブ濃度（306 試験）

チスレリズマブ濃度 (μg/mL)			n	Mean (%CV)	SD	GM (%CV)	Median (Min : Max)
Predose (Cmin)	Cycle 1	Japanese	33	0.00 (-)	0.000	0.00 (-)	0.00 (0.0 : 0.0)
		Non-Japanese	273	0.00 (-)	0.000	0.00 (-)	0.00 (0.0 : 0.0)
	Cycle 2	Japanese	29	16.90 (23.006)	3.889	16.43 (25.370)	16.80 (9.0 : 24.7)
		Non-Japanese	245	16.78 (31.812)	5.338	15.86 (36.616)	15.90 (3.3 : 33.9)
	Cycle 5	Japanese	20	45.27 (23.972)	10.851	44.07 (23.939)	45.50 (31.1 : 68.6)
		Non-Japanese	186	39.52 (36.626)	14.474	36.72 (41.635)	38.85 (11.4 : 82.4)
	Cycle 9	Japanese	13	52.68 (29.955)	15.782	50.26 (34.117)	55.00 (25.1 : 77.4)
		Non-Japanese	124	48.73 (39.567)	19.283	44.67 (46.255)	47.60 (12.9 : 110.0)
	Cycle 17	Japanese	5	45.16 (40.443)	18.264	42.43 (40.589)	38.40 (26.8 : 72.9)
		Non-Japanese	63	54.02 (43.481)	23.487	48.63 (52.031)	53.60 (9.9 : 115.0)
Postdose (Cmax)	Cycle 1	Japanese	33	63.72 (18.700)	11.915	62.68 (18.496)	61.30 (45.1 : 91.8)
		Non-Japanese	270	67.24 (26.005)	17.486	64.60 (32.097)	65.20 (4.3 : 150.0)
	Cycle 5	Japanese	20	102.69 (18.208)	18.698	101.23 (17.101)	96.75 (80.9 : 157.0)
		Non-Japanese	189	110.95 (81.221)	90.118	100.89 (36.471)	98.70 (46.2 : 1030.0)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD appendix-306 試験 subgroup analysis-Table 14.4.1.1a.jpn, Table 14.4.1.1b.jpn

Cmax：最高血清中薬物濃度（点滴終了時，投与後），Cmin：最低血清中薬物濃度（投与前），%CV：パーセント変動係数，GM：幾何平均，Max：最大値，Min：最小値，n：被験者数，SD：標準偏差

3.3.3 PopPK 解析による日本人及び外国人の PK 比較

PopPK 解析により，日本人及び外国人におけるチスレリズマブの PK，並びに外国人をサブグループ化し，日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種におけるチスレリズマブの PK を比較した。PopPK 解析のデータセットに含まれる 2596 例の被験者の個々の PK パラメータ推定値を用いて，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を 10 回投与（定常状態）したときの血清中チスレリズマブ濃度をシミュレーションした。同様に，306 試験の PK データセットに含まれる 316 例の被験者について，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を 10 回投与したときの血清中チスレリズマブ濃度をシミュレーションし，個々の PK パラメータを推定した。

3.3.3.1 日本人及び外国人の PK 比較（popPK 解析）

定常状態における日本人及び外国人の PK パラメータの推定値及び被験者背景を Table 3-7 に示す。外国人の CL は日本人に比べ 14.29%大きく，外国人の $C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$，及び AUC_{ss} は，日本人に比べそれぞれ 14.55%，5.77%，及び 11.06%低かった。しかしながら，これらの違いは全体的な曝露量の変動に比べ小さく，個々の日本人の曝露量は外国人の曝露量の範囲内であり（Figure 3-25），臨床的な意味はないと考えられた。

Table 3-7 日本人及び外国人の定常状態における PK パラメータの推定値及び被験者背景

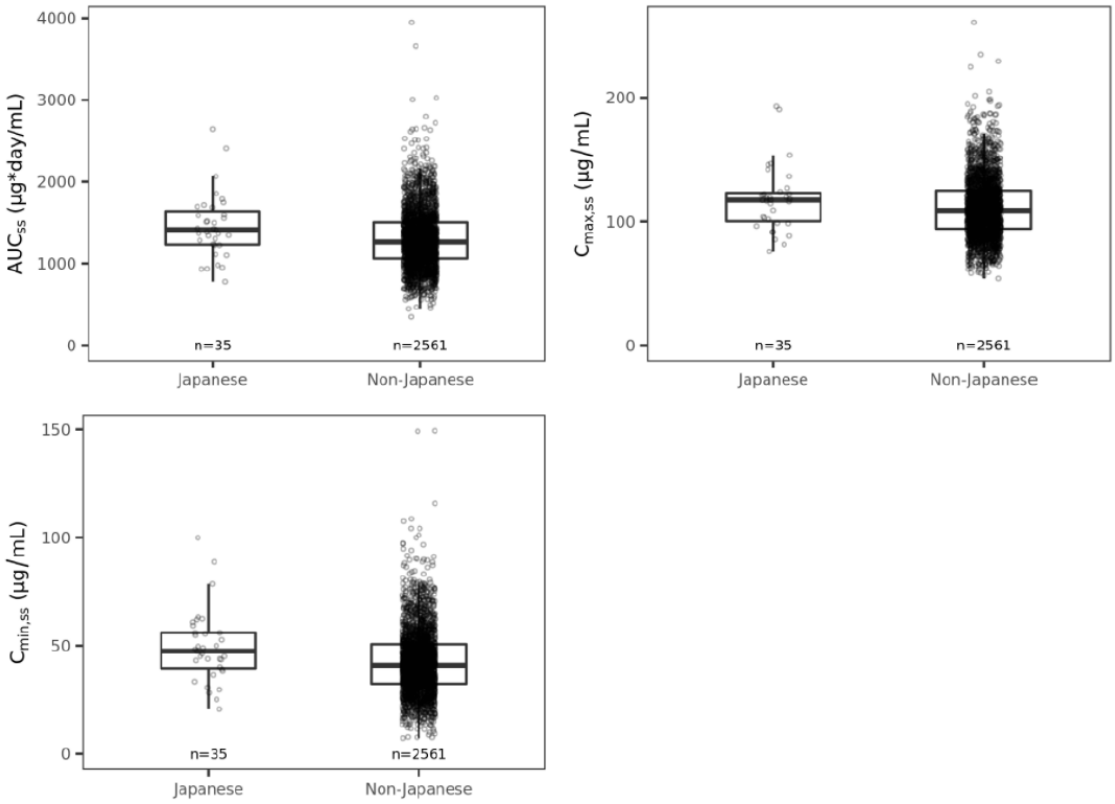
		Japanese	Non-Japanese
No. of subjects [n (%)]		35 (1.3)	2561 (98.7)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	GM (%CV)	46.79 (34.23)	39.98 (37.84)
	% difference [a]	NA	-14.55
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	GM (%CV)	115.38 (21.28)	108.72 (21.87)
	% difference [a]	NA	-5.77
AUC_{ss} (µg·day/mL)	GM (%CV)	1409.01 (26.69)	1253.19 (27.87)
	% difference [a]	NA	-11.06
CL (L/day)	GM (%CV)	0.14 (27.19)	0.16 (28.62)
	% difference [a]	NA	14.29
Body weight (kg) [Min; Median; Max]		[35.1; 52.6; 80.6]	[31.9; 65; 130]
Albumin (g/L) [Min; Median; Max]		[26; 41; 53]	[17; 41.1; 435]
Age (year) [Min; Median; Max]		[29; 65; 83]	[18; 60; 90]
Tumor size (mm) [Min; Median; Max]		[11; 44.9; 130.1]	[10; 63; 408]
Sex [M/F, n (%)]		28 (80) / 7 (20)	1892 (73.9) / 669 (26.1)
ADA [Negative / Positive / Missing, n (%)]		18 (51.4) / 7 (20) / 10 (28.6)	2118 (82.7) / 425 (16.6) / 18 (0.7)

Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Amendment 2-Table 3-1

ADA：抗薬物抗体，AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，Cmax,ss：定常状態における最高血清中薬物濃度，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，%CV：パーセント変動係数，F：女性，GM：幾何平均，M：男性，Max：最大値，Min：最小値，n：被験者数，NA：該当なし，PK：薬物動態

[a] 日本人の推定 PK パラメータの GM 値に対する差

Figure 3-25　日本人及び外国人の定常状態における個々の PK パラメータ推定値



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Amendment 2-Figure 3-1

AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，Cmax,ss：定常状態における最高血清中薬物濃度，$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数，PK：薬物動態

白抜き丸は定常状態における個々の PK パラメータの推定値を示す。箱は 25～75 パーセンタイル（四分位範囲）を示す。箱の中の水平線は中央値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍以内のデータ範囲を示す。

3.3.3.2 日本人及び外国人の PK 比較（306 試験）

定常状態における日本人及び外国人の PK パラメータの推定値及び被験者背景を Table 3-8 に示す。外国人の CL は日本人に比べ 16.67%大きく，外国人の $C_{min,ss}$，$C_{max,ss}$，及び AUCss は，日本人に比べそれぞれ 17.3%，4.4%，及び 11.84%低かった。しかしながら，これらの違いは全体的な曝露量の変動に比べ小さく，個々の日本人の曝露量は外国人の曝露量の範囲内であり（Figure 3-26），臨床的な意味はないと考えられた。

Table 3-8 日本人及び外国人の定常状態における PK パラメータ推定値及び被験者背景（306 試験）

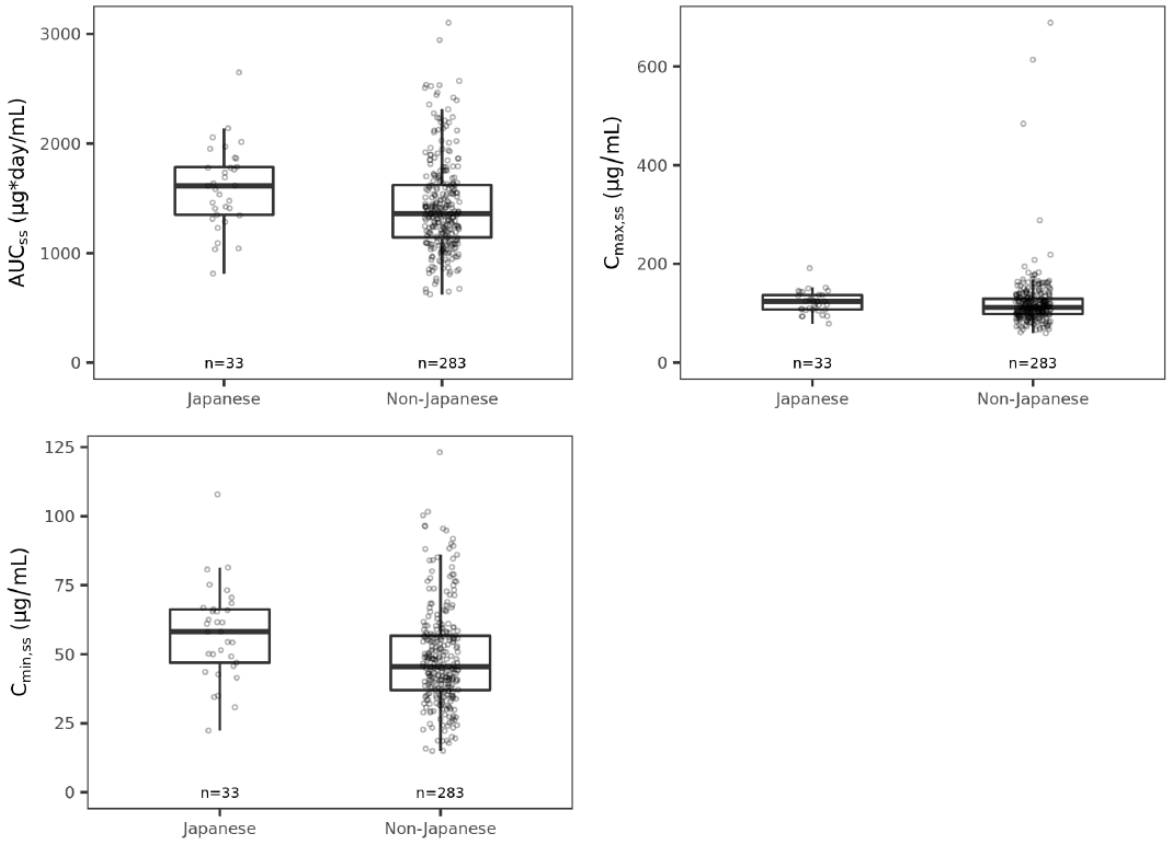
		Japanese	Non-Japanese
No. of subjects [n (%)]		33 (10.4)	283 (89.6)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	GM (%CV)	55.15 (32.06)	45.61 (37.86)
	% difference [a]	NA	-17.3
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	GM (%CV)	120.41 (18.07)	115.11 (29.39)
	% difference [a]	NA	-4.4
AUCss (µg·day/mL)	GM (%CV)	1554.32 (24.53)	1370.27 (29.14)
	% difference [a]	NA	-11.84
CL (L/day)	GM (%CV)	0.12 (25.96)	0.14 (33.11)
	% difference [a]	NA	16.67
Body weight (kg) [Min; Median; Max]		[39.5; 59.3; 80.5]	[33.5; 59; 124]
Albumin (g/L) [Min; Median; Max]		[30; 39; 51]	[29.4; 41; 52]
Age (year) [Min; Median; Max]		[42; 65; 78]	[26; 64; 84]
Tumor size (mm) [Min; Median; Max]		[10.22; 30; 95.81]	[10; 39; 184.68]
Sex [M/F, n (%)]		29 (87.9) / 4 (12.1)	244 (86.2) / 39 (13.8)
ADA [Negative / Positive / Missing, n (%)]		28 (84.8) / 5 (15.2) / 0 (0)	222 (78.4) / 61 (21.6) / 0 (0)

Source: 5.3.3.5-6-PopPK Report Study 306-Table 5-2

ADA：抗薬物抗体，AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中薬物濃度，$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中薬物濃度，%CV：パーセント変動係数，F：女性，GM：幾何平均，M：男性，Max：最大値，Min：最小値，n：被験者数，NA：該当なし，PK：薬物動態

[a] 日本人の推定 PK パラメータの GM 値に対する差

Figure 3-26　日本人及び外国人の定常状態における個々の PK パラメータ推定値（306 試験）



Source: 5.3.3.5-6-PopPK Report Study 306-Figure 5-3

AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中薬物濃度，$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数，PK：薬物動態

白抜き丸は定常状態における個々の PK パラメータの推定値を示す。箱は 25～75 パーセンタイル（四分位範囲）を示す。箱の中の水平線は中央値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍以内のデータ範囲を示す。

3.3.3.3 日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種での PK 比較（PopPK 解析）

定常状態における日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の PK パラメータの推定値及び被験者背景を Table 3-9 に示す。アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の CL は日本人に比べ最大 21.43%大きく，これらの人種の AUCss，$C_{max,ss}$，及び $C_{min,ss}$ は日本人に比べ，3.28%～25.5%低かった。しかしながら，これらの違いは全体的な曝露量の変動に比べ小さく，個々の日本人の曝露量は概ねアジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の曝露量の範囲内であり（Figure 3-27），臨床的な意味はないと考えられた。

Table 3-9 日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の定常状態における PK パラメータ推定値及び被験者背景

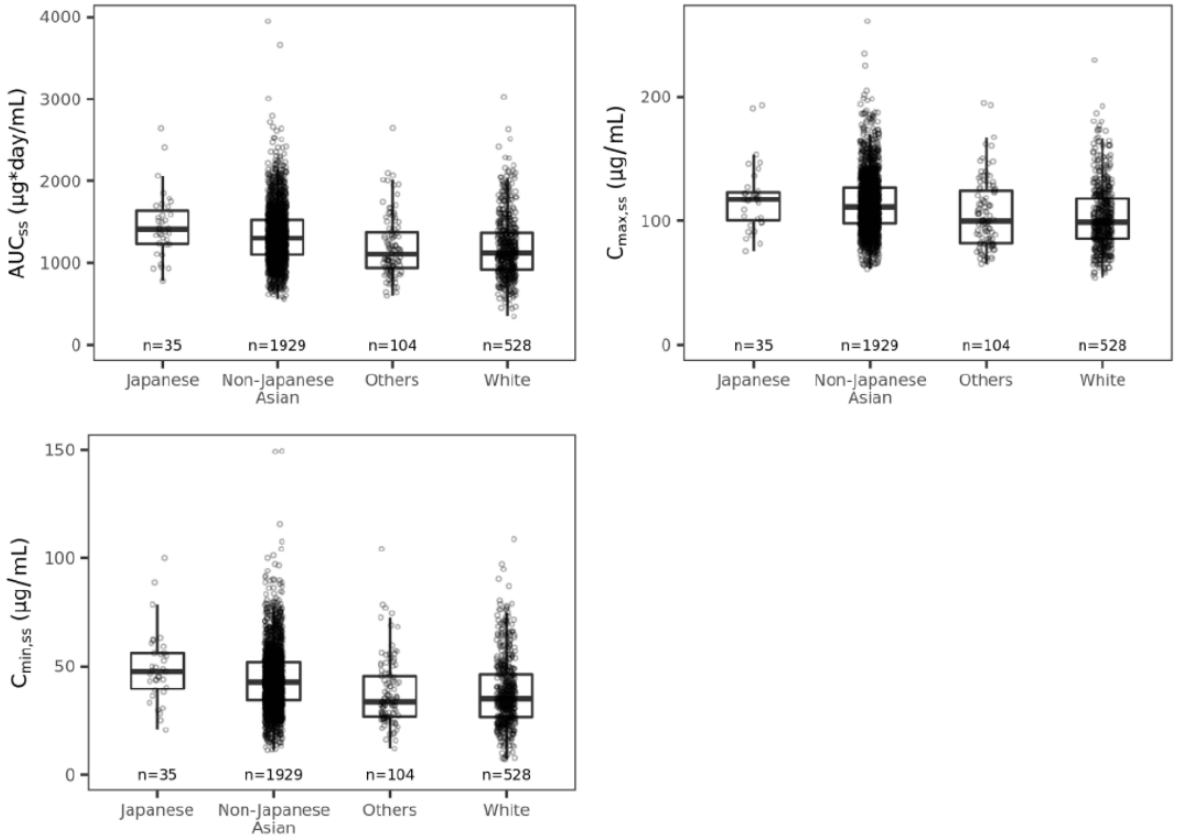
		Japanese	Non-Japanese Asian	White	Other
No. of subjects [n (%)]		35 (1.3)	1929 (74.3)	528 (20.3)	104 (4)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	GM (%CV)	46.79 (34.23)	41.8 (34.46)	34.86 (44.68)	35.2 (39.54)
	% difference [a]	NA	-10.66	-25.5	-24.77
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	GM (%CV)	115.38 (21.28)	111.59 (20.24)	100.17 (24.4)	101.66 (25.43)
	% difference [a]	NA	-3.28	-13.18	-11.89
AUCss (µg·day/mL)	GM (%CV)	1409.01 (26.69)	1295.12 (25.59)	1131.6 (32.15)	1142.71 (30.11)
	% difference [a]	NA	-8.08	-19.69	-18.9
CL (L/day)	GM (%CV)	0.14 (27.19)	0.15 (26.3)	0.17 (32.77)	0.17 (30.91)
	% difference [a]	NA	7.14	21.43	21.43
Body weight (kg) [Min; Median; Max]		[35.1; 52.6; 80.6]	[31.9; 63; 113]	[39.1; 72.45; 130]	[41.8; 67.85; 110.5]
Albumin (g/L) [Min; Median; Max]		[26; 41; 53]	[23; 41.9; 435]	[20; 39; 380]	[17; 39; 52]
Age (year) [Min; Median; Max]		[29; 65; 83]	[18; 59; 82]	[18; 64; 90]	[19; 62; 88]
Tumor size (mm) [Min; Median; Max]		[11; 44.9; 130.1]	[10; 63; 355]	[10; 70.7; 408]	[10; 74.5; 301]
Sex [M/F, n (%)]		28 (80) / 7 (20)	1502 (78) / 427 (22)	323 (61) / 205 (39)	67 (64) / 37 (36)
ADA [Negative / Positive / Missing, n (%)]		18 (51.4) / 7 (20) / 10 (28.6)	1616 (83.8) / 308 (16) / 5 (0.3)	423 (80.1) / 95 (18) / 10 (1.9)	79 (76) / 22 (21.2) / 3 (2.9)

Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Amendment 2-Table 3-2

ADA：抗薬物抗体，AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，Cmax,ss：定常状態における最高血清中薬物濃度，$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中薬物濃度，%CV：パーセント変動係数，F：女性，GM：幾何平均，M：男性，Max：最大値，Min：最小値，n：被験者数，NA：該当なし，PK：薬物動態

[a] 日本人の推定 PK パラメータの GM 値に対する差

Figure 3-27　日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の定常状態における個々の PK パラメータ推定値



Source: 5.3.3.5-1-PopPK Report-Amendment 2-Figure 3-2

AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中薬物濃度，$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数，PK：薬物動態

白抜き丸は定常状態における個々の PK パラメータの推定値を示す。箱は 25～75 パーセンタイル（四分位範囲）を示す。箱の中の水平線は中央値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍以内のデータ範囲を示す。

3.3.3.4 日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種での PK 比較（306 試験）

定常状態における日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の PK パラメータの推定値及び被験者背景を Table 3-10 に示す。アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の CL は日本人に比べ最大 33.33%大きく，これらの人種の AUCss，$C_{max,ss}$，及び $C_{min,ss}$ は日本人に比べ，2.28%～33.49%低かった。しかしながら，これらの違いは全体的な曝露量の変動に比べ小さく，個々の日本人の曝露量は概ねアジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の曝露量の範囲内であり（Figure 3-28），臨床的な意味はないと考えられた。

Table 3-10 日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の定常状態における PK パラメータ推定値及び被験者背景（306 試験）

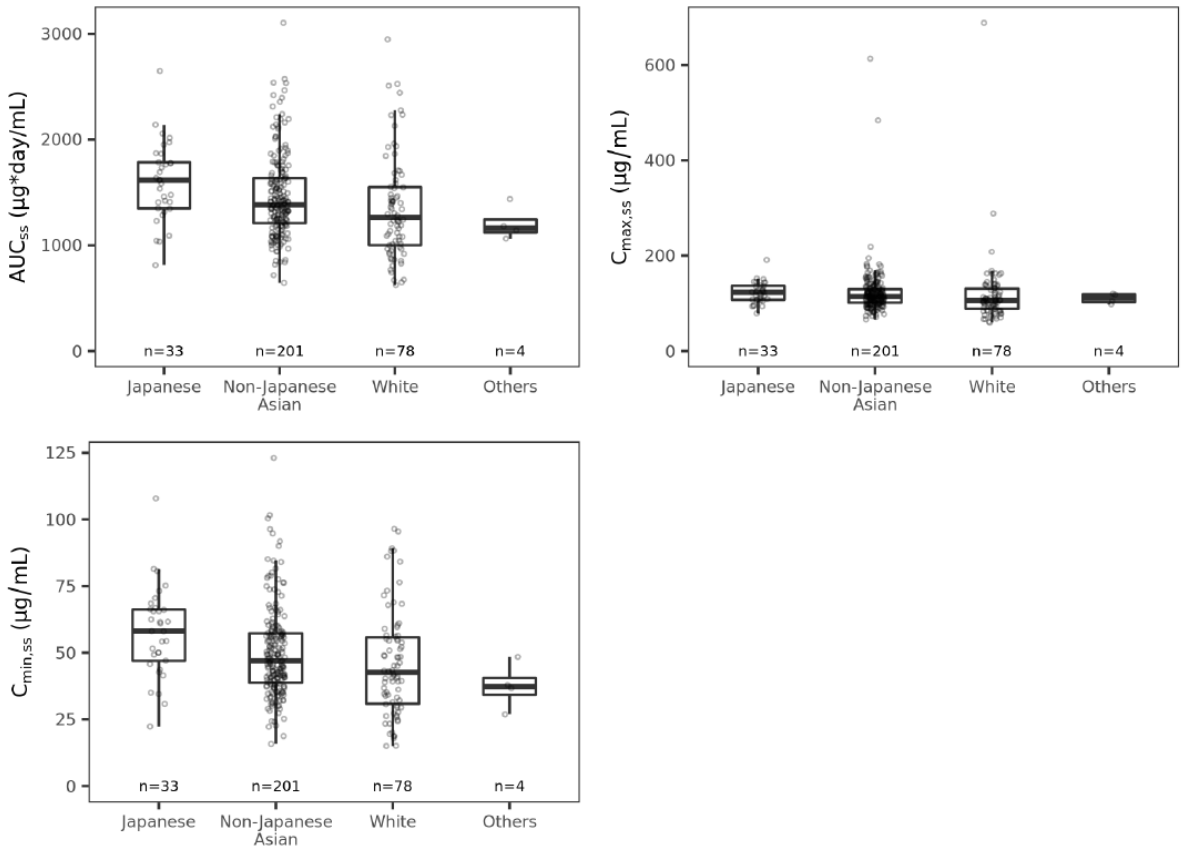
		Japanese	Non-Japanese Asian	White	Other
No. of subjects [n (%)]		33 (10.4)	201 (63.6)	78 (24.7)	4 (1.3)
$C_{min,ss}$ (µg/mL)	GM (%CV)	55.15 (32.06)	47.41 (33.22)	41.73 (47.33)	36.68 (24.48)
	% difference [a]	NA	-14.03	-24.33	-33.49
$C_{max,ss}$ (µg/mL)	GM (%CV)	120.41 (18.07)	117.67 (26.21)	109.05 (36.67)	109.8 (9.92)
	% difference [a]	NA	-2.28	-9.43	-8.81
AUCss (µg·day/mL)	GM (%CV)	1554.32 (24.53)	1413.03 (26.03)	1274.74 (35.51)	1197.34 (12.97)
	% difference [a]	NA	-9.09	-17.99	-22.97
CL (L/day)	GM (%CV)	0.12 (25.96)	0.14 (28.87)	0.15 (42.51)	0.16 (12.21)
	% difference [a]	NA	16.67	25	33.33
Body weight (kg) [Min; Median; Max]		[39.5; 59.3; 80.5]	[33.5; 56.9; 94]	[35.6; 66; 124]	[52; 61.25; 86]
Albumin (g/L) [Min; Median; Max]		[30; 39; 51]	[29.4; 40.44; 49.4]	[30; 42; 52]	[37; 38.5; 41]
Age (year) [Min; Median; Max]		[42; 65; 78]	[26; 63; 84]	[38; 64; 78]	[67; 71; 73]
Tumor size (mm) [Min; Median; Max]		[10.22; 30; 95.81]	[10; 37.93; 184.68]	[10; 46; 151]	[11.3; 31; 87]
Sex [M/F, n (%)]		29 (87.9) / 4 (12.1)	175 (87.1) / 26 (12.9)	65 (83.3) / 13 (16.7)	4 (100) / 0(0)
ADA [Negative / Positive / Missing, n (%)]		28 (84.8) / 5 (15.2) / 0 (0)	157 (78.1) / 44 (21.9) / 0 (0)	61 (78.2) / 17 (21.8) /0 (0)	4 (100) / 0 (0) /0 (0)

Source: 5.3.3.5-6-PopPK Report Study 306-Table 5-3

ADA：抗薬物抗体，AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，$C_{max,ss}$：定常状態における最高血清中薬物濃度，$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中薬物濃度，%CV：パーセント変動係数，F：女性，GM：幾何平均，M：男性，Max：最大値，Min：最小値，n：被験者数，NA：該当なし，PK：薬物動態

[a] 日本人の推定 PK パラメータの GM 値に対する差

Figure 3-28　日本人，アジア人（非日本人），白人，及びその他の人種の定常状態における個々の PK パラメータ推定値（306 試験）



Source: 5.3.3.5-6-PopPK Report Study 306-Figure 5-4

AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，Cmax,ss：定常状態における最高血清中薬物濃度，$C_{min,ss}$：定常状態における最低血清中薬物濃度，n：被験者数，PK：薬物動態

白抜き丸は定常状態における個々の PK パラメータの推定値を示す。箱は 25～75 パーセンタイル（四分位範囲）を示す。箱の中の水平線は中央値を示す。ひげは四分位範囲の 1.5 倍以内のデータ範囲を示す。

3.3.4　結論

日本人及び外国人で得られたチスレリズマブの PK データを用いて，チスレリズマブの PK に及ぼす民族の影響を評価した。その結果，日本人と他の人種間での血清中チスレリズマブ濃度及び PK パラメータは同程度であり，チスレリズマブの PK に明らかな民族差はないと考えられた。

4 特別な試験

4.1 免疫原性の概要

バリデートされた分析法を用いて，臨床試験におけるチスレリズマブの免疫原性を評価した。第 I 相から第 III 相の 11 件の臨床試験（001 試験，102 試験，203 試験，204 試験，208 試験，302 試験，303 試験，206 試験，304 試験，306 試験，及び 307 試験）の計 2810 例の被験者から得られた血清検体に関して，治験薬投与下で発現した ADA 及び NAb を測定した。免疫原性の評価が可能であった 2577 例の被験者において，PK，有効性，及び安全性に及ぼす影響を解析した（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity）。

4.1.1 ADA の発現率

チスレリズマブが投与されたすべてのがん腫の評価可能被験者における ADA の発現率は 18.6%（479/2577 例）であった。3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を単剤投与された評価可能被験者における ADA の発現率は 16.3%（232/1424 例）であった。一方，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を化学療法と併用投与された評価可能被験者では，ADA の発現率は 23.2%（184/792 例）とわずかに高かった。併用投与において ADA の発現率が高かった理由は，主に一過性の ADA 発現の増加によるものと考えられた。大部分の被験者において，ADA の発現は，3 週間間隔投与レジメンの 2 回目投与から 3 回目投与の前までに認められた。NAb は 0.7%（19/2577 例）の被験者で認められ，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を投与した試験間で発現率に大きな違いはなかった（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-Table 5-4）。

チスレリズマブを単剤投与したときの ADA 発現率は，投与方法の違い（体重換算した用量を 2 週間又は 3 週間に 1 回投与及び 200 mg を 3 週間に 1 回投与），性別，及び PD-L1 発現レベルの違いによらず同程度であった。ADA 発現率は，アジア人に比べ白人，アジア地域に比べ欧州／北米地域で高かったが，これらの違いは，有効性及び安全性とは関連していなかった。人種及び地域／国ごとの被験者数が均一でなく，人種及び地域によるサブグループ解析に基づいた結論を導き出すことはできなかった。チスレリズマブを化学療法と併用投与したときの ADA 発現率は，女性と比べ男性で高く（304 試験，306 試験，及び 307 試験），PD-L1 発現レベルが 1%未満及び 1%～50%未満の被験者と比べ，発現レベルが 50%以上の被験者で高かった（304 試験）。しかしながら，有効性は男女間で同程度であり，PD-L1 発現レベルが高い被験者においてより高い奏効率が認められた。性別又は PD-L1 発現レベルに基づく ADA 発現率の違いは評価した被験者数が少ないことに起因すると考えられ，有効性に対する臨床的な意味はないと考えられた（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-section 5.6）。

4.1.2 PK に及ぼす ADA の影響

第 III 相臨床試験である 302 試験，303 試験，304 試験，306 試験，及び 307 試験において，ADA 陽性被験者のチスレリズマブのトラフ濃度は ADA 陰性被験者に比べわずかに低かった。しかし

ながら，これらの試験における ADA 陽性被験者の血清中濃度は，ADA 陰性被験者の血清中濃度の範囲内であったことから，この違いは臨床的な意味はないと考えられた。本知見は，ADA はチスレリズマブの CL に対して統計学的に有意な共変量であるものの，その影響は全体的な曝露量の変動に比べ小さく臨床的な意味はないとする popPK 解析の結果からも支持された（3.1.2.6 項）。チスレリズマブの曝露量と有効性及び安全性評価項目の間に，臨床的に意味のある ER 関係は認められなかった。これらのデータから，ADA は PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。したがって，ADA はチスレリズマブの有効性及び安全性に影響を及ぼさないと推察された（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-section 5.6）。

4.1.3 有効性に及ぼす ADA の影響

ADA 陽性被験者と陰性被験者の間に ORR，病勢コントロール，及び臨床的有用性に関して臨床的に意味のある違いは認められなかった。転帰に基づくサブグループ（ベースライン後の変動に基づき定義されたサブグループ）において，生存期間に対する ADA の因果関係を推定するため，principal stratum strategy を 302 試験，303 試験，及び 306 試験における主要評価項目である OS，並びに 304 試験及び 307 試験の主要評価項目である PFS に適応した結果，ADA 陽性集団及び陰性集団ともに，対照群に比べチスレリズマブ群での延命効果が認められ，ADA は生存期間に対して影響を及ぼさないことが確認された。ADA 陽性被験者数が少ないため解釈には注意が必要であるが，これらの結果は，OS，PFS，奏効期間，及び腫瘍サイズの変化の記述的な比較によっても裏付けられ，いずれの結果も ADA 陽性被験者及び陰性被験者間で類似していた（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-section 5.6）。

4.1.4 安全性に及ぼす ADA の影響

ADA が評価可能な被験者 2577 例から得られたデータに基づくと，治験薬投与下で発現した ADA は，チスレリズマブの安全性プロファイルに影響を及ぼさないと考えられた。

全体として，imAE 及び IRR は，ADA 陽性被験者及び陰性被験者間で類似していた。投与中止に至った有害事象又は投与延期又は中断に至った有害事象と ADA 発現との間に明確な関係は認められなかった。併合データセットにおける Grade 3 以上の有害事象の発現率，並びに 306 試験及び併合データセットにおける重篤な有害事象の発現率に，ADA 陽性被験者と陰性被験者間で違いが認められたが，これは ADA とは関連のない因子が被験者群間で不均一だったこと，また 95%CI が重なっていることから，統計的な差はないと考えられた（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-section 5.5.2）。これらの数値的な差は，ADA 陽性被験者ではベースライン時に報告された既往歴（代謝又は栄養障害，呼吸器疾患，血液及びリンパ系障害，感染症等）の割合が高く交絡していたため，ADA 陰性被験者患者と比べ健康状態が不良であり，上記の有害事象を発現する素因が大きかった可能性を示している。したがって，有害事象のパターンについて明確な結論を導き出すことはできなかった。

第 III 相臨床試験において，Grade 3 以上の有害事象の大部分は治験薬の投与とは関連せず，ADA 陽性被験者及び陰性被験者間で投与中止に至った有害事象の発現率に差がないことが確認されていることから，ADA の発現率の増加はチスレリズマブの投与継続の可否に影響を及ぼさなかった。全体的に，Grade 3 以上の有害事象と ADA 発現との時間的関連性，及び毒性グレードと ADA 抗体価との関連性はなく，さらに曝露量と安全性評価項目の ER 関係に臨床的な関係は認められなかった。これらのことから，ADA はチスレリズマブが投与された被験者の安全性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと推察された（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-section 5.6）。

4.1.5 中和抗体

NAb の発現率は非常に低く，評価可能被験者の 0.7%（19/2577 例）で認められ，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を単剤投与した試験（0.8%，11/1424 例）と化学療法と併用投与した試験（1.0%，8/792 例）の間で大きな違いはなかった（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-Table 5-4）。NAb が発現した 19 例の被験者において，チスレリズマブの PK，有効性及び安全性に及ぼす NAb の影響は認められなかった。

4.1.6 306 試験における ADA の評価

306 試験において，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を化学療法と併用投与された ESCC 患者の免疫原性プロファイルは，他の第 III 相臨床試験で認められたプロファイルと概ね同様であった。306 試験における ADA の発現率（22.0%）は，チスレリズマブを単剤投与した第 III 相臨床試験である 302 試験及び 303 試験での発現率（それぞれ 14.5%及び 15.8%）より高く，併用投与の第 III 相臨床試験である 304 試験及び 307 試験での発現率（17.7%～37.4%）の範囲内であった（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-Table 5-4）。306 試験における NAb の発現率は 0.3%（1 例）であり，PK，有効性及び安全性への影響は認められなかった。ADA の発現率は，PD-L1 発現レベル別，人種，及び地域のサブグループ間で違いはなかったが，性別のパターンは他の第 III 相臨床試験と類似していた（4.1.1 項）。他の臨床試験結果と同様に，306 試験においても，チスレリズマブを投与したときの PK，有効性及び安全性に対する，臨床的に意味のある ADA の影響は認められなかった。

4.1.7 302 試験における ADA の評価

302 試験において，3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を単剤投与したときの ADA の発現率は 14.5%であり，NAb の発現率は 0.5%（1 例）であった（5.3.5.3-7-Integrated Summary of Immunogenicity-Table 5-4）。治験薬投与下で発現した ADA 陽性被験者のチスレリズマブのトラフ濃度は，ADA 陰性被験者と比べ低かったが，全体の変動の範囲内であった。臨床評価項目との関係を解析した結果，ADA 陽性被験者の OS は，ADA 陰性被験者と同程度であった。また，ADA 陽性被験者では，ADA 陰性被験者と比べ奏効率（18.8%及び 16.4%）及び病勢コントロール率

（56.3%及び 51.3%）が高かったが，数値的な差はわずかであり，臨床的に重要ではないと考えられた（5.3.5.3-8-Summary of Immunogenicity Study 302-Table 7）。ADA 陽性被験者では，Grade 3 以上の有害事象を除き，評価した有害事象の発現率が低い傾向であったが，ADA 陰性被験者と比べ，ADA 陽性被験者の数が少ないことに起因すると思われる。

4.1.8 結論

多様ながん腫を対象とし，チスレリズマブを単剤投与又は化学療法と併用投与した 11 件の臨床試験において，ADA の評価が可能であった 2577 例の被験者におけるチスレリズマブの免疫原性を評価した。全体として，チスレリズマブを投与された被験者において，ADA は PK，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いと考えられた。3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を投与したときの ADA 発現率は，単剤投与試験では 16.3%，化学療法との併用投与試験では 23.2%であった。NAb はすべての評価可能被験者の 0.7%で検出され，有効性及び安全性への影響はないと考えられた。単剤投与試験及び併用投与試験において，ADA 陽性被験者の PK，有効性，及び安全性は，概ね同様であった。

4.2 薬物相互作用

チスレリズマブと他剤との薬物相互作用試験は実施しなかった。抗体医薬品の性質及び同じ PD-1 チェックポイント阻害剤に属する抗体に関する情報に基づくと，チスレリズマブが関連する薬物相互作用が生じる可能性は低いと推察される。また，チスレリズマブの主な消失経路が細網内皮系又は標的介在性の薬物消失を介したタンパク異化経路であることを考慮すると，チスレリズマブと化学療法剤の間で薬物動態学的な相互作用が生じることもないと考えられる。さらに，チスレリズマブは炎症性サイトカイン及びサイトカインモジュレーターでもないことから，薬物代謝酵素として代表的なチトクローム P450 を誘導あるいは阻害することもないと推察される（Evers et al. 2013）。

4.3 心血管系への作用

チスレリズマブはモノクローナル抗体であり、hERG イオンチャネルとの相互作用を示すとは予測されず、サルを用いた 13 週間の毒性試験においても心電図に異常は認められなかった。したがって、QT/QTc の評価の実施は必要ないと考えた。

5 付録

Table 5-1 チスレリズマブの臨床薬理学的特徴

項目	特記事項	
用法用量	3 週間間隔で 200 mg を静脈内投与	
MTD	患者における MTD は確立されていない。患者で検討した最高用量は 10 mg/kg を 2 週間間隔投与である。	
検討した最高用量	反復投与	10 mg/kg を 2 週間間隔投与
検討した最高用量（10 mg/kg 2 週間間隔投与，001 試験，Table 2-2）での曝露量	初回投与	幾何平均（%GCV）： Cmax = 273 μg/mL (19.9%, n = 7) AUC_{tau} = 1867 μg·day/mL (25.3%, n = 7)
	反復投与	幾何平均（%GCV）： Cmax = 476 μg/mL (NA, n = 1) AUC_{tau} = 3453 μg·day/mL (NA, n = 1)
PK の線形範囲 3.1.1 項	検討した用量範囲（0.5～10 mg/kg，固定用量 200 mg を含む）でチスレリズマブの PK は用量に比例した曝露量の増加を示し，線形 CL を伴う 3 コンパートメントモデルを用いて適切に表すことができる。時間依存的な CL の変動は認められなかった。	
定常状態での累積係数 （PopPK に基づく，3.1.1 項）	Cmin,ss：2.49 AUCss：2.14	
吸収	チスレリズマブは点滴静脈内投与のため，生物学的利用率は 100%と考えられる。	
分布 3.1.1 項	PopPK 解析に基づき，Vc，V2，及び V3 はそれぞれ，3.05 L，1.27 L，及び 2.10 L と推定された。 Vss は 6.42 L と推定された。	
消失 3.1.1 項	経路	細網内皮系又は標的介在性の薬物消失を介したタンパク異化経路
	定常状態での見かけの $T_{1/2}$	23.8 日
	CL	0.153 L/day
内因性要因 3.1.2 項	年齢 3.1.2.2 項	年齢は Vc に対して軽度の影響を及ぼし，45 歳では 2.74%低値，71 歳では 1.64%高値を示した。この差に臨床的な意味はないと考えられた。
	性別 Table 3-1	性別は Vc に対して軽度の影響を及ぼし，男性に比べて女性で 11%低値を示した。これは，性別と体重の間の相関関係と関連付けられる可能性がある。この差に臨床的な意味はないと考えられた。
	人種 3.1.2.1 項	PopPK 解析に基づき，有意な共変量ではないと考えられた。

項目	特記事項	
	体重 3.1.2.3 項	PopPK 解析において，体重はチスレリズマブの CL 及び Vc に対して有意な影響を及ぼす共変量と特定された。母集団の体重中央値（65 kg）と比較して，CL は体重 50 kg の場合で 13.8%低下，体重 83 kg の場合で 14.8%上昇し，Vc は体重 50 kg の場合で 9.88%減少，体重 83 kg の場合 10.2%増加した。したがって，PK に対する体重の影響に臨床的な意味はないと考えられた。
	肝機能障害 3.1.2.5 項	軽度又は中等度肝機能障害被験者で PK に大きな差は認められず，また，重度肝機能障害被験者（n = 2）のデータは不十分であり，明確な結論を導き出すことはできなかった。
	腎機能障害 3.1.2.4 項	軽度又は中等度腎機能障害被験者で PK に大きな差は認められず，また，重度腎機能障害被験者（n = 5）のデータは不十分であり，明確な結論を導き出すことはできなかった。
	免疫原性 4.1 項	全投与方法を通して，チスレリズマブ投与後の ADA 発現率は 18.6%（評価可能被験者 479/2577 例）であった。 3 週間間隔でチスレリズマブ 200 mg を投与したとき，単剤投与試験では 16.3%（評価化可能被験者 232/1424 例），化学療法との併用投与試験では 23.2%（評価可能被験者 184/792 例）が ADA 陽性であった。NAb は 0.7%（評価可能被験者 19/2577 例）で検出された。 PopPK 解析において，ADA は有意な共変量であり，CL は ADA 陰性被験者に比べて ADA 陽性被験者で 11.7%高値を示した。しかし，ER 関係が認められなかったことに加えて，全般的臨床反応及び安全性事象の評価に基づいて，この差に臨床的な意味はないと考えられた（3.1.1 項及び 3.2.2 項）。
外因性要因 4.2 項	薬物相互作用	チスレリズマブに関する薬物相互作用試験は実施していない。主な消失経路が細網内皮系又は標的介在性の薬物消失を介したタンパク異化経路であることを考慮すると，チスレリズマブが薬物相互作用を受ける可能性は低いと予想される。また，チスレリズマブが薬物代謝酵素として代表的なチトクローム P450 を誘導及び阻害することはないと予想される。
	食事の影響	チスレリズマブは点滴静脈内投与のため，食事の影響はない（3.1.3 項）。

ADA：抗薬物抗体，AUCss：定常状態での投与間隔における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，AUC_{tau}：投与間隔（tau）における血清中薬物濃度-時間曲線下面積，CL：クリアランス，Cmax：最高血清中薬物濃度，Cmin,ss：定常状態における最低血清中薬物濃度，GCV：幾何変動係数，MTD：最大耐量，NA：該当なし，NAb：中和抗体，PK：薬物動態，popPK：母集団薬物動態，$T_{1/2}$：消失半減期，V2：末梢コンパートメント 2 の分布容積，V3：末梢コンパートメント 3 の分布容積，Vc：中央コンパートメントの分布容積，Vss：定常状態における分布容積

テビムブラ点滴静注 100 mg

2.7.3　臨床的有効性
（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 6
1 背景及び概観 7
1.1 有効性評価の計画及び有効性を評価した臨床試験の概略 7
1.1.1 全身療法歴のない患者対象の比較対照試験：306 試験 8
1.1.2 全身療法歴のある患者対象の比較対照試験：302 試験（国内 substudy 含む） 10
1.1.3 非対照試験：001 試験及び 102 試験 12
1.2 有効性の評価方法 14
1.2.1 解析対象集団 15
1.2.2 評価項目 15
1.2.3 統計方法 17
2 個々の試験結果の要約 25
3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.1 試験対象集団 25
3.1.1 選択・除外基準の比較 25
3.1.2 被験者の内訳 25
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 33
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 50
3.2.1 全身療法歴のない患者対象の比較対照試験：306 試験 50
3.2.2 全身療法歴のある患者対象の比較対照試験：302 試験 78
3.2.3 非対照試験：001 試験及び 102 試験 ESCC 患者 97
3.3 部分集団における結果の比較 98
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 99
4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠 99
4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠 100
5 効果の持続，耐薬性 101
6 付録 101

表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧 7
Table 1-2 有効性の解析対象集団（306 試験，302 試験，001 試験，102 試験） 15
Table 1-3 本書に提示する 306 試験及び 302 試験の評価項目 16
Table 1-4 有効性評価指標の定義（306 試験，302 試験，001 試験，102 試験） 17
Table 1-5 PFS のデータの取扱い（306 試験） 20
Table 1-6 PFS のデータの取扱い（302 試験） 23

Table 3-1 被験者の内訳（306 試験，ITT 集団） 26
Table 3-2 被験者の内訳（306 試験，ITT 集団-日本人） 28
Table 3-3 被験者の内訳（302 試験，ITT 集団） 29
Table 3-4 被験者の内訳（302 試験，ITT 集団-日本人） 31
Table 3-5 被験者の内訳（001 試験及び 102 試験，SAF-ESCC 患者） 32
Table 3-6 主な人口統計学的特性（306 試験，ITT 集団） 33
Table 3-7 疾患特性（306 試験，ITT 集団） 35
Table 3-8 抗腫瘍療法歴（306 試験，ITT 集団） 36
Table 3-9 主な人口統計学的特性（306 試験，ITT 集団-日本人） 38
Table 3-10 疾患特性（306 試験，ITT 集団-日本人） 39
Table 3-11 抗腫瘍療法歴（306 試験，ITT 集団-日本人） 41
Table 3-12 主な人口統計学的特性（302 試験，ITT 集団） 42
Table 3-13 疾患特性（302 試験，ITT 集団） 43
Table 3-14 抗腫瘍療法歴（302 試験，ITT 集団） 45
Table 3-15 主な人口統計学的特性（302 試験，ITT 集団-日本人） 46
Table 3-16 疾患特性（302 試験，ITT 集団-日本人） 47
Table 3-17 抗腫瘍療法歴（302 試験，ITT 集団-日本人） 49
Table 3-18 OS（306 試験，ITT 集団） 51
Table 3-19 OS の主な感度分析，補助的解析，又は補足的解析の概要（306 試験） 53
Table 3-20 死亡日の修正一覧（306 試験） 55
Table 3-21 OS（306 試験，ITT 集団-日本人） 55
Table 3-22 治験責任医師判定による PFS（306 試験，ITT 集団） 57
Table 3-23 治験責任医師判定による PFS の補助的解析及び事後的追加感度分析の概要（306 試験，ITT 集団） 59
Table 3-24 治験責任医師判定による PFS（306 試験，ITT 集団-日本人） 59
Table 3-25 治験責任医師判定による unconfirmed ORR（306 試験，ITT 集団） 61
Table 3-26 治験責任医師判定による DOR（306 試験，ITT 集団） 62
Table 3-27 ベースラインの PD-L1 発現状況別の OS（306 試験，ITT 集団） 71
Table 3-28 ベースラインの PD-L1 発現状況別の OS（306 試験，ITT 集団-日本人） 75
Table 3-29 OS（302 試験，ITT 集団） 78
Table 3-30 OS の主な感度分析又は補助的解析（302 試験） 80
Table 3-31 死亡日の修正一覧（302 試験） 81
Table 3-32 OS（302 試験，ITT 集団-日本人） 81
Table 3-33 PFS（302 試験，ITT 集団） 83
Table 3-34 PFS（302 試験，ITT 集団-日本人） 85
Table 3-35 ORR 及び DCR（302 試験，ITT 集団） 87
Table 3-36 DOR（302 試験，ITT 集団） 88

Table 3-37 ベースラインの PD-L1 発現状況別の OS（302 試験，ITT 集団） 94
Table 3-38 Confirmed ORR 及び DCR（001 試験及び 102 試験，SAF-ESCC 患者） 97

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（306 試験） 9
Figure 1-2 試験デザイン概要（302 試験 core study） 11
Figure 1-3 試験デザイン概要（001 試験） 13
Figure 3-1 OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団） 52
Figure 3-2 OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団-日本人） 56
Figure 3-3 治験責任医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団） 58
Figure 3-4 治験責任医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団-日本人） 60
Figure 3-5 治験責任医師判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団） 63
Figure 3-6 サイクル 6 の EORTC QLQ-OES18 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（306 試験，ITT 集団） 66
Figure 3-7 部分集団別の OS - Forest plot（306 試験，ITT 集団） 69
Figure 3-8 ベースラインの PD-L1 が陽性の患者での OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団） 73
Figure 3-9 ICC の選択別の OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団） 76
Figure 3-10 OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団） 79
Figure 3-11 OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団-日本人） 82
Figure 3-12 PFS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団） 85
Figure 3-13 PFS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団-日本人） 86
Figure 3-14 EORTC QLQ-C30 身体機能のスコア推移（302 試験，ITT 集団） 90
Figure 3-15 EORTC QLQ-OES18 スコアの推移 - Index Score（302 試験，ITT 集団） 91
Figure 3-16 部分集団別の OS - Forest plot（302 試験，ITT 集団） 92
Figure 3-17 OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，PD-L1 陽性集団) 95
Figure 3-18 ICC の選択別の OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団） 96
Figure 3-19 ICC の選択別の OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団-日本人） 97

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
5-FU	fluorouracil	フルオロウラシル
ATC	anatomical therapeutic chemical classification system	解剖学・治療薬・化学・分類システム
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
CI	confidence interval	信頼区間
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
EQ-5D-5L	European quality of life 5-dimension, 5-level questionnaire	—
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌
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
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IRT	interactive response technology	自動応答技術
ITT	Intent-to-treat	—
MTD	maximum tolerable dose	最大耐量
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	progressive disease	進行
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	—
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PFS2	progression free survival 2	後治療開始後の無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
popPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	—

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
Q1	first quartile	第一四分位数
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3	third quartile	第三四分位数
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
QLQ-C30	quality of life questionnaire-Core 30	―
QLQ-OES18	quality of life questionnaire-oesophageal cancer module	―
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
RMST	restricted mean survival time	生存曲線下面積
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相での推奨用量
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SD	stable disease	安定
VAS	Visual Analogue Scale	ビジュアルアナログスケール

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 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画及び有効性を評価した臨床試験の概略

根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌（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化学療法と併用したとき，302 試験は二次治療として単剤投与したときのチスレリズマブの有効性を検証した。また，チスレリズマブを単剤投与した，302 試験のランダム化パート（以下，core study）への参加にあたり国内で safety run-in として実施した substudy，並びに標準療法が適用されない進行又は転移性の固形がん患者対象の外国第 I 又は II 相試験である 001 試験及び 102 試験の有効性成績も参照した。

有効性の併合解析は実施せず，個々の試験成績に基づいて評価した。本書では主な評価資料である 306 試験及び 302 試験 core study の結果を記載し，001 試験及び 102 試験の ESCC 患者の結果も要約する。302 試験 substudy，001 試験全体，及び 102 試験全体の結果の要約は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。以下，本書では特筆しない限り，302 試験は core study のこととする。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験一覧

試験番号	開発の相， 実施地域， 試験デザイン	対象	有効性解析対象集団	治験薬／用法及び用量	試験の進行状況／ データカットオフ日
評価資料					
306	III， 国際共同， 二重盲検， ランダム化	全身療法歴のない切除不能な局所進行又は転移性の ESCC 患者	649 例（うち日本人 66 例）	①チスレリズマブ又は②プラセボ /200 mg，3 週間間隔（Q3W）/静注 ①②ともに，治験責任医師が選択した化学療法（ICC）併用	実施中／ 2022 年 2 月 28 日 （中間解析）
302	<core study> III， 国際共同， 非盲検， ランダム化	全身療法歴のある切除不能な進行又は転移性の ESCC 患者	512 例（うち日本人 50 例）	①チスレリズマブ/200 mg，Q3W/静注，又は②ICC	実施中／ 2020 年 12 月 1 日 （最終解析）
	<substudy> I， 国内， 非盲検，非対照	全身療法歴のある切除不能な進行又は転移性の ESCC 患者	10 例	チスレリズマブ/200 mg，Q3W/静注	完了／ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
001	IA/IB， 外国， 非盲検，非対照	進行又は転移性の固形がん患者	451 例（うち ESCC 患者 26 例）	チスレリズマブ/ ①0.5 mg/kg，2 mg/kg，5 mg/kg，又は 10 mg/kg，2 週間間隔（Q2W）， ②2 mg/kg 又は 5 mg/kg，Q2W 又は Q3W，③200 mg，Q3W，又は④ 5 mg/kg，Q3W /静注	完了／ 2020 年 8 月 26 日
102	I/II， 外国， 非盲検，非対照	進行又は転移性の固形がん患者	300 例（うち ESCC 患者 26 例）	チスレリズマブ/200 mg，Q3W/静注	完了／ 2020 年 5 月 31 日

1.1.1 全身療法歴のない患者対象の比較対照試験：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 相試験である。

スクリーニングで適格であった被験者（目標被験者数 622 例）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（以下，チスレリズマブ+ICC）群又はプラセボ及び ICC 併用投与（以下，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，進行又はその他の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，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，治験責任医師が進行 と判定した後も，臨床ベネフィットを評価し，治験治療に忍容である場合，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（Figure 1-1）。

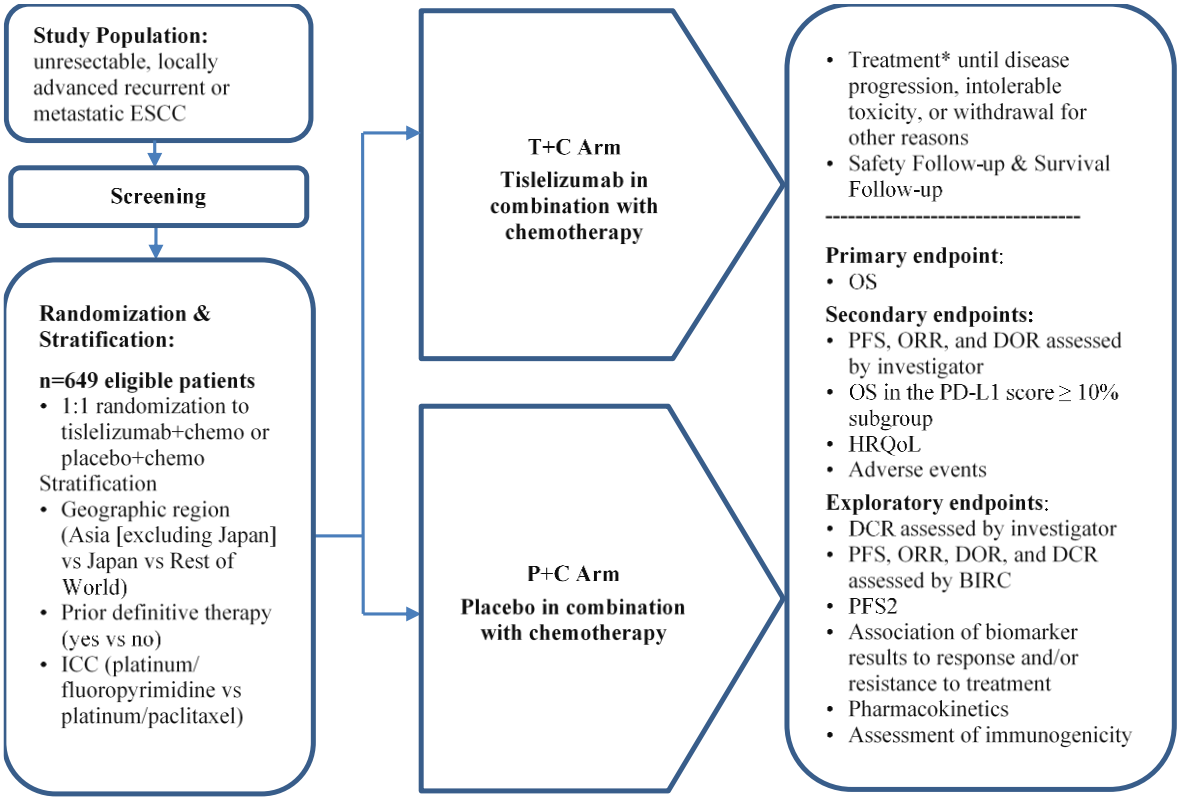
本試験では主要評価項目である全生存期間（OS）のイベント数に基づき，中間解析及び最終解析を設定した。

定期的な安全性のモニタリング及び有効性の中間解析のため，独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置した。IDMC は，利用可能なデータに基づき，実施手順の変更や試験継続に関して勧告できることとした。

日本では，最初の約 10 例（各群最小 5 例）の被験者は安全性を綿密にモニタリングするため，サイクル 1 終了後又は安全性の懸念事項がある時に IDMC が安全性データを確認することとした。実際に日本では，最初の 13 例が組み入れられ，うち 12 例がサイクル 1 の治験治療を完了した（残る 1 例は治験治療と関連のない有害事象のため，サイクル 1 の規定用量の治験治療を投与せずに中止した）時点で，IDMC が安全性データを確認し，安全性及び忍容性が許容可能と判断した後に以降の組入れを行った。

本試験では，中間解析にて主要評価項目である OS に有意な結果が得られたため，本書では中間解析時の成績を示す。

Figure 1-1 試験デザイン（306 試験）



Source：5.3.5.1-2-306 試験-Figure 1

BIRC：盲検化された独立画像判定機関，chemo：化学療法，DCR：病勢コントロール率，DOR：奏効期間，HRQOL：健康関連生活の質，ORR：奏効率，PD-L1：programmed cell death-ligand 1，PFS：無増悪生存期間，PFS2：後治療開始後の PFS

治験治療の用法及び用量

- 治験薬（チスレリズマブ又はプラセボ）
  各サイクルの Day 1 に 1 回 200 mg，Q3W，静注
- 併用化学療法（ICC：下表の A～C のいずれか）

	薬剤	用量	各サイクルの投与日，用法	投与経路
A	シスプラチン 又はオキサリプラチン*	60～80 mg/m^2（シスプラチン） 130 mg/m^2（オキサリプラチン）	Day 1，Q3W	静注
	フルオロウラシル（5-FU）	750～800 mg/m^2	Day 1～5，Q3W	静注
B	シスプラチン 又はオキサリプラチン*	60～80 mg/m^2（シスプラチン） 130 mg/m^2（オキサリプラチン）	Day 1，Q3W	静注
	カペシタビン	1000 mg/m^2	Day 1～14**，1 日 2 回	経口
C	シスプラチン 又はオキサリプラチン*	60～80 mg/m^2（シスプラチン） 130 mg/m^2（オキサリプラチン）	Day 1 又は Day 2***，Q3W	静注
	パクリタキセル	175 mg/m^2	Day 1，Q3W	静注

*中国，台湾，日本，及びオキサリプラチンが未承認の国以外では，実施医療機関又は治験責任医師の標準療法や判断に基づき，シスプラチン又はオキサリプラチンをランダム化前に選択可能であった。

**カペシタビンは各サイクルの Day 1 朝～Day 14 夕又は Day 1 夕～Day 15 朝に，1 日 2 回経口投与とした。
***C の場合，シスプラチンは各地域のガイダンスに従って Day 1 又は Day 2 に，あるいは Day 1～3 の 3 日に分けて投与することとした。各サイクルでの総投与量は 60～80 mg/m^2 とした。

1.1.2 全身療法歴のある患者対象の比較対照試験：302 試験（国内 substudy 含む）

Core study はランダム化非盲検国際共同試験であり，日本は core study 参加にあたり国内で safety run-in として substudy を実施した。

1.1.2.1 Core study

本試験は，一次治療中又は一次治療後に進行した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 相試験である。

スクリーニングで適格であった被験者（目標被験者数 500 例）を，チスレリズマブ単剤投与群又は治験責任医師の選択によりパクリタキセル，ドセタキセル，又はイリノテカンを単剤投与する ICC 群に 1：1 の比でランダム化した。なお，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。ランダム化は，地域（日本以外のアジア／日本／欧州及び北米），Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status（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）の 3 つを層別因子とした。

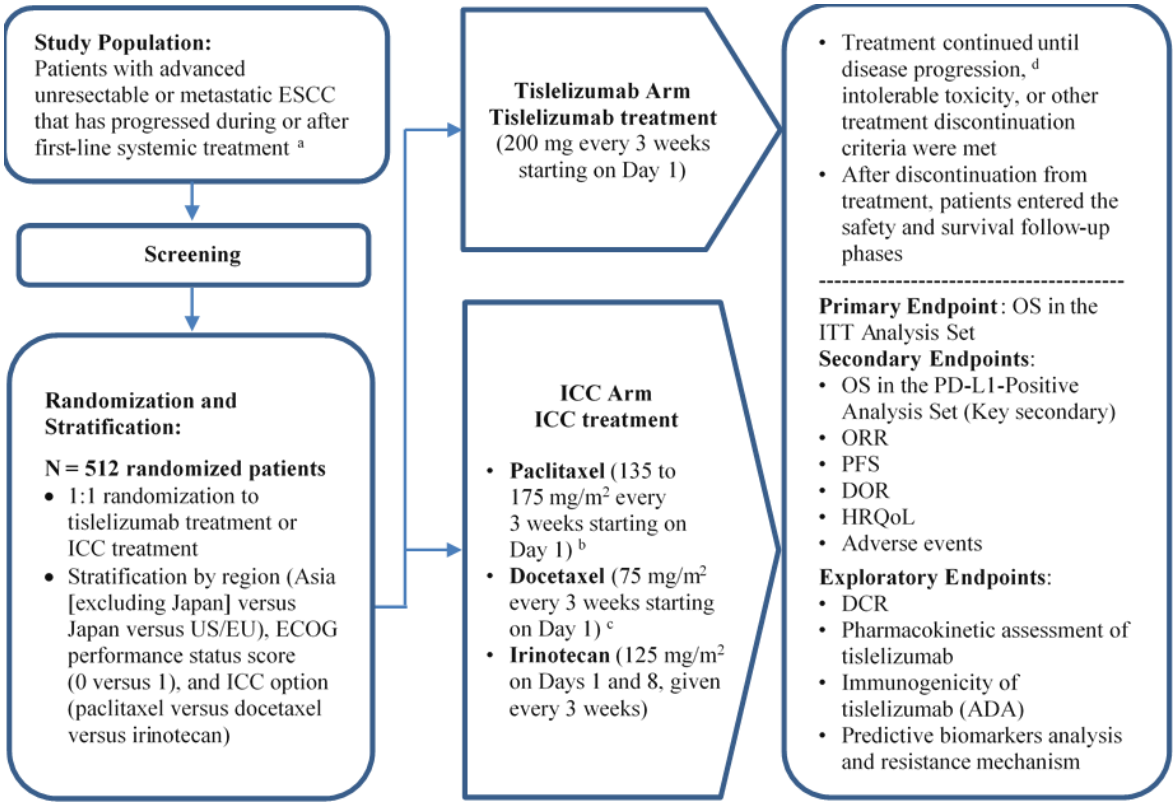
ランダム化された被験者は割付けに従い，非盲検下でチスレリズマブ 200 mg 又は ICC の 1 つを Day 1 から投与開始された。チスレリズマブ又は ICC の投与は進行 又はその他の治験実施計画書に規定する中止基準に該当するまで継続することとした（Figure 1-2）。

本試験では中間解析は設定しなかった。

定期的な安全性データのモニタリングのため IDMC を設置した。IDMC は利用可能なデータに基づき，試験実施手順の変更を勧告することを可能とした。

本試験は実施中であり，本書では最終解析時の成績を示す。

Figure 1-2　　試験デザイン概要（302 試験 core study）



Source：5.3.5.1-1-302 試験-Figure 1

ITT：Intent-to-treat

a) 術前又は術後補助療法（化学療法又は化学放射線療法）中又は終了後 6 ヵ月（180 日）以内に進行 がみられた患者は，他のすべての組入れ基準を満たしていれば適格とした。毒性により化学療法を変更した場合，治療ラインの変更とは取り扱わなかった。

b), c) 各国や地域で許容される用法及び用量は「治験薬の用法及び用量」参照

d) チスレリズマブ群の被験者は，治験実施計画書で規定した条件を満たす場合は，治験責任医師の判断で進行（PD）後も投与を継続することを可能とした。

治験薬の用法及び用量

- 被験薬（チスレリズマブ）

  1 回 200 mg を Q3W で静脈内投与。

- 対照薬（ICC：以下のいずれか）
  - パクリタキセル

    1 回 135～175 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与。

    各地域のガイダンスに従って，1 回 80～100 mg/m^2 を週 1 回静脈内投与とすることも可能。

    日本では，1 回 100 mg/m^2 を Day 1，Day 8，Day 15，Day 22，Day 29，及び Day 36 に静脈内投与し，翌週は休薬。これを 1 クールとして以降同様に繰り返す。

- ドセタキセル
  1 回 75 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与。
  日本では，1 回 70 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与。
- イリノテカン
  1 回 125 mg/m^2 を Day 1，Day 8，及び以降 Q3W で静脈内投与。

1.1.2.2 Substudy

本 substudy は core study への参加にあたり，safety run-in として日本人患者を対象に国内で実施した非ランダム化，非盲検，多施設共同第 I 相試験であった。

スクリーニング評価で適格性が確認された 6～10 例に，チスレリズマブ 200 mg を Q3W で投与し，投与によるベネフィットの消失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投与を継続することとした。治験薬初回投与時に規定用量の 80%以上が投与され，初回投与後 21 日間に規定の安全性評価を完了したすべての被験者を対象に用量制限毒性（DLT）を評価した。

本 substudy には 10 例の被験者が組み入れられ，全被験者がサイクル 1 に治験薬 200 mg を投与され，DLT を評価された。IDMC は，DLT に該当する有害事象がないことを確認し，core study での日本人のチスレリズマブの用法及び用量に日本人以外と同じ 200 mg Q3W を推奨した。本 substudy は，全被験者 10 例が治験薬投与を中止し，このうち 9 例が死亡のため試験を終了し，残る 1 例も安全性追跡調査を完了した後，試験目的を達成したことから治験依頼者の決定により本 substudy は終了した。

1.1.3 非対照試験：001 試験及び 102 試験

1.1.3.1 001 試験

本試験は，適用される標準治療がない進行又は転移性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），及び抗腫瘍効果を検討した，多施設共同，非盲検，外国第 IA/IB 相試験であった。本試験は，最大耐量（MTD）及び第 II 相での推奨用量（RP2D）を決定することを目的とし，3 つのパートからなる第 IA 相，並びにこれに続く特定のがん腫での安全性及び有効性を検討する第 IB 相で構成された。

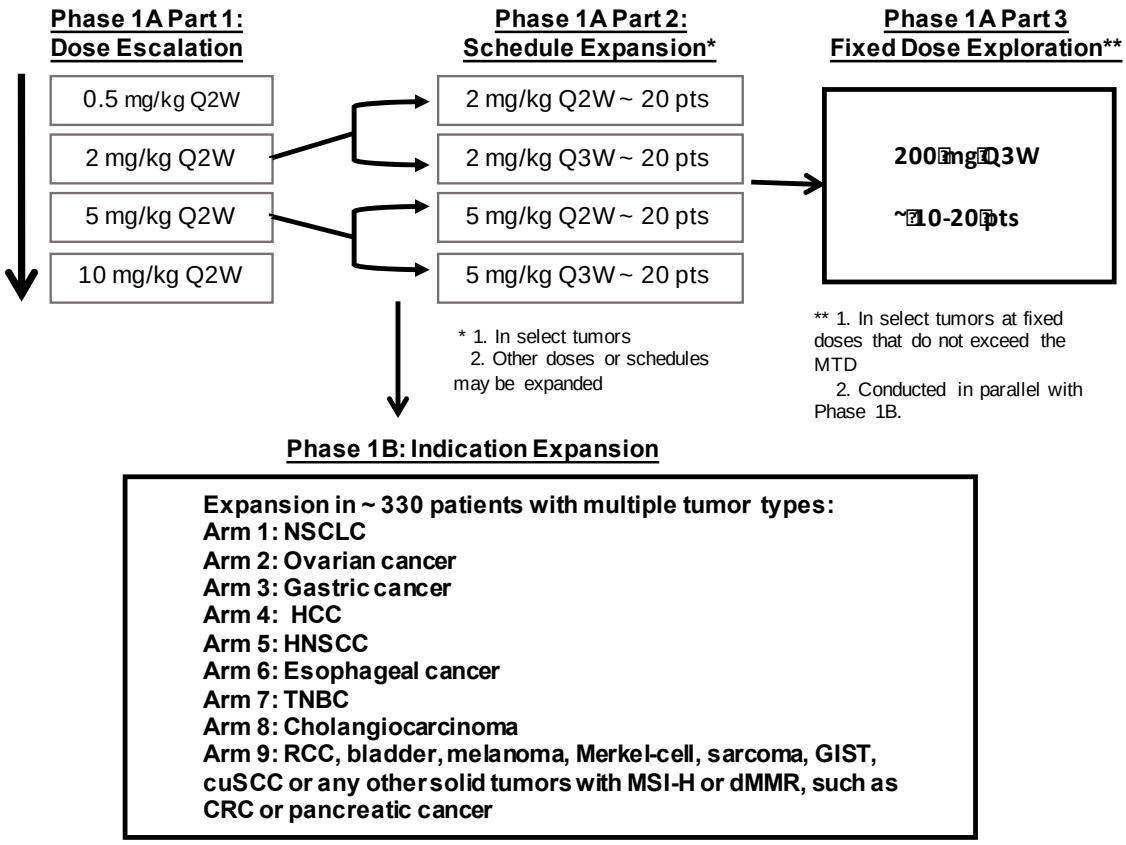
第 IA 相パート 1 は，標準的な 3+3 デザインを一部変更し，スクリーニングで適格であった 3～6 例の被験者にチスレリズマブを開始用量 0.5 mg/kg として，Q2W で 1 サイクルを 28 日間として投与することとした。サイクル 1 の DLT 発現に基づいて MTD が決定されるまで，又は 10 mg/kg まで用量漸増することとした。パート 2 では，パート 1 での検討に基づき設定した用量で，Q2W 又は Q3W の 2 つの投与スケジュールで各 20 例に，パート 3 では MTD を超えず体重換算しない用量を 10～20 例に投与することとした。第 IB 相はパート 3 と並行して実施し，330 例の被験者に治験薬を第 IA 相パート 1 及びパート 2 に基づき決定された用法及び用量で投与することとした。

第 IA 相及び第 IB 相ともに，治験薬投与は PD 又はその他の治験実施計画書に規定する中止基準に該当するまで最長 2 年継続することとし，2 年投与した被験者は，治験責任医師の判断及び治験依頼者の承認が得られた場合，さらに投与継続を可能とした（Figure 1-3）。

本試験の第 IA 相パート 1 では，22 例を 4 つの用量コホートに組み入れ，チスレリズマブを最大用量の 10 mg/kg まで投与した（0.5 mg/kg Q2W 3 例，2 mg/kg Q2W 6 例，5 mg/kg Q2W 6 例，10 mg/kg Q2W 7 例）。DLT は 5 mg/kg Q2W コホートで Grade 3 の大腸炎（重篤）が 1 件のみ認められ，MTD には到達しなかった。パート 2 では 2 mg/kg 又は 5 mg/kg を Q2W 又は Q3W で投与し，これらのレジメン間で有効性及び安全性に明らかな差はみられなかった。また，パート 3 では MTD を超えない固定用量として 200 mg Q3W を投与した。第 IB 相の用法及び用量は，第 IA 相パート 1 及びパート 2 の結果に基づき，5 mg/kg Q3W 投与に決定した。

本試験は，試験開始から 5 年が経過した後に，主な目的が達成されたことから治験依頼者の決定により終了し，終了時に治験薬投与を継続中であった被験者は他の長期試験に移行した。試験終了時までに，治験薬は第 IA 相及び第 IB 相で合計 451 例の被験者が治験薬を 1 回以上投与された。このうち，ESCC 患者は 26 例であり，いずれも治験薬 5 mg/kg を Q3W 投与された。

Figure 1-3　　試験デザイン概要（001 試験）



Source: 5.3.3.2-1-001 試験-Figure 1
NSCLC：非小細胞肺癌，HCC：肝細胞癌，HNSCC：頭頸部扁平上皮癌，TNBC：トリプルネガティブ乳癌，RCC：腎細胞癌，GIST：消化管間質腫瘍，cuSCC：皮膚扁平上皮細胞癌，MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性，dMMR：DNA ミスマッチ修復機能欠損，CRC：大腸癌
Note: Before the implementation of protocol amendment 3, Arm 8 included cholangiocarcinoma, colorectal cancer, and pancreatic cancer.

1.1.3.2 102 試験

本試験は中国で実施された，適用される標準治療がない進行又は転移性固形がん患者を対象に，チスレリズマブの安全性，忍容性，PK，及び予備的抗腫瘍効果を検討した，多施設共同，非盲検，外国第 I/II 相試験であった。第 I 相パートで RP2D を決定した後，中国人患者でのチスレリズマブの有効性をさらに評価する目的で，特定のがん腫を対象に拡大試験として第 II 相パートを実施した。第 I 相パートには，用量検討と 2 つの製造工程及びスケールによるチスレリズマブの PK サブスタディが含まれた。

第 I 相パートの用量検討では被験者 3～6 例に治験薬 200 mg Q3W で，1 サイクルを 21 日として投与することとした。サイクル 1 の DLT 発現に基づき，被験者を約 20 例まで拡大する又は 100 mg 投与を検討する計画であった。用量検討と並行して目標被験者数 48 例の PK サブスタディを実施することとした。第 II 相パートは，被験者 220 例にチスレリズマブを第 I 相での用量検討結果に基づいた用法及び用量で投与することとした。第 I 相及び第 II 相ともに，治験薬投与は PD 又はその他の治験実施計画書に規定する中止基準に該当するまで最長 2 年継続することとし，2 年投与した被験者は，治験責任医師の判断及び治験依頼者の承認が得られた場合，さらに投与継続を可能とした。

第 I 相パートの用量検討では 20 例の被験者が少なくとも 1 回チスレリズマブを 200 mg Q3W で投与され，サイクル 1 で DLT はみられなかった。そこで，第 II 相パートの用法及び用量も 200 mg Q3W とした。

本試験は最後の被験者が治験薬を 2 年投与し，治験実施計画書に規定した定義に該当したことから終了し，終了時に治験薬投与を継続中であった被験者は他の長期試験に移行した。試験終了時までに，第 I 相及び第 II 相で合計 300 例の被験者が治験薬を 1 回以上投与された。このうち，ESCC 患者は 26 例であった。

1.2 有効性の評価方法

本項では，本書に結果を提示する 306 試験及び 302 試験（core study），並びに 001 試験及び 102 試験の ESCC 患者の有効性の評価方法を要約する。302 試験 substudy，並びに 001 試験及び 102 試験全体の有効性の評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に要約する。詳細は各試験の治験総括報告書（CSR）に示す。

1.2.1 解析対象集団

各試験の有効性の解析対象集団を下表に示す。

Table 1-2 有効性の解析対象集団（306 試験，302 試験，001 試験，102 試験）

試験	解析対象集団	定義
306 試験， 302 試験	ITT 集団	ランダム化された全被験者
	PD-L1 陽性集団[a]	ランダム化された被験者のうち PD-L1 スコア[c]が 10%以上であった全被験者。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。
001 試験， 102 試験[b]	安全性解析対象集団（SAF）	試験に組み入れられ，チスレリズマブを 1 回以上投与された全被験者

a) 306 試験では部分集団解析の対象として設定した。

b) 本書では ESCC 患者の部分集団解析の結果を示す。

c) 「PD-L1 スコア」は 302 試験の CSR では「vCPS」の表記であった。

1.2.2 評価項目

各試験での有効性は，生存情報，抗腫瘍効果の評価，及び HRQOL スコア（306 試験及び 302 試験のみ）に基づき評価した。

＜評価方法＞

いずれの試験でも，抗腫瘍効果はコンピュータ断層撮影又は磁気共鳴映像法の画像評価で，固形がんの効果判定規準（RECIST）v1.1 に従った治験責任医師判定により評価した。また，306 試験では，治験責任医師判定に加え，BIRC 判定による結果も評価した。

腫瘍評価は，306 試験では投与 48 週後までは 6 週ごと，以降は 9 週ごとに，302 試験では投与 6 ヵ月後までは 6 週ごと，以降は 9 週ごとに実施した。001 試験では投与 12 ヵ月後までは治験薬の投与スケジュールに応じて 8 又は 9 週ごと，以降は 12 週ごとに，102 試験では投与 12 ヵ月後までは 9 週ごと，以降は 12 週ごとに実施した。また，001 試験及び 102 試験では完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された場合，001 試験では次回規定来院日に，102 試験では 4 週後又は次回規定来院日に，確定のための腫瘍評価を行った。

HRQOL 評価のため，The European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）quality of life questionnaire-Core 30（QLQ-C30）及び EORTC quality of life questionnaire-oesophageal cancer module（QLQ-OES18），並びに European quality of life 5-dimension, 5-level questionnaire（EQ-5D-5L）を用いて患者報告アウトカム（PRO）を調査した。

EORTC QLQ-C30 は Global health status（GHS），機能尺度，症状尺度，及び個別項目から構成され，GHS 及び機能尺度のスコア増加は改善を，症状尺度及び個別項目のスコア増加は悪化を示す。EORTC QLQ-OES18 は症状尺度及び個別項目から構成され，スコア増加は悪化を示す。EQ-5D-5L のスコア増加は改善を示す。

＜評価項目＞

306 試験の主要評価項目は OS であり，副次評価項目に PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS を含めた。この他に，治験責任医師判定又は BIRC 判定による PFS，ORR，DOR，DCR，及び PFS2，並びに HRQOL を副次評価項目又は探索的評価項目に含めた。

302 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目はそれぞれ，ITT 集団及び PD-L1 陽性集団での OS であった。副次評価項目又は探索的評価項目は，ITT 集団及び PD-L1 陽性集団での治験責任医師判定に基づく PFS，ORR，DOR，及び DCR，並びに HRQOL であった。

固形がん患者を対象とした 001 試験及び 102 試験では，ESCC 患者部分集団での OS，PFS，ORR，DOR，及び DCR を解析した。

本書に提示する 306 試験及び 302 試験の評価項目を Table 1-3 に，306 試験，302 試験，001 試験，及び 102 試験での有効性評価指標の定義を Table 1-4 に示す。

Table 1-3　　本書に提示する 306 試験及び 302 試験の評価項目

評価指標	解析対象集団	306 試験	302 試験
OS	ITT 集団	◎	◎
	PD-L1 陽性集団	○ [a]	●
抗腫瘍効果			
PFS	ITT 集団	○治験責任医師判定 △BIRC 判定	○治験責任医師判定
	PD-L1 陽性集団	-	○治験責任医師判定
ORR	ITT 集団	○治験責任医師判定 △BIRC 判定	○治験責任医師判定
	PD-L1 陽性集団	-	○治験責任医師判定
DOR	ITT 集団	○治験責任医師判定 △BIRC 判定	○治験責任医師判定
DCR	ITT 集団	△治験責任医師判定 △BIRC 判定	△治験責任医師判定
PFS2	ITT 集団	△治験責任医師判定	-
HRQOL	ITT 集団	○	○

◎：主要評価項目，●：主要な副次評価項目，○：副次評価項目，△：探索的評価項目
a) 部分集団解析として設定した。

Table 1-4 有効性評価指標の定義（306 試験，302 試験，001 試験，102 試験）

評価指標	306 試験及び 302 試験の定義	001 試験及び 102 試験の定義
OS	ランダム化日から死亡日（死因は問わない）までの期間	初回投与日から死亡日（死因は問わない）までの期間
PFS	ランダム化日から PD が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間	初回投与日から PD が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間
ORR	CR 又は PR がみられた被験者の割合 （以下，unconfirmed ORR）	CR 又は PR が確定された被験者の割合 （以下，confirmed ORR）
DOR	CR 又は PR が最初にみられた時点から PD が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間 （以下，unconfirmed DOR）	CR 又は PR が最初に確定された時点から PD が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間 （以下，confirmed DOR）
DCR	CR，PR，又は安定（SD）がみられた被験者の割合 （以下，unconfirmed DCR）	CR，PR，又は SD が確定された被験者の割合 （以下，confirmed DCR）
HRQOL	• EORTC QLQ-C30 及び QLQ-OES18 の GHS，機能尺度，症状尺度，及び個別項目ごとのスコア，並びに EQ-5D-5L のスコアのベースラインからの変化量，並びに以下に定義する臨床的に意味のある悪化が最初にみられるまでの期間 ＜臨床的に意味のある悪化の定義＞ GHS 又は機能スコアのベースラインからの 10 以上悪化（QLQ-C30 の GHS 及び身体機能 のベースラインからの 10 以上減少，並びに QLQ-OES18 の摂食，疼痛，逆流，及び嚥下障害の症状尺度のベースラインからの 10 以上増加）。この定義に合致後，改善により定義に非合致となった場合は悪化と取り扱わない。	（評価なし）
PFS2	（306 試験のみ評価） ランダム化から死亡日（死因を問わない）又は後治療開始後の PD がみられた日のいずれか早い日までの期間	（評価なし）

1.2.3 統計方法

本項では本書に提示する有効性評価項目の統計方法を，全身療法歴のない患者対象の比較対照試験である 306 試験，全身療法歴のある患者対象の比較対照試験である 302 試験，非対照試験である 001 試験及び 102 試験の順に要約する。

1.2.3.1 全身療法歴のない患者対象の比較対照試験：306 試験

306 試験の主要評価項目は ITT 集団での OS であり，片側有意水準を 0.025 として検定した。OS の最終解析の目標イベント数は検出力 90%で 488 件であり，この 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。

主要評価項目である OS の帰無仮説が棄却された場合，副次評価項目のうち治験責任医師判定による PFS，治験責任医師判定による ORR，PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS，HRQOL 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，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。

1.2.3.1.1 主要評価項目：ITT 集団での OS

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。生存が最後に確認された日は，治験治療継続中の被験者ではデータカットオフ日，治験治療中止後の被験者では最後に生存情報が得られた日又はデータカットオフ日のいずれか早い方とした。

帰無仮説及び対立仮説は以下のとおり設定した。HR は比例ハザードを仮定した場合の対照群に対する被験薬群のハザード比を表す。

帰無仮説（H0）：$HR \geq 1$

対立仮説（Ha）：$HR < 1$

帰無仮説は，自動応答技術（IRT）で収集されたデータに基づく地理的地域（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%信頼区間（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’s formula を用いて推定した。併せて，各群の Kaplan-Meier 曲線を提示した。試験全体での片側有意水準を 0.025 に維持するため，中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には，ガンマパラメータを-4 とした Hwang-Shih-DeCani 消費関数で近似した O’Brien-Fleming 境界を利用した。試験全体で必要なイベント数は 488 件と計算され，中間解析はその 87%のイベント数（423 件）がみられた時点で実施することとした。423 件のイベントで中間解析を実施した場合，片側 p 値が片側有意水準 0.0145 未満であれば，有効中止，そうでない場合は試験を継続し，最終解析を行うこととした。488 件のイベントで最終解析を実施する場合，片側 p 値が片側有意水準 0.0216 未満であれば，有意な結果と判断することとした。

実際は，422 件のイベントで中間解析が実施され，実際のイベント数を元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。

感度分析，補助的解析，及び補足的解析

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（RMST）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 検定（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（PD-L1 スコアが 10%以上／10%未満／不明），年齢（65 歳未満／65 歳以上），性別（男性／女性），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

1.2.3.1.2 副次評価項目

治験責任医師判定による PFS

PFS の帰無仮説及び対立仮説，並びに解析方法は主要評価項目である OS と同様とした。

主解析に加え，評価打ち切りの定義が異なる 2 つの補助的解析を実施した。主解析，新たな抗腫瘍療法の開始有無を問わず，PD 又は死亡日をイベント発生日とした補助的解析 1，及び腫瘍評価の欠測の有無を問わず，PD 又は死亡日をイベント発生日とした補助的解析 2 のデータの取扱いを下表に示す。

Table 1-5 PFS のデータの取扱い（306 試験）

	イベント又は打切り日	取扱い（イベント／打切り）		
		主解析	補助的解析 1	補助的解析 2
ベースライン又はベースライン以降の評価がなく，ランダム化から 13 週以内に死亡していない場合	ランダム化日	打切り	打切り	打切り
2 回の規定来院日の間に進行 が文書に記録された場合	画像評価で最初に PD と判定された日	イベント	イベント	イベント*
データカットオフ又は被験者の同意撤回までに PD が認められない場合	データカットオフ日，同意撤回日，又はこれら以前の最後の適切な腫瘍評価日	打切り	打切り	打切り
新たな抗腫瘍療法を開始した場合	新たな抗腫瘍療法の開始日又は開始前の最後の適切な腫瘍評価日	打切り	-	打切り
PD が認められる前に死亡した場合	死亡日	イベント	イベント	イベント*
2 回の適切な腫瘍評価規定日の間に死亡した場合	死亡日	イベント	イベント	イベント*
再発又は死亡前に 2 回以上の規定評価未実施があった場合 [a]	評価未実施前の最後の適切な腫瘍評価日	打切り	打切り	イベント
ベースライン又はベースライン以降の評価がなく，ランダム化から 13 週以内に死亡した場合	死亡日	イベント	イベント	イベント*

適切な腫瘍評価日は，治験責任医師が効果判定した画像評価日とする。

a) 2 回以上の規定評価未実施は，最後の腫瘍評価から死亡又は PD までの期間が治験実施計画書に規定された腫瘍評価間隔の 2 倍に評価の許容期間を加えた期間よりも長い場合とする。
イベント日は*のイベント日のうち最も早い日とする。

治験責任医師判定による ORR

最良総合効果（BOR）は，ランダム化からデータカットオフ日又は新たな抗がん治療の開始のいずれか早い時点までに記録された最良効果と定義し，ORR は BOR が CR 又は PR の被験者割合と定義した。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 ORR を検定した。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。ベースライン後の効果判定がない被験者の場合，BOR は評価不能とみなした。各群の BOR のカテゴリー別の被験者の割合を示した。

PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS

PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団を対象に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，PD-L1 スコアが 10%未満又は不明の部分集団を対象として同様に解析した。

HRQOL

EORTC 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，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 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を仮定した混合効果モデルを用いて解析を実施した。治験治療開始後の短期効果及び長期効果を評価するため，サイクル 6 及び 8 で，Table 1-4 に定義を示す臨床的に意味のある悪化がみられた被験者割合を算出した。また，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。

治験責任医師判定による DOR

DOR は，奏効（CR 又は PR）が最初にみられた時点から PD が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間と定義し，評価打切りの定義等のデータの取扱いは PFS の主解析と同じとした（Table 1-5）。

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。

1.2.3.1.3 探索的評価項目

治験責任医師判定による DCR

ORR と同様に解析した。

BIRC 判定による PFS，ORR，DOR，及び DCR

治験責任医師判定による PFS，ORR，DOR，及び DCR と同様に解析したが，正式な検定は実施しなかった。

治験責任医師判定による PFS2

PFS2 は，ランダム化から死亡日（死因を問わない）又は後治療開始後の PD がみられた日のいずれか早い日までの期間と定義し，後治療は，中止理由を問わず治験治療中止後に新たに開始した全身性抗悪性腫瘍療法と定義した。データカットオフ時に，死亡又は後治療開始後の PD がみられなかった被験者は，最後に生存が確認された時点で評価打切りと取り扱った。

PFS2 は OS と同様に解析した。

1.2.3.1.4 部分集団の検討

ITT 集団を対象に，地域（1.日本以外のアジア／日本／その他，2.アジア／その他），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），ECOG PS（0／1），年齢（65 歳未満／65 歳以上），性別（女性／男性），喫煙（過去又は現在喫煙者／非喫煙者），人種（白

人／アジア人及びその他），試験組入れ時の疾患の状態（局所進行／転移），根治的治療歴（有／無），ベースラインの PD-L1 発現状況（PD-L1 スコア 10%以上／10%未満／不明）別の OS の部分集団解析を行った。

また，ITT 集団を対象に PD-L1 発現状況（PD-L1 スコア 10%以上／10%未満／不明）別及び 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）別に治験責任医師判定に基づく PFS 及び ORR の部分集団解析を行った。

さらに，日本の実施医療機関から組み入れられた被験者と定義する日本人部分集団（以下，日本人）を対象に，主要評価項目及び副次評価項目を解析した。

1.2.3.2 全身療法歴のある患者対象の比較対照試験：302 試験

302 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目はそれぞれ，ITT 集団及び PD-L1 陽性集団での OS であり，OS の最終解析は ITT 集団で，検出力 82%で約 400 件の OS 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検定した。その他の評価項目では統計学的推論は計画せず，p 値は記述統計のみの目的で算出した。

1.2.3.2.1 主要評価項目：ITT 集団での OS

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。

主要評価項目は ITT 集団を対象とし，チスレリズマブ群と ICC 群の OS を比較した。検定した帰無仮説及び対立仮説は以下のとおり設定した。

帰無仮説（H0）：チスレリズマブ群の OS が ICC 群以下である。

対立仮説（H1）：チスレリズマブ群の OS が ICC 群を超える。

ランダム化時の層別因子である 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。

感度分析

OS の主解析の頑健性を示すため，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（PPS）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。

1.2.3.2.2 主要な副次評価項目：PD-L1 陽性集団での OS

PD-L1 陽性集団を対象に主要評価項目である ITT 集団での OS と同様に解析した。

1.2.3.2.3 その他の副次評価項目及び探索的評価項目

PFS

PFS は OS と同様に解析した。

主解析に加え，評価打切りの定義が異なる 2 つの補助的解析を実施した。主解析，新たな抗腫瘍療法の開始有無を問わず，PD 又は死亡日をイベント発生日とした補助的解析 1，及び腫瘍評価の欠測の有無を問わず，PD 又は死亡日をイベント発生日とした補助的解析 2 のデータの取扱いを下表に示す。

Table 1-6 PFS のデータの取扱い（302 試験）

	イベント又は打切り日	取扱い（イベント／打切り）		
		主解析	補助的解析 1	補助的解析 2
ベースライン又はベースライン以降の評価がなく，治験実施計画書に規定した治験薬投与開始から 2 回目の腫瘍評価までに死亡していない場合	ランダム化日	打切り	打切り	打切り
2 回の規定来院日の間に進行 が文書に記録された場合	画像評価で最初に PD と判定された日	イベント	イベント	イベント*
データカットオフ又は被験者の試験中止までに PD が認められない場合	データカットオフ又は試験中止前の最後の適切な腫瘍評価日	打切り	打切り	打切り
新たな抗腫瘍療法を開始した場合	新たな抗腫瘍療法を開始前の最後の適切な腫瘍評価日	打切り	-	打切り
PD が認められる前に死亡した場合	死亡日	イベント	イベント	イベント*
2 回の適切な腫瘍評価規定日の間に死亡した場合	死亡日	イベント	イベント	イベント*
再発又は死亡前に 2 回以上の規定評価未実施があった場合 [a]	評価未実施前の最後の適切な腫瘍評価日	打切り	打切り	イベント
ベースライン又はベースライン以降の評価がなく，治験実施計画書に規定した治験薬投与開始から 2 回目の腫瘍評価までに死亡した場合	死亡日	イベント	イベント	イベント*

適切な腫瘍評価日は，治験責任医師が効果判定した画像評価日とする。

a) 2 回以上の規定評価未実施は，最後の腫瘍評価から死亡又は PD までの期間が治験実施計画書に規定された腫瘍評価間隔の 2 倍に評価の許容期間を加えた期間よりも長い場合とする。

イベント日は，*のイベント日の最も早い PFS イベント日とする。

ORR

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 ORR を検定した。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。

BOR は，ランダム化からデータカットオフ日又は新たな抗がん治療の開始のいずれか早い時点までに記録された最良効果と定義した。ベースライン後の効果判定がない被験者の場合，BOR は評価不能とみなした。各群の BOR のカテゴリー別の被験者の割合を示した。

DOR

DOR は，CR 又は PR が最初にみられた時点から PD が最初にみられた日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間と定義し，評価打切りの定義等のデータの取扱いは PFS の主解析と同じとした（Table 1-6）。

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。

DCR

ORR と同様に解析した。

HRQOL

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。

1.2.3.2.4 部分集団での検討

ITT 集団を対象に ICC の選択（パクリタキセル／ドセタキセル／イリノテカン），地域（アジア／欧州及び北米，日本以外のアジア／日本／欧州及び北米），ECOG PS（0／1），年齢（65 歳未満／65 歳以上），性別（男性／女性），喫煙（過去喫煙歴あり／現在喫煙者／非喫煙者），人種（白人／アジア人及びその他），及びベースラインの PD-L1 発現状況（PD-L1 スコア 10%以上／10%未満／不明）別の OS の部分集団解析を実施した。

また，ITT 集団を対象に PD-L1 発現状況（PD-L1 スコア 10%以上／10%未満／不明）別の治験責任医師判定に基づく PFS 及び ORR の部分集団解析を行った。

さらに，日本人（306 試験と同じく，日本の実施医療機関から組み入れられた被験者と定義した）での有効性の部分集団解析を行った。

1.2.3.3 非対照試験：001 試験及び 102 試験 ESCC 患者

001 試験及び 102 試験の ESCC 患者の有効性成績は，記述統計のみで要約した。

2 個々の試験結果の要約

有効性の評価に用いた個々の試験結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

306 試験及び 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。306 試験は，ESCC に対する一次治療が適切と考えられる患者を対象としたのに対し，302 試験は一次治療の全身療法中又は治療後に進行 がみられた患者を対象とした。

また，001 試験及び 102 試験は標準療法が適用されない進行又は転移性固形がん患者を対象とし，前治療レジメン数に関する規定はなかった。

各試験の選択・除外基準の詳細は，第 5 部に添付した各試験の CSR に示した。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 全身療法歴のない患者対象の比較対照試験：306 試験

全体

被験者 649 例がチスレリズマブ+ICC 群（326 例）又はプラセボ+ICC 群（323 例）に 1:1 の比でランダム化され，ITT 集団となった。ITT 集団のうち，4 例（各群 2 例）は治験治療を受けなかった。

データカットオフ時点で治験治療中の被験者割合（チスレリズマブ+ICC 群 11.7%，プラセボ+ICC 群 4.6%，以下同順）及び試験継続中の被験者割合（35.0%，23.8%）はいずれも，チスレリズマブ+ICC 群の方が高かった。治験治療の中止理由は両群ともに進行 が最も多く，群間ではプラセボ+ICC 群（69.0%）と比べてチスレリズマブ+ICC 群（54.3%）で少なかった。試験の中止理由は両群ともに死亡が最も多く，チスレリズマブ+ICC 群 60.1%，プラセボ+ICC 群 70.0%であった。

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（Table 3-1）。

Table 3-1 被験者の内訳（306 試験，ITT 集団）

Description	Tislelizumab + ICC (N = 326) n (%)	Placebo + ICC (N = 323) n (%)	Total (N = 649) n (%)
Number of Patients Randomized	326 (100.0)	323 (100.0)	649 (100.0)
Patients randomized, but not treated	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (0.6)
Primary reason for not treated [a]			
Adverse event	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Withdrawal by Subject	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
Other [b]	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Number of patients treated	324 (99.4)	321 (99.4)	645 (99.4)
Number of patients discontinued from treatment	286 (87.7)	306 (94.7)	592 (91.2)
Primary reason for study drug discontinuation [c]			
PD	177 (54.3)	223 (69.0)	400 (61.6)
Radiographic progression	162 (49.7)	202 (62.5)	364 (56.1)
Clinical progression	15 (4.6)	21 (6.5)	36 (5.5)
Withdrawal by Subject	41 (12.6)	35 (10.8)	76 (11.7)
Adverse event	39 (12.0)	20 (6.2)	59 (9.1)
Related to COVID-19	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Treatment-interruption [d]	5 (1.5)	1 (0.3)	6 (0.9)
Physician decision	4 (1.2)	7 (2.2)	11 (1.7)
Non-compliance with study drug	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Other	20 (6.1)	19 (5.9)	39 (6.0)
Death [e]	12 (3.7)	16 (5.0)	28 (4.3)
Number of patients remained on treatment	38 (11.7)	15 (4.6)	53 (8.2)
Number of patients discontinued from study	212 (65.0)	246 (76.2)	458 (70.6)
Primary reason for study discontinuation			
Death	196 (60.1)	226 (70.0)	422 (65.0)
Related to COVID-19	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.8)
Withdrawal by Subject	14 (4.3)	17 (5.3)	31 (4.8)
Lost to follow-up	2 (0.6)	3 (0.9)	5 (0.8)
Number of patients remained on study	114 (35.0)	77 (23.8)	191 (29.4)
Follow-up duration [f] (months)			
n	326	323	649
Mean (SD)	15.6 (8.63)	12.6 (8.68)	14.1 (8.78)
Median	16.3	9.8	12.8
Q1, Q3	8.6, 21.8	5.8, 19.0	6.8, 20.2
Min, Max	0.1, 38.4	0.1, 37.3	0.1, 38.4
Minimum study follow-up time [g] (months)	15.2	15.4	15.2

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.1.1.2.1

SD：標準偏差

Percentages were based on N.
a) Patients randomized but not treated with any treatment component.
b) Other: one patient [redacted] not treated due to IWRS TECHNICAL ISSUE.
c) Reason for patients discontinued from treatment is the reason for treatment component whichever discontinued last. If tislelizumab and chemotherapy discontinued at the same date, the reason for discontinuation of tislelizumab will be presented.
d) Patients with confirmed CR, PR or SD after 2 years of study treatment may stop the treatment.
e) For patients who passively discontinued from study treatment due to death, the primary reason for study drug discontinuation will be 'Other', and specified as 'death'.
f) Study follow-up duration is defined as the duration from the randomization date to the study discontinuation date (due to death, consent withdrawal, lost to follow-up etc.) or to the cutoff date if a patient is still ongoing.
g) Minimum study follow-up time is defined as a difference between the date of cutoff and the date of last patient randomized.

- 治験実施計画書からの重大な逸脱

ITT 集団で治験実施計画書からの重大な逸脱は 6 例（チスレリズマブ+ICC 群 4 例，プラセボ+ICC 群 2 例）に報告された。報告された重大な逸脱は，選択除外基準違反であったチスレリズマブ+ICC 群の 1 例を除く 5 例が，中止基準に合致後に治験治療を投与した中止基準違反であった（5.3.5.1-2-306 試験-Listing 16.2.2.4）。重要逸脱及びその他の逸脱は CSR に提示する。

- COVID-19 パンデミックの影響

本試験での COVID-19 に関連した治験治療の中止，死亡，及び重要逸脱は少数であったことから，試験の実施，有効性及び安全性の結果に対する COVID-19 パンデミックの影響は限定的であると考える。

本試験の参加地域で COVID-19 パンデミックの影響があった期間は，アジアで 2020 年 1 月から，アジア以外で 2020 年 3 月からデータカットオフまででであった。2020 年 1 月 1 日時点で治験治療中の被験者は 189 例（アジア 148 例，アジア以外 41 例），治験治療を中止していた被験者は 94 例であり，2020 年 1 月 1 日以降にランダム化された被験者は 366 例であった。

COVID-19 に関連して治験治療を中止した被験者は 1 例（プラセボ+ICC 群），死亡した被験者は 5 例（チスレリズマブ+ICC 群 3 例，プラセボ+ICC 群 2 例）のみであった（Table 3-1）。また，COVID-19 に関連した重要逸脱が報告された被験者は 6 例（チスレリズマブ+ICC 群 2 例，プラセボ+ICC 群 4 例）のみであった（5.3.5.1-2-306 試験 Table 14.1.1.4.1）。ITT 集団で COVID-19 の影響を受けた被験者割合が 5%以上であった場合は，COVID-19 パンデミックが発生しなかった場合の OS を推定する補足的解析を実施する計画であったが，実際には 5%未満であったため実施しなかった。詳細は CSR 9.8.3 項に示す。

日本人

ITT 集団のうち日本人は，チスレリズマブ+ICC 群 33 例，プラセボ+ICC 群 33 例の計 66 例であった。全日本人 66 例が 1 回以上治験治療を受けた。

データカットオフ時点で治験治療中の被験者割合は群間で同程度であり（チスレリズマブ+ICC 群 9.1%，プラセボ+ICC 群 6.1%，以下同順），試験継続中の被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群の方が高かった（60.6%，39.4%）。治験治療の中止理由は両群ともに進行　が最も多く，群間で同程度であった（チスレリズマブ+ICC 群 75.8%，プラセボ+ICC 群 78.8%）。試験の中止理由はすべて死亡であった。

ITT 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。日本人全体での追跡調査期間最小値は 17.1 ヵ月であった（Table 3-2）。

Table 3-2 被験者の内訳（306 試験，ITT 集団-日本人）

Description	Tislelizumab + ICC (N = 33) n (%)	Placebo + ICC (N = 33) n (%)	Total (N = 66) n (%)
Number of Patients Randomized	33 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)
Number of Patients Treated	33 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)
Number of Patients Discontinued from Treatment	30 (90.9)	31 (93.9)	61 (92.4)
Primary Reason for Study Drug Discontinuation [a]			
Progressive Disease	25 (75.8)	26 (78.8)	51 (77.3)
Radiographic Progression	25 (75.8)	26 (78.8)	51 (77.3)
Withdrawal by Subject	3 (9.1)	1 (3.0)	4 (6.1)
Adverse Event	2 (6.1)	2 (6.1)	4 (6.1)
Physician Decision	0	2 (6.1)	2 (3.0)
Number of Patients Remained on Treatment	3 (9.1)	2 (6.1)	5 (7.6)
Number of Patients Discontinued from Study	13 (39.4)	20 (60.6)	33 (50.0)
Primary Reason for Study Discontinuation			
Death	13 (39.4)	20 (60.6)	33 (50.0)
Related to COVID-19	1 (3.0)	0	1 (1.5)
Number of Patients Remained on Study	20 (60.6)	13 (39.4)	33 (50.0)
Study Follow-up Duration [b] (months)			
n	33	33	66
Mean (SD)	17.9 (6.28)	13.7 (8.25)	15.8 (7.57)
Median	18.8	15.1	17.7
Q1, Q3	16.3, 22.3	7.1, 19.1	9.0, 22.0
Min, Max	2.0, 28.1	0.9, 30.5	0.9, 30.5
Minimum Study Follow-Up Time [c] (months)	17.1	17.1	17.1

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.1.1.2.1.jpn

Percentages were based on N.
a) Reason for patients discontinued from treatment is the reason for treatment component whichever discontinued last. If tislelizumab and chemotherapy discontinued at the same date, the reason for discontinuation of tislelizumab will be presented.
b) Study follow-up duration is defined as the duration from the randomization date to the study discontinuation date (due to death, consent withdrawal, lost to follow-up etc.) or to the cutoff date if a patient is still ongoing.
c) Minimum study follow-up time is defined as a difference between the date of cutoff and the date of last patient randomized.

- 治験実施計画書からの重大な逸脱

日本人で治験実施計画書からの重大な逸脱は報告されなかった（5.3.5.1-2-306 試験-Listing 16.2.2.4）。

- COVID-19 パンデミックの影響

日本人で COVID-19 に関連して治験治療を中止した被験者はみられず，死亡した被験者はチスレリズマブ+ICC 群の 1 例のみであった（Table 3-2）。

3.1.2.2 全身療法歴のある患者対象の比較対照試験：302 試験

全体

本試験参加に同意した被験者は 684 例であり，うち 171 例がスクリーニングで脱落し，他 1 例がランダム化前に死亡したものの誤ってランダム化されたが，ITT 集団には含めなかった。残る 512 例がチスレリズマブ群又は ICC 群（各 256 例）に 1：1 の比でランダム化され，ITT 集団とな

った。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 例）と比べて ICC 群（16 例）で多く，本試験が非盲検であったことが影響したと考える。

データカットオフ時点で治験薬投与中の被験者割合（チスレリズマブ群 6.3%，ICC 群 0.4%，以下同順）及び試験継続中の被験者割合（21.1%，10.5%）はいずれも，チスレリズマブ群の方が高かった。最も多かった治験薬投与の中止理由はいずれの群でも画像評価に基づく進行 であった（69.1%，52.0%）。試験の中止理由は両群ともに死亡が最も多く，チスレリズマブ群 77.0%，ICC 群 83.2%であった。

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（Table 3-3）。

Table 3-3　　被験者の内訳（302 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab (N = 256) n (%)	ICC (N = 256) n (%)	Total (N = 512) n (%)
Number of Patients Randomized	256 (100.0)	256 (100.0)	512 (100.0)
Patients Randomized, but Not Treated	1 (0.4)	16 (6.3)	17 (3.3)
Primary Reason for Not Treated			
Adverse Event	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Withdrawal by Subject	0	11 (4.3)	11 (2.1)
Other	1 (0.4)	3 (1.2)	4 (0.8)
Number of Patients Treated	255 (99.6)	240 (93.8)	495 (96.7)
Number of Patients Discontinued From Treatment	239 (93.4)	239 (93.4)	478 (93.4)
Primary Reason for Study Drug Discontinuation			
Radiographic Progression	177 (69.1)	133 (52.0)	310 (60.5)
Adverse Event	31 (12.1)	44 (17.2)	75 (14.6)
Related to COVID-19	0	0	0
Clinical Progression	23 (9.0)	25 (9.8)	48 (9.4)
Related to COVID-19	0	0	0
Withdrawal by Subject	6 (2.3)	29 (11.3)	35 (6.8)
Non Compliance With Study Drug	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Physician Decision	0	5 (2.0)	5 (1.0)
Other	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
Related to COVID-19	0	0	0
Number of Patients Remained on Treatment	16 (6.3)	1 (0.4)	17 (3.3)
Number of Patients Discontinued From Study	202 (78.9)	229 (89.5)	431 (84.2)
Primary Reason for Study Discontinuation			
Subject Death	197 (77.0)	213 (83.2)	410 (80.1)
Related to COVID-19	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Voluntary Withdrawal by Subject	5 (2.0)	14 (5.5)	19 (3.7)
Subject Lost to Follow-up	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Related to COVID-19	0	0	0
Number of Patients Remained on Study	54 (21.1)	27 (10.5)	81 (15.8)

	Tislelizumab (N = 256) n (%)	ICC (N = 256) n (%)	Total (N = 512) n (%)
Study Follow-up Duration (months) [a]			
n	256	256	512
Mean (SD)	10.09 (7.423)	7.59 (6.154)	8.84 (6.926)
Median	8.49	5.80	6.88
Q1, Q3	3.93, 14.90	2.81, 10.86	3.43, 12.65
Min, Max	0.2, 31.7	0.0, 30.8	0.0, 31.7

Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.1.1.2.1
Percentages were based on N.
a) Study follow-up duration is defined as the duration from the randomization date to the study discontinuation date (due to death, consent withdrawal, lost to follow-up etc.) or to the cutoff date if a patient is still ongoing.

- 治験実施計画書からの重大な逸脱

治験実施計画書からの重大な逸脱は，チスレリズマブ群 5 例（2.0%）及び ICC 群 6 例（2.3%）に報告された。報告された重大な逸脱は，チスレリズマブ群で併用禁止薬投与が 3 例，誤った治験薬投与及び選択基準違反が各 1 例であり，ICC 群で中止基準合致後の治験薬投与継続が 3 例，併用禁止薬投与，選択基準違反，及び除外基準違反が各 1 例であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.1.1.6）。重要逸脱及びその他の逸脱は CSR に提示する。

- COVID-19 パンデミックの影響

本試験での COVID-19 に関連した治験薬の中止や重要逸脱はみられず，死亡は少数であったことから，試験の実施，有効性及び安全性の結果に対する COVID-19 パンデミックの影響は限定的であると考える。詳細は CSR 9.8.3 項に示す。

本試験の参加地域で COVID-19 パンデミックの影響があった期間は，アジアで 2020 年 1 月から，アジア以外で 2020 年 2 月からデータカットオフまででであった。2020 年 1 月 1 日時点で治験薬投与中の被験者は 67 例（アジア 35 例，アジア以外 32 例），治験薬中止後の追跡調査中の被験者は 125 例であり，2020 年 1 月 1 日以降にランダム化された被験者はアジア以外のみで 28 例であった。

COVID-19 に関連して治験薬投与を中止した被験者はみられず，治験薬投与中止後に COVID-19 により死亡した被験者は各群 1 例のみであった（Table 3-3）。また，COVID-19 に関連した重要逸脱は報告されなかった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.1.1.5.1）。

日本人

ITT 集団のうち日本人は各群 25 例の計 50 例であった。このうち治験薬を 1 回以上投与された被験者は，チスレリズマブ群 25 例（100%）及び ICC 群 23 例（92.0%）であった。治験薬を投与されなかった被験者は ICC 群の 2 例であった。

データカットオフ時点で治験薬投与中の被験者割合（チスレリズマブ群 12.0%，ICC 群 0%，以下同順）及び試験継続中の被験者割合（20.0%，8.0%）はいずれも，チスレリズマブ群の方が高

かった。最も多かった治験薬の中止理由はいずれの群でも画像評価に基づく進行 であった（各群 76.0%）。試験の中止理由は両群ともに死亡が最も多く，チスレリズマブ群 76.0%，ICC 群 80.0%であった。

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（Table 3-4）。

Table 3-4 被験者の内訳（302 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab (N = 25) n (%)	ICC (N = 25) n (%)	Total (N = 50) n (%)
Number of Patients Randomized	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Patients Randomized, but Not Treated	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Primary Reason for Not Treated			
Withdrawal by Subject	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Number of Patients Treated	25 (100.0)	23 (92.0)	48 (96.0)
Number of Patients Discontinued From Treatment	22 (88.0)	23 (92.0)	45 (90.0)
Primary Reason for Study Drug Discontinuation			
Radiographic Progression	19 (76.0)	19 (76.0)	38 (76.0)
Adverse Event	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Related to COVID-19	0	0	0
Clinical Progression	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Related to COVID-19	0	0	0
Number of Patients Remained on Treatment	3 (12.0)	0	3 (6.0)
Number of Patients Discontinued From Study	20 (80.0)	23 (92.0)	43 (86.0)
Primary Reason for Study Discontinuation			
Subject Death	19 (76.0)	20 (80.0)	39 (78.0)
Related to COVID-19	0	0	0
Voluntary Withdrawal by Subject	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
Number of Patients Remained on Study	5 (20.0)	2 (8.0)	7 (14.0)
Study Follow-up Duration (months) [a]			
n	25	25	50
Mean (SD)	11.46 (6.811)	7.47 (5.926)	9.46 (6.632)
Median	9.76	6.11	7.72
Q1, Q3	4.86, 17.97	3.09, 10.51	4.07, 15.15
Min, Max	2.7, 22.0	0.2, 20.3	0.2, 22.0

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.1.1.2.1.jpn
Percentages were based on N.
a) Study follow-up duration is defined as the duration from the randomization date to the study discontinuation date (due to death, consent withdrawal, lost to follow-up etc.) or to the cutoff date if a patient is still ongoing.

- 治験実施計画書からの重大な逸脱

日本人で治験実施計画書からの重大な逸脱は報告されなかった（5.3.5.1-1-302 試験-Listing 16.2.2.4）。

- COVID-19 パンデミックの影響

日本人で COVID-19 に関連して治験薬投与を中止した被験者や治験薬投与中止後に COVID-19 により死亡した被験者はみられなかった（Table 3-4）。

3.1.2.3 非対照試験：001 試験及び 102 試験 ESCC 患者

001 試験では，ESCC 患者 26 例にチスレリズマブが 1 回以上投与された。治験薬投与の中止理由は進行 （80.8%）が最も多く，次いで有害事象（11.5%）が多かった。データカットオフまでに全被験者が治験薬投与を中止し，追跡調査期間（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 3.76（0.2～44.0）ヵ月であった。

102 試験では，ESCC 患者 26 例にチスレリズマブが 1 回以上投与された。治験薬投与の中止理由は進行 （57.7%）が最も多く，次いで死亡（23.1%）が多かった。データカットオフ時点で治験薬投与中の被験者は 1 例（3.8%）であり，追跡調査期間（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 4.76（1.5～37.1）ヵ月であった（Table 3-5）。

Table 3-5 被験者の内訳（001 試験及び 102 試験，SAF-ESCC 患者）

	001 (N = 26) n (%)	102 (N = 26) n (%)
Number of Patients Treated	26 (100.0)	26 (100.0)
Number of Patients Discontinued From Treatment	26 (100.0)	25 (96.2)
Primary Reason for Study Drug Discontinuation		
Disease Progression	21 (80.8)	15 (57.7)
Adverse Event	3 (11.5)	1 (3.8)
Study Terminated by Sponsor	1 (3.8)	0
Withdrawal by Subject	1 (3.8)	3 (11.5)
Death	0	6 (23.1)
Number of Patients Remained on Treatment	0	1 (3.8)
Number of Patients Discontinued From Study	26 (100.0)	24 (92.3)
Primary Reason for Study Discontinuation		
Subject Death	22 (84.6)	23 (88.5)
Voluntary Withdrawal by Subject	3 (11.5)	1 (3.8)
Termination of the Study by Sponsor	1 (3.8)	0
Number of Patients Remained on Study	0	2 (7.7)
Study Follow-up Duration (months) [a]		
n	26	26
Mean (SD)	7.57 (10.160)	8.63 (8.879)
Median	3.76	4.76
Q1, Q3	1.35, 9.10	3.38, 11.07
Min, Max	0.2, 44.0	1.5, 37.1

Source: 5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 2
Percentages were based on N.
a) Study follow-up duration is defined as the duration from the first dose date to the study discontinuation date (due to death, consent withdrawal, lost to follow-up etc.) or to the cutoff date if a patient is still ongoing.

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 全身療法歴のない患者対象の比較対照試験：306 試験

全体

ITT 集団（N=649）でのベースラインの主な人口統計学的特性及び疾患特性は，PD-L1 発現状況を除き，群間で概ね均衡していた。

全被験者での年齢の中央値（範囲）は 64.0（26～84）歳であり，被験者の 51.9%が 65 歳未満，86.7%が男性であった。多くの被験者（74.9%）はアジアから組み入れられた。被験者の 67.2%は ECOG PS が 1 であった。また，多くの被験者が過去又は現在喫煙者であり（過去 58.7%，現在 14.9%，以下同順），アルコール摂取習慣があった（56.2%，12.5%）（Table 3-6）。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は 34.4%，10%未満は 49.2%，不明は 16.5%であった。

全被験者での初回診断から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 2.30（0.1～155.9）ヵ月であった。ランダム化後に神経内分泌腫瘍であることが確認されたチスレリズマブ+ICC 群の 1 例を除き，全被験者が扁平上皮癌であった。ほとんどの被験者（86.4%）は試験組入れ時に転移がみられ，転移部位数は，24.8%の被験者が 2 箇所，17.4%の被験者が 3 箇所以上であった。最も多かった転移部位はリンパ節（52.7%）であり，次いで肺（38.8%），肝臓（22.3%）の順であった。被験者の 13.6%が局所進行であった（Table 3-7）。

各群では，PD-L1 スコアが 10%未満の被験者割合は，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。

Table 3-6 主な人口統計学的特性（306 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)	Total (N = 649)
Age (years)			
n	326	323	649
Mean (SD)	63.0 (7.79)	64.0 (8.27)	63.5 (8.04)
Median	64.0	65.0	64.0
Q1, Q3	59.0, 68.0	58.0, 70.0	59.0, 69.0
Min, Max	26, 84	40, 84	26, 84
Age group, n (%)			
< 65 years	176 (54.0)	161 (49.8)	337 (51.9)
≥ 65 years	150 (46.0)	162 (50.2)	312 (48.1)
Sex, n (%)			
Female	44 (13.5)	42 (13.0)	86 (13.3)
Male	282 (86.5)	281 (87.0)	563 (86.7)
Region, n (%)			
Asia	243 (74.5)	243 (75.2)	486 (74.9)
Asia (excluding Japan)	210 (64.4)	210 (65.0)	420 (64.7)
Japan	33 (10.1)	33 (10.2)	66 (10.2)
Rest of World	83 (25.5)	80 (24.8)	163 (25.1)

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)	Total (N = 649)
Race, n (%)			
Asian	243 (74.5)	243 (75.2)	486 (74.9)
Chinese	182 (55.8)	188 (58.2)	370 (57.0)
Japanese	33 (10.1)	33 (10.2)	66 (10.2)
Korean	28 (8.6)	22 (6.8)	50 (7.7)
White	79 (24.2)	76 (23.5)	155 (23.9)
Not reported	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (0.8)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Unknown	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	2 (0.6)	4 (1.2)	6 (0.9)
Not Hispanic or Latino	322 (98.8)	316 (97.8)	638 (98.3)
Not reported	0	2 (0.6)	2 (0.3)
Unknown	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
ECOG status, n (%)			
0	109 (33.4)	104 (32.2)	213 (32.8)
1	217 (66.6)	219 (67.8)	436 (67.2)
BMI (kg/m^2)			
n	326	323	649
Mean (SD)	21.71 (3.855)	21.56 (3.555)	21.63 (3.707)
Median	21.20	21.16	21.16
Q1, Q3	19.37, 23.44	18.95, 24.09	19.10, 23.87
Min, Max	14.3, 38.6	14.3, 33.3	14.3, 38.6
Tobacco consumption, n (%)			
Never	68 (20.9)	81 (25.1)	149 (23.0)
Former	200 (61.3)	181 (56.0)	381 (58.7)
Current	47 (14.4)	50 (15.5)	97 (14.9)
Missing	11 (3.4)	11 (3.4)	22 (3.4)
Alcohol consumption, n (%)			
Never	78 (23.9)	87 (26.9)	165 (25.4)
Former	188 (57.7)	177 (54.8)	365 (56.2)
Current	44 (13.5)	37 (11.5)	81 (12.5)
Missing	16 (4.9)	22 (6.8)	38 (5.9)

Source：5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.1.2.1

BMI：Body Mass Index

Percentages were based on N.

Table 3-7 疾患特性（306 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)	Total (N = 649)
Time from Initial Diagnosis to Study Entry (months)			
n	326	323	649
Mean (SD)	13.50 (21.860)	13.68 (20.188)	13.59 (21.028)
Median	2.04	2.33	2.30
Q1, Q3	0.79, 18.00	0.82, 20.44	0.82, 18.76
Min, Max	0.1, 155.9	0.2, 124.2	0.1, 155.9
Primary Site of Esophageal Cancer, n (%)			
Cervical	19 (5.8)	18 (5.6)	37 (5.7)
Upper thoracic	51 (15.6)	56 (17.3)	107 (16.5)
Middle thoracic	138 (42.3)	147 (45.5)	285 (43.9)
Lower thoracic	118 (36.2)	101 (31.3)	219 (33.7)
Missing	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Histologic Grade, n (%)			
Gx - Grade cannot be assessed	85 (26.1)	112 (34.7)	197 (30.4)
G1 - Well-differentiated	22 (6.7)	20 (6.2)	42 (6.5)
G2 - Moderately-differentiated	142 (43.6)	122 (37.8)	264 (40.7)
G3 - Poorly differentiated	73 (22.4)	68 (21.1)	141 (21.7)
Missing	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (0.8)
Histologic Type, n (%)			
Squamous Cell Carcinoma	325 (99.7)	323 (100.0)	648 (99.8)
Other [a]	1 (0.3)	0	1 (0.2)
Disease Status at Study Entry, n (%)			
Metastatic	279 (85.6)	282 (87.3)	561 (86.4)
Locally Advanced	47 (14.4)	41 (12.7)	88 (13.6)
Time from Metastatic Disease to Study Entry (months)			
n	279	282	561
Mean (SD)	1.15 (1.643)	1.81 (5.527)	1.48 (4.096)
Median	0.66	0.69	0.69
Q1, Q3	0.43, 1.28	0.39, 1.25	0.39, 1.25
Min, Max	0.0, 14.9	0.0, 64.4	0.0, 64.4
Number of Metastatic Sites at Study Entry, n (%)			
0	47 (14.4)	41 (12.7)	88 (13.6)
1	144 (44.2)	143 (44.3)	287 (44.2)
2	81 (24.8)	80 (24.8)	161 (24.8)
> 2	54 (16.6)	59 (18.3)	113 (17.4)
Locations of Metastases at Study Entry [b], n (%)			
Lymph Nodes	168 (51.5)	174 (53.9)	342 (52.7)
Lung	130 (39.9)	122 (37.8)	252 (38.8)
Liver	67 (20.6)	78 (24.1)	145 (22.3)
Bone	32 (9.8)	41 (12.7)	73 (11.2)
Peritoneum	13 (4.0)	14 (4.3)	27 (4.2)
Soft Tissue	6 (1.8)	7 (2.2)	13 (2.0)
Skin	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.5)
Brain	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Other	67 (20.6)	74 (22.9)	141 (21.7)
Target Lesions Sum of Diameter by Investigator (mm)			
n	300	291	591

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)	Total (N = 649)
Mean (SD)	49.34 (32.025)	54.49 (38.555)	51.88 (35.455)
Median	41.90	42.00	42.00
Q1, Q3	23.00, 66.95	27.00, 73.00	25.00, 69.00
Min, Max	10.0, 184.7	10.0, 228.0	10.0, 228.0
PD-L1 Status, n (%)			
PD-L1 Score ≥ 10%	116 (35.6)	107 (33.1)	223 (34.4)
PD-L1 Score < 10%	151 (46.3)	168 (52.0)	319 (49.2)
Unknown	59 (18.1)	48 (14.9)	107 (16.5)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験 erratum-Table 14.1.3.1

Percentages were based on N.
PD-L1 status is determined using VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Unknown refers to the patients without sample collection, not evaluable at baseline or scored with unqualified sample.
Study Entry date referred to randomization date in this study.
a) Patient [redacted] was randomized based on a pathological report stating the tumor was squamous cell carcinoma. After randomization, the histologic type of the tumor was confirmed to be 'Neuroendocrine tumor' in a new pathological report according to the biopsy performed before randomization.
b) A patient was counted only once within each category, but may be counted in multiple categories.

抗腫瘍療法歴は群間で概して均衡していた。

全被験者の 43.8%が試験組入れ前に 1 回以上の根治的治療歴があり，根治的手術を受けた被験者割合は 33.0%，根治的放射線療法を受けた被験者割合は 12.3%であった。術前又は術後補助療法，あるいは放射線療法との併用での抗腫瘍全身療法歴がある被験者割合は 32.2%であった（Table 3-8）。最も多く使用された全身療法は，白金製剤（31.4%），次いでタキサン系製剤（18.5%），及びピリミジン類似体（16.8%）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.1.5.1.1）。

Table 3-8 抗腫瘍療法歴（306 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)	Total (N = 649)
Patients with at least one prior definitive therapy, n (%) [a]	143 (43.9)	141 (43.7)	284 (43.8)
Definitive radiotherapy with/without chemotherapy	40 (12.3)	40 (12.4)	80 (12.3)
Definitive surgery with/without adjuvant/neo-adjuvant treatment	107 (32.8)	107 (33.1)	214 (33.0)
Time from end of last prior anti-cancer therapy to study entry [b] (months)			
n	149	147	296
Mean (SD)	21.28 (20.987)	21.59 (23.339)	21.43 (22.149)
Median	13.27	13.93	13.49
Q1, Q3	8.74, 25.69	8.94, 24.02	8.79, 25.69
Min, Max	1.0, 104.2	0.6, 174.4	0.6, 174.4
Prior anti-cancer systemic therapy, n (%)	98 (30.1)	111 (34.4)	209 (32.2)
Platinum based prior anti-cancer systemic therapy			
Yes	97 (29.8)	107 (33.1)	204 (31.4)
No	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (0.8)
Treatment setting of prior anti-cancer systemic therapies, n (%) [a]			
Neo-adjuvant setting	36 (11.0)	44 (13.6)	80 (12.3)
Adjuvant setting	32 (9.8)	47 (14.6)	79 (12.2)
In combination with definitive radiotherapy	39 (12.0)	35 (10.8)	74 (11.4)

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)	Total (N = 649)
Duration of last prior anti-cancer systemic therapy (months)			
n	98	111	209
Mean (SD)	2.22 (2.153)	2.61 (3.510)	2.43 (2.952)
Median	1.43	1.68	1.54
Q1, Q3	1.05, 2.73	0.99, 3.15	1.02, 2.92
Min, Max	0.0, 12.1	0.0, 29.8	0.0, 29.8

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.1.5.1
Percentages were based on N.
a) A patient was counted only once within each category but may be counted in multiple categories.
b) Study Entry date referred to randomization date in this study.

日本人

ITT 集団の日本人（N=66）でのベースラインの主な人口統計学的特性及び疾患特性は，リンパ節転移有無を除き，群間で概ね均衡していた。

全日本人での年齢の中央値（範囲）は 67.0（42～78）歳であり，被験者の 40.9%が 65 歳未満，89.4%が男性であった。被験者の 22.7%は ECOG PS が 1 であった。また，ほとんどの被験者が過去又は現在喫煙者であり（過去 84.8%，現在 7.6%，以下同順），アルコール摂取習慣があった（72.7%，24.2%）（Table 3-9）。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は 28.8%，10%未満は 57.6%，不明は 13.6%であった。

全被験者で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）ヵ月であった。ほとんどの被験者（97.0%）は試験組入れ時に転移がみられ，43.9%の被験者は転移部位が 2 箇所以上であった。最も多かった転移部位はリンパ節（51.5%）であり，次いで肺（39.4%），肝臓（24.2%）の順であった。被験者の 3.0%が局所進行であった（Table 3-10）。

各群では，リンパ節転移有の被験者の割合がプラセボ+ICC 群（36.4%）に比べてチスレリズマブ+ICC 群（66.7%）で高かった。

全体と日本人では，ECOG PS が 1 の被験者割合は日本人の方が低く（全体 67.2%，日本人 22.7%），過去喫煙歴ありは日本人の方が高く（全体 58.7%，日本人 84.8%），アルコール摂取習慣なし（過去及び現在ともになし）は日本人の方が低かった（全体 25.4%，日本人 3.0%）。また，初回診断から試験組入れまでの期間の中央値は日本人の方が長かった（全体 2.30 ヵ月，日本人 11.06 ヵ月）。ECOG PS，喫煙歴，アルコール摂取習慣，及び初回診断から試験組入れまでの期間を除き，ベースラインの主な人口統計学的特性及び疾患特性は全体と日本人で同様であった（Table 3-9，Table 3-10，Table 3-6，Table 3-7）。

Table 3-9 主な人口統計学的特性（306 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab + ICC (N = 33)	Placebo + ICC (N = 33)	Total (N = 66)
Age (years)			
n	33	33	66
Mean (SD)	62.9 (9.12)	67.5 (7.00)	65.2 (8.40)
Median	65.0	70.0	67.0
Q1, Q3	58.0, 69.0	64.0, 73.0	59.0, 72.0
Min, Max	42, 78	47, 76	42, 78
Age Group, n (%)			
< 65 years	16 (48.5)	11 (33.3)	27 (40.9)
≥ 65 years	17 (51.5)	22 (66.7)	39 (59.1)
Sex, n (%)			
Female	4 (12.1)	3 (9.1)	7 (10.6)
Male	29 (87.9)	30 (90.9)	59 (89.4)
Region, n (%)			
Asia	33 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)
Japan	33 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)
Race, n (%)			
Asian	33 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)
Japanese	33 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	33 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)
ECOG Status, n (%)			
0	27 (81.8)	24 (72.7)	51 (77.3)
1	6 (18.2)	9 (27.3)	15 (22.7)
BMI (kg/m^2)			
n	33	33	66
Mean (SD)	21.06 (3.271)	19.84 (2.809)	20.45 (3.087)
Median	20.82	20.39	20.58
Q1, Q3	18.97, 22.42	18.09, 21.37	18.68, 21.74
Min, Max	15.3, 28.3	14.3, 25.9	14.3, 28.3
Tobacco Consumption, n (%)			
Never	1 (3.0)	4 (12.1)	5 (7.6)
Former	29 (87.9)	27 (81.8)	56 (84.8)
Current	3 (9.1)	2 (6.1)	5 (7.6)
Alcohol Consumption, n (%)			
Never	0	2 (6.1)	2 (3.0)
Former	24 (72.7)	24 (72.7)	48 (72.7)
Current	9 (27.3)	7 (21.2)	16 (24.2)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.1.2.1.jpn.

Percentages were based on N.

Table 3-10 疾患特性（306 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab + ICC (N = 33)	Placebo + ICC (N = 33)	Total (N = 66)
Time from Initial Diagnosis to Study Entry (months)			
n	33	33	66
Mean (SD)	16.60 (29.703)	17.69 (21.773)	17.15 (25.846)
Median	9.13	12.09	11.06
Q1, Q3	0.85, 17.02	0.92, 23.82	0.85, 20.44
Min, Max	0.5, 155.9	0.2, 72.7	0.2, 155.9
Primary Site of Esophageal Cancer, n (%)			
Cervical	3 (9.1)	4 (12.1)	7 (10.6)
Upper thoracic	3 (9.1)	6 (18.2)	9 (13.6)
Middle thoracic	18 (54.5)	14 (42.4)	32 (48.5)
Lower thoracic	9 (27.3)	9 (27.3)	18 (27.3)
Histologic Grade, n (%)			
Gx - Grade cannot be assessed	12 (36.4)	20 (60.6)	32 (48.5)
G1 - Well-differentiated	4 (12.1)	1 (3.0)	5 (7.6)
G2 - Moderately-differentiated	13 (39.4)	9 (27.3)	22 (33.3)
G3 - Poorly differentiated	4 (12.1)	2 (6.1)	6 (9.1)
Missing	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Histologic Type, n (%)			
Squamous Cell Carcinoma	33 (100.0)	33 (100.0)	66 (100.0)
Disease Status at Study Entry, n (%)			
Metastatic	33 (100.0)	31 (93.9)	64 (97.0)
Locally Advanced	0	2 (6.1)	2 (3.0)
Time from Metastatic Disease to Study Entry (months)			
n	33	31	64
Mean (SD)	0.83 (0.491)	2.75 (8.143)	1.76 (5.712)
Median	0.66	0.66	0.66
Q1, Q3	0.46, 0.99	0.39, 1.12	0.44, 1.05
Min, Max	0.2, 2.2	0.0, 40.6	0.0, 40.6
Number of Metastatic Sites at Study Entry, n (%)			
0	0	2 (6.1)	2 (3.0)
1	18 (54.5)	17 (51.5)	35 (53.0)
2	10 (30.3)	9 (27.3)	19 (28.8)
>2	5 (15.2)	5 (15.2)	10 (15.2)
Locations of Metastases at Study Entry [a], n (%)			
Lymph Nodes	22 (66.7)	12 (36.4)	34 (51.5)
Lung	13 (39.4)	13 (39.4)	26 (39.4)
Liver	7 (21.2)	9 (27.3)	16 (24.2)
Bone	6 (18.2)	7 (21.2)	13 (19.7)
Peritoneum	1 (3.0)	1 (3.0)	2 (3.0)
Soft Tissue	0	1 (3.0)	1 (1.5)
Other	4 (12.1)	9 (27.3)	13 (19.7)
Target Lesions Sum of Diameter by Investigator (mm)			
n	33	30	63
Mean (SD)	35.44 (22.019)	45.84 (35.385)	40.39 (29.382)
Median	30.00	33.70	32.00
Q1, Q3	18.40, 39.00	17.00, 61.60	17.40, 58.00
Min, Max	10.2, 95.8	10.7, 147.5	10.2, 147.5

	Tislelizumab + ICC (N = 33)	Placebo + ICC (N = 33)	Total (N = 66)
PD-L1 Status, n (%)			
PD-L1 Score ≥ 10%	12 (36.4)	7 (21.2)	19 (28.8)
PD-L1 Score < 10%	17 (51.5)	21 (63.6)	38 (57.6)
Unknown	4 (12.1)	5 (15.2)	9 (13.6)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.1.3.1.jpn

Percentages were based on N.
PD-L1 status is determined using VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Unknown refers to the patients without sample collection, not evaluable at baseline or scored with unqualified sample.
Study Entry date referred to randomization date in this study.
a) A patient was counted only once within each category, but may be counted in multiple categories.

日本人の抗腫瘍療法歴は群間で概ね均衡していた。

全被験者の 57.6%が試験組入れ前に 1 回以上の根治的治療歴があり，根治的手術を受けた被験者は 54.5%，根治的放射線療法を受けた被験者は 7.6%であった。術前又は術後補助療法，あるいは放射線療法との併用での抗腫瘍全身療法歴がある被験者割合は 48.5%であった（Table 3-11）。

全体と日本人では，根治的手術歴（全体 33.0%，日本人 54.5%，以下同順），全身性術前補助療法歴がある被験者割合（12.3%，42.4%）は日本人の方が高かった。根治的手術歴及び全身性術前補助療法歴を除き，抗腫瘍療法歴は全体と日本人で同様であった（Table 3-11，Table 3-8）。

Table 3-11 抗腫瘍療法歴（306 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab + ICC (N = 33)	Placebo + ICC (N = 33)	Total (N = 66)
Patients with at Least One Prior Definitive Therapy, n (%) [a]	18 (54.5)	20 (60.6)	38 (57.6)
Definitive Radiotherapy with/without Chemotherapy	2 (6.1)	3 (9.1)	5 (7.6)
Definitive Surgery with/without Adjuvant/Neo-adjuvant Treatment	17 (51.5)	19 (57.6)	36 (54.5)
Time from End of Last Prior Anti-Cancer Therapy to Study Entry [b] (months)			
n	18	21	39
Mean (SD)	20.00 (23.529)	23.04 (37.748)	21.63 (31.622)
Median	11.89	9.86	11.04
Q1, Q3	9.33, 16.72	7.46, 19.84	7.79, 19.84
Min, Max	6.1, 104.2	0.6, 174.4	0.6, 174.4
Prior Anti-Cancer Systemic Therapy, n (%)	15 (45.5)	17 (51.5)	32 (48.5)
Platinum Based Prior Anti-Cancer Systemic Therapy			
Yes	15 (45.5)	17 (51.5)	32 (48.5)
Treatment Setting of Prior Anti-Cancer Systemic Therapies, n (%) [a]			
Neo-adjuvant Setting	13 (39.4)	15 (45.5)	28 (42.4)
In Combination with Definitive Radiotherapy	2 (6.1)	4 (12.1)	6 (9.1)
Duration of Last Prior Anti-Cancer Systemic Therapy (months)			
n	15	17	32
Mean (SD)	1.62 (1.113)	1.75 (1.232)	1.69 (1.160)
Median	1.31	1.31	1.31
Q1, Q3	0.92, 1.58	1.05, 1.74	1.05, 1.66
Min, Max	0.8, 4.3	0.2, 4.3	0.2, 4.3

Source：5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.1.5.1.jpn

Percentages were based on N.

a) A patient was counted only once within each category but may be counted in multiple categories.

b) Study Entry date referred to randomization date in this study.

3.1.3.2 全身療法歴のある患者対象の比較対照試験：302 試験

全体

ITT 集団（N=512）でのベースラインの主な人口統計学的特性及び疾患特性は，PD-L1 発現状況，転移有無，及び原発部位を除き，群間で概ね均衡していた。

全被験者での年齢の中央値（範囲）は 62.0（35～86）歳であり，被験者の 62.1%が 65 歳未満，84.4%が男性であった。ほとんどの被験者（78.9%）はアジアから組み入れられた。被験者の 75.4%は ECOG PS が 1 であった。また，ほとんどの被験者が過去又は現在喫煙者（過去 62.7%，現在 11.5%，以下同順）であり，アルコール摂取習慣があった（58.0%，12.7%）。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は 27.7%，10%未満は 43.4%，不明は 28.9%であった（Table 3-12）。

ほとんどの被験者（95.1%）は試験組入れ時に転移がみられた（Table 3-13）。

各群では，PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は ICC 群（24.2%）に比べてチスレリズマブ群（31.3%）で高く，10%未満の被験者割合は ICC 群（47.7%）に比べてチスレリズマブ群（39.1%）で低かった。試験組入れ時に転移がみられた被験者割合は ICC 群（92.2%）と比べてチスレリズマブ群（98.0%）の方が高かった。また，食道の原発部位は，中部（41.8%，33.6%）がチスレリズマブ群の方が多く，下部（26.6%，33.6%）が ICC 群の方が多かった。

Table 3-12 主な人口統計学的特性（302 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Total (N = 512)
Age (years)			
n	256	256	512
Mean (SD)	61.4 (8.43)	61.6 (8.01)	61.5 (8.21)
Median	62.0	63.0	62.0
Q1, Q3	55.0, 67.0	55.0, 66.0	55.0, 67.0
Min, Max	40, 86	35, 81	35, 86
Age Group, n (%)			
<65 years	157 (61.3)	161 (62.9)	318 (62.1)
>=65 years	99 (38.7)	95 (37.1)	194 (37.9)
Gender, n (%)			
Female	39 (15.2)	41 (16.0)	80 (15.6)
Male	217 (84.8)	215 (84.0)	432 (84.4)
Race, n (%)			
Asian	201 (78.5)	207 (80.9)	408 (79.7)
Chinese	161 (62.9)	163 (63.7)	324 (63.3)
Japanese	25 (9.8)	25 (9.8)	50 (9.8)
Korean	15 (5.9)	16 (6.3)	31 (6.1)
Asian Indian	0	3 (1.2)	3 (0.6)
White or Caucasian	53 (20.7)	44 (17.2)	97 (18.9)
Not Reported [a]	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Unknown	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Black or African American	0	2 (0.8)	2 (0.4)
Other	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Region, n (%) *			
Asia	201 (78.5)	203 (79.3)	404 (78.9)
Europe/North America	55 (21.5)	53 (20.7)	108 (21.1)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	252 (98.4)	252 (98.4)	504 (98.4)
Hispanic or Latino	2 (0.8)	2 (0.8)	4 (0.8)
Not Reported [b]	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Unknown	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
ECOG Status, n (%)			
0	66 (25.8)	60 (23.4)	126 (24.6)
1	190 (74.2)	196 (76.6)	386 (75.4)
BMI (kg/m^2)			
n	254	256	510

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Total (N = 512)
Mean (SD)	21.27 (3.393)	21.62 (3.569)	21.45 (3.483)
Median	21.06	21.15	21.10
Q1, Q3	18.75, 23.18	18.85, 23.89	18.83, 23.48
Min, Max	14.0, 37.7	14.3, 33.1	14.0, 37.7
PD-L1 Status, n (%)			
PD-L1 score >= 10%	80 (31.3)	62 (24.2)	142 (27.7)
PD-L1 score < 10%	100 (39.1)	122 (47.7)	222 (43.4)
Missing	76 (29.7)	72 (28.1)	148 (28.9)
Smoking Status, n (%)			
Never	68 (26.6)	63 (24.6)	131 (25.6)
Former	162 (63.3)	159 (62.1)	321 (62.7)
Current	26 (10.2)	33 (12.9)	59 (11.5)
Missing	0	1 (0.4)	1 (0.2)
Alcohol Consumption, n (%)			
Never	75 (29.3)	73 (28.5)	148 (28.9)
Former	146 (57.0)	151 (59.0)	297 (58.0)
Current	34 (13.3)	31 (12.1)	65 (12.7)
Missing	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 erratum-Table 14.1.2.1, *5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 5
Percentages were based on N.
PD-L1 missing refers to the patients without sample collection, not evaluable at baseline, or scored with unqualified sample.
a) 3 patients refused to report race and were entered with race of “unknown” by the site.
b) 3 patients refused to report ethnicity and were entered with ethnicity of “unknown” by the site.

Table 3-13 疾患特性（302 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Total (N = 512)
Number of Patient With Metastatic Diagnosis at Study Entry, n (%)			
Yes	251 (98.0)	236 (92.2)	487 (95.1)
No	5 (2.0)	20 (7.8)	25 (4.9)
Time from Metastatic Diagnosis to Study Entry (months)			
n	251	236	487
Mean (SD)	6.66 (6.585)	7.09 (6.791)	6.87 (6.682)
Median	5.26	5.37	5.36
Q1, Q3	1.18, 9.86	1.95, 10.00	1.54, 9.92
Min, Max	0.2, 43.5	0.2, 53.0	0.2, 53.0
Prior Systemic Therapy, n (%)			
Chemotherapy	94 (36.7)	101 (39.5)	195 (38.1)
Chemo-Radiotherapy	161 (62.9)	155 (60.5)	316 (61.7)
Other *	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Primary Site of Esophageal Cancer at Diagnosis, n (%)			
Cervical	6 (2.3)	4 (1.6)	10 (2.0)
Upper	42 (16.4)	49 (19.1)	91 (17.8)

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Total (N = 512)
Middle	107 (41.8)	86 (33.6)	193 (37.7)
Lower	68 (26.6)	86 (33.6)	154 (30.1)
Overlapping Lesions	11 (4.3)	9 (3.5)	20 (3.9)
Esophagus NOS	22 (8.6)	22 (8.6)	44 (8.6)
Histologic Grade at Diagnosis, n (%)			
Gx - Grade cannot be assessed	19 (7.4)	14 (5.5)	33 (6.4)
G1 - Well differentiated	23 (9.0)	16 (6.3)	39 (7.6)
G2 - Moderately differentiated	86 (33.6)	97 (37.9)	183 (35.7)
G3 - Poorly differentiated	49 (19.1)	58 (22.7)	107 (20.9)
Not Done	79 (30.9)	71 (27.7)	150 (29.3)
Target Lesions Sum of Diameter by Investigator (mm)			
n	237	246	483
Mean (SD)	49.30 (32.325)	49.35 (32.307)	49.33 (32.282)
Median	42.00	42.00	42.00
Q1, Q3	25.70, 66.20	23.00, 66.00	24.60, 66.00
Min, Max	10.0, 261.0	10.0, 238.0	10.0, 261.0
Target/Non-Target Lesion Location at Study Entry, n (%) [a]			
Lymph nodes	186 (72.7)	192 (75.0)	378 (73.8)
Lung	116 (45.3)	119 (46.5)	235 (45.9)
Esophagus	109 (42.6)	107 (41.8)	216 (42.2)
Liver	76 (29.7)	69 (27.0)	145 (28.3)
Pleura	32 (12.5)	24 (9.4)	56 (10.9)
Bone	30 (11.7)	32 (12.5)	62 (12.1)
Peritoneum	16 (6.3)	9 (3.5)	25 (4.9)
Adrenal gland	11 (4.3)	11 (4.3)	22 (4.3)
Gastroesophageal Junction	7 (2.7)	5 (2.0)	12 (2.3)
Soft tissue	4 (1.6)	4 (1.6)	8 (1.6)
Brain	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
Muscle	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Skin	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
Other	39 (15.2)	50 (19.5)	89 (17.4)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.1.3.1
Percentages were based on N.
Study Entry date referred to randomization date in this study.
a) A patient was counted only once within each category, but may be counted in multiple categories.
* Other was the combination of chemotherapy and a monoclonal antibody of epidermal growth factor receptor.

全被験者に 1 レジメンの全身性の抗腫瘍療法歴があった。治験実施計画書改訂第 3.0 版から，選択基準での全身療法による前治療を白金製剤ベースのレジメンと規定した（5.3.5.1-1-302 試験-16.1.1 protocol amendment v3.0 appendix 12）。白金製剤を含む全身療法歴があった被験者割合はチスレリズマブ群で 96.1%及び ICC 群で 98.4%であった。各群 1 例の計 2 例は治験実施計画書に規定する全身療法による前治療の基準を満たさなかったことから，重要な逸脱として報告された。

治験実施計画書に従った 1 レジメンの全身療法歴がある被験者割合は各群 99.6%であり，このうち一次治療の全身療法として術前又は術後補助療法を受けた被験者割合は，チスレリズマブ群 19.9%及び ICC 群 12.5%であり，根治的化学放射線療法を受けた被験者割合はそれぞれの群で 10.2%及び 12.5%であった（Table 3-14）。

解剖学・治療薬・化学・分類システム（ATC）分類別の全身療法の前治療薬は群間で同様であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.1.5.1.4）。

Table 3-14 抗腫瘍療法歴（302 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Total (N = 512)
Patients With at Least One Prior Surgery, n (%)	94 (36.7)	99 (38.7)	193 (37.7)
Patients With at Least One Prior Radiotherapy, n (%)	169 (66.0)	163 (63.7)	332 (64.8)
Patients With at Least One Prior Systemic Therapy, n (%)	256 (100.0)	256 (100.0)	512 (100.0)
Patients With Prior Line of Platinum-based Systemic Therapy [a], n (%)	246 (96.1)	252 (98.4)	498 (97.3)
Number of Prior Line of Systemic Therapies [b], n (%)			
0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
1	255 (99.6)	255 (99.6)	510 (99.6)
Prior Neo-Adjuvant/Adjuvant Treatment or Definitive Chemoradiotherapy as First Line Systemic Therapies [c], n (%)			
Neo-Adjuvant/Adjuvant Treatment	51 (19.9)	32 (12.5)	83 (16.2)
Definitive Chemoradiotherapy	26 (10.2)	32 (12.5)	58 (11.3)
Duration of Last Prior Anti-Cancer Systemic Therapy (months)			
n	256	256	512
Mean (SD)	3.47 (3.457)	3.15 (3.080)	3.31 (3.275)
Median	2.66	2.58	2.60
Q1, Q3	1.15, 4.30	1.05, 4.22	1.12, 4.24
Min, Max	0.0, 22.1	0.0, 28.8	0.0, 28.8
Time From End of Last Prior Anti-Cancer Systemic Therapy to Study Entry [d] (months)			
n	256	256	512
Mean (SD)	4.49 (4.483)	4.40 (4.205)	4.44 (4.343)
Median	3.33	2.69	3.04
Q1, Q3	1.54, 5.90	1.49, 5.90	1.51, 5.90
Min, Max	0.5, 37.9	0.5, 30.4	0.5, 37.9

Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.1.5.1，Table 14.1.5.2
Percentages were based on N.
a) Platinum-based regimen in the first-line systemic therapy was requested for enrollment eligibility since Protocol Amendment version 3.0.

b) Based on protocol deviation of inclusion criteria #4 and exclusion criteria #1 identified in the study.

c) Neoadjuvant/adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy, or definitive chemoradiotherapy received by patients who had disease progression during treatment or <= 6 months (180 days) of cessation of treatment was counted as one prior line. Definitive chemoradiotherapy data were provided based on medical review on relevant data collected in the EDC.
d) Study Entry date referred to randomization date in this study.

日本人

ITT 集団の日本人（N=50）でのベースラインの主な人口統計学的特性及び疾患特性は年齢及び原発部位を除き，群間で概ね均衡していた。

全被験者の年齢の中央値（範囲）は，65.0（47～83）歳であり，被験者の 48.0%が 65 歳未満，78.0%が男性であった。被験者の 44.0%は ECOG PS が 1 であった。また，ほとんどの被験者が過去又は現在喫煙者であり（過去 86.0%，現在 4.0%，以下同順），アルコール摂取習慣があった（62.0%，28.0%）。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者割合は 32.0%，10%未満は 20.0%，不明は 48.0%であった（Table 3-15）。

ほとんどの被験者（92.0%）は試験組入れ時に転移がみられた（Table 3-16）

各群では，65 歳未満の被験者割合が ICC 群（64.0%）に比べてチスレリズマブ群（32.0%）で低かった。また，食道の原発部位は，中部が ICC 群（12.0%）に比べてチスレリズマブ群（48.0%）で高く，下部が ICC 群（56.0%）に比べてチスレリズマブ群（28.0%）で少なかった。

全体と日本人では，ECOG PS が 0（全体 24.6%，日本人 56.0%，以下同順），過去に喫煙歴有（62.7%，86.0%）の被験者割合は日本人の方が高かった。ECOG PS 及び喫煙歴を除き，主な人口統計学的特性及び疾患特性は全体と日本人で同様であった（Table 3-15，Table 3-16，Table 3-12，Table 3-13）。

Table 3-15　主な人口統計学的特性（302 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab (N = 25)	ICC (N = 25)	Total (N = 50)
Age (years)			
n	25	25	50
Mean (SD)	66.4 (8.43)	63.3 (7.17)	64.8 (7.90)
Median	67.0	63.0	65.0
Q1, Q3	62.0, 72.0	60.0, 68.0	61.0, 70.0
Min, Max	47, 83	52, 77	47, 83
Age Group, n (%)			
<65 years	8 (32.0)	16 (64.0)	24 (48.0)
>=65 years	17 (68.0)	9 (36.0)	26 (52.0)
Gender, n (%)			
Female	5 (20.0)	6 (24.0)	11 (22.0)
Male	20 (80.0)	19 (76.0)	39 (78.0)
Race, n (%)			
Asian	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Japanese	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
ECOG Status, n (%)			
0	14 (56.0)	14 (56.0)	28 (56.0)
1	11 (44.0)	11 (44.0)	22 (44.0)
BMI (kg/m^2)			
n	25	25	50
Mean (SD)	20.11 (2.693)	20.38 (3.575)	20.25 (3.135)
Median	19.67	19.12	19.50

	Tislelizumab (N = 25)	ICC (N = 25)	Total (N = 50)
Q1, Q3	18.30, 22.81	17.81, 22.68	17.92, 22.81
Min, Max	15.8, 25.1	15.2, 27.5	15.2, 27.5
PD-L1 Status, n (%)			
PD-L1 score >= 10%	10 (40.0)	6 (24.0)	16 (32.0)
PD-L1 score < 10%	4 (16.0)	6 (24.0)	10 (20.0)
Missing	11 (44.0)	13 (52.0)	24 (48.0)
Smoking Status, n (%)			
Never	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
Former	21 (84.0)	22 (88.0)	43 (86.0)
Current	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Alcohol Consumption, n (%)			
Never	2 (8.0)	3 (12.0)	5 (10.0)
Former	15 (60.0)	16 (64.0)	31 (62.0)
Current	8 (32.0)	6 (24.0)	14 (28.0)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.1.2.1.jpn

Percentages were based on N.

Missing refers to the patients without sample collection or not evaluable at baseline.

Table 3-16 疾患特性（302 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab (N = 25)	ICC (N = 25)	Total (N = 50)
Number of Patient With Metastatic Diagnosis at Study Entry, n (%)			
Yes	25 (100.0)	21 (84.0)	46 (92.0)
No	0	4 (16.0)	4 (8.0)
Time from Metastatic Diagnosis to Study Entry (months)			
n	25	21	46
Mean (SD)	7.26 (4.506)	7.85 (6.145)	7.53 (5.263)
Median	6.80	6.60	6.64
Q1, Q3	3.35, 10.81	3.94, 10.74	3.35, 10.81
Min, Max	1.1, 17.7	1.0, 26.2	1.0, 26.2
Prior Systemic Therapy, n (%)			
Chemotherapy	8 (32.0)	11 (44.0)	19 (38.0)
Chemo-Radiotherapy	17 (68.0)	14 (56.0)	31 (62.0)
Primary Site of Esophageal Cancer at Diagnosis, n (%)			
Cervical	0	0	0
Upper	4 (16.0)	4 (16.0)	8 (16.0)
Middle	12 (48.0)	3 (12.0)	15 (30.0)
Lower	7 (28.0)	14 (56.0)	21 (42.0)
Overlapping Lesions	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Esophagus NOS	1 (4.0)	3 (12.0)	4 (8.0)
Histologic Grade at Diagnosis, n (%)			
Gx - Grade cannot be assessed	6 (24.0)	8 (32.0)	14 (28.0)

	Tislelizumab (N = 25)	ICC (N = 25)	Total (N = 50)
G1 - Well differentiated	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (10.0)
G2 - Moderately differentiated	4 (16.0)	6 (24.0)	10 (20.0)
G3 - Poorly differentiated	5 (20.0)	4 (16.0)	9 (18.0)
Not Done	7 (28.0)	5 (20.0)	12 (24.0)
Target Lesions Sum of Diameter by Investigator (mm)			
n	22	23	45
Mean (SD)	45.78 (30.587)	37.15 (28.034)	41.37 (29.301)
Median	36.05	22.00	32.80
Q1, Q3	21.00, 61.00	17.00, 54.40	19.70, 54.79
Min, Max	11.0, 130.1	13.0, 128.5	11.0, 130.1
Target/Non-Target Lesion Location at Study Entry, n (%) [a]			
Lymph nodes	19 (76.0)	17 (68.0)	36 (72.0)
Lung	10 (40.0)	12 (48.0)	22 (44.0)
Liver	6 (24.0)	6 (24.0)	12 (24.0)
Pleura	6 (24.0)	3 (12.0)	9 (18.0)
Esophagus	5 (20.0)	9 (36.0)	14 (28.0)
Adrenal gland	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (4.0)
Bone	1 (4.0)	4 (16.0)	5 (10.0)
Peritoneum	0	2 (8.0)	2 (4.0)
Other	4 (16.0)	3 (12.0)	7 (14.0)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.1.3.1.jpn

Percentages were based on N.

Study Entry date referred to randomization date in this study.

a) A patient was counted only once within each category, but may be counted in multiple categories.

全日本人に 1 レジメンの全身性の抗腫瘍療法歴があり，チスレリズマブ群の 2 例を除き，白金製剤を含む全身療法歴があった。また，全日本人が治験実施計画書に規定する全身療法による前治療の基準を満たした。このうち一次治療の全身療法として術前又は術後補助療法を受けた被験者は，チスレリズマブ群 5 例（20.0%）及び ICC 群 4 例（16.0%）であり，根治的化学放射線療法を受けた被験者は各群 2 例（8.0%）であり，群間で同様であった（Table 3-17）。

ATC 分類別の全身療法の前治療薬は群間で同様であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.1.5.1.4.jpn）。

抗腫瘍療法歴は全体と日本人で同様であった（Table 3-17，Table 3-14）。

Table 3-17 抗腫瘍療法歴（302 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab (N = 25)	ICC (N = 25)	Total (N = 50)
Patients With at Least One Prior Systemic Therapy, n (%)	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Patients With Prior Line of Platinum-based Systemic Therapy [a], n (%)	23 (92.0)	25 (100.0)	48 (96.0)
Number of Prior Line of Systemic Therapies, n (%)			
1	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Prior Neo-Adjuvant/Adjuvant Treatment or Definitive Chemoradiotherapy as First Line Systemic Therapies [b], n (%)			
Neo-Adjuvant/Adjuvant Treatment	5 (20.0)	4 (16.0)	9 (18.0)
Definitive Chemoradiotherapy	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (8.0)
Duration of Last Prior Anti-Cancer Systemic Therapy (months)			
n	25	25	50
Mean (SD)	2.52 (2.951)	3.39 (3.267)	2.96 (3.113)
Median	1.15	2.60	1.40
Q1, Q3	0.85, 3.68	0.92, 4.70	0.89, 4.04
Min, Max	0.1, 11.8	0.1, 12.9	0.1, 12.9
Time From End of Last Prior Anti-Cancer Systemic Therapy to Study Entry [c] (months)			
n	25	25	50
Mean (SD)	4.42 (3.446)	2.95 (2.957)	3.69 (3.264)
Median	4.14	1.77	2.15
Q1, Q3	1.38, 5.78	1.38, 2.73	1.38, 5.19
Min, Max	0.7, 12.9	0.8, 12.8	0.7, 12.9

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.1.5.1.jpn
Percentages were based on N.
a) Platinum-based regimen in the first-line systemic therapy was requested for enrollment eligibility since Protocol Amendment version 3.0.
b) Neoadjuvant/adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy, or definitive chemoradiotherapy received by patients who had disease progression during treatment or <= 6 months (180 days) of cessation of treatment was counted as one prior line. Definitive chemoradiotherapy data were provided based on medical review on relevant data collected in the EDC.
c) Study Entry date referred to randomization date in this study.

3.1.3.3 非対照試験：001 試験及び 102 試験 ESCC 患者

001 試験及び 102 試験に組み入れられた ESCC 患者の人口統計学的特性及びその他の特性は，進行や転移が進み，前治療歴が多い集団を反映していた。多くの被験者は，2 レジメン以上の全身療法歴があった。

001 試験では，オーストラリアで 9 例（34.6%），韓国及び台湾で 17 例（65.4%）の計 26 例の ESCC 患者が組み入れられた。年齢の中央値（範囲）は 61.5（33～77）歳，65 歳以上の被験者割合は 26.9%であった。多くの被験者が男性（65.4%），アジア人（73.1%）であり，ベースラインの ECOG PS は 1（73.1%）であった。喫煙歴がない被験者割合は 23.1%であった（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 6）。試験組入れ時に被験者の 88.5%がステージ IV であり，65.4%が内臓転移を有していた。ベースラインの標的病変径和の中央値（範囲）は 54.00（15.0～174.0）mm であった（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 8）。全被験者（100%）に全身療法歴があり，被験者の 96.2%

に放射線治療歴，69.2%に手術歴があった。全身療法歴のレジメン数は，被験者の 65.4%が 2 以上，11.5%が 3 以上であった（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 10）。

102 試験では，中国で 26 例（100%）の ESCC 患者が組み入れられた。年齢の中央値（範囲）は 62.5（44～77）歳，65 歳以上の被験者割合は 34.6%であった。多くの被験者は男性（88.5%）であり，ベースラインの ECOG PS は 1（88.5%）であった。喫煙歴がない被験者割合は 38.5%であった（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 6）。試験組入れ時に被験者の 96.2%がステージ IV であり，ベースラインの標的病変径和の中央値（範囲）は 69.40（23.0～193.0）mm であった（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 8）。被験者の 96.2%に全身療法歴があり，73.1%に放射線療法歴，53.8%に手術歴があった。全身療法歴のレジメン数は，被験者の 76.9%が 2 以上，38.5%が 3 以上であった（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 10）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 全身療法歴のない患者対象の比較対照試験：306 試験

306 試験の中間解析での有効性の主要評価項目，副次評価項目，探索的評価項目，探索的事後解析，部分集団の検討の結果を 3.2.1.1 項～3.2.1.5 項に示す。主要評価項目及び副次評価項目は，評価項目ごとに全体及び日本人の結果を示す。

3.2.1.1 主要評価項目：ITT 集団での OS

中間解析のデータカットオフまでに発生した OS のイベント数は，ITT 集団（N=649）で 422 件［チスレリズマブ+ICC 群 196 件（60.1%），プラセボ+ICC 群 226 件（70.0%）］であった。

全体

主要評価項目である ITT 集団での OS の中間解析の結果，切除不能な局所進行又は転移性 ESCC の一次治療として，化学療法へのチスレリズマブの上乗せによる優越性が示された。

OS は，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。Stratified Cox 回帰モデルによる 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），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。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）であった（Table 3-18）。各群の Kaplan-Meier 曲線は約 2 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 群の方が良好な結果が維持された（Figure 3-1）。

また，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。後治療として全身療法を受けた被験者（チスレリズマブ+ICC 群 48.2%，プラセボ+ICC 群 54.8%，以

下同順）のうち，いずれかの群で 10%以上に使用された化学療法は，タキサン系薬剤（25.2%，22.9%），ピリミジン類似体（20.6%，27.6%），白金製剤（19.6%，21.1%），及びトポイソメラーゼ 1 阻害剤（9.8%，13.0%）であった。また，免疫療法を受けた被験者割合はチスレリズマブ+ICC 群 14.1%，プラセボ+ICC 群 22.0%であり，いずれかの群で 5%以上に使用された薬剤はニボルマブ（チスレリズマブ+ICC 群 5.8%，プラセボ+ICC 群 10.5%，以下同順）及び camrelizumab（3.4%，5.9%）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.8.1，Table 14.2.8.3）。後治療として免疫療法を受けた被験者割合はチスレリズマブ+ICC 群と比べてプラセボ+ICC 群で高かったが，チスレリズマブ+ICC 群の方が死亡リスクは 34%低下し，OS の中央値が 6.6 ヵ月延長した。

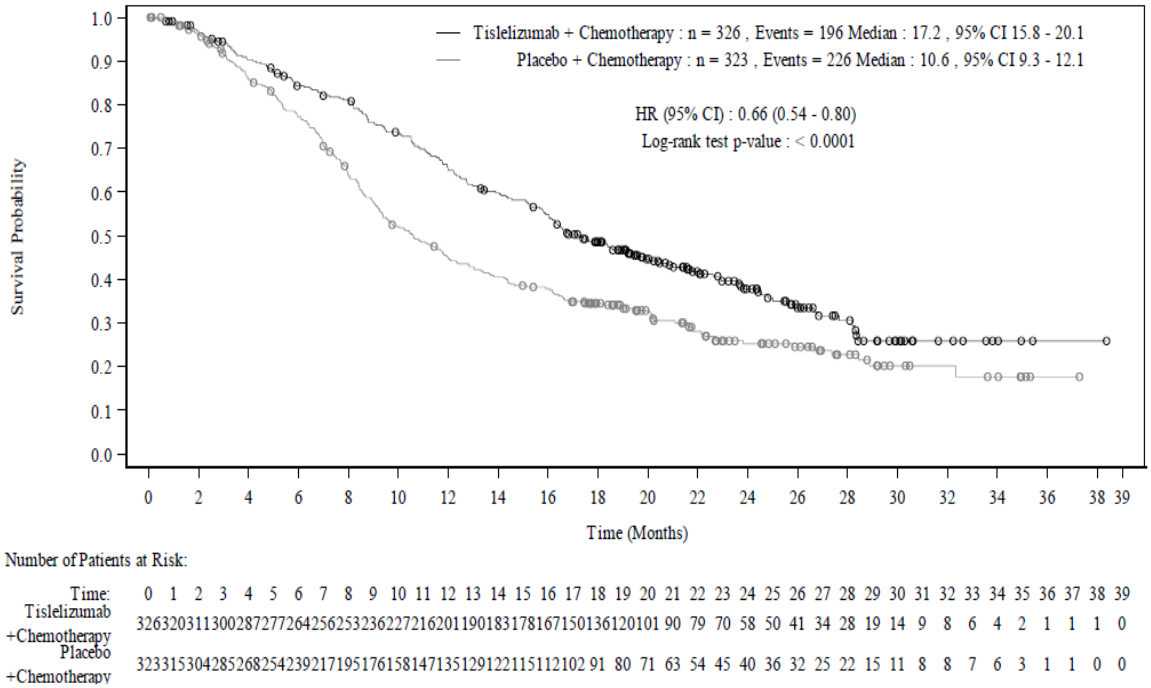
なお，治験責任医師が進行 と判定した後も治験薬投与を継続した被験者割合は，チスレリズマブ+ICC 群（13.8%）とプラセボ+ICC 群（15.2%）で同程度であった（3.2.1.4 項）。

Table 3-18 OS（306 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)
Number of patients		
Death, n (%)	196 (60.1)	226 (70.0)
Censored, n (%)	130 (39.9)	97 (30.0)
Ongoing without events	114 (35.0)	77 (23.8)
Lost to follow-up	2 (0.6)	3 (0.9)
Withdrawal by patient	14 (4.3)	17 (5.3)
One-sided stratified log-rank test p-value [a]	< 0.0001	
Stratified HR (95% CI) [b]	0.66 (0.54, 0.80)	
Unstratified HR (95% CI) [c]	0.68 (0.56, 0.82)	
OS, months (95% CI)		
Median	17.2 (15.8, 20.1)	10.6 (9.3, 12.1)
Q1	9.4 (8.2, 10.8)	6.4 (5.4, 7.1)
Q3	NR (27.7, NE)	25.8 (21.1, NE)
OS rate,% (95% CI)		
3 months	94.4 (91.3, 96.4)	91.5 (87.8, 94.1)
6 months	84.3 (79.8, 87.9)	77.3 (72.2, 81.5)
9 months	76.0 (70.9, 80.3)	57.7 (52.0, 63.0)
12 months	65.0 (59.4, 70.0)	44.9 (39.2, 50.3)
18 months	48.6 (42.9, 54.0)	34.5 (29.2, 39.8)
24 months	37.8 (31.9, 43.6)	25.3 (20.1, 30.7)
30 months	25.9 (19.3, 33.0)	20.2 (14.6, 26.4)
Follow-up time, months (95% CI)		
Median	23.9 (22.0, 25.5)	23.5 (22.3, 26.1)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.1.1
K-M：Kaplan-Meier，NE：推定不能，NR：到達せず，pbo：プラセボ，RoW：その他，tisle：チスレリズマブ
Percentages were based on N.
In absence of death on or before data cutoff, patients will be censored either at the date that the patient was last known to be alive or the date of data cutoff, whichever comes earlier.
Medians and other quartiles were estimated by K-M method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley. Overall survival rates (cumulative probability of OS) were estimated by K-M method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula. Median follow-up time was estimated by the reverse K-M method.
a) Primary OS analysis: One-sided p-value was estimated from log rank test stratified by pooled geographic region (Asia vs RoW) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT and ICC option (platinum + fluoropyrimidine vs platinum + paclitaxel) per IRT.
b) Primary OS estimand summary measure: Hazard ratio (tisle + chemo vs pbo + chemo) was based on Cox regression model including treatment as covariate, and pooled geographic region (Asia vs RoW) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT and ICC option (platinum + fluoropyrimidine vs platinum + paclitaxel) per IRT as strata.
c) Unstratified OS sensitivity analysis: Hazard ratio (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a covariate.

Figure 3-1 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.

感度分析，補助的解析，又は補足的解析の結果は主解析と同様であり，主解析の結果の頑健性が示された。

ベースライン時の PD-L1 発現状況の不均衡の影響を評価するため，PD-L1 発現状況を層別因子又は stratified Cox 回帰モデルの共変量として追加した事後的追加解析を行った。これらの結果も主解析の結果と同様であり，ベースライン時の PD-L1 発現状況の不均衡が主解析での治療効果の推定値にほとんど影響を及ぼさなかったことが示された。また，比例ハザード仮定を評価する補助的解析及び補足的解析の結果から，比例ハザード仮定の適切性が示された（Table 3-19）。

Table 3-19　　OS の主な感度分析，補助的解析，又は補足的解析の概要（306 試験）

感度分析，補助的解析，又は補足的解析	ICC 群に対するチスレリズマブ群の HR (95%CI) 又はその他結果
感度分析	
Unstratified Cox モデルを用いた感度分析	0.68 (0.56, 0.82) [a]
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	0.66 (0.54, 0.80) [b]
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	2-sided Wald Chi square p-value of 0.1668 [c]
補足的解析	
Fleming and Harrington weighted log-rank 検定（Max-Combo）を組み合わせた補足的解析	0.63 (0.50, 0.79) [d]
要約指標を RMST の群間差に変更した補足的解析	avg 4.08 mo improvement (95%CI: 2.01, 6.15) [e]
ベースラインの PD-L1 発現状況，年齢，性別，喫煙，ECOG PS，及び転移を共変量として含めた stratified Cox 回帰モデルによる補足的解析	0.67 (0.55, 0.81) [b]
事後的追加解析	
地域として日本以外のアジア／日本／その他を層別因子とした事後的追加感度分析	0.66 (0.54, 0.80) [b]
ベースラインの PD-L1 発現状況を層別因子に追加した事後的追加感度分析	0.68 (0.56, 0.83) [b]
ベースラインの PD-L1 発現状況が不明の被験者を除外した事後的追加解析	0.70 (0.57, 0.86) [b]
群とベースラインの PD-L1 発現状況を共変量とした事後的追加解析	0.67 (0.55, 0.81) [b]

Source：5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.1.1，Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.1.2.4，Table 14.2.1.3.2，Table 14.2.1.2.2.POST，306 試験 erratum-Table 14.2.1.3.3，Table 14.2.1.2.3.POST，Table 14.2.2.1.1.POST，5.3.5.3-5-1L SCE Appendix 1-Table 3-19

avg：平均，FH：Fleming and Harrington，mo：ヵ月，WLR：weighted log-rank

a) Unstratified HR (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on unstratified Cox regression model
b) Stratified HR (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy was based on stratified Cox regression model
c) Analysis was based on Cox regression model including treatment and an interaction term between treatment and log-transformed follow-up time as covariates, and pooled geographic region (Asia vs. Rest of World) per IRT, prior definitive therapy (Yes vs. No) per IRT and ICC option (platinum with fluoropyrimidine vs platinum with paclitaxel) per IRT as strata. A two-sided Wald Chi-square p-value of less than 0.1 for the interaction term may indicate potential violation of proportional hazard assumption.
d) A class of WLR tests with weights of FH (0, 0), FH (0, 1), FH (1, 0), and FH (1, 1) were selected for the Max-Combo test. Largest of the absolute value the test statistics with weight of FH (1, 0) was selected while multiplicity was considered using joint asymptotic distribution.
e) Restricted mean survival time test with the minimum of the largest observed time in each of the two treatment arms.

また，データベースロック後に 3 例の死亡データが更新された。うち 2 例（[redacted]，[redacted]）は，中間解析のデータベースロック前に死亡していたことが，データベースロック後の追跡調査に基づき治験責任医師より報告された。残る 1 例（[redacted]）は，中国規制当局の要請に基づき，中国本土の被験者の死亡日を Death certificate と確認した結果，原資料である医療記録及び eCRF の電子データシステム上の死亡日が修正された。当該 3 例の修正前（第 5 部に添付する中間解析の CSR に提示）及び修正後（米国承認審査用 D120 safety update のデータベースロック時のデータ）の死亡日を Table 3-20 に示す。なお，修正後のデータベースではこの他に生存中の 3 例の評価打切り日が更新された。

修正後のデータベースに対して，中間解析時と同じデータカットオフ日でデータカットしたデータにて解析した場合，ITT 集団での OS の stratified HR（95%CI）は 0.66（0.54，0.80），stratified log-rank 検定の片側 p 値は 0.0001 未満となり，修正前と同じであった。中央値（95%CI）［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，12.0 ヵ月）］は，チスレリズマブ+ICC 群は修正前と同じ，プラセボ+ICC 群は修正前［10.6 ヵ月（9.3 ヵ月，12.1 ヵ月）］と同様であった（5.3.5.1-2-306 試験 Impact Assessment Report-Table 14.2.1.1）。PD-L1 陽性集団での OS の stratified HR（95%CI）は 0.63（0.45，0.89），stratified log-rank 検定の片側 p 値は 0.0042 と，修正前［0.62（0.44，0.87），0.0029］と同様であり，中央値（95%CI）［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）］は修正前と同じであった（5.3.5.1-2-306 試験 Impact Assessment Report-Table 14.2.2.1）。さらに，PD-L1 スコア 10%未満又は不明の被験者での OS や ITT 集団での PFS でも修正前と同じ又は同様であった（5.3.5.1-2-306 試験 Impact Assessment Report-Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1）。また，ORR や DOR の解析結果には影響がないことを確認した。したがって，当該 3 例の死亡日の修正は，本試験の有効性の結果解釈に影響を及ぼさないと考える。

Table 3-20 死亡日の修正一覧（306 試験）

Patient ID /PD-L1 score	Randomization Date	Treatment Arm	Date of Last Dose of Study Treatment	Survival status (Last known alive date)/ Date of Death in IA CSR	Date of Death Newly reported (Death cause) /Updated
[redacted] /PD-L1 score <10%	20[redacted]	Placebo + Chemotherapy	Day 217*	Lost to follow-up (Day 218*)	Day 326* (Disease under study)
[redacted] /PD-L1 score ≥10%	20[redacted]	Tislelizumab + Chemotherapy	Day 255*	Alive (Day 1035*)	Day 763* (Disease under study)
[redacted] /PD-L1 score <10%	20[redacted]	Tislelizumab + Chemotherapy	Day 1*	Death/ Day 67*	Day 89*

Source：5.3.5.1-2-306 試験 Impact Assessment Report-Table 2-1

日本人

中間解析のデータカットオフまでに，ITT 集団の日本人（N=66）で発生した OS イベントは 33 件［チスレリズマブ+ICC 群 13 件（39.4%），プラセボ+ICC 群 20 件（60.6%）］であった。

日本人での OS は，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で臨床的に意味のある改善を示した。Cox 回帰モデルによる OS の unstratified HR（95%CI）は 0.49（0.24，0.99）であり，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で死亡リスクが 51%低下した。チスレリズマブ+ICC 群は中央値に到達せず（95%CI：17.6 ヵ月，NE），プラセボ+ICC 群の中央値（95%CI）は 15.1 ヵ月（8.0 ヵ月，NE）であった（Table 3-21）。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 群の方が良好な結果が維持された（Figure 3-2）。

Table 3-21 OS（306 試験，ITT 集団-日本人）

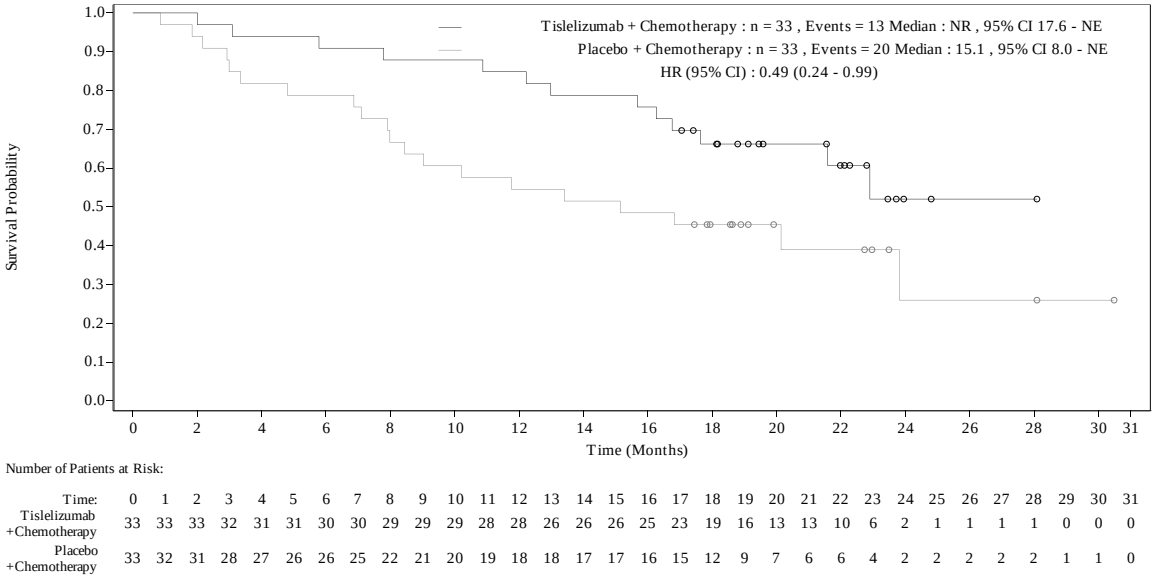
	Tislelizumab + ICC (N = 33)	Placebo + ICC (N = 33)
Number of Patients		
Death, n (%)	13 (39.4)	20 (60.6)
Censored, n (%)	20 (60.6)	13 (39.4)
Ongoing Without Events	20 (60.6)	13 (39.4)
Unstratified Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.49 (0.24, 0.99)	
Overall Survival, months (95% CI)		
Median	NR (17.6, NE)	15.1 (8.0, NE)
Q1	16.3 (5.8, 22.9)	7.1 (2.2, 9.0)
Q3	NR (NE, NE)	NR (20.1, NE)
Overall Survival Rate at,% (95% CI)		
3 Months	97.0 (80.4, 99.6)	84.8 (67.4, 93.4)
6 Months	90.9 (74.4, 97.0)	78.8 (60.6, 89.3)
9 Months	87.9 (70.9, 95.3)	63.6 (44.9, 77.5)

*新薬承認情報提供時にRandomization Dateからの日数に置き換え

	Tislelizumab + ICC (N = 33)	Placebo + ICC (N = 33)
12 Months	84.8 (67.4, 93.4)	54.5 (36.3, 69.6)
18 Months	66.2 (47.3, 79.7)	45.5 (28.2, 61.2)
24 Months	52.0 (28.5, 71.1)	26.0 (6.8, 50.9)
30 Months	NR (NE, NE)	26.0 (6.8, 50.9)
Follow-up Time (months)		
Median (95% CI)	22.0 (18.8, 23.5)	19.9 (17.9, 23.5)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.1.1.jpn
Percentages were based on N.
In absence of death on or before data cutoff, patients will be censored either at the date that the patient was last known to be alive or the date of data cutoff, whichever comes earlier.
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley. Overall survival rates (cumulative probability of OS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula. Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
a) Unstratified OS sensitivity analysis: Hazard ratio (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a covariate.

Figure 3-2 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.

3.2.1.2 副次評価項目

主要評価項目の帰無仮説が棄却されたため，事前規定に従って副次評価項目のうち治験責任医師判定による PFS，治験責任医師判定による ORR，PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS，HRQOL（嚥下障害，摂食，及び逆流の 3 症状）を，HRQOL 以外は片側有意水準 0.025 にて，HRQOL の 3 症状については両側有意水準 0.0167 にてこの順に逐次検定した（1.2.3.1 項）。この

結果，治験責任医師判定による PFS，治験責任医師判定による ORR，及び PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団での OS は，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で有意な改善がみられた。最後に検定した HRQOL は群間に有意差はみられなかった。これらを含む副次評価項目の結果を以下に示す。

3.2.1.2.1 治験責任医師判定による PFS

全体

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 値は 0.0001 未満であり（stratified log-rank 検定），事前規定した副次評価項目の逐次検定の片側有意水準 0.025 を下回った。

プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で PFS イベントリスクが 38%低下した。PFS の中央値（95%CI）はチスレリズマブ+ICC 群 7.3 ヵ月（6.9 ヵ月，8.3 ヵ月），プラセボ+ICC 群 5.6 ヵ月（4.9 ヵ月，6.0 ヵ月）であり，チスレリズマブ+ICC 群の方で 1.7 ヵ月延長した（Table 3-22）。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 群の方が良好な結果が維持された（Figure 3-3）。

Table 3-22 治験責任医師判定による PFS（306 試験，ITT 集団）

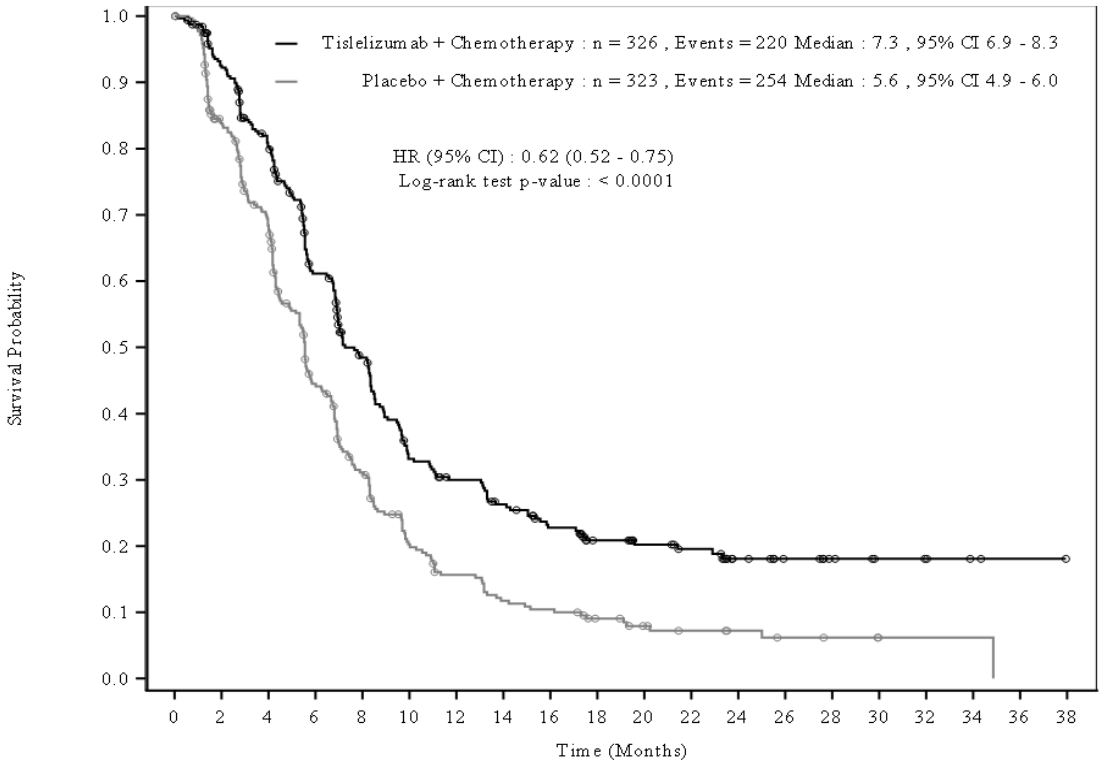
Progression-free survival	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)
Events, n (%)	220 (67.5)	254 (78.6)
PD	185 (56.7)	217 (67.2)
Death	35 (10.7)	37 (11.5)
Censored, n (%)	106 (32.5)	69 (21.4)
No post-Baseline and discontinued From study	8 (2.5)	9 (2.8)
New anticancer therapy	21 (6.4)	24 (7.4)
PD/death after > 1 missed assessment	12 (3.7)	11 (3.4)
No PD/death [a]	65 (19.9)	25 (7.7)
Ongoing without events	52 (16.0)	19 (5.9)
Withdrawal by subject	11 (3.4)	6 (1.9)
Lost to follow-up	2 (0.6)	0
One-sided stratified log-rank test p-value [b]	< 0.0001	
Stratified HR (95% CI) [c]	0.62 (0.52, 0.75)	
Unstratified HR (95% CI) [d]	0.61 (0.51, 0.74)	
Progression-free survival, months (95% CI)		
Median	7.3 (6.9, 8.3)	5.6 (4.9, 6.0)
Q1	4.7 (4.0, 5.5)	2.9 (2.7, 3.9)
Q3	15.0 (11.2, 21.4)	8.9 (8.2, 10.0)
Progression-free survival rate,% (95% CI)		
3 months	84.3 (79.7, 87.9)	73.6 (68.2, 78.2)
6 months	61.1 (55.3, 66.5)	44.5 (38.6, 50.2)

Progression-free survival	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)
9 months	39.5 (33.6, 45.2)	24.8 (19.8, 30.1)
12 months	30.0 (24.6, 35.6)	15.7 (11.5, 20.4)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.3.1

Percentages were based on N.
Medians and other quartiles were estimated by K-M method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley. Progression free rates (cumulative probabilities of PFS) were estimated by K-M method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
a) Patients ongoing without PD and with no Post-baseline assessments are counted in 'No PD/Death Ongoing Without Events' category.
b) One-sided p-value was estimated from log rank test stratified by pooled geographic region (Asia vs Rest of World) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT and ICC option (platinum + fluoropyrimidine vs platinum + paclitaxel) per IRT.
c) Stratified HR (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on Cox-regression model including treatment arm as a covariate and stratified by pooled geographic region (Asia vs RoW) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT and ICC option (platinum + fluoropyrimidine vs platinum + paclitaxel) per IRT.
d) Unstratified HR (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on unstratified Cox-regression model including treatment arm as a covariate.

Figure 3-3 治験責任医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団）



Number of Patients at Risk:

Time:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
Tislelizumab +Chemotherapy	326	283	236	168	125	84	73	62	50	38	32	27	18	12	8	5	4	2	1	0
Placebo +Chemotherapy	323	248	196	119	80	49	36	27	24	17	12	9	7	4	3	1	1	1	0	0

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Figure 14.2.4.1

One-sided p-value was estimated from log rank test stratified by pooled geographic region (Asia vs Rest of World) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT and ICC option (Investigator choice of chemotherapy [platinum with fluoropyrimidine vs platinum with paclitaxel]) per IRT.

Hazard ratio (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on Cox regression model including treatment as covariate, and pooled geographic region (Asia vs Rest of World) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT and ICC option (Investigator choice of chemotherapy [platinum with fluoropyrimidine vs platinum with paclitaxel]) per IRT as strata.

- **PFS の補助的解析**

評価打切りのデータ取扱いを替えた 2 つの補助的解析及び 1 つの事後的追加感度分析の結果は主解析と同様であり，主解析の結果の頑健性が示された（Table 3-23）。

Table 3-23 治験責任医師判定による PFS の補助的解析及び事後的追加感度分析の概要（306 試験，ITT 集団）

Analysis	Stratified HR (95% CI)
補助的解析	
新たな抗腫瘍療法の開始有無を問わず，PD 又は死亡日をイベント発生日とした補助的解析	0.63 (0.53, 0.75)
腫瘍評価の欠測の有無を問わず，PD 又は死亡日をイベント発生日とした補助的解析	0.62 (0.52, 0.74)
事後的追加解析	
IRT でなく eCRF の層別因子データを用いた感度分析	0.61 (0.51, 0.74)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.3.3.1，Table 14.2.3.3.2，Table 14.2.3.3.4.POST

Stratified HR (T+C vs P+C) was based on stratified Cox regression model

日本人

日本人での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臨床的に意味のある改善を示した。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，チスレリズマブ+ICC 群の方で PFS イベントリスクが 22%低下した。PFS の中央値（95%CI）はチスレリズマブ+ICC 群 6.8 ヵ月（4.4 ヵ月，8.4 ヵ月），プラセボ+ICC 群 4.5 ヵ月（4.1 ヵ月，6.7 ヵ月）であり，チスレリズマブ+ICC 群の方で 2.3 ヵ月延長した（Table 3-24）。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 群の方が良好な結果が 12 ヵ月以上維持された（Figure 3-4）。

Table 3-24 治験責任医師判定による PFS（306 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab + ICC (N = 33)	Placebo + ICC (N = 33)
Progression-Free Survival		
Events, n (%)	27 (81.8)	28 (84.8)
Progressive Disease	27 (81.8)	27 (81.8)
Death	0	1 (3.0)
Censored, n (%)	6 (18.2)	5 (15.2)

	Tislelizumab + ICC (N = 33)	Placebo + ICC (N = 33)
No Post-Baseline and Discontinued From Study	1 (3.0)	0
New Anti-Cancer Therapy	3 (9.1)	2 (6.1)
No PD/Death [a]	2 (6.1)	3 (9.1)
Ongoing Without Events	2 (6.1)	3 (9.1)
Unstratified Hazard Ratio (95% CI) [b]	0.78 (0.46, 1.33)	
Progression Free Survival, months (95% CI)		
Median	6.8 (4.4, 8.4)	4.5 (4.1, 6.7)
Q1	4.2 (1.5, 5.7)	3.7 (1.2, 4.3)
Q3	9.9 (7.0, 17.5)	7.9 (5.7, NE)
Progression Free Survival Rate at,% (95% CI)		
3 Months	78.1 (59.5, 88.9)	75.6 (57.1, 87.0)
6 Months	57.7 (38.5, 72.9)	36.5 (20.2, 53.0)
9 Months	25.9 (11.8, 42.7)	23.2 (10.3, 39.1)
12 Months	18.5 (6.9, 34.6)	13.3 (4.2, 27.6)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.3.1.jpn

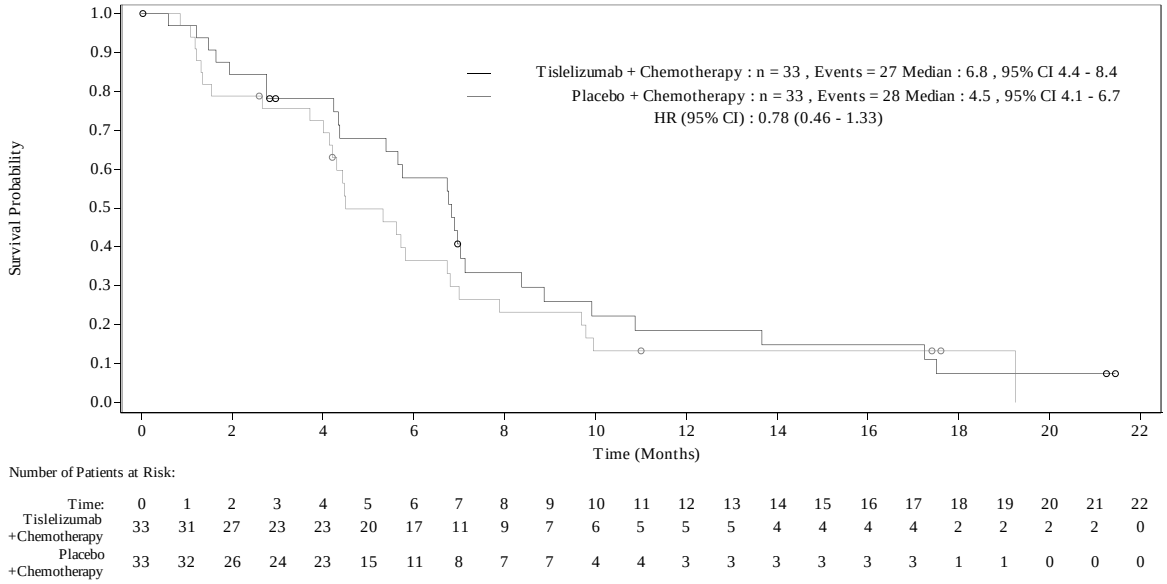
Percentages were based on N.

Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley. Progression free rates (cumulative probabilities of PFS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

a) Patients ongoing without PD and with no Post-baseline assessments are counted in 'No PD/Death Ongoing Without Events' category.

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

Figure 3-4 治験責任医師判定による PFS 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 14.2.4.1.jpn

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

3.2.1.2.2 治験責任医師判定による ORR

全体

治験責任医師判定による 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 群で 63.5%（58.0%，68.7%），プラセボ+ICC 群で 42.4%（37.0%，48.0%）であり，チスレリズマブ+ICC 群の方が高く，stratified ORR difference（95%CI）は 21.2%（13.7%，28.6%）であった。CMH 検定による両側 p 値は 0.0001 未満であり，one-sided chi-squared CMH 検定の p 値（両側 p 値の半数）は事前規定した逐次検定の片側有意水準 0.025 を下回り，stratified OR（95%CI）は 2.38（1.73，3.27）であった（Table 3-25）。

Table 3-25 治験責任医師判定による unconfirmed ORR（306 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)
ORR, n	207	137
ORR,% (95% CI) [a]	63.5 (58.0, 68.7)	42.4 (37.0, 48.0)
Odds ratio for ORR (95% CI) [b]	2.38 (1.73, 3.27)	
CMH test p-value [c]	< 0.0001	
ORR difference,% (95% CI) [b]	21.2 (13.7, 28.6)	
BOR, n (%)		
CR	15 (4.6)	8 (2.5)
PR	192 (58.9)	129 (39.9)
Stable disease [d]	83 (25.5)	122 (37.8)
PD	13 (4.0)	42 (13.0)
Could not be determined [e]	23 (7.1)	22 (6.8)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.4.1

Percentages were based on N. ORR is unconfirmed and defined as proportion of number of patients with a PR or CR per RECIST v1.1 (i.e., ORR = CR+PR).
a) Two-sided 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.
b) Objective response rate, objective response rate differences and odds ratios between arms were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method, stratified by pooled geographic region (Asia vs. Rest of World) per IRT, prior definitive therapy (Yes vs. No) per IRT and ICC option (Investigator choice of chemotherapy [platinum with fluoropyrimidine vs platinum with paclitaxel]) per IRT.
c) Two-sided CMH test was stratified by pooled geographic region (Asia vs. Rest of World) per IRT, prior definitive therapy (Yes vs. No) per IRT and ICC option (Investigator choice of chemotherapy (platinum with fluoropyrimidine vs platinum with paclitaxel)) per IRT.
d) Stable disease includes stable disease and non-CR/non-PD.
e) Best overall response of could not be determined included patients with no post-baseline response assessment (NA) or assessment as NE per RECIST v1.1.

また，以下の事後的追加解析の結果から ORR の主解析の頑健性が示された。

- IRT に代え eCRF の層別因子データを用いて主解析を繰り返したところ，stratified OR（95%CI）は 2.39（1.74，3.28）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.4.1.1.POST）。
- 治験責任医師判定による confirmed ORR（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 56.4%（50.9%，61.9%），プラセボ+ICC 群 36.2%（31.0%，41.7%）であり，チスレリズマブ+ICC 群の方が高く，stratified OR（95%CI）は 2.31（1.68，3.17），stratified ORR difference（95%CI）は 20.3%（12.8%，27.8%）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.4.5）

日本人

日本人での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 45.5%（28.1%，63.6%）であり，チスレリズマブ+ICC 群の方が高く，unstratified ORR difference（95%CI）は 18.2%（−5.4%，41.8%）であった。Unconfirmed CR はチスレリズマブ+ICC 群で 4 例（12.1%），プラセボ+ICC 群で 1 例（3.0%）にみられた（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.4.1.jpn）。

事後的に追加解析した治験責任医師判定による confirmed 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 36.4%（20.4%，54.9%）であり，チスレリズマブ+ICC 群の方が高かった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.4.5.jpn）。

3.2.1.2.3 治験責任医師判定による DOR

全体

治験責任医師判定による unconfirmed DOR はプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群の方が長かった。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）であった。推定 12 ヵ月奏効持続率（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 31.3%（24.6%，38.2%），プラセボ+ICC 群 18.7%（11.9%，26.7%）であった（Table 3-26，Figure 3-5）。

なお，事後的に追加解析した治験責任医師判定による confirmed DOR の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 7.4 ヵ月（6.9 ヵ月，8.5 ヵ月），プラセボ+ICC 群 6.6 ヵ月（5.6 ヵ月，8.3 ヵ月）であり，推定 12 ヵ月奏効持続率（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 34.3%（27.1%，41.7%），プラセボ+ICC 群 21.3%（13.6%，30.2%）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.5.6）。

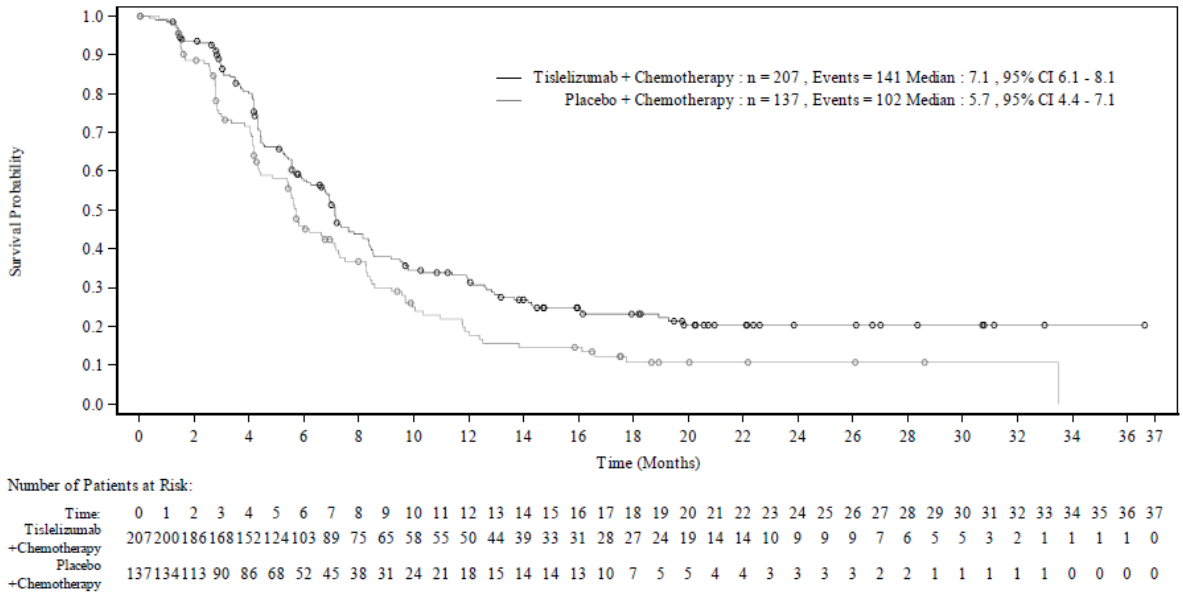
Table 3-26 治験責任医師判定による DOR（306 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)
Number of responders	207	137
DOR, n (%)		
Events	141 (68.1)	102 (74.5)
PD	128 (61.8)	97 (70.8)
Death	13 (6.3)	5 (3.6)

	Tislelizumab + ICC (N = 326)	Placebo + ICC (N = 323)
Censored	66 (31.9)	35 (25.5)
New anti-cancer therapy	14 (6.8)	15 (10.9)
PD/death after > 1 missed assessments	8 (3.9)	5 (3.6)
No PD/death [a]	44 (21.3)	15 (10.9)
Ongoing without events	40 (19.3)	13 (9.5)
Withdrawal by subject	4 (1.9)	2 (1.5)
DOR, months (95% CI)		
Median	7.1 (6.1, 8.1)	5.7 (4.4, 7.1)
Q1	4.2 (3.7, 4.4)	2.9 (2.8, 4.1)
Q3	14.4 (12.0, NE)	10.0 (8.3, 12.4)
DOR rate,% (95% CI)		
3 months	86.9 (81.4, 90.9)	74.0 (65.5, 80.8)
6 months	57.6 (50.2, 64.3)	46.0 (36.9, 54.6)
9 months	38.0 (30.9, 45.0)	30.0 (21.8, 38.6)
12 months	31.3 (24.6, 38.2)	18.7 (11.9, 26.7)
18 months	23.2 (17.0, 29.9)	10.7 (5.4, 18.0)
24 months	20.3 (14.3, 27.1)	10.7 (5.4, 18.0)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.5.1
Percentages were based on the number of Patients with unconfirmed CR/PR in relevant treatment arm.
Duration of response analysis included patients with unconfirmed objective response.
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley. Duration of response rates (cumulative probabilities of DOR) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
a) Patients ongoing without PD and with no Post-baseline assessments are counted in 'No PD/Death Ongoing Without Events' category.

Figure 3-5 治験責任医師判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団）



Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Figure 14.2.6.1
Duration of response analysis included patients with objective response.

日本人

日本人でも治験責任医師判定による unconfirmed DOR の中央値は，プラセボ+ICC 群［4.4 ヵ月（95%CI：2.4 ヵ月，8.4 ヵ月）］と比べてチスレリズマブ+ICC 群［5.3 ヵ月（95%CI：4.2 ヵ月，8.5 ヵ月）］が長く，データカットオフ時に奏効が持続中の被験者はチスレリズマブ+ICC 群で 2 例（9.5%），プラセボ+ICC 群で 1 例（6.7%）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.5.1.jpn，Figure 14.2.6.1.jpn）。

事後的に追加解析した治験責任医師判定による confirmed DOR の中央値は，プラセボ+ICC 群［5.4 ヵ月（2.8 ヵ月，8.6 ヵ月）］と比べてチスレリズマブ+ICC 群［5.3 ヵ月（4.2 ヵ月，8.5 ヵ月）］で 0.1 ヵ月のみ短かかった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.5.6.jpn）。

3.2.1.2.4 PD-L1 スコアが 10%以上の被験者での OS

全体

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者は，チスレリズマブ+ICC 群 116 例，プラセボ+ICC 群 107 例であった。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者での OS は，ITT 集団と同様，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改善を示した。

Stratified Cox 回帰モデルによるプラセボ+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），stratified log-rank 検定による片側 p 値は 0.0029 であり，事前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。

また，PD-L1 スコア 10%未満の被験者及び不明の被験者でも，OS はプラセボ+ICC 群に比べてチスレリズマブ+ICC 群で良好であった。

詳細は，PD-L1 発現状況別の部分集団の検討結果として 3.2.1.5.1 項に示す。

日本人

PD-L1 スコアが 10%以上の日本人は，チスレリズマブ+ICC 群 12 例，プラセボ+ICC 群 7 例であった。

PD-L1 スコア 10%以上の日本人での OS は，化学療法へのチスレリズマブの上乗せにより臨床的に意味のある改善を示した。OS 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 0.51（0.13，2.04）あった。チスレリズマブ+ICC 群では中央値に到達せず［95%CI：10.9 ヵ月，NE］，プラセボ+ICC 群での中央値（95%CI）は 16.8 ヵ月（0.9 ヵ月，NE）であった。

詳細は，日本人での PD-L1 発現状況別の部分集団の検討結果として 3.2.1.5.1 項（5）に示す。

3.2.1.2.5 HRQOL

全体

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であった。

サイクル 6 及び 8 の QLQ-C30 の GHS，機能尺度のうち身体機能，及び症状尺度のうち疲労，QLQ-OES18 の症状尺度（嚥下障害，摂食，逆流，疼痛），EQ-5D-5L のビジュアルアナログスケール（VAS）スコアのベースラインからの変化量及びこの最小二乗平均，並びに Table 1-4 に定義する臨床的に意味のある悪化までの期間の結果を要約する。

（1）調査状況

ベースラインからサイクル 6 及び 8 までの調査完了割合（各時点での投与継続中被験者のうち調査を完了した被験者の割合）は，いずれの調査票でも両群で 90%以上と高く，群間で同程度であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.6.1.1）。

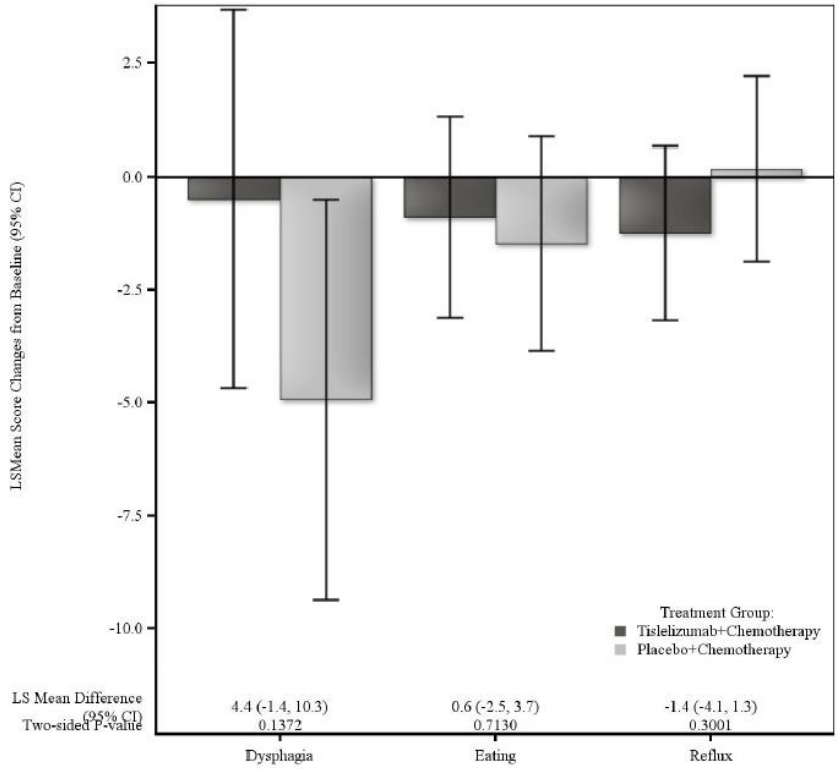
（2）サイクル 6 及び 8 のスコアのベースラインからの変化量

スコアのベースラインからの変化量は代表値（平均値や中央値）及びばらつき［SD］をともに考慮して解釈した。サイクル 6 及び 8 の GHS のベースラインからの変化量の平均値（SD）に大きな群間差はなかった。両サイクルで身体機能は悪化し，サイクル 6 でプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で悪化が小さかったが，サイクル 8 では両群で同程度の悪化であった。両サイクルで，疲労，並びに摂食，疼痛，嚥下障害，及び逆流の症状に大きな群間差はなかった。VAS スコアでは，サイクル 6 及び 8 の健康状態の悪化は，プラセボ+ICC 群に比べてチスレリズマブ+ICC 群で小さいことが示された（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.6.2.1，Table 14.2.6.3.1，Table 14.2.6.4.1）。

（3）サイクル 6 及び 8 のスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均

サイクル 6 での事前規定した PRO 評価項目（嚥下障害，摂食，逆流）の逐次検定では，両側有意水準 0.0167 で群間に有意差は認められなかった。疾患特異的な症状の PRO 評価項目では，ベースラインからサイクル 6 及び 8 までに群間で臨床的に意味のある差はみられず（Figure 3-6，5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.6.2.2，Table 14.2.6.3.2，Table 14.2.6.3.2.1），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示された。

Figure 3-6　サイクル 6 の EORTC QLQ-OES18 スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（306 試験，ITT 集団）



Source: 5.3.5.1-2-306 試験- Figure 14.2.8.6

Based on a mixed effect model analysis for measuring clinically meaningful changes, post baseline with QLQ OES18 scores until cycle 18 as the response variable, and treatment by study visit interaction, baseline mean score, and randomization stratification factors as covariates.

（4）臨床的に意味のある悪化までの期間

HRQOL の臨床的に意味のある悪化までの期間の stratified HR から，悪化リスクは群間で同程度であることが示された（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.7.1，Table 14.2.7.2，Figure 14.2.8.1～Figure 14.2.8.4）。

日本人

日本人での HRQOL は，化学療法へのチスレリズマブの上乗せにより悪化する傾向はみられなかった。被験者数が少なく（サイクル 6 及び 8：チスレリズマブ+ICC 群 24 例及び 20 例，プラセボ+ICC 群 23 例及び 14 例），解釈には注意を要するものの，サイクル 6 及び 8 の QLQ-C30 の GHS，機能尺度のうち身体機能，及び症状尺度のうち疲労，QLQ-OES18 の症状尺度（嚥下障害，摂食，逆流，疼痛），EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化量に群間で明らかな差は認められなかった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.6.2.1.jpn，Table 14.2.6.3.1.jpn，Table 14.2.6.4.1.jpn）。

3.2.1.3 探索的評価項目

3.2.1.3.1 治験責任医師判定による DCR

治験責任医師判定による unconfirmed DCR は，プラセボ+ICC 群［80.2%（95%CI：75.4%，84.4%）］と比べてチスレリズマブ+ICC 群［89.0%（95%CI：85.0%，92.1%）］で高かった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.5.4）。

事後的に追加解析した治験責任医師判定による confirmed DCR も同様に，プラセボ+ICC 群［80.2%（95%CI：75.4%，84.4%）］と比べてチスレリズマブ+ICC 群［88.3%（95%CI：84.4%，91.6%）］で高かった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.5.7）。

3.2.1.3.2 BIRC 判定による抗腫瘍効果

BIRC と治験責任医師の PFS イベント又は評価打切り（死亡，PD，又は評価打切り）の判定一致率は 76.6%（チスレリズマブ+ICC 群 75.8%，プラセボ+ICC 群 77.4%，以下同順），BOR の判定一致率は 66.6%（67.5%，65.6%）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.3.4.1，Table 14.2.4.4.2）。

BIRC 判定による PFS，ORR，DOR，及び DCR は以下のとおりであり，いずれも治験責任医師判定と同様にプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で良好であった。

- PFS の stratified Cox 回帰モデルによる stratified HR（95%CI）は 0.60（0.49，0.74）であり，中央値（95%CI）はチスレリズマブ+ICC 群 8.4 ヵ月（7.0 ヵ月，9.7 ヵ月），プラセボ+ICC 群 5.7 ヵ月（5.5 ヵ月，6.8 ヵ月）とチスレリズマブ+ICC 群の方が 2.7 ヵ月延長した（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.3.2，Figure 14.2.4.3）。
- ORR（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群で 67.8%（62.4%，72.8%），プラセボ+ICC 群で 48.9%（43.3%，54.5%）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.4.2）。
- DOR の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 9.0 ヵ月（7.3 ヵ月，11.8 ヵ月），プラセボ+ICC 群 5.6 ヵ月（5.0 ヵ月，6.2 ヵ月）であり，チスレリズマブ+ICC 群の方が長かった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.5.2）。
- DCR（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群 87.7%（83.7%，91.1%），プラセボ+ICC 群 79.9%（75.1%，84.1%）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.5.5）。

3.2.1.3.3 PFS2

PFS2 は，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で長かった。データカットオフまでに PFS2 イベントがみられた被験者数はチスレリズマブ+ICC 群 201 例（61.7%），プラセボ+ICC 群 232 例（71.8%）であり，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（0.51，0.75）であった。Kaplan-Meier 法で推定した PFS2 の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群で 13.7 ヵ月（12.3 ヵ月，15.8 ヵ月），プラセボ+ICC 群で 9.1 ヵ月（8.4 ヵ月，10.0 ヵ月）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.3.5，Figure 14.2.4.4）。

3.2.1.4 その他の解析

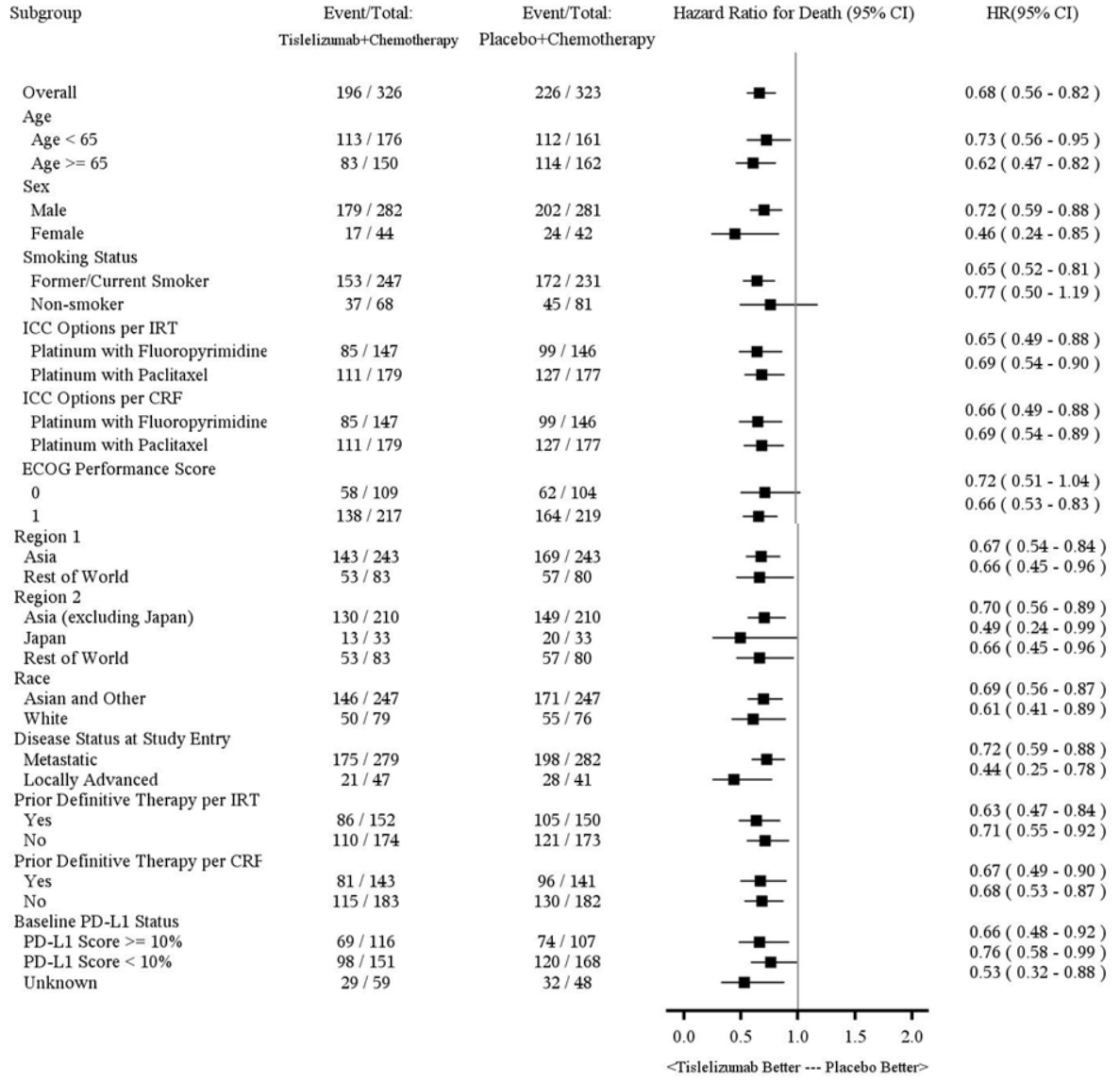
本試験の治験実施計画書では治験責任医師が進行 と判定した後も，臨床ベネフィットを評価し，治験治療に忍容である場合，被験者は治験治療を継続することを可能とした。治験責任医師が進行 と判定した後も治験薬投与を継続した被験者の割合は，チスレリズマブ+ICC 群（45 例，13.8%）とプラセボ+ICC 群（49 例，15.2%）で同程度であった。これらの被験者を対象とした探索的事後解析の結果，チスレリズマブ+ICC 群の方が OS の中央値は延長（チスレリズマブ+ICC 群 19.2 ヵ月，プラセボ+ICC 群 14.5 ヵ月，以下同順）及び unconfirmed ORR は上昇（73.3%，61.2%）し，全体の結果と一致していた（5.3.5.3-5-1L SCE Appendix 1-Table 3-20）。

3.2.1.5 部分集団の検討

1.2.3.1.4 項に記載した OS の部分集団解析の結果，ベースラインの PD-L1 発現状況及び ICC の選択を含むいずれの部分集団でも HR は 1 未満であり，これらの因子によらず，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群の OS 改善が示唆された。また，多くの部分集団では，95%CI の上限が 1 未満であり，頑健で臨床的に意味のあるチスレリズマブ+ICC のベネフィットを支持する結果であった（Figure 3-7）。

治験治療の有効性の結果に影響する可能性がある特に重要な因子として，PD-L1 発現状況及び ICC の選択に関しては，OS 以外の評価項目も含めて検討した。これらの結果を 3.2.1.5.1 項及び 3.2.1.5.2 項に要約する。

Figure 3-7　　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.

3.2.1.5.1　PD-L1 発現状況

（1）被験者の内訳及び特性

ベースラインの PD-L1 発現状況は，PD-L1 スコア 10%以上が 223 例（34.4%），10%未満が 319 例（49.2%），及び不明が 107 例（16.5%）であり，群間で概ね均衡していた（Table 3-7）。

主な人口統計学的特性は，3 つの部分集団間で概ね類似していた。また，各部分集団の群間では，PD-L1 スコア 10%以上で性別及び人種（男性の割合：チスレリズマブ+ICC 群 81.0%，プラセボ+ICC 群 89.7%，以下同順。アジア人の割合：74.1%，84.1%）にわずかに不均衡がみられた以外

は，概ね類似していた（5.3.5.1-2-306 試験 erratum-Table 14.1.2.2）。疾患特性や抗腫瘍療法歴は，3 つの部分集団間及び各部分集団の群間で概ね類似していた（5.3.5.1-2-306 試験 erratum-Table 14.1.3.2，Table 14.1.5.2）。

各部分集団の最小追跡期間（最後の被験者のランダム化からデータカットオフまでの期間）は，PD-L1 スコア 10%以上で 15.8 ヵ月，10%未満で 15.4 ヵ月，不明で 15.2 ヵ月であった（5.3.5.1-2-306 試験 erratum-Table 14.1.1.2.2）。

（2）OS

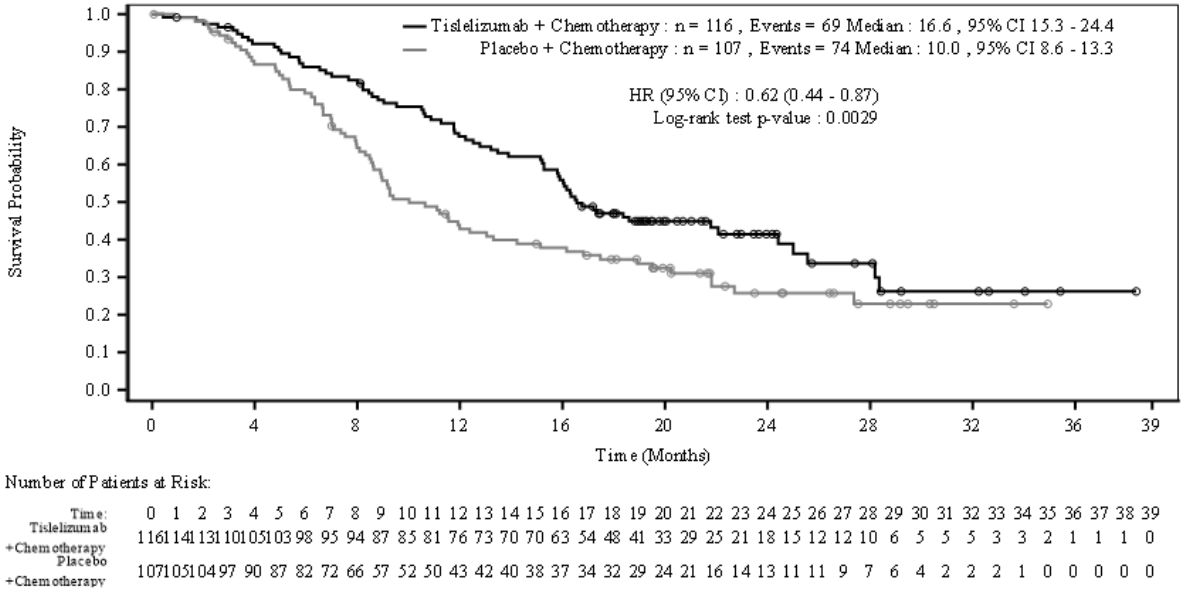
PD-L1 発現状況によらず，ICC へのチスレリズマブの上乗せによる OS に対するベネフィットがみられた。3.2.1.2.4 項に記載のとおり，PD-L1 スコア 10%以上の被験者での OS は，プラセボ+ICC 群に比べてチスレリズマブ+ICC 群で有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。また，PD-L1 スコア 10%未満の被験者及び不明の被験者でも，OS はプラセボ+ICC 群に比べてチスレリズマブ+ICC 群で良好であった（Figure 3-7，Table 3-27，Figure 3-8）。

Table 3-27　　ベースラインの PD-L1 発現状況別の OS（306 試験，ITT 集団）

	PD-L1 スコア 10%以上		PD-L1 スコア 10%未満		Unknown	
	Tislelizumab + ICC N = 116	Placebo + ICC N = 107	Tislelizumab + ICC N = 151	Placebo + ICC N = 168	Tislelizumab + ICC N = 59	Placebo + ICC N = 48
Number of Patients, n (%)						
Death	69 (59.5)	74 (69.2)	98 (64.9)	120 (71.4)	29 (49.2)	32 (66.7)
Censored	47 (40.5)	33 (30.8)	53 (35.1)	48 (28.6)	30 (50.8)	16 (33.3)
Ongoing	44 (37.9)	26 (24.3)	49 (32.5)	42 (25.0)	21 (35.6)	9 (18.8)
Lost to follow-up	1 (0.9)	0	0	3 (1.8)	1 (1.7)	0
Withdrawal by patient	2 (1.7)	7 (6.5)	4 (2.6)	3 (1.8)	8 (13.6)	7 (14.6)
1-sided stratified log-rank test p-value [a]	0.0029					
Stratified HR (95% CI) [b]	0.62 (0.44, 0.87)		0.77 (0.59, 1.01)		0.54 (0.32, 0.91)	
Unstratified HR (95% CI) [c]	0.66 (0.48, 0.92)		0.76 (0.58, 0.99)		0.53 (0.32, 0.88)	
OS, months (95% CI)						
Median	16.6 (15.3, 24.4)	10.0 (8.6, 13.3)	15.8 (12.3, 19.6)	10.4 (9.0, 13.6)	23.7 (16.6, 28.4)	11.7 (7.4, 21.7)
Q1	10.5 (7.7, 12.2)	6.7 (5.1, 7.9)	8.2 (5.8, 10.2)	6.4 (5.2, 7.7)	12.7 (9.4, 17.6)	5.2 (3.0, 8.4)
Q3	NR (25.6, NE)	27.4 (18.9, NE)	28.3 (23.7, NE)	23.8 (20.0, NE)	NR (27.7, NE)	25.8 (14.7, NE)
OS rate at,% (95% CI)						
3 months	96.5 (91.0, 98.7)	93.4 (86.6, 96.8)	92.6 (87.1, 95.9)	90.4 (84.9, 94.0)	94.8 (84.6, 98.3)	90.9 (77.6, 96.5)
6 months	86.0 (78.2, 91.2)	78.9 (69.8, 85.6)	80.5 (73.2, 86.0)	77.7 (70.6, 83.3)	91.1 (80.0, 96.2)	71.6 (55.3, 82.8)
9 months	77.2 (68.3, 83.8)	55.6 (45.5, 64.6)	69.7 (61.6, 76.4)	58.1 (50.2, 65.2)	91.1 (80.0, 96.2)	61.7 (45.2, 74.5)
12 months	67.4 (58.0, 75.2)	42.9 (33.2, 52.2)	59.5 (51.2, 66.9)	45.7 (37.9, 53.1)	75.1 (60.9, 84.7)	46.9 (31.2, 61.1)
18 months	46.9 (37.5, 55.8)	34.8 (25.7, 44.0)	45.8 (37.6, 53.6)	33.7 (26.5, 41.0)	60.4 (45.4, 72.4)	37.0 (22.6, 51.5)
24 months	41.5 (31.7, 50.9)	25.7 (16.9, 35.4)	31.9 (23.7, 40.4)	24.2 (17.3, 31.8)	48.3 (33.4, 61.8)	27.8 (14.7, 42.5)
30 months	26.2 (14.7, 39.3)	22.9 (13.9, 33.3)	24.3 (15.7, 33.9)	21.6 (14.0, 30.2)	28.4 (12.1, 47.1)	NR (NE, NE)
Follow-up, months (95% CI)						
Median	21.6 (19.9, 24.2)	23.5 (20.2, 26.6)	24.0 (21.7, 25.8)	23.3 (19.7, 26.1)	26.3 (21.7, 27.4)	28.1 (20.2, 28.8)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験 erratum-Table 14.2.2.1
Percentages were based on N.
In absence of death on or before data cutoff, patients were censored either at the date that the patient was last known to be alive or the date of data cutoff, whichever came earlier.
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley. Overall Survival rates (cumulative probability of OS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula. Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
PD-L1 status is determined using VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Unknown refers to the patients without sample collection, not evaluable at baseline or scored with unqualified sample.
a) One-sided p-value was estimated from log-rank test stratified by pooled geographic region (Asia vs RoW) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT, and ICC option (platinum + fluoropyrimidine vs platinum + paclitaxel) per IRT.
b) HR (tisle + chemo vs pbo + chemo) was based on a Cox-regression model including treatment as a covariate, and pooled geographic region (Asia vs RoW) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT, and ICC option (platinum + fluoropyrimidine vs platinum + paclitaxel) per IRT as strata.
c) Hazard ratio (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on unstratified Cox regression model only including treatment as covariate.

Figure 3-8　ベースラインの PD-L1 が陽性の患者での OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団）



Source: 5.3.5.1-2-306 試験 erratum- Figure 14.2.1.2.1

One-sided p-value was estimated from log rank test stratified by pooled geographic region (Asia vs Rest of World) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT and ICC option (Investigator choice of chemotherapy [platinum with fluoropyrimidine vs platinum with paclitaxel]) per IRT.

Hazard ratio (Tislelizumab+Chemotherapy vs. Placebo+Chemotherapy) was based on Cox regression model including treatment as covariate, and pooled geographic region (Asia vs Rest of World) per IRT, prior definitive therapy (yes vs no) per IRT and ICC option (Investigator choice of chemotherapy [platinum with fluoropyrimidine vs platinum with paclitaxel]) per IRT as strata.

PD-L1 status is determined using VENTANA PD-L1 (SP263) Assay. Unknown refers to the patients without sample collection, not evaluable at baseline or scored with unqualified sample.

（3）PFS

治験責任医師判定による PFS の unstratified HR（95%CI）は，PD-L1 スコア 10%以上で 0.50（0.37，0.69），10%未満で 0.68（0.52，0.88），不明で 0.76（0.48，1.20）といずれも 1 未満であり，PD-L1 発現状況によらず，プラセボ+ICC 群と比べたチスレリズマブ+ICC 群での PFS 延長が示された（5.3.5.1-2-306 試験 erratum-Table 14.2.3.3.3）。

（4）ORR

治験責任医師判定による unconfirmed ORR は，いずれの部分集団でもプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で高く，OR（95%CI）は，PD-L1 スコア 10%以上で 4.08（2.32，7.18），10%未満で 1.61（1.03，2.50），不明で 2.66（1.21，5.84）であった（5.3.5.1-2-306 試験 erratum-Table 14.2.4.3）。

（5）日本人での PD-L1 発現状況

日本人の被験者数は限られるため解釈には注意を要するものの，日本人でも PD-L1 発現状況によらず，化学療法へのチスレリズマブの上乗せによるベネフィットが期待できることが示唆された。

ベースラインの PD-L1 発現状況は，PD-L1 スコア 10%以上が 19 例（チスレリズマブ+ICC 群 12 例，プラセボ+ICC 群 7 例，以下同順），10%未満が 38 例（17 例，21 例），及び不明が 9 例（4 例，5 例）であった。

PD-L1 スコアが不明の被験者は 10 例以下と少なく解釈困難であったが，OS の unstratified HR（95%CI）は，PD-L1 スコア 10%以上で 0.51（0.13，2.04），10%未満で 0.34（0.13，0.90）といずれも点推定値が 1 未満であり，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で良好な傾向であった（Table 3-28）。PFS の unstratified HR や ORR でも同様に，PD-L1 スコア 10%以上及び 10%未満ともに，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で良好な傾向であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.3.3.3.jpn，Table 14.2.4.3.jpn）。

Table 3-28　ベースラインの PD-L1 発現状況別の OS（306 試験，ITT 集団-日本人）

	PD-L1 スコア 10%以上		PD-L1 スコア 10%未満		Unknown	
	Tislelizumab + ICC (N = 12)	Placebo + ICC (N = 7)	Tislelizumab + ICC (N = 17)	Placebo + ICC (N = 21)	Tislelizumab + ICC (N = 4)	Placebo + ICC (N = 5)
Number of Patients, n (%)						
Death	4 (33.3)	4 (57.1)	6 (35.3)	14 (66.7)	3 (75.0)	2 (40.0)
Censored	8 (66.7)	3 (42.9)	11 (64.7)	7 (33.3)	1 (25.0)	3 (60.0)
Ongoing Without Events	8 (66.7)	3 (42.9)	11 (64.7)	7 (33.3)	1 (25.0)	3 (60.0)
Unstratified HR (95% CI) [a]	0.51 (0.13, 2.04)		0.34 (0.13, 0.90)		2.13 (0.35, 12.88)	
OS, months (95% CI)						
Median	NR (10.9, NE)	16.8 (0.9, NE)	NR (15.7, NE)	11.8 (7.1, NE)	19.6 (3.1, NE)	NR (6.9, NE)
Q1	14.5 (2.0, NE)	4.8 (0.9, 16.8)	16.3 (5.8, NE)	7.1 (1.8, 8.4)	10.4 (3.1, NE)	10.2 (6.9, NE)
Q3	NR (NE, NE)	NR (15.1, NE)	NR (22.9, NE)	23.8 (13.4, NE)	21.6 (3.1, NE)	NR (6.9, NE)
OS rate at,% (95% CI)						
3 months	91.7 (53.9, 98.8)	85.7 (33.4, 97.9)	100.0 (100.0, 100.0)	81.0 (56.9, 92.4)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
6 months	91.7 (53.9, 98.8)	71.4 (25.8, 92.0)	94.1 (65.0, 99.1)	76.2 (51.9, 89.3)	75.0 (12.8, 96.1)	100.0 (100.0, 100.0)
9 months	91.7 (53.9, 98.8)	71.4 (25.8, 92.0)	88.2 (60.6, 96.9)	57.1 (33.8, 74.9)	75.0 (12.8, 96.1)	80.0 (20.4, 96.9)
12 months	83.3 (48.2, 95.6)	71.4 (25.8, 92.0)	88.2 (60.6, 96.9)	47.6 (25.7, 66.7)	75.0 (12.8, 96.1)	60.0 (12.6, 88.2)
18 months	66.7 (33.7, 86.0)	42.9 (9.8, 73.4)	70.6 (43.1, 86.6)	42.9 (21.9, 62.3)	50.0 (5.8, 84.5)	60.0 (12.6, 88.2)
24 months	66.7 (33.7, 86.0)	42.9 (9.8, 73.4)	52.9 (17.4, 79.4)	0.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	60.0 (12.6, 88.2)
30 months	NR (NE, NE)	42.9 (9.8, 73.4)	NR (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	NR (NE, NE)
Follow-up, months (95% CI)						
Median	22.5 (17.4, 24.0)	23.5 (19.9, NE)	21.8 (17.4, 23.7)	18.9 (17.4, 23.0)	NR (18.1, NE)	22.7 (17.8, NE)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.2.2.1.jpn

Percentages were based on N.

In absence of death on or before data cutoff, patients will be censored either at the date that the patient was last known to be alive or the date of data cutoff, whichever comes earlier.

Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley. Overall Survival rates (cumulative probability of OS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula. Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.

PD-L1 positive is defined as PD-L1 score ≥ 10%, PD-L1 negative is defined as PD-L1 score < 10%, using VENTANA PD-L1 (SP263) Cdx Assay. Unknown refers to the patients without sample collection or not evaluable at baseline.

a) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a factor.

3.2.1.5.2 ICC の選択

（1）被験者の内訳

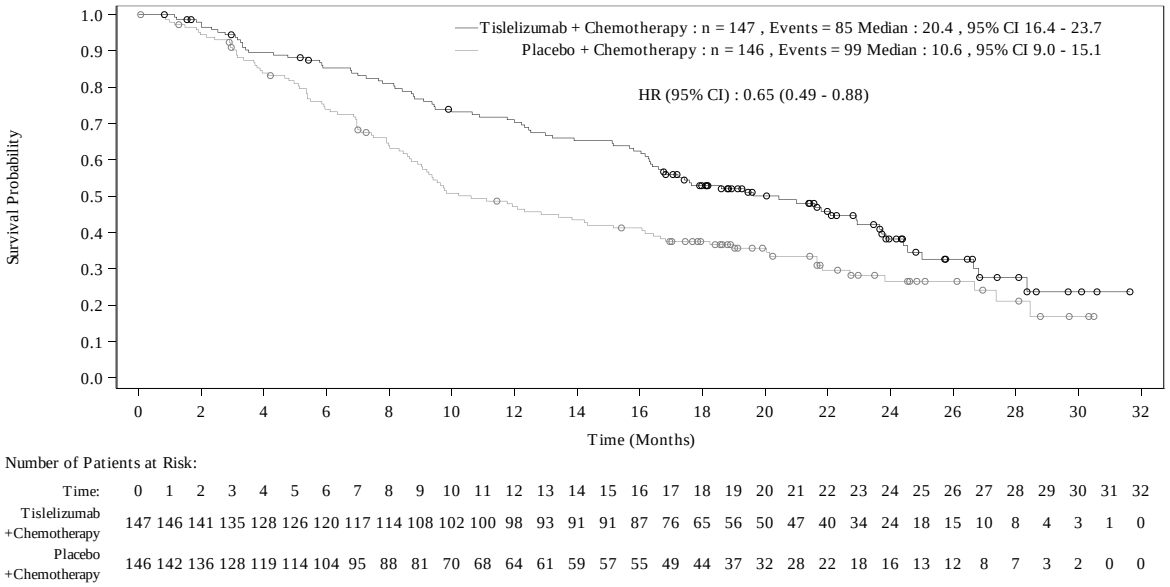
IRT データ及び eCRF データともに，ICC の選択は，白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤がチスレリズマブ+ICC 群 147 例及びプラセボ+ICC 群 146 例，白金製剤及びパクリタキセルがそれぞれの群で 179 例及び 177 例であった。

（2）OS

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のいずれでも，OS の unstratified HR は 1 未満であり，95%CI の上限も 1 未満であった（Figure 3-7，Figure 3-9）。ICC の選択別の OS の Kaplan-Meier 曲線を下図に示す。

Figure 3-9　　ICC の選択別の OS の Kaplan-Meier 曲線（306 試験，ITT 集団）

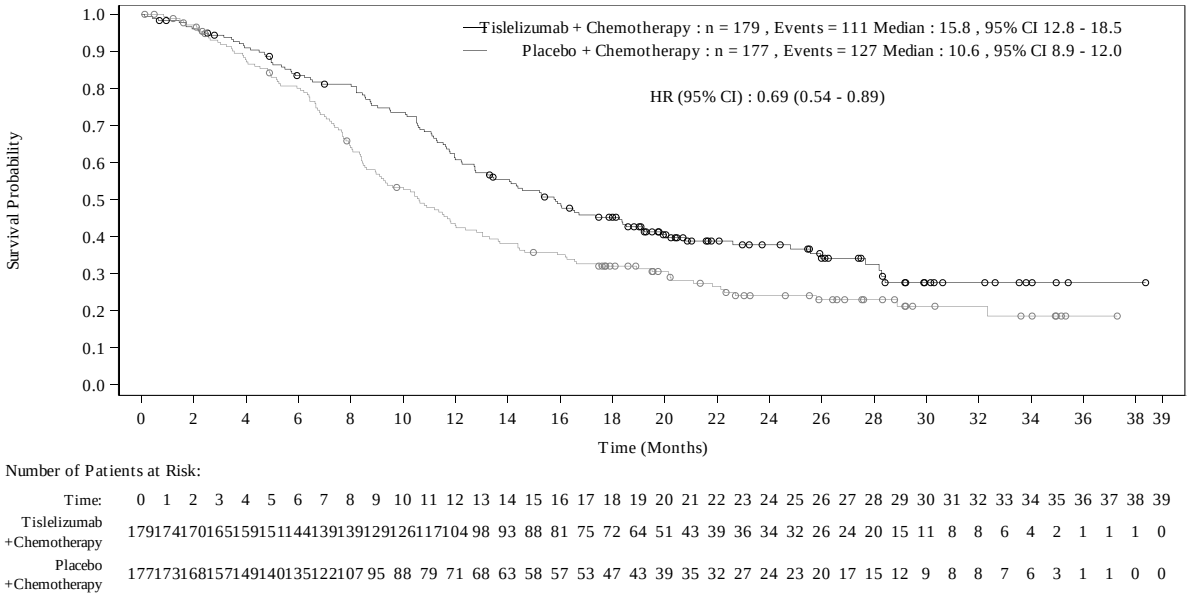
- 白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤



Number of Patients at Risk:

Time:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Tislelizumab +Chemotherapy	147	146	141	135	128	126	120	117	114	108	102	100	98	93	91	91	87	76	65	56	50	47	40	34	24	18	15	10	8	4	3	1	0
Placebo +Chemotherapy	146	142	136	128	119	114	104	95	88	81	70	68	64	61	59	57	55	49	44	37	32	28	22	18	16	13	12	8	7	3	2	0	0

- 白金製剤及びパクリタキセル



Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Figure 14.2.2.2.1

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

（3）PFS

治験責任医師判定による PFS の unstratified HR（95%CI）は，白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤で 0.66（0.51，0.86），白金製剤及びパクリタキセルで 0.57（0.45，0.74）であり，いずれも 1 未満であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.3.3.5.POST）。

さらに白金製剤の薬剤別を加えた 4 つの部分集団別（シスプラチン+フルオロピリミジン系薬剤／オキサリプラチン+フルオロピリミジン系薬剤／シスプラチン+パクリタキセル／オキサリプラチン+パクリタキセル）の事後的追加解析でも，unstratified HR は 0.50～0.71 の範囲であり，一貫した結果であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.3.3.6.POST）。

（4）ORR

治験責任医師判定による unconfirmed ORR は，いずれの部分集団でもプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で高く，unstratified OR（95%CI）は，白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤で 2.41（1.50，3.85），白金製剤及びパクリタキセルで 2.33（1.52，3.56）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.4.3.5.POST）。

さらに白金製剤の薬剤別を加えた 4 つの部分集団別の事後的追加解析でも，いずれの部分集団でも unconfirmed ORR はプラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で高く，一貫した結果であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.2.4.3.6.POST）。

3.2.2 全身療法歴のある患者対象の比較対照試験：302 試験

302 試験の最終解析での有効性の主要評価項目，主要な副次評価項目の全体及び日本人の結果を 3.2.2.1 項，3.2.2.2 項に示す。また，その他の副次評価項目及び探索的評価項目の ITT 集団の全体及び日本人結果を 3.2.2.3 項に，PD-L1 集団の結果を含む部分集団での検討を 3.2.2.4 項に示す。

3.2.2.1 主要評価項目：ITT 集団での OS

最終解析のデータカットオフまでに ITT 集団（N=512）で発生した OS イベントは，410 件［チスレリズマブ群 197 件（77.0%），ICC 群 213 件（83.2%）］であった。

全体

OS は，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。ベースラインの ECOG PS 及び ICC で層別した，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）であった（片側 p=0.0001，stratified log-rank 検定）。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）であった（Table 3-29）。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 3-10）。

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）を受けた被験者割合は，チスレリズマブ群 57.4%，ICC 群 59.0%であった。後治療として全身療法を受けた被験者割合はチスレリズマブ群 50.4%，ICC 群 51.6%であり，このうち免疫療法を受けた被験者割合はそれぞれの群で 4.3%，21.5%であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.8.1）。

後治療として免疫療法を受けた被験者割合はチスレリズマブ群と比べて ICC 群で高かったが，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で死亡リスクが 30%低下し，OS の中央値が 2.3 ヵ月延長した。

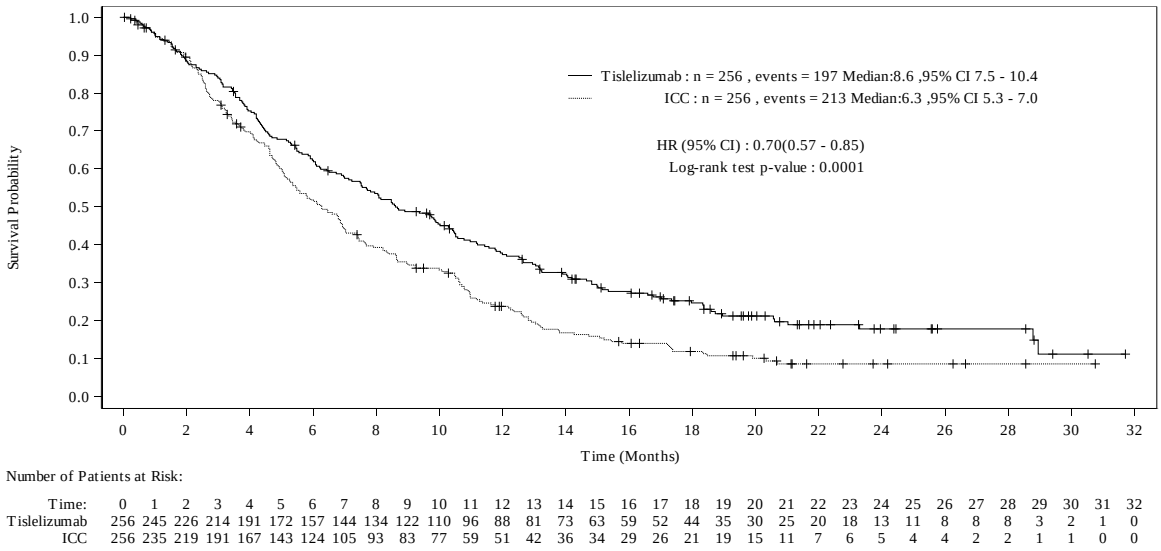
Table 3-29 OS（302 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)
Number of Patients		
Death, n (%)	197 (77.0)	213 (83.2)
Censored, n (%)	59 (23.0)	43 (16.8)
Ongoing Without Event	54 (21.1)	27 (10.5)
Lost to Follow-up	0	2 (0.8)
Withdrew Consent	5 (2.0)	14 (5.5)
One-Sided Stratified Log-Rank Test P-value [a]	0.0001	
Stratified Hazard Ratio (95% CI) [b]	0.70 (0.57, 0.85)	
Unstratified Hazard Ratio (95% CI) [c]	0.69 (0.57, 0.84)	
Overall Survival, months (95% CI)		
Median	8.6 (7.5, 10.4)	6.3 (5.3, 7.0)
1st Quartile	4.0 (3.5, 4.6)	3.3 (2.6, 4.0)
3rd Quartile	18.0 (14.7, 21.0)	11.4 (10.6, 12.9)
Overall Survival Rate at,% (95% CI)		

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)
3 Months	84.0 (78.8, 87.9)	78.0 (72.3, 82.7)
6 Months	62.3 (56.0, 67.9)	51.8 (45.3, 57.9)
9 Months	48.7 (42.4, 54.7)	35.0 (29.0, 41.1)
12 Months	37.4 (31.4, 43.4)	23.7 (18.5, 29.3)
Follow-up Time (months)		
Median (95% CI)	20.8 (19.5, 22.4)	21.1 (19.3, 22.8)

Source：5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.1.1
Percentages were based on N.
In absence of death on or before data cut-off, patients will be censored either at the date that the patient was last known to be alive or the date of data cut-off, whichever comes earlier.
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
Overall Survival rates (cumulative probability of OS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
a) One-sided p-value was estimated from log rank test stratified by ECOG performance status and ICC option.
b) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on Cox regression model including treatment as covariate, and baseline ECOG status and ICC options as strata.
c) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a factor.

Figure 3-10　　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.

感度分析又は補助的解析の結果は主解析と同様であったことから，主解析の結果の頑健性が示された。

ベースラインの PD-L1 発現状況の不均衡の影響を評価するため，PD-L1 発現状況を層別因子又は stratified Cox 回帰モデルの共変量として追加した事後的追加解析を行った。これらの結果も主

解析の結果と同様であり，ベースライン時の PD-L1 発現状況の不均衡が主解析での治療効果の推定値にほとんど影響を及ぼさなかったことが示された（Table 3-30）。

Table 3-30 OS の主な感度分析又は補助的解析（302 試験）

感度分析又は補助的解析	ICC 群に対するチスレリズマブ群の HR (95%CI)
感度分析	
PPS 集団での層別解析	0.68 (0.56, 0.83)
Unstratified 解析	0.69 (0.57, 0.84)
eCRF に記録された ECOG PS 及び ICC の選択に基づく層別解析	0.69 (0.57, 0.84)
ITT 集団からランダム化後に治験薬を投与されなかった被験者を除外した感度分析	0.69 (0.57, 0.84)
事後的追加解析	
地域（日本以外のアジア／日本／欧州及び北米）を層に加えた層別解析（感度分析）	0.70 (0.58, 0.86)
PD-L1 発現状況（PD-L1 スコア 10%以上／10%未満／不明）を stratified Cox 回帰モデルの共変量に加えた解析	0.71 (0.59, 0.87)
PD-L1 発現状況（PD-L1 スコア 10%以上／10%未満／不明）を層に加えた層別解析（感度分析）	0.70 (0.57, 0.86)
PD-L1 発現状況が不明の被験者を除外した感度分析	0.69 (0.54, 0.87)

Source：5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.1.2，Table 14.2.1.1，Table 14.2.1.6，Table 14.2.1.5，Table 14.2.1.9.POST，302 試験 erratum-Table 14.2.2.3.1.POST，Table 14.2.1.11.POST，Table 14.2.2.1.1.POST

また，データベースロック後に中国規制当局の要請に基づき，中国本土の被験者の死亡日を Death certificate と確認したところ，5 例で差異が認められ，原資料である医療記録及び eCRF の電子データシステム上の死亡日が修正された。当該 5 例の修正前（第 5 部に添付する最終解析の CSR に提示）及び修正後（試験終了時のデータベースロック時のデータ）の死亡日を下表に示す。

修正後の 5 例の死亡日データを用いた場合，最終解析時の ITT 集団での OS の stratified HR（95%CI）は 0.69（0.57，0.85）と修正前［0.70（0.57，0.85）］と同様であり，片側 p 値（0.0001）及び中央値（95%CI）［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）］は修正前と同じであった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.1.1.update）。PD-L1 陽性集団での OS の stratified HR（95%CI）は 0.49（0.32，0.74）と修正前［0.49（0.33，0.74）］と同様であり，片側 p 値（0.0003）及び中央値（95%CI）［チスレリズマブ群 10.0 ヵ月（8.5 ヵ月，15.1 ヵ月），ICC 群 5.1 ヵ月（3.8 ヵ月，8.2 ヵ月）］は修正前と同じであった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.2.1.update）。また，PFS については，5 例とも死亡前に PD 又は評価打ち切りとなっていたことから，解析結果に影響がないことを確認した。したがって，当該 5 例の死亡日の修正は，本試験の有効性の結果解釈に影響を及ぼさないと考える。

Table 3-31 死亡日の修正一覧（302 試験）

Patient ID	Randomization Date*	Treatment Arm	Date of Last Dose of Study Treatment	Date of Death in CSR[a]	Updated Date of Death[b]
[redacted]	20[redacted]	Tislelizumab	Day 631*	Day 875*	Day 866*
[redacted]	20[redacted]	Tislelizumab	Day 70*	Day 106*	Day 107*
[redacted]	20[redacted]	Chemotherapy	Day 22*	Day 139*	Day 140*
[redacted]	20[redacted]	Chemotherapy	Day 33*	Day 149*	Day 148*
[redacted]	20[redacted]	Chemotherapy	Untreated	Day 233*	Day 204*

Source：5.3.5.1-1-302 試験-Listing 16.1.7, Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.5.2, Listing 16.2.7.3，5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Listing 16.2.6.1.update

*All randomized patients were included in the ITT analysis set for efficacy analyses. Only those patients treated with at least 1 dose of study treatment were included into safety analysis set.

a. Death date included in Primary analysis CSR
b. The updated dates are per the death certificates

日本人

最終解析のデータカットオフまでに ITT 集団の日本人（N=50）で発生した OS イベントは 39 件［チスレリズマブ群 19 件（76.0%），ICC 群 20 件（80.0%）］であった。

日本人での OS は，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で臨床的に意味のある改善を示した。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，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）であった（Table 3-32）。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 3-11）。

Table 3-32 OS（302 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab (N = 25)	ICC (N = 25)
Number of Patients		
Death, n (%)	19 (76.0)	20 (80.0)
Censored, n (%)	6 (24.0)	5 (20.0)
Ongoing Without Event	5 (20.0)	2 (8.0)
Withdrew Consent	1 (4.0)	3 (12.0)
Unstratified Hazard Ratio (95% CI) [a]	0.59 (0.31, 1.12)	
Overall Survival, months (95% CI)		
Median	9.8 (7.5, 17.3)	7.6 (4.1, 10.5)
1st Quartile	4.9 (2.7, 8.7)	3.7 (0.8, 6.1)
3rd Quartile	18.3 (12.5, NE)	10.6 (7.6, NE)
Overall Survival Rate at,% (95% CI)		
3 Months	92.0 (71.6, 97.9)	82.6 (60.1, 93.1)
6 Months	72.0 (50.1, 85.5)	59.7 (36.7, 76.6)
9 Months	55.1 (33.6, 72.1)	41.3 (21.1, 60.5)
12 Months	46.6 (26.3, 64.6)	18.4 (5.7, 36.6)
Follow-up Time (months)		
Median (95% CI)	20.8 (19.5, NE)	20.3 (19.4, NE)

Source：5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.1.1.jpn

Percentages were based on N.

In absence of death on or before data cut-off, patients will be censored either at the date that the patient was last known to be alive or the date of data cut-off, whichever comes earlier.

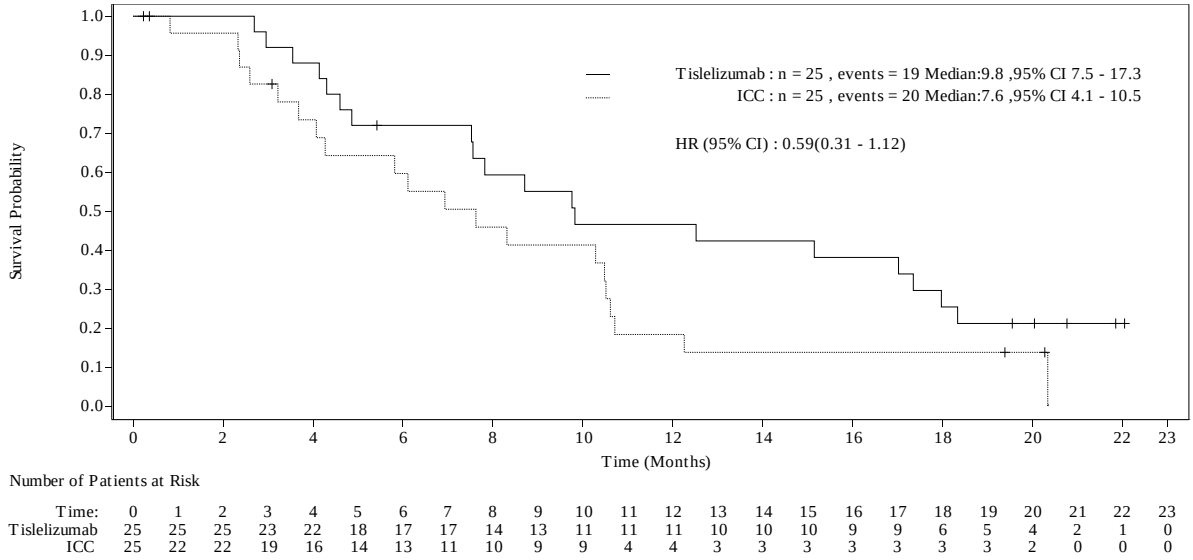
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.

Overall Survival rates (cumulative probability of OS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.

a) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a factor.

Figure 3-11　　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.

3.2.2.2　主要な副次評価項目：PD-L1 陽性集団での OS

全体

主要評価項目である ITT 集団の OS に有意差がみられたことから，主要な副次評価項目である PD-L1 陽性集団の OS を検定した。

PD-L1 陽性集団とした PD-L1 スコアが 10%以上の被験者での OS は，ITT 集団と同様，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

PD-L1 スコアが 10%以上の被験者は，チスレリズマブ群 80 例，ICC 群 62 例であった。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）。OS の中央値（95%CI）はチスレリズマブ群 10.0 ヵ月（8.5 ヵ

月，15.1 ヵ月），ICC 群 5.1 ヵ月（3.8 ヵ月，8.2 ヵ月）であり，チスレリズマブ群の方が 4.9 ヵ月延長した（5.3.5.1-1-302 試験 erratum-Table 14.2.2.1）。

また，PD-L1 スコアが 10%未満及び不明の被験者でも，OS は ICC 群に比べてチスレリズマブ群で良好であった。

詳細は，PD-L1 発現状況別の部分集団の検討結果として 3.2.2.4.1 項に示す。

日本人

PD-L1 スコア 10%以上の日本人での OS は，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で臨床的に意味のある改善を示した。

PD-L1 陽性集団とした PD-L1 スコアが 10%以上の日本人は，チスレリズマブ群 10 例及び ICC 群 6 例であった。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）であり，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）と ICC 群と比べてチスレリズマブ群で長かった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.2.1.jpn）。

詳細は，日本人での PD-L1 発現状況別の部分集団の検討結果として 3.2.2.4.1 項（5）に示す。

3.2.2.3 その他の副次評価項目及び探索的評価項目

3.2.2.3.1 PFS

全体

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，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で PFS イベントリスクが 17%低下した（Table 3-33）。PFS の中央値は ICC 群（2.1 ヵ月，95%CI：1.5 ヵ月，2.7 ヵ月）と比べてチスレリズマブ群（1.6 ヵ月，95%CI：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，以降の追跡調査期間を通じて乖離が維持された（Figure 3-12）。

また，評価打切りのデータ取扱いを替えた 2 つの補助的解析の結果は主解析と同様であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.3.3，Table 14.2.3.4）。

Table 3-33 PFS（302 試験，ITT 集団）

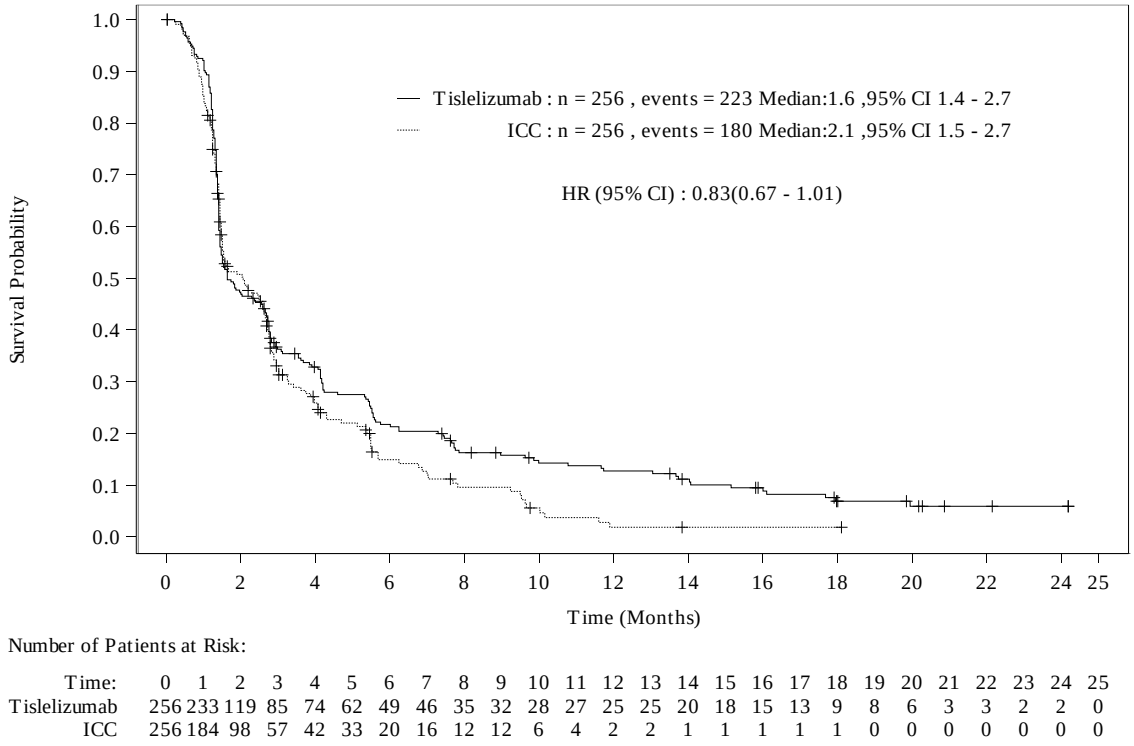
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)
Progression-Free Survival		
Events, n (%)	223 (87.1)	180 (70.3)
Progressive Disease	191 (74.6)	145 (56.6)
Death	32 (12.5)	35 (13.7)
Censored, n (%)	33 (12.9)	76 (29.7)
No Post-Baseline	3 (1.2)	38 (14.8)

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)
New Anti-Cancer Therapy	12 (4.7)	30 (11.7)
Missed >= 2 Assessments	4 (1.6)	4 (1.6)
No PD/Death [a]	14 (5.5)	4 (1.6)
Withdrew Consent	1 (0.4)	1 (0.4)
Ongoing Without Event	13 (5.1)	3 (1.2)
One-Sided Stratified Log-Rank Test P-value [b]	0.0292	
Stratified Hazard Ratio (95% CI) [c]	0.83 (0.67, 1.01)	
Unstratified Hazard Ratio (95% CI) [d]	0.83 (0.68, 1.01)	
Progression Free Survival, months (95% CI)		
Median	1.6 (1.4, 2.7)	2.1 (1.5, 2.7)
1st Quartile	1.3 (1.2, 1.4)	1.2 (1.2, 1.4)
3rd Quartile	5.5 (4.1, 7.4)	4.1 (3.0, 5.5)
Progression Free Survival Rate at,% (95% CI)		
3 Months	36.3 (30.3, 42.2)	33.1 (26.6, 39.7)
6 Months	21.7 (16.7, 27.2)	14.9 (9.9, 20.9)
9 Months	15.8 (11.4, 20.8)	9.6 (5.5, 15.0)
12 Months	12.7 (8.8, 17.5)	1.9 (0.4, 5.8)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.3.1
Percentages were based on N.
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
Progression free survival rates (cumulative probability of PFS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

a) Patients ongoing without PD and with no Post-baseline assessments are counted in 'No PD/Death Ongoing Without Event' category.
b) One-sided p-value was estimated from log rank test stratified by ECOG performance status and ICC option, for descriptive purpose only.
c) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on Cox regression model including treatment arm as a factor and stratified by ICC and ECOG performance status.
d) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a factor.

Figure 3-12 PFS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団）



Source: 5.3.5.1-1-302 試験- Figure 14.2.4.1
Hazard ratio was based on Cox regression model including treatment as covariate stratified by ECOG status and ICC option

日本人

ITT 集団の日本人での 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）であり，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で PD 又は死亡リスクが 50%低下した（Table 3-34）。PFS の中央値は ICC 群（1.7 ヵ月，95%CI：1.4 ヵ月，2.8 ヵ月）と比べてチスレリズマブ群（3.6 ヵ月，95%CI：2.0 ヵ月，7.4 ヵ月）で長く，各群の Kaplan-Meier 曲線は約 1 ヵ月後にチスレリズマブ群の方が良好となり，以降の追跡調査期間を通じて乖離が維持された（Figure 3-13）。

Table 3-34 PFS（302 試験，ITT 集団-日本人）

	Tislelizumab (N = 25)	ICC (N = 25)
Progression-Free Survival		
Events, n (%)	21 (84.0)	21 (84.0)
Progressive Disease	19 (76.0)	20 (80.0)
Death	2 (8.0)	1 (4.0)
Censored, n (%)	4 (16.0)	4 (16.0)
No Post-Baseline	0	2 (8.0)

	Tislelizumab (N = 25)	ICC (N = 25)
New Anti-Cancer Therapy	1 (4.0)	1 (4.0)
Missed >= 2 Assessments	0	1 (4.0)
No PD/Death [a]	3 (12.0)	0
Ongoing Without Event	3 (12.0)	0
Unstratified Hazard Ratio (95% CI) [b]	0.50 (0.27, 0.95)	
Progression Free Survival, months (95% CI)		
Median	3.6 (2.0, 7.4)	1.7 (1.4, 2.8)
1st Quartile	1.6 (0.5, 2.7)	1.3 (0.8, 1.6)
3rd Quartile	7.9 (4.1, NE)	2.9 (2.6, 7.0)
Progression Free Survival Rate at,% (95% CI)		
3 Months	56.0 (34.8, 72.7)	19.9 (6.5, 38.5)
6 Months	32.0 (15.2, 50.2)	13.3 (2.7, 32.2)
9 Months	24.0 (9.8, 41.7)	6.6 (0.5, 24.9)
12 Months	20.0 (7.3, 37.2)	0.0 (NE, NE)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.3.1.jpn

Percentages were based on N.

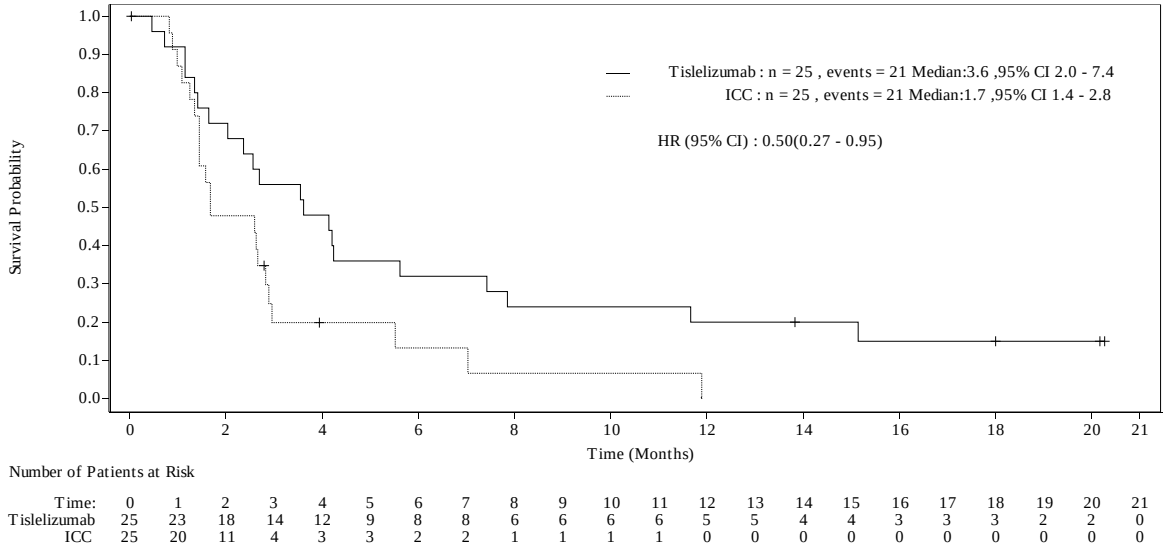
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.

Progression free survival rates (cumulative probability of PFS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

a) Patients ongoing without PD and with no Post-baseline assessments are counted in 'No PD/Death Ongoing Without Event' category.

b) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a factor.

Figure 3-13 PFS 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 14.2.4.1.jpn

Hazard ratio was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a factor.

3.2.2.3.2 ORR 及び DCR

全体

治験責任医師判定による unconfirmed BOR が CR の被験者数は，チスレリズマブ群 5 例（2.0%），ICC 群 1 例（0.4%）であった。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 群と比べてチスレリズマブ群が 2 倍以上高かった。Unconfirmed DCR（95%CI）は，チスレリズマブ群 46.9%（40.6%，53.2%），ICC 群 41.8%（35.7%，48.1%）であり，チスレリズマブ群の方が高かった（Table 3-35）。

事後的に感度分析として実施した，confirmed BOR での CR の被験者数は unconfirmed の結果と同じであり（チスレリズマブ群 5 例，ICC 群 1 例），confirmed ORR（95%CI）はチスレリズマブ群 15.2%（11.1%，20.2%），ICC 群 6.6%（3.9%，10.4%）であり，unconfirmed の結果と同様に ICC 群と比べてチスレリズマブ群が 2 倍以上高かった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.4.3.POST）。

Table 3-35 ORR 及び DCR（302 試験，ITT 集団）

Response Category	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)
Objective Response Rate (ORR), n	52	25
% (95% CI) [a]	20.3 (15.6, 25.8)	9.8 (6.4, 14.1)
Odds Ratio for ORR, (95% CI) [b]	2.39 (1.42, 4.01)	
CMH Test p-value [c]	0.0008	
ORR Difference,% (95% CI) [b]	10.6 (4.5, 16.7)	
Best Overall Response (BOR), n (%)		
Complete Response (CR)	5 (2.0)	1 (0.4)
Partial Response (PR)	47 (18.4)	24 (9.4)
Stable Disease (SD)	68 (26.6)	82 (32.0)
Progressive Disease (PD)	116 (45.3)	86 (33.6)
Could Not be Determined [d]	20 (7.8)	63 (24.6)
Disease Control Rate (DCR), n	120	107
% (95% CI) [a]	46.9 (40.6, 53.2)	41.8 (35.7, 48.1)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.4.1
Percentages were based on N.
ORR is unconfirmed and defined as proportion of number of patients with a PR or CR per RECIST 1.1 (i.e. ORR = CR+PR); DCR is defined as proportion of number of patients with a PR or CR or a SD per RECIST 1.1 (i.e. DCR = CR+PR+SD).
a) Two-sided 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.
b) Objective response rate, objective response rate differences and odds ratios between arms were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel Chi-square test, stratified by ECOG performance status and ICC option.
c) CMH test is stratified by ECOG status and ICC option. P-value for descriptive purpose only.
d) Patients with no post-baseline response assessment (Not Assessable) or assessment as Not Evaluable (NE) per RECIST 1.1.

日本人

治験責任医師判定による unconfirmed BOR が CR の被験者数は，各群 1 例（4.0%）であった。Unconfirmed ORR（95%CI）は，チスレリズマブ群 32.0%（14.9%，53.5%），ICC 群 20.0%（6.8%, 40.7%）であり，ICC 群と比べてチスレリズマブ群が高かった。Unconfirmed DCR（95%CI）は，

チスレリズマブ群 72.0%（50.6%，87.9%），ICC 群 44.0%（24.4%，65.1%）であり，チスレリズマブ群の方が高かった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.4.1.jpn）。

3.2.2.3.3 DOR

全体

治験責任医師判定による unconfirmed BOR で奏効（CR 又は PR）がみられた被験者数は，チスレリズマブ群 52 例，ICC 群 25 例であった。これらの被験者での unconfirmed 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）であった（Table 3-36）。

Table 3-36 DOR（302 試験，ITT 集団）

	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)
Number of Responders	52	25
Duration of Response		
Events, n (%)	35 (67.3)	20 (80.0)
Progressive Disease	28 (53.8)	19 (76.0)
Death	7 (13.5)	1 (4.0)
Censored, n (%)	17 (32.7)	5 (20.0)
New Anti-Cancer Therapy	3 (5.8)	4 (16.0)
Missed >= 2 Assessments	3 (5.8)	1 (4.0)
No PD/Death	11 (21.2)	0
Withdrew Consent	1 (1.9)	0
Ongoing Without Event	10 (19.2)	0
Duration of Response (months)		
Median (95% CI)	7.1 (4.1, 11.3)	4.0 (2.1, 8.2)
1st Quartile (95% CI)	2.9 (1.5, 4.9)	1.7 (1.1, 2.8)
3rd Quartile (95% CI)	14.4 (11.3, NE)	8.2 (4.0, 10.2)
Duration of Response Rate at,% (95% CI)		
3 Months (95% CI)	75.0 (60.2, 85.0)	51.5 (29.5, 69.6)
6 Months (95% CI)	56.0 (40.8, 68.7)	36.0 (16.7, 55.8)
9 Months (95% CI)	44.5 (29.9, 58.1)	12.0 (2.1, 31.2)
12 Months (95% CI)	35.1 (21.6, 48.9)	0.0 (NE, NE)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.5.1
Percentages were based on the number of Patients with CR/PR in relevant treatment arm.
Duration of response analysis included patients with objective response.
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
Duration of response rates (cumulative probability of DOR) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.

日本人

治験責任医師判定による unconfirmed BOR で奏効（CR 又は PR）がみられた被験者数は，チスレリズマブ群 8 例，ICC 群 5 例であった。これらの被験者での unconfirmed DOR の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ群 8.8 ヵ月（2.9 ヵ月，NE），ICC 群 2.6 ヵ月（1.1 ヵ月，NE）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.5.1.jpn）。

3.2.2.3.4 HRQOL

HRQOL は EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-OES18，及び EQ-5D-5L を用いて評価した。

全体

HRQOL の解析結果から，ICC と比べてチスレリズマブで HRQOL は概して悪化しないことが示された。

サイクル 6 の QLQ-C30 の GHS，機能尺度のうち身体機能，及び症状尺度のうち疲労，QLQ-OES18 の全体及び症状尺度（嚥下障害，摂食，逆流，疼痛），EQ-5D-5L の VAS スコアのベースラインからの変化量，並びに Table 1-4 に記載した定義に基づく臨床的に意味のある悪化までの期間の結果を以下に要約する。

（1）調査状況

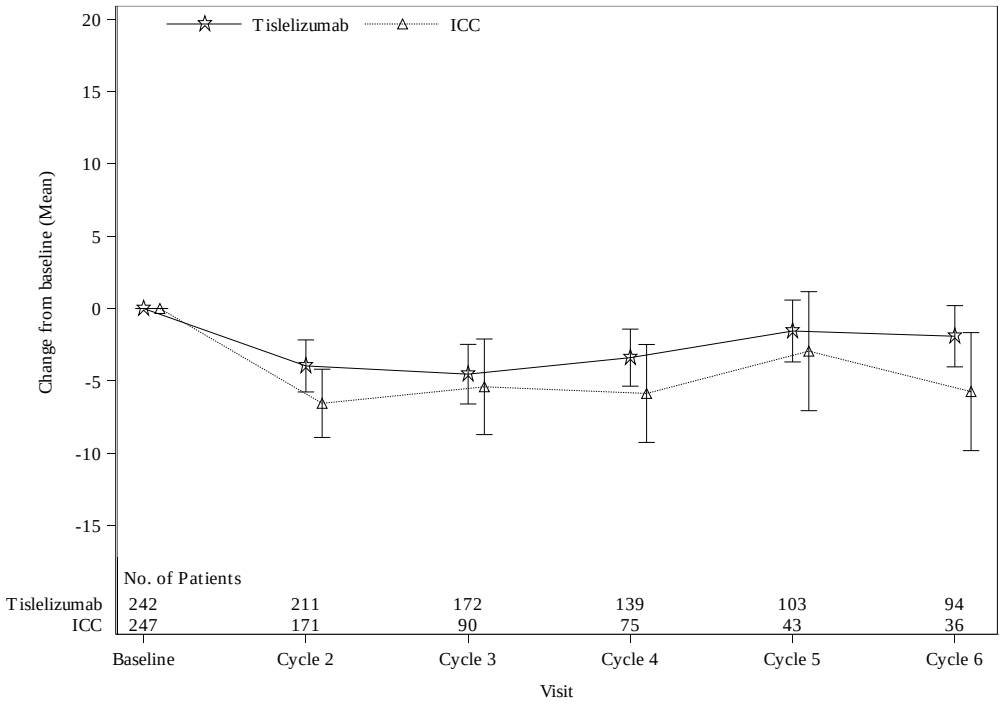
ベースラインからサイクル 6 までの調査完了割合（各時点での投与継続中被験者のうち調査を完了した被験者の割合）は，いずれの調査票でも 90%以上であり，群間で同程度であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.6.1.1）。

（2）サイクル 6 の HRQOL スコアのベースラインからの変化量

1）EORTC QLQ-C30

- GHS の変化量の平均値（SD）は，チスレリズマブ群で 1.9（16.45），ICC 群で−6.3（14.82）であり，チスレリズマブ群ではベースラインから改善したが，ICC 群では悪化した（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.6.2.1）。
- 身体機能の変化量の平均値（SD）はチスレリズマブ群で−1.9（10.33），ICC 群で−5.7（12.05）であり，いずれの群でも悪化したが，悪化は ICC 群と比べてチスレリズマブ群で数値的に小さかった（Figure 3-14，5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.6.2.1）。

Figure 3-14 EORTC QLQ-C30 身体機能のスコア推移（302 試験，ITT 集団）

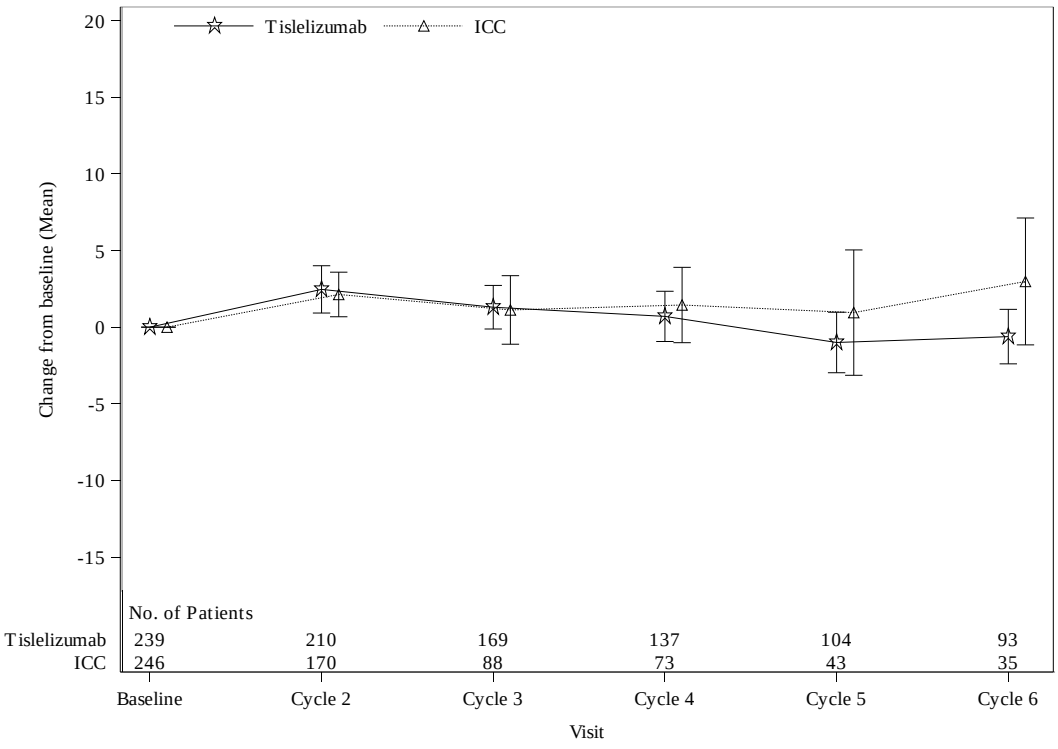


Source: 5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Figure 16
Datapoints represent means and 95% CI.
Increases in scores for physical functioning are improvements for C30.

2）EORTC QLQ-OES18

- 全体スコアの変化量の平均値（SD）は，チスレリズマブ群で−0.6（8.63），ICC 群で 3.0（12.05）であり，数値的にわずかであるが ICC 群では悪化を示したのに対し，チスレリズマブ群では改善を示した（Figure 3-15，5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.6.3.1）。
- 摂食及び疼痛の症状尺度の変化量（SD）は ICC 群で 6.7（22.94）及び 1.9（15.36）と悪化を示したのに対し，チスレリズマブ群では−2.5（15.92）及び−1.1（14.29）と改善を示した（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.6.3.1）。
- 嚥下障害及び逆流の症状尺度の変化量（SD）は，チスレリズマブ群で 1.6（28.50）及び 0.2（14.22），ICC 群で 2.7（37.15）及び 1.4（22.28）といずれの群でもわずかに悪化したが，悪化は ICC 群と比べてチスレリズマブ群で数値的に小さかった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.6.3.1）。

Figure 3-15 EORTC QLQ-OES18 スコアの推移 - Index Score（302 試験，ITT 集団）



Source: 5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Figure 17
Datapoints represent means and 95% CI.
Increases in scores for index score are deteriorations for OES18.

3）EQ-5D-5L

- VAS の変化量の平均値（SD）は，チスレリズマブ群で−0.6（14.81），ICC 群で−5.9（16.34）であり，いずれの群でも小さかった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.6.4.1）。

（2）臨床的に意味のある悪化までの期間

臨床的に意味のある悪化までの期間は，いずれの群でも中央値に達しなかった。しかしながら，身体機能及び症状尺度のうち逆流，嚥下障害，及び疼痛の ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は，身体機能が 0.67（0.45，1.00），逆流が 0.50（0.32，0.80），嚥下障害が 0.76（0.53，1.07），疼痛が 0.89（0.59，1.35）であり，ICC 群に比べてチスレリズマブ群で臨床的に意味のある悪化のリスクが数値的に低かった。GHS の ICC 群に対するチスレリズマブ群の HR（95%CI）は 0.96（0.65，1.41）であり，群間でのリスクに大きな差は認められなかった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.2.7.1，Table 14.2.7.3）。

日本人

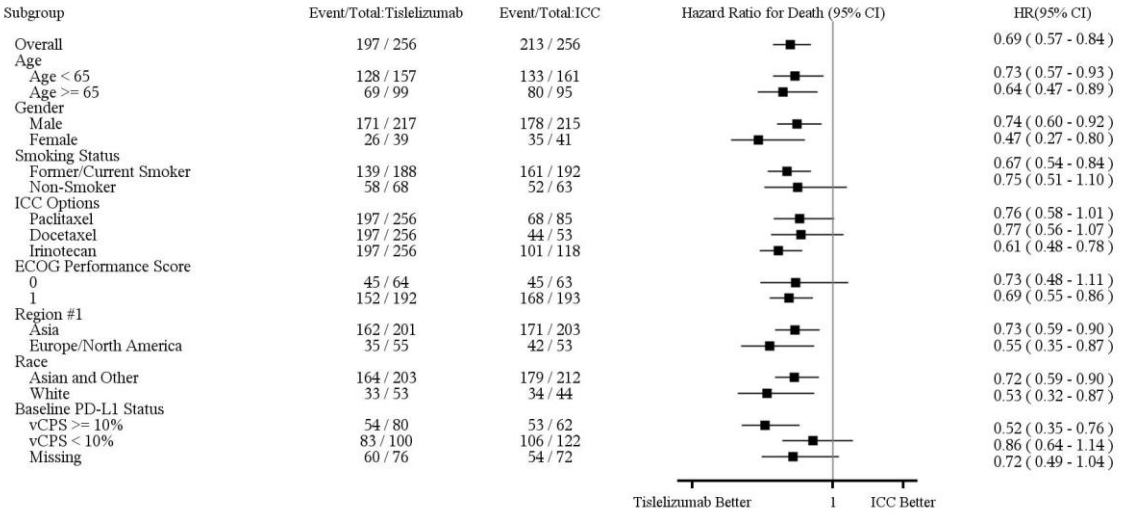
日本人での HRQOL は，サイクル 6 の調査を完了した被験者が少なく（チスレリズマブ群 13 例，ICC 群 1 例），解釈が困難であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.6.1.1.jpn）。

3.2.2.4 部分集団の検討

1.2.3.2.4 項に記載した OS の部分集団解析の結果，いずれの部分集団でも HR は 1 未満であり，これらの因子によらず ICC 群と比べたチスレリズマブ群の OS 改善のベネフィットが示唆された。また，多くの部分集団では，95%CI の上限が 1 未満であり，頑健で臨床的に意味のあるベネフィットを支持する結果であった（Figure 3-16）。

また，治験治療の有効性の結果に影響する可能性がある特に重要な因子として，PD-L1 発現状況に関して，OS 以外の評価項目も含めて検討した結果を 3.2.2.4.1 項に要約する。さらに，対照群の ICC の選択別の OS に関して，Kaplan-Meier 曲線の提示とともに 3.2.2.4.2 項に要約する。

Figure 3-16 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
vCPS = PD-L1 スコア
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.

3.2.2.4.1 PD-L1 発現状況

（1）被験者の内訳及び特性

ベースラインの PD-L1 スコアが 10%以上，10%未満，及び不明の被験者割合は，それぞれ 27.7%，43.4%，及び 28.9%であった（Table 3-12）。

PD-L1 スコア 10%以上で 65 歳以上の被験者がやや多く，不明で白人が少なかったことを除き，人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性は，PD-L1 の発現状況に基づく 3 つの部分集団で類似していた。

いずれの部分集団でも，人口統計学的特性及びベースラインのその他の特性は群間で概ね均衡しており，臨床的に意味のある群間差はみられなかった（5.3.5.1-1-302 試験 erratum-Table 14.1.3.2, Table 14.1.2.2）。

（2）OS

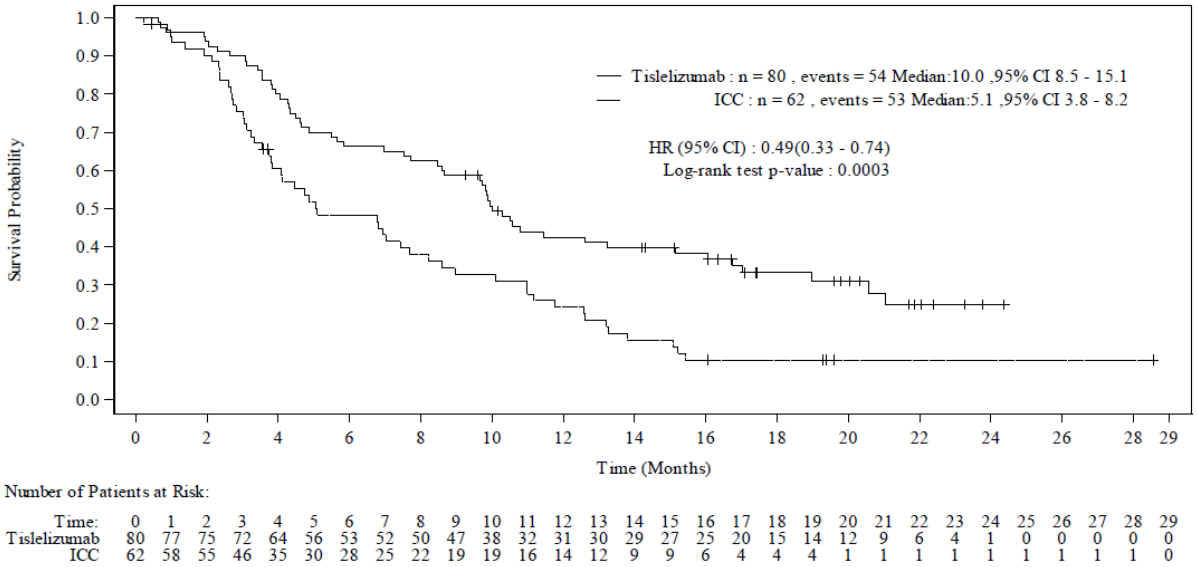
PD-L1 の発現状況によらず，ICC 群と比べたチスレリズマブ群の OS に対するベネフィットがみられた。3.2.2.2 項に記載のとおり，PD-L1 スコアが 10%以上の被験者でもチスレリズマブにより ICC と比べて有意かつ臨床的に意味のある OS 改善が示された。また，PD-L1 スコアが 10%未満及び不明の被験者でも，OS は ICC 群に比べてチスレリズマブ群で良好であった（Table 3-37, Figure 3-17）。

Table 3-37　ベースラインの PD-L1 発現状況別の OS（302 試験，ITT 集団）

	PD-L1 スコア 10%以上		PD-L1 スコア 10%未満		Missing PD-L1 Status	
	Tislelizumab (N = 80)	ICC (N = 62)	Tislelizumab (N = 100)	ICC (N = 122)	Tislelizumab (N = 76)	ICC (N = 72)
Number of Patients						
Death, n (%)	54 (67.5)	53 (85.5)	83 (83.0)	106 (86.9)	60 (78.9)	54 (75.0)
Censored, n (%)	26 (32.5)	9 (14.5)	17 (17.0)	16 (13.1)	16 (21.1)	18 (25.0)
Ongoing Without Event	26 (32.5)	6 (9.7)	13 (13.0)	13 (10.7)	15 (19.7)	8 (11.1)
Lost to Follow-up	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	0	0
Withdrew Consent	0	2 (3.2)	4 (4.0)	2 (1.6)	1 (1.3)	10 (13.9)
One-Sided Stratified Log-Rank Test P-value [a]	0.0003					
Stratified Hazard Ratio (95% CI) [b]	0.49 (0.33, 0.74)		0.83 (0.62, 1.12)		0.72 (0.49, 1.06)	
Unstratified Hazard Ratio (95% CI) [c]	0.52 (0.35, 0.76)		0.86 (0.64, 1.14)		0.72 (0.49, 1.04)	
Overall Survival (months)						
Median (95% CI)	10.0 (8.5, 15.1)	5.1 (3.8, 8.2)	7.5 (5.5, 8.9)	5.8 (4.8, 6.9)	8.5 (6.2, 12.1)	7.0 (5.8, 8.6)
1st Quartile (95% CI)	4.4 (3.5, 7.0)	3.0 (2.4, 3.7)	3.5 (2.1, 4.4)	2.8 (2.2, 4.1)	4.2 (3.0, 6.1)	4.8 (3.1, 5.6)
3rd Quartile (95% CI)	21.0 (16.8, NE)	11.8 (8.2, 15.1)	14.0 (11.2, 18.4)	11.3 (10.3, 14.3)	18.3 (13.2, NE)	10.8 (8.6, 15.8)
Overall Survival Rate at, % (95% CI)						
3 Months (95% CI)	90.0 (81.0, 94.9)	75.4 (62.6, 84.4)	79.9 (70.6, 86.5)	75.0 (66.2, 81.8)	82.9 (72.4, 89.7)	86.2 (75.1, 92.6)
6 Months (95% CI)	66.3 (54.8, 75.5)	48.3 (35.2, 60.3)	56.4 (46.0, 65.5)	48.0 (38.8, 56.6)	65.7 (53.9, 75.2)	62.3 (49.2, 72.9)
9 Months (95% CI)	58.8 (47.2, 68.6)	32.8 (21.3, 44.8)	39.7 (30.0, 49.3)	36.2 (27.7, 44.8)	49.6 (37.9, 60.3)	34.8 (23.2, 46.5)
12 Months (95% CI)	42.5 (31.4, 53.2)	24.2 (14.1, 35.6)	30.7 (21.7, 40.1)	23.1 (15.9, 31.0)	40.2 (29.1, 51.0)	24.4 (14.5, 35.7)
Follow-up Time (months)						
Median (95% CI)	19.8 (17.1, 21.8)	19.3 (16.1, 19.6)	19.3 (17.0, 25.6)	21.2 (20.7, 23.7)	25.6 (19.9, 28.8)	20.3 (11.9, 26.6)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 erratum-Table 14.2.2.1，Table 14.2.2.1.POST
Percentages were based on N.
In absence of death on or before data cut-off, patients will be censored either at the date that the patient was last known to be alive or the date of data cut-off, whichever comes earlier.
Medians and other quartiles were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the method of Brookmeyer and Crowley.
Overall Survival rates (cumulative probability of OS) were estimated by Kaplan-Meier method with 95% CIs estimated using the Greenwood's formula.
Median follow-up time was estimated by the reverse Kaplan-Meier method.
a) One-sided p-value was estimated from log rank test stratified by ECOG performance status and ICC option.
b) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on Cox regression model including treatment as covariate, and baseline ECOG status and ICC options as strata.
c) Hazard ratio (Tislelizumab vs. ICC) was based on unstratified Cox regression model only including treatment arm as a factor.

Figure 3-17　　OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，PD-L1 陽性集団)



Source: 5.3.5.1-1-302 試験 erratum-Figure 14.2.1.2

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

（3）PFS

治験責任医師判定による PFS の unstratified HR（95%CI）は，PD-L1 スコア 10%以上で 0.75（0.50，1.11），10%未満で 0.88（0.66，1.19），不明で 0.91（0.62，1.33）といずれも 1 未満であり，PD-L1 発現状況によらず，ICC 群と比べたチスレリズマブ群での PFS 延長が示された（5.3.5.1-1-302 試験 erratum-Table 14.2.3.2，Table 14.2.3.2.POST）。

（4）ORR

治験責任医師判定による unconfirmed ORR は，いずれの部分集団でも ICC 群と比べてチスレリズマブ群で高く，stratified OR（95%CI）は，PD-L1 スコア 10%以上で 2.71（1.05，7.00），10%未満で 1.68（0.74，3.80），不明で 2.47（0.92，6.67）であった（5.3.5.1-1-302 試験 erratum-Table 14.2.4.2，Table 14.2.4.2.POST）。

（5）日本人での PD-L1 発現状況

日本人の被験者数は限られるため解釈には注意を要するものの，日本人でも PD-L1 発現状況によらず，ICC 群と比べたチスレリズマブ群のベネフィットが期待できることが示された。

ベースラインの PD-L1 発現状況は，PD-L1 スコア 10%以上が 16 例（チスレリズマブ群 10 例，ICC 群 6 例，以下同順），10%未満が 10 例（4 例，6 例），及び不明が 24 例（11 例，13 例）であった。

10%未満の被験者数が 10 例と少なく解釈困難であったが，日本人でも PD-L1 発現状況別の部分集団間で明らかに効果の方向が異なる傾向はみられなかった。OS の unstratified HR（95%CI）は

PD-L1 スコア 10%以上で 0.31（0.09，1.03），10%未満で 1.25（0.33，4.74），不明で 0.63（0.24，1.68）であり，10%未満では 1 を超えた（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.2.1.jpn，Table 14.2.2.1.POST.jpn）。しかしながら，いずれの部分集団でも PFS の unstratified HR は 1 未満であり（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.3.2.jpn，Table 14.2.3.2.POST.jpn），ORR の unstratified OR は 1 以上であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.2.4.2.jpn，Table 14.2.4.2.POST.jpn）。

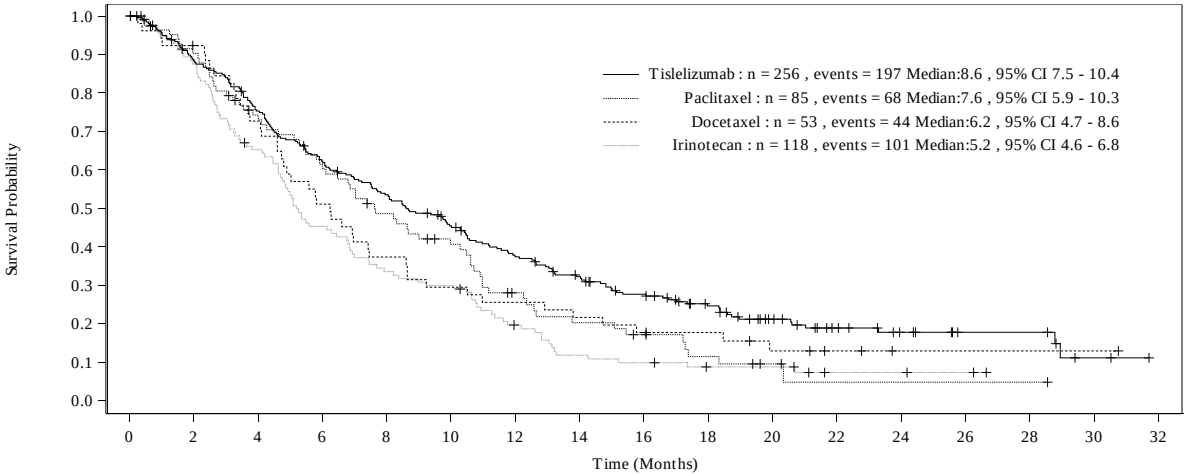
3.2.2.4.2 ICC の選択別の OS

全体

ICC 群（N=256）のうち，パクリタキセル，ドセタキセル，イリノテカンを選択した被験者数は，それぞれ 85 例，53 例，118 例であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線は，追跡調査期間を通じていずれの ICC の選択薬剤と比べても，概ねチスレリズマブ群の方が良好な傾向であった（Figure 3-18）。

Figure 3-18 ICC の選択別の OS の Kaplan-Meier 曲線（302 試験，ITT 集団）



Number of Patients at Risk:

Time:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
Tislelizumab	256	245	226	214	191	172	157	144	134	122	110	96	88	81	73	63	59	52	44	35	30	25	20	18	13	11	8	8	8	3	2	1	0
Paclitaxel	85	79	74	66	58	54	48	43	37	33	29	21	18	14	13	13	10	9	6	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Docetaxel	53	49	47	43	37	30	26	21	19	16	15	13	13	12	11	10	9	8	8	7	5	5	3	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Irinotecan	118	107	98	82	72	59	50	41	37	34	33	25	20	16	12	11	10	9	7	7	7	5	3	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0

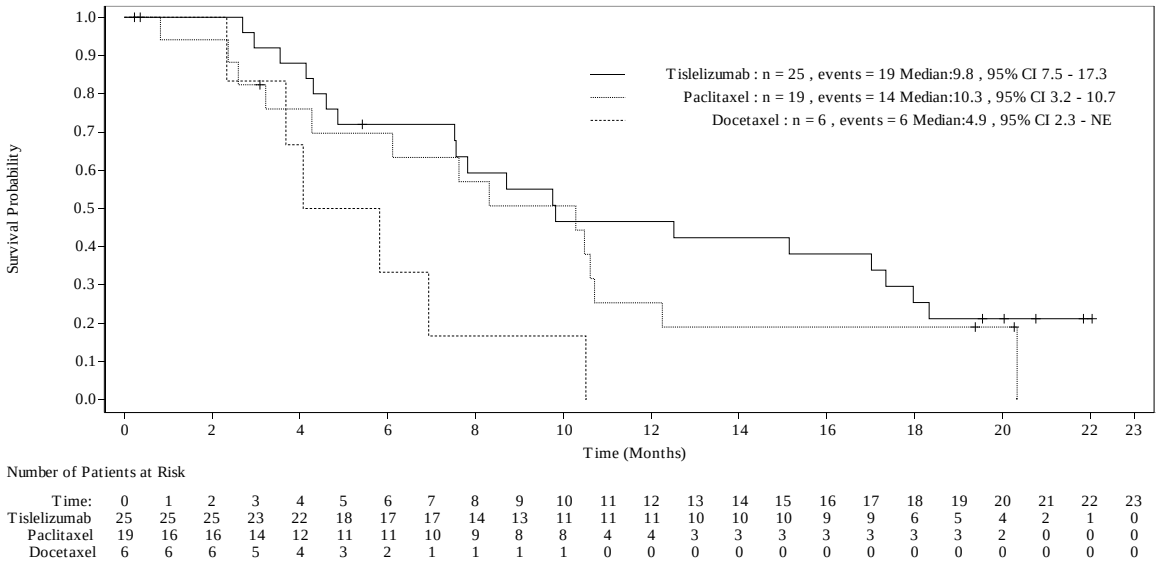
Source: 5.3.5.1-1-302 試験-Figure 14.2.2.2.1.POST

日本人

日本人の ICC 群（N=25）のうち，パクリタキセル，ドセタキセル，イリノテカンを選択した被験者数は，それぞれ 19 例，6 例，0 例であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線は，10 ヵ月前後にチスレリズマブ群とパクリタキセルと交差したものの，追跡調査期間を通じて，パクリタキセル又はドセタキセルのいずれと比べても，概ねチスレリズマブ群の方が良好な傾向であった（Figure 3-19）。

Figure 3-19 ICC の選択別の 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 14.2.2.2.1.POST.jpn

3.2.3 非対照試験：001 試験及び 102 試験 ESCC 患者

3.2.3.1 ORR 及び DCR

001 試験の ESCC 患者（N=26）での confirmed ORR（95%CI）は 19.2%（6.6%，39.4%），confirmed DCR（95%CI）は 42.3%（23.4%，63.1%）であった。BOR が confirmed CR であった被験者は 1 例（3.8%）であった。

102 試験の ESCC 患者（N=26）での confirmed ORR（95%CI）は 7.7%（0.9%，25.1%），confirmed DCR（95%CI）は 34.6%（17.2%，55.7%）であった（Table 3-38）。

Confirmed ORR 及び DCR は 001 試験と比べて 102 試験で低かったが，全身療法歴が 3 レジメン以上の被験者割合が 001 試験（11.5%）と比べて 102 試験（38.5%）で高かったことが一因と考える（3.1.3.3 項）。

Table 3-38 Confirmed ORR 及び DCR（001 試験及び 102 試験，SAF-ESCC 患者）

Response Category	001 (N = 26)	102 (N = 26)
Objective Response Rate (ORR) [a], n	5	2
% (95% CI) [b]	19.2 (6.6, 39.4)	7.7 (0.9, 25.1)
Best Overall Response (BOR) - Confirmed, n (%)		
Complete Response (CR)	1 (3.8)	0
Partial Response (PR)	4 (15.4)	2 (7.7)
Stable Disease (SD)	6 (23.1)	7 (26.9)
Progressive Disease (PD)	9 (34.6)	13 (50.0)

Response Category	001 (N = 26)	102 (N = 26)
Could Not be Determined [c]	6 (23.1)	4 (15.4)
Disease Control Rate (DCR) [a], n	11	9
% (95% CI) [b]	42.3 (23.4, 63.1)	34.6 (17.2, 55.7)

Source: 5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 19
Percentages were based on N.
a) Objective response rate of study 102 and 001 defined as proportion of number of patients with a confirmed CR or PR (i.e. ORR = CR+PR); Disease control rate of study 102 and 001 defined as proportion of number of patients with a confirmed PR or CR or a SD (i.e. DCR = CR+PR+SD).
b) Two-sided 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.
c) Patients with no post-baseline response assessment (Not Assessable), assessment as Not Evaluable (NE) or Unknown (UNK).

3.2.3.2 DOR

001 試験 ESCC 患者での confirmed DOR の中央値（95%CI）は 4.2 ヵ月（2.8 ヵ月，NE）であった。奏効がみられた 5 例中 2 例は DOR が 12 ヵ月を超えた。

102 試験 ESCC 患者では，confirmed DOR は中央値に達しなかった。奏効がみられた 2 例ともに confirmed DOR は 12 ヵ月を超えた（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 22）。

3.2.3.3 PFS

001 試験 ESCC 患者での PFS の中央値（95%CI）は 2.0 ヵ月（1.3 ヵ月，4.2 ヵ月）であり，推定 3 ヵ月及び 6 ヵ月無増悪生存率（95%CI）はそれぞれ 38.5%（20.4%，56.3%）及び 23.1%（9.4%，40.3%）であった。

102 試験 ESCC 患者での PFS の中央値（95%CI）は 2.1 ヵ月（2.0 ヵ月，4.2 ヵ月）であり，推定 3 ヵ月及び 6 ヵ月無増悪生存率（95%CI）はそれぞれ 32.4%（15.5%，50.6%）及び 18.5%（6.1%，36.2%）であった（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 16）。

3.2.3.4 OS

001 試験 ESCC 患者での OS の中央値（95%CI）は 4.7 ヵ月（1.5 ヵ月，7.9 ヵ月）であった。推定 6 ヵ月及び 12 ヵ月生存率（95%CI）はそれぞれ 47.4%（27.0%，65.4%），21.6%（7.9%，39.5%）であった。

102 試験 ESCC 患者での OS の中央値（95%CI）は 4.8 ヵ月（3.6 ヵ月，8.5 ヵ月）であった。推定 6 ヵ月及び 12 ヵ月生存率（95%CI）はそれぞれ 49.2%（29.0%，66.7%）及び 20.5%（7.5%，37.9%）であった（5.3.5.3-3-2L SCE Appendix 1-Table 13）。

3.3 部分集団における結果の比較

306 試験及び 302 試験での部分集団での検討の結果はそれぞれ，3.2.1.5 項及び 3.2.2.4 項に提示した。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・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。

4.1 主要試験の用法・用量の設定根拠

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。

- 2 mg/kg又は5 mg/kgのQ2W又はQ3W投与を受けた被験者でみられた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は同程度であり，これらのレジメン間で明らかな用量依存性はないことが示唆された（001試験）。
- 2 mg/kg又は5 mg/kgのQ2W又はQ3W投与を受けた被験者でのconfirmed ORRは，Q2W投与と比べてQ3W投与で高く，用量間での差は被験者数が少ないこと及び被験者の不均一性によるものと考えられ，これらのレジメン間で明らかな用量依存性はみられなかった（001試験）。
- 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投与したときの曝露量の範囲内であった（001試験）。したがって，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。
- 母集団PK（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。曝露-反応解析の結果，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，臨床的に重要な曝露-反応関係は認められないことが示された。

日本人では，先行した302試験への参加にあたり，safety run-inとして国内でsubstudyを実施した。サイクル1にチスレリズマブ200 mgを投与された被験者10例でDLTに該当する有害事象がなく，IDMCは302試験core studyの日本人のチスレリズマブの用法及び用量に日本人以外と同じ200 mg Q3Wを推奨した（1.1.2.2項）。この推奨に基づき302試験core studyに参加した後，306試験にも参加したが，化学療法を併用した306試験では，最初の12例の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（1.1.1項）。

4.2 添付文書の推奨用法・用量の設定根拠

306 試験及び 302 試験の結果，切除不能な局所進行又は転移性 ESCC 患者に対し，一次治療として化学療法と併用投与又は二次治療として単独投与するチスレリズマブの推奨用量は，200 mg Q3W であることを確認した。チスレリズマブ 200 mg Q3W と ICC の併用による一次治療は，プラセボ+ICC と比べて有意かつ臨床的に意味のある OS 延長，有意な PFS 延長及び ORR 改善，並びに持続的な奏効を示した。また，チスレリズマブ 200 mg Q3W の単独投与による二次治療は，ICC と比べて有意かつ臨床的に意味のある OS 延長，臨床的に意味のある PFS 延長及び ORR 改善，並びに持続的な奏効を示した。また，一次治療及び二次治療ともに，対照群と比べたベネフィットは，人種，性別，年齢，地域，及びベースライン時の PD-L1 発現状況を含む重要な各部分集団でも示唆された。また，一次治療では併用した ICC の選択によらず，チスレリズマブの上乗せによるベネフィットが示唆された。

302 試験でのチスレリズマブ群の 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。また，306 試験でのチスレリズマブと化学療法の併用は，それぞれを単独投与したときの安全性プロファイルを概ね反映し，管理可能かつ許容可能であった。併用することによるチスレリズマブ又は化学療法の安全性に著しい悪化はみられなかった（2.7.4）。

チスレリズマブの PK 特性を明らかにするため，ESCC 及びその他のがん腫の患者対象の臨床試験（306 試験は含まない）を用いて popPK 解析を実施した結果，人種，ALT 等の肝機能及び腎機能関連，並びに ECOG PS 等の疾患関連の共変量は，チスレリズマブの PK に有意な影響を及ぼさないことが示された。一方，ベースライン時の体重，固形がん患者の腫瘍サイズ，アルブミン，性別，年齢，免疫原性，及びがん腫は PK に対する有意な共変量であることが示されたが，臨床的に意味のある影響はないと考えた。したがって，患者のベースライン特性に基づく用量調節は不要と判断した。また，306 試験のデータを用いた popPK の追加解析結果においても，日本人と外国人との間に臨床的に意味のある PK の差はみられなかった。さらに，OS，PFS，及び BOR（奏効／非奏効）での曝露-反応解析でも，臨床的に意味のある曝露-反応関係はみられなかった（2.7.2）。

306 試験及び 302 試験のいずれの試験においても，日本人で全体と同様の有効性及び安全性が示された。したがって，日本人の根治切除不能な進行・再発の ESCC 患者に対しても，一次治療として化学療法と併用投与又は二次治療として単独投与するチスレリズマブの推奨用量は，200 mg Q3W が適切である。

5 効果の持続，耐薬性

有効性を評価した臨床試験で OS や PFS 等のイベント発現までの期間を指標とした評価項目を設定しており，これらの結果は 3.2 項に示した。

6 付録

該当なし

テビムブラ点滴静注 100 mg

2.7.4　臨床的安全性
（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 7
用語の定義一覧 8
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 9
1.1.2 安全性の評価方法 14
1.1.3 安全性データの提示 22
1.2 全般的な曝露状況 22
1.2.1 被験者の内訳 22
1.2.2 曝露状況 25
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 30
1.3.1 302 試験 30
1.3.2 306 試験 34
1.3.3 単剤併合解析 38
2 有害事象 39
2.1 有害事象の解析 39
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 43
2.1.2 死亡 57
2.1.3 その他の重篤な有害事象 63
2.1.4 その他の重要な有害事象 67
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 73
2.2 個別有害事象の文章による説明 90
3 臨床検査値の評価 91
3.1 血液学的検査 91
3.1.1 302 試験 91
3.1.2 306 試験 92
3.1.3 単剤併合解析 93
3.2 血液生化学的検査 93
3.2.1 302 試験 93
3.2.2 306 試験 94
3.2.3 単剤併合解析 97
3.3 甲状腺検査 97
3.3.1 302 試験 97
3.3.2 306 試験 98
3.3.3 単剤併合解析 99

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 100
4.1 バイタルサイン 100
4.1.1 302 試験 100
4.1.2 306 試験 100
4.2 心電図 100
4.2.1 302 試験 100
4.2.2 306 試験 101
4.3 免疫原性 101
4.3.1 302 試験 101
4.3.2 306 試験 101
4.4 曝露と安全性の関係性 101
4.4.1 302 試験 101
4.4.2 306 試験 102
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 102
5.1 部分集団 102
5.1.1 内因性要因 102
5.1.2 外因性要因 121
5.1.3 日本人 127
5.2 薬物相互作用 137
5.3 妊娠及び授乳時の使用 137
5.4 過量投与 137
5.5 薬物乱用 138
5.6 離脱症状及び反跳現象 138
5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 138
6 市販後データ 139
6.1 市販後の経験 139
6.1.1 推定患者数 139
6.1.2 外国の医薬品リスク管理計画書で定められているリスク 139
6.1.3 PSUR の要約 139
7 付録 140

表一覧

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概略 9
Table 1-2 併用化学療法の用法・用量（306 試験） 12
Table 1-3 併合解析に用いた臨床試験の一覧 13
Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約 14
Table 1-5 臨床検査値（302 試験及び 306 試験） 18
Table 1-6 免疫関連有害事象のカテゴリー（302 試験，306 試験） 20
Table 1-7 本書に提示した安全性データの一覧 22
Table 1-8 被験者の内訳（302 試験，SAF） 23
Table 1-9 被験者の内訳（306 試験，SAF） 24
Table 1-10 曝露状況（302 試験，SAF） 25
Table 1-11 曝露状況（306 試験，SAF） 26
Table 1-12 ICC の曝露状況（306 試験，SAF） 28
Table 1-13 人口統計学的特性及びベースライン特性（302 試験，SAF） 30
Table 1-14 疾患特性（302 試験，SAF） 32
Table 1-15 抗腫瘍療法歴（302 試験，SAF） 33
Table 1-16 人口統計学的特性及びベースライン特性（306 試験，SAF） 34
Table 1-17 抗腫瘍療法歴（306 試験，SAF） 37
Table 2-1 有害事象の概要（302 試験，SAF） 39
Table 2-2 曝露期間で調整した有害事象の発現率（302 試験，SAF） 40
Table 2-3 有害事象の概要（306 試験，SAF） 40
Table 2-4 曝露期間で調整した有害事象の発現率（306 試験，SAF） 41
Table 2-5 有害事象の概要（単剤併合解析，SAF） 42
Table 2-6 SOC 別の有害事象（302 試験，SAF） 44
Table 2-7 PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 45
Table 2-8 SOC 別の有害事象（306 試験，SAF） 47
Table 2-9 PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）（306 試験，SAF） 48
Table 2-10 治験薬との関連ありの有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 50
Table 2-11 治験治療との関連ありの有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）（306 試験，SAF） 51
Table 2-12 チスレリズマブとの関連ありの有害事象（発現割合 5%以上）（306 試験，SAF） 53
Table 2-13 Grade 3 以上の有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）（302 試験，SAF） 54
Table 2-14 Grade 3 以上の有害事象（いずれかの群で発現割合 2%以上）（306 試験，SAF） 56

Table 2-15 死亡の概要（302 試験，SAF） 58
Table 2-16 死亡の概要（306 試験，SAF) 59
Table 2-17 死亡に至った有害事象（302 試験，SAF） 61
Table 2-18 死亡に至った有害事象（306 試験，SAF） 62
Table 2-19 重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）（302 試験，SAF） 64
Table 2-20 重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）（306 試験，SAF） 66
Table 2-21 治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）（302 試験，SAF） 68
Table 2-22 チスレリズマブの投与中止に至った有害事象（306 試験チスレリズマブ+ICC 群，SAF） 69
Table 2-23 治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）（302 試験，SAF） 71
Table 2-24 免疫関連有害事象の概要（302 試験，SAF） 73
Table 2-25 カテゴリー別の免疫関連有害事象（302 試験，SAF） 74
Table 2-26 免疫関連有害事象の概要（306 試験，SAF） 79
Table 2-27 カテゴリー別の免疫関連有害事象（306 試験，SAF） 80
Table 2-28 Infusion-related reaction（302 試験，SAF） 88
Table 2-29 Infusion-related reaction（306 試験，SAF） 89
Table 3-1 ベースライン後に 2 段階以上 Grade が悪化した臨床検査項目（302 試験，SAF） 92
Table 3-2 ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した血液学的臨床検査項目（306 試験，SAF） 93
Table 3-3 Hy's Law に該当する可能性がある肝機能検査値異常（302 試験，SAF） 94
Table 3-4 ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した血液生化学的臨床検査項目（306 試験，SAF） 95
Table 3-5 肝機能検査（306 試験，SAF） 96
Table 3-6 Hy's Law に該当する可能性がある肝機能検査値異常（306 試験，SAF） 97
Table 3-7 甲状腺機能検査（302 試験，SAF） 98
Table 3-8 甲状腺機能検査（306 試験，SAF） 99
Table 5-1 年齢別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 103
Table 5-2 性別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 105
Table 5-3 人種別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 107
Table 5-4 ベースラインの体重別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 109
Table 5-5 肝機能障害の有無別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 111

Table 5-6 腎機能障害の有無別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 112
Table 5-7 年齢別の有害事象の概要（306 試験，SAF） 114
Table 5-8 性別の有害事象の概要（306 試験，SAF） 116
Table 5-9 人種別の有害事象の概要（306 試験，SAF） 117
Table 5-10 肝機能障害の有無別の有害事象の概要（306 試験，SAF） 118
Table 5-11 腎機能障害の有無別の有害事象の概要（306 試験，SAF） 120
Table 5-12 地域別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF） 121
Table 5-13 地域別の有害事象の概要（306 試験，SAF） 123
Table 5-14 併用 ICC 別の有害事象の概要（306 試験，SAF） 125
Table 5-15 有害事象の概要（302 試験，SAF，日本人） 128
Table 5-16 免疫関連有害事象の概要（302 試験チスレリズマブ群，SAF，日本人） 131
Table 5-17 カテゴリー別の免疫関連有害事象（302 試験チスレリズマブ群，SAF，日本人） 131
Table 5-18 有害事象の概要（306 試験，SAF，日本人） 132
Table 5-19 免疫関連有害事象の概要（306 試験，SAF，日本人） 136
Table 5-20 カテゴリー別の免疫関連有害事象（306 試験，SAF，日本人） 136
Table 7-1 免疫関連有害事象の特定のための Look-up List（302 試験） 140
Table 7-2 免疫関連有害事象の特定のための PT 一覧（306 試験） 148
Table 7-3 NMQ の Infusion-related reaction（excl infusion site reactions）の narrow scope に含まれる事象 160
Table 7-4 死亡に至った有害事象の一覧（302 試験チスレリズマブ群，SAF） 163
Table 7-5 治験薬との関連ありの死亡に至った有害事象の叙述（302 試験チスレリズマブ群，SAF） 164
Table 7-6 死亡に至った有害事象の一覧（306 試験チスレリズマブ+ICC 群，SAF） 166
Table 7-7 チスレリズマブとの関連ありの死亡に至った有害事象の叙述（306 試験チスレリズマブ+ICC 群，SAF） 168
Table 7-8 免疫関連有害事象の一覧（302 試験チスレリズマブ群，SAF，日本人） 170
Table 7-9 免疫関連有害事象の一覧（306 試験チスレリズマブ+ICC 群，SAF，日本人） .. 171

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
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
EAER	exposure-adjusted event rate	—
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌
ICC	investigator chosen chemotherapy	治験責任医師が選択した化学療法
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat	—
iv	intravenous	静脈内
LLN	lower limit normal	基準値下限
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
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド-1
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PS	performance status	—
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
QTcB	QT (interval) corrected by Bazett correction formula	Bazett 補正 QT（間隔）
QTcF	QT (interval) corrected by Fridericia correction formula	Fridericia 補正 QT（間隔）
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
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 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌（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 306 試験及び 302 試験に基づき評価した。

306 試験は一次治療として化学療法と併用したとき，302 試験は二次治療として単剤投与したときのチスレリズマブの安全性を評価した。また，チスレリズマブを単剤投与した 302 試験のランダム化パート（以下，core study）への参加にあたり，国内で safety run-in として実施した substudy，並びに標準療法が適応されない進行又は転移性の固形がん患者対象の外国第 I 又は II 相試験である 001 試験及び 102 試験の用量制限毒性（DLT）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，302 試験，001 試験，102 試験に他のがん腫を対象とした 4 試験を加えた 7 試験の成績を併合し参照した。併合解析の詳細は 1.1.1.2 項に示す。

なお，本書では特筆しない限り，302 試験は core study のこととし，001 試験，102 試験及び 302 試験 substudy の DLT を含む安全性成績の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

1.1.1.1 各試験の概略

チスレリズマブの安全性評価に用いた臨床試験の概略を Table 1-1 に示し，302 試験及び 306 試験の試験デザインの概略を述べる。001 試験，102 試験，及び 302 試験 substudy については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

Table 1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

試験番号	試験目的	相，実施地域，試験デザイン	対象患者	治験薬／用法・用量	安全性解析対象（日本人安全性解析対象）	評価／参考
302	有効性 安全性 PK/ADA	第 III 相，国際共同，非盲検，ランダム化	全身療法歴のある切除不能な進行又は転移性の ESCC 患者	チスレリズマブ 200 mg iv Q3W ICC*	チスレリズマブ群 255 例（25 例） ICC 群 240 例（23 例） 合計 495 例（48 例）	評価
302 substudy	安全性，忍容性，PK/ADA	第 I 相，国内，非盲検，非対照	全身療法歴のある切除不能な進行又は転移性の ESCC 患者	チスレリズマブ 200 mg iv Q3W	10 例（10 例）	評価
306	有効性 安全性 PK/ADA	第 III 相，国際共同，二重盲検，ランダム化	全身療法歴のない切除不能な局所進行又は転移性の ESCC 患者	チスレリズマブ 200 mg iv Q3W +ICC** プラセボ+ICC**	チスレリズマブ+ICC 群 324 例（33 例） プラセボ+ICC 群 321 例（33 例） 合計 645 例（66 例）	評価

試験番号	試験目的	相，実施地域，試験デザイン	対象患者	治験薬／用法・用量	安全性解析対象（日本人安全性解析対象）	評価／参考
001	安全性 PK/ADA 予備的な抗腫瘍効果	第 IA/B 相， 外国， 非盲検，非対照	標準治療が適応されない進行又は転移性の固形がん患者	第 IA 相パート： チスレリズマブ 0.5 mg/kg iv Q2W， 2 mg/kg iv Q2W， 5 mg/kg iv Q2W， 10 mg/kg iv Q2W， 2 mg/kg iv Q3W， 5 mg/kg iv Q3W， 200 mg iv Q3W 第 IB 相パート： チスレリズマブ 5 mg/kg iv Q3W	第 IA 相パート 116 例 第 IB 相パート 335 例 合計 451 例	評価
102	安全性 PK/ADA 予備的な抗腫瘍効果	第 I/II 相， 外国， 非盲検，非対照	標準治療が適応されない進行又は転移性の固形がん患者	チスレリズマブ 200 mg iv Q3W	第 I 相パート 77 例 第 II 相パート 223 例 合計 300 例	評価

ADA：抗薬物抗体，ICC：治験責任医師が選択した化学療法，iv：静脈内，PK：薬物動態，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔

*パクリタキセル，ドセタキセル，又はイリノテカン（各薬剤の用法・用量は 302 試験の試験デザインの項参照）

**白金製剤（シスプラチン又はオキサリプラチン）及びフルオロピリミジン系薬剤［カペシタビン又はフルオロウラシル（5-FU）］，あるいは白金製剤（シスプラチン又はオキサリプラチン）及びパクリタキセル（各薬剤の用法・用量は 306 試験の試験デザインの項参照）

302 試験

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。

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単剤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 相試験である。チスレリズマブの用法・用量は 200 mg を Q3W で静脈内投与とした。対照群は ICC 群とし，治験責任医師が，ランダム化前にパクリタキセル，ドセタキセル又はイリノテカンのいずれかを選択した。ICC 群の各薬剤の用法・用量は以下のとおりとした。

- パクリタキセル：1 回 135～175 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与。各地域のガイダンスに従って，1 回 80～100 mg/m^2 を週 1 回静脈内投与とすることも可能（日本では，1 回 100 mg/m^2 を Day 1，Day 8，Day 15，Day 22，Day 29，及び Day 36 に静脈内投与し，翌週は休薬。これを 1 クールとして以降同様に繰り返す）
- ドセタキセル：1 回 75 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与（日本では，1 回 70 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与）
- イリノテカン：1 回 125 mg/m^2 を Day 1，Day 8，及び以降 Q3W で静脈内投与

チスレリズマブ及び ICC の減量，投与延期，及び中断について以下に要約する。

＜チスレリズマブ＞

チスレリズマブの減量は許容しなかったが，12 週間以内の投与延期又は中断は許容した。チスレリズマブとの関連ありと判断され，投与中断を必要とする毒性が発現した場合は，治験薬の投与を一時的に中断することができた。投与延期が 10 日以内の場合はその時点で当該サイクルの投与を実施し，投与延期が 10 日を超える場合は当該サイクルの投与は実施せず，次のサイクルから再開することとした。有害事象が 14 日以内に消失した場合，次サイクルの投与を予定どおり行うこととした。チスレリズマブの投与延期が 12 週間を超えた場合は，投与を中止した。

＜ICC＞

ICC は減量，投与延期，及び中断を許容した。特定の毒性（血液学的毒性，非血液学的毒性，肝毒性，及びその他の毒性）に対する ICC の各薬剤の減量，投与延期，及び中断に関する一般的な指示を治験実施計画書に示す。

治験薬との関連ありの毒性は，脱毛症又は Grade 2 の疲労を除き，次の投与前にベースラインあるいは Grade 0 又は 1 に回復していなければならなかった。ICC の減量は 2 回まで許容した。さらに減量が必要な場合は，ICC の投与を中止した。一度減量後は，その後のすべての投与で減量を継続する，又は必要に応じてさらに減量した。用量漸増は許容しなかった。

投与延期の理由が毒性又は有害事象の場合，ICC の投与は最長 21 日間延期することができ，その後の ICC 投与はスケジュールを再調整して実施した。被験者にとって最善の利益になると考えられ，実施医療機関の慣行と一致する場合，治験責任医師は次の投与サイクルで用量減量の代わりに支持療法又は治療，あるいは二次予防を行うことができた。

ICC の投与が予定投与日から 6 週間を超えて中断した場合，又は 2 回の減量での用量で忍容でなかった場合，ICC 投与を中止した。

306 試験

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。

306 試験は，全身療法歴のない局所進行又は転移性 ESCC 患者を対象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有効性及び安全性をプラセボと比較する，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，国際共同第 III 相試験である。チスレリズマブの用法・用量は 200 mg を Q3W で静脈内投与であった。対照群としてプラセボと化学療法の併用投与群を設定した。チスレリズマブ又はプラセボと併用する化学療法は，ランダム化前に，治験責任医師が Table 1-2 の A～C から選択することとした。

Table 1-2 併用化学療法の用法・用量（306 試験）

	薬剤	用量	各サイクルの投与日，用法	投与経路
A	シスプラチン 又はオキサリプラチン*	60～80 mg/m^2（シスプラチン） 130 mg/m^2（オキサリプラチン）	Day 1，Q3W	静注
	5-FU	750～800 mg/m^2	Day 1～5，Q3W	静注
B	シスプラチン 又はオキサリプラチン*	60～80 mg/m^2（シスプラチン） 130 mg/m^2（オキサリプラチン）	Day 1，Q3W	静注
	カペシタビン	1000 mg/m^2	Day 1～14**，1 日 2 回	経口
C	シスプラチン 又はオキサリプラチン*	60～80 mg/m^2（シスプラチン） 130 mg/m^2（オキサリプラチン）	Day 1 又は Day 2***，Q3W	静注
	パクリタキセル	175 mg/m^2	Day 1，Q3W	静注

*中国，台湾，日本，及びオキサリプラチンが未承認の国以外では，実施医療機関又は治験責任医師の標準療法や判断に基づき，シスプラチン又はオキサリプラチンをランダム化前に選択可能であった。

**カペシタビンは各サイクルの Day 1 朝～Day 14 夕又は Day 1 夕～Day 15 朝に，1 日 2 回経口投与とした。

***C の場合，シスプラチンは各地域のガイダンスに従って Day 1 又は Day 2 に，あるいは Day 1～3 の 3 日に分けて投与することとした。各サイクルでの総投与量は 60～80 mg/m^2 とした。

チスレリズマブ又はプラセボ，及び併用化学療法の減量，投与延期，及び中断について以下に要約する。

＜チスレリズマブ又はプラセボ＞

チスレリズマブ又はプラセボの減量は許容しなかった。チスレリズマブ又はプラセボとの関連ありと判断され，投与中断を必要とする毒性が発現した場合は，直近のチスレリズマブ又はプラセボの投与後 12 週間以内であれば，当該有害事象がベースライン又は Grade 1 への回復後に可能な限り速やかに，チスレリズマブ又はプラセボの投与を再開することができた。投与延期が 10 日以内の場合はその時点で当該サイクルの投与を実施し，投与延期が 10 日を超える場合は当該サイクルの投与は実施せず，次のサイクルから再開することとした。チスレリズマブ又はプラセボの投与後 12 週間以内にチスレリズマブ又はプラセボの投与を再開できない場合は，投与を中止した。

＜化学療法＞

化学療法は減量，投与延期，及び中断を許容した。特定の毒性に対する化学療法各薬剤の減量，投与延期，及び中断に関する一般的な指示を治験実施計画書に示す。

化学療法との関連ありの毒性が発現した場合は，治験薬の安全性評価に影響しないと判断した脱毛症，Grade 2 の疲労又はその他の有害事象を除いて，次の投与前にベースラインあるいは Grade 0 又は 1 に回復するまで，化学療法の投与を延期することとした。チスレリズマブ又はプラセボの投与はスケジュールどおりに継続することとした。有害事象が 10 日以内に消失した場合，その時点で当該サイクルの化学療法の投与を実施した。化学療法の投与日に基づき，以降のサイクルで化学療法とチスレリズマブ又はプラセボの投与日を揃えた。有害事象が 10 日以内に消失しない場合，当該サイクルでは化学療法は投与しなかった。有害事象が 21 日以内に消失した場

合，当初のスケジュールに従って化学療法とチスレリズマブ又はプラセボを次回サイクルの Day 1 に投与した。

化学療法の減量は 2 回まで許容した。さらに減量が必要な場合は，化学療法の投与を中止した。用量漸増は許容しなかった。化学療法の投与が予定投与日から 2 サイクル（6 週間）を超えて中断した場合，又は 2 回の減量での用量で忍容でなかった場合は，化学療法の投与を中止した。

チスレリズマブ又はプラセボ及び化学療法の両方に関連ありの毒性が発現した場合は，これらすべてを中断した。投与延期が 10 日以内の場合はその時点で当該サイクルの投与を実施した。投与延期が 10 日を超える場合は当該サイクルの投与は実施しなかった。有害事象が 21 日以内に消失した場合，次サイクルの投与を予定どおり実施した。

1.1.1.2 併合解析に用いた臨床試験

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（1972 例）を併合した（Table 1-3）。この併合解析では，多くの被験者（1534 例）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。

本承認申請では，Table 1-3 に示すとおり，カットオフ日の異なる併合解析結果を示す。

- 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，より曝露期間の長い単剤併合解析 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及び infusion-related reaction の解析手法が，単群併合解析 A と B で異なることから，免疫関連有害事象及び infusion-related reaction は単剤併合解析 A の結果も示す。

Table 1-3 併合解析に用いた臨床試験の一覧

試験番号	相 地域	対象患者	チスレリズマブの用法・用量及び被験者数*	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）	試験実施状況 第 5 部添付場所
001	第 IA/IB 相 外国	進行固形がん	0.5 mg/kg iv Q2W：3 例 2.0 mg/kg iv Q2W：26 例 5.0 mg/kg iv Q2W：26 例 10.0 mg/kg iv Q2W：7 例 2.0 mg/kg iv Q3W：21 例 5.0 mg/kg iv Q3W：355 例	2020 年 8 月 26 日	2020 年 8 月 26 日	完了 5.3.3.2-1

試験番号	相 地域	対象患者	チスレリズマブの用法・用量及び被験者数*	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）	試験実施状況 第5部添付場所
			200 mg iv Q3W：13例 （合計451例）			
102	第I/II相 外国	進行固形がん	200 mg iv Q3W：300例	2020年5月31日	2020年5月31日	完了 5.3.3.2-2
203	第II相 外国	古典的ホジキンリンパ腫	200 mg iv Q3W：70例	2018年11月26日	2020年11月2日	完了 5.3.5.4-1
204	第II相 外国	尿路上皮癌	200 mg iv Q3W：113例	2019年9月16日	2019年9月16日	完了 5.3.5.4-2
208	第II相 外国	既治療の肝細胞癌	200 mg iv Q3W：249例	2020年2月27日	2021年6月30日	完了 5.3.5.4-3
302	第III相	既治療の切除不能な進行又は転移性ESCC	200 mg iv Q3W：255例	2020年12月1日	2020年12月1日	継続中 5.3.5.1-1
303	第III相 外国	既治療の非小細胞肺癌	200 mg iv Q3W：534例	2020年8月10日	2021年7月15日	完了 5.3.5.4-4

*チスレリズマブが投与された被験者数

1.1.1.3 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-4 に示す。

Table 1-4 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR	2023年2月17日	2021年12月26日～2022年12月25日	5.3.6-1

PSUR：定期的安全性最新報告、（英語版）PBRER：定期的ベネフィット・リスク評価報告

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，302試験及び306試験での安全性の評価方法を示す。001試験，102試験，302試験substudyの安全性評価項目及び評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に要約する。

1.1.2.1 安全性の評価項目

本書で評価した安全性評価項目は，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。

1.1.2.1.1 有害事象

有害事象及び重篤な有害事象の定義，判定基準及び収集方法は試験間で同一であった。詳細は治験総括報告書（CSR）に示した。

有害事象及び重篤な有害事象の報告期間は，治験薬又は治験治療の初回投与から最終投与後 30 日又は新たな抗腫瘍療法の開始日のいずれかの早い方までであった。また，免疫関連有害事象の報告期間は，新たな抗腫瘍療法の開始の有無にかかわらず，治験薬又は治験治療の初回投与から最終投与後 90 日までであった。

有害事象の判定基準

有害事象の重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）4.03 版を用いて 5 段階（Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす，及び Grade 5：死亡）で治験責任医師が評価した。

治験薬又は治験治療との関連は，2 段階（関連あり，又は関連なし）で治験責任医師により判断された。306 試験では治験薬（チスレリズマブ又はプラセボ）との関連，化学療法との関連がそれぞれ判断され，治験治療とは治験薬又は化学療法を指す。

使用した有害事象の辞書

有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。本書での各試験の MedDRA version を以下に示す。

- 302 試験：23.0 版
- 306 試験：25.1 版
- 単剤併合解析 A：23.0 版
- 単剤併合解析 B：25.1 版

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。

重要な有害事象

重要な有害事象として，治験薬又は治験治療の投与中止に至った有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象を評価した。なお，302 試験の ICC 群及び 306 試験の併用化学療法では，投与延期又は中断に至った有害事象には減量に至った有害事象も含めた。

注目すべき有害事象

チスレリズマブと同様の作用機序を有する薬剤での安全性プロファイルに基づいて，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。免疫関連有害事象の診断及び管理の方法は，米国臨床腫瘍学会及び欧州臨床腫瘍学会のガイドライン（Brahmer et al. 2018, Haanen et al. 2018）に基づいた。また，各試験の治験実施計画書に，免疫関連有害事象の管

理に関する推奨事項，及び infusion-related reaction の症状に対するチスレリズマブの投与調整を含めた。

（1）免疫関連有害事象

チスレリズマブは programmed cell death-1（PD-1）に結合して，PD-1 とそのリガンドとの結合を阻害することで，PD-1/programmed cell death-ligand 1（PD-L1）リガンド経路を遮断することにより免疫応答の阻害を抑制する。この作用により T 細胞が活性化し，自己に対する免疫寛容が破綻して免疫関連有害事象が誘発される。免疫関連有害事象は，現在利用可能なすべての免疫チェックポイント阻害薬でクラスエフェクトとして報告されており，T 細胞の活性化及び正常組織での自己免疫性炎症反応の誘発により免疫関連有害事象が発現すると考えられる。免疫関連有害事象はあらゆる器官で発現する可能性があり，皮膚，消化器，肺，内分泌器官，及び肝臓で発現する可能性が高いと考えられる（Naidoo et al. 2015）。

これらのことから，免疫関連有害事象を注目すべき有害事象として評価した。

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る。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。この違いは，海外での ESCC（一次治療）及び ESCC（二次治療）の承認申請の間に，免疫関連有害事象の特定プロセスを見直したことによるものである。マニュアル判定によるプロセスは医学的な観点では適切であるが，評価ステップに医学的レビューによる主観的評価が含まれることから，評価の再現性の点で限界がある。チスレリズマブは ESCC を含めて複数のがん腫で開発を進めていることから，免疫関連有害事象を再現性のある一貫した手法で評価するために，アルゴリズムに基づく自動判定による特定プロセスを開発した。アルゴリズムに基づく自動判定による特定プロセスの開発は，2022 年 10 月 17 日付けの米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス案（Characterizing, Collecting, and Reporting Immune-Mediated Adverse Reactions in Cancer Immunotherapeutic Clinical Trials）（FDA 2022）で示された原則を考慮した。

以下に，各試験で用いたプロセスを説明する。

＜マニュアル判定によるプロセス＞

302 試験では，2 ステップから成るプロセスを用いて，治験依頼者が免疫関連有害事象をマニュアルで評価・特定した。

ステップ 1 として，免疫関連有害事象の可能性がある有害事象を特定するために，MedDRA PT の Look-up List（Table 7-1）を作成した。この Look-up List は，既承認の他のチェックポイント阻害薬での免疫関連有害事象，及びその他の PD-1/PD-L1 阻害薬に関する公表文献に基づき作成した。チスレリズマブの初回投与以降に発現した有害事象が Look-up List に含まれ，以下のいずれかに該当した場合は免疫関連有害事象の可能性がある有害事象と判断し，ステップ 2 に進んだ。

- 電子症例報告書（eCRF）での併用薬の記録に基づき，副腎皮質ステロイドの全身投与，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
- 有害事象の発現日から消失日までの間に，有害事象に対する治療を開始した場合
- 治験薬の投与の有無にかかわらず，Grade 5 の有害事象が発現した場合

ステップ 2 として，免疫関連有害事象の可能性がある有害事象と判断された事象について医学的レビューを実施した。トレーニングを受けた 2 名のレビュー担当者が，別々に医学的レビューを実施した。本レビューの目的は，ステップ 1 で免疫関連有害事象の可能性がある有害事象と判断された事象から明白な別の原因による事象を除外することであった。2 名のレビュー担当者による評価が一致した場合は，その評価を採用した。評価が一致しなかった場合は，別の 1 名のレビュー担当者が免疫関連有害事象かどうかを最終判定した。

＜アルゴリズムに基づく自動判定によるプロセス＞

306 試験では，アルゴリズムに基づく自動判定によるプロセスを用いて免疫関連有害事象を特定した。免疫関連有害事象の特定のために，narrow scope と broad scope の用語一覧（Table 7-2）を事前に作成した。

Narrow scope の用語一覧は，免疫介在性の病因が PT から特定される用語で構成された。発現した有害事象が narrow scope の用語一覧に含まれる場合は常に免疫関連有害事象と判定した。

Broad scope の用語一覧は，既知又は潜在的な免疫関連有害事象の用語で構成された。発現した有害事象が broad scope の用語一覧に含まれ，以下のいずれかに該当する場合は免疫関連有害事象と判定した。

- ステロイド，他の免疫抑制剤による治療が行われた場合
- 抗甲状腺薬／甲状腺ホルモン補充療法による治療が行われた場合（免疫関連甲状腺機能亢進症，免疫関連甲状腺機能低下症，及び免疫関連甲状腺炎のカテゴリー）
- インスリンによる治療が行われた場合（免疫関連 1 型糖尿病のカテゴリー）
- eCRF で治験責任医師により免疫関連有害事象と評価された場合
- 治験責任医師により治験治療との関連ありと判断された場合
- 投与中断，中止等の治験治療に対する処置がなされた場合

（2）Infusion-related reaction

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，infusion-related reaction を注目すべき有害事象として評価した。

Infusion-related reaction の症状には，発熱，悪寒，悪心，そう痒症，血管浮腫，低血圧，頭痛，気管支痙攣，蕁麻疹，発疹，嘔吐，筋肉痛，浮動性めまい，又は高血圧等が含まれるが，これらに限定されるものではない。高度の infusion-related reaction には，急性呼吸窮迫症候群，心筋梗塞，心室細動，心原性ショック等が含まれる。

各試験で infusion-related reaction について患者を注意深くモニタリングした。Infusion-related reaction の治療のために，集中治療室又は同等の環境への緊急搬送，及び適切な薬物療法（エピネフリン，副腎皮質ステロイド，抗ヒスタミン薬の点滴静注，気管支拡張薬，酸素吸入等）の実施を可能とした。

1.1.2.1.2 臨床検査値

本書で提示した臨床検査値を Table 1-5 に示す。臨床検査値は CTCAE 4.03 版を用いて Grade 分類した。

Table 1-5 臨床検査値（302 試験及び 306 試験）

	302 試験	306 試験
血液学的検査	ヘモグロビン，血小板数，白血球数，好中球数，リンパ球数	ヘモグロビン，白血球数，好中球数，血小板数，リンパ球数
血液生化学的検査	アルカリホスファターゼ（ALP），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），アルブミン，総ビリルビン，クレアチニン，カリウム，ナトリウム，グルコース，クレアチンキナーゼ（CK），CK-MB	ALT，AST，ALP，クレアチニン，CK，グルコース，カリウム，ナトリウム，アルブミン，総ビリルビン，マグネシウム，カルシウム
甲状腺機能検査	甲状腺刺激ホルモン（TSH），トリヨードサイロニン（T3），サイロキシン（T4），遊離 T3，遊離 T4	TSH，T3，T4

1.1.2.1.3 バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧，脈拍数，体温，並びに体重を評価した。

1.1.2.1.4 心電図

心拍数及び QT 間隔（12 誘導心電図）を評価した。

1.1.2.1.5 免疫原性

チスレリズマブに対する抗薬物抗体（ADA）を測定した。ADA 陽性検体に対しては，抗体価測定及び中和抗体（NAb）の評価を実施した。免疫原性の詳細は，2.7.2-4.1 項に記載した。

1.1.2.2 安全性評価の対象集団

安全性評価の解析対象集団として安全性解析対象集団（SAF）を用いた。ランダム化された被験者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者集団を SAF と定義した。

1.1.2.3 解析方法

有害事象

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の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，治験治療との関連ありの有害事象に加えて，チスレリズマブとの関連ありの有害事象（チスレリズマブ+ICC 群のみ）及び ICC との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（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，最終投与後 30 日までに発現した免疫関連有害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。

本書では死亡について，すべての期間，治験薬投与中及び治験薬最終投与 30 日以内，及び治験薬最終投与 30 日超の死亡の要約を提示する。

死亡に至った有害事象の要約では，死亡に至った有害事象（病勢進行による死亡を含めない）を提示した。ただし，有害事象の概略では死亡に至った有害事象（すべての死亡を含む）を提示する。

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を集計し，306 試験では群別に集計した。免疫関連有害事象の集計に用いたカテゴリーを Table 1-6 に示す。

302 試験では各カテゴリーの免疫関連有害事象について，Grade 別の有害事象，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，死亡に至った有害事象，副腎皮質ホルモンによる治療を受けた有害事象，免疫抑制療法を受けた有害事象，ホルモン補充療法を受けた有害事象の発現被験者数及び発現割合を集計した。

306 試験では各カテゴリー別の免疫関連有害事象について，Grade 3 以上の有害事象，治験治療の中止に至った有害事象，チスレリズマブの投与中止に至った有害事象，ICC の投与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有害事象，チスレリズマブの投与延期又は中断に至った有害事象，ICC の投与延期又は中断に至った有害事象，死亡に至った有害事象，副腎

皮質ホルモンによる治療を受けた有害事象，ホルモン補充療法を受けた有害事象，インスリンを投与された有害事象の発現被験者数及び発現割合を集計した。

なお，添付文書（案）及び医薬品リスク管理計画（案）では，アルゴリズムに基づく自動判定によるプロセスを用いて特定した免疫関連有害事象を 306 試験と同じカテゴリーで集計した結果に基づいた。

Table 1-6　　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）

306 試験の infusion-related reaction は，Novartis 社の MedDRA 検索式［Novartis MedDRA queries（NMQ）］の「Infusion-related reaction」の narrow scope に含まれる事象のうち，いずれかの治験治療薬を静脈内投与した日に発現した事象と定義して解析した。NMQ の「Infusion-related reaction」の narrow scope に含まれる事象を Table 7-3 に示す。

臨床検査値

302 試験では，以下の臨床検査値の変化（増加又は低下）について要約した。

- CTCAE Grade に基づく，ベースライン及びベースライン後の最悪値のシフトテーブル
- ベースライン後に 2 段階以上 Grade が悪化した被験者数とその割合
- ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった被験者数とその割合

また，Hy's law に該当する可能性がある肝機能検査異常が認められた被験者数とその割合を要約した。

甲状腺機能検査では，ベースライン後に以下が認められた被験者数とその割合を要約した。

- TSH が基準値上限（ULN）超かつ T3 が基準値下限（LLN）未満
- TSH が LLN 未満かつ T3 が ULN 超

306 試験では，以下の臨床検査値の変化（増加又は低下）について要約した。

- CTCAE Grade に基づく，ベースライン及びベースライン後の最悪値のシフトテーブル

また，肝機能検査異常が認められた被験者数とその割合を要約した。

甲状腺機能検査では，ベースライン後に以下が認められた被験者数とその割合を要約した。

- TSH が ULN 超かつ T4 が LLN 未満
- TSH が LLN 未満かつ T4 が ULN 超

バイタルサイン

バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量について，記述統計量を用いて来院別に要約した。また，被験者ごとに一覧表を作成した。バイタルサインは併合解析しなかった。

心電図

QTc 間隔の測定値及びベースラインからの変化量を，記述統計量を用いて来院及び群別に要約した。ベースライン後の QTc 間隔についてカテゴリー別（測定値：450 msec 超，480 msec 超，500 msec 超，変化量：30 msec 超の延長，60 msec 超の延長）に要約した。また，被験者ごとに一覧を作成した。心電図は併合解析しなかった。

1.1.2.4 部分集団

チスレリズマブの安全性への内因性及び外因性要因の影響を検討するため，有害事象及び免疫関連有害事象について部分集団解析を実施した。

302 試験の部分集団解析では以下の因子について検討した。

- 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）

306 試験の部分集団解析では以下の因子について検討した。

- 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）

また，日本人 ESCC 患者でのチスレリズマブの安全性を評価するために，302 試験及び 306 試験で日本人集団解析を実施した。日本人集団とは，各試験の日本の実施医療機関で組み入れられた被験者と定義した。日本人集団解析は各試験の CSR での解析手法に基づいた。

1.1.3 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-7 に示す。

Table 1-7 本書に提示した安全性データの一覧

	302	306	単剤併合解析
曝露	○	○	○
有害事象	○	○	○
臨床検査値	○	○	○
バイタルサイン	○	○	—
心電図	○	○	—
免疫原性	○	○	—

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 302 試験

684 名がスクリーニングされ，そのうち 512 例がチスレリズマブ群又は ICC 群に 1：1 の比でランダム化された。そのうちチスレリズマブ群 1 例（その他 1 例）及び ICC 群 16 例（同意撤回 11 例，その他 3 例，有害事象 2 例）を除く 495 例（チスレリズマブ群 255 例，ICC 群 240 例，以下同順）に治験薬が 1 回以上投与された。これら 495 例が SAF の対象となった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.1.1.1.1，Table 14.1.1.2.1，Table 14.1.1.3）。

SAF で，データカットオフまでに治験薬の投与を中止した被験者の割合は，チスレリズマブ群で ICC 群に比べて低かった（93.7%，99.6%）。治験薬投与の主な中止理由は，両群とも病勢進行（69.4%，55.4%），次いで有害事象（12.2%，18.3%）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の割合は，チスレリズマブ群で ICC 群に比べて低かった（78.8%，89.6%）。主

な試験の中止理由は，両群とも死亡（76.9%，85.4%）であり，死亡により試験を中止した被験者の割合はチスレリズマブ群で ICC 群と比べて低かった（Table 1-8）。

Table 1-8 被験者の内訳（302 試験，SAF）

	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240) n (%)
Patients Discontinued from Study Treatment	239 (93.7)	239 (99.6)
Reason for Treatment Discontinuation [a]		
Disease Progression	177 (69.4)	133 (55.4)
Adverse Event	31 (12.2)	44 (18.3)
Symptomatic Deterioration	23 (9.0)	25 (10.4)
Withdrawal by Subject	6 (2.4)	29 (12.1)
Investigator Decision	0	5 (2.1)
Non-compliance with Study Drug	0	1 (0.4)
Other	2 (0.8)	2 (0.8)
Patients Remained on Study Treatment	16 (6.3)	1 (0.4)
Patients Discontinued from Study	201 (78.8)	215 (89.6)
Reason for Study Discontinuation [b]		
Death	196 (76.9)	205 (85.4)
Withdrawal by Subject	5 (2.0)	8 (3.3)
Lost to Follow-up	0	2 (0.8)
Patients Remained in Study	54 (21.2)	25 (10.4)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.3.1.1

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
[a] Clinical Progression and Clinical Progressive Disease are reported as Symptomatic Deterioration; Radiographic Progression, Radiographic Progressive Disease and Progressive Disease are reported as Disease Progression; Physician Decision is reported as Investigator Decision; Concurrent Antineoplastic Therapy is reported as Protocol Deviation.
[b] Subject Death is reported as Death; Voluntary Withdrawal by Subject, Withdraw Consent, Withdrawal of Informed Consent and Patient Withdraw Consent are reported as Withdrawal by Subject; Subject Lost to Follow-up is reported as Lost to Follow-up.

1.2.1.2 306 試験

869 例がスクリーニングされ，そのうち 649 例がチスレリズマブ+ICC 群又はプラセボ+ICC 群に 1：1 の比でランダム化された。そのうち各群 2 例（チスレリズマブ+ICC 群：有害事象及び同意撤回 各 1 例，プラセボ+ICC 群：有害事象及びその他 各 1 例）を除く 645 例（チスレリズマブ+ICC 群 324 例，プラセボ+ICC 群 321 例，以下同順）に治験薬が 1 回以上投与された。これら 645 例が SAF の対象となった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.1.1.1.1，Table 14.1.1.2.1，Table 14.1.1.3）。

SAF で，データカットオフまでに治験治療を中止した被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて低かった（88.3%，95.3%）。両群とも治験治療の中止の主な理由は病勢進行（50.0%，62.9%），次いで同意撤回（12.7%，10.9%），有害事象（12.0%，6.2%）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の割合は，チスレリズマブ+ICC 群でプラ

セボ+ICC 群に比べて低かった（64.8%，76.0%）。両群とも試験中止の主な理由は死亡（59.9%，70.1%）であり，死亡により試験を中止した被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて低かった（Table 1-9）。

Table 1-9　　被験者の内訳（306 試験，SAF）

Disposition/Reason	Tislelizumab+ICC N = 324	Placebo+ICC N = 321
Treatment ongoing #	38 (11.7)	15 (4.7)
Discontinued from treatment [1]	286 (88.3)	306 (95.3)
Reason for discontinuation [2]		
Disease progression	162 (50.0)	202 (62.9)
Withdrawal by subject	41 (12.7)	35 (10.9)
Adverse event	39 (12.0)	20 (6.2)
Symptomatic deterioration	15 (4.6)	21 (6.5)
Death	12 (3.7)	16 (5.0)
Other	8 (2.5)	3 (0.9)
Treatment-interruption	5 (1.5)	1 (0.3)
Physician decision	4 (1.2)	7 (2.2)
Loss of clinical benefit	0	0
Lost to follow-up	0	0
Non-compliance with study drug	0	1 (0.3)
Protocol deviation	0	0
Study terminated by sponsor	0	0
Ongoing on study #	114 (35.2)	77 (24.0)
Discontinued from study	210 (64.8)	244 (76.0)
Reason for discontinuation		
Death	194 (59.9)	225 (70.1)
Withdrawal by subject	14 (4.3)	16 (5.0)
Lost to follow-up	2 (0.6)	3 (0.9)
Other	0	0
Progressive disease	0	0
Study terminated by sponsor	0	0

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.1-1

Ongoing at the time of the respective study data cut-off date.
[1] Reason for patients discontinued from treatment is the reason for treatment component whichever discontinued last. If tislelizumab/placebo and chemotherapy discontinued at the same date, reason for discontinuation of tislelizumab/placebo will be presented.
[2] Clinical Progression and Clinical Progressive Disease are reported as Symptomatic Deterioration; Radiographic progression, Radiographic Progressive Disease and Progressive Disease are reported as Disease progression; Concurrent Antineoplastic Therapy is reported as Protocol deviation. For patients who discontinued from study treatment due to 'Other' and specified as 'death' in CRF are counted as reason = 'Death'.

1.2.1.3　単剤併合解析

SAF で，各試験のデータカットオフまでに治験薬の投与を中止した被験者の割合は 92.5%（1825/1972 例）であった。治験薬投与の主な中止理由は病勢進行（62.2%），有害事象

（10.0%），及び効果不十分（6.1%）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の割合は 83.4%であった。試験中止の主な理由は死亡（69.5%），治験依頼者による中止（5.9%），及び同意撤回（3.6%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.1-1）。

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 302 試験

SAF の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 2.76 ヵ月，ICC 群で 1.49 ヵ月であり，チスレリズマブ群で ICC 群に比べ長かった。また，チスレリズマブ群で ICC 群に比べてサイクル数は多く，相対用量強度（RDI）が高かった（Table 1-10）。

ICC 群で各薬剤が投与された被験者の割合は，イリノテカン 46.3%，パクリタキセル 32.9%，ドセタキセル 20.8%であった。曝露期間，サイクル数，及び RDI の中央値は 3 剤間で同程度であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.3.1.1.2，5.3.5.1-1-302 試験-12.1.項）。

Table 1-10 曝露状況（302 試験，SAF）

	Tislelizumab N = 255	ICC N = 240
Number of Cycles Received, n (%)		
1 - 3	106 (41.6)	163 (67.9)
4 - 6	70 (27.5)	51 (21.3)
7 - 9	18 (7.1)	13 (5.4)
10 - 12	18 (7.1)	7 (2.9)
13 - 18	18 (7.1)	5 (2.1)
>18	25 (9.8)	1 (0.4)
Mean (SD)	7.1 (7.63)	3.3 (3.22)
Median	4.0	2.0
Q1, Q3	2.0, 8.0	1.0, 4.0
Min, Max	1, 38	1, 28
Duration of Exposure (Months), n (%)		
< 1 Month	29 (11.4)	57 (23.8)
1 -< 3 Months	118 (46.3)	125 (52.1)
3 -< 6 Months	43 (16.9)	37 (15.4)
6 -< 12 Months	38 (14.9)	20 (8.3)
12 -< 18 Months	13 (5.1)	0
18 -< 24 Months	11 (4.3)	1 (0.4)
>= 24 Months	3 (1.2)	0
Mean (SD)	5.01 (5.455)	2.48 (2.508)
Median	2.76	1.49
Q1, Q3	1.41, 6.24	1.15, 2.99
Min, Max	0.2, 28.3	0.2, 19.2
Duration of Exposure (Months), n (%)		
>= 6 Months	65 (25.5)	21 (8.8)

	Tislelizumab N = 255	ICC N = 240
>= 12 Months	27 (10.6)	1 (0.4)
>= 18 Months	14 (5.5)	1 (0.4)
>= 24 Months	3 (1.2)	0
Relative Dose Intensity (RDI) (%) [a]		
Mean (SD)	100.13 (16.635)	87.05 (23.217)
Median	100.00	89.40
Q1, Q3	97.67, 100.00	73.26, 99.54
Min, Max	46.2, 300.0	37.6, 292.4
Patients with Dose Modification [b], n (%)	88 (34.5)	132 (55.0)
Patients with Infusion Interruption, n (%)	0	8 (3.3)
Patients with Dose Delay [c], n (%)	88 (34.5)	107 (44.6)
Patients with Dose Reduced, n (%)	NA	66 (27.5)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.2.1，Table 2.7.4.1.2.2，Table 2.7.4.1.2.3

[a] Relative dose intensity (RDI) is defined as the ratio of the actual dose intensity (mg/week) and the planned dose intensity (mg/week) for tislelizumab and the ratio of the actual dose intensity (mg/m^2/cycle) and the planned dose intensity (mg/m^2/cycle) for ICC.
[b] Dose Modification includes either infusion interruption or dose delay for Tislelizumab and infusion interruption or dose delay or dose reduction for ICC.
[c] Dose Delay is defined as occasions when administrations did not take place per schedule, including missed doses.

1.2.2.2 306 試験

チスレリズマブ又はプラセボの曝露

SAF の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 6.41 ヵ月，プラセボ+ICC 群で 4.90 ヵ月であり，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群に比べ長かった。チスレリズマブ及びプラセボのサイクル数の中央値は，チスレリズマブ+ICC 群で 8.0，プラセボ+ICC 群で 7.0 であった（Table 1-11）。チスレリズマブ及びプラセボの RDI の中央値（範囲）はチスレリズマブ+ICC 群で 96.19（34.7～105.0）%，プラセボ+ICC 群で 97.67（56.2～105.0）%であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.1.1）。

Table 1-11 曝露状況（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC N = 324		Placebo+ICC N = 321	
	Tislelizumab	All	Placebo	All
Total number of subjects receiving study drug, n (%)	324 (100.0)	324 (100.0)	321 (100.0)	321 (100.0)
Duration of exposure (months)				
Mean (SD)	8.80 (7.759)	8.93 (7.743)	6.56 (6.055)	6.60 (6.047)
Median	6.41	6.52	4.90	4.99
Q1-Q3	3.33-11.12	3.45-11.58	2.53-8.34	2.56-8.38
Min-Max	0.1-38.3	0.1-38.3	0.6-34.9	0.6-34.9
Duration of exposure (categories), n (%)				

	Tislelizumab+ICC N = 324		Placebo+ICC N = 321	
	Tislelizumab	All	Placebo	All
<1 month	22 (6.8)	20 (6.2)	21 (6.5)	20 (6.2)
1 - <3 months	55 (17.0)	53 (16.4)	84 (26.2)	80 (24.9)
3 - <6 months	76 (23.5)	78 (24.1)	92 (28.7)	94 (29.3)
6 - <12 months	95 (29.3)	95 (29.3)	83 (25.9)	86 (26.8)
12 - <18 months	30 (9.3)	32 (9.9)	21 (6.5)	21 (6.5)
18 - <24 months	21 (6.5)	21 (6.5)	10 (3.1)	10 (3.1)
>=24 months	25 (7.7)	25 (7.7)	10 (3.1)	10 (3.1)
Number of cycles received				
Mean (SD)	11.7 (10.50)	11.8 (10.48)	8.9 (8.09)	8.9 (8.08)
Median	8.0	8.0	7.0	7.0
Q1-Q3	4.0-15.0	4.0-15.0	3.0-11.0	3.0-11.0
Min-Max	1-55	1-55	1-50	1-50
Number of cycles received (categories), n (%)				
1 - <4 cycles	65 (20.1)	61 (18.8)	84 (26.2)	84 (26.2)
4 - <8 cycles	69 (21.3)	68 (21.0)	88 (27.4)	88 (27.4)
8 - <12 cycles	82 (25.3)	85 (26.2)	72 (22.4)	71 (22.1)
12 - <18 cycles	42 (13.0)	43 (13.3)	44 (13.7)	45 (14.0)
18 - <36 cycles	52 (16.0)	53 (16.4)	26 (8.1)	26 (8.1)
>=36 cycles	14 (4.3)	14 (4.3)	7 (2.2)	7 (2.2)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.2-1

"All" corresponds to the duration of study treatment that is from the earliest start date to the latest end date among tislelizumab and other drugs part of the study treatment, or to the no. of cycles received for the overall study treatment.

ICC の曝露

データカットオフまでに，SAF のすべての被験者が ICC を投与された。白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤を併用した被験者は，チスレリズマブ+ICC 群 146 例，プラセボ+ICC 群 144 例（以下同順）であり，白金製剤及びパクリタキセルを併用した被験者は，178 例，177 例であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.1.5）。

全体的に ICC の曝露量は，いずれの群も，白金製剤及びフルオロピリミジン系薬剤を併用した被験者と白金製剤及びパクリタキセルを併用した被験者で，各薬剤の投与期間，サイクル数，及び RDI は同程度であった（Table 1-12）。

Table 1-12　　ICC の曝露状況（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC N = 324				Placebo+ICC N = 321			
	Platinum + Fluoropyrimidine N1 = 146		Platinum + Paclitaxel N2 = 178		Platinum + Fluoropyrimidine N1 = 144		Platinum + Paclitaxel N2 = 177	
	Platinum (Cis./Oxa.) (m = 146)	Fluo. (5-FU/Cap.) (m = 146)	Platinum (Cis./Oxa.) (m = 177)	Paclitaxel (m = 178)	Platinum (Cis./Oxa.) (m = 144)	Fluo. (5-FU/Cap.) (m = 143)	Platinum (Cis./Oxa.) (m = 175)	Paclitaxel (m = 176)
Duration of Treatment (month) [a]								
Mean (SD)	4.59 (2.881)	6.91 (6.056)	3.95 (1.735)	5.13 (3.682)	3.93 (2.926)	5.47 (4.868)	3.75 (2.767)	4.72 (4.138)
Median	4.27	5.04	4.14	4.27	4.11	4.24	4.14	4.14
Q1, Q3	2.79, 5.49	2.86, 8.28	2.92, 4.47	2.99, 5.82	2.22, 4.63	2.56, 6.24	2.40, 4.30	2.40, 5.63
Min, Max	0.7, 18.1	0.3, 30.1	0.1, 13.6	0.1, 23.0	0.6, 26.0	0.6, 28.8	0.7, 30.3	0.7, 34.0
Duration of Treatment, n (%)								
< 1 month	9 (6.2)	9 (6.2)	10 (5.6)	13 (7.3)	7 (4.9)	7 (4.9)	13 (7.4)	14 (8.0)
≥ 1 to < 3 months	30 (20.5)	29 (19.9)	35 (19.8)	32 (18.0)	47 (32.6)	38 (26.6)	46 (26.3)	44 (25.0)
≥ 3 to < 6 months	77 (52.7)	47 (32.2)	121 (68.4)	93 (52.2)	79 (54.9)	60 (42.0)	110 (62.9)	81 (46.0)
≥ 6 to < 12 months	27 (18.5)	39 (26.7)	10 (5.6)	30 (16.9)	8 (5.6)	25 (17.5)	4 (2.3)	30 (17.0)
≥ 12 to ≤ 18 months	2 (1.4)	12 (8.2)	1 (0.6)	8 (4.5)	2 (1.4)	8 (5.6)	1 (0.6)	4 (2.3)
> 18 months	1 (0.7)	10 (6.8)	0	2 (1.1)	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (0.6)	3 (1.7)
Number of Cycles Received								
Mean (SD)	5.7 (2.91)	8.9 (7.77)	5.2 (2.13)	6.8 (4.76)	5.1 (3.24)	7.1 (6.06)	4.9 (2.04)	6.3 (4.92)
Median	6.0	6.0	6.0	6.0	5.0	6.0	6.0	6.0
Q1, Q3	4.0, 7.0	4.0, 10.0	4.0, 6.0	4.0, 8.0	3.0, 6.0	3.0, 8.0	3.0, 6.0	3.0, 8.0
Min, Max	1, 19	1, 36	1, 17	1, 33	1, 29	1, 40	1, 13	1, 47
Number of Cycles Received, n (%)								
1-3	32 (21.9)	31 (21.2)	33 (18.6)	33 (18.5)	46 (31.9)	41 (28.7)	45 (25.7)	46 (26.1)

	Tislelizumab+ICC N = 324				Placebo+ICC N = 321			
	Platinum + Fluoropyrimidine N1 = 146		Platinum + Paclitaxel N2 = 178		Platinum + Fluoropyrimidine N1 = 144		Platinum + Paclitaxel N2 = 177	
	Platinum (Cis./Oxa.) (m = 146)	Fluo. (5-FU/Cap.) (m = 146)	Platinum (Cis./Oxa.) (m = 177)	Paclitaxel (m = 178)	Platinum (Cis./Oxa.) (m = 144)	Fluo. (5-FU/Cap.) (m = 143)	Platinum (Cis./Oxa.) (m = 175)	Paclitaxel (m = 176)
4-6	76 (52.1)	46 (31.5)	132 (74.6)	84 (47.2)	75 (52.1)	46 (32.2)	121 (69.1)	73 (41.5)
7-9	25 (17.1)	27 (18.5)	6 (3.4)	33 (18.5)	18 (12.5)	27 (18.9)	6 (3.4)	30 (17.0)
10-12	10 (6.8)	12 (8.2)	4 (2.3)	13 (7.3)	1 (0.7)	11 (7.7)	2 (1.1)	18 (10.2)
13-18	2 (1.4)	11 (7.5)	2 (1.1)	9 (5.1)	3 (2.1)	10 (7.0)	1 (0.6)	7 (4.0)
>18	1 (0.7)	19 (13.0)	0	6 (3.4)	1 (0.7)	8 (5.6)	0	2 (1.1)
Relative Dose Intensity (%) per Patient [b]								
Mean (SD)	85.64 (14.871)	80.56 (17.365)	89.54 (12.907)	84.06 (15.996)	86.30 (13.479)	79.94 (16.781)	93.62 (9.278)	86.83 (15.729)
Median	90.78	83.60	95.77	85.96	89.57	81.98	97.93	92.93
Q1, Q3	77.73, 98.67	72.25, 94.85	80.49, 99.72	76.04, 98.37	77.39, 98.05	68.71, 95.33	91.39, 99.75	77.93, 99.04
Min, Max	36.4, 104.6	3.3, 100.9	47.6, 104.1	1.3, 106.2	43.2, 103.3	36.7, 101.4	60.3, 102.9	1.8, 102.7

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.1.5

Abbreviations: SD, standard deviation; Q1, first quartile; Q3, third quartile; Min, minimum value; Max, maximum value; Cis, Cisplatin; Oxa, Oxaliplatin; Fluo, Fluoropyrimidine; Cap, Capecitabine; 5-FU, 5-Fluorouracil.
Percentages were based on m.
Chemotherapy Doublet A: Cisplatin (60-80 mg/m^2 Q3W iv) or Oxaliplatin (130 mg/m^2 Q3W iv) and 5-Fluorouracil (750-800 mg/m^2 Q3W iv); Chemotherapy Doublet B: Cisplatin (60-80 mg/m^2 Q3W iv) or Oxaliplatin (130 mg/m^2 Q3W iv) and Capecitabine (1000 mg/m^2 twice a day); Chemotherapy Doublet C: Cisplatin (60-80 mg/m^2 Q3W iv) or Oxaliplatin (130 mg/m^2 Q3W iv) and Paclitaxel (175 mg/m^2 Q3W iv).
[a] Duration of treatment (TD) for patients discontinued from treatment: For cisplatin or oxaliplatin or paclitaxel on a Q3W schedule, TD = (min(last dose date + 20, death date, cutoff date) - first dose date + 1)/30.4375; If patient received Chemotherapy Doublet C, cisplatin may be administered on Days 1 or 2, or in 3 divided doses on Days 1, 2, and 3 depending on local guidelines. Then TD = (min(last dose date + 20 (or 19 or 18), death date, cutoff date)- date of first dose + 1)/30.4375, respectively; For 5-FU, TD = (min(last dose date + 16, death date, cutoff date) - first dose date + 1)/30.4375; For capecitabine, TD = (min(last dose date + 7, death date, cutoff date) - first dose date + 1)/30.4375. Duration of treatment (TD) for patients with ongoing treatment: TD = (cutoff date - first dose date + 1)/30.4375.
[b] Relative Dose Intensity is actual dose intensity/planned dose intensity. The planned dose intensity is the total planned dose in a cycle.

1.2.2.3 単剤併合解析

SAF の各試験のデータカットオフ時点で，チスレリズマブの曝露期間の中央値（範囲）は 4.11（0.1～56.1）ヵ月，投与サイクル数の中央値（範囲）は 6.0（1～66）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.2-1）。チスレリズマブの RDI の中央値（範囲）は 99.86（46.2～130.1）%であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 2.1-3）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 302 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性

SAF の人口統計学的特性及びベースライン特性は，PD-L1 の発現状態を除き群間で同様であった（Table 1-13）。チスレリズマブ群では，被験者の年齢の中央値は 62.0 歳で，男性（84.7%），ベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status（PS）スコアが 1（74.5%）の被験者が多かった。男性の被験者が多かったことは，ESCC の発現割合が男性で女性と比べて高いことに関連するものと考えられる。また，本試験の被験者の多くはアジア人（78.8%）で，現喫煙者又は過去喫煙者（73.3%）であり，飲酒歴（70.6%）を有していた。さらに，被験者の大半はベースラインの肝機能が正常（89.0%）であり，腎機能が正常（71.8%）であった。PD-L1 発現状況は，PD-L1 スコア（Table 1-13 では vCPS と表記）が 10%以上の被験者の割合がチスレリズマブ群（31.4%）で ICC 群（25.0%）と比べて高かった。

Table 1-13 人口統計学的特性及びベースライン特性（302 試験，SAF）

	Tislelizumab N = 255	ICC N = 240
Age (years)		
Mean (SD)	61.3 (8.30)	61.7 (8.11)
Median	62.0	63.0
Q1, Q3	55.0, 67.0	55.5, 67.0
Min, Max	40, 83	35, 81
Age Group, n (%)		
< 65 years	157 (61.6)	149 (62.1)
≥ 65 and < 75 years	85 (33.3)	77 (32.1)
≥ 75 years	13 (5.1)	14 (5.8)
Gender, n (%)		
Male	216 (84.7)	204 (85.0)
Female	39 (15.3)	36 (15.0)
Race, n (%)		
Asian	201 (78.8)	194 (80.8)
Black or African American	0	1 (0.4)
White	52 (20.4)	42 (17.5)
Other	0	1 (0.4)

	Tislelizumab N = 255	ICC N = 240
Not Reported[a]	1 (0.4)	0
Unknown	1 (0.4)	2 (0.8)
Weight (kg)		
Mean (SD)	59.28 (10.282)	60.25 (11.914)
Median	58.80	59.75
Q1, Q3	52.00, 66.00	52.00, 67.00
Min, Max	37.5, 99.0	37.2, 105.0
ECOG Performance Status at Baseline, n (%)		
0	65 (25.5)	54 (22.5)
1	190 (74.5)	186 (77.5)
PD-L1 Status, n (%)		
vCPS ≥ 10%	80 (31.4)	60 (25.0)
vCPS < 10%	100 (39.2)	119 (49.6)
Missing	75 (29.4)	61 (25.4)
Smoking Status, n (%)		
Never	68 (26.7)	57 (23.8)
Current/Former	187 (73.3)	183 (76.3)
Alcohol Use, n (%)		
Never	74 (29.0)	65 (27.1)
Current/Former	180 (70.6)	175 (72.9)
Unknown	1 (0.4)	0
Hepatic Impairment, n (%)		
Normal	227 (89.0)	215 (89.6)
Mild/Moderate	22 (8.6)	19 (7.9)
Missing[b]	6 (2.4)	6 (2.5)
Renal Impairment, n (%)		
Normal	183 (71.8)	164 (68.3)
Mild/Moderate	72 (28.2)	76 (31.7)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.3.2.1
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; Max, Maximum; Min, Minimum; Q1, 1st Quantile; Q3, 3rd Quantile; SD, Standard Deviation; vCPS: visually-estimated combined positive score.
PD-L1 positive is defined as vCPS >= 10%. PD-L1 negative is defined as vCPS < 10%. Missing refers to the patients without sample collection or not evaluable at baseline.
[a] Three patients refused to report race and were entered with race of 'unknown' by the site.
[b] Six patients in the Tislelizumab arm and 5 patients in the ICC arm had a 'missing' baseline bilirubin value and 1 patient in the ICC arm had a 'missing' reference range for aspartate aminotransferase in the clinical database; values were therefore considered as 'missing' for hepatic impairment status. Screening values were available in order for patients to meet study eligibility criteria for all but one patient ([redacted]), noted as a protocol deviation.

疾患特性

SAFで，ベースラインの疾患特性は群間で同様であった（Table 1-14）。ベースラインに転移を有する被験者の割合で群間差が認められたが（チスレリズマブ群 98.0%，ICC 群 92.1%），この差は小さく，安全性データの評価に影響を及ぼすものではないと考えられた。

Table 1-14 疾患特性（302 試験，SAF）

Description	Tislelizumab N = 255	ICC N = 240
Number of Patients With Metastatic Diagnosis at Study Entry, n (%)		
Yes	250 (98.0)	221 (92.1)
No	5 (2.0)	19 (7.9)
Time from Metastatic Diagnosis to Study Entry (months)		
n	250	221
Mean (SD)	6.57 (6.441)	7.10 (6.900)
Median	5.26	5.36
Q1, Q3	1.18, 9.59	1.97, 9.92
Min, Max	0.2, 43.5	0.2, 53.0
Prior Systemic Therapy, n (%)		
Chemotherapy	93 (36.5)	94 (39.2)
Chemo-Radiotherapy	161 (63.1)	146 (60.8)
Other [a]	1 (0.4)	0
Primary Site of Esophageal Cancer at Diagnosis, n (%)		
Cervical	6 (2.4)	4 (1.7)
Upper	42 (16.5)	46 (19.2)
Middle	107 (42.0)	81 (33.8)
Lower	68 (26.7)	81 (33.8)
Overlapping Lesions	11 (4.3)	9 (3.8)
Esophagus NOS	21 (8.2)	19 (7.9)
Histologic Grade at Diagnosis, n (%)		
Gx - Grade cannot be assessed	19 (7.5)	13 (5.4)
G1 - Well differentiated	23 (9.0)	15 (6.3)
G2 - Moderately differentiated	86 (33.7)	94 (39.2)
G3 - Poorly differentiated	49 (19.2)	53 (22.1)
Not Done	78 (30.6)	65 (27.1)
Target Lesions Sum of Diameter by Investigator (mm)		
n	236	231
Mean (SD)	49.21 (32.363)	49.46 (32.290)
Median	41.85	42.00
Q1, Q3	25.55, 66.10	23.30, 66.00
Min, Max	10.0, 261.0	10.0, 238.0
Target/Non-Target Lesion Location at Study Entry, n (%) [b]		
Lymph nodes	186 (72.9)	180 (75.0)
Lung	115 (45.1)	109 (45.4)
Esophagus	109 (42.7)	99 (41.3)
Liver	75 (29.4)	64 (26.7)
Pleura	32 (12.5)	22 (9.2)
Bone	30 (11.8)	29 (12.1)
Other	38 (14.9)	44 (18.3)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.3.3.3
Abbreviations: 302, BGB-A317-302; ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan.
Percentages are based on N. Study Entry date referred to randomization date in this study.
[a] Other was the combination of chemotherapy and a monoclonal antibody of epidermal growth factor receptor.
[b] A patient was counted only once within each category, but may be counted in multiple categories.
Most common (>= 10%) locations in either column are reported in this table. Less common (<10%) target/non-target lesion locations including peritoneum, adrenal gland, gastroesophageal junction, soft tissue, brain, muscle and skin are not reported in the table.

既往歴

SAF では，両群とも大半の被験者が試験組入れ時に既往歴を 1 つ以上有しており（チスレリズマブ群 93.3%，ICC 群 89.6%），その内訳は群間で同様であった。主な既往歴は，SOC 別では胃腸障害（チスレリズマブ群 35.3%，ICC 群 36.7%，以下同順），血管障害（34.9%，33.8%），並びに代謝および栄養障害（26.3%，29.6%）であり，PT 別では高血圧（29.0%，29.2%），貧血（14.9%，14.6%），及び便秘（13.7%，15.0%）であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.3.3）。

抗腫瘍療法歴

試験組入れ前までに SAF のすべての被験者で抗腫瘍全身療法を受けており，大半の被験者で白金製剤をベースとする抗腫瘍全身療法を受けていた（チスレリズマブ群 96.1%，ICC 群 98.8%，以下同順）。抗腫瘍全身療法のレジメン数は大半の被験者で 1 であった（99.6%，99.6%）（Table 1-15）。

試験組入れ前までに抗腫瘍放射線療法を受けた被験者の割合は群間で同程度であった（チスレリズマブ群 65.9%，ICC 群 64.2%）。直近の放射線療法から試験組入れまでの期間の中央値は群間で同程度であった（5.39 ヵ月，6.05 ヵ月）（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.3.5）。

試験組入れ前までに根治的手術を受けた被験者の割合は群間で同程度であった（36.9%，38.8%）。直近の手術から試験組入れまでの期間の中央値は，チスレリズマブ群で ICC 群に比べ短かった（10.22 ヵ月，16.49 ヵ月）（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.3.6）。

Table 1-15　抗腫瘍療法歴（302 試験，SAF）

	Tislelizumab N = 255	ICC N = 240
Patients With at Least One Prior Systemic Therapy, n (%)	255 (100.0)	240 (100.0)
Patients With Prior Line of Platinum-based Systemic Therapy [a], n (%)	245 (96.1)	237 (98.8)
Number of Prior Line of Systemic Therapies [b], n (%)		
0	1 (0.4)	1 (0.4)
1	254 (99.6)	239 (99.6)
Prior Neo-Adjuvant/Adjuvant Treatment or Definitive Chemoradiotherapy as First Line Systemic Therapies [c], n (%)		
Neo-Adjuvant/Adjuvant Treatment	51 (20.0)	32 (13.3)
Definitive Chemoradiotherapy	25 (9.8)	31 (12.9)

	Tislelizumab N = 255	ICC N = 240
Duration of Last Prior Anticancer Systemic Therapy (months)		
Mean (SD)	3.48 (3.461)	3.11 (3.089)
Median	2.66	2.56
Q1, Q3	1.15, 4.37	1.03, 4.16
Min, Max	0.0, 22.1	0.0, 28.8
Time From End of Last Prior Anticancer Systemic Therapy to Study Entry [d] (months)		
Mean (SD)	4.36 (3.970)	4.37 (4.181)
Median	3.32	2.66
Q1, Q3	1.51, 5.88	1.49, 5.90
Min, Max	0.5, 32.4	0.5, 30.4

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.3.4.1

Abbreviations: 302, BGB-A317-302; ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan. Percentages were based on N.

[a] Platinum-based regimen in the first-line systemic therapy was requested for enrollment eligibility since Protocol Amendment version 3.0.

[b] Based on protocol deviation of inclusion criteria #4 and exclusion criteria #1 identified in the study.

[c] Neoadjuvant/adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy, or definitive chemoradiotherapy received by patients who had disease progression during treatment or ≤ 6 months (180 days) of cessation of treatment was counted as one prior line. Definitive chemoradiotherapy data were provided based on medical review on relevant data collected in the EDC.

[d] Study Entry date referred to randomization date in this study.

1.3.2 306 試験

人口統計学的及び他の基準値の特性

SAFの人口統計学的特性及びベースライン特性は群間で同様であった（Table 1-16）。チスレリズマブ+ICC群では，被験者の年齢の中央値は64.0歳で，男性が多く（86.4%），ベースラインのECOG PSスコアが1の被験者の割合は66.4%であった。また，被験者の多くはアジア人（74.4%）で，喫煙歴は，現喫煙者が 14.5%，過去喫煙者が 61.4%であった。さらに，被験者の大半はベースラインの肝機能が正常（90.1%）であり，腎機能が正常（70.4%）であった。

Table 1-16 人口統計学的特性及びベースライン特性（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC N = 324	Placebo+ICC N = 321
Age (years)		
n	324	321
Mean (SD)	63.0 (7.76)	64.0 (8.24)
Median	64.0	65.0
Q1 - Q3	59.0 - 68.0	58.0 - 70.0
Min - Max	26 - 84	40 - 84
Age category, n (%)		
<65 years	175 (54.0)	160 (49.8)
>=65 years	149 (46.0)	161 (50.2)
Sex, n (%)		

	Tislelizumab+ICC N = 324	Placebo+ICC N = 321
Male	280 (86.4)	280 (87.2)
Female	44 (13.6)	41 (12.8)
Weight (kg)		
n	324	321
Mean (SD)	60.86 (12.587)	60.28 (11.250)
Median	59.20	59.00
Q1 - Q3	52.95 - 67.00	52.50 - 68.00
Min - Max	33.5 - 125.0	33.5 - 102.0
BMI (kg/m²)		
n	324	321
Mean (SD)	21.71 (3.866)	21.54 (3.507)
Median	21.20	21.16
Q1 - Q3	19.32 - 23.47	19.03 - 24.09
Min - Max	14.3 - 38.6	14.3 - 33.3
ECOG performance status		
0	109 (33.6)	104 (32.4)
1	215 (66.4)	217 (67.6)
Smoking status, n (%)		
Former	199 (61.4)	180 (56.1)
Never	67 (20.7)	81 (25.2)
Current	47 (14.5)	49 (15.3)
Missing	11 (3.4)	11 (3.4)
Race, n (%)		
Asian	241 (74.4)	243 (75.7)
White	79 (24.4)	74 (23.1)
Other	4 (1.2)	4 (1.2)
Region, n (%)		
Asia	241 (74.4)	243 (75.7)
Rest of World	83 (25.6)	78 (24.3)
Renal function, n (%)		
Normal	228 (70.4)	203 (63.2)
Mild	90 (27.8)	112 (34.9)
Moderate	6 (1.9)	6 (1.9)
Severe	0	0
Not available	0	0
Hepatic function, n (%)		
Normal	292 (90.1)	289 (90.0)
Mild	32 (9.9)	32 (10.0)
Moderate	0	0
Severe	0	0
Not available	0	0

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.1-2

疾患特性は Intent-to-treat（ITT）集団を対象に評価し，2.7.3-3.1.3.1 項に示した。ITT 集団は 649 例（チスレリズマブ群 326 例，ICC 群 323 例，以下同順），SAF は 645 例（324 例，321 例）であった。

ITT 集団では，PD-L1 発現状況を除き，疾患特性は群間で同様であった。

PD-L1 スコアが 10%以上，10%未満，及び不明の被験者割合は，チスレリズマブ+ICC 群で 35.6%，46.3%，及び 18.1%，プラセボ+ICC 群で 33.1%，52.0%，及び 14.9%であった。

両群の大半の被験者（85.6%，87.3%）で試験組入れ時に転移がみられた。

既往歴／合併症

SAF では，両群とも大半の被験者が試験組入れ時に既往歴又は合併症を 1 つ以上有しており（88.0%，88.8%），その内訳は群間で同様であった。主な既往歴又は合併症は，SOC 別では胃腸障害（38.9%，36.4%），血管障害（37.3%，33.0%），代謝および栄養障害（各 34.3%），及び眼障害（32.7%，31.2%），PT 別では高血圧（32.4%，30.5%），白内障（20.7%，18.7%），貧血（14.2%，14.3%），及び便秘（8.3%，7.5%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 2.2-3）。

抗腫瘍療法歴

306 試験では，白金製剤ベースの化学療法による術前又は術後補助療法を受け，6 ヵ月（180 日）以上無治療期間があった患者の組入れが可能であった。SAF で試験組入れ前までに抗腫瘍全身療法を受けた被験者の割合に群間で違いはなかった（チスレリズマブ+ICC 群 30.2%，プラセボ+ICC 群 34.6%，以下同順）であった。抗腫瘍全身療法のレジメン数は，抗腫瘍全身療法を受けた多くの被験者で，1（26.2%，26.8%）であった。直近の全身療法から試験組入れまでの期間（中央値）は，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて短かった（14.46 ヵ月，16.10 ヵ月）（Table 1-17）。

SAF で，試験組入れ前までに根治的放射線療法を受けた被験者の割合に群間差は認められなかった（24.4%，26.8%）。また，直近の放射線療法から試験組入れまでの期間の中央値は，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて短かった（12.16 ヵ月，16.15 ヵ月）。

SAF で，試験組入れ前までに根治的手術を受けた被験者の割合は群間で同程度であった（34.3%，35.2%）。直近の手術から試験組入れまでの期間の中央値は，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群に比べて短かった（17.77 ヵ月，19.84 ヵ月）。

Table 1-17 抗腫瘍療法歴（306 試験，SAF）

Characteristic	Tislelizumab+ICC N = 324	Placebo+ICC N = 321
Any systemic anti-cancer therapy, n (%)	98 (30.2)	111 (34.6)
No. of prior regimens, n (%)		
1	85 (26.2)	86 (26.8)
2	10 (3.1)	23 (7.2)
>=3	3 (0.9)	2 (0.6)
Time since last systemic anti-cancer therapy (months)		
n	98	111
Mean (SD)	20.51 (16.989)	22.42 (17.954)
Median	14.46	16.10
Q1 - Q3	9.69 - 23.85	11.24 - 26.05
Min - Max	5.6 – 91.0	0.7 – 105.3
Any surgery, n (%)	111 (34.3)	113 (35.2)
Time since last surgery (months)		
n	111	113
Mean (SD)	26.49 (22.535)	26.92 (25.247)
Median	17.77	19.84
Q1 - Q3	11.04 - 34.73	10.64 - 34.00
Min - Max	4.8 – 104.2	0.9 – 174.4
Any radiotherapy, n (%)	79 (24.4)	86 (26.8)
Time since last radiotherapy (months)		
n	79	86
Mean (SD)	16.99 (15.489)	21.69 (17.242)
Median	12.16	16.15
Q1 - Q3	8.11 - 17.81	10.91 - 25.76
Min - Max	1.0 – 82.1	0.6 – 100.8

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 2.2-4

Treatment regimens in any setting are included. Refer to the CSR of each study for the definition of regimen.

Last therapy is based on the start date. Time since last therapy is calculated from the end date of the therapy to the date of study entry (e.g. randomization date for randomized studies/first dosing date for non-randomized studies).

1.3.3 単剤併合解析

人口統計学的及び他の基準値の特性

SAF の被験者のがん腫の内訳は，1972 例のうち ESCC が 307 例であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.1）。

被験者の年齢の中央値は 60.0 歳で，男性が多く（72.3%），ベースラインの ECOG PS スコアが 1 の被験者の割合は 66.5%であった。また，69.1%の被験者がアジア人であった。喫煙歴は，現喫煙者が 9.2%，過去喫煙者が 47.6%，喫煙歴なしが 39.4%であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.1-2）。さらに，被験者の多くはベースラインの肝機能が正常（80.4%）であり，腎機能が正常であった被験者は 58.9%であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.1-2）。

既往歴／合併症

SAF の大半（93.4%）が試験組入れ時に既往歴又は合併症を 1 つ以上有していた。主な既往歴又は合併症は，SOC 別では呼吸器，胸郭および縦隔障害（36.8%），胃腸障害（35.2%），血管障害（34.6%），代謝および栄養障害（32.7%），PT 別では高血圧（30.4%），咳嗽（18.6%），貧血（14.7%），及び 2 型糖尿病（10.3%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 2.2-3）。

抗腫瘍療法歴

SAF の大半（98.4%）の被験者が試験組入れ前までに抗腫瘍全身療法を受けた。抗腫瘍全身療法のレジメン数は，1 が 54.4%，2 が 25.6%，3 以上が 18.5%であった。直近の抗腫瘍全身療法から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 2.37（0.0～108.6）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 2.2-4）。

試験組入れ前までに根治的放射線療法を受けた被験者の割合は 43.1%であった。直近の放射線療法から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 7.06（0.0～177.7）ヵ月であった。

試験組入れ前までに根治的手術を受けた被験者の割合は 51.6%であった。直近の手術から試験組入れまでの期間の中央値（範囲）は 13.90（0.2～263.3）ヵ月であった。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，1.1.2 項に示した。本項では，2.7.4 2.1.5 項を除き，各項目の中で 302 試験，306 試験，単剤併合解析の順に結果を示す。2.7.4 2.1.5 項では，302 試験及び単剤併合解析 A，306 試験及び単剤併合解析 B の順に結果を示した。

有害事象の概要

302 試験

有害事象の概要を Table 2-1 に，曝露期間で調整した有害事象の発現率を Table 2-2 に示す。

Table 2-1 有害事象の概要（302 試験，SAF）

Category	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
Patients with at least one TEAE	244 (95.7)	236 (98.3)
Treatment-related TEAE	187 (73.3)	225 (93.8)
TEAE with Grade 3 or Higher	118 (46.3)	163 (67.9)
Treatment-related TEAE with Grade 3 or Higher	48 (18.8)	134 (55.8)
Serious TEAE	106 (41.6)	105 (43.8)
Treatment-related Serious TEAE	37 (14.5)	47 (19.6)
TEAE Leading to Death [a]	35 (13.7)	28 (11.7)
Treatment-related TEAE Leading to Death	7 (2.7)	8 (3.3)
TEAE Leading to Treatment Discontinuation	49 (19.2)	64 (26.7)
Treatment-related TEAE Leading to Treatment Discontinuation	17 (6.7)	33 (13.8)
TEAE Leading to Dose Modification	58 (22.7)	115 (47.9)
Treatment-related TEAE Leading to Dose Modification	34 (13.3)	106 (44.2)
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 Death	1 (0.4)	-
Infusion-related Reaction	8 (3.1)	11 (4.6)
Infusion-related Reaction with Grade 3 or Higher	0	0

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.1

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Dose Modification includes either dose interruption or dose delay for Tislelizumab and dose interruption or dose delay or dose reduction for ICC.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
For each row category, a patient with two or more adverse events in that category is counted only once.
[a] Including death due to disease under study.

Table 2-2 曝露期間で調整した有害事象の発現率（302 試験，SAF）

Category	Tislelizumab N = 255 EAER (Event)	ICC N = 240 EAER (Event)
Total Exposure Person-months	1277.57	595.75
All TEAEs	171.9 (2196)	442.3 (2635)
Treatment-Related TEAEs	58.5 (748)	308.4 (1837)
TEAEs of Grade 3 or Higher	21.1 (270)	81.2 (484)
Treatment-Related TEAEs of Grade 3 or Higher	5.8 (74)	59.1 (352)
Serious TEAEs	12.6 (161)	28.9 (172)
Treatment-Related Serious TEAEs	3.5 (45)	15.4 (92)
TEAEs Leading to Death	2.8 (36)	4.7 (28)
Treatment-Related TEAEs Leading to Death	0.5 (7)	1.3 (8)
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	4.1 (52)	12.6 (75)
Treatment-Related TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	1.5 (19)	6.4 (38)
TEAEs Leading to Dose Modification [a]	7.0 (89)	43.0 (256)
Treatment-Related TEAEs Leading to Dose Modification [a]	3.8 (48)	37.4 (223)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Table 14.3.1.2.7.13.1.POST

Abbreviations: ICC = investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; EAER = Exposure-adjusted event rate per 100 person-months.
EAER was calculated as event count * 100 / person-months of exposure.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
A TEAE is defined as an AE that had an onset date or a worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of study drug up to 30 days following study drug discontinuation or initiation of a new anticancer therapy. TEAEs also include all immune-mediated TEAEs (imAEs) recorded up to 90 days after the last dose of study drug regardless of whether or not the patient starts a new anticancer therapy.
Treatment-Related TEAEs include TEAEs that were considered by the investigator to be related to study drug or TEAEs with a missing causality.
[a] The types of dose modification include dose held, dose interruption and dose reduction for ICC arm; dose held and dose interruption for tislelizumab arm.

306 試験

有害事象の概要を Table 2-3 に，曝露期間で調整した有害事象の発現率を Table 2-4 に示す。

Table 2-3 有害事象の概要（306 試験，SAF）

Category	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
TEAEs	323 (99.7)	319 (99.4)
Treatment-related TEAE	313 (96.6)	309 (96.3)
Tislelizumab-related	226 (69.8)	-
Chemotherapy-related	313 (96.6)	308 (96.0)
TEAEs with Grade 3 or Higher	255 (78.7)	249 (77.6)
Treatment-related TEAE	217 (67.0)	207 (64.5)
Tislelizumab-related	104 (32.1)	-
Chemotherapy-related	203 (62.7)	202 (62.9)
Serious TEAEs	158 (48.8)	127 (39.6)

Category	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
Treatment-related TEAE	95 (29.3)	62 (19.3)
Tislelizumab-related	63 (19.4)	-
Chemotherapy-related	71 (21.9)	57 (17.8)
Fatal serious TEAEs	26 (8.0)	30 (9.3)
Treatment-related TEAE	7 (2.2)	6 (1.9)
Tislelizumab-related	6 (1.9)	-
Chemotherapy-related	4 (1.2)	6 (1.9)
TEAEs leading to any treatment discontinuation	104 (32.1)	72 (22.4)
Leading to Tislelizumab discontinuation	43 (13.3)	-
Tislelizumab-related	31 (9.6)	-
Chemotherapy-related	15 (4.6)	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	96 (29.6)	70 (21.8)
Tislelizumab-related	25 (7.7)	-
Chemotherapy-related	80 (24.7)	58 (18.1)
TEAEs leading to any treatment modification	247 (76.2)	229 (71.3)
Leading to Tislelizumab modification	170 (52.5)	-
Tislelizumab-related	89 (27.5)	-
Chemotherapy-related	107 (33.0)	-
Leading to Chemotherapy modification	239 (73.8)	220 (68.5)
Tislelizumab-related	78 (24.1)	-
Chemotherapy-related	213 (65.7)	195 (60.7)
Immune-mediated TEAEs	114 (35.2)	60 (18.7)
Infusion-Related Reaction	25 (7.7)	17 (5.3)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-11

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The types of dose modification include dose delay, dose/infusion interruption, dose reduction, dose frequency change and infusion rate decreased for chemotherapy; dose delay, dose interruption, dose frequency change and infusion rate decreased for tislelizumab/placebo.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

Table 2-4 曝露期間で調整した有害事象の発現率（306 試験，SAF）

Category	Tislelizumab+ICC N = 324 EAER (Event)	Placebo+ICC N = 321 EAER (Event)
Total Exposure Person-months	2729.17	1946.51
Patients with at Least One TEAE	244.5 (6672)	307.1 (5977)
Treatment-Related TEAEs	166.2 (4535)	216.0 (4205)
Tislelizumab/Placebo Related TEAEs	54.4 (1485)	65.6 (1276)
Any Chemotherapy Component Related TEAEs	148.8 (4061)	202.3 (3937)
TEAEs of Grade 3 or Higher	34.2 (933)	41.5 (807)
Treatment-Related TEAEs of Grade 3 or Higher	24.6 (672)	30.5 (593)
Tislelizumab/Placebo Related TEAEs of Grade 3 or Higher	8.2 (223)	8.5 (166)
Any Chemotherapy Component Related TEAEs of Grade 3 or Higher	21.8 (595)	29.3 (570)

Category	Tislelizumab+ICC N = 324 EAER (Event)	Placebo+ICC N = 321 EAER (Event)
Serious TEAEs	10.1 (277)	11.4 (221)
Treatment-Related Serious TEAEs	5.3 (144)	4.7 (92)
Tislelizumab/Placebo Related Serious TEAEs	3.1 (85)	1.7 (34)
Any Chemotherapy Component Related Serious TEAEs	3.8 (103)	4.3 (84)
TEAEs Leading to Death [a]	0.6 (17)	0.9 (17)
Treatment-Related TEAEs Leading to Death	0.2 (6)	0.2 (4)
Tislelizumab/Placebo Related TEAEs Leading to Death	0.2 (5)	0.1 (2)
Any Chemotherapy Component Related TEAEs Leading to Death	0.1 (3)	0.2 (4)
TEAEs Leading to Any Treatment Discontinuation	5.1 (140)	4.5 (87)
TEAEs Leading to Discontinuation of Tislelizumab/Placebo	1.8 (50)	1.1 (22)
TEAEs Leading to Discontinuation of Any Chemotherapy Component	4.3 (118)	4.3 (84)
TEAEs Leading to Any Dose Modification [b]	28.6 (781)	33.4 (650)
TEAEs Leading to Dose Modification of Tislelizumab/Placebo	15.8 (432)	15.6 (304)
TEAEs Leading to Dose Modification of Any Chemotherapy Component	25.4 (692)	30.8 (600)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.2.7.11.1

Abbreviations: EAER, Exposure-adjusted event rate per 100 person-months; TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
EAER was calculated as event count * 100 / person-months of exposure.
A TEAE is defined as an AE that had an onset date or a worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of study drug up to 30 days following study drug discontinuation or initiation of a new anticancer therapy.
Treatment-Related TEAEs include TEAEs that were considered by the investigator to be related to study drug or TEAEs with a missing causality.
[a] The death event due to disease progression of ESCC is requested to be reported as an adverse event if the death occurred <=30 days after the last dose of study drug per protocol. Those events are not included as TEAE leading to death.
[b] The types of dose modification include dose delay, infusion interruption, infusion rate decreased and dose reduction for chemotherapy; dose delay, infusion interruption and infusion rate decreased for tislelizumab/placebo.

単剤併合解析

単剤併合解析の有害事象の概要を Table 2-5 に示す。

Table 2-5 有害事象の概要（単剤併合解析，SAF）

Category	Tislelizumab monotherapy N = 1972 n (%)
TEAEs	1902 (96.5)
Treatment-related TEAE	1387 (70.3)
Tislelizumab-related	1387 (70.3)
Chemotherapy-related	-
TEAEs with Grade 3 or Higher	898 (45.5)
Treatment-related TEAE	300 (15.2)
Tislelizumab-related	300 (15.2)
Chemotherapy-related	-
Serious TEAEs	699 (35.4)
Treatment-related TEAE	215 (10.9)
Tislelizumab-related	215 (10.9)

Category	Tislelizumab monotherapy N = 1972 n (%)
Chemotherapy-related	-
Fatal serious TEAEs	142 (7.2)
Treatment-related TEAE	19 (1.0)
Tislelizumab-related	19 (1.0)
Chemotherapy-related	-
TEAEs leading to any treatment discontinuation	238 (12.1)
Leading to Tislelizumab discontinuation	238 (12.1)
Tislelizumab-related	112 (5.7)
Chemotherapy-related	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	-
Tislelizumab-related	-
Chemotherapy-related	-
TEAEs leading to any treatment modification	542 (27.5)
Leading to Tislelizumab modification	542 (27.5)
Tislelizumab-related	302 (15.3)
Chemotherapy-related	-
Leading to Chemotherapy modification	-
Tislelizumab-related	-
Chemotherapy-related	-
Immune-mediated TEAEs	631 (32.0)
Infusion-Related Reaction	99 (5.0)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-11

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The types of dose modification include dose delay, dose/infusion interruption, dose reduction, dose frequency change and infusion rate decreased for chemotherapy; dose delay, dose interruption, dose frequency change and infusion rate decreased for tislelizumab/placebo.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 302 試験

SOC 別

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 95.7%，ICC 群 98.3%）（Table 2-6）。発現割合が 50%以上の SOC 別の事象は，チスレリズマブ群では胃腸障害及び臨床検査，ICC 群では，胃腸障害，臨床検査，一般・全身障害および投与部位の状態，代謝および栄養障害，及び血液およびリンパ系障害であった。

チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が 10%以上高い SOC 別の事象は，内分泌障害であった。ICC 群でチスレリズマブ群と比べて発現割合が 10%以上高い SOC 別の事象は，血液およ

びリンパ系障害，臨床検査，一般・全身障害および投与部位の状態，神経系障害，代謝および栄養障害，及び胃腸障害であった。

Table 2-6 SOC 別の有害事象（302 試験，SAF）

SOC	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	244 (95.7)	236 (98.3)
胃腸障害	149 (58.4)	171 (71.3)
臨床検査	128 (50.2)	166 (69.2)
代謝および栄養障害	117 (45.9)	141 (58.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	116 (45.5)	147 (61.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	104 (40.8)	81 (33.8)
血液およびリンパ系障害	92 (36.1)	139 (57.9)
感染症および寄生虫症	75 (29.4)	75 (31.3)
筋骨格系および結合組織障害	66 (25.9)	61 (25.4)
皮膚および皮下組織障害	59 (23.1)	67 (27.9)
内分泌障害	39 (15.3)	2 (0.8)
神経系障害	31 (12.2)	63 (26.3)
心臓障害	28 (11.0)	22 (9.2)
精神障害	26 (10.2)	26 (10.8)
血管障害	26 (10.2)	17 (7.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	23 (9.0)	8 (3.3)
眼障害	18 (7.1)	8 (3.3)
傷害，中毒および処置合併症	16 (6.3)	7 (2.9)
肝胆道系障害	12 (4.7)	7 (2.9)
腎および尿路障害	11 (4.3)	9 (3.8)
耳および迷路障害	3 (1.2)	5 (2.1)
免疫系障害	1 (0.4)	4 (1.7)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	1 (0.4)
製品の問題	0	1 (0.4)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.2.1

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 system organ class are counted only once for system organ class.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

PT 別

発現割合が 15%以上の事象は，チスレリズマブ群では，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（Table 2-7）。

チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，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，及び咳嗽であった。ICC 群でチスレリズマブ群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，白血球数減少，好中球数減少，下痢，食欲減退，脱毛症，悪心，貧血，好中球減少症，白血球減少症，嘔吐，末梢性感覚ニューロパチー，倦怠感，発熱性好中球減少症，及び疲労であった。

Table 2-7 PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）（302 試験，SAF）

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	244 (95.7)	236 (98.3)
貧血	78 (30.6)	107 (44.6)
体重減少	59 (23.1)	45 (18.8)
咳嗽	43 (16.9)	28 (11.7)
発熱	41 (16.1)	34 (14.2)
食欲減退	40 (15.7)	84 (35.0)
便秘	39 (15.3)	45 (18.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (14.5)	11 (4.6)
悪心	36 (14.1)	72 (30.0)
肺炎	36 (14.1)	27 (11.3)
低アルブミン血症	34 (13.3)	30 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (12.9)	18 (7.5)
下痢	32 (12.5)	77 (32.1)
疲労	33 (12.9)	42 (17.5)
低ナトリウム血症	32 (12.5)	33 (13.8)
甲状腺機能低下症	29 (11.4)	1 (0.4)
嚥下障害	28 (11.0)	20 (8.3)
嘔吐	27 (10.6)	48 (20.0)
無力症	26 (10.2)	35 (14.6)
背部痛	26 (10.2)	18 (7.5)
呼吸困難	24 (9.4)	18 (7.5)
そう痒症	23 (9.0)	11 (4.6)
発疹	21 (8.2)	10 (4.2)
低カリウム血症	20 (7.8)	22 (9.2)
不眠症	20 (7.8)	17 (7.1)
湿性咳嗽	18 (7.1)	18 (7.5)
腹痛	17 (6.7)	22 (9.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (6.7)	5 (2.1)
倦怠感	16 (6.3)	36 (15.0)
高血糖	16 (6.3)	7 (2.9)
血小板数減少	14 (5.5)	15 (6.3)
胃食道逆流性疾患	14 (5.5)	12 (5.0)

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (5.5)	8 (3.3)
低蛋白血症	13 (5.1)	8 (3.3)
筋骨格痛	13 (5.1)	7 (2.9)
リンパ球数減少	12 (4.7)	22 (9.2)
浮動性めまい	11 (4.3)	19 (7.9)
関節痛	10 (3.9)	13 (5.4)
白血球数減少	9 (3.5)	98 (40.8)
上腹部痛	9 (3.5)	16 (6.7)
口内炎	9 (3.5)	14 (5.8)
白血球減少症	8 (3.1)	30 (12.5)
好中球数減少	6 (2.4)	94 (39.2)
筋肉痛	6 (2.4)	14 (5.8)
好中球減少症	2 (0.8)	31 (12.9)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.8)	23 (9.6)
脱毛症	0	42 (17.5)
発熱性好中球減少症	0	12 (5.0)

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

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
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.

2.1.1.1.2 306 試験

SOC 別

両群ともほぼすべての被験者に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%）（Table 2-8）。いずれかの群で発現割合が 50%以上の SOC 別の事象は，胃腸障害，臨床検査，代謝および栄養障害，血液およびリンパ系障害，一般・全身障害および投与部位の状態，及び神経系障害であり，いずれの発現割合も群間で同程度であった。

チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて発現割合が 10%以上高い SOC 別の事象は，内分泌障害，及び皮膚および皮下組織障害であった。プラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群と比べて発現割合が 10%以上高い SOC 別の事象はなかった。

Table 2-8 SOC 別の有害事象（306 試験，SAF）

SOC	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	323 (99.7)	319 (99.4)
胃腸障害	264 (81.5)	249 (77.6)
臨床検査	261 (80.6)	247 (76.9)
代謝および栄養障害	234 (72.2)	212 (66.0)
血液およびリンパ系障害	231 (71.3)	199 (62.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	198 (61.1)	201 (62.6)
神経系障害	163 (50.3)	155 (48.3)
皮膚および皮下組織障害	149 (46.0)	114 (35.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	143 (44.1)	119 (37.1)
感染症および寄生虫症	122 (37.7)	91 (28.3)
筋骨格系および結合組織障害	108 (33.3)	105 (32.7)
血管障害	63 (19.4)	48 (15.0)
内分泌障害	58 (17.9)	16 (5.0)
精神障害	41 (12.7)	37 (11.5)
心臓障害	37 (11.4)	31 (9.7)
眼障害	36 (11.1)	41 (12.8)
腎および尿路障害	35 (10.8)	36 (11.2)
傷害，中毒および処置合併症	26 (8.0)	16 (5.0)
生殖系および乳房障害	14 (4.3)	3 (0.9)
耳および迷路障害	13 (4.0)	15 (4.7)
肝胆道系障害	13 (4.0)	10 (3.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (3.4)	17 (5.3)
免疫系障害	8 (2.5)	5 (1.6)

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

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

PT 別

発現割合が 30%以上の事象は，両群とも貧血，好中球数減少，食欲減退，白血球数減少，悪心，及び便秘であった（Table 2-9）。

チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，食欲減退，そう痒症，及び甲状腺機能低下症であった。プラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，嘔吐であった。

Table 2-9 PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合 10%以上）（306 試験，SAF）

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	323 (99.7)	319 (99.4)
貧血	197 (60.8)	180 (56.1)
好中球数減少	154 (47.5)	156 (48.6)
食欲減退	144 (44.4)	125 (38.9)
白血球数減少	143 (44.1)	157 (48.9)
悪心	123 (38.0)	136 (42.4)
便秘	98 (30.2)	100 (31.2)
体重減少	94 (29.0)	89 (27.7)
下痢	91 (28.1)	78 (24.3)
末梢性感覚ニューロパチー	75 (23.1)	62 (19.3)
低アルブミン血症	74 (22.8)	60 (18.7)
嘔吐	72 (22.2)	88 (27.4)
低ナトリウム血症	72 (22.2)	60 (18.7)
低カリウム血症	65 (20.1)	55 (17.1)
疲労	64 (19.8)	57 (17.8)
口内炎	63 (19.4)	48 (15.0)
血小板数減少	62 (19.1)	55 (17.1)
脱毛症	60 (18.5)	63 (19.6)
好中球減少症	53 (16.4)	47 (14.6)
発熱	52 (16.0)	39 (12.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52 (16.0)	37 (11.5)
咳嗽	51 (15.7)	38 (11.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (15.4)	42 (13.1)
血中クレアチニン増加	45 (13.9)	30 (9.3)
嚥下障害	44 (13.6)	35 (10.9)
倦怠感	43 (13.3)	52 (16.2)
無力症	43 (13.3)	45 (14.0)
そう痒症	43 (13.3)	21 (6.5)
肺炎	42 (13.0)	35 (10.9)
発疹	37 (11.4)	23 (7.2)

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
低クロール血症	36 (11.1)	31 (9.7)
甲状腺機能低下症	36 (11.1)	14 (4.4)
感覚鈍麻	34 (10.5)	40 (12.5)
白血球減少症	34 (10.5)	30 (9.3)

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

Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

2.1.1.1.3 単剤併合解析

SOC 別

有害事象の発現割合は 96.5%（1902/1972 例）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-1）。最も発現割合が高い SOC 別の事象は臨床検査（52.3%）であり，次いで胃腸障害（49.5%），一般・全身障害および投与部位の状態（44.2%）であった。

PT 別

発現割合が 15%以上の PT 別の事象は，貧血（23.8%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（17.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（16.5%），食欲減退（16.3%），及び咳嗽（15.7%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-2）。

2.1.1.2 治験薬との関連ありの有害事象

2.1.1.2.1 302 試験

治験薬との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（チスレリズマブ群 73.3%，ICC 群 93.8%）（Table 2-10）。発現割合が 10%以上の事象は，チスレリズマブ群では，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，貧血，及び甲状腺機能低下症，ICC 群では，白血球数減少，好中球数減少，貧血，食欲減退，下痢，悪心，嘔吐，脱毛症，倦怠感，疲労，好中球減少症，白血球減少症，無力症，体重減少，及び便秘であった。

チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，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であった。ICC 群でチスレリズマブ群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，貧血，食欲減退，下痢，無力症，倦怠感，体重減少，低ナトリウム血症，リンパ球数減少，白血球減少症，悪心，白血球数減少，便秘，嘔吐，好中球数減少，好中球減少症，筋肉痛，末梢性感覚ニューロパチー，低カリウム血症，浮動性めまい，脱毛症，発熱性好中球減少症，及び疲労であった。

Table 2-10 治験薬との関連ありの有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）（302試験，SAF）

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	187 (73.3)	225 (93.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (11.4)	9 (3.8)
貧血	28 (11.0)	83 (34.6)
甲状腺機能低下症	26 (10.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (9.8)	18 (7.5)
疲労	19 (7.5)	33 (13.8)
発疹	19 (7.5)	8 (3.3)
食欲減退	16 (6.3)	75 (31.3)
そう痒症	15 (5.9)	8 (3.3)
下痢	14 (5.5)	66 (27.5)
無力症	12 (4.7)	28 (11.7)
血小板数減少	11 (4.3)	15 (6.3)
倦怠感	10 (3.9)	35 (14.6)
発熱	10 (3.9)	12 (5.0)
体重減少	8 (3.1)	25 (10.4)
低ナトリウム血症	8 (3.1)	21 (8.8)
悪心	7 (2.7)	66 (27.5)
白血球減少症	7 (2.7)	30 (12.5)
リンパ球数減少	7 (2.7)	19 (7.9)
低アルブミン血症	7 (2.7)	15 (6.3)
白血球数減少	5 (2.0)	98 (40.8)
嘔吐	4 (1.6)	43 (17.9)
便秘	4 (1.6)	25 (10.4)
口内炎	4 (1.6)	14 (5.8)
好中球数減少	3 (1.2)	94 (39.2)
好中球減少症	2 (0.8)	31 (12.9)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.8)	22 (9.2)
筋肉痛	2 (0.8)	14 (5.8)
腹痛	2 (0.8)	12 (5.0)
低カリウム血症	1 (0.4)	15 (6.3)
浮動性めまい	1 (0.4)	13 (5.4)
脱毛症	0	42 (17.5)
発熱性好中球減少症	0	12 (5.0)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.2.3

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Treatment-related TEAE in 302 is defined as an TEAE that is noted by the investigator as related or with missing causal relationship.
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.

2.1.1.2.2 306 試験

治験治療との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（チスレリズマブ+ICC 群 96.6%，プラセボ+ICC 群 96.3%）（Table 2-11）。発現割合が 30%以上の事象は，両群とも貧血，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，及び悪心であった。

チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，貧血及び甲状腺機能低下症であった。プラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，悪心及び嘔吐であった。

Table 2-11 治験治療との関連ありの有害事象（いずれかの群で発現割合 5%以上）（306 試験，SAF）

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	313 (96.6)	309 (96.3)
貧血	173 (53.4)	155 (48.3)
好中球数減少	153 (47.2)	152 (47.4)
白血球数減少	143 (44.1)	157 (48.9)
食欲減退	116 (35.8)	115 (35.8)
悪心	112 (34.6)	130 (40.5)
末梢性感覚ニューロパチー	73 (22.5)	61 (19.0)
下痢	63 (19.4)	59 (18.4)
血小板数減少	60 (18.5)	54 (16.8)
脱毛症	58 (17.9)	63 (19.6)
口内炎	58 (17.9)	47 (14.6)
嘔吐	57 (17.6)	74 (23.1)
好中球減少症	52 (16.0)	46 (14.3)
疲労	48 (14.8)	53 (16.5)
体重減少	46 (14.2)	45 (14.0)
血中クレアチニン増加	43 (13.3)	28 (8.7)
便秘	42 (13.0)	41 (12.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42 (13.0)	29 (9.0)
倦怠感	41 (12.7)	50 (15.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41 (12.7)	33 (10.3)

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
低ナトリウム血症	41 (12.7)	33 (10.3)
低カリウム血症	40 (12.3)	24 (7.5)
無力症	37 (11.4)	39 (12.1)
低アルブミン血症	36 (11.1)	25 (7.8)
感覚鈍麻	34 (10.5)	40 (12.5)
そう痒症	34 (10.5)	19 (5.9)
甲状腺機能低下症	34 (10.5)	14 (4.4)
白血球減少症	32 (9.9)	29 (9.0)
発疹	29 (9.0)	18 (5.6)
筋肉痛	28 (8.6)	19 (5.9)
血中ビリルビン増加	25 (7.7)	22 (6.9)
低マグネシウム血症	25 (7.7)	21 (6.5)
血小板減少症	24 (7.4)	22 (6.9)
リンパ球数減少	23 (7.1)	24 (7.5)
低クロール血症	21 (6.5)	18 (5.6)
血中尿素増加	21 (6.5)	14 (4.4)
肺臓炎	20 (6.2)	8 (2.5)
アミラーゼ増加	19 (5.9)	16 (5.0)
関節痛	17 (5.2)	23 (7.2)
発熱	17 (5.2)	14 (4.4)
四肢痛	15 (4.6)	24 (7.5)
しゃっくり	14 (4.3)	19 (5.9)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-6

Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

チスレリズマブとの関連ありの有害事象

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%であった。発現割合が 10%以上の事象は，貧血及び甲状腺機能低下症であった（Table 2-12）。

Table 2-12 チスレリズマブとの関連ありの有害事象（発現割合 5%以上）（306 試験，SAF）

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)
合計	226 (69.8)
貧血	35 (10.8)
甲状腺機能低下症	33 (10.2)
好中球数減少	31 (9.6)
白血球数減少	28 (8.6)
発疹	27 (8.3)
そう痒症	26 (8.0)
下痢	25 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (7.4)
食欲減退	23 (7.1)
悪心	22 (6.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (6.5)
倦怠感	20 (6.2)
肺臓炎	20 (6.2)
疲労	19 (5.9)
口内炎	18 (5.6)
無力症	17 (5.2)
血中クレアチニン増加	17 (5.2)
低ナトリウム血症	17 (5.2)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-7

Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

2.1.1.2.3 単剤併合解析

治験薬との関連ありの有害事象の発現割合は 70.3%（1387/1972 例）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-7）。発現が割合 10%以上の事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 12.3%）並びに甲状腺機能低下症（10.7%）であった。

2.1.1.3 重症度別の有害事象

2.1.1.3.1 302 試験

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 群と比べて低かった（チスレリズマブ群 46.3%，ICC 群 67.9%）（Table 2-13）。発現割合が 5%以上の事象は，チスレリズマブ群では嚥下障害，貧血，及び低ナトリウム血症，ICC 群では，好中球数減少，白血球数減少，貧血，リンパ球数減少，肺炎，白血球減少症，好中球減少症，及び下痢であった。

チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象はなかった。ICC 群でチスレリズマブ群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，好中球数減少，白血球数減少，白血球減少症，好中球減少症，リンパ球数減少，及び下痢であった。

チスレリズマブ群で発現割合が 5%以上の事象のうち，チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が高い事象は嚥下障害であった。チスレリズマブ群で認められた Grade 3 以上の嚥下障害は，すべて対象疾患との関連あり及び治験薬との関連なしと判断された。また，チスレリズマブ群の 2 例が嚥下障害の発現により治験薬の投与を中止した。2 例のうち 1 例は加療により回復したが後遺症ありで，残りの 1 例は処置なく未回復であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.6.1，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。

Table 2-13 Grade 3 以上の有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）（302 試験，SAF）

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	118 (46.3)	163 (67.9)
嚥下障害	16 (6.3)	7 (2.9)
貧血	15 (5.9)	26 (10.8)
低ナトリウム血症	14 (5.5)	10 (4.2)
肺炎	12 (4.7)	17 (7.1)
リンパ球数減少	6 (2.4)	18 (7.5)
呼吸困難	6 (2.4)	3 (1.3)
高血圧	5 (2.0)	0
上部消化管出血	4 (1.6)	4 (1.7)
肺臓炎	4 (1.6)	2 (0.8)
食道閉塞症	4 (1.6)	1 (0.4)

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
食道狭窄	4 (1.6)	1 (0.4)
肺塞栓症	4 (1.6)	1 (0.4)
下痢	3 (1.2)	15 (6.3)
全身健康状態悪化	3 (1.2)	5 (2.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	3 (1.3)
胸水	3 (1.2)	2 (0.8)
誤嚥性肺炎	3 (1.2)	2 (0.8)
失神	3 (1.2)	2 (0.8)
食道瘻	3 (1.2)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	1 (0.4)
多臓器機能不全症候群	3 (1.2)	1 (0.4)
腫瘍疼痛	3 (1.2)	1 (0.4)
低血糖	3 (1.2)	0
低リン酸血症	3 (1.2)	0
体重減少	3 (1.2)	0
食欲減退	2 (0.8)	10 (4.2)
嘔吐	2 (0.8)	9 (3.8)
低カリウム血症	2 (0.8)	6 (2.5)
疲労	2 (0.8)	6 (2.5)
無力症	2 (0.8)	5 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	4 (1.7)
後天性気管食道瘻	2 (0.8)	4 (1.7)
死亡	2 (0.8)	4 (1.7)
倦怠感	2 (0.8)	4 (1.7)
白血球数減少	1 (0.4)	48 (20.0)
好中球減少症	1 (0.4)	16 (6.7)
悪心	1 (0.4)	8 (3.3)
敗血症性ショック	1 (0.4)	4 (1.7)
好中球数減少	0	63 (26.3)
白血球減少症	0	17 (7.1)
発熱性好中球減少症	0	11 (4.6)

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

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
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.

2.1.1.3.2 306 試験

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（チスレリズマブ+ICC 群 78.7%，プラセボ+ICC 群 77.6%）（Table 2-14）。発現割合が 5%以上の事象は，チスレリズマブ+ICC 群では，好中球数減少，貧血，低ナトリウム血症，白血球数減少，低カリウム血症，好中球減少症，嚥下障害，肺炎，食欲減退，及び疲労，プラセボ+ICC 群では，好中球数減少，貧血，白血球数減少，好中球減少症，低カリウム血症，肺炎，及び低ナトリウム血症であった。

チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象は，低ナトリウム血症であった。プラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群と比べて発現割合が 5%以上高い事象はなかった。

Table 2-14 Grade 3 以上の有害事象（いずれかの群で発現割合 2%以上）（306 試験，SAF）

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	255 (78.7)	249 (77.6)
好中球数減少	100 (30.9)	107 (33.3)
貧血	56 (17.3)	50 (15.6)
低ナトリウム血症	36 (11.1)	18 (5.6)
白血球数減少	35 (10.8)	50 (15.6)
低カリウム血症	28 (8.6)	22 (6.9)
好中球減少症	24 (7.4)	32 (10.0)
嚥下障害	20 (6.2)	13 (4.0)
肺炎	19 (5.9)	20 (6.2)
食欲減退	18 (5.6)	7 (2.2)
疲労	17 (5.2)	9 (2.8)
下痢	14 (4.3)	6 (1.9)
口内炎	13 (4.0)	7 (2.2)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (3.1)	7 (2.2)
白血球減少症	9 (2.8)	10 (3.1)
高血圧	9 (2.8)	6 (1.9)
悪心	9 (2.8)	5 (1.6)
血小板数減少	9 (2.8)	3 (0.9)
アミラーゼ増加	8 (2.5)	3 (0.9)
食道狭窄	8 (2.5)	2 (0.6)
リンパ球数減少	7 (2.2)	7 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.2)	4 (1.2)
無力症	7 (2.2)	3 (0.9)
発疹	7 (2.2)	0
リパーゼ増加	6 (1.9)	7 (2.2)
嘔吐	5 (1.5)	8 (2.5)

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
発熱性好中球減少症	5 (1.5)	7 (2.2)

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

Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

2.1.1.3.3 単剤併合解析

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 45.5%（898/1972 例）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-2）。最も発現割合が高い事象は貧血（5.0%）であり，次いで肺炎（4.9%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.4%）であった。

2.1.2 死亡

302 試験

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，チスレリズマブ群で ICC 群と比べて低かった（チスレリズマブ群 76.9%，ICC 群 85.4%，以下同順）。両群とも主な主要死因（eCRF の死亡の詳細に記録された死亡の主因）は病勢進行であった（59.6%，67.9%）。主要死因が有害事象である被験者の割合は群間で同程度であった（5.9%，6.3%）（Table 2-15）。

治験薬投与期間中又は追跡期間中（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で ICC 群に比べて高かった（12.2%，8.3%）。両群とも主な主要死因は病勢進行（7.1%，3.8%）及び有害事象（4.7%，4.6%）であった。

データベースロック後に中国規制当局の要請に基づき，中国本土の被験者の死亡日を Death certificate と確認したところ，5 例（チスレリズマブ群に割り付けられた 2 例及び ICC 群に割り付けられた 3 例）で差異が認められ，原資料である医療記録及び eCRF の電子データシステム上の死亡日が修正された。ICC 群に割り付けられた 1 例では治験薬が投与されず，残る 4 例の被験者の死亡日は修正前後のいずれも治験薬最終投与後 30 日を超えていた。いずれの被験者でも主要死因は変更されなかった（5.3.5.1-1-302 試験-Listing 16.1.7，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.5.2，Listing 16.2.7.3，5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Listing 16.2.6.1.update）。

死亡データの更新は有害事象の解析に影響せず，安全性評価への影響はないと考えられる。

Table 2-15 死亡の概要（302 試験，SAF）

	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	196 (76.9)	205 (85.4)
Cause of death [a]		
Disease under study	152 (59.6)	163 (67.9)
Indeterminate	18 (7.1)	17 (7.1)
Adverse Event	15 (5.9)	15 (6.3)
Concurrent illness	4 (1.6)	3 (1.3)
Other	7 (2.7)	7 (2.9)
Deaths within 30 days of last dose date [b]	31 (12.2)	20 (8.3)
Cause of death [a]		
Disease under study	18 (7.1)	9 (3.8)
Adverse Event	12 (4.7)	11 (4.6)
Concurrent illness	1 (0.4)	0
Deaths > 30 days of last dose date [b]	165 (64.7)	185 (77.1)
Cause of death [a]		
Disease under study	134 (52.5)	154 (64.2)
Indeterminate	18 (7.1)	17 (7.1)
Adverse Event	3 (1.2)	4 (1.7)
Concurrent illness	3 (1.2)	3 (1.3)
Other	7 (2.7)	7 (2.9)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.4.1

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
[a] Cause of Death（主要死因）：eCRF の中止ページの死亡の詳細で選択された死亡の主因
[b] Death date - Last dose date + 1.

306 試験

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 群でプラセボ+ICC 群と比べて低かった（チスレリズマブ+ICC 群 59.9%，プラセボ+ICC 群 70.1%，以下同順）。両群とも主な主要死因（eCRF の死亡ページに記録された死亡の主因）は病勢進行であった（46.9%，53.9%）。主要死因が有害事象である被験者の割合は群間で同程度であった（5.2%，5.6%）（Table 2-16）。

治験薬投与期間中又は追跡期間中（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 群でプラセボ+ICC 群と比べてわずかに低かった（6.5%，8.4%）。主要死因は有害事象（4.3%，5.0%）及び病勢進行（2.2%，3.4%）であった。

データベースロック後に 3 例の死亡データが更新された。うち 2 例（各群に割り付けられた各 1 例）は，中間解析のデータベースロック前に死亡していたことが，データベースロック後の追跡調査に基づき治験責任医師より報告された。この 2 例はいずれも治験薬最終投与後 30 日を超え

て死亡しており，主要死因は病勢進行であった。残る 1 例（チスレリズマブ+ICC 群に割り付けられた 1 例）は中国規制当局の要請に基づき，中国本土の被験者の死亡日を Death certificate と確認した結果，原資料である医療記録及び eCRF の電子データシステム上の死亡日が修正された。死亡日は修正前後のいずれも治験薬最終投与後 30 日を超えていた。また，主要死因は変更されなかった（5.3.5.1-2 -306 試験 Impact Assessment Report-Table 2-1）。

死亡データの更新は有害事象の解析に影響せず，安全性評価への影響はないと考えられる。

Table 2-16 死亡の概要（306 試験，SAF)

Category	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	194 (59.9)	225 (70.1)
Primary Cause of Death [a]		
Disease Under Study	152 (46.9)	173 (53.9)
Adverse Event	17 (5.2)	18 (5.6)
Indeterminate [b]	16 (4.9)	28 (8.7)
Other	9 (2.8)	6 (1.9)
Deaths Within 30 Days of Last Dose Date	21 (6.5)	27 (8.4)
Primary Cause of Death [a]		
Adverse Event	14 (4.3)	16 (5.0)
Disease Under Study	7 (2.2)	11 (3.4)
Deaths > 30 Days After Last Dose Date	173 (53.4)	198 (61.7)
Primary Cause of Death [a]		
Disease under study	145 (44.8)	162 (50.5)
Indeterminate [b]	16 (4.9)	28 (8.7)
Adverse Event	3 (0.9)	2 (0.6)
Other	9 (2.8)	6 (1.9)

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.2.1.1

Percentages were based on N.

[a] Primary Cause of Death（主要死因）：eCRF の中止ページの死亡の詳細で選択された死亡の主因

[b] Indeterminate: multiple reason death (investigator can't decide which one is primary cause).

単剤併合解析

治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 30 日まで）に死亡した被験者の割合は 8.2%（162/1972 例）であった。主要死因は病勢進行（5.1%），有害事象（2.4%），その他（0.6%），並びに合併症及び不明（各 0.1%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-7）。

2.1.2.1 死亡に至った有害事象

2.1.2.1.1 302 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）（Table 2-17）。SOC 別の事象の発現割合は，呼吸器，胸郭および縦隔障害を

除き群間で同程度であった。呼吸器，胸郭および縦隔障害の発現割合はチスレリズマブ群で ICC 群と比べて高かった（2.0%，0.4%）が，PT 別の事象は各 1 例に発現しており，特定の事象はなかった。2 例以上に認められた PT 別の事象は，チスレリズマブ群では肺炎（3 例）及び死亡（2 例），ICC 群では死亡及び敗血症性ショック（各 3 例）であった。

治験薬との関連ありの死亡に至った有害事象はチスレリズマブ群で 5 例（2.0%）に認められ，認められた事象は，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 例）であった。ICC 群では 7 例（2.9%）に認められ，認められた事象は，敗血症性ショック（3 例），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 例）であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.3.1.2.6.4.POST）。

死亡に至った有害事象が認められたチスレリズマブ群の 14 例の一覧を Table 7-4 に，治験薬との関連ありの死亡に至った有害事象が認められたチスレリズマブ群の 5 例の叙述を Table 7-5 に示す。

なお，主要死因が有害事象であると報告された被験者は各群 15 例であるが，このうち各群 1 例は主要死因となった有害事象（チスレリズマブ群：肝不全，ICC 群：胃腸出血）が治験薬最終投与後 30 日を超えて発現しており，有害事象の集計期間（治験薬最終投与後又は新たな抗腫瘍療法の開始後 30 日まで）から外れたため有害事象として集計されなかった（Table 2-15，Table 2-17，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。チスレリズマブ群に認められた肝不全は治験薬との関連なし，ICC 群に認められた胃腸出血は治験薬との関連ありと判断された。

Table 2-17 死亡に至った有害事象（302 試験，SAF）

SOC PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	14 (5.5)	14 (5.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (2.0)	1 (0.4)
気管支拡張症	1 (0.4)	0
喀血	1 (0.4)	0
肺動脈性肺高血圧症	1 (0.4)	0
肺塞栓症	1 (0.4)	0
肺出血	1 (0.4)	0
呼吸不全	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)	5 (2.1)
死亡	2 (0.8)	3 (1.3)
突然死	1 (0.4)	1 (0.4)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (1.2)	5 (2.1)
肺炎	3 (1.2)	1 (0.4)
COVID-19	0	1 (0.4)
敗血症性ショック	0	3 (1.3)
心臓障害	1 (0.4)	0
心肺停止	1 (0.4)	0
胃腸障害	1 (0.4)	2 (0.8)
上部消化管出血	1 (0.4)	1 (0.4)
腸管虚血	0	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)	0
血小板数減少	1 (0.4)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.4)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Table 14.3.1.2.6.3.POST

死亡に至った有害事象は，主要死因が病勢進行の被験者を除く，転帰が死亡の有害事象を集計した

2.1.2.1.2 306 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%）（Table 2-18）。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，チスレリズマブ+ICC 群では死亡（2 例），プラセボ+ICC 群では死亡及び肺炎（各 4 例），肺塞栓症及び COVID-19 肺炎（各 2 例）であった。

治験治療との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 例（1.9%）に認められ，胃腸出血，上部消化管出血，心筋炎，肺結核，電解質失調，呼吸不全（各 1 例）であった。プラセボ+ICC 群では 4 例（1.2%）に認められ，死亡（2 例），肺炎及び敗血症性ショック（各 1 例）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.2.6.2）。

チスレリズマブ又はプラセボとの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 5 例（1.5%）に認められ，胃腸出血，上部消化管出血，心筋炎，電解質失調，呼吸不全（各 1 例）であった。プラセボ+ICC 群では 2 例（0.6%）に認められ，死亡（2 例）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.2.6.2.1）。

死亡に至った有害事象が認められたチスレリズマブ+ICC 群の 17 例の叙述を Table 7-6 に，チスレリズマブとの関連ありの死亡に至った有害事象が認められたチスレリズマブ+ICC 群の 5 例の叙述を Table 7-7 に示す。

Table 2-18 死亡に至った有害事象（306 試験，SAF）

SOC PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	17 (5.2)	17 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.2)	6 (1.9)
死亡	2 (0.6)	4 (1.2)
突然死	1 (0.3)	1 (0.3)
多臓器機能不全症候群	1 (0.3)	0
偶発的死亡	0	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (1.2)	4 (1.2)
肺塞栓症	1 (0.3)	2 (0.6)
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)
後天性気管食道瘻	1 (0.3)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	0
窒息	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	3 (0.9)	7 (2.2)
肺炎	1 (0.3)	4 (1.2)
肺結核	1 (0.3)	0
敗血症	1 (0.3)	0
COVID-19 肺炎	0	2 (0.6)
敗血症性ショック	0	1 (0.3)

SOC PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
胃腸障害	2 (0.6)	0
胃腸出血	1 (0.3)	0
上部消化管出血	1 (0.3)	0
心臓障害	1 (0.3)	0
心筋炎	1 (0.3)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.3)	0
外傷性頭蓋内出血	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0
電解質失調	1 (0.3)	0
神経系障害	1 (0.3)	0
脳損傷	1 (0.3)	0

Source: 5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.2.6.1

Percentages were based on N.
Patients with multiple events for a given preferred term and system organ class were counted only once for the preferred term and system organ class, respectively.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) version 24.0.
The death event due to disease progression of ESCC is requested to be reported as an AE if the death event occurred ≤30 days after the last dose of study drug per protocol. Those events are not included as TEAE leading to Death.

2.1.2.1.3 単剤併合解析

死亡に至った有害事象（主要死因が有害事象であった事象）の発現割合は 3.0%（60/1972 例）であった。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，肺炎（10 例），死亡（9 例），呼吸不全及び上部消化管出血（各 4 例），肺塞栓症（3 例），急性心筋梗塞，脳梗塞，多臓器機能不全症候群，肝不全，及び肺出血（各 2 例）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-14）。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 302 試験

重篤な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 41.6%，ICC 群 43.8%，以下同順）（Table 2-19）。発現割合が 2%以上の事象は，チスレリズマブ群では肺炎，嚥下障害，肺臓炎，及び食道閉塞症で，ICC 群では肺炎，好中球数減少，下痢，発熱性好中球減少症，白血球数減少，及び食欲減退であった。

チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は，嚥下障害，食道閉塞症，低ナトリウム血症，肺臓炎，食道狭窄，免疫性肺臓炎であった。ICC 群でチスレリズマブ群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は，好中球数減少，下痢，発熱性好中球減少症，白血球数減少，食欲減退，悪心，白血球減少症，後天性気管食道瘻，敗血症性ショックであった。

治験薬との関連ありの重篤な有害事象の発現割合は，チスレリズマブ群で ICC 群と比べて低かった［14.5%（37 例），19.6%（47 例）］。2 例以上に認められた治験薬との関連ありの重篤な有害事象は，チスレリズマブ群では，肺炎（7 例），肺臓炎（5 例），免疫性肺臓炎（3 例），並びに低ナトリウム血症，免疫性筋炎，及び 1 型糖尿病（各 2 例），ICC 群では，好中球数減少（10 例），白血球数減少，下痢，及び発熱性好中球減少症（各 8 例），肺炎（5 例），敗血症性ショック，悪心，及び白血球減少症（各 4 例），嘔吐及び食欲減退（各 3 例），胃腸障害，好中球減少症，及び倦怠感（各 2 例）であった（5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Table 14.3.1.2.4.2）。

Table 2-19　　重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）（302 試験，SAF）

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	106 (41.6)	105 (43.8)
肺炎	18 (7.1)	17 (7.1)
嚥下障害	12 (4.7)	4 (1.7)
肺臓炎	5 (2.0)	2 (0.8)
食道閉塞症	5 (2.0)	1 (0.4)
上部消化管出血	4 (1.6)	4 (1.7)
低ナトリウム血症	4 (1.6)	0
胸水	3 (1.2)	4 (1.7)
全身健康状態悪化	3 (1.2)	4 (1.7)
呼吸困難	3 (1.2)	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	3 (1.2)	1 (0.4)
多臓器機能不全症候群	3 (1.2)	1 (0.4)
食道狭窄	3 (1.2)	0
免疫性肺臓炎	3 (1.2)	0
死亡	2 (0.8)	4 (1.7)
嘔吐	2 (0.8)	3 (1.3)
食欲減退	1 (0.4)	6 (2.5)
後天性気管食道瘻	1 (0.4)	4 (1.7)
敗血症性ショック	1 (0.4)	4 (1.7)
貧血	1 (0.4)	3 (1.3)
好中球数減少	0	10 (4.2)
下痢	0	8 (3.3)
発熱性好中球減少症	0	8 (3.3)
白血球数減少	0	8 (3.3)
悪心	0	4 (1.7)
白血球減少症	0	4 (1.7)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.4.1

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
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.

2.1.3.2 306 試験

重篤な有害事象の発現割合はチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて高かった（チスレリズマブ+ICC 群 48.8%，プラセボ+ICC 群 39.6%）（Table 2-20）。発現割合が 2%以上の事象はチスレリズマブ+ICC 群では肺炎，嚥下障害，下痢，食道狭窄，及び肺臓炎，プラセボ+ICC 群では，肺炎，嚥下障害，及び好中球減少症であった。

チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は，嚥下障害，下痢，食道狭窄，肺臓炎，急性腎障害，食欲減退，低ナトリウム血症，口内炎，副腎機能不全，及び大腸炎であった。プラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は肺炎及び好中球減少症であった。

治験治療との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 群でプラセボ+ICC 群と比べて高かった［29.3%（95 例），19.3%（62 例）］。発現割合が 2%以上の事象は，チスレリズマブ+ICC 群で肺炎及び肺臓炎（各 2.2%），プラセボ+ICC 群で肺炎（2.5%）及び好中球減少症（2.2%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-10）。

チスレリズマブとの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%（63 例）であった。2 例以上に認められた事象は，肺臓炎（7 例），肺炎（6 例），下痢（5 例），副腎機能不全（4 例），大腸炎及び倦怠感（各 3 例），急性腎障害，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，電解質失調，高血糖，免疫性肝炎，及び悪心（各 2 例）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-11）。

Table 2-20 重篤な有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）（306 試験，SAF）

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	158 (48.8)	127 (39.6)
肺炎	17 (5.2)	22 (6.9)
嚥下障害	17 (5.2)	8 (2.5)
下痢	7 (2.2)	3 (0.9)
食道狭窄	7 (2.2)	2 (0.6)
肺臓炎	7 (2.2)	4 (1.2)
貧血	6 (1.9)	6 (1.9)
嘔吐	6 (1.9)	6 (1.9)
食欲減退	6 (1.9)	2 (0.6)
低ナトリウム血症	6 (1.9)	2 (0.6)
急性腎障害	6 (1.9)	0
発熱性好中球減少症	5 (1.5)	5 (1.6)
全身健康状態悪化	5 (1.5)	4 (1.2)
倦怠感	5 (1.5)	3 (0.9)
悪心	5 (1.5)	2 (0.6)
口内炎	5 (1.5)	0
誤嚥性肺炎	4 (1.2)	4 (1.2)
好中球数減少	4 (1.2)	3 (0.9)
敗血症	4 (1.2)	2 (0.6)
上部消化管出血	4 (1.2)	2 (0.6)
発熱	4 (1.2)	1 (0.3)
副腎機能不全	4 (1.2)	0
大腸炎	4 (1.2)	0
死亡	3 (0.9)	4 (1.2)
低カリウム血症	3 (0.9)	4 (1.2)
呼吸不全	3 (0.9)	4 (1.2)
好中球減少症	1 (0.3)	7 (2.2)
白血球減少症	1 (0.3)	4 (1.2)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-5

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

2.1.3.3 単剤併合解析

重篤な有害事象の発現割合は 35.4%（699/1972 例）であった。最も発現割合が高い事象は，肺炎（5.0%），次いで肺臓炎（1.7%），発熱及び嚥下障害（各 1.1%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-5）。

治験薬との関連ありの重篤な有害事象の発現割合は 10.9%（215 例）であった。最も多く認められた事象は肺臓炎（1.6%），次いで肺炎（0.9%），免疫性肺疾患（0.7%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-6）。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 治験薬又は治験治療の投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1 302 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%）（Table 2-21）。発現割合が 2%以上の事象は，チスレリズマブ群では肺炎，ICC 群では下痢であった。

チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は，免疫性肺臓炎であった。免疫性肺臓炎はチスレリズマブ群の 3 例に認められ，いずれも治験薬との関連ありと判断され，Grade 2 及び重篤であった。また，いずれも加療するもデータカットオフ時点で未消失であった。

ICC 群でチスレリズマブ群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は，下痢，無力症，発熱性好中球減少症，胸水，及び敗血症性ショックであった。

Table 2-21 治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）（302 試験，SAF）

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	49 (19.2)	64 (26.7)
肺炎	5 (2.0)	4 (1.7)
上部消化管出血	3 (1.2)	3 (1.3)
肺臓炎	3 (1.2)	2 (0.8)
免疫性肺臓炎	3 (1.2)	0
全身健康状態悪化	2 (0.8)	3 (1.3)
死亡	2 (0.8)	2 (0.8)
食道閉塞症	2 (0.8)	1 (0.4)
嚥下障害	2 (0.8)	0
食道瘻	2 (0.8)	0
免疫性筋炎	2 (0.8)	0
下痢	1 (0.4)	5 (2.1)
無力症	1 (0.4)	4 (1.7)
後天性気管食道瘻	1 (0.4)	3 (1.3)
倦怠感	1 (0.4)	3 (1.3)
食欲減退	1 (0.4)	3 (1.3)
発熱性好中球減少症	0	4 (1.7)
胸水	0	3 (1.3)
敗血症性ショック	0	3 (1.3)
腫瘍出血	0	2 (0.8)
貧血	0	2 (0.8)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.6.1

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
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.

2.1.4.1.2 306 試験

治験治療の中止に至った有害事象

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 32.1%（104/324 例），プラセボ+ICC 群で 22.4%（72/321 例）（以下同順），Grade 3 以上の治験治療の中止に至った有害事象の発現割合は，17.0%（55 例），10.6%（34 例）であり，いずれもチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて高かった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-16）。

発現割合が 2%以上の治験治療の中止に至った有害事象は，チスレリズマブ+ICC 群では，末梢性感覚ニューロパチー（7.1%），肺臓炎及び貧血（各 2.5%）で，プラセボ+ICC 群では，末梢性感覚ニューロパチー（2.5%）及び感覚鈍麻（2.2%）であった。チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は，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%），及び倦怠感（1.2%，0%）であった。プラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群と比べて発現割合が 1%以上高い事象はなかった。

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，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%，Grade 3 以上の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 9.0%であった（Table 2-22）。チスレリズマブの投与中止に至った有害事象は，肺臓炎（8 例）を除き，いずれの事象も 1～2 例での発現であった。肺臓炎はすべてチスレリズマブとの関連ありと判断され，3 例で Grade 3 以上の事象であった。この 3 例のうち 1 例は加療するもデータカットオフ時点で未回復であった。

Table 2-22 チスレリズマブの投与中止に至った有害事象（306 試験チスレリズマブ+ICC 群，SAF）

	Tislelizumab+ICC N = 324	
PT	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
合計	43 (13.3)	29 (9.0)
肺臓炎	8 (2.5)	3 (0.9)
無力症	2 (0.6)	2 (0.6)
上部消化管出血	2 (0.6)	2 (0.6)
疲労	2 (0.6)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)
倦怠感	2 (0.6)	1 (0.3)
肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)	1 (0.3)
関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)

PT	Tislelizumab+ICC N = 324	
	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	1 (0.3)
食欲減退	1 (0.3)	1 (0.3)
電解質失調	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)
高血糖	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫性皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫性肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)
食道瘻	1 (0.3)	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性虚血	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)
肺結核	1 (0.3)	1 (0.3)
発疹	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.3)	1 (0.3)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0
β2 ミクログロブリン増加	1 (0.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0
筋炎	1 (0.3)	0
四肢痛	1 (0.3)	0
網膜血管炎	1 (0.3)	0
舌の悪性新生物，病期不明	1 (0.3)	0
トロポニン I 増加	1 (0.3)	0
体重減少	1 (0.3)	0

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-8

2.1.4.1.3 単剤併合解析

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.1%（238/1972 例）であった。最も発現割合が高い事象は，肺臓炎（1.1%），次いで肺炎（1.0%），免疫性肺疾患及び死亡（各 0.5%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-8）。

2.1.4.2 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

2.1.4.2.1 302 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%）（Table 2-23）。発現割合が 2%以上の事象は，チスレリズマブ群では肺炎及び肺臓炎，ICC 群では，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，悪心，無力症，下痢，嘔吐，好中球減少症，倦怠感，白血球減少症，疲労，末梢性感覚ニューロパチー，及び肺炎であり，これらは無力症，下痢，及び肺炎を除き，すべて ICC 群のみで認められた。

チスレリズマブ群で ICC 群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は，肺臓炎及び肺炎であった。ICC 群でチスレリズマブ群と比べて発現割合が 1%以上高い事象は，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，悪心，嘔吐，好中球減少症，倦怠感，白血球減少症，下痢，無力症，末梢性感覚ニューロパチー，発熱性好中球減少症，貧血，疲労，及び浮動性めまいであった。

Table 2-23 治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象（いずれかの群で発現割合 1%以上）（302 試験，SAF）

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	58 (22.7)	115 (47.9)
肺炎	10 (3.9)	5 (2.1)
肺臓炎	6 (2.4)	0
低ナトリウム血症	4 (1.6)	2 (0.8)
疲労	3 (1.2)	6 (2.5)
発熱	3 (1.2)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2)	1 (0.4)
無力症	2 (0.8)	10 (4.2)
下痢	1 (0.4)	10 (4.2)
貧血	1 (0.4)	4 (1.7)
好中球数減少	0	39 (16.3)
白血球数減少	0	19 (7.9)
食欲減退	0	12 (5.0)
悪心	0	11 (4.6)
嘔吐	0	10 (4.2)
好中球減少症	0	10 (4.2)
倦怠感	0	9 (3.8)
白血球減少症	0	8 (3.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0	6 (2.5)
発熱性好中球減少症	0	4 (1.7)
浮動性めまい	0	3 (1.3)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.7.1

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
The dose modification is defined as a TEAE with action taken 'Dose delay', 'Dose delayed', 'Drug interrupted', 'Dose interrupted', or 'Dose held/interrupted' by investigator for Tislelizumab and ICC. For ICC, 'Dose reduced' is also considered as dose modification.
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.

2.1.4.2.2 306 試験

治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象

治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群で 76.2%（247/324 例），プラセボ+ICC 群で 71.3%（229/321 例）（以下同順），Grade 3 以上の治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象は 50.3%，45.8%であり，いずれも両群の発現割合に大きな差はなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-20）。発現割合が 5%以上の事象は，チスレリズマブ+ICC 群では，好中球数減少（21.0%），白血球数減少（12.3%），口内炎（7.7%），貧血，好中球減少症，及び末梢性感覚ニューロパチー（各 7.1%），並びに肺炎（6.5%），プラセボ+ICC 群では，好中球数減少（19.9%），白血球数減少（13.7%），好中球減少症（7.2%），嘔吐（6.2%），及び末梢性感覚ニューロパチー（5.3%）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2%以上高い事象は口内炎（7.7%, 4.7%），貧血（7.1%，4.7%），肺炎（6.5%，4.4%），発熱（3.7%，0.6%）であった。プラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群に比べて発現割合が 2%以上高い事象は嘔吐（2.2%，6.2%）であった。

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 群で 52.5%（170/324 例），Grade 3 以上の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 34.3%（111 例）であった。発現割合が 5%以上のチスレリズマブの投与延期又は中断に至った有害事象は，好中球数減少（7.4%）及び肺炎（5.6%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-9）。

2.1.4.2.3 単剤併合解析

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%（542/1972 例）であった。最も発現割合が高い事象は，肺炎（2.5%），次いでアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.8%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-9）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項ではチスレリズマブの注目すべき有害事象として 1.1.2.1.1 項に記載した免疫関連有害事象及び infusion-related reaction を評価した。各試験の免疫関連有害事象のカテゴリーは Table 1-6 に示した。

2.1.5.1 免疫関連有害事象

本項では 1.1.2.1.1 項に記載した免疫関連有害事象の特定のプロセスの違いを考慮し，302 試験の結果を単剤併合解析 A（マニュアル判定）とともに，306 試験の結果を単剤併合解析 B（アルゴリズムに基づく自動判定）とともに示す。

2.1.5.1.1 302 試験及び単剤併合解析 A

302 試験

免疫関連有害事象はチスレリズマブ群でのみ評価した。

免疫関連有害事象の概要を Table 2-24 に示す。

チスレリズマブ群の免疫関連有害事象の発現割合は 22.4%であり，Grade 3 以上の事象の発現割合は 4.7%であった。死亡に至った事象は 1 例に認められ，カテゴリー別では免疫関連肺臓炎（PT：肺炎）であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.6.2）。

Table 2-24 免疫関連有害事象の概要（302 試験，SAF）

Category	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.

チスレリズマブ群で 1%以上に認め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，免疫関連肺臓炎，免疫関連皮膚反応，免疫関連大腸炎，免疫関連肝炎，免疫関連筋炎／横紋筋融解症，及び免疫関連 1 型糖尿病であった（Table 2-25）。

Table 2-25 カテゴリー別の免疫関連有害事象（302 試験，SAF）

免疫関連有害事象カテゴリー	302 Tislelizumab N = 255 すべての事象 n (%)	302 Tislelizumab N = 255 Grade 3 以上の事象 n (%)
合計	57 (22.4)	12 (4.7)
免疫関連甲状腺機能低下症	23 (9.0)	1 (0.4)
免疫関連肺臓炎	18 (7.1)	4 (1.6)
免疫関連皮膚反応	5 (2.0)	0
免疫関連肝炎	3 (1.2)	2 (0.8)
免疫関連筋炎／横紋筋融解症	3 (1.2)	2 (0.8)
免疫関連 1 型糖尿病	3 (1.2)	2 (0.8)
免疫関連大腸炎	3 (1.2)	0
免疫関連心筋炎	2 (0.8)	1 (0.4)
免疫関連副腎機能不全	2 (0.8)	0
免疫関連下垂体機能不全	1 (0.4)	0

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.4

Abbreviations: 302, BGB-A317-302; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
Patients with multiple events for a given preferred term and category are counted only once for the category.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

チスレリズマブ群に認められたカテゴリー別の免疫関連有害事象を以下に詳述する。

- 免疫関連甲状腺機能低下症

免疫関連甲状腺機能低下症は 23 例（9.0%）に発現し，PT 別の事象はすべて甲状腺機能低下症であった。20 例で治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2, Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象により 2 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断したが，チスレリズマブの投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。23 例すべてで甲状腺ホルモン補充療法が実施された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.13）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 84.0（39～502）日であった。多くの事象はチスレリズマブの初回投与から 6 ヵ月以内に発現した（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.8, Table 2.7.4.2.2.15）。

Grade 4 の事象が 1 例に認められた。本事象は重篤で，チスレリズマブとの関連ありと判断された。チスレリズマブに対する処置は該当せずであった（転帰は消失）（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.3）。

- 免疫関連肺臓炎

免疫関連肺臓炎は 18 例（7.1%）に発現し，PT 別の事象は肺臓炎（9 例），肺炎（4 例），免疫性肺臓炎（3 例），及び間質性肺疾患（2 例）であった。肺炎 2 例を除いた 16 例で治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象により 9 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断し，5 例でチスレリズマブの投与を中止した（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。18 例すべてがステロイド薬を投与され，12 例が高用量（プレドニゾロン相当量で 40 mg/日以上）を投与された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.12）。チスレリズマブの初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 82.0（1～422）日であった。多くの事象はチスレリズマブの初回投与から 6 ヵ月以内に発現した（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.8，Table 2.7.4.2.2.15）。

Grade 3 以上の事象は，Grade 5 が 1 例（肺炎），Grade 3 が 3 例（肺臓炎 2 例，間質性肺疾患 1 例）であり，このうち肺臓炎（2 例）と肺炎は重篤な事象であった。いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された。肺炎（Grade 5）の報告では，同一被験者で肺炎が 2 回報告された。まず Grade 2 の重篤な肺炎が発現し，チスレリズマブを投与延期又は中断した（転帰は消失）。その後，Grade 3 の重篤な肺炎が発現し，チスレリズマブに対する処置は該当せずであった（転帰は死亡）。Grade 3 の肺臓炎はいずれも重篤であり，1 例でチスレリズマブの投与を中止した（転帰は消失）。残る 1 例はチスレリズマブに対する処置は該当せずであった（転帰は未消失）。Grade 3 の間質性肺炎は非重篤で，チスレリズマブの投与の延期又は中断，あるいは中止はしなかった（転帰は消失）（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.3）。

その他に重篤な事象として肺炎（2 例），免疫性肺臓炎（2 例），及び肺臓炎（1 例）が認められた。いずれも Grade 2 で，肺炎（1 例）を除いてチスレリズマブとの関連ありと判断された。肺炎は，1 例（チスレリズマブとの関連なし）でチスレリズマブの投与を中止し（転帰は消失），残る 1 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は未消失）。免疫性肺臓炎の 2 例はいずれもチスレリズマブの投与を中止した（転帰はいずれも未消失）。肺臓炎では，チスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は未消失）。

- 免疫関連皮膚反応

免疫関連皮膚反応は 5 例（2.0%）に発現し，PT 別の事象は発疹（3 例），多形紅斑及びそう痒性皮疹（各 1 例）であった。いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象によりチスレリズマブの投与を延期又は中断，あるいは投与中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.3）。5 例すべてでステロイド薬が投与され，2 例で高用量が投与された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table

2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.12）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 22.0（16～270）日であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.15）。

- 免疫関連大腸炎

免疫関連大腸炎は 3 例（1.2%）に発現し，PT 別の事象は大腸炎（2 例）及び下痢（1 例）であった。いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象により 2 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断したが，投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。3 例すべてでステロイド薬が投与され，1 例で高用量が投与された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.12）。チスレリズマブの初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 34.0（15～184）日であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.15）。

Grade 3 の事象は認められず，重篤な事象として大腸炎（Grade 2）が 1 例に認められた。重篤な大腸炎ではチスレリズマブの投与の延期又は中断，あるいは中止はしなかった（転帰は消失したが後遺症あり）（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.3）。

- 免疫関連肝炎

免疫関連肝炎は 3 例（1.2%）に発現し，PT 別の事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 例），免疫性肝炎（1 例）で，いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象により 2 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断したが，チスレリズマブの投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。3 例すべてでステロイド薬が投与され，2 例で高用量が投与された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.12）。

Grade 3 以上の事象は，Grade 3 が 2 例（免疫性肝炎 1 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例）で，免疫性肝炎は重篤な事象であった。いずれの事象でもチスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰はいずれも消失）（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.3）。

- 免疫関連筋炎／横紋筋融解症

免疫関連筋炎／横紋筋融解症は 3 例（1.2%）に発現し，PT 別の事象は免疫性筋炎（3 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例）で，いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象により 3 例すべてがチスレリズマブの投与を延期又は中断し，2 例がチスレリズマブの投与を中止した（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table

2.7.4.2.2.6.1）。3 例すべてで高用量のステロイド薬が投与された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.12）。

Grade 3 以上の事象は，Grade 3 が 2 例［免疫性筋炎（2 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例）］で，免疫性筋炎（2 例）はいずれも重篤であった。免疫性筋炎は，1 例でチスレリズマブの投与を中止し（転帰は消失），残る 1 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は未消失）。血中クレアチンホスホキナーゼ増加は，チスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は消失）（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.3）。

- 免疫関連 1 型糖尿病

免疫関連 1 型糖尿病は 3 例（1.2%）に発現し，PT 別の事象は 1 型糖尿病（2 例）及び高血糖（1 例）で，いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象により 1 例がチスレリズマブの投与を延期又は中断，及び中止した（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。3 例すべてでインスリン療法が実施された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.13，Table 2.7.4.2.2.18）。

Grade 3 以上の事象は Grade 3 が 2 例（1 型糖尿病）で，いずれも重篤であった。1 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断，及び中止し（転帰は軽快），残る 1 例ではチスレリズマブの投与の延期又は中断，あるいは中止はしなかった（転帰は未消失）（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.3）。

- 免疫関連副腎機能不全

免疫関連副腎機能不全は 2 例（0.8%）に発現し，PT 別の事象はすべて副腎機能不全であった。いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象により 1 例がチスレリズマブの投与を延期又は中断した。チスレリズマブの投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。いずれの事象も重症度は Grade 2 で，非重篤であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.3）。2 例すべてでステロイド薬が投与された。高用量が投与された被験者はいなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.12）。

- 免疫関連心筋炎

免疫関連心筋炎は 2 例（0.8%）に発現し，PT 別の事象は免疫性心筋炎及び自己免疫性心筋炎（各 1 例）であった。いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象により 1 例がチスレリズマブの投与を延期又は中断，及び中止した（5.3.5.3-1-2L SCS

Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。2 例すべてに高用量のステロイド薬が投与された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.12）。

免疫性心筋炎は Grade 3 で重篤な事象，自己免疫性心筋炎は Grade 2 で重篤な事象であった。免疫性心筋炎ではチスレリズマブの投与の延期又は中断，あるいは中止はしなかった（転帰は未消失）。自己免疫性心筋炎ではチスレリズマブの投与を延期又は中断，及び中止した（転帰は消失）。

- 免疫関連下垂体機能不全

免疫関連下垂体機能不全は 1 例（0.4%）に発現し，PT 別の事象は下垂体機能低下症で，チスレリズマブとの関連ありと判断された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2，Table 2.7.4.2.2.18，5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。本事象によりチスレリズマブの投与を延期又は中断，あるいは中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.5，Table 2.7.4.2.2.6.1）。本事象は Grade 2 で，非重篤であった。ステロイド薬が投与された。ホルモン療法による治療は実施されなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.9，Table 2.7.4.2.2.13）。

単剤併合解析 A

免疫関連有害事象の発現割合は 17.0%（335/1972 例）であった。Grade 3 以上の事象の発現割合は 5.3%，重篤な事象の発現割合は 5.7%であった。治験薬の投与延期又は中断に至った事象の発現割合は 5.4%，治験薬の投与中止に至った事象の発現割合は 3.5%であった。死亡に至った事象は 7 例（0.4%）に認められ，認められた事象は，免疫関連肺臓炎 4 例（PT：肺炎及び肺臓炎 各 2 例），免疫関連肝炎 2 例（PT：肝不全 2 例），及び免疫関連腎炎及び腎機能障害 1 例（PT：腎機能障害）であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.1，Table 2.7.4.2.2.6.2）。

1%以上に認め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（6.7%），免疫関連肺臓炎（3.9%），免疫関連肝炎（1.8%），免疫関連皮膚反応（1.6%），及び免疫関連大腸炎（1.0%）であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.2）。

2.1.5.1.2 306 試験及び単剤併合解析 B

306 試験

免疫関連有害事象の概要を Table 2-26 に示す。

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%であり，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC と比べて高かった。その他の有害事象の発現割合もすべて一貫してチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べ高かった。死亡に至った事象はチスレリズマブ+ICC 群の 1 例（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（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-26）。

Table 2-26 免疫関連有害事象の概要（306 試験，SAF）

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)
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
CI：信頼区間，imTEAE：免疫関連有害事象

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.

いずれかの群で 1%以上に認め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，免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症），免疫関連肺臓炎，免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症），その他の免疫関連事象（その他），免疫関連大腸炎，免疫関連内分泌障害（副腎機能不全），及びその他の免疫関連事象（膵炎），免疫関連肝炎であった。これらはすべてチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて発現割合が高かった（Table 2-27）。

Table 2-27　　カテゴリー別の免疫関連有害事象（306 試験，SAF）

免疫関連有害事象カテゴリー	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	114 (35.2)	60 (18.7)
免疫関連皮膚反応	41 (12.7)	22 (6.9)
免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）	38 (11.7)	16 (5.0)
免疫関連肺臓炎	26 (8.0)	14 (4.4)
免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）	9 (2.8)	5 (1.6)
その他の免疫関連事象（その他）	6 (1.9)	2 (0.6)
免疫関連大腸炎	5 (1.5)	0
免疫関連内分泌障害（副腎機能不全）	5 (1.5)	0
その他の免疫関連事象（膵炎）	5 (1.5)	0
免疫関連肝炎	4 (1.2)	0
その他の免疫関連事象（眼障害）	3 (0.9)	1 (0.3)
免疫関連内分泌障害（下垂体炎）	3 (0.9)	0
その他の免疫関連事象（筋骨格系障害）	3 (0.9)	0
免疫関連内分泌障害（糖尿病）	2 (0.6)	1 (0.3)
免疫関連心筋炎／心膜炎	2 (0.6)	0
免疫関連内分泌障害（甲状腺炎）	1 (0.3)	0
免疫関連筋炎／横紋筋融解症	1 (0.3)	0
免疫関連腎炎及び腎機能障害	0	1 (0.3)

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

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

306 試験のいずれかの群で認められたカテゴリー別の免疫関連有害事象を以下に要約する。

- 免疫関連皮膚反応

免疫関連皮膚反応は 41 例（12.7%）に発現した。PT 別の事象は発疹（29 例），斑状丘疹状皮疹（6 例），皮膚炎，湿疹，及び丘疹性皮疹（各 2 例），免疫性皮膚炎及びそう痒性皮疹（各 1 例）であり，発疹（2 例）を除いてすべてチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 2 例でチスレリズマブの投与を中止し，10 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断した（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。41 例中 12 例でステロイド薬が投与され，6 例で高用量（プレドニゾロン相当量で 40 mg/日以上）が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 1.314（0.07～12.42）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

Grade 3 以上の事象は，Grade 4 が 1 例（発疹），Grade 3 が 8 例［発疹（6 例），斑状丘疹状皮疹及び免疫性皮膚炎（各 1 例）］で，Grade 3 の発疹（1 例）は重篤な事象であった。Grade 4 の発

疹は非重篤で，チスレリズマブの投与を中止した（転帰は不明）。Grade 3 の事象のうち，重篤な発疹（1 例）はチスレリズマブの投与を延期又は中断した。残りの事象のうち，免疫性皮膚炎はチスレリズマブの投与を延期又は中断，及び中止し，発疹（2 例），斑状丘疹状皮疹はチスレリズマブの投与を延期又は中断した。Grade 3 の事象の転帰はすべて消失であった。

その他に重篤な事象として湿疹（Grade 2）が 1 例で認められ，チスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は消失）。

プラセボ+ICC 群では 22 例（6.9%）に発現した。PT 別の事象は発疹（18 例），湿疹，そう痒性皮疹，アレルギー性皮膚炎，及び中毒性皮疹（各 1 例）であった。本事象によりプラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止した被験者はいなかった。Grade 3 以上の事象は Grade 3 の事象が 1 例（中毒性皮疹）に認められ，非重篤であった。

- 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（甲状腺機能低下症）は 38 例（11.7%）に発現した。PT 別の事象は甲状腺機能低下症（34 例），遊離トリヨードチロニン減少（3 例），トリヨードチロニン減少（2 例），及び遊離サイロキシン減少（1 例）であった。甲状腺機能低下症（1 例）を除いて，すべてチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 1 例でチスレリズマブの投与を中止し，3 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断した。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。38 例中 26 例でホルモン補充療法が実施された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-29b）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 4.140（1.45～21.98）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

プラセボ+ICC 群では 16 例（5.0%）に発現した。PT 別の事象は甲状腺機能低下症（14 例）及び遊離トリヨードチロニン減少（2 例）であった。本事象により 1 例でプラセボの投与を延期又は中断したが，投与を中止した被験者はいなかった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった。

- 免疫関連肺臓炎

免疫関連肺臓炎は 26 例（8.0%）に発現した。PT 別の事象は，肺臓炎（20 例），免疫性肺疾患（4 例），及び間質性肺疾患（2 例）で，いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 8 例でチスレリズマブの投与を中止し，11 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断した（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。26 例中 11 例でステロイド薬が投与され，10 例で高用量が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 2.661（0.33～8.11）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

Grade 3 以上の事象は，Grade 4 が 1 例（肺臓炎），Grade 3 が 4 例［肺臓炎（3 例），間質性肺炎（1 例）］で，Grade 3 の肺臓炎（1 例）を除いてすべて重篤であった。Grade 4 の肺臓炎は，チスレリズマブの投与を延期又は中断，及び中止した（転帰は消失）。Grade 3 の事象のうち，肺臓炎（2 例）及び間質性肺疾患は重篤であった。重篤な肺臓炎（2 例）ではいずれもチスレリズマブの投与を中止し（転帰は消失及び未消失が各 1 事象），非重篤な肺臓炎ではチスレリズマブの投与の延期又は中断，あるいは中止はしなかった（転帰は消失）。また，間質性肺疾患ではチスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は未消失）。

また，その他に重篤な事象として肺臓炎［4 例：Grade 2（3 例），Grade 1（1 例）］及び免疫性肺疾患（Grade 2 が 1 例）が認められた。Grade 2 の肺臓炎（2 例）及び Grade 1 の肺臓炎ではチスレリズマブの投与を中止した（転帰は Grade 2 の事象はいずれも消失，Grade 1 の事象は未消失）。免疫性肺疾患ではチスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は消失）。

プラセボ+ICC 群では 14 例（4.4%）に発現した。PT 別の事象は肺臓炎（10 例），免疫性肺疾患（3 例），間質性肺疾患（1 例）であった。本事象により 4 例でプラセボの投与を延期又は中断し，2 例でプラセボの投与を中止した。Grade 3 以上の事象は Grade 3 の事象が 2 例［肺臓炎及び免疫性肺疾患（各 1 例）］，Grade 4 の事象が 1 例（肺臓炎）に認められ，このうち肺臓炎（Grade 4）及び免疫性肺疾患は重篤であった。肺臓炎（Grade 4）はプラセボの投与を中止した（転帰は消失）。肺臓炎（Grade 3）及び免疫性肺疾患では，プラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止しなかった（転帰はいずれも消失）。また，その他に重篤な事象として，Grade 2 の肺臓炎が 3 例，Grade 2 の免疫性肺疾患が 1 例に認められた。Grade 2 の肺臓炎の 2 例ではプラセボの投与を延期又は中断した（転帰はいずれも消失）。残りの肺臓炎ではプラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止しなかった（転帰は未消失）。また，免疫性肺疾患ではプラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止しなかった（転帰は消失）。

- 免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）

免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）は 9 例（2.8%）に発現し，PT 別の事象はすべて甲状腺機能亢進症であった。いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 2 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断したが，チスレリズマブの投与を中止した被験者はいなかった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。ホルモン補充療法が実施された被験者はいなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-29c）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 2.333（0.72～6.54）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

プラセボ+ICC 群では 5 例（1.6%）に発現した。PT 別の事象は甲状腺機能亢進症（2 例），遊離サイロキシン増加，サイロキシン増加，及びトリヨードチロニン増加（各 1 例）であった。本

事象によりプラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止した被験者はいなかった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった。

- その他の免疫関連事象（その他）

その他の免疫関連事象（その他）は 6 例（1.9%）に発現した。PT 別の事象はすべて血管炎で，1 例でチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象によりチスレリズマブの投与を延期又は中断，あるいは中止した被験者はいなかった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。6 例中 1 例でステロイド薬が投与された。高用量が投与された被験者はいなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 2.053（0.16～7.10）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

プラセボ+ICC 群では 2 例（0.6%）に発現した。PT 別では血管炎及びレイノー現象（各 1 例）であった。本事象によりプラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止した被験者はいなかった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 で，非重篤であった。

- 免疫関連大腸炎

免疫関連大腸炎は 5 例（1.5%）に発現した。PT 別の事象は，大腸炎（4 例）及び免疫性腸炎（1 例）で，大腸炎（1 例）を除いてすべてチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 4 例がチスレリズマブの投与を延期又は中断したが，チスレリズマブの投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。5 例中 4 例でステロイド薬が投与され，3 例で高用量のステロイド薬が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 3.351（2.20～7.62）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

Grade 3 以上の事象は，Grade 3 が 4 例［大腸炎（3 例），免疫性腸炎（1 例）］で，すべて重篤であった。大腸炎（1 例）を除いてチスレリズマブとの関連ありと判断された。大腸炎はすべてチスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰はいずれも消失）。免疫性腸炎では，チスレリズマブに対する処置は該当せずであった（転帰は消失）。

その他に重篤な事象として大腸炎（Grade 2）が 1 例で認められ，チスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は消失）。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- 免疫関連内分泌障害（副腎機能不全）

免疫関連内分泌障害（副腎機能不全）は 5 例（1.5%）に発現し，PT 別の事象はすべて副腎機能不全で，チスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 3 例でチスレリズマブの投与

を延期又は中断したが，投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。5 例中 4 例でステロイド薬が投与され，1 例で高用量が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 13.634（4.80～20.01）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

Grade 3 の事象として副腎機能不全（4 例）が認められ，すべて重篤な事象であった。このうち 2 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は消失及び軽快が各 1 事象）。残る 2 例ではチスレリズマブの投与を延期又は中断，あるいは中止しなかった（転帰は軽快及び未消失が各 1 事象）。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- その他の免疫関連事象（膵炎）

その他の免疫関連事象（膵炎）は 5 例（1.5%）に発現し，PT 別の事象はすべて膵炎であった。いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 1 例がチスレリズマブの投与を延期又は中断した。投与を中止した被験者はいなかった。いずれも重症度は Grade 2 で，非重篤であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。ステロイド薬を投与された被験者はいなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 1.314（1.02～2.79）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- 免疫関連肝炎

免疫関連肝炎は 4 例（1.2%）に発現し，PT 別の事象は免疫性肝炎（2 例），薬物性肝障害及び肝炎（各 1 例）であった。薬物性肝障害を除きすべてチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 3 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断し，1 例で投与を中止した（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。4 例中 3 例で高用量のステロイド薬が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。チスレリズマブ初回投与から発現までの期間の中央値（範囲）は 2.464（1.87～5.72）ヵ月であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-27）。

いずれも Grade 3 以上で重篤であり，Grade 4 が 1 例（免疫性肝炎），Grade 3 が 3 例［免疫性肝炎，薬物性肝障害，及び肝炎（各 1 例）］であった。Grade 4 の免疫性肝炎では，チスレリズマブの投与を中止した（転帰は消失）。Grade 3 の事象ではいずれもチスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰はいずれも消失）。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- 免疫関連内分泌障害（下垂体炎）

免疫関連内分泌障害（下垂体炎）は3例（0.9%）に発現し，PT別の事象はすべて下垂体機能低下症で，チスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 2 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断したが，投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。3 例すべてでステロイド薬が投与され，1 例で高用量が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。

Grade 3 の事象が 1 例に認められ，本事象は重篤であった。チスレリズマブに対する処置は該当せずであった（転帰は消失）。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- 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（筋骨格系障害）は 3 例（0.9%）に発現し，PT 別の事象は関節炎（2 例），及び免疫性関節炎（1 例）で，いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 2 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断し，1 例で中止した（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。3 例中 2 例でステロイド薬が投与され，1 例で高用量が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。

Grade 3 以上の事象は Grade 3 が 2 例（関節炎及び免疫性関節炎各 1 例）で，免疫性関節炎は重篤であった。関節炎ではチスレリズマブの投与を中止した（転帰は消失）。免疫性関節炎は，同一被験者で Grade 2 の事象が 1 回，Grade 3 の事象が 2 回認められた。まず Grade 2，重篤の免疫性関節炎が発現し，チスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は消失）。その後，Grade 3，非重篤の免疫性関節炎が発現し，チスレリズマブに対する処置は該当せずであった（転帰は消失）。さらに，Grade 3，重篤の免疫性関節炎が発現し，チスレリズマブに対する処置は該当せずであった（転帰は未消失）。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- その他の免疫関連事象（眼障害）

その他の免疫関連事象（眼障害）は3例（0.9%）に発現し，PT別の事象は脈絡網膜炎，虹彩毛様体炎，網膜血管炎（各 1 例）で，いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 1 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断し，1 例でチスレリズマブの投与を中止した（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。3 例中 2 例で高用量のステロイド薬が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。

Grade 3 以上の事象は Grade 3 が 1 例（脈絡網膜炎）であった。本事象は非重篤で，チスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は軽快）。

プラセボ+ICC 群では 1 例（0.3%）に発現し，PT 別の事象は強膜炎であった。本事象によりプラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止しなかった。Grade 1 で非重篤であった。

- 免疫関連内分泌障害（糖尿病）

免疫関連内分泌障害（糖尿病）は 2 例（0.6%）に発現し，PT 別の事象は糖尿病（1 例），及び糖尿病性ケトアシドーシス（1 例）で，いずれもチスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象により 1 例でチスレリズマブの投与を延期又は中断したが，投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。2 例中 1 例でインスリン療法が実施された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-29d）。

Grade 3 以上の事象として Grade 4 が 1 例（糖尿病性ケトアシドーシス）に認められた。本事象は重篤で，チスレリズマブの投与を延期又は中断した（転帰は消失したが後遺症あり）。

プラセボ+ICC 群では 1 例（0.3%）に発現し，PT 別の事象は糖尿病であった。本事象によりプラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止しなかった。Grade 2 で非重篤であった。

- 免疫関連心筋炎／心膜炎

免疫関連心筋炎／心膜炎は 2 例（0.6%）に発現し，PT 別の事象はすべて心筋炎（2 例）で，チスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象によりチスレリズマブの投与を延期又は中断した被験者はいなかった。1 例でチスレリズマブの投与を中止した（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。2 例中 1 例で高用量のステロイド薬が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。

Grade 5 の心筋炎が 1 例に認められ，チスレリズマブの投与を中止し，その後死亡に至った。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- 免疫関連内分泌障害（甲状腺炎）

免疫関連内分泌障害（甲状腺炎）は 1 例（0.3%）に発現し，PT 別の事象は，自己免疫性甲状腺炎であった。チスレリズマブとの関連ありと判断された。本事象によりチスレリズマブの投与を延期又は中断，あるいは中止しなかった。Grade 1 で，非重篤であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。抗甲状腺療法が実施された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-29a）。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- 免疫関連筋炎／横紋筋融解症

免疫関連筋炎／横紋筋融解症は 1 例（0.3%）に発現し，PT 別の事象は筋炎であった。チスレリズマブとの関連ありと判断され，Grade 2 で，重篤な事象であった。本事象によりチスレリズマブ

の投与の延期又は中断，及び中止に至った（転帰は消失）（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。高用量のステロイド薬が投与された（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-28）。

プラセボ+ICC 群で本事象は発現しなかった。

- 免疫関連腎炎及び腎機能障害

チスレリズマブ+ICC 群で本事象は発現しなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10）。

プラセボ+ICC 群では 1 例（0.3%）に発現し，PT 別の事象は腎炎であった。本事象によりプラセボの投与を延期又は中断，あるいは中止しなかった。Grade 2 で非重篤であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-23，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。

単剤併合解析 B

免疫関連有害事象の発現割合は 32.0%であった。Grade 3 以上の事象の発現割合は Grade 3 が 4.2%，Grade 4 が 0.7%，Grade 5 が 0.2%であった。重篤な事象の発現割合は 5.7%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 5.9%，チスレリズマブの投与中止に至った事象の発現割合は 3.4%であった。死亡に至った事象は 3 例（0.2%）に認められ，免疫関連肝炎 1 例（PT：急性肝炎）及び免疫関連肺臓炎 2 例（PT：肺臓炎 2 例）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10，Table 3.1-26）。

1%以上に認められたカテゴリー別の免疫関連有害事象は，免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）（12.4%），免疫関連皮膚反応（12.1%），免疫関連肺臓炎（4.9%），免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）（4.6%），免疫関連肝炎（1.2%），及び免疫関連内分泌障害（甲状腺炎）（1.1%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.3-10）。

2.1.5.2 Infusion-related reaction

Infusion-related reaction の定義は 1.1.2.1.1 項に示した。

本項では，解析手法の違いを考慮して，302 試験の結果を単剤併合解析 A とともに，306 試験の結果を単剤併合解析 B とともに示す。

2.1.5.2.1 302 試験及び単剤併合解析 A

302 試験

Infusion-related reaction の発現割合は群間で同程度であった（チスレリズマブ群 3.1%，ICC 群 4.6%）（Table 2-28）。2 例以上に認められた事象は，チスレリズマブ群では発熱（4 例），発疹（3 例），及び低血圧（2 例），ICC 群では悪心（5 例），嘔吐及び非心臓性胸痛（各 2 例）であった。Infusion-related reaction の重症度は両群ともすべて Grade 1 又は 2 であり，本事象によりチ

スレリズマブの投与を中止した被験者はいなかった。治験薬の投与延期又は中断に至った事象は，チスレリズマブ群では認められず，ICC 群では 3 例（1.3%）に認められた（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.3，Table 2.7.4.2.3.4，Table 2.7.4.2.3.5）。転帰は，チスレリズマブ群の 1 例（発疹）を除きすべての被験者で回復であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.6）。本事象に対しステロイド薬が投与された被験者はチスレリズマブ群で 2 例，ICC 群で 5 例であった。そのうちチスレリズマブ群の 1 例（そう痒症）では高用量のステロイド薬が投与された（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.7，Table 2.7.4.2.3.8）。

Table 2-28 Infusion-related reaction（302 試験，SAF）

PT	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
合計	8 (3.1)	11 (4.6)
発熱	4 (1.6)	1 (0.4)
発疹	3 (1.2)	1 (0.4)
低血圧	2 (0.8)	0
そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)
悪心	0	5 (2.1)
嘔吐	0	2 (0.8)
非心臓性胸痛	0	2 (0.8)
胸部不快感	0	1 (0.4)
悪寒	0	1 (0.4)
薬疹	0	1 (0.4)
浮動性めまい	0	1 (0.4)
頭痛	0	1 (0.4)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.1

Abbreviations: 302, BGB-A317-302; ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE, Treatment-emergent Adverse Event.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Patients with multiple events for a given preferred term are counted only once for the preferred term.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

単剤併合解析 A

Infusion-related reaction の発現割合は 4.2%（83/1972 例）であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.1）。最も発現割合が高い事象は，発熱（2.0%），次いで注入に伴う反応（1.4%），発疹及び悪心（各 0.3%）であった。Grade 3 以上の事象は 6 例（0.3%）に認められ，認められた事象は注入に伴う反応（2 例），背部痛，潮紅，低血圧，筋骨格系胸痛，発疹，及び脊椎痛（各 1 例）であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.3）。チスレリズマブの投与中止に至った事象は 5 例（0.3%）に認められ，認められた事象は，注入に伴う反応（4 例），潮紅及び脊椎痛（各 1 例）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は 21 例（1.1%）に認

められた（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.4，Table 2.7.4.2.3.5）。本事象に対しステロイド薬が投与された被験者は 26 例で，そのうち高用量のステロイドを投与された被験者は 7 例であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.7）。

転帰は，発疹 2 例（未回復，軽快），注入に伴う反応 1 例（未回復），及び悪心 1 例（軽快）を除き，すべての被験者で回復した（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.6）。

2.1.5.2.2 306 試験及び単剤併合解析 B

306 試験

Infusion-related reaction の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群で 7.7%，プラセボ+ICC で群 5.3%（以下同順）であった（Table 2-29）。よくみられた事象は両群で類似しており，いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は，発疹（12 例，9 例），薬物過敏症（各 4 例），及び悪寒（4 例，2 例）であった。大半の事象が Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 以上の事象はチスレリズマブ+ICC 群では薬物過敏症（2 例），発疹及び蕁麻疹（各 1 例），プラセボ+ICC 群では薬物過敏症及び過敏症（各 1 例）であり，すべて Grade 3 であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-31）。

チスレリズマブ+ICC 群で，本事象によりチスレリズマブの投与を延期又は中断，あるいは中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-32，Table 3.1-33）。

本事象に対しステロイド薬が投与された被験者は，チスレリズマブ+ICC 群で 7 例（2.2%），プラセボ+ICC 群で 4 例（1.2%）であった。そのうち高用量のステロイド薬が投与された被験者はチスレリズマブ+ICC 群で 4 例（1.2%），プラセボ+ICC 群で 2 例（0.6%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-35）。

転帰は，チスレリズマブ+ICC 群の発疹 3 例（未回復），プラセボ+ICC 群の発疹 2 例（未回復及び不明 各 1 例）を除きすべての被験者で軽快又は回復した（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-34）。

Table 2-29 Infusion-related reaction（306 試験，SAF）

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
合計	25 (7.7)	17 (5.3)
発疹	12 (3.7)	9 (2.8)
薬物過敏症	4 (1.2)	4 (1.2)
悪寒	4 (1.2)	2 (0.6)
顔面浮腫	1 (0.3)	0
口唇浮腫	1 (0.3)	0
口唇腫脹	1 (0.3)	0
口腔腫脹	1 (0.3)	0
舌浮腫	1 (0.3)	0
1 型過敏症	1 (0.3)	0

PT	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
蕁麻疹	1 (0.3)	0
眼瞼浮腫	0	1 (0.3)
過敏症	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-31

Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

単剤併合解析 B

Infusion-related reaction の発現割合は 5.0%（99/1972 例）で，最も発現割合が高い事象は，発疹（2.4%），次いで注入に伴う反応（1.4%），悪寒（0.5%）であった。大半の事象が Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 以上の事象は，注入に伴う反応（Grade 3 及び 4，各 1 例）及び発疹（Grade 3, 1 例）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-31）。治験薬の投与中止に至った事象は 4 例（0.2%）に認められ，認められた事象は注入に伴う反応（4 例）であった。治験薬の投与延期又は中断に至った事象は 15 例（0.8%）に認められた（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-32, Table 3.1-33）。

本事象に対しステロイド薬が投与された被験者は 21 例（1.1%）で，そのうち高用量のステロイド薬が投与された被験者は 5 例（0.3%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-35）。

転帰は，発疹 15 例（未回復 14 例，不明 1 例），及び紅斑性皮疹 2 例（未回復），注入に伴う反応 1 例（未回復），アレルギー性鼻炎 1 例（未回復），喉頭浮腫 1 例（未回復）を除きすべての被験者で回復した（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 3.1-34）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の叙述は，第 5 部に添付した各試験の CSR に示した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価方法，及び統計解析手法は，1.1.2 項に示した。

本項では，各項目の中で 302 試験，306 試験，及び単剤併合解析の順に結果を示す。

3.1 血液学的検査

3.1.1 302 試験

ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した主な項目は，チスレリズマブ群でヘモグロビン及びリンパ球数の減少，ICC 群で白血球数，ヘモグロビン，リンパ球数及び好中球数の減少であった。また，ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった項目は，チスレリズマブ群でヘモグロビン及びリンパ球数の減少，ICC 群で白血球数，好中球数及びリンパ球数の減少であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.7）。

チスレリズマブ群で，ベースライン後に 2 段階以上 Grade が悪化した主な検査項目は，リンパ球数の減少［44 例（18.7%）］及びヘモグロビンの減少［10 例（4.2%）］であった（Table 3-1）。リンパ球数の減少で，ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった被験者は，それぞれ 35 例（14.9%）及び 3 例（1.3%）であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.4）。しかし，これらの項目の悪化に対しチスレリズマブの投与延期又は中断が必要なものは少なく（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.7.1），いずれも投与中止に至らなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.6.2）。ヘモグロビンの減少で，ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった被験者は 14 例（5.8%）であり，いずれもチスレリズマブの投与延期又は中断の必要はなく（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.7.1），またいずれも投与中止に至らなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.6.2）。

ICC 群でベースライン後に 2 段階以上 Grade が悪化した主な検査項目は，白血球数の減少［99 例（46.7%）］，好中球数の減少［95 例（45.0%）］，リンパ球数の減少［61 例（28.9%）］，ヘモグロビンの減少［31 例（14.6%）］であった（Table 3-1）。ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった被験者は，白血球数の減少で 48 例（22.6%）及び 18 例（8.5%），好中球数の減少で 32 例（15.2%）及び 32 例（15.2%），リンパ球数の減少で 63 例（29.9%）及び 8 例（3.8%）であった。ヘモグロビンの減少で，ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった被験者は 21 例（9.9%）であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.4）。これらの項目の変化に対しチスレリズマブの投与延期又は中断を必要とした被験者は一定数いたものの（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.7.1），投与中止に至った被験者は少なかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.6.2）。

Table 3-1 ベースライン後に 2 段階以上 Grade が悪化した臨床検査項目（302 試験，SAF）

Laboratory Category Laboratory Test	Direction	Tislelizumab N = 255 n/m (%)	ICC N = 240 n/m (%)
Hematology			
Hemoglobin	Low	10/240 (4.2)	31/212 (14.6)
Leukocytes	Low	6/240 (2.5)	99/212 (46.7)
Lymphocytes	Low	44/235 (18.7)	61/211 (28.9)
Lymphocytes	High	4/235 (1.7)	1/211 (0.5)
Neutrophils	Low	5/235 (2.1)	95/211 (45.0)
Platelets	Low	6/240 (2.5)	5/212 (2.4)
Biochemistry			
Alanine Aminotransferase	High	7/240 (2.9)	5/210 (2.4)
Albumin	Low	19/240 (7.9)	15/209 (7.2)
Alkaline Phosphatase	High	9/240 (3.8)	2/209 (1.0)
Aspartate Aminotransferase	High	6/240 (2.5)	3/210 (1.4)
Bilirubin	High	8/235 (3.4)	4/205 (2.0)
Creatine Kinase	High	9/209 (4.3)	0/136 (0.0)
Creatinine	High	3/240 (1.3)	0/209 (0.0)
Glucose	Low	3/240 (1.3)	1/209 (0.5)
Glucose	High	23/240 (9.6)	17/209 (8.1)
Potassium	Low	3/240 (1.3)	7/209 (3.3)
Potassium	High	7/240 (2.9)	3/209 (1.4)
Sodium	Low	22/240 (9.2)	17/209 (8.1)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.6

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan.
Notes: n is the number of patients with worsen two or more toxicity grades compared with baseline. m is the number of patients with baseline assessment and at least one post-baseline assessment.
Laboratory results were graded using CTCAE V4.03.

3.1.2 306 試験

ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した項目で最も多かったのは，両群ともヘモグロビンの減少であり（チスレリズマブ+ICC 群 97.2%，プラセボ+ICC 群 95.0%，以下同順），次いで白血球数の減少（76.2%，73.8%），好中球数の減少（74.1%，73.2%）であった。また，ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった項目で最も多かったのは，両群とも好中球数の減少（40.4%，44.9%）であり，次いで白血球数の減少（17.3%，21.2%）及びリンパ球数の減少（17.6%，14.6%）であった。これらの結果は，両群で投与される化学療法の既知の血液毒性によるものと考えられた。また，いずれの検査項目でも，ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した被験者の割合及びベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった被験者の割合に，群間差は認められなかった（Table 3-2）。

Table 3-2 ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した血液学的臨床検査項目（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC N = 324		Placebo+ICC N = 321	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Hemoglobin (g/L) - decrease	315 (97.2)	46 (14.2)	305 (95.0)	47 (14.6)
Hemoglobin (g/L) - increase	1 (0.3)	0	6 (1.9)	0
Leukocytes (10^9/L) - decrease	247 (76.2)	56 (17.3)	237 (73.8)	68 (21.2)
Leukocytes (10^9/L) - increase	0	0	0	0
Lymphocytes (10^9/L) - decrease	224 (69.1)	57 (17.6)	214 (66.7)	47 (14.6)
Lymphocytes (10^9/L) - increase	7 (2.2)	1 (0.3)	11 (3.4)	0
Neutrophils (10^9/L) - decrease	240 (74.1)	131 (40.4)	235 (73.2)	144 (44.9)
Platelets (10^9/L) - decrease	143 (44.1)	15 (4.6)	137 (42.7)	13 (4.0)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.4-1

Numbers (n) represent counts of subjects. 'All grades' represents subjects with any grade 1, 2, 3 or 4 post-baseline. Grades based on CTCAE version v4.03.

3.1.3 単剤併合解析

ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した主な項目は，ヘモグロビンの減少（69.6%），リンパ球数の減少（55.2%），血小板数の減少（19.2%），白血球数の減少（17.0%），及び好中球数の減少（11.1%）であった。ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった主な項目はリンパ球数の減少（11.2%），ヘモグロビンの減少（5.0%），及び好中球数の減少（1.6%），血小板数の減少（1.0%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.4-1）。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 302 試験

チスレリズマブ群で，ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した主な項目は，グルコースの増加，ナトリウムの減少，アルブミンの減少，ALP の増加，AST の増加であった。また，ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった主な項目は，ナトリウムの減少であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.7）。

ベースライン後に 2 段階以上 Grade が悪化した被験者の割合は，CK を除いて群間で同程度であった（Table 3-1）。ベースライン後に 2 段階以上 Grade が悪化した被験者が少数であったことから，臨床的に意味のある群間差はないと考えられた。

肝機能について，チスレリズマブ群では Hy's Law の基準を満たす事象は認められず（Table 3-3，5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.8，Table 2.7.4.3.9），ICC 群では Hy's Law に該当する可能性がある事象が 1 例に認められたが，Hy's Law に該当しないと判断された。この被験者では，

治験薬の投与中止 33 日後の ALT/AST が ULN の 3 倍超，総ビリルビンが ULN の 2 倍超，ALP が ULN の 2 倍未満であった。しかし，ALP は欠測であり，データ解析のために 2 倍未満と補完されたものであった。また，本被験者ではスクリーニング時に肝転移が認められ，ALP の値はベースラインから投与中止時まで ULN の 2 倍以上であった。これらのことから，Hy's Law に該当するものではないと判断された（5.3.5.1-1-302 試験 12.4.2.2.3.項）。

Table 3-3 Hy's Law に該当する可能性がある肝機能検査値異常（302 試験，SAF）

Laboratory Parameter	Tislelizumab N = 255 n (%)	ICC N = 240 n (%)
ALT or AST		
1xULN < ALT or AST <= 3xULN	93 (36.5)	61 (25.4)
3xULN < ALT or AST <= 5xULN	9 (3.5)	6 (2.5)
5xULN < ALT or AST <= 10xULN	5 (2.0)	5 (2.1)
10xULN < ALT or AST <= 20xULN	2 (0.8)	0
ALT or AST > 20xULN	0	1 (0.4)
Alkaline Phosphatase (ALP) > 2xULN	35 (13.7)	17 (7.1)
Total Bilirubin > 2xULN	8 (3.1)	3 (1.3)
ALT or AST > 3xULN and total bilirubin> 2xULN [a]	3 (37.5)	2 (66.7)
Without ALP > 2xULN [b c]	0	1 (50.0)
With ALP > 2xULN [b]	3 (100.0)	1 (50.0)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.8

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan.
Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Post-baseline liver laboratory assessments until 90 days after last study treatment are included.
[a] Percentage is based on the number of patient with total bilirubin > 2xULN. ALT/AST and total bilirubin were within 3 days of each other.
[b] Percentage is based on the number of patient with ALT or AST > 3xULN and total bilirubin > 2xULN. ALT/AST and total bilirubin and ALP were within 3 days of each other.
[c] Missing ALP value is considered as without ALP > 2xULN.

3.2.2 306 試験

ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した項目で，最も多かったのは両群ともグルコースの増加であり（チスレリズマブ+ICC 群 79.6%，プラセボ+ICC 群 74.5%，以下同順），次いでナトリウムの減少（71.3%，66.7%），アルブミンの減少（64.5%，66.4%）であった。また，ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった項目で最も多かったのは，両群ともナトリウムの減少（18.8%，10.6%）であり，次いでカリウムの減少（10.2%，8.4%），グルコースの増加（7.1%，5.0%）であった。ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となったナトリウムの減少（18.8%，10.6%）及びグルコースの増加（7.1%，5.0%）を除きすべての項目で，ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した被験者の割合及びベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった被験者の割合に群間差は認められなかった（Table 3-4）。

Table 3-4 ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した血液生化学的臨床検査項目（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC N=324		Placebo+ICC N=321	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Alanine Aminotransferase (U/L) - increase	103 (31.8)	10 (3.1)	78 (24.3)	5 (1.6)
Albumin (g/L) - decrease	209 (64.5)	1 (0.3)	213 (66.4)	0
Alkaline Phosphatase (U/L) - increase	118 (36.4)	6 (1.9)	110 (34.3)	4 (1.2)
Aspartate Aminotransferase (U/L) - increase	127 (39.2)	11 (3.4)	102 (31.8)	4 (1.2)
Bilirubin (µmol/L) - increase	71 (21.9)	2 (0.6)	77 (24.0)	7 (2.2)
Calcium Corrected (mmol/L) - decrease	57 (17.6)	11 (3.4)	49 (15.3)	8 (2.5)
Calcium Corrected (mmol/L) - increase	25 (7.7)	6 (1.9)	15 (4.7)	2 (0.6)
Creatine Kinase (µkat/L) - increase	73 (22.5)	5 (1.5)	57 (17.8)	1 (0.3)
Creatinine (µmol/L) - increase	108 (33.3)	8 (2.5)	84 (26.2)	5 (1.6)
Glucose (mmol/L) - decrease	60 (18.5)	3 (0.9)	52 (16.2)	3 (0.9)
Glucose (mmol/L) - increase	258 (79.6)	23 (7.1)	239 (74.5)	16 (5.0)
Magnesium (mmol/L) - decrease	103 (31.8)	4 (1.2)	113 (35.2)	5 (1.6)
Magnesium (mmol/L) - increase	23 (7.1)	8 (2.5)	21 (6.5)	2 (0.6)
Potassium (mmol/L) - decrease	112 (34.6)	33 (10.2)	96 (29.9)	27 (8.4)
Potassium (mmol/L) - increase	96 (29.6)	9 (2.8)	90 (28.0)	10 (3.1)
Sodium (mmol/L) - decrease	231 (71.3)	61 (18.8)	214 (66.7)	34 (10.6)
Sodium (mmol/L) - increase	19 (5.9)	2 (0.6)	23 (7.2)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.4-2

Numbers (n) represent counts of subjects. 'All grades' represents subjects with any grade 1, 2, 3 or 4 post-baseline.
Only on-treatment assessment up to 30 days after last dose of study treatment are included.
Grades based on CTCAE version v4.03.

肝機能検査

ALT 及び AST が ULN の 3 倍超の被験者の割合はチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて高かった（ALT：チスレリズマブ+ICC 群 4.3%，プラセボ+ICC 群 2.8%，以下同順，AST：6.2%，3.4%）。総ビリルビンが ULN の 2 倍超の被験者の割合はプラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群と比べて高かった（1.5%，3.1%）（Table 3-5）。

Table 3-5 肝機能検査（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
Peak post-baseline values		
ALT >3x ULN	14 (4.3)	9 (2.8)
ALT >5x ULN	10 (3.1)	5 (1.6)
ALT >10x ULN	3 (0.9)	2 (0.6)
ALT >20x ULN	1 (0.3)	0
AST >3x ULN	20 (6.2)	11 (3.4)
AST >5x ULN	11 (3.4)	4 (1.2)
AST >10x ULN	5 (1.5)	2 (0.6)
AST >20x ULN	1 (0.3)	1 (0.3)
ALT or AST >3x ULN	22 (6.8)	13 (4.0)
ALT or AST >5x ULN	12 (3.7)	7 (2.2)
ALT or AST >8x ULN	8 (2.5)	5 (1.6)
ALT or AST >10x ULN	5 (1.5)	3 (0.9)
ALT or AST >20x ULN	2 (0.6)	1 (0.3)
Total bilirubin (BILI) >2x ULN	5 (1.5)	10 (3.1)
Total bilirubin (BILI) >3x ULN	2 (0.6)	7 (2.2)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 4.2-2

Only on-treatment assessment up to 30 days after last dose of study treatment are included.
Combined elevations are based on the peak post-baselines values for each parameter for each subject.

肝機能について，両群の各 1 例に Hy's Law に該当する可能性がある事象（ベースライン時に AST 又は ALT が ULN の以下の被験者で，ベースライン後に ALT 又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超かつ ALP が ULN の 2 倍未満）が認められた（Table 3-6）が，いずれも Hy's Law に該当しないと判断された。

チスレリズマブ+ICC 群の 1 例では，サイクル 1 の規定外の来院時に AST が ULN の 3 倍超（123.49 U/L）かつ ALT が ULN の 1.5 倍超（60.87 U/L）の異常が認められたが，12 日後に回復し一過性であった。また，総ビリルビンはサイクル 1 の規定外の来院時（初回来院）に ULN の 2 倍超（52.83 µmol/L）の異常が認められたが，AST/ALT が上昇する数日前に回復し一過性であった（5.3.5.1-2-306 試験-Listing 16.2.8.1）。

プラセボ+ICC 群の 1 例では，ベースラインの検査で ALT，AST 及び ALP は基準範囲内であったが，総ビリルビンに軽度の異常が認められた。サイクル 1 の Day 5 に AST が ULN の 4 倍を超え，Day 8 に AST は ULN の 2 倍未満に回復したが，総ビリルビンが ULN の 3 倍を超えた。その後 Day 15 に AST は回復し基準範囲内となった。サイクル 3 の Day 15 に総ビリルビンは治療なしでベースライン値まで回復した。（5.3.5.1-2-306 試験 12.4.2.2.3.項）。

Table 3-6 Hy's Law に該当する可能性がある肝機能検査値異常（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
Combined elevations post-baseline		
For subjects with ALT and AST <= ULN at baseline	299 (92.3)	296 (92.2)
Elevated ALT or AST ($) & Total bilirubin (BILI) >2x ULN	1 (0.3)	3 (0.9)
Elevated ALT or AST ($) & BILI >2x ULN & ALP >=2x ULN	0	2 (0.6)
Elevated ALT or AST ($) & BILI >2x ULN & ALP <2x ULN	1 (0.3)	1 (0.3)
For subjects with ALT or AST > ULN at baseline (BSL)	25 (7.7)	25 (7.8)
Elevated ALT or AST (*) & BILI (>2x BSL and 2x ULN)	1 (0.3)	1 (0.3)
Elevated ALT or AST (*) & BILI (>2x BSL and 2x ULN) & ALP >=2x ULN	1 (0.3)	1 (0.3)
Elevated ALT or AST (*) & BILI (>2x BSL and 2x ULN) & ALP <2x ULN	0	0

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 4.2-2

Only on-treatment assessment up to 30 days after last dose of study treatment are included.
Combined elevations are based on the peak post-baselines values for each parameter for each subject.
* Elevated AST or ALT for subjects with > ULN at baseline is defined as >3x BSL or 8x ULN.
$ Elevated AST or ALT for subjects with =< ULN at baseline is defined as >3x ULN.

3.2.3 単剤併合解析

ベースライン後に 1 段階以上 Grade が悪化した主な項目は，グルコースの増加（59.2%），アルカリホスファターゼの増加（47.8%），及びアルブミンの減少（45.9%）であった。ベースライン後新たに Grade 3 又は 4 となった主な項目はナトリウムの減少（6.3%）及びグルコースの増加（4.7%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 1.4-2）。

肝機能検査

ALT 及び AST が ULN の 3 倍超の被験者の割合は 6.2%（122/1972 例）及び 9.0%（178 例）で，総ビリルビンが ULN の 2 倍超の被験者の割合は 4.4%（86 例）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 4.2-2）。

3.3 甲状腺検査

3.3.1 302 試験

ベースライン及びベースライン後に 1 回以上の甲状腺機能検査が実施された被験者は，チスレリズマブ群 184 例，ICC 群 47 例であった（Table 3-7）。

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［TSH が ULN 超，かつ T3 が LLN 未満］が認められた被験者の割合は 13.6%であった。ベースラインの検査から甲状腺機能が基準範囲内であった被験者の割合は 4.9%であった。有害事象として甲状腺機能低下症の発現割合は 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（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.2.2）。治験薬との関連ありの甲状腺機能低下症の発現割合は 10.2%

であり（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.1.2.3），免疫関連有害事象のカテゴリーの一つである免疫関連甲状腺機能低下症の発現割合は 9.0%であった（Table 2-25）。

チスレリズマブ群で，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%であった。ベースラインの検査から甲状腺機能が基準範囲内であった被験者の割合は 2.7%であった。

チスレリズマブ群では，遊離 T3 又は遊離 T4 の平均値にいずれも臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.3）。

Table 3-7　　甲状腺機能検査（302 試験，SAF）

	Tislelizumab N = 255 n/m (%)	ICC N = 240 n/m (%)
TSH > ULN and T3 < LLN	25/184 (13.6)	2/47 (4.3)
Baseline TSH and T3 within normal range	9/184 (4.9)	0/47 (0.0)
TSH < LLN and T3 > ULN	7/184 (3.8)	0/47 (0.0)
Baseline TSH and T3 within normal range	5/184 (2.7)	0/47 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.3.10

Abbreviations: ICC, investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TSH, Thyroid-stimulating hormone; T3, Triiodothyronine; ULN, Upper Limit of Normal; LLN, Lower Limit of Normal.
Notes: n is the number of patients met the criteria. m is the number of patients with baseline and at least one post-baseline assessment.

3.3.2　306 試験

ベースライン及びベースライン後に 1 回以上の甲状腺機能検査が実施された被験者は，チスレリズマブ+ICC 群 282 例，プラセボ+ICC 群 275 例であった（Table 3-8）。

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 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 群で 5.5%であった。ベースラインに甲状腺機能が基準範囲内であった被験者の割合はそれぞれ 6.7%，1.5%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%であった。ベースラインに甲状腺機能が基準範囲内であった被験者の割合はそれぞれ 3.9%，1.1%であった。

Table 3-8 甲状腺機能検査（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC N = 324 n (%)	Placebo+ICC N = 321 n (%)
No of patients with baseline and post-baseline assessment	282 (87.0)	275 (85.7)
Post-baseline TSH>ULN and T4<LLN *	27 (9.6)	15 (5.5)
Baseline TSH and T4 within normal range	19 (6.7)	4 (1.5)
Post-baseline TSH<LLN and T4>ULN *	13 (4.6)	4 (1.5)
Baseline TSH and T4 within normal range	11 (3.9)	3 (1.1)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 4.2-3

TSH, Thyroid-stimulating hormone; T4, Thyroxine; ULN, Upper Limit of Normal; LLN, Lower Limit of Normal.
*Percentages are calculated based on the number of patients with baseline and post baseline assessment.

3.3.3 単剤併合解析

ベースライン及びベースライン後に1回以上の甲状腺機能検査が実施された被験者は1648/1972例（83.6%）であった（5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 4.2-3）。

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 T4 が LLN 未満］が認められた被験者の割合は 12.8%（211 例）でありベースラインに甲状腺機能が基準範囲内であった被験者の割合は 7.0%（116 例）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 7.0%（116 例）であり，ベースラインに甲状腺機能が基準範囲内であった被験者の割合は 5.3%（88 例）であった。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連するその他の項目の単剤併合解析は行わなかった。

本項では，各項目の中で 302 試験，306 試験の順に結果を示す。

4.1 バイタルサイン

4.1.1 302 試験

いずれの群においても，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.3.6.1，Figure 14.3.4.2.1）。

4.1.2 306 試験

いずれの群においても，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重に臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.6.1，Figure 14.3.4.2.1）。

4.2 心電図

4.2.1 302 試験

QT 間隔は，Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔（チスレリズマブ群 46 例，ICC 群 49 例，以下同順），Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）（49 例，39 例），及び詳細不明の方法（160 例，152 例）のいずれかにより算出された。

ベースライン後の QTcF 間隔が 480 msec 超であった被験者は，チスレリズマブ群で 1 例であり，ICC 群では認められなかった。また，ベースライン後の QTcF 間隔が 60 msec を超えて延長した被験者は，チスレリズマブ群では認められず，ICC 群では 1 例であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.3.7.2）。

ベースライン後に QTcB 間隔が 480 msec 超であった被験者は，チスレリズマブ群では認められず，ICC 群では 1 例であった。また，ベースライン後の QTcB 間隔が 60 msec を超えて延長した被験者は，チスレリズマブ群では認められず，ICC 群では 1 例であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.3.7.2）。

詳細不明の方法による QT 間隔については，ベースライン後に QT 間隔が 480 msec 超であった被験者は，チスレリズマブ群で 3 例，ICC 群で 3 例であった。また，ベースライン後の QT 間隔が 60 msec を超えて延長した被験者は，チスレリズマブ群で 6 例，ICC 群で 3 例であった（5.3.5.1-1-302 試験-Table 14.3.7.2）。

算出方法によって被験者数が異なることから，QT 間隔に臨床的に意味のある群間差は認められなかったと考えられる。

4.2.2 306 試験

QT 間隔は，QTcF 間隔により算出された。

ベースライン後に QTcF が 1 回以上測定された被験者はチスレリズマブ+ICC 群 190 例，プラセボ+ICC 群 192 例であった。そのうちベースライン後の QTcF 間隔が 480 msec 超であった被験者は，チスレリズマブ+ICC 群の 4 例のみであった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.7.2）。

ベースライン及びベースライン後に QTcF が 1 回以上測定された被験者はチスレリズマブ+ICC 群 190 例，プラセボ+ICC 群 190 例であった。そのうちベースラインから 60 msec 超の延長が認められた被験者はチスレリズマブ+ICC 群で 5 例，プラセボ+ICC 群で 3 例であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.7.2）。

全体として臨床的に意味のある群間差は認められなかった。

4.3 免疫原性

4.3.1 302 試験

ADA 評価可能であった被験者のうち，ベースライン後に ADA 陽性であった被験者の割合は 14.5%（32/221 例）であり，NAb 陽性であった被験者の割合は 0.5%（1/221 例）であった。

302 試験の部分集団解析から，ADA 陽性被験者の安全性プロファイル（免疫関連有害事象，注目すべき有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び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を含む）は，Grade 3 以上の有害事象の発現割合（ADA 陽性被験者 62.5%，ADA 陰性被験者 39.2%）を除いて，ADA 陰性被験者の安全性プロファイルと同様であることが示された。Grade 3 以上の有害事象の発現割合の差は主に Grade 3 の有害事象によるものであり，大半の事象は治験薬との関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は ADA 陽性被験者（12.5%）で ADA 陰性被験者（17.5%）と比べて低かったことから，Grade 3 以上の有害事象の発現割合の差はチスレリズマブの投与継続に影響を及ぼすものではなかった。また，ADA の発現時期と Grade 3 以上の有害事象との間に明らかな関係は認められなかった。

4.3.2 306 試験

ADA 評価可能であった被験者のうち，ベースライン後に ADA 陽性であった被験者の割合は 22.0%（66/300 例）であり，持続的に ADA 陽性であった被験者の割合は 9.7%（29 例）であった。NAb 陽性であった被験者の割合は 0.3%（1 例）であった（5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.4.2）。

4.4 曝露と安全性の関係性

安全性に関する曝露-反応解析の結果の詳細は，2.7.2-3.2.2 項に示す。

4.4.1 302 試験

曝露と安全性の関係性は，全身療法歴のある切除不能な進行又は転移性の ESCC 患者を対象とした 302 試験で，チスレリズマブを投与された被験者を対象に評価した。

302 試験では，チスレリズマブ 200 mg Q3W の用量で，免疫関連有害事象，infusion-related reaction，臨床的に注目すべき有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び投与中止に至った有害事象について，臨床的に重要な曝露と安全性の関係性は認められなかった。

302 試験の曝露-反応解析の結果の詳細は，2.7.2-3.2.2.1 項に示す。

4.4.2 306 試験

曝露と安全性の関係性は，全身療法歴のない切除不能な局所進行又は転移性の ESCC 患者を対象とした 306 試験で，チスレリズマブを投与された被験者を対象に評価した。

306 試験では，チスレリズマブ 200 mg Q3W の用量で，免疫関連有害事象，infusion-related reaction，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，投与延期又は中断に至った有害事象，及び投与中止に至った有害事象について，臨床的に重要な曝露と安全性の関係性は認められなかった。

306 試験の曝露-反応解析の結果の詳細は，2.7.2-3.2.2.3 項に示す。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 部分集団

5.1.1 内因性要因

本項では，各項目の中で 302 試験，306 試験の順に各試験で実施した内因性の部分集団解析結果を示す。

5.1.1.1 302 試験

内因性要因による影響を評価するため，有害事象及び免疫関連有害事象について以下の部分集団解析を実施した（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.1～2.7.4.5.12）。特に記載のない限り，チスレリズマブ群のみを解析対象とした。

- 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）

5.1.1.1.1 年齢（65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上）

いずれの部分集団でも，有害事象の発現割合は同程度であり，年齢の増加に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった（Table 5-1）。

75 歳以上の部分集団で他の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，便秘，悪心，下痢，発熱，疲労，及びそう痒症であった。ただし，75 歳以上の被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。65 歳以上 75 歳未満の部分集団で 65 歳未満の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，下痢，嚥下障害，及び発熱であった。65 歳未満の部分集団で他の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，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，血中アルカリホスファターゼ増加，及び食欲減退であった。

Table 5-1 年齢別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF）

	Tislelizumab			
SOC PT	<65 N = 157 n (%)	>=65 - <75 N = 85 n (%)	>=75 N = 13 n (%)	All N = 255 n (%)
合計	154 (98.1)	78 (91.8)	12 (92.3)	244 (95.7)
胃腸障害				
便秘	26 (16.6)	9 (10.6)	4 (30.8)	39 (15.3)
悪心	24 (15.3)	9 (10.6)	3 (23.1)	36 (14.1)
下痢	14 (8.9)	14 (16.5)	4 (30.8)	32 (12.5)
嚥下障害	14 (8.9)	13 (15.3)	1 (7.7)	28 (11.0)
嘔吐	21 (13.4)	4 (4.7)	2 (15.4)	27 (10.6)
腹痛	10 (6.4)	7 (8.2)	0	17 (6.7)
胃食道逆流性疾患	8 (5.1)	5 (5.9)	1 (7.7)	14 (5.5)
臨床検査				
体重減少	37 (23.6)	20 (23.5)	2 (15.4)	59 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (18.5)	8 (9.4)	0	37 (14.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (16.6)	7 (8.2)	0	33 (12.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (8.9)	3 (3.5)	0	17 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (6.4)	4 (4.7)	0	14 (5.5)
血小板数減少	6 (3.8)	7 (8.2)	1 (7.7)	14 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	20 (12.7)	17 (20.0)	4 (30.8)	41 (16.1)
疲労	17 (10.8)	13 (15.3)	3 (23.1)	33 (12.9)
無力症	14 (8.9)	10 (11.8)	2 (15.4)	26 (10.2)
倦怠感	7 (4.5)	8 (9.4)	1 (7.7)	16 (6.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	30 (19.1)	9 (10.6)	1 (7.7)	40 (15.7)
低アルブミン血症	22 (14.0)	12 (14.1)	0	34 (13.3)
低ナトリウム血症	22 (14.0)	10 (11.8)	0	32 (12.5)
低カリウム血症	11 (7.0)	8 (9.4)	1 (7.7)	20 (7.8)
高血糖	10 (6.4)	6 (7.1)	0	16 (6.3)

SOC PT	Tislelizumab <65 N = 157 n (%)	 >=65 - <75 N = 85 n (%)	 >=75 N = 13 n (%)	 All N = 255 n (%)
低蛋白血症	10 (6.4)	3 (3.5)	0	13 (5.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	28 (17.8)	13 (15.3)	2 (15.4)	43 (16.9)
呼吸困難	11 (7.0)	11 (12.9)	2 (15.4)	24 (9.4)
湿性咳嗽	12 (7.6)	5 (5.9)	1 (7.7)	18 (7.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	50 (31.8)	26 (30.6)	2 (15.4)	78 (30.6)
感染症および寄生虫症				
肺炎	26 (16.6)	8 (9.4)	2 (15.4)	36 (14.1)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	20 (12.7)	5 (5.9)	1 (7.7)	26 (10.2)
筋骨格痛	8 (5.1)	5 (5.9)	0	13 (5.1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	14 (8.9)	7 (8.2)	2 (15.4)	23 (9.0)
発疹	14 (8.9)	6 (7.1)	1 (7.7)	21 (8.2)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	20 (12.7)	9 (10.6)	0	29 (11.4)
精神障害				
不眠症	13 (8.3)	6 (7.1)	1 (7.7)	20 (7.8)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.1

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 system organ class then descending frequency of preferred term within system organ class in the 'All' column under 'Tislelizumab'.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

免疫関連有害事象の発現割合は，65 歳未満の部分集団（21.0%）及び 65 歳以上 75 歳未満の部分集団（28.2%）で同程度であり，カテゴリー別でも免疫関連肺臓炎（それぞれ 5.7%，10.6%）を除いて，各部分集団での発現割合は同程度であった。75 歳以上の部分集団では免疫関連有害事象は認められなかった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.7）

5.1.1.1.2 性別（男性／女性）

女性被験者（15.3%）より男性被験者（84.7%）が多く組み入れられた（Table 1-13）。女性の被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

男性と女性のいずれの部分集団でも有害事象の発現割合は同程度であった。女性の部分集団で男性の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，下痢，悪心，背部痛，及び疲労であっ

た。男性の部分集団で女性の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，肺炎，体重減少，無力症，湿性咳嗽，及び貧血であった（Table 5-2）。

Table 5-2 性別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF）

SOC PT	Tislelizumab Female N = 39 n (%)	Tislelizumab Male N = 216 n (%)	Tislelizumab All N = 255 n (%)
合計	38 (97.4)	206 (95.4)	244 (95.7)
胃腸障害			
便秘	7 (17.9)	32 (14.8)	39 (15.3)
悪心	8 (20.5)	28 (13.0)	36 (14.1)
下痢	8 (20.5)	24 (11.1)	32 (12.5)
嚥下障害	5 (12.8)	23 (10.6)	28 (11.0)
嘔吐	3 (7.7)	24 (11.1)	27 (10.6)
腹痛	4 (10.3)	13 (6.0)	17 (6.7)
胃食道逆流性疾患	1 (2.6)	13 (6.0)	14 (5.5)
臨床検査			
体重減少	7 (17.9)	52 (24.1)	59 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (12.8)	32 (14.8)	37 (14.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.3)	29 (13.4)	33 (12.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.6)	16 (7.4)	17 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.1)	12 (5.6)	14 (5.5)
血小板数減少	3 (7.7)	11 (5.1)	14 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	7 (17.9)	34 (15.7)	41 (16.1)
疲労	7 (17.9)	26 (12.0)	33 (12.9)
無力症	2 (5.1)	24 (11.1)	26 (10.2)
倦怠感	4 (10.3)	12 (5.6)	16 (6.3)
代謝および栄養障害			
食欲減退	6 (15.4)	34 (15.7)	40 (15.7)
低アルブミン血症	4 (10.3)	30 (13.9)	34 (13.3)
低ナトリウム血症	4 (10.3)	28 (13.0)	32 (12.5)
低カリウム血症	4 (10.3)	16 (7.4)	20 (7.8)
高血糖	3 (7.7)	13 (6.0)	16 (6.3)
低蛋白血症	2 (5.1)	11 (5.1)	13 (5.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
咳嗽	7 (17.9)	36 (16.7)	43 (16.9)
呼吸困難	5 (12.8)	19 (8.8)	24 (9.4)
湿性咳嗽	1 (2.6)	17 (7.9)	18 (7.1)
血液およびリンパ系障害			

SOC PT	Tislelizumab Female N = 39 n (%)	 Male N = 216 n (%)	 All N = 255 n (%)
貧血	10 (25.6)	68 (31.5)	78 (30.6)
感染症および寄生虫症			
肺炎	2 (5.1)	34 (15.7)	36 (14.1)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	6 (15.4)	20 (9.3)	26 (10.2)
筋骨格痛	2 (5.1)	11 (5.1)	13 (5.1)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	3 (7.7)	20 (9.3)	23 (9.0)
発疹	4 (10.3)	17 (7.9)	21 (8.2)
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	5 (12.8)	24 (11.1)	29 (11.4)
精神障害			
不眠症	2 (5.1)	18 (8.3)	20 (7.8)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.2

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 system organ class then descending frequency of preferred term within system organ class in the 'All' column under 'Tislelizumab'.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

免疫関連有害事象の発現割合は，女性の部分集団（28.2%）で男性の部分集団（21.3%）と比べて高かった。カテゴリー別では，免疫関連肺臓炎の発現割合が男性の部分集団（6.0%）より女性の部分集団（12.8%）で高かったものの，その他のカテゴリーの発現割合は男性の部分集団と女性の部分集団で同程度であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.8）。

5.1.1.1.3 人種（白人／アジア人／その他）

白人の被験者（20.4%）よりアジア人の被験者（78.8%）が多く組み入れられた（Table 1-13）。白人の被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

白人とアジア人のいずれの部分集団でも有害事象の発現割合は同程度であった（Table 5-3）。

SOC 別の有害事象では臨床検査の発現割合がアジア人の部分集団（58.2%）で白人の部分集団（21.2%）と比べて高く，ICC 群でも同様の傾向が認められた（白人 35.7%，アジア人 77.3%）。

人種別の部分集団（アジア人／白人）の被験者数は，地域別の部分集団（アジア／欧州又は北米）の被験者数とほぼ同じであった。地域別に血液学的検査及び血液生化学的検査について，ベースラインからベースライン後の最悪 Grade への変化の検討結果から，血液学的検査及び血液生化学的検査の変化は地域間で同様であることが示された（5.3.5.1-1-302 試験-12.4.2.2.項）。この結果から，血液学的検査及び血液生化学的検査の変化に地域間の差はないと考えられた。SOC 別

で臨床検査の有害事象の発現割合がアジア人の部分集団で高かったことは，血液学的検査及び血液生化学的検査に関する有害事象の報告が地域間で異なったことによる可能性が考えられる。

臨床検査以外の有害事象のうち，アジア人の部分集団で白人の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，体重減少，肺炎，倦怠感，及びそう痒症であった。白人の部分集団でアジア人の部分集団より発現割合が高い主な有害事象は，無力症，下痢，疲労，嚥下障害，食欲減退，悪心，発熱，及び背部痛であった。

Table 5-3 人種別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF）

SOC PT	Tislelizumab Asian N = 201 n (%)	 White N = 52 n (%)	 Other N = 2 n (%)	 All N = 255 n (%)
合計	192 (95.5)	50 (96.2)	2 (100.0)	244 (95.7)
胃腸障害				
便秘	30 (14.9)	9 (17.3)	0	39 (15.3)
悪心	25 (12.4)	11 (21.2)	0	36 (14.1)
下痢	16 (8.0)	15 (28.8)	1 (50.0)	32 (12.5)
嚥下障害	15 (7.5)	13 (25.0)	0	28 (11.0)
嘔吐	21 (10.4)	6 (11.5)	0	27 (10.6)
腹痛	12 (6.0)	5 (9.6)	0	17 (6.7)
胃食道逆流性疾患	13 (6.5)	1 (1.9)	0	14 (5.5)
臨床検査				
体重減少	56 (27.9)	3 (5.8)	0	59 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (16.9)	3 (5.8)	0	37 (14.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (15.4)	2 (3.8)	0	33 (12.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (8.0)	1 (1.9)	0	17 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (7.0)	0	0	14 (5.5)
血小板数減少	13 (6.5)	1 (1.9)	0	14 (5.5)
代謝および栄養障害				
食欲減退	29 (14.4)	11 (21.2)	0	40 (15.7)
低アルブミン血症	32 (15.9)	2 (3.8)	0	34 (13.3)
低ナトリウム血症	30 (14.9)	1 (1.9)	1 (50.0)	32 (12.5)
低カリウム血症	17 (8.5)	3 (5.8)	0	20 (7.8)
高血糖	14 (7.0)	2 (3.8)	0	16 (6.3)
低蛋白血症	13 (6.5)	0	0	13 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	30 (14.9)	11 (21.2)	0	41 (16.1)
疲労	19 (9.5)	14 (26.9)	0	33 (12.9)
無力症	10 (5.0)	16 (30.8)	0	26 (10.2)
倦怠感	16 (8.0)	0	0	16 (6.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				

SOC PT	Tislelizumab Asian N = 201 n (%)	 White N = 52 n (%)	 Other N = 2 n (%)	 All N = 255 n (%)
咳嗽	36 (17.9)	7 (13.5)	0	43 (16.9)
呼吸困難	18 (9.0)	6 (11.5)	0	24 (9.4)
湿性咳嗽	16 (8.0)	2 (3.8)	0	18 (7.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	62 (30.8)	15 (28.8)	1 (50.0)	78 (30.6)
感染症および寄生虫症				
肺炎	33 (16.4)	3 (5.8)	0	36 (14.1)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	17 (8.5)	8 (15.4)	1 (50.0)	26 (10.2)
筋骨格痛	10 (5.0)	3 (5.8)	0	13 (5.1)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	21 (10.4)	2 (3.8)	0	23 (9.0)
発疹	18 (9.0)	3 (5.8)	0	21 (8.2)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	24 (11.9)	5 (9.6)	0	29 (11.4)
精神障害				
不眠症	14 (7.0)	6 (11.5)	0	20 (7.8)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.4

Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
The 'Other' category includes American Indian or Alaska Native, Black or African American, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, and patients whose race was reported as 'Other' or 'Not Reported' or 'Unknown'.
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 system organ class then descending frequency of preferred term within system organ class in the 'All' column under 'Tislelizumab'.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

免疫関連有害事象の発現割合は，白人の部分集団（17.3%）よりアジア人の部分集団（22.9%）で高かった。カテゴリー別では，免疫関連肺臓炎の発現割合がアジア人の部分集団（8.0%）で白人の部分集団（1.9%）と比べて高かった。その他のカテゴリーの発現割合はいずれの部分集団でも同程度であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.10）。

5.1.1.1.4 ベースラインの体重（中央値未満／中央値以上）

いずれの部分集団でも，有害事象の発現割合は同程度であった（Table 5-4）。

体重が中央値未満の部分集団で中央値以上の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，そう痒症，体重減少，便秘，嘔吐，及び発熱であった。体重が中央値以上の部分集団で中央値未満の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，無力症，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 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

Table 5-4 ベースラインの体重別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF）

SOC PT	Tislelizumab < Median N = 129 n (%)	Tislelizumab >= Median N = 126 n (%)	Tislelizumab All N = 255 n (%)
合計	125 (96.9)	119 (94.4)	244 (95.7)
胃腸障害			
便秘	25 (19.4)	14 (11.1)	39 (15.3)
悪心	19 (14.7)	17 (13.5)	36 (14.1)
下痢	17 (13.2)	15 (11.9)	32 (12.5)
嚥下障害	12 (9.3)	16 (12.7)	28 (11.0)
嘔吐	18 (14.0)	9 (7.1)	27 (10.6)
腹痛	9 (7.0)	8 (6.3)	17 (6.7)
胃食道逆流性疾患	9 (7.0)	5 (4.0)	14 (5.5)
臨床検査			
体重減少	37 (28.7)	22 (17.5)	59 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (11.6)	22 (17.5)	37 (14.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (10.1)	20 (15.9)	33 (12.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (7.0)	8 (6.3)	17 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	11 (8.7)	14 (5.5)
血小板数減少	8 (6.2)	6 (4.8)	14 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	25 (19.4)	16 (12.7)	41 (16.1)
疲労	18 (14.0)	15 (11.9)	33 (12.9)
無力症	9 (7.0)	17 (13.5)	26 (10.2)
倦怠感	11 (8.5)	5 (4.0)	16 (6.3)
代謝および栄養障害			
食欲減退	20 (15.5)	20 (15.9)	40 (15.7)
低アルブミン血症	17 (13.2)	17 (13.5)	34 (13.3)
低ナトリウム血症	18 (14.0)	14 (11.1)	32 (12.5)
低カリウム血症	12 (9.3)	8 (6.3)	20 (7.8)
高血糖	8 (6.2)	8 (6.3)	16 (6.3)
低蛋白血症	6 (4.7)	7 (5.6)	13 (5.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
咳嗽	18 (14.0)	25 (19.8)	43 (16.9)
呼吸困難	15 (11.6)	9 (7.1)	24 (9.4)
湿性咳嗽	9 (7.0)	9 (7.1)	18 (7.1)
血液およびリンパ系障害			
貧血	41 (31.8)	37 (29.4)	78 (30.6)
感染症および寄生虫症			
肺炎	21 (16.3)	15 (11.9)	36 (14.1)
筋骨格系および結合組織障害			

SOC PT	Tislelizumab < Median N = 129 n (%)	 >= Median N = 126 n (%)	 All N = 255 n (%)
背部痛	12 (9.3)	14 (11.1)	26 (10.2)
筋骨格痛	4 (3.1)	9 (7.1)	13 (5.1)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	19 (14.7)	4 (3.2)	23 (9.0)
発疹	10 (7.8)	11 (8.7)	21 (8.2)
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	14 (10.9)	15 (11.9)	29 (11.4)
精神障害			
不眠症	13 (10.1)	7 (5.6)	20 (7.8)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.3

Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
The median baseline weight for the '302 Tislelizumab' and columns is calculated based on all patients in the 302 safety analysis set of 59 kg.
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 system organ class then descending frequency of preferred term within system organ class in the 'All' column under 'Tislelizumab'.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

免疫関連有害事象の発現割合は，体重が中央値未満の部分集団（20.9%）と中央値以上の部分集団（23.8%）で同程度であった。カテゴリー別の免疫関連有害事象の発現割合も同程度であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.9）。

5.1.1.1.5 肝機能障害の有無（正常／軽度又は中等度の障害）

肝機能が正常な被験者は227例，軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者は22例であった（Table 1-13）。肝機能障害が軽度又は中等度の被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

いずれの部分集団でも有害事象の発現割合は同程度であり，肝機能の悪化に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった（Table 5-5）。

肝機能障害が軽度又は中等度の部分集団で肝機能が正常の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，体重減少，便秘，食欲減退，低アルブミン血症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，腹痛，胃食道逆流性疾患，高血糖，及び血小板数減少であった。

Table 5-5 肝機能障害の有無別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5% 以上）（302 試験，SAF）

SOC PT	Tislelizumab Normal N = 227 n (%)	 Mild/Moderate N = 22 n (%)	 All N = 255 n (%)
合計	217 (95.6)	21 (95.5)	244 (95.7)
胃腸障害			
便秘	32 (14.1)	6 (27.3)	39 (15.3)
悪心	32 (14.1)	2 (9.1)	36 (14.1)
下痢	30 (13.2)	2 (9.1)	32 (12.5)
嚥下障害	26 (11.5)	1 (4.5)	28 (11.0)
嘔吐	26 (11.5)	1 (4.5)	27 (10.6)
腹痛	14 (6.2)	3 (13.6)	17 (6.7)
胃食道逆流性疾患	11 (4.8)	3 (13.6)	14 (5.5)
臨床検査			
体重減少	50 (22.0)	7 (31.8)	59 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	33 (14.5)	4 (18.2)	37 (14.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (12.8)	4 (18.2)	33 (12.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (7.0)	1 (4.5)	17 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (5.7)	1 (4.5)	14 (5.5)
血小板数減少	11 (4.8)	3 (13.6)	14 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	40 (17.6)	1 (4.5)	41 (16.1)
疲労	30 (13.2)	2 (9.1)	33 (12.9)
無力症	23 (10.1)	3 (13.6)	26 (10.2)
倦怠感	14 (6.2)	2 (9.1)	16 (6.3)
代謝および栄養障害			
食欲減退	34 (15.0)	6 (27.3)	40 (15.7)
低アルブミン血症	29 (12.8)	5 (22.7)	34 (13.3)
低ナトリウム血症	28 (12.3)	3 (13.6)	32 (12.5)
低カリウム血症	18 (7.9)	2 (9.1)	20 (7.8)
高血糖	12 (5.3)	3 (13.6)	16 (6.3)
低蛋白血症	10 (4.4)	2 (9.1)	13 (5.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
咳嗽	36 (15.9)	4 (18.2)	43 (16.9)
呼吸困難	23 (10.1)	1 (4.5)	24 (9.4)
湿性咳嗽	16 (7.0)	2 (9.1)	18 (7.1)
血液およびリンパ系障害			
貧血	71 (31.3)	6 (27.3)	78 (30.6)
感染症および寄生虫症			
肺炎	32 (14.1)	3 (13.6)	36 (14.1)
筋骨格系および結合組織障害			

SOC PT	Tislelizumab Normal N = 227 n (%)	Tislelizumab Mild/Moderate N = 22 n (%)	Tislelizumab All N = 255 n (%)
背部痛	24 (10.6)	2 (9.1)	26 (10.2)
筋骨格痛	13 (5.7)	0	13 (5.1)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	21 (9.3)	2 (9.1)	23 (9.0)
発疹	18 (7.9)	2 (9.1)	21 (8.2)
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	25 (11.0)	3 (13.6)	29 (11.4)
精神障害			
不眠症	19 (8.4)	1 (4.5)	20 (7.8)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.5

Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Impairment includes mild, moderate and severe impairments. Patients with missing impairment status are included in the 'All' columns.
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 system organ class then descending frequency of preferred term within system organ class in the 'All' column under 'Tislelizumab'.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0

5.1.1.1.6 腎機能障害の有無（正常／軽度又は中等度の障害）

腎機能が正常の被験者 183 例，軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者は 72 例であった（Table 1-13）。いずれの部分集団でも有害事象の発現割合は同程度であり，腎機能の悪化に伴い有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった（Table 5-6）。

腎機能障害が軽度又は中等度の部分集団で腎機能が正常の部分集団と比べて発現割合が高い主な有害事象は，下痢，発熱，及びそう痒症であった。

Table 5-6 腎機能障害の有無別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF）

SOC PT	Tislelizumab Normal N = 183 n (%)	Tislelizumab Mild/Moderate N = 72 n (%)	Tislelizumab All N = 255 n (%)
合計	176 (96.2)	68 (94.4)	244 (95.7)
胃腸障害			
便秘	27 (14.8)	12 (16.7)	39 (15.3)
悪心	24 (13.1)	12 (16.7)	36 (14.1)
下痢	17 (9.3)	15 (20.8)	32 (12.5)
嚥下障害	20 (10.9)	8 (11.1)	28 (11.0)
嘔吐	21 (11.5)	6 (8.3)	27 (10.6)
腹痛	12 (6.6)	5 (6.9)	17 (6.7)

SOC PT	Tislelizumab Normal N = 183 n (%)	Tislelizumab Mild/Moderate N = 72 n (%)	Tislelizumab All N = 255 n (%)
胃食道逆流性疾患	8 (4.4)	6 (8.3)	14 (5.5)
臨床検査			
体重減少	45 (24.6)	14 (19.4)	59 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (17.5)	5 (6.9)	37 (14.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (15.8)	4 (5.6)	33 (12.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (7.7)	3 (4.2)	17 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (5.5)	4 (5.6)	14 (5.5)
血小板数減少	10 (5.5)	4 (5.6)	14 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	26 (14.2)	15 (20.8)	41 (16.1)
疲労	23 (12.6)	10 (13.9)	33 (12.9)
無力症	20 (10.9)	6 (8.3)	26 (10.2)
倦怠感	10 (5.5)	6 (8.3)	16 (6.3)
代謝および栄養障害			
食欲減退	31 (16.9)	9 (12.5)	40 (15.7)
低アルブミン血症	29 (15.8)	5 (6.9)	34 (13.3)
低ナトリウム血症	25 (13.7)	7 (9.7)	32 (12.5)
低カリウム血症	18 (9.8)	2 (2.8)	20 (7.8)
高血糖	13 (7.1)	3 (4.2)	16 (6.3)
低蛋白血症	11 (6.0)	2 (2.8)	13 (5.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
咳嗽	32 (17.5)	11 (15.3)	43 (16.9)
呼吸困難	16 (8.7)	8 (11.1)	24 (9.4)
湿性咳嗽	15 (8.2)	3 (4.2)	18 (7.1)
血液およびリンパ系障害			
貧血	61 (33.3)	17 (23.6)	78 (30.6)
感染症および寄生虫症			
肺炎	27 (14.8)	9 (12.5)	36 (14.1)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	20 (10.9)	6 (8.3)	26 (10.2)
筋骨格痛	10 (5.5)	3 (4.2)	13 (5.1)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	13 (7.1)	10 (13.9)	23 (9.0)
発疹	15 (8.2)	6 (8.3)	21 (8.2)
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	21 (11.5)	8 (11.1)	29 (11.4)
精神障害			
不眠症	12 (6.6)	8 (11.1)	20 (7.8)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.6

Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Impairment includes mild, moderate and severe impairments. Patients with missing impairment status are included in the 'All' columns.
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 system organ class then descending frequency of preferred term within system organ class in the 'All' column under 'Tislelizumab'.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

5.1.1.2 306 試験

内因性要因による安全性への影響を評価するため，以下の部分集団解析を実施した。

- 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）

5.1.1.2.1 年齢（65 歳未満／65 歳以上）

試験開始時の年齢が 65 歳以上の被験者は，チスレリズマブ+ICC 群では 46.0%，プラセボ+ICC 群では 50.2%であった（Table 1-16）。

有害事象の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であり，両群でも同程度であった。死亡に至った有害事象（病勢進行含む）及び重篤な有害事象，及び治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象は，65 歳以上で 65 歳未満と比べて高く，これらは両群で同じ傾向であった。死亡に至った有害事象は発現した被験者が少ないため解釈には注意が必要である。また，両群とも免疫関連有害事象の発現割合は 65 歳未満と 65 歳以上で同程度であった（Table 5-7）。

Table 5-7 年齢別の有害事象の概要（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC		Placebo+ICC	
	<65 years N = 175 n (%)	>=65 years N = 149 n (%)	<65 years N = 160 n (%)	>=65 years N = 161 n (%)
TEAEs	174 (99.4)	149 (100)	158 (98.8)	161 (100)
Treatment-related TEAE	166 (94.9)	147 (98.7)	152 (95.0)	157 (97.5)
Tislelizumab-related	110 (62.9)	116 (77.9)	-	-
Chemotherapy-related	166 (94.9)	147 (98.7)	152 (95.0)	156 (96.9)
TEAEs with Grade 3 or Higher	138 (78.9)	117 (78.5)	125 (78.1)	124 (77.0)
Treatment-related TEAE	111 (63.4)	106 (71.1)	99 (61.9)	108 (67.1)
Tislelizumab-related	46 (26.3)	58 (38.9)	-	-
Chemotherapy-related	105 (60.0)	98 (65.8)	96 (60.0)	106 (65.8)
Serious TEAEs	80 (45.7)	78 (52.3)	61 (38.1)	66 (41.0)
Treatment-related TEAE	42 (24.0)	53 (35.6)	25 (15.6)	37 (23.0)
Tislelizumab-related	23 (13.1)	40 (26.8)	-	-

	Tislelizumab+ICC		Placebo+ICC	
	<65 years N = 175 n (%)	>=65 years N = 149 n (%)	<65 years N = 160 n (%)	>=65 years N = 161 n (%)
Chemotherapy-related	30 (17.1)	41 (27.5)	21 (13.1)	36 (22.4)
Fatal serious TEAEs	10 (5.7)	16 (10.7)	13 (8.1)	17 (10.6)
Treatment-related TEAE	1 (0.6)	6 (4.0)	3 (1.9)	3 (1.9)
Tislelizumab-related	0	6 (4.0)	-	-
Chemotherapy-related	1 (0.6)	3 (2.0)	3 (1.9)	3 (1.9)
TEAEs leading to any treatment discontinuation	55 (31.4)	49 (32.9)	31 (19.4)	41 (25.5)
Leading to Tislelizumab discontinuation	24 (13.7)	19 (12.8)	-	-
Tislelizumab-related	16 (9.1)	15 (10.1)	-	-
Chemotherapy-related	10 (5.7)	5 (3.4)	-	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	49 (28.0)	47 (31.5)	30 (18.8)	40 (24.8)
Tislelizumab-related	12 (6.9)	13 (8.7)	-	-
Chemotherapy-related	41 (23.4)	39 (26.2)	23 (14.4)	35 (21.7)
TEAEs leading to any treatment modification	125 (71.4)	122 (81.9)	99 (61.9)	130 (80.7)
Leading to Tislelizumab modification	83 (47.4)	87 (58.4)	-	-
Tislelizumab-related	37 (21.1)	52 (34.9)	-	-
Chemotherapy-related	51 (29.1)	56 (37.6)	-	-
Leading to Chemotherapy modification	121 (69.1)	118 (79.2)	94 (58.8)	126 (78.3)
Tislelizumab-related	34 (19.4)	44 (29.5)	-	-
Chemotherapy-related	110 (62.9)	103 (69.1)	79 (49.4)	116 (72.0)
Immune-mediated TEAEs	61 (34.9)	57 (35.6)	27 (16.9)	33 (20.5)
Infusion-Related Reaction	17 (9.7)	8 (5.4)	5 (3.1)	12 (7.5)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 5.1-1

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Treatment modification included dose interruption, dose delay, infusion rate decreased and dose modification/reduced (only for chemotherapy).
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

5.1.1.2.2 性別（男性／女性）

男性の被験者は，チスレリズマブ+ICC 群で 86.4%，プラセボ+ICC 群で 87.2%であり，両群とも男性の被験者が多かった（Table 1-16）。女性の被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

両群ともいずれの有害事象カテゴリー及び免疫関連有害事象の発現割合も男性と女性で同程度であり，性別により有害事象及び免疫関連有害事象の発現割合に差は認められなかった（Table 5-8）。

Table 5-8 性別の有害事象の概要（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC		Placebo+ICC	
	女性 N = 44 n (%)	男性 N = 280 n (%)	女性 N = 41 n (%)	男性 N = 280 n (%)
TEAEs	44 (100)	279 (99.6)	40 (97.6)	279 (99.6)
Treatment-related TEAE	42 (95.5)	271 (96.8)	38 (92.7)	271 (96.8)
Tislelizumab-related	32 (72.7)	194 (69.3)	-	-
Chemotherapy-related	42 (95.5)	271 (96.8)	38 (92.7)	270 (96.4)
TEAEs with Grade 3 or Higher	34 (77.3)	221 (78.9)	33 (80.5)	216 (77.1)
Treatment-related TEAE	29 (65.9)	188 (67.1)	26 (63.4)	181 (64.6)
Tislelizumab-related	14 (31.8)	90 (32.1)	-	-
Chemotherapy-related	28 (63.6)	175 (62.5)	24 (58.5)	178 (63.6)
Serious TEAEs	18 (40.9)	140 (50.0)	18 (43.9)	109 (38.9)
Treatment-related TEAE	12 (27.3)	83 (29.6)	8 (19.5)	54 (19.3)
Tislelizumab-related	7 (15.9)	56 (20.0)	-	-
Chemotherapy-related	8 (18.2)	63 (22.5)	8 (19.5)	49 (17.5)
Fatal serious TEAEs	1 (2.3)	25 (8.9)	4 (9.8)	26 (9.3)
Treatment-related TEAE	1 (2.3)	6 (2.1)	0	6 (2.1)
Tislelizumab-related	1 (2.3)	5 (1.8)	-	-
Chemotherapy-related	0	4 (1.4)	0	6 (2.1)
TEAEs leading to any treatment discontinuation	15 (34.1)	89 (31.8)	7 (17.1)	65 (23.2)
Leading to Tislelizumab discontinuation	4 (9.1)	39 (13.9)	-	-
Tislelizumab-related	3 (6.8)	28 (10.0)	-	-
Chemotherapy-related	2 (4.5)	13 (4.6)	-	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	13 (29.5)	83 (29.6)	7 (17.1)	63 (22.5)
Tislelizumab-related	2 (4.5)	23 (8.2)	-	-
Chemotherapy-related	12 (27.3)	68 (24.3)	6 (14.6)	52 (18.6)
TEAEs leading to any treatment modification	38 (86.4)	209 (74.6)	32 (78.0)	197 (70.4)
Leading to Tislelizumab modification	26 (59.1)	144 (51.4)	-	-
Tislelizumab-related	13 (29.5)	76 (27.1)	-	-
Chemotherapy-related	12 (27.3)	95 (33.9)	-	-
Leading to Chemotherapy modification	36 (81.8)	203 (72.5)	32 (78.0)	188 (67.1)
Tislelizumab-related	12 (27.3)	66 (23.6)	-	-
Chemotherapy-related	32 (72.7)	181 (64.6)	28 (68.3)	167 (59.6)
Immune-mediated TEAEs	14 (31.8)	100 (35.7)	7 (17.1)	53 (18.9)
Infusion-Related Reaction	5 (11.4)	20 (7.1)	3 (7.3)	14 (5.0)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 5.1-2

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Treatment modification included dose interruption, dose delay, infusion rate decreased and dose modification/reduced (only for chemotherapy).
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

5.1.1.2.3 人種（白人／アジア人／その他）

人種は，チスレリズマブ+ICC 群では，アジア人 74.4%，白人 24.4%，その他 1.2%，プラセボ+ICC 群ではアジア人 75.7%，白人 23.1%，その他 1.2%であり，両群ともアジア人が多かった（Table 1-16）。白人及びその他の被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

Grade 3以上の事象の発現割合はアジア人で白人と比べて高く，群間で同様の傾向であったが，チスレリズマブとの関連がある Grade 3 以上の事象の発現割合はチスレリズマブ+ICC 群でアジア人と白人で同程度であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象（病勢進行を含む）でも同様の傾向が認められた。治験治療を中止した被験者の割合は白人でアジア人と比べて高く，群間で同様の傾向であった。

また，両群とも免疫関連有害事象の発現割合は，アジア人で白人及びその他と比べて高かった（Table 5-9）。

Table 5-9 人種別の有害事象の概要（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC			Placebo+ICC		
	Asian N = 241 n (%)	White N = 79 n (%)	Other N = 4 n (%)	Asian N = 243 n (%)	White N = 74 n (%)	Other N = 4 n (%)
TEAEs	240 (99.6)	79 (100)	4 (100)	243 (100)	72 (97.3)	4 (100)
Treatment-related TEAE	235 (97.5)	74 (93.7)	4 (100)	240 (98.8)	65 (87.8)	4 (100)
Tislelizumab-related	169 (70.1)	54 (68.4)	3 (75.0)	-	-	-
Chemotherapy-related	235 (97.5)	74 (93.7)	4 (100)	239 (98.4)	65 (87.8)	4 (100)
TEAEs with Grade 3 or Higher	193 (80.1)	58 (73.4)	4 (100)	192 (79.0)	53 (71.6)	4 (100)
Treatment-related TEAE	169 (70.1)	46 (58.2)	2 (50.0)	166 (68.3)	37 (50.0)	4 (100)
Tislelizumab-related	78 (32.4)	24 (30.4)	2 (50.0)	-	-	-
Chemotherapy-related	160 (66.4)	41 (51.9)	2 (50.0)	162 (66.7)	37 (50.0)	3 (75.0)
Serious TEAEs	114 (47.3)	40 (50.6)	4 (100)	86 (35.4)	40 (54.1)	1 (25.0)
Treatment-related TEAE	73 (30.3)	20 (25.3)	2 (50.0)	48 (19.8)	14 (18.9)	0
Tislelizumab-related	48 (19.9)	13 (16.5)	2 (50.0)	-	-	-
Chemotherapy-related	55 (22.8)	15 (19.0)	1 (25.0)	44 (18.1)	13 (17.6)	0
Fatal serious TEAEs	17 (7.1)	8 (10.1)	1 (25.0)	14 (5.8)	16 (21.6)	0
Treatment-related TEAE	6 (2.5)	1 (1.3)	0	4 (1.6)	2 (2.7)	0
Tislelizumab-related	5 (2.1)	1 (1.3)	0	-	-	-
Chemotherapy-related	4 (1.7)	0	0	4 (1.6)	2 (2.7)	0
TEAEs leading to any treatment discontinuation	69 (28.6)	32 (40.5)	3 (75.0)	44 (18.1)	24 (32.4)	4 (100)
Leading to Tislelizumab discontinuation	28 (11.6)	13 (16.5)	2 (50.0)	-	-	-
Tislelizumab-related	21 (8.7)	8 (10.1)	2 (50.0)	-	-	-
Chemotherapy-related	11 (4.6)	3 (3.8)	1 (25.0)	-	-	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	62 (25.7)	31 (39.2)	3 (75.0)	42 (17.3)	24 (32.4)	4 (100)
Tislelizumab-related	17 (7.1)	7 (8.9)	1 (25.0)	-	-	-
Chemotherapy-related	54 (22.4)	25 (31.6)	1 (25.0)	36 (14.8)	18 (24.3)	4 (100)

	Tislelizumab+ICC			Placebo+ICC		
	Asian N = 241 n (%)	White N = 79 n (%)	Other N = 4 n (%)	Asian N = 243 n (%)	White N = 74 n (%)	Other N = 4 n (%)
TEAEs leading to any treatment modification	183 (75.9)	61 (77.2)	3 (75.0)	175 (72.0)	51 (68.9)	3 (75.0)
Leading to Tislelizumab modification	123 (51.0)	47 (59.5)	0	-	-	-
Tislelizumab-related	69 (28.6)	20 (25.3)	0	-	-	-
Chemotherapy-related	77 (32.0)	30 (38.0)	0	-	-	-
Leading to Chemotherapy modification	177 (73.4)	59 (74.7)	3 (75.0)	169 (69.5)	48 (64.9)	3 (75.0)
Tislelizumab-related	58 (24.1)	19 (24.1)	1 (25.0)	-	-	-
Chemotherapy-related	160 (66.4)	51 (64.6)	2 (50.0)	153 (63.0)	39 (52.7)	3 (75.0)
Immune-mediated TEAEs	90 (37.3)	23 (29.1)	1 (25.0)	51 (21.0)	9 (12.2)	0
Infusion-Related Reaction	21 (8.7)	4 (5.1)	0	13 (5.3)	4 (5.4)	0

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 5.1-5

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Treatment modification included dose interruption, dose delay, infusion rate decreased and dose modification/reduced (only for chemotherapy).
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

5.1.1.2.4 肝機能障害の有無（正常／肝機能障害）

ベースラインの肝機能が正常な被験者はチスレリズマブ+ICC群90.1%，プラセボ+ICC群90.0%であり，両群とも大半の被験者で肝機能は正常であった（Table 1-16）。肝機能障害を有する被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

両群ともいずれの有害事象カテゴリー及び免疫関連有害事象の発現割合でも，肝機能が正常な被験者と肝機能障害を有する被験者で同程度であり，全体的に肝機能の程度は有害事象の発現割合に影響を及ぼすものではなかった（Table 5-10）。

Table 5-10 肝機能障害の有無別の有害事象の概要（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC		Placebo+ICC	
	Normal N = 292 n (%)	Impairment N = 32 n (%)	Normal N = 289 n (%)	Impairment N = 32 n (%)
TEAEs	291 (99.7)	32 (100)	287 (99.3)	32 (100)
Treatment-related TEAE	282 (96.6)	31 (96.9)	278 (96.2)	31 (96.9)
Tislelizumab-related	210 (71.9)	16 (50.0)	-	-
Chemotherapy-related	282 (96.6)	31 (96.9)	277 (95.8)	31 (96.9)
TEAEs with Grade 3 or Higher	231 (79.1)	24 (75.0)	224 (77.5)	25 (78.1)
Treatment-related TEAE	199 (68.2)	18 (56.3)	185 (64.0)	22 (68.8)
Tislelizumab-related	96 (32.9)	8 (25.0)	-	-
Chemotherapy-related	185 (63.4)	18 (56.3)	180 (62.3)	22 (68.8)
Serious TEAEs	144 (49.3)	14 (43.8)	113 (39.1)	14 (43.8)
Treatment-related TEAE	87 (29.8)	8 (25.0)	53 (18.3)	9 (28.1)
Tislelizumab-related	59 (20.2)	4 (12.5)	-	-

	Tislelizumab+ICC		Placebo+ICC	
	Normal N = 292 n (%)	Impairment N = 32 n (%)	Normal N = 289 n (%)	Impairment N = 32 n (%)
Chemotherapy-related	64 (21.9)	7 (21.9)	48 (16.6)	9 (28.1)
Fatal serious TEAEs	24 (8.2)	2 (6.3)	28 (9.7)	2 (6.3)
Treatment-related TEAE	7 (2.4)	0	6 (2.1)	0
Tislelizumab-related	6 (2.1)	0	-	-
Chemotherapy-related	4 (1.4)	0	6 (2.1)	0
TEAEs leading to any treatment discontinuation	96 (32.9)	8 (25.0)	68 (23.5)	4 (12.5)
Leading to Tislelizumab discontinuation	41 (14.0)	2 (6.3)	-	-
Tislelizumab-related	30 (10.3)	1 (3.1)	-	-
Chemotherapy-related	14 (4.8)	1 (3.1)	-	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	89 (30.5)	7 (21.9)	66 (22.8)	4 (12.5)
Tislelizumab-related	23 (7.9)	2 (6.3)	-	-
Chemotherapy-related	73 (25.0)	7 (21.9)	56 (19.4)	2 (6.3)
TEAEs leading to any treatment modification	227 (77.7)	20 (62.5)	203 (70.2)	26 (81.3)
Leading to Tislelizumab modification	160 (54.8)	10 (31.3)	-	-
Tislelizumab-related	84 (28.8)	5 (15.6)	-	-
Chemotherapy-related	97 (33.2)	10 (31.3)	-	-
Leading to Chemotherapy modification	219 (75.0)	20 (62.5)	196 (67.8)	24 (75.0)
Tislelizumab-related	73 (25.0)	5 (15.6)	-	-
Chemotherapy-related	195 (66.8)	18 (56.3)	174 (60.2)	21 (65.6)
Immune-mediated TEAEs	109 (37.3)	5 (15.6)	52 (18.0)	8 (25.0)
Infusion-Related Reaction	22 (7.5)	3 (9.4)	17 (5.9)	0

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 5.1-3

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Treatment modification included dose interruption, dose delay, infusion rate decreased and dose modification/reduced (only for chemotherapy).
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

5.1.1.2.5 腎機能障害の有無（正常／腎機能障害）

ベースラインの腎機能が正常な被験者はチスレリズマブ+ICC 群 70.4%，プラセボ+ICC 群 63.2%であり，両群とも半数以上の被験者の腎機能は正常であった（Table 1-16）。

両群ともいずれの有害事象のカテゴリー及び免疫関連有害事象の発現割合でも，腎機能の正常な被験者と腎機能障害を有する被験者で同程度であり，全体的に腎機能の程度は有害事象の発現割合に影響を及ぼすものではなかった（Table 5-11）。

Table 5-11 腎機能障害の有無別の有害事象の概要（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC		Placebo+ICC	
	Normal N = 228 n (%)	Impairment N = 96 n (%)	Normal N = 203 n (%)	Impairment N = 118 n (%)
TEAEs	227 (99.6)	96 (100.0)	202 (99.5)	117 (99.2)
Treatment-related TEAE	221 (96.9)	92 (95.8)	195 (96.1)	114 (96.6)
Tislelizumab-related	157 (68.9)	69 (71.9)	-	-
Chemotherapy-related	221 (96.9)	92 (95.8)	195 (96.1)	113 (95.8)
TEAEs with Grade 3 or Higher	178 (78.1)	77 (80.2)	157 (77.3)	92 (78.0)
Treatment-related TEAE	154 (67.5)	63 (65.6)	130 (64.0)	77 (65.3)
Tislelizumab-related	73 (32.0)	31 (32.3)	-	-
Chemotherapy-related	143 (62.7)	60 (62.5)	126 (62.1)	76 (64.4)
Serious TEAEs	114 (50.0)	44 (45.8)	83 (40.9)	44 (37.3)
Treatment-related TEAE	69 (30.3)	26 (27.1)	43 (21.2)	19 (16.1)
Tislelizumab-related	43 (18.9)	20 (20.8)	-	-
Chemotherapy-related	54 (23.7)	17 (17.7)	38 (18.7)	19 (16.1)
Fatal serious TEAEs	12 (5.3)	14 (14.6)	25 (12.3)	5 (4.2)
Treatment-related TEAE	3 (1.3)	4 (4.2)	6 (3.0)	0
Tislelizumab-related	2 (0.9)	4 (4.2)	-	-
Chemotherapy-related	2 (0.9)	2 (2.1)	6 (3.0)	0
TEAEs leading to any treatment discontinuation	74 (32.5)	30 (31.3)	39 (19.2)	33 (28.0)
Leading to Tislelizumab discontinuation	28 (12.3)	15 (15.6)	-	-
Tislelizumab-related	18 (7.9)	13 (13.5)	-	-
Chemotherapy-related	11 (4.8)	4 (4.2)	-	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	68 (29.8)	28 (29.2)	38 (18.7)	32 (27.1)
Tislelizumab-related	14 (6.1)	11 (11.5)	-	-
Chemotherapy-related	57 (25.0)	23 (24.0)	29 (14.3)	29 (24.6)
TEAEs leading to any treatment modification	169 (74.1)	78 (81.3)	138 (68.0)	91 (77.1)
Leading to Tislelizumab modification	120 (52.6)	50 (52.1)	-	-
Tislelizumab-related	66 (28.9)	23 (24.0)	-	-
Chemotherapy-related	76 (33.3)	31 (32.3)	-	-
Leading to Chemotherapy modification	166 (72.8)	73 (76.0)	133 (65.5)	87 (73.7)
Tislelizumab-related	61 (26.8)	17 (17.7)	-	-
Chemotherapy-related	146 (64.0)	67 (69.8)	113 (55.7)	82 (69.5)
Immune-mediated TEAEs	79 (34.6)	35 (36.5)	37 (18.2)	23 (19.5)
Infusion-Related Reaction	19 (8.3)	6 (6.3)	9 (4.4)	8 (6.8)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 5.1-4

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Treatment modification included dose interruption, dose delay, infusion rate decreased and dose modification/reduced (only for chemotherapy).
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

5.1.2 外因性要因

チスレリズマブはヒト化モノクローナル抗体であり，肝臓及び腎臓で代謝されず，喫煙，食事，及び薬物代謝に影響を及ぼす可能性があるその他の外因性要因の影響は受けないと考えられる。そのため喫煙，飲酒，食習慣等の外因性要因に関するデータは収集されなかった。

本項では，各項目の中で 302 試験，306 試験の順に各試験で実施した外因性の部分集団解析結果を示す。

5.1.2.1 302 試験

外因性要因として組入れ地域（アジア／欧州又は北米）による影響を評価するため，有害事象及び免疫関連有害事象について以下の部分集団解析を実施した。

5.1.2.1.1 地域（アジア／欧州又は北米）

302 試験に組み入れられた被験者は，欧州又は北米（21.2%）よりアジア（78.8%）で多かった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.1.3.2.1）。欧州又は北米の部分集団の被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

いずれの部分集団でも有害事象の発現割合は同程度であった。組入れ被験者数は地域別の部分集団（アジア／欧州又は北米）と人種別の部分集団（アジア人／白人）と分布がほとんど同じであり，地域別の有害事象の発現状況は人種別の有害事象の発現状況と同様であった（Table 5-12）。

Table 5-12 地域別の有害事象（チスレリズマブ群で PT の発現割合 5%以上）（302 試験，SAF）

	Tislelizumab		
SOC PT	Asia N = 201 n (%)	Europe/North America N = 54 n (%)	All N = 255 n (%)
合計	192 (95.5)	52 (96.3)	244 (95.7)
胃腸障害			
便秘	30 (14.9)	9 (16.7)	39 (15.3)
悪心	25 (12.4)	11 (20.4)	36 (14.1)
下痢	16 (8.0)	16 (29.6)	32 (12.5)
嚥下障害	15 (7.5)	13 (24.1)	28 (11.0)
嘔吐	21 (10.4)	6 (11.1)	27 (10.6)
腹痛	12 (6.0)	5 (9.3)	17 (6.7)

SOC PT	Tislelizumab Asia N = 201 n (%)	Tislelizumab Europe/North America N = 54 n (%)	Tislelizumab All N = 255 n (%)
胃食道逆流性疾患	13 (6.5)	1 (1.9)	14 (5.5)
臨床検査			
体重減少	56 (27.9)	3 (5.6)	59 (23.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (16.9)	3 (5.6)	37 (14.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (15.4)	2 (3.7)	33 (12.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (8.0)	1 (1.9)	17 (6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (7.0)	0	14 (5.5)
血小板数減少	13 (6.5)	1 (1.9)	14 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態			
発熱	30 (14.9)	11 (20.4)	41 (16.1)
疲労	19 (9.5)	14 (25.9)	33 (12.9)
無力症	10 (5.0)	16 (29.6)	26 (10.2)
倦怠感	16 (8.0)	0	16 (6.3)
代謝および栄養障害			
食欲減退	29 (14.4)	11 (20.4)	40 (15.7)
低アルブミン血症	32 (15.9)	2 (3.7)	34 (13.3)
低ナトリウム血症	30 (14.9)	2 (3.7)	32 (12.5)
低カリウム血症	17 (8.5)	3 (5.6)	20 (7.8)
高血糖	14 (7.0)	2 (3.7)	16 (6.3)
低蛋白血症	13 (6.5)	0	13 (5.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
咳嗽	36 (17.9)	7 (13.0)	43 (16.9)
呼吸困難	18 (9.0)	6 (11.1)	24 (9.4)
湿性咳嗽	16 (8.0)	2 (3.7)	18 (7.1)
血液およびリンパ系障害			
貧血	62 (30.8)	16 (29.6)	78 (30.6)
感染症および寄生虫症			
肺炎	33 (16.4)	3 (5.6)	36 (14.1)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	17 (8.5)	9 (16.7)	26 (10.2)
筋骨格痛	10 (5.0)	3 (5.6)	13 (5.1)
皮膚および皮下組織障害			
そう痒症	21 (10.4)	2 (3.7)	23 (9.0)
発疹	18 (9.0)	3 (5.6)	21 (8.2)
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	24 (11.9)	5 (9.3)	29 (11.4)
精神障害			
不眠症	14 (7.0)	6 (11.1)	20 (7.8)

Source: 5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.11

Notes: Percentages are based on N, unless otherwise noted.
Only preferred terms with an incidence >=5% in the 'Tislelizumab/All' column are reported.
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 system organ class then descending frequency of preferred term within system organ class in the 'Tislelizumab/All' column.
Adverse events were coded using the MedDRA version 23.0.

免疫関連有害事象の発現割合は，アジアの部分集団（22.9%）で欧州又は北米の部分集団（20.4%）と比べて高かった。カテゴリー別では，免疫関連肺臓炎の発現割合は，欧州又は北米の部分集団（3.7%）よりアジアの部分集団（8.0%）で高かった。その他のカテゴリーの発現割合はいずれの部分集団でも同程度であった（5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.5.12）。

5.1.2.2 306 試験

外因性要因として組入れ地域（アジア／その他の地域）及び ICC の組み合わせ（シスプラチン又はオキサリプラチン+5-FU／シスプラチン又はオキサリプラチン+カペシタビン／シスプラチン又はオキサリプラチン+パクリタキセル）による安全性への影響を評価するため，部分集団解析を実施した。

5.1.2.2.1 地域（アジア／その他の地域）

地域はアジアがチスレリズマブ+ICC 群 74.4%，プラセボ+ICC 群 75.7%であり，両群とも被験者の多くはアジアから組み入れられた（Table 1-16）。被験者数に偏りがあるため結果の解釈には注意が必要である。

全体として発現割合が高い有害事象，Grade 3以上の有害事象，及び重篤な有害事象の発現割合は全体集団と同程度であり，群間差の傾向も全体集団と同様であった。チスレリズマブ+ICC 群の免疫関連有害事象の発現割合はアジア 37.3%，その他の地域 28.9%であった（Table 5-13）。

Table 5-13 地域別の有害事象の概要（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC		Placebo+ICC	
Category	Asia N = 241 n (%)	Rest of World N = 83 n (%)	Asia N = 243 n (%)	Rest of World N = 78 n (%)
TEAEs	240 (99.6)	83 (100)	243 (100)	76 (97.4)
Treatment-related TEAE	235 (97.5)	78 (94.0)	240 (98.8)	69 (88.5)
Tislelizumab-related	169 (70.1)	57 (68.7)	-	-
Chemotherapy-related	235 (97.5)	78 (94.0)	239 (98.4)	69 (88.5)
TEAEs with Grade 3 or Higher	193 (80.1)	62 (74.7)	192 (79.0)	57 (73.1)
Treatment-related TEAE	169 (70.1)	48 (57.8)	166 (68.3)	41 (52.6)
Tislelizumab-related	78 (32.4)	26 (31.3)	-	-
Chemotherapy-related	160 (66.4)	43 (51.8)	162 (66.7)	40 (51.3)
Serious TEAEs	114 (47.3)	44 (53.0)	86 (35.4)	41 (52.6)
Treatment-related TEAE	73 (30.3)	22 (26.5)	48 (19.8)	14 (17.9)

Category	Tislelizumab+ICC		Placebo+ICC	
	Asia N = 241 n (%)	Rest of World N = 83 n (%)	Asia N = 243 n (%)	Rest of World N = 78 n (%)
Tislelizumab-related	48 (19.9)	15 (18.1)	-	-
Chemotherapy-related	55 (22.8)	16 (19.3)	44 (18.1)	13 (16.7)
Fatal serious TEAEs	17 (7.1)	9 (10.8)	14 (5.8)	16 (20.5)
Treatment-related TEAE	6 (2.5)	1 (1.2)	4 (1.6)	2 (2.6)
Tislelizumab-related	5 (2.1)	1 (1.2)	-	-
Chemotherapy-related	4 (1.7)	0	4 (1.6)	2 (2.6)
TEAEs leading to any treatment discontinuation	69 (28.6)	35 (42.2)	44 (18.1)	28 (35.9)
Leading to Tislelizumab discontinuation	28 (11.6)	15 (18.1)	-	-
Tislelizumab-related	21 (8.7)	10 (12.0)	-	-
Chemotherapy-related	11 (4.6)	4 (4.8)	-	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	62 (25.7)	34 (41.0)	42 (17.3)	28 (35.9)
Tislelizumab-related	17 (7.1)	8 (9.6)	-	-
Chemotherapy-related	54 (22.4)	26 (31.3)	36 (14.8)	22 (28.2)
TEAEs leading to any treatment modification	183 (75.9)	64 (77.1)	175 (72.0)	54 (69.2)
Leading to Tislelizumab modification	123 (51.0)	47 (56.6)	-	-
Tislelizumab-related	69 (28.6)	20 (24.1)	-	-
Chemotherapy-related	77 (32.0)	30 (36.1)	-	-
Leading to Chemotherapy modification	177 (73.4)	62 (74.7)	169 (69.5)	51 (65.4)
Tislelizumab-related	58 (24.1)	20 (24.1)	-	-
Chemotherapy-related	160 (66.4)	53 (63.9)	153 (63.0)	42 (53.8)
Immune-mediated TEAEs	90 (37.3)	24 (28.9)	51 (21.0)	9 (11.5)
Infusion-Related Reaction	21 (8.7)	4 (4.8)	13 (5.3)	4 (5.1)

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 5.1-5.2

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Treatment modification included dose interruption, dose delay, infusion rate decreased and dose modification/reduced (only for chemotherapy).
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

5.1.2.2.2 併用 ICC（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）

併用した化学療法は，チスレリズマブ+ICC 群ではシスプラチン+5-FU 又はカペシタビンが 105 例，シスプラチン+パクリタキセルが 163 例，オキサリプラチン+5-FU 又はカペシタビンが 41 例，オキサリプラチン+パクリタキセルが 15 例であった。プラセボ+ICC 群ではシスプラチン+5-FU 又はカペシタビンが 103 例，シスプラチン+パクリタキセルが 165 例，オキサリプラチン+5-FU 又はカペシタビンが 41 例，オキサリプラチン+パクリタキセルが 12 例であった。オキサリプラチン+パクリタキセルの部分集団の被験者数が少ないため，結果の解釈には注意が必要である。

各カテゴリー有害事象の発現割合は，いずれも各部分集団で大きな差はなく，また群間で同様の傾向であった（Table 5-14）。

Table 5-14　　併用 ICC 別の有害事象の概要（306 試験，SAF）

	Tislelizumab+ICC				Placebo+ICC			
Category	Cisplatin + 5-FU/ Capecitabine N=105 n (%)	Cisplatin + Paclitaxel N=163 n (%)	Oxaliplatin + 5-FU/ Capecitabine N=41 n (%)	Oxaliplatin + Paclitaxel N=15 n (%)	Cisplatin + 5-FU/ Capecitabine N=103 n (%)	Cisplatin + Paclitaxel N=165 n (%)	Oxaliplatin + 5-FU/ Capecitabine N=41 n (%)	Oxaliplatin + Paclitaxel N=12 n (%)
TEAEs	105 (100)	162 (99.4)	41 (100)	15 (100)	103 (100)	165 (100)	41 (100)	10 (83.3)
Treatment-related	102 (97.1)	158 (96.9)	39 (95.1)	14 (93.3)	99 (96.1)	163 (98.8)	40 (97.6)	7 (58.3)
Tislelizumab-related	66 (62.9)	118 (72.4)	30 (73.2)	12 (80.0)	-	-	-	-
Chemotherapy-related	102 (97.1)	158 (96.9)	39 (95.1)	14 (93.3)	99 (96.1)	162 (98.2)	40 (97.6)	7 (58.3)
TEAEs with grade >=3	71 (67.6)	139 (85.3)	34 (82.9)	11 (73.3)	78 (75.7)	133 (80.6)	30 (73.2)	8 (66.7)
Treatment-related	61 (58.1)	121 (74.2)	25 (61.0)	10 (66.7)	60 (58.3)	121 (73.3)	22 (53.7)	4 (33.3)
Tislelizumab-related	29 (27.6)	56 (34.4)	13 (31.7)	6 (40.0)	-	-	-	-
Chemotherapy-related	54 (51.4)	116 (71.2)	23 (56.1)	10 (66.7)	58 (56.3)	119 (72.1)	21 (51.2)	4 (33.3)
Serious TEAEs	49 (46.7)	77 (47.2)	27 (65.9)	5 (33.3)	48 (46.6)	51 (30.9)	21 (51.2)	7 (58.3)
Treatment-related	30 (28.6)	46 (28.2)	15 (36.6)	4 (26.7)	24 (23.3)	32 (19.4)	6 (14.6)	0
Tislelizumab-related	20 (19.0)	32 (19.6)	9 (22.0)	2 (13.3)	-	-	-	-
Chemotherapy-related	21 (20.0)	35 (21.5)	12 (29.3)	3 (20.0)	21 (20.4)	30 (18.2)	6 (14.6)	0
Fatal serious TEAEs	3 (2.9)	17 (10.4)	5 (12.2)	1 (6.7)	11 (10.7)	10 (6.1)	3 (7.3)	6 (50.0)
Treatment-related	0	5 (3.1)	1 (2.4)	1 (6.7)	2 (1.9)	4 (2.4)	0	0
Tislelizumab-related	0	5 (3.1)	1 (2.4)	0	-	-	-	-
Chemotherapy-related	0	3 (1.8)	0	1 (6.7)	2 (1.9)	4 (2.4)	0	0
TEAEs leading to any treatment discontinuation	24 (22.9)	52 (31.9)	23 (56.1)	5 (33.3)	22 (21.4)	32 (19.4)	16 (39.0)	2 (16.7)
Leading to Tislelizumab discontinuation	10 (9.5)	20 (12.3)	9 (22.0)	4 (26.7)	-	-	-	-
Tislelizumab-related	4 (3.8)	18 (11.0)	7 (17.1)	2 (13.3)	-	-	-	-
Chemotherapy-related	1 (1.0)	8 (4.9)	5 (12.2)	1 (6.7)	-	-	-	-
Leading to Chemotherapy discontinuation	24 (22.9)	46 (28.2)	22 (53.7)	4 (26.7)	22 (21.4)	30 (18.2)	16 (39.0)	2 (16.7)
Tislelizumab-related	6 (5.7)	14 (8.6)	5 (12.2)	0	NA	NA	NA	NA

Category	Tislelizumab+ICC				Placebo+ICC			
	Cisplatin + 5-FU/ Capecitabine N=105 n (%)	Cisplatin + Paclitaxel N=163 n (%)	Oxaliplatin + 5-FU/ Capecitabine N=41 n (%)	Oxaliplatin + Paclitaxel N=15 n (%)	Cisplatin + 5-FU/ Capecitabine N=103 n (%)	Cisplatin + Paclitaxel N=165 n (%)	Oxaliplatin + 5-FU/ Capecitabine N=41 n (%)	Oxaliplatin + Paclitaxel N=12 n (%)
Chemotherapy-related	17 (16.2)	41 (25.2)	18 (43.9)	4 (26.7)	16 (15.5)	28 (17.0)	14 (34.1)	0
TEAEs leading to any treatment modification	78 (74.3)	122 (74.8)	39 (95.1)	8 (53.3)	86 (83.5)	109 (66.1)	32 (78.0)	2 (16.7)
Leading to Tislelizumab modification	59 (56.2)	77 (47.2)	27 (65.9)	7 (46.7)	-	-	-	-
Tislelizumab-related	27 (25.7)	48 (29.4)	11 (26.8)	3 (20.0)	-	-	-	-
Chemotherapy-related	42 (40.0)	43 (26.4)	19 (46.3)	3 (20.0)	-	-	-	-
Leading to Chemotherapy modification	76 (72.4)	117 (71.8)	38 (92.7)	8 (53.3)	84 (81.6)	104 (63.0)	30 (73.2)	2 (16.7)
Tislelizumab-related	23 (21.9)	41 (25.2)	12 (29.3)	2 (13.3)	-	-	-	-
Chemotherapy-related	70 (66.7)	104 (63.8)	32 (78.0)	7 (46.7)	74 (71.8)	94 (57.0)	25 (61.0)	2 (16.7)
Immune-mediated TEAEs	33 (31.4)	57 (35.0)	17 (41.5)	7 (46.7)	17 (16.5)	34 (20.6)	8 (19.5)	1 (8.3)
Infusion-Related Reaction	6 (5.7)	16 (9.8)	3 (7.3)	0	5 (4.9)	9 (5.5)	3 (7.3)	0

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Table 5.1-5.1

-: Not applicable. Numbers (n) represent counts of subjects.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The types of dose modification include dose delay, dose/infusion interruption, dose reduction, dose frequency change and infusion rate decreased for chemotherapy; dose delay, dose/infusion interruption, dose frequency change and infusion rate decreased for tislelizumab/placebo.
MedDRA version 25.1, CTCAE version v4.03.

5.1.3 日本人

本項では，302 試験及び 306 試験の日本人被験者の安全性成績を示す。

5.1.3.1 被験者の内訳

5.1.3.1.1 302 試験

日本人 50 例（チスレリズマブ群 25 例，ICC 群 25 例，以下同順）がランダム化され，治験薬が投与された 48 例（25 例，23 例）が SAF に含まれた（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.1.1.3.jpn）。

5.1.3.1.2 306 試験

日本人 66 例（チスレリズマブ+ICC 群 33 例，プラセボ+ICC 群 33 例）がランダム化され，そのすべてが治験治療を実施し SAF に含まれた（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.1.1.3.jpn）。

5.1.3.2 曝露状況

5.1.3.2.1 302 試験

データカットオフ時点で，治験薬の曝露期間の中央値（範囲）はチスレリズマブ群及び ICC 群で 126.0（21～670）日及び 49.0（21～357）日で，投与サイクル数の中央値（範囲）は 6.0（1～31）及び 2.0（1～7），RDI の中央値（範囲）は 99.21（90.0～105.0）%及び 71.98（44.0～101.4）%であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.1.1.jpn，Table 14.3.1.1.2.jpn）。治験薬の曝露期間はチスレリズマブ群で ICC 群と比べて長く，全体集団と同じ傾向であった。チスレリズマブ群の曝露期間は日本人集団で全体集団と比べて長かった。

5.1.3.2.2 306 試験

データカットオフ時点のチスレリズマブ又はプラセボの曝露期間の中央値（範囲）は，チスレリズマブ+ICC 群及びプラセボ+ICC 群でそれぞれ 6.97（0.7～23.7）ヵ月及び 4.73（0.7～19.1）ヵ月，投与サイクル数の中央値（範囲）は 8.0（1～34）及び 6.0（1～20），RDI の中央値（範囲）は 87.91（57.1～101.6）%及び 91.88（56.2～102.4）%であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.1.1.jpn）。チスレリズマブ又はプラセボの曝露期間は，チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて長く，全体集団と同じ傾向であった。

5.1.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性

5.1.3.3.1 302 試験

日本人のチスレリズマブ群及び ICC 群の人口統計学的特性及び疾患特性は，ITT 集団を対象に評価し 2.7.3-3.1.3.2 項に示した。

5.1.3.3.2 306 試験

日本人のチスレリズマブ+ICC群及びプラセボ+ICC群の人口統計学的特性及び疾患特性は，ITT集団を対象に評価し 2.7.3-3.1.3.1 項に示した。日本人で ITT 集団は SAF と同じ集団であった。

5.1.3.4 有害事象

5.1.3.4.1 302 試験

302 試験の日本人被験者の有害事象の概要を Table 5-15 に示す。

Table 5-15 有害事象の概要（302 試験，SAF，日本人）

Category	Tislelizumab N=25 n (%)	ICC N=23 n (%)
Patients With at Least One TEAE	24 (96.0)	22 (95.7)
Treatment-Related TEAEs	17 (68.0)	22 (95.7)
TEAEs of Grade 3 or Higher	11 (44.0)	16 (69.6)
Treatment-Related TEAEs of Grade 3 or Higher	6 (24.0)	11 (47.8)
Serious TEAEs	9 (36.0)	10 (43.5)
Treatment-Related Serious TEAEs	4 (16.0)	2 (8.7)
TEAEs Leading to Death	1 (4.0)	1 (4.3)
Treatment-Related TEAEs Leading to Death	0	0
TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	2 (8.0)	4 (17.4)
Treatment-Related TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	2 (8.0)	2 (8.7)
TEAEs Leading to Dose Modification [a]	8 (32.0)	16 (69.6)
Treatment-Related TEAEs Leading to Dose Modification [a]	4 (16.0)	16 (69.6)
Immune-Mediated TEAEs (imAEs)	8 (32.0)	-
Immune-Mediated TEAEs of Grade 3 or Higher	3 (12.0)	-
Infusion-Related Reactions	3 (12.0)	0
Infusion-Related Reactions of Grade 3 or Higher	0	0

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.1.jpn

Abbreviations: ICC = investigator chosen chemotherapy: paclitaxel vs docetaxel vs irinotecan; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; - = not applicable.
Percentages were based on N.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
A TEAE is defined as an AE that had an onset date or a worsening in severity from baseline (pretreatment) on or after the first dose of study drug up to 30 days following study drug discontinuation or initiation of a new anticancer therapy. TEAEs also include all immune-mediated TEAEs (imAEs) recorded up to 90 days after the last dose of study drug regardless of whether or not the patient starts a new anticancer therapy.
For each row category, a patient with two or more adverse events in that category was counted only once.
Treatment-Related TEAEs include TEAEs that were considered by the investigator to be related to study drug or TEAEs with a missing causality.
[a] The types of dose modification include dose held, dose interruption and dose reduction for ICC arm; dose held and dose interruption for tislelizumab arm.

比較的よくみられる有害事象

有害事象は両群とも大半の被験者で認められた［チスレリズマブ群 96.0%（24/25 例），ICC 群 95.7%（22/23 例），以下同順］。両群とも日本人でよくみられた有害事象は全体集団でもよくみられた事象であった。チスレリズマブ群で ICC 群と比べて 3 例以上多かった事象は，甲状腺機能低下症（4 例，0 例），悪心（4 例，1 例），腫瘍疼痛（3 例，0 例）であった。ICC 群でチスレリズマブ群と比べて 3 例以上多かった事象は，好中球数減少（0 例，13 例），白血球数減少（1 例，12 例），脱毛症（0 例，11 例），末梢性感覚ニューロパチー（0 例，7 例），口内炎及び関節痛（各 2 例，6 例），食欲減退（1 例，5 例），貧血（1 例，4 例），筋肉痛（0 例，3 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.2.4.jpn）。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，チスレリズマブ群 11 例（44.0%），ICC 群 16 例（69.6%）であった。チスレリズマブ群で 2 例以上に認められた事象は，低血糖及び腫瘍疼痛（各 2 例，0 例），肺臓炎（2 例，1 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.2.3.jpn）。

治験薬との関連ありの有害事象の発現割合は，チスレリズマブ群で 17 例（68.0%），ICC 群で 22 例（95.7%）であった。チスレリズマブ群で 2 例以上に認められた事象は，甲状腺機能低下症（3 例，0 例），そう痒症（3 例，1 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 2 例，0 例），肺臓炎（3 例，2 例），倦怠感（3 例，4 例），疲労（3 例，5 例），発疹及び斑状丘疹状皮疹（各 2 例，1 例），発熱（各 2 例），関節痛（2 例，6 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.3.4.jpn）。

死亡

治験薬投与期間中又は投与後に死亡した被験者は，チスレリズマブ群で 19/25 例（76.0%），ICC 群で 20/23 例（87.0%）（以下同順）であった。主要死因は病勢進行（17 例，19 例）及び不明（2 例，1 例）であり，主要死因が有害事象である被験者はいなかった。治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 30 日まで）に死亡した被験者は両群とも各 1 例（チスレリズマブ群：多臓器機能不全症候群，ICC 群：心停止）で，主要死因はいずれも病勢進行であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.2.1.2.POST.jpn）。

重篤な有害事象

重篤な有害事象はチスレリズマブ群で 9/25 例（36.0%），ICC 群で 10/23 例（43.5%）に認められた。2 例以上に認められた事象は，チスレリズマブ群で肺臓炎及び腫瘍疼痛（各 2 例），ICC 群で肺炎（3 例），嚥下障害及び食欲減退（各 2 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.4.1.jpn）。

治験薬との関連ありの重篤な有害事象は，チスレリズマブ群で 4 例（16.0%），ICC 群で 2 例（8.7%）に認められた（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.4.2.jpn）。認められた事象は，チスレリズマブ群では，肺臓炎（2 例），1 型糖尿病（1 例），低ナトリウム血症及び意識変容状態

（1 例，同一被験者），ICC 群では，肺臓炎（1 例），食欲減退，発熱性好中球減少症，及び口内炎（各 1 例，同一被験者）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象

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 2/25 例（8.0%），ICC 群 4/23 例（17.4%）であった。認められた事象は，チスレリズマブ群で 1 型糖尿病及び肺臓炎（各 Grade 3 が 1 例），ICC 群で肺臓炎（Grade 2 が 1 例，Grade 3 が 1 例）及び誤嚥性肺炎（Grade 3 が 1 例）及び心停止（Grade 5 が 1 例）であった。チスレリズマブ群の 1 型糖尿病，肺臓炎はいずれも治験薬との関連ありと判断された（5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。

治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象

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，チスレリズマブ群で 8/25 例（32.0%），ICC 群で 16/23 例（69.6%）であった。2 例以上に認められた事象は，チスレリズマブ群では疲労（2 例），ICC 群では，好中球数減少（11 例），白血球数減少（3 例），倦怠感（2 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.5.3.jpn）。

器官別又は症候群別有害事象

免疫関連有害事象

302 試験の日本人集団の免疫関連有害事象の概要を Table 5-16 に示す。

免疫関連有害事象は 8 例，Grade 3 以上の免疫関連有害事象は 3 例に認められた。死亡に至った事象は認められなかった。

免疫関連有害事象が認められた 8 例のカテゴリー別の内訳は，免疫関連甲状腺機能低下症 4 例，免疫関連肺臓炎 2 例，免疫関連肝炎，免疫関連副腎機能不全，免疫関連下垂体機能不全，免疫関連 1 型糖尿病が各 1 例であった（Table 5-17）。

チスレリズマブ群の日本人被験者に認められた免疫関連有害事象の一覧を Table 7-8 に示す。

Table 5-16 免疫関連有害事象の概要（302 試験チスレリズマブ群，SAF，日本人）

	Tislelizumab N=25 n (%)
Patients With at Least One Immune-Mediated TEAE	8 (32.0)
Immune-Mediated TEAEs of Grade 3 or Higher	3 (12.0)
Serious Immune-Mediated TEAEs	3 (12.0)
Immune-Mediated TEAEs Leading to Dose Modification [a]	1 (4.0)
Immune-Mediated TEAEs Leading to Treatment Discontinuation	2 (8.0)
Immune-Mediated TEAEs Leading to Death	0
Immune-Mediated TEAEs Treated With Systemic Corticosteroids and/or Immunosuppressants	3 (12.0)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.8.1.jpn

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Percentages were based on N.
[a] The types of dose modification include dose held and dose interruption for tislelizumab arm.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
Patients with multiple events for a given category were counted only once at the worst severity for a category.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.0.

Table 5-17 カテゴリー別の免疫関連有害事象（302 試験チスレリズマブ群，SAF，日本人）

	Tislelizumab N = 25	
免疫関連有害事象カテゴリー	All Grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)
合計	8 (32.0)	3 (12.0)
免疫関連甲状腺機能低下症	4 (16.0)	0
免疫関連肺臓炎	2 (8.0)	2 (8.0)
免疫関連副腎機能不全	1 (4.0)	0
免疫関連肝炎	1 (4.0)	0
免疫関連下垂体機能不全	1 (4.0)	0
免疫関連 1 型糖尿病	1 (4.0)	1 (4.0)

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.8.2.jpn

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Percentages were based on N.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
Patients with multiple events for a given category were counted only once at the worst severity for a category.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.0.

Infusion-related reaction

Infusion-related reaction はチスレリズマブ群の 3/25 例（12.0%）に認められ，認められた事象は発熱（2 例）及び発疹（1 例）であった。いずれも Grade 1 又は 2 であり，これらの事象により治験薬の投与を延期又は中断，又は中止した被験者はいなかった（5.3.5.3-6-JCSPD-302 試験 Table 14.3.1.2.9.1.jpn，5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.3.4，Table 2.7.4.2.3.5）。

5.1.3.4.2 306 試験

306 試験の日本人被験者の有害事象の概要を Table 5-18 に示す。

Table 5-18 有害事象の概要（306 試験，SAF，日本人）

Category	Tislelizumab+ICC N = 33 n (%)	Placebo+ICC N = 33 n (%)
Patients with at Least One TEAE	33 (100.0)	33 (100.0)
Any Study Treatment Component Related TEAEs	31 (93.9)	32 (97.0)
Tislelizumab/Placebo Related TEAEs	15 (45.5)	12 (36.4)
Any Chemotherapy Component Related TEAEs	31 (93.9)	32 (97.0)
TEAEs of Grade 3 or Higher	25 (75.8)	25 (75.8)
Any Study Treatment Component Related TEAEs of Grade 3 or Higher	22 (66.7)	19 (57.6)
Tislelizumab/Placebo Related TEAEs of Grade 3 or Higher	8 (24.2)	2 (6.1)
Any Chemotherapy Component Related TEAEs of Grade 3 or Higher	18 (54.5)	18 (54.5)
Serious TEAEs	14 (42.4)	10 (30.3)
Any Study Treatment Component Related Serious TEAEs	10 (30.3)	5 (15.2)
Tislelizumab/Placebo Related Serious TEAEs	7 (21.2)	1 (3.0)
Any Chemotherapy Component Related Serious TEAEs	5 (15.2)	4 (12.1)
TEAE Leading to Death	0	0
TEAEs Leading to Any Treatment Discontinuation	7 (21.2)	6 (18.2)
TEAEs Leading to Discontinuation of Tislelizumab/Placebo	1 (3.0)	2 (6.1)
TEAEs Leading to Discontinuation of Any Chemotherapy Component	7 (21.2)	6 (18.2)
TEAEs Leading to Any Dose Modification [a]	29 (87.9)	31 (93.9)
TEAEs Leading to Dose Modification of Tislelizumab/Placebo	22 (66.7)	24 (72.7)
TEAEs Leading to Dose Modification of Any Chemotherapy Component	29 (87.9)	31 (93.9)
Immune-mediated TEAE	13 (39.4)	5 (15.2)
Immune-mediated TEAE with Grade 3 or Higher	4 (12.1)	0
Infusion-related Reaction	0	0

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.1.jpn，Table 14.3.1.2.6.1.jpn，Table 14.3.1.2.8.2.1.jpn，Table 14.3.1.2.9.1.jpn

Abbreviations: TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event.
Percentages were based on N.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
A TEAE is defined as an AE that had an onset date or a worsening in severity from baseline (pre-treatment) on or after the first dose of study drug up to 30 days following study drug discontinuation or initiation of new anti-cancer therapy, whichever occurs first.
For each row category, a patient with two or more adverse events in that category was counted only once.
Treatment-Related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with a missing causality.
The death event due to disease progression of ESCC is requested to be reported as an AE if the death event occurred ≤30 days after the last dose of study drug per protocol. Those events are not included as TEAE leading to Death.
[a] The types of dose modification include dose delay, infusion interruption, infusion rate decreased and dose reduction for chemotherapy; dose delay, infusion interruption and infusion rate decreased for tislelizumab/placebo.

比較的よくみられる有害事象

両群のすべての被験者に有害事象が認められた［各 33/33 例（100%）］。両群とも日本人でよくみられた有害事象は全体集団でもよくみられた事象であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.2.2.jpn）。

チスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて 2 例以上多かった事象は，低ナトリウム血症（7 例，1 例），貧血（12 例，7 例），高カリウム血症，肺炎，及び血管炎（各 5 例，1 例），下垂体機能低下症及び好中球減少症（各 3 例，0 例），注入部位血管外漏出，末梢性感覚ニューロパチー及び発熱（各 8 例，6 例）であった。プラセボ+ICC 群でチスレリズマブ+ICC 群と比べて 3 例以上多かった事象は不眠症（4 例，11 例），好中球数減少（15 例，20 例），末梢性浮腫（1 例，6 例），疲労（4 例，8 例），悪心（14 例，17 例），頭痛，腎機能障害及び体重減少（各 2 例，5 例），アミラーゼ増加（1 例，4 例），潮紅，感覚鈍麻，低血糖，及び嘔吐（各 0 例，3 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象は両群とも 25 例（75.8%）に認められた。チスレリズマブ+ICC 群で 2 例以上に認められた事象は，好中球数減少（8 例，12 例），貧血（6 例，2 例），低ナトリウム血症（5 例，1 例），高カリウム血症，好中球減少症，及び下痢（各 2 例，0 例），食欲減退（各 3 例），リパーゼ増加及び低カリウム血症（各 2 例，3 例），白血球数減少（2 例，4 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.2.4.jpn）。

- 治験治療との関連ありの有害事象

治験治療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 31 例（93.9%），プラセボ+ICC 群で 32 例（97.0%）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.3.2.jpn）。

- チスレリズマブ又はプラセボとの関連ありの有害事象

治験薬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 15 例（45.5%），プラセボ+ICC 群で 12 例（36.4%）であった。チスレリズマブ+ICC 群で 2 例以上に認められた事象は，下垂体機能低下症及び便秘（各 3 例，0 例），甲状腺機能低下症，発熱，及び食欲減退（各 2 例，0 例），そう痒症（2 例，1 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.3.3.1.jpn）。

死亡

治験薬投与期間中又は投与後に死亡した被験者は，チスレリズマブ+ICC 群で 13/33 例（39.4%），プラセボ+ICC 群で 20/33 例（60.6%）に認められた。主要死因は，病勢進行（10 例，19 例），その他（2 例，1 例），不明（1 例，0 例）であり，主要死因が有害事象である被験者はいなかった。治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 30 日まで）に死亡した被験者はプラセボ+ICC 群の 1 例（全身健康状態悪化）で，主要死因は病勢進行であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.2.1.1.jpn，5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1）。

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は，チスレリズマブ+ICC 群 14/33 例（42.4%），プラセボ+ICC 群 10/33 例（30.3%）に認められた。2 例以上に認められた事象は，チスレリズマブ+ICC 群で食欲減退，低ナトリウム血症，及び発熱（各 2 例），プラセボ+ICC 群で肺臓炎（2 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.4.1.jpn）。

治験治療との関連ありの重篤な有害事象は，チスレリズマブ+ICC 群で 10 例（30.3%），ICC 群で 5 例（15.2%）に認められた。2 例以上に認められた事象は両群ともなかった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.4.2.jpn）。

チスレリズマブ又はプラセボとの関連ありの重篤な有害事象はチスレリズマブ+ICC 群で 7 例（21.2%），プラセボ+ICC 群で 1 例（3.0%）に認められた。認められた事象はチスレリズマブ+ICC 群では副腎機能不全，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，下垂体機能低下症，肝機能異常，肝炎，悪心，倦怠感，発熱，及び薬疹（各 1 例），プラセボ+ICC 群では肺臓炎（1 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.4.2.1.jpn）。

投与中止に至った有害事象

- 治験治療の中止に至った有害事象

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 7/33 例（21.2%），プラセボ+ICC 群で 6/33 例（18.2%）であった。2 例以上に認められた事象は，チスレリズマブ+ICC 群では末梢性感覚ニューロパチー（2 例），プラセボ+ICC 群では腎機能障害（3 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.5.1.jpn）。

- 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

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 1 例（3.0%），プラセボ+ICC 群で 2 例（6.1%）に認められた。チスレリズマブ+ICC 群で認められた事象は，舌の悪性新生物，病期不明であり，プラセボ+ICC 群に認められた事象は，譫妄及び肺の悪性新生物（各 1 例）であった。これらはすべて Grade 2 の事象であり，チスレリズマブ又はプラセボとの関連なしと判断された（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.5.1.1.jpn）。

投与延期又は中断に至った有害事象

- 治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象

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 群で 29/33 例（87.9%），プラセボ+ICC 群で 31/33 例（93.9%）であった。2 例以上に認められた事象は，チスレリズマブ+ICC 群では，好中球数減少（10 例），注入部位血管外漏出（7 例），白血球数減少及び食欲減退（各 6 例），発熱（4 例），疲労，悪心，口内炎，及び貧血（各 3 例），倦怠感，好中球減少症，肺炎，腎機能障害，下垂体機能低下症，及び末梢性感覚ニューロパチー（各 2 例），プラセボ+ICC 群では，好中球数減少（11 例），白血球数減少（8 例），食欲減退（6 例），腎機

能障害（5 例），注入部位血管外漏出（4 例），疲労，口内炎，倦怠感，及び誤嚥性肺炎（各 3 例），悪心，貧血，血管穿刺部位腫脹，帯状疱疹，慢性腎臓病，及び肺臓炎（各 2 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.5.3.jpn）。

- 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

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の発現割合はチスレリズマブ+ICC 群で 22 例（66.7%），プラセボ+ICC 群で 24 例（72.7%）であった。2 例以上に認められた事象は，チスレリズマブ+ICC 群では好中球数減少（9 例），発熱（4 例），白血球数減少及び疲労（各 3 例），肺炎，下垂体機能低下症，及び腎機能障害（各 2 例），プラセボ+ICC 群では，好中球数減少（10 例），白血球数減少（6 例），疲労，倦怠感，及び食欲減退（各 3 例），帯状疱疹，誤嚥性肺炎，及び肺臓炎（各 2 例）であった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.5.3.1.jpn）。

器官別又は症候群別有害事象

免疫関連有害事象

306 試験の日本人集団の免疫関連有害事象の概要を Table 5-19 に示す。

免疫関連有害事象はチスレリズマブ+ICC 群で 13 例，プラセボ+ICC 群で 5 例に認められた。Grade 3 以上の事象及び中止に至った事象はチスレリズマブ+ICC 群にのみ認められた。その他の有害事象の発現割合もすべて一貫してチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べ高かった。いずれかの群で 2 例以上に認め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）（チスレリズマブ+ICC 群 5 例，プラセボ+ICC 群 1 例，以下同順），免疫関連皮膚反応（3 例，2 例），免疫関連内分泌障害（下垂体炎）（3 例，0 例），免疫関連肺臓炎（各 2 例），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 例，0 例）であった。これらはすべてチスレリズマブ+ICC 群でプラセボ+ICC 群と比べて同程度又は多く認められた（Table 5-20）。

チスレリズマブ+ICC 群の日本人 13 例に認められた免疫関連有害事象の一覧を Table 7-9 に示す。

その他の免疫関連事象（その他）は，全体集団のチスレリズマブ+ICC 群で 6 例に認められ，すべて血管炎であり，そのうち 5 例が日本人被験者であった。日本人 5 例で認められた血管炎はすべて Grade 1 又は 2，及び非重篤であり，いずれの被験者でも治験薬に対する処置はなかった。

Table 5-19 免疫関連有害事象の概要（306 試験，SAF，日本人）

Category	Tislelizumab+ ICC N = 33 n (%)	Placebo+ICC N = 33 n (%)
Patients with at Least One Immune-Mediated AE	13 (39.4)	5 (15.2)
Immune-Mediated AEs of Grade 3 or Higher	4 (12.1)	0
Serious Immune-Mediated AEs	5 (15.2)	2 (6.1)
Immune-Mediated AEs Leading to Dose Modification of Tislelizumab/Placebo [a]	5 (15.2)	2 (6.1)
Immune-Mediated AEs Leading to Treatment Discontinuation of Tislelizumab/Placebo	1 (3.0)	0
Immune-Mediated AEs Treated with Systemic Corticosteroids	5 (15.2)	2 (6.1)
Immune-Mediated AEs Treated with Hormone Therapies [b]	2 (6.1)	0

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.8.1.jpn

Abbreviations: AE, adverse event.
Percentages were based on N.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
For each row category, a patient with two or more adverse events in that category was counted only once.
[a] The types of dose modification include dose delay, infusion interruption and infusion rate decreased for tislelizumab/placebo. No imAEs were reported to lead to infusion rate decreased.
[b] Hormone therapies include thyroid replacement/anti-thyroid agents for hypothyroidism, hyperthyroidism or thyroiditis, and insulin for type 1 diabetes mellitus.

Table 5-20 カテゴリー別の免疫関連有害事象（306 試験，SAF，日本人）

	Tislelizumab+ICC N = 33		Placebo+ICC N = 33	
免疫関連有害事象カテゴリー	All Grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)	All Grades n (%)	≥ Grade 3 n (%)
合計	13 (39.4)	4 (12.1)	5 (15.2)	0
その他の免疫関連事象（その他）	5 (15.2)	0	1 (3.0)	0
免疫関連内分泌障害（下垂体炎）	3 (9.1)	1 (3.0)	0	0
免疫関連皮膚反応	3 (9.1)	0	2 (6.1)	0
免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）	2 (6.1)	0	0	0
免疫関連肝炎	2 (6.1)	2 (6.1)	0	0
免疫関連肺臓炎	2 (6.1)	0	2 (6.1)	0
免疫関連内分泌障害（副腎機能不全）	1 (3.0)	1 (3.0)	0	0

Source: 5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.8.2.1.jpn

Percentages were based on N.
Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
Patients with multiple events for a given category and preferred term were counted only once at the worst severity for each category and preferred term.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) version 24.0.

Infusion-related reaction

Infusion-related reaction は両群とも認められなかった（5.3.5.3-6-JCSPD-306 試験 Table 14.3.1.2.9.1.jpn）。

5.2 薬物相互作用

チスレリズマブと他剤との薬物相互作用試験は実施しなかった。抗体医薬品の性質及び同じPD-1チェックポイント阻害薬に属する抗体に関する情報に基づくと，チスレリズマブが関連する薬物相互作用が生じる可能性は低いと推察される。また，チスレリズマブの主な消失経路が細網内皮系又は標的介在性の薬物消失を介したタンパク異化経路であることを考慮すると，チスレリズマブと化学療法剤の間で薬物動態学的な相互作用が生じることもないと考えられる。さらに，チスレリズマブは炎症性サイトカイン及びサイトカインモジュレーターでもないことから，薬物代謝酵素として代表的なチトクローム P450 を誘導あるいは阻害することもないと推察される（2.7.2-4.2 項）。

5.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠

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。

単剤併合解析に含まれる 203 試験で，試験期間中の妊娠が 1 例（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 に治験薬を投与された。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生殖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 シグナル伝達の遮断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。

ヒト免疫グロブリンG（IgG）4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。

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。

5.4 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。

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。

5.5 薬物乱用

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。

5.6 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 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

チスレリズマブは，自動車運転及び機械操作にわずかな影響を及ぼす。一部の患者ではチスレリズマブの投与後に疲労が報告されている。

6 市販後データ

6.1 市販後の経験

本剤は，2.5-1.2.4 項 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。

以下に BeiGene 社により作成された最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER/PSUR） 3（調査期間：2021 年 12 月 26 日から 2022 年 12 月 25 日）の情報を示す。

6.1.1 推定患者数

6.1.1.1 臨床試験での使用患者数

BeiGene 社主導の臨床試験で，累積で約 7,502 例の被験者に本剤が投与された。また，BeiGene 社の共同開発会社（Novartis AG を含む）で実施された臨床試験で，累積で約 339 例の被験者に本剤が投与された。

6.1.1.2 市販後の推定患者数

中国で承認された本剤の推奨用量（1 回 200 mg，3 週間の投与サイクル）及び中国市場へ供給された総数（バイアル数）を用いて算出すると，最新の PSUR 3 のデータロック日（2022 年 12 月 25 日）までの推定使用患者数は約 109,466 人・年であった。

6.1.2 外国の医薬品リスク管理計画書で定められているリスク

最新の欧州 医薬品リスク管理計画（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。

6.1.3 PSUR の要約

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 Company Core Data Sheet（CCDS）に反映されている。最新の PSUR 3 での検討の結果，新たな安全性の重点観察項目は特定されず，本剤の安全性プロファイルは最新の CCDS の情報と一致したものであった。

なお，最新の CCDS は「1.6.3 企業中核データシート」に示した。

7 付録

Table 7-1 免疫関連有害事象の特定のための Look-up List（302 試験）

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
免疫関連副腎機能不全	Addison's disease	アジソン病
	Adrenal atrophy	副腎萎縮
	Adrenal insufficiency	副腎機能不全
	Adrenal suppression	副腎抑制
	Adrenocortical insufficiency acute	急性副腎皮質機能不全
	Hypoaldosteronism	低アルドステロン症
	Glucocorticoid deficiency	グルココルチコイド欠乏症
	Mineralocorticoid deficiency	ミネラルコルチコイド欠乏症
	Adrenal androgen deficiency	副腎アンドロゲン欠乏
	Cortisol deficiency	コルチゾール欠乏
	Primary adrenal insufficiency	原発性副腎機能不全
免疫関連貧血	Aplasia pure red cell	赤芽球癆
	Aplastic anaemia	再生不良性貧血
	Haemolytic uraemic syndrome	溶血性尿毒症症候群
	Autoimmune haemolytic anaemia	自己免疫性溶血性貧血
	Microangiopathic haemolytic anaemia	微小血管症性溶血性貧血
	Autoimmune anaemia	自己免疫性貧血
免疫関連大腸炎	Colitis	大腸炎
	Colitis ischaemic	虚血性大腸炎
	Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎
	Crohn's disease	クローン病
	Diarrhoea	下痢
	Diarrhoea haemorrhagic	血性下痢
	Enterocolitis	腸炎
	Enterocolitis haemorrhagic	出血性腸炎
	Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血
	Haematochezia	血便排泄
	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
	Proctitis	直腸炎
	Proctitis haemorrhagic	出血性直腸炎
	Pseudopolyposis	偽性ポリポーシス
	Rectal haemorrhage	直腸出血
	Chronic gastrointestinal bleeding	慢性胃腸出血
	Lower gastrointestinal haemorrhage	下部消化管出血
	Necrotising colitis	壊死性大腸炎

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
	Large intestinal haemorrhage	大腸出血
	Colitis microscopic	顕微鏡的大腸炎
	Eosinophilic colitis	好酸球性結腸炎
	Colitis erosive	びらん性大腸炎
	Intestinal haemorrhage	腸出血
	Allergic colitis	アレルギー性大腸炎
	Acute haemorrhagic ulcerative colitis	急性出血性潰瘍性大腸炎
	Autoimmune colitis	自己免疫性大腸炎
	Immune-mediated enterocolitis	免疫性腸炎
免疫関連肝炎	Acute hepatic failure	急性肝不全
	Alanine aminotransferase abnormal	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常
	Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	Aspartate aminotransferase abnormal	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常
	Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎
	Bilirubin conjugated increased	抱合ビリルビン増加
	Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加
	Chronic hepatitis	慢性肝炎
	Gamma-glutamyltransferase abnormal	γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常
	Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
	Hepatic failure	肝不全
	Hepatic function abnormal	肝機能異常
	Hepatic necrosis	肝壊死
	Hepatitis	肝炎
	Hepatitis acute	急性肝炎
	Hepatitis chronic active	慢性活動性肝炎
	Hepatitis chronic persistent	慢性持続性肝炎
	Hepatitis fulminant	劇症肝炎
	Hepatitis toxic	中毒性肝炎
	Hepatocellular injury	肝細胞損傷
	Hepatotoxicity	肝毒性
	Liver disorder	肝障害
	Liver function test abnormal	肝機能検査異常
	Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇
	Subacute hepatic failure	亜急性肝不全
	Chronic hepatic failure	慢性肝不全
	Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇
	Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
	Transaminases abnormal	トランスアミナーゼ異常
	Mixed liver injury	混合型肝損傷
	Liver injury	肝損傷
	Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症
	Allergic hepatitis	アレルギー性肝炎
	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
	Liver function test increased	肝機能検査値上昇
	Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎
	Immune-mediated hepatic disorder	免疫介在性肝障害
免疫関連甲状腺機能亢進症	Basedow's disease	バセドウ病
	Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症
	Thyrotoxic crisis	甲状腺中毒クリーゼ
	Thyrotoxic periodic paralysis	甲状腺中毒性周期性四肢麻痺
	Thyroxine increased	サイロキシン増加
	Toxic nodular goitre	中毒性結節性甲状腺腫
	Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加
	Secondary hyperthyroidism	二次性甲状腺機能亢進症
	Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加
	Thyroid hormones increased	甲状腺ホルモン増加
	Hashitoxicosis	ハシトキシコーシス
	Toxic goitre	中毒性甲状腺腫
	Primary hyperthyroidism	原発性甲状腺機能亢進症
	Immune-mediated hyperthyroidism	免疫性甲状腺機能亢進症
免疫関連甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	甲状腺機能低下症
	Primary hypothyroidism	原発性甲状腺機能低下症
	Secondary hypothyroidism	続発性甲状腺機能低下症
	Thyroxine decreased	サイロキシン減少
	Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少
	Tri-iodothyronine free decreased	遊離トリヨードチロニン減少
	Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少
	Hypothyroidic goitre	甲状腺機能低下性甲状腺腫
	Thyroid hormones decreased	甲状腺ホルモン減少
	Autoimmune hypothyroidism	自己免疫性甲状腺機能低下症
	Immune-mediated hypothyroidism	免疫性甲状腺機能低下症
免疫関連心筋炎	Hypersensitivity myocarditis	過敏性心筋症
	Eosinophilic myocarditis	好酸球性心筋炎
	Myocarditis	心筋炎
	Autoimmune myocarditis	自己免疫性心筋炎

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
	Immune-mediated myocarditis	免疫性心筋炎
免疫関連筋炎／横紋筋融解症	Blood creatine phosphokinase abnormal	血中クレアチンホスホキナーゼ異常
	Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
	Myopathy toxic	中毒性ミオパチー
	Myositis	筋炎
	Myositis-like syndrome	筋炎様症候群
	Rhabdomyolysis	横紋筋融解症
	Skeletal muscle enzymes	骨格筋酵素
	Myasthenic syndrome	筋無力症候群
	Myopathy	ミオパチー
	Autoimmune myositis	自己免疫性筋炎
	Immune-mediated myositis	免疫性筋炎
免疫関連腎炎及び腎機能障害	Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加
	Glomerulonephritis	糸球体腎炎
	Glomerulonephritis acute	急性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis chronic	慢性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis membranoproliferative	膜性増殖性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis membranous	膜性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis minimal lesion	微少病変糸球体腎炎
	Glomerulonephritis proliferative	増殖性糸球体腎炎
	Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎
	Nephritis	腎炎
	Nephritis allergic	アレルギー性腎炎
	Nephritis haemorrhagic	出血性腎炎
	Renal failure	腎不全
	Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎
	Glomerulonephropathy	糸球体腎症
	Renal injury	腎損傷
	Glomerulosclerosis	糸球体硬化症
	Renal impairment	腎機能障害
	Nephritic syndrome	腎炎症候群
	Mesangioproliferative glomerulonephritis	メサンギウム増殖性糸球体腎炎
	Focal segmental glomerulosclerosis	巣状分節性糸球体硬化症
	Fibrillary glomerulonephritis	細線維性糸球体腎炎
	Acute kidney injury	急性腎障害
	Chronic autoimmune glomerulonephritis	慢性自己免疫性糸球体腎炎
	Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎
	Immune-mediated nephritis	免疫性腎炎

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
	Immune-mediated renal disorder	免疫介在性腎障害
免疫関連神経系障害	Encephalitis	脳炎
	Encephalopathy	脳症
	Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群
	Autoimmune neuropathy	自己免疫性ニューロパチー
	Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎
	Immune-mediated encephalitis	免疫性脳炎
	Immune-mediated neuropathy	免疫性ニューロパチー
免疫関連眼障害	Retinal vasculitis	網膜血管炎
	Retinitis	網膜炎
	Chorioretinitis	脈絡網膜炎
	Choroiditis	脈絡膜炎
	Cyclitis	毛様体炎
	Iridocyclitis	虹彩毛様体炎
	Noninfective chorioretinitis	非感染性脈絡網膜炎
	Noninfective retinitis	非感染性網膜炎
	Autoimmune uveitis	自己免疫性ぶどう膜炎
	Keratouveitis	角膜ぶどう膜炎
	Uveitis	ぶどう膜炎
	Autoimmune eye disorder	自己免疫性眼障害
	Immune-mediated uveitis	免疫性ぶどう膜炎
免疫関連膵炎	Pancreatitis	膵炎
	Pancreatitis acute	急性膵炎
	Pancreatitis necrotising	壊死性膵炎
	Pancreatitis relapsing	再発性膵炎
	Amylase abnormal	アミラーゼ異常
	Lipase increased	リパーゼ増加
	Oedematous pancreatitis	浮腫性膵炎
	Lipase abnormal	リパーゼ異常
	Pancreatic enzymes abnormal	膵酵素検査異常
	Pancreatic enzymes increased	膵酵素増加
	Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎
	Exocrine pancreatic function test abnormal	膵外分泌機能検査異常
	Amylase increased	アミラーゼ増加
	Immune-mediated pancreatitis	免疫性膵炎
免疫関連下垂体機能不全	Hypopituitarism	下垂体機能低下症
	Hypophysitis	下垂体炎
免疫関連肺臓炎	Alveolitis	胞隔炎

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
	Hypersensitivity pneumonitis	過敏性肺臓炎
	Bronchiolitis	細気管支炎
	Eosinophilic pneumonia	好酸球性肺炎
	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
	Lung infiltration	肺浸潤
	Pneumonia	肺炎
	Pneumonitis	肺臓炎
	Progressive massive fibrosis	進行性塊状線維症
	Pulmonary fibrosis	肺線維症
	Pulmonary vasculitis	肺血管炎
	Alveolitis necrotising	壊死性胞隔炎
	Eosinophilic pneumonia acute	急性好酸球性肺炎
	Eosinophilic pneumonia chronic	慢性好酸球性肺炎
	Diffuse alveolar damage	びまん性肺胞障害
	Pulmonary toxicity	肺毒性
	Idiopathic pneumonia syndrome	特発性肺炎症候群
	Acute interstitial pneumonitis	急性間質性肺臓炎
	Organising pneumonia	器質化肺炎
	Necrotising bronchiolitis	壊死性細気管支炎
	Alveolar lung disease	肺胞疾患
	Idiopathic interstitial pneumonia	特発性間質性肺炎
	Autoimmune lung disease	自己免疫性肺疾患
	Immune-mediated pneumonitis	免疫性肺臓炎
	Lung opacity	肺陰影
免疫関連皮膚反応	Acute febrile neutrophilic dermatosis	急性熱性好中球性皮膚症
	Angioedema	血管浮腫
	Blister	水疱
	Cutaneous vasculitis	皮膚血管炎
	Dermatitis	皮膚炎
	Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎
	Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎
	Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎
	Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎
	Drug eruption	薬疹
	Eczema	湿疹
	Erythema multiforme	多形紅斑
	Fixed eruption	固定疹
	Idiopathic urticaria	特発性蕁麻疹

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
	Leukoderma	白斑
	Mucocutaneous ulceration	皮膚粘膜潰瘍形成
	Mucosal ulceration	粘膜潰瘍
	Oculomucocutaneous syndrome	皮膚粘膜眼症候群
	Pruritus	そう痒症
	Rash	発疹
	Rash erythematous	紅斑性皮疹
	Rash follicular	毛孔性皮疹
	Rash macular	斑状皮疹
	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹
	Rash papular	丘疹性皮疹
	Rash pruritic	そう痒性皮疹
	Rash pustular	膿疱性皮疹
	Rash vesicular	小水疱性皮疹
	Skin depigmentation	皮膚色素脱失
	Skin exfoliation	皮膚剥脱
	Skin hypopigmentation	皮膚色素減少
	Skin necrosis	皮膚壊死
	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
	Urticaria	蕁麻疹
	Urticaria papular	丘疹状蕁麻疹
	Urticaria vesiculosa	小水疱性蕁麻疹
	Vitiligo	尋常性白斑
	Acute generalised exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症
	Urticarial vasculitis	蕁麻疹様血管炎
	Rash maculovesicular	斑水疱性皮疹
	Urticaria chronic	慢性蕁麻疹
	Mucocutaneous rash	皮膚粘膜発疹
	Toxic skin eruption	中毒性皮疹
	Dermatitis psoriasiform	乾癬様皮膚炎
	Epidermal necrosis	表皮壊死
	Mucosal exfoliation	粘膜剥脱
	Exfoliative rash	剥脱性発疹
	Mucosal necrosis	粘膜壊死
	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応
	Autoimmune dermatitis	自己免疫性皮膚炎
	Nodular rash	結節性発疹
	Immune-mediated dermatitis	免疫性皮膚炎

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
免疫関連血小板減少症	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
免疫関連甲状腺炎	Thyroid disorder	甲状腺障害
	Thyroid function test abnormal	甲状腺機能検査異常
	Thyroiditis	甲状腺炎
	Thyroiditis acute	急性甲状腺炎
	Thyroiditis chronic	慢性甲状腺炎
	Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎
	Thyroxine abnormal	サイロキシン異常
	Tri-iodothyronine abnormal	トリヨードチロニン異常
	Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎
	Tri-iodothyronine free abnormal	遊離トリヨードチロニン異常
	Thyroxine free abnormal	遊離サイロキシン異常
	Silent thyroiditis	無痛性甲状腺炎
	Autoimmune thyroid disorder	自己免疫性甲状腺障害
	Immune-mediated thyroiditis	免疫性甲状腺炎
免疫関連 1 型糖尿病	Diabetes mellitus	糖尿病
	Diabetes mellitus inadequate control	コントロール不良の糖尿病
	Diabetes with hyperosmolarity	高浸透圧をともなう糖尿病
	Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡
	Diabetic hyperosmolar coma	糖尿病性高浸透圧性昏睡
	Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス
	Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma	糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡
	Diabetic ketosis	糖尿病性ケトーシス
	Increased insulin requirement	インスリン必要量の増加
	Insulin resistant diabetes	インスリン抵抗性糖尿病
	Ketosis-prone diabetes mellitus	ケトーシス傾向糖尿病
	Pancreatogenous diabetes	膵性糖尿病
	Latent autoimmune diabetes in adults	成人潜在性自己免疫性糖尿病
	Type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病
	Fulminant type 1 diabetes mellitus	劇症 1 型糖尿病
その他の免疫関連事象	Pericarditis	心膜炎
	Arthritis	関節炎
	Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛
	Sarcoidosis	サルコイドーシス
	Vasculitis	血管炎
	Vogt-Koyanagi-Harada disease	フォークト・小柳・原田病

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）
	Immune-mediated arthritis	免疫性関節炎
	Immune-mediated cholangitis	免疫介在性胆管炎
	Immune-mediated pancytopenia	免疫性汎血球減少症
	Immune-mediated endocrinopathy	免疫性内分泌障害

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 addendum 7.1.2
MedDRA version 23.0

Table 7-2 免疫関連有害事象の特定のための PT 一覧（306 試験）

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
免疫関連肺臓炎	Acute interstitial pneumonitis	急性間質性肺臓炎	Narrow only
	Alveolitis	胞隔炎	Narrow only
	Alveolitis necrotising	壊死性胞隔炎	Narrow only
	Autoimmune lung disease	自己免疫性肺疾患	Narrow only
	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	Narrow only
	Eosinophilic pneumonia	好酸球性肺炎	Narrow only
	Eosinophilic pneumonia acute	急性好酸球性肺炎	Narrow only
	Eosinophilic pneumonia chronic	慢性好酸球性肺炎	Narrow only
	Hypersensitivity pneumonitis	過敏性肺臓炎	Narrow only
	Idiopathic interstitial pneumonia	特発性間質性肺炎	Narrow only
	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	Narrow only
	Immune-mediated lung disease	免疫性肺疾患	Narrow only
	Interstitial lung abnormality	間質性肺異常	Narrow only
	Interstitial lung disease	間質性肺疾患	Narrow only
	Lupus pleurisy	ループス胸膜炎	Narrow only
	Lupus pneumonitis	ループス肺臓炎	Narrow only
	Pneumonitis	肺臓炎	Narrow only
	Pulmonary sarcoidosis	肺サルコイドーシス	Narrow only
	Pulmonary vasculitis	肺血管炎	Narrow only
	Rheumatoid lung	リウマチ肺	Narrow only
	Rheumatoid pleuritis	リウマチ性胸膜炎	Narrow only
	Systemic sclerosis pulmonary	全身性硬化症肺	Narrow only
免疫関連肝炎	Allergic hepatitis	アレルギー性肝炎	Broad only
	Autoimmune cholangitis	自己免疫性胆管炎	Narrow only
	Autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎	Narrow only
	Cholangitis sclerosing	硬化性胆管炎	Broad only
	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	Broad only
	Hepatitis	肝炎	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Hepatitis acute	急性肝炎	Broad only
	Hepatitis cholestatic	胆汁うっ滞性肝炎	Broad only
	Hepatitis fulminant	劇症肝炎	Broad only
	Hepatotoxicity	肝毒性	Broad only
	Immune-mediated cholangitis	免疫介在性胆管炎	Narrow only
	Immune-mediated cholestasis	免疫性胆汁うっ滞	Narrow only
	Immune-mediated hepatic disorder	免疫介在性肝障害	Narrow only
	Immune-mediated hepatitis	免疫性肝炎	Narrow only
	Liver sarcoidosis	肝サルコイドーシス	Broad only
	Lupoid hepatic cirrhosis	ルポイド肝硬変症	Broad only
	Lupus hepatitis	ループス肝炎	Broad only
	Primary biliary cholangitis	原発性胆汁性胆管炎	Broad only
免疫関連皮膚反応	Acute cutaneous lupus erythematosus	急性皮膚エリテマトーデス	Broad only
	Acute febrile neutrophilic dermatosis	急性熱性好中球性皮膚症	Broad only
	Acute generalised exanthematous pustulosis	急性汎発性発疹性膿疱症	Broad only
	Alopecia areata	円形脱毛症	Broad only
	Autoimmune blistering disease	自己免疫性水疱性疾患	Narrow only
	Autoimmune dermatitis	自己免疫性皮膚炎	Narrow only
	Bullous haemorrhagic dermatosis	水疱性出血性皮膚症	Broad only
	Chronic cutaneous lupus erythematosus	慢性皮膚エリテマトーデス	Broad only
	Cutaneous lupus erythematosus	皮膚エリテマトーデス	Broad only
	Cutaneous sarcoidosis	皮膚サルコイドーシス	Broad only
	Cutaneous vasculitis	皮膚血管炎	Broad only
	Dermatitis	皮膚炎	Broad only
	Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	Broad only
	Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	Broad only
	Dermatitis exfoliative	剥脱性皮膚炎	Broad only
	Dermatitis exfoliative generalised	全身性剥脱性皮膚炎	Broad only
	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	Broad only
	Eczema	湿疹	Broad only
	Epidermal necrosis	表皮壊死	Broad only
	Erythema multiforme	多形紅斑	Broad only
	Erythrodermic atopic dermatitis	紅皮症型アトピー性皮膚炎	Broad only
	Exfoliative rash	剥脱性発疹	Broad only
	Generalised bullous fixed drug eruption	汎発性水疱性固定薬疹	Broad only
	Granulomatous dermatitis	肉芽腫性皮膚炎	Broad only
	Heliotrope rash	ヘリオトロープ疹	Broad only
	Idiopathic urticaria	特発性蕁麻疹	Broad only
	Immune-mediated dermatitis	免疫性皮膚炎	Narrow only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Interstitial granulomatous dermatitis	間質性肉芽腫性皮膚炎	Broad only
	Leukoderma	白斑	Broad only
	Lichen planus pemphigoides	扁平苔癬類天疱瘡	Broad only
	Morphoea	モルフェア	Broad only
	Mucocutaneous rash	皮膚粘膜発疹	Broad only
	Mucocutaneous ulceration	皮膚粘膜潰瘍形成	Broad only
	Mucosal ulceration	粘膜潰瘍	Broad only
	Nodular rash	結節性発疹	Broad only
	Oculomucocutaneous syndrome	皮膚粘膜眼症候群	Broad only
	Paradoxical skin reaction	逆説的皮膚反応	Broad only
	Pseudocellulitis	偽性蜂巣炎	Broad only
	Psoriasis	乾癬	Broad only
	Pyoderma gangrenosum	壊疽性膿皮症	Broad only
	Rash	発疹	Broad only
	Rash erythematous	紅斑性皮疹	Broad only
	Rash macular	斑状皮疹	Broad only
	Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	Broad only
	Rash maculovesicular	斑水疱性皮疹	Broad only
	Rash morbilliform	麻疹様発疹	Broad only
	Rash papular	丘疹性皮疹	Broad only
	Rash pruritic	そう痒性皮疹	Broad only
	Rash vesicular	小水疱性皮疹	Broad only
	Reactive capillary endothelial proliferation	反応性毛細血管内皮増殖	Broad only
	Rheumatoid neutrophilic dermatosis	リウマトイド好中球性皮膚症	Broad only
	Rheumatoid nodule	リウマトイド結節	Broad only
	SJS-TEN overlap	SJS-TEN オーバーラップ	Broad only
	Scleroderma associated digital ulcer	強皮症関連指潰瘍	Broad only
	Severe cutaneous adverse reaction	重症皮膚副作用	Broad only
	Sjogren's syndrome	シェーグレン症候群	Broad only
	Skin necrosis	皮膚壊死	Broad only
	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群	Broad only
	Subacute cutaneous lupus erythematosus	亜急性皮膚エリテマトーデス	Broad only
	Target skin lesion	標的状皮膚病変	Broad only
	Toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症	Broad only
	Toxic skin eruption	中毒性皮疹	Broad only
	Urticaria vesiculosa	小水疱性蕁麻疹	Broad only
	Urticarial vasculitis	蕁麻疹様血管炎	Broad only
	Vasculitic rash	血管炎性皮疹	Broad only
	Vitiligo	尋常性白斑	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Yao syndrome	ヤオ症候群	Broad only
免疫関連大腸炎	Acute haemorrhagic ulcerative colitis	急性出血性潰瘍性大腸炎	Broad only
	Autoimmune colitis	自己免疫性大腸炎	Narrow only
	Autoimmune enteropathy	自己免疫性腸症	Narrow only
	Colitis	大腸炎	Broad only
	Colitis erosive	びらん性大腸炎	Broad only
	Colitis microscopic	顕微鏡的大腸炎	Broad only
	Colitis ulcerative	潰瘍性大腸炎	Broad only
	Crohn's disease	クローン病	Broad only
	Enterocolitis	腸炎	Broad only
	Eosinophilic colitis	好酸球性結腸炎	Broad only
	Gastroenteritis eosinophilic	好酸球性胃腸炎	Broad only
	Immune-mediated enterocolitis	免疫性腸炎	Narrow only
	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	Broad only
	Lupus enteritis	ループス腸炎	Broad only
	Proctitis ulcerative	潰瘍性直腸炎	Broad only
	Pseudopolyposis	偽性ポリポーシス	Broad only
	Vasculitis gastrointestinal	胃腸管血管炎	Broad only
免疫関連筋炎／横紋筋融解症	Autoimmune myositis	自己免疫性筋炎	Narrow only
	Dermatomyositis	皮膚筋炎	Broad only
	Eosinophilia myalgia syndrome	好酸球増加・筋痛症候群	Broad only
	Focal myositis	限局性筋炎	Broad only
	Idiopathic inflammatory myopathy	特発性炎症性ミオパチー	Broad only
	Immune-mediated myositis	免疫性筋炎	Narrow only
	Lupus myositis	ループス筋炎	Broad only
	Muscular sarcoidosis	筋サルコイドーシス	Broad only
	Myopathy	ミオパチー	Broad only
	Myositis	筋炎	Broad only
	Necrotising myositis	壊死性筋炎	Broad only
	Orbital myositis	眼窩筋炎	Broad only
	Polymyositis	多発性筋炎	Broad only
	Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	Broad only
免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）	Autoimmune hypothyroidism	自己免疫性甲状腺機能低下症	Narrow only
	Hypothyroidic goitre	甲状腺機能低下性甲状腺腫	Broad only
	Hypothyroidism	甲状腺機能低下症	Broad only
	Immune-mediated hypothyroidism	免疫性甲状腺機能低下症	Narrow only
	Primary hypothyroidism	原発性甲状腺機能低下症	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Thyroid hormones decreased	甲状腺ホルモン減少	Broad only
	Thyroxine decreased	サイロキシン減少	Broad only
	Thyroxine free decreased	遊離サイロキシン減少	Broad only
	Tri-iodothyronine decreased	トリヨードチロニン減少	Broad only
	Tri-iodothyronine free decreased	遊離トリヨードチロニン減少	Broad only
免疫関連内分泌障害（甲状腺機能亢進症）	Basedow's disease	バセドウ病	Broad only
	Endocrine ophthalmopathy	内分泌性眼症	Broad only
	Exophthalmos	眼球突出症	Broad only
	Hashitoxicosis	ハシトキシコーシス	Broad only
	Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	Broad only
	Immune-mediated hyperthyroidism	免疫性甲状腺機能亢進症	Narrow only
	Thyroid hormones increased	甲状腺ホルモン増加	Broad only
	Thyrotoxic periodic paralysis	甲状腺中毒性周期性四肢麻痺	Broad only
	Thyroxine free increased	遊離サイロキシン増加	Broad only
	Thyroxine increased	サイロキシン増加	Broad only
	Tri-iodothyronine increased	トリヨードチロニン増加	Broad only
免疫関連内分泌障害（甲状腺炎）	Autoimmune thyroid disorder	自己免疫性甲状腺障害	Narrow only
	Autoimmune thyroiditis	自己免疫性甲状腺炎	Narrow only
	Immune-mediated thyroiditis	免疫性甲状腺炎	Narrow only
	Silent thyroiditis	無痛性甲状腺炎	Broad only
	Thyroiditis	甲状腺炎	Broad only
	Thyroiditis acute	急性甲状腺炎	Broad only
	Thyroiditis chronic	慢性甲状腺炎	Broad only
	Thyroiditis subacute	亜急性甲状腺炎	Broad only
	Thyroxine free abnormal	遊離サイロキシン異常	Broad only
	Tri-iodothyronine abnormal	トリヨードチロニン異常	Broad only
	Tri-iodothyronine free abnormal	遊離トリヨードチロニン異常	Broad only
免疫関連内分泌障害（副腎機能不全）	Addison's disease	アジソン病	Broad only
	Adrenal insufficiency	副腎機能不全	Broad only
	Adrenocortical insufficiency acute	急性副腎皮質機能不全	Broad only
	Glucocorticoid deficiency	グルココルチコイド欠乏症	Broad only
	Immune-mediated adrenal insufficiency	免疫介在性副腎機能不全	Narrow only
	Primary adrenal insufficiency	原発性副腎機能不全	Broad only
免疫関連内分泌障害（下垂体炎）	Central hypothyroidism	中枢性甲状腺機能低下症	Broad only
	Hypophysitis	下垂体炎	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Hypopituitarism	下垂体機能低下症	Broad only
	Immune-mediated hypophysitis	免疫性下垂体炎	Narrow only
	Lymphocytic hypophysitis	リンパ球性下垂体炎	Broad only
	Secondary adrenocortical insufficiency	続発性副腎皮質機能不全	Broad only
免疫関連内分泌障害（糖尿病）	Diabetes mellitus	糖尿病	Broad only
	Diabetes with hyperosmolarity	高浸透圧をともなう糖尿病	Broad only
	Diabetic coma	糖尿病性昏睡	Broad only
	Diabetic hyperglycaemic coma	糖尿病性高血糖昏睡	Broad only
	Diabetic hyperosmolar coma	糖尿病性高浸透圧性昏睡	Broad only
	Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	Broad only
	Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma	糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡	Broad only
	Diabetic ketosis	糖尿病性ケトーシス	Broad only
	Fulminant type 1 diabetes mellitus	劇症 1 型糖尿病	Broad only
	Insulin autoimmune syndrome	インスリン自己免疫症候群	Narrow only
	Ketoacidosis	ケトアシドーシス	Broad only
	Ketosis-prone diabetes mellitus	ケトーシス傾向糖尿病	Broad only
	Latent autoimmune diabetes in adults	成人潜在性自己免疫性糖尿病	Narrow only
	Pancreatogenous diabetes	膵性糖尿病	Broad only
	Type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病	Broad only
免疫関連腎炎及び腎機能障害	Anti-LRP2 nephropathy	抗 LRP2 腎症	Broad only
	Anti-glomerular basement membrane disease	抗糸球体基底膜抗体病	Broad only
	Autoimmune nephritis	自己免疫性腎炎	Narrow only
	Chronic autoimmune glomerulonephritis	慢性自己免疫性糸球体腎炎	Narrow only
	Focal segmental glomerulosclerosis	巣状分節性糸球体硬化症	Broad only
	Glomerulonephritis	糸球体腎炎	Broad only
	Glomerulonephritis acute	急性糸球体腎炎	Broad only
	Glomerulonephritis chronic	慢性糸球体腎炎	Broad only
	Glomerulonephritis membranoproliferative	膜性増殖性糸球体腎炎	Broad only
	Glomerulonephritis membranous	膜性糸球体腎炎	Broad only
	Glomerulonephritis proliferative	増殖性糸球体腎炎	Broad only
	Glomerulonephritis rapidly progressive	急速進行性糸球体腎炎	Broad only
	Glomerulonephropathy	糸球体腎症	Broad only
	Goodpasture's syndrome	グッドパスチャー症候群	Broad only
	Granulomatosis with polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症	Broad only
	Henoch-Schonlein purpura nephritis	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎	Broad only
	IgA nephropathy	IgA 腎症	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	IgM nephropathy	IgM 腎症	Broad only
	Immune-mediated nephritis	免疫性腎炎	Narrow only
	Immune-mediated renal disorder	免疫介在性腎障害	Narrow only
	Immunotactoid glomerulonephritis	イムノタクトイド糸球体腎炎	Broad only
	Lupus nephritis	ループス腎炎	Broad only
	Membranous-like glomerulopathy with masked IgG-kappa deposits	IgGκ 沈着物がマスクされた膜性様糸球体症	Broad only
	Microscopic polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎	Broad only
	Nephritic syndrome	腎炎症候群	Broad only
	Nephritis	腎炎	Broad only
	Nephritis allergic	アレルギー性腎炎	Broad only
	Nephritis haemorrhagic	出血性腎炎	Broad only
	Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	Broad only
	Pulmonary renal syndrome	肺腎症候群	Broad only
	Scleroderma renal crisis	強皮症腎クリーゼ	Broad only
	Tubulointerstitial nephritis	尿細管間質性腎炎	Broad only
	Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome	尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群	Broad only
免疫関連心筋炎／心膜炎	Autoimmune myocarditis	自己免疫性心筋炎	Narrow only
	Autoimmune pericarditis	自己免疫性心膜炎	Narrow only
	Cardiac sarcoidosis	心サルコイドーシス	Broad only
	Chronic myocarditis	慢性心筋炎	Broad only
	Dressler's syndrome	ドレスラー症候群	Broad only
	Eosinophilic myocarditis	好酸球性心筋炎	Broad only
	Giant cell myocarditis	巨細胞性心筋炎	Broad only
	Hypersensitivity myocarditis	過敏性心筋症	Broad only
	Immune-mediated myocarditis	免疫性心筋炎	Narrow only
	Immune-mediated pericarditis	免疫性心膜炎	Narrow only
	Lupus endocarditis	ループス心内膜炎	Broad only
	Lupus myocarditis	ループス心筋炎	Broad only
	Myocarditis	心筋炎	Broad only
	Myopericarditis	心筋心膜炎	Broad only
	Pericarditis	心膜炎	Broad only
	Pericarditis lupus	ループス心膜炎	Broad only
その他の免疫関連事象（眼障害）	Acute macular neuroretinopathy	急性黄斑神経網膜症	Broad only
	Autoimmune eye disorder	自己免疫性眼障害	Narrow only
	Autoimmune retinopathy	自己免疫性網膜症	Narrow only
	Autoimmune uveitis	自己免疫性ぶどう膜炎	Narrow only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Birdshot chorioretinopathy	散弾状網脈絡膜症	Broad only
	Chorioretinitis	脈絡網膜炎	Broad only
	Choroiditis	脈絡膜炎	Broad only
	Cogan's syndrome	コーガン症候群	Broad only
	Cyclitis	毛様体炎	Broad only
	Haemorrhagic occlusive retinal vasculitis	出血性閉塞性網膜血管炎	Broad only
	Immune-mediated scleritis	免疫性強膜炎	Narrow only
	Immune-mediated uveitis	免疫性ぶどう膜炎	Narrow only
	Iridocyclitis	虹彩毛様体炎	Broad only
	Iritis	虹彩炎	Broad only
	Keratouveitis	角膜ぶどう膜炎	Broad only
	Noninfective chorioretinitis	非感染性脈絡網膜炎	Broad only
	Noninfective retinitis	非感染性網膜炎	Broad only
	Ocular myasthenia	眼筋無力症	Broad only
	Ocular pemphigoid	眼類天疱瘡	Broad only
	Ocular sarcoidosis	眼サルコイドーシス	Broad only
	Ocular vasculitis	眼血管炎	Broad only
	Retinal occlusive vasculitis	閉塞性網膜血管炎	Broad only
	Retinal vasculitis	網膜血管炎	Broad only
	Retinitis	網膜炎	Broad only
	Rheumatoid scleritis	リウマトイド強膜炎	Broad only
	Scleritis	強膜炎	Broad only
	Sympathetic ophthalmia	交感性眼炎	Broad only
	Uveitis	ぶどう膜炎	Broad only
	Vogt-Koyanagi-Harada disease	フォークト・小柳・原田病	Broad only
その他の免疫関連事象（膵炎）	Autoimmune pancreatitis	自己免疫性膵炎	Narrow only
	Immune-mediated pancreatitis	免疫性膵炎	Narrow only
	Lupus pancreatitis	ループス膵炎	Broad only
	Oedematous pancreatitis	浮腫性膵炎	Broad only
	Pancreatitis	膵炎	Broad only
	Pancreatitis acute	急性膵炎	Broad only
	Pancreatitis haemorrhagic	出血性膵炎	Broad only
	Pancreatitis necrotising	壊死性膵炎	Broad only
	Pancreatitis relapsing	再発性膵炎	Broad only
	Subacute pancreatitis	亜急性膵炎	Broad only
その他の免疫関連事象（神経障害）	Acute disseminated encephalomyelitis	急性散在性脳脊髄炎	Broad only
	Acute motor axonal neuropathy	急性運動性軸索型ニューロパチー	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Acute motor-sensory axonal neuropathy	急性運動感覚性軸索型ニューロパチー	Broad only
	Acute necrotising myelitis	急性壊死性脊髄炎	Broad only
	Anti-myelin-associated glycoprotein associated polyneuropathy	抗 MAG 抗体関連多発ニューロパチー	Broad only
	Autoimmune cerebellar ataxia	自己免疫性小脳性運動失調	Narrow only
	Autoimmune demyelinating disease	自己免疫性脱髄性疾患	Narrow only
	Autoimmune encephalopathy	自己免疫性脳症	Narrow only
	Autoimmune neuropathy	自己免疫性ニューロパチー	Narrow only
	Bickerstaff's encephalitis	ビッカースタッフ型脳炎	Broad only
	Central nervous system lupus	中枢神経系ループス	Broad only
	Central nervous system vasculitis	中枢神経系血管炎	Broad only
	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	Broad only
	Demyelinating polyneuropathy	脱髄性多発ニューロパチー	Broad only
	Encephalitis	脳炎	Broad only
	Encephalitis allergic	アレルギー性脳炎	Broad only
	Encephalitis autoimmune	自己免疫性脳炎	Narrow only
	Encephalitis brain stem	脳幹脳炎	Broad only
	Encephalitis haemorrhagic	出血性脳炎	Broad only
	Encephalomyelitis	脳脊髄炎	Broad only
	Guillain-Barre syndrome	ギラン・バレー症候群	Broad only
	Immune-mediated encephalitis	免疫性脳炎	Narrow only
	Immune-mediated encephalopathy	免疫介在性脳症	Narrow only
	Immune-mediated myasthenia gravis	免疫性重症筋無力症	Narrow only
	Immune-mediated neurological disorder	免疫介在性神経障害	Narrow only
	Immune-mediated neuropathy	免疫性ニューロパチー	Narrow only
	Leukoencephalomyelitis	白質脳脊髄炎	Broad only
	Limbic encephalitis	辺縁系脳炎	Broad only
	Lupus encephalitis	ループス脳炎	Broad only
	Meningitis	髄膜炎	Broad only
	Meningitis aseptic	無菌性髄膜炎	Broad only
	Meningitis noninfective	非感染性髄膜炎	Broad only
	Meningoradiculitis	髄膜神経根炎	Broad only
	Miller Fisher syndrome	ミラー・フィッシャー症候群	Broad only
	Morvan syndrome	モルバン症候群	Broad only
	Multiple sclerosis	多発性硬化症	Broad only
	Multiple sclerosis relapse	多発性硬化症再発	Broad only
	Myasthenia gravis	重症筋無力症	Broad only
	Myasthenia gravis crisis	重症筋無力症クリーゼ	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Myasthenic syndrome	筋無力症候群	Broad only
	Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease	抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体関連疾患	Broad only
	Myelitis transverse	横断性脊髄炎	Broad only
	Neuromyelitis optica spectrum disorder	視神経脊髄炎スペクトラム障害	Broad only
	Neuropsychiatric lupus	神経精神ループス	Broad only
	Neurosarcoidosis	神経サルコイドーシス	Broad only
	Noninfectious myelitis	非感染性脊髄炎	Broad only
	Noninfective encephalitis	非感染性脳炎	Broad only
	Noninfective encephalomyelitis	非感染性脳脊髄炎	Broad only
	Pachymeningitis	硬膜炎	Broad only
	Panencephalitis	汎脳炎	Broad only
	Polyradiculoneuropathy	多発根ニューロパチー	Broad only
	Primary progressive multiple sclerosis	一次性進行型多発性硬化症	Broad only
	Progressive multiple sclerosis	進行性多発性硬化症	Broad only
	Progressive relapsing multiple sclerosis	進行再発型多発性硬化症	Broad only
	Rasmussen encephalitis	ラスムッセン脳炎	Broad only
	Relapsing multiple sclerosis	再発性多発性硬化症	Broad only
	Relapsing-remitting multiple sclerosis	再発寛解型多発性硬化症	Broad only
	Rheumatic brain disease	リウマチ性脳疾患	Broad only
	Rheumatoid meningitis	リウマチ性髄膜炎	Broad only
	Secondary progressive multiple sclerosis	二次性進行型多発性硬化症	Broad only
	Stiff leg syndrome	脚部硬直症候群	Broad only
	Stiff person syndrome	全身硬直症候群	Broad only
	Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	亜急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	Broad only
	Tumefactive multiple sclerosis	腫瘤様多発性硬化症	Broad only
その他の免疫関連事象（血液障害）	Aplasia pure red cell	赤芽球癆	Broad only
	Aplastic anaemia	再生不良性貧血	Broad only
	Autoimmune anaemia	自己免疫性貧血	Narrow only
	Autoimmune aplastic anaemia	自己免疫性再生不良性貧血	Narrow only
	Autoimmune haemolytic anaemia	自己免疫性溶血性貧血	Narrow only
	Autoimmune neutropenia	自己免疫性好中球減少症	Narrow only
	Autoimmune pancytopenia	自己免疫性汎血球減少症	Narrow only
	Coombs positive haemolytic anaemia	クームス試験陽性溶血性貧血	Broad only
	Evans syndrome	エヴァンズ症候群	Broad only
	Haemolytic anaemia	溶血性貧血	Broad only
	Haemolytic uraemic syndrome	溶血性尿毒症症候群	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症	Narrow only
	Immune-mediated cytopenia	免疫性血球減少症	Narrow only
	Lupus anticoagulant hypoprothrombinaemia syndrome	ループスアンチコアグラント陽性低プロトロンビン血症症候群	Broad only
	Microangiopathic haemolytic anaemia	微小血管症性溶血性貧血	Broad only
	Thrombocytopenic purpura	血小板減少性紫斑病	Broad only
	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病	Broad only
その他の免疫関連事象（筋骨格系障害）	Ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎	Broad only
	Arthritis	関節炎	Broad only
	Autoimmune arthritis	自己免疫性関節炎	Narrow only
	Axial spondyloarthritis	軸性脊椎関節炎	Broad only
	Chronic recurrent multifocal osteomyelitis	慢性再発性多発性骨髄炎	Broad only
	Eosinophilic fasciitis	好酸球性筋膜炎	Broad only
	Immune-mediated arthritis	免疫性関節炎	Narrow only
	Peripheral spondyloarthritis	末梢脊椎関節炎	Broad only
	Polychondritis	多発性軟骨炎	Broad only
	Polymyalgia rheumatica	リウマチ性多発筋痛	Broad only
	Psoriatic arthropathy	乾癬性関節症	Broad only
	Rheumatoid arthritis	関節リウマチ	Broad only
	Rheumatoid bursitis	リウマチ性滑液包炎	Broad only
	SLE arthritis	SLE 関節炎	Broad only
	Spondylitis	脊椎炎	Broad only
	Undifferentiated spondyloarthritis	分類不能脊椎関節炎	Broad only
その他の免疫関連事象（その他）	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis	抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	Broad only
	Antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群	Broad only
	Autoimmune disorder	自己免疫障害	Narrow only
	Autoimmune endocrine disorder	自己免疫性内分泌障害	Narrow only
	Autoimmune hyperlipidaemia	自己免疫性高脂血症	Narrow only
	Autoimmune inner ear disease	自己免疫性内耳疾患	Narrow only
	Autoinflammatory disease	自己炎症疾患	Broad only
	Behcet's syndrome	ベーチェット症候群	Broad only
	CREST syndrome	クレスト症候群	Broad only
	Chronic inflammatory response syndrome	慢性炎症反応症候群	Broad only
	Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids	ステロイド反応性脳橋血管周囲強化を伴う慢性リンパ球性炎症	Broad only
	Collagen disorder	膠原病	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Collagen-vascular disease	膠原病性脈管疾患	Broad only
	Cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群	Broad only
	Diffuse vasculitis	汎血管炎	Broad only
	Eosinophilic oesophagitis	好酸球性食道炎	Broad only
	Giant cell arteritis	巨細胞性動脈炎	Broad only
	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症	Broad only
	Haemorrhagic vasculitis	出血性血管炎	Broad only
	Immune-mediated adverse reaction	免疫介在性副作用	Narrow only
	Immune-mediated cystitis	免疫介在性膀胱炎	Narrow only
	Immune-mediated endocrinopathy	免疫性内分泌障害	Narrow only
	Immune-mediated gastritis	免疫性胃炎	Narrow only
	Immune-mediated oesophagitis	免疫性食道炎	Narrow only
	Laryngeal rheumatoid arthritis	喉頭病変を伴う関節リウマチ	Broad only
	Linear IgA disease	リニア IgA 病	Broad only
	Loefgren syndrome	レフグレン症候群	Broad only
	Lupus cystitis	ループス膀胱炎	Broad only
	Lupus vasculitis	ループス血管炎	Broad only
	Lupus-like syndrome	ループス様症候群	Broad only
	Mixed connective tissue disease	混合性結合組織病	Broad only
	Multisystem inflammatory syndrome	多系統炎症性症候群	Broad only
	Multisystem inflammatory syndrome in adults	成人多系統炎症性症候群	Broad only
	Overlap syndrome	オーバーラップ症候群	Broad only
	Palpable purpura	触知可能紫斑病	Broad only
	Peritonitis lupus	ループス腹膜炎	Broad only
	Polyarteritis nodosa	結節性多発動脈炎	Broad only
	Pyostomatitis vegetans	増殖性化膿性口内炎	Broad only
	Raynaud's phenomenon	レイノー現象	Broad only
	Raynaud's phenomenon of the nipple	乳頭のレイノー現象	Broad only
	Renal arteritis	腎動脈炎	Broad only
	Renal vasculitis	腎血管炎	Broad only
	Retroperitoneal fibrosis	後腹膜線維症	Broad only
	Reynold's syndrome	レイノルズ症候群	Broad only
	Rheumatic disorder	リウマチ性障害	Broad only
	Rheumatoid vasculitis	リウマチ性血管炎	Broad only
	Sarcoid-like reaction	サルコイド様反応	Broad only
	Sarcoidosis	サルコイドーシス	Broad only
	Sarcoidosis of lymph node	リンパ節サルコイドーシス	Broad only
	Satoyoshi syndrome	里吉症候群	Broad only
	Sclerodactylia	肢端硬化症	Broad only

免疫関連有害事象カテゴリー	PT（英語）	PT（日本語）	Scope
	Scleroderma	強皮症	Broad only
	Scleroderma-like reaction	強皮症様反応	Broad only
	Susac's syndrome	スザック症候群	Broad only
	Systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス	Broad only
	Systemic scleroderma	全身性強皮症	Broad only
	Testicular autoimmunity	精巣自己免疫	Broad only
	Undifferentiated connective tissue disease	未分化結合組織病	Broad only
	Vasculitic ulcer	血管炎性潰瘍	Broad only
	Vasculitis	血管炎	Broad only
	Vasculitis necrotising	壊死性血管炎	Broad only

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Listing 3.1-37a

MedDRA version 25.1, Case Retrieval Strategy version released 20230405.

Table 7-3 NMQ の Infusion-related reaction（excl infusion site reactions）の narrow scope に含まれる事象

NMQ term	NMQ code	PT
Infusion-related reactions (excl infusion site reactions)	90000721	後天性 C1 インヒビター欠損
		急性呼吸窮迫症候群
		アレルギー性咳嗽
		アレルギー性浮腫
		アレルギー性咽頭炎
		賦形剤アレルギー反応
		アレルギー性呼吸器症状
		免疫グロブリン療法アレルギー
		アナフィラキシー反応
		アナフィラキシーショック
		アナフィラキシー性輸血反応
		アナフィラキシー様反応
		アナフィラキシー様ショック
		アナフィラキシー治療
		血管浮腫
		抗アレルギー療法
		悪寒
		循環虚脱
		口周囲浮腫
		口周囲腫脹
		うっ血性肝障害
		結膜浮腫
		角膜浮腫

NMQ term	NMQ code	PT
		サイトカイン放出症候群
		サイトカインストーム
		アレルギー性皮膚炎
		血液分布異常性ショック
		薬疹
		薬物過敏症
		喉頭蓋浮腫
		眼のアレルギー
		眼球浮腫
		眼部腫脹
		眼瞼浮腫
		顔面浮腫
		固定疹
		歯肉浮腫
		歯肉腫脹
		異常高熱
		過敏症
		特発性血管浮腫
		特発性蕁麻疹
		注入に伴う反応
		腸管血管浮腫
		コーニス症候群
		喉頭閉塞
		喉頭浮腫
		喉頭痙攣
		喉頭気管浮腫
		輪部腫脹
		口唇浮腫
		口唇腫脹
		口腔腫脹
		結節性発疹
		非圧痕浮腫
		眼呼吸器症候群
		口腔浮腫
		眼窩腫脹
		口腔咽頭浮腫
		口腔咽頭腫脹
		口蓋浮腫
		口蓋腫脹
		爪甲剥離症を伴う母指関節周囲紅斑
		眼窩周囲浮腫
		眼窩周囲腫脹

NMQ term	NMQ code	PT
		咽頭浮腫
		咽頭腫脹
		体調不良
		処置によるショック
		アレルギー性そう痒症
		アレルギー様反応
		発疹
		紅斑性皮疹
		斑状皮疹
		そう痒性皮疹
		アレルギー性鼻炎
		強膜浮腫
		ショック
		ショック症状
		顔面腫脹
		眼瞼腫脹
		舌腫脹
		対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹
		舌浮腫
		気管浮腫
		1 型過敏症
		蕁麻疹
		コリン性蕁麻疹
		慢性蕁麻疹
		丘疹状蕁麻疹
		蕁麻疹性皮膚炎

Source: 5.3.5.3-2-1L SCS Appendix 1-Listing 3.1-38

MedDRA version 25.1, Case Retrieval Strategy version released 20230405.

Table 7-4　　死亡に至った有害事象の一覧（302 試験チスレリズマブ群，SAF）

被験者番号	背景情報	SOC	PT	発現までの試験期間 [a]（日）	死亡までの試験期間 [a]（日）	Grade	重篤度	治験薬との関連	治験薬への処置
[redacted]	7[redacted] 歳，男性，白人	一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	20	20	5	重篤	無	投与中止
[redacted]	4[redacted] 歳，男性，報告なし	呼吸器，胸郭および縦隔障害	肺動脈性肺高血圧症	96	96	5	重篤	有	該当なし
[redacted]	4[redacted] 歳，女性，白人	呼吸器，胸郭および縦隔障害	喀血	42	42	5	重篤	有	投与中止
[redacted]	5[redacted] 歳，男性，中国人	心臓障害	心肺停止	15	15	5	重篤	無	投与中止
[redacted]	6[redacted] 歳，女性，中国人	呼吸器，胸郭および縦隔障害	肺出血	9	10	5	重篤	無	投与中止
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，中国人	感染症および寄生虫症	肺炎	92	92	5	重篤	無	投与中止
[redacted]	4[redacted] 歳，男性，中国人	臨床検査	血小板数減少	19	30	5	重篤	有	投与中止
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，中国人	呼吸器，胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	396	396	5	重篤	無	投与中止
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，中国人	感染症および寄生虫症	肺炎	202	299	5	重篤	無	該当なし
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，中国人	一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	30	30	5	重篤	無	投与中止
[redacted]	7[redacted] 歳，男性，中国人	胃腸障害	上部消化管出血	23	24	5	重篤	有	投与中止
[redacted]	7[redacted] 歳，男性，中国人	一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	427	427	5	重篤	無	投与中止

被験者番号	背景情報	SOC	PT	発現までの試験期間 [a]（日）	死亡までの試験期間 [a]（日）	Grade	重篤度	治験薬との関連	治験薬への処置
[redacted]	5[redacted] 歳，男性，中国人	感染症および寄生虫症	肺炎	63	63	5	重篤	有	該当なし
[redacted]	5[redacted] 歳，男性，中国人	呼吸器，胸郭および縦隔障害	気管支拡張症	108	108	5	重篤	無	該当なし

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1，Table 14.3.1.2.6.3.POST，5.3.5.1-1-302 試験-Listing 16.2.7.3

Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.0.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
a Days = Assessment Date - First Dose Date + 1

Table 7-5　治験薬との関連ありの死亡に至った有害事象の叙述（302 試験チスレリズマブ群，SAF）

被験者番号 背景情報	死亡に至った有害事象（PT） 治験薬との関連性	経過
[redacted] 4[redacted] 歳， 男性， 報告なし	肺動脈性肺高血圧症 関連あり	試験組入れ時に転移が認められた。ベースライン時の病変は複数の縦隔リンパ節であった。直近のチスレリズマブの投与は Day 20（サイクル 2）であった。 Day 27 に，間質性肺疾患及び肺塞栓症（いずれも非重篤）が発現し，薬物治療が実施された。Day 41 にサイクル 3 のチスレリズマブを投与された。Day 58 に重篤かつ Grade 3 の肺動脈性肺高血圧症が発現し，同日に入院した。呼吸困難及び下肢浮腫の症状を伴った。CT の結果，両側肺塞栓症，右胸水，及び心嚢液貯留が認められた。Day 64 に，心エコー検査から肺動脈性肺高血圧症が認められ，肺動脈圧は 71 mmHg であった。肺動脈性肺高血圧症に対する薬物治療が実施された。Day 72 に肺動脈性肺高血圧症により治験薬の投与が中止された。Day 96 に肺動脈性肺高血圧症により死亡した。 治験責任医師は肺動脈性肺高血圧症と治験薬との関連ありと判断した。治験依頼者は被験者の喫煙歴，敗血症（スクリーニング期間中に発現），病勢進行，及び肺塞栓症が死亡に寄与している可能性があると判断した。

被験者番号 背景情報	死亡に至った有害事象（PT） 治験薬との関連性	経過
[redacted] 4[redacted] 歳, 女性, 白人	喀血 関連あり	試験組入れ時に転移は認められなかった。ベースライン時の病変は気管分岐部であった。直近のチスレリズマブの投与は Day 20（サイクル 2）であった。 Day 42 に重篤かつ Grade 5 の喀血が発現した。被験者は咳嗽，喀血，及び吐血を発現し，呼吸を停止し，診断及び剖検されず自宅で死亡した。放射線画像検査及び治療はされなかった。 治験責任医師は，喀血は腫瘍の進行によるものである可能性が高く，治験薬が直接の原因である可能性は低いものの，治験薬との因果関係を否定することはできないため治験薬との関連ありと判断した。治験依頼者は，気管支への腫瘍浸潤の可能性が高く，転移性 ESCC の進行が死亡に寄与している可能性があると判断した。
[redacted] 4[redacted] 歳, 男性, 中国人	血小板数減少 関連あり	試験組入れ時に転移が認められた。ベースライン時の病変は食道，多発性肝病変，及び多発性リンパ節であった。直近のチスレリズマブの投与は Day 1（サイクル 1）であった。 Day 15 に非重篤な血小板数減少が発現したが治療は行われなかった。Day 19 に血小板数減少は重篤と判断された。血小板数値は 26×10^9/L（基準範囲：125～350 $\times10^9$/L）であった。血小板数減少により治験薬の投与が中止された。血小板数減少の治療としてメチルプレドニゾロン，遺伝子組換え型インターロイキン-11，遺伝子組換え型ヒトトロンボポエチン，免疫グロビリン製剤の投与，及び血小板・血漿製剤の輸血が行われたが，血小板数は減少し続け，Day 27 に 4×10^9/L であった。同日，すべての治療を中止した。Day 30 に重篤かつ Grade 5 の血小板数減少により被験者は自宅で死亡した。 治験責任医師は，血小板数減少は治験薬との関連ありと判断した。治験依頼者は，血小板数減少はステロイド療法及び治験薬の投与中止にもかかわらず回復しなかったため，治験薬との関連なしと判断した。
[redacted] 7[redacted] 歳, 男性, 中国人	上部消化管出血 関連あり	試験組入れ時に転移が認められた。被験者は Day 1 に医療機関での誤りによりチスレリズマブの代わりにイリノテカン 180 mg の投与を 1 回受け，Day 22 に初回のチスレリズマブを投与された。 Day 23 に重篤な上部消化管出血が発現した。吐血，一過性失神，及び顔面痛を発現した。ヘモグロビンの臨床検査結果は 89 g/L（基準範囲：130～175 g/L）であった。これらの症状の治療として補液が行われたが，Day 24 に悪化し，呼吸不全に至った。家族は被験者の治療を中止することを決定し，被験者は上部消化管出血により死亡した。 治験責任医師は，上部消化管出血は治験薬，併用薬，及び対象疾患との関連ありと判断した。治験依頼者は，チスレリズマブの投与から上部消化管出血の発現までの時間的関係から，上部消化管出血はチスレリズマブとの関連ありと判断し，またイリノテカンとの関連ありと判断した。右下頸部転移による壊死の悪化及び試験組入れの 2.5 ヵ月前に受けた放射線療法が死亡に寄与している可能性があると判断した。

被験者番号 背景情報	死亡に至った有害事象（PT） 治験薬との関連性	経過
[redacted] 5[redacted] 歳， 男性， 中国人	肺炎 関連あり	試験組入れ時に転移が認められた。ベースライン時の病変は食道，肝臓，骨，及びリンパ節であった。直近のチスレリズマブの投与は Day 44（サイクル 3）であった。 Day 18 に重篤かつ Grade 2 の肺炎（初回）を発現し入院した。喀痰を伴う咳嗽，及び胸部絞扼感の症状を伴った。CT の結果，両側肺気腫性変化及び両側胸水が認められた。薬物治療が実施され，肺炎は Day 44 に回復した。 Day 56 に重篤かつ Grade 3 の肺炎（2 回目）が再度発現した。呼吸困難，及び喀出困難を伴う咳嗽の症状を伴った。胸部 X 線検査の結果，左肺肺炎が認められた。薬物治療，人工呼吸器の装着が行われたが，Day 63 に肺炎により死亡した。 治験責任医師は，肺炎（2 回目）は治験薬及び対象疾患との関連ありと判断した。治験依頼者は，肺炎（2 回目）は治験薬との関連なしと判断し，本事象は ESCC による被験者の免疫不全状態及び病勢進行が死亡に寄与している可能性があると判断した。

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 14.3.3.項，Listing 16.2.4.4

Table 7-6　死亡に至った有害事象の一覧（306 試験チスレリズマブ+ICC 群，SAF）

被験者番号	背景情報	SOC	PT	発現までの試験期間 [a]（日）	死亡までの試験期間 [a]（日）	Grade	重篤度	チスレリズマブとの関連	チスレリズマブへの処置
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，白人	心臓障害	心筋炎	124	131	5	重篤	有	投与中止
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，白人	呼吸器，胸郭および縦隔障害	後天性気管食道瘻	509	531	5	重篤	無	該当なし
[redacted]	7[redacted] 歳，男性，人種不明	感染症および寄生虫症	肺炎	93	100	5	重篤	無	該当なし
[redacted]	5[redacted] 歳，男性，韓国人	感染症および寄生虫症	肺結核	86	113	5	重篤	無	投与中止
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，中国人	傷害，中毒および処置合併症	外傷性頭蓋内出血	30	77	5	重篤	無	投与中止

被験者番号	背景情報	SOC	PT	発現までの試験期間 [a]（日）	死亡までの試験期間 [a]（日）	Grade	重篤度	チスレリズマブとの関連	チスレリズマブへの処置
[redacted]	6[redacted] 歳，女性，中国人	胃腸障害	胃腸出血	143	143	5	重篤	有	無
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，中国人	一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	19	19	5	重篤	無	該当なし
[redacted]	5[redacted] 歳，男性，中国人	呼吸器，胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	23	44	5	重篤	無	該当なし
[redacted]	5[redacted] 歳，男性，中国人	感染症および寄生虫症	敗血症	46	52	5	重篤	無	投与延期
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，中国人	呼吸器，胸郭および縦隔障害	呼吸不全	11	12	5	重篤	有	無
[redacted]	5[redacted] 歳，男性，中国人	一般・全身障害および投与部位の状態	突然死	51	51	5	重篤	無	該当なし
[redacted]	7[redacted] 歳，男性，中国人	胃腸障害	上部消化管出血	151	152	5	重篤	有	投与中止
[redacted]	7[redacted] 歳，男性，中国人	代謝および栄養障害	電解質失調	150	167	5	重篤	有	投与中止
[redacted]	7[redacted] 歳，男性，中国人	神経系障害	脳損傷	151	151	5	重篤	無	無
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，白人	一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	197	197	5	重篤	無	該当なし
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，白人	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器機能不全症候群	282	287	5	重篤	無	無
[redacted]	6[redacted] 歳，男性，白人	呼吸器，胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	266	266	5	重篤	無	無

Source: 5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1，5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.2.6.1，Listing 16.2.7.3

Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) version 24.0.
Adverse events were graded using CTCAE version 4.03 per protocol.
[a] Date of AE start/AE end - date of first dose of study drug + 1.

Table 7-7　チスレリズマブとの関連ありの死亡に至った有害事象の叙述（306 試験チスレリズマブ+ICC 群，SAF）

被験者番号 背景情報	死亡に至った有害事象（PT） 治験治療との関連性	経過
[redacted] 6[redacted] 歳， 男性， 白人	心筋炎 関連あり（チスレリズマブ）， 関連なし（オキサリプラチン，5-FU）	試験組入れ時にリンパ節への遠隔転移が認められた。 直近の治験薬投与は，Day 106（サイクル 5）にチスレリズマブ及びオキサリプラチンが，Day 109（サイクル 5）に 5-FU が投与された。 Day 124 に非重篤な心筋炎が発現した。Day 126 に心筋炎は生命を脅かす事象に悪化し，被験者は入院した。極度の疲労を感じ，低血圧及び失神寸前の状態のため救急科を受診した。圧迫性胸骨後痛又は動悸の主訴はなかった。心筋炎の前に感染症への罹患はなかった。同日，全身状態悪化及び呼吸困難が報告された。また，生化学的に重度の炎症及び急性腎不全が報告され，心筋炎に起因することが確認された。心エコーで左室機能低下と心嚢液貯留を認めた。胸部 X 線で浸潤影は認められなかった。腹部超音波検査で水腎症は認められなかった。臨床及び心エコーの診断は，タンポナーデ前の特徴を伴う一時的な心膜心筋炎であった。COVID-19 検査は陰性であった。Day 127 に，心筋炎によりチスレリズマブ，オキサリプラチン，及び 5-FU の投与は中止された。薬物治療が実施された。Day 128 に，心不全（心筋炎の結果）により死亡した。 治験責任医師は，心筋炎はチスレリズマブとの関連あり，オキサリプラチン，5-FU 又は対象疾患との関連なしと判断した。心筋炎は免疫関連と判断された。
[redacted] 6[redacted] 歳， 女性， 中国人	胃腸出血 関連あり（チスレリズマブ）， 関連なし（シスプラチン，パクリタキセル）	試験組入れ時に肺，右腎への遠隔転移が認められた。 直近の治験薬投与は，Day 64（サイクル 4）にパクリタキセルが，Day 66（サイクル 4）にシスプラチンが，Day 135（サイクル 7）にチスレリズマブが投与された。 以前に低カリウム血症が複数回発現しており，Day 69 に Grade 4 の低カリウム血症が再度発現した。低カリウム血症に対して薬物治療が実施された。また，同じ日に Grade 3 の肺炎が発現した。Day 72 に Grade 4 で生命を脅かす重篤な低カリウム血症が発現し，薬物治療が実施された。低カリウム血症によるチスレリズマブ，シスプラチン，及びパクリタキセルの投与の変更はなかった。 Day 73 に Grade 3 で重篤な後天性気管食道瘻が発現し，薬物治療が実施された。Day 94 に被験者は退院した。後天性気管食道瘻により，チスレリズマブ，シスプラチン，及びパクリタキセルの投与が延期された。 Day 143 に重篤な胃腸出血が発現し，同日に死亡に至った。死亡により，チスレリズマブ，シスプラチン，及びパクリタキセルの投与は中止された。 胃腸出血によるチスレリズマブ，シスプラチン，及びパクリタキセルの投与の変更はなかった。

被験者番号 背景情報	死亡に至った有害事象（PT） 治験治療との関連性	経過
		治験責任医師は，胃腸出血はチスレリズマブとの関連あり，シスプラチン又はパクリタキセルとの関連なし，及び対象疾患との関連ありと判断した。
[redacted] 6[redacted] 歳， 男性， 中国人	呼吸不全 関連あり（すべて）	試験組入れ時に肺，リンパ節，気管，及び皮膚への遠隔転移が認められた。 直近の治験薬投与は，Day 1（サイクル 1）にチスレリズマブ及びパクリタキセルが，Day 3（サイクル 1）にシスプラチンが投与された。 Day 5 に Grade 4 で重篤な電解質失調が発現した。Day 7 に非重篤な発熱性好中球減少症及び Grade 2 の白血球減少症が発現した。Day 8 に非重篤な発熱性好中球減少症及び白血球減少症は重篤な Grade 4 に悪化し，また重篤な Grade 4 の肺炎が発現した。電解質失調，発熱性好中球減少症，白血球減少症，肺炎に対して薬物治療が実施された。 Day 11 に重篤な呼吸不全が発現し，集中治療及び化学療法後の下痢，低カリウム血症及び肺感染の治療のために ICU に入院した。酸素吸入及び薬物治療が行われた。Day 12 に呼吸不全により死亡した。死亡によりチスレリズマブ，パクリタキセル，及びシスプラチンの投与が中止された。 電解質失調，肺炎，発熱性好中球減少症及び白血球減少症により，チスレリズマブ，シスプラチン，及びパクリタキセルの投与が延期された。呼吸不全によるチスレリズマブ，シスプラチン，及びパクリタキセルの投与の変更はなかった。 治験責任医師は，呼吸不全はチスレリズマブ，シスプラチン，パクリタキセル，及び対象疾患との関連ありと判断した。白血球減少症，好中球減少症による免疫の低下，及び肺感染による呼吸不全により，死亡に至ったことを考慮した。
[redacted] 7[redacted] 歳， 男性， 中国人	上部消化管出血 関連あり（チスレリズマブ）， 関連なし（シスプラチン，パクリタキセル）	試験組入れ時にリンパ節への遠隔転移，及び骨盤腹水が認められた。 直近の治験薬投与は，Day 65（サイクル 4）にシスプラチン及びパクリタキセル，Day 149（サイクル 8）にチスレリズマブが投与された。 Day 151 に重篤な上部消化管出血が発現し，入院した。薬物治療が実施された。出血部位の内視鏡検査は実施されなかった。Day 152 に上部消化管出血により死亡した。 本事象によりチスレリズマブの投与は中止された。シスプラチン及びパクリタキセルの投与の変更は該当しなかった。 治験責任医師は，上部消化管出血はチスレリズマブ及び対象疾患との関連あり，シスプラチン及びパクリタキセルとの関連なしと判断した。
[redacted] 7[redacted] 歳， 男性 中国人	電解質失調 関連あり（チスレリズマブ，パクリタキセル）， 関連なし（シスプラチン）	試験組入れ時に遠隔転移は認められなかった。直近の治験薬投与は，Day 110（サイクル 6）にシスプラチン，Day 131（サイクル 7）にチスレリズマブ及びパクリタキセルが投与された。 Day 135 に極度の疲労，全身疲労，下痢，及び失禁が発現した。

被験者番号 背景情報	死亡に至った有害事象（PT） 治験治療との関連性	経過
		Day 150 に電解質失調が発現し，薬物治療が実施された。Day 165 に電解質失調は生命を脅かす重篤な事象へと悪化し，チスレリズマブ及びパクリタキセルの投与は中止された。Day 167 に電解質失調により死亡した。 シスプラチンの投与変更は該当せず，であった。 治験責任医師は，電解質失調はチスレリズマブ及びパクリタキセルとの関連あり，シスプラチン及び対象疾患との関連なしと判断した。包括的な臨床経験に基づき，治験責任医師は電解質失調が免疫に関連している可能性があると判断した。

Source: 5.3.5.1-2-306 試験 14.3.3.項，5.3.5.1-2-306 試験-Listing 16.2.1.6

Table 7-8　免疫関連有害事象の一覧（302 試験チスレリズマブ群，SAF，日本人）

Patient ID	免疫関連有害事象のカテゴリー	PT	Grade	重篤度	治験薬との関連	発現までの試験期間 [a]（日）	消失までの試験期間 [a]（日）	転帰	治験薬への処置	その他の処置
[redacted]	免疫関連肺臓炎	肺臓炎	3	重篤	有	47	81	未消失	-	有
[redacted]	免疫関連肝炎	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	非重篤	有	85	-	未消失	無	有
	免疫関連肝炎	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	非重篤	有	85	-	未消失	無	有
	免疫関連下垂体機能不全	下垂体機能低下症	2	非重篤	有	274	-	未消失	無	有
[redacted]	免疫関連甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	2	非重篤	有	64	-	未消失	無	有
[redacted]	免疫関連肺臓炎	肺臓炎	2	非重篤	有	315	329	消失	無	有
	免疫関連肺臓炎	肺臓炎	3	重篤	有	329	436	消失	中止	有
	免疫関連副腎機能不全	副腎機能不全	2	非重篤	有	352	-	未消失	-	有
[redacted]	免疫関連甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	2	非重篤	有	141	-	未消失	無	有
[redacted]	免疫関連甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	2	非重篤	無	323	-	未消失	無	有
[redacted]	免疫関連甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症	2	非重篤	有	84	-	未消失	無	有

Patient ID	免疫関連有害事象のカテゴリー	PT	Grade	重篤度	治験薬との関連	発現までの試験期間 [a]（日）	消失までの試験期間 [a]（日）	転帰	治験薬への処置	その他の処置
[redacted]	免疫関連 1 型糖尿病	1 型糖尿病	3	非重篤	有	421	-	未消失	中断	無
	免疫関連 1 型糖尿病	1 型糖尿病	3	重篤	有	422	-	軽快	中止	有

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 addendum-Listing 16.2.7.1，5.3.5.3-1-2L SCS Appendix 1-Table 2.7.4.2.2.18

Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.0.
Adverse event grades were evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
[a] Days = Assessment Date - First Dose Date + 1

Table 7-9　免疫関連有害事象の一覧（306 試験チスレリズマブ+ICC 群，SAF，日本人）

Patient ID	免疫関連有害事象のカテゴリー	PT	Grade	重篤度	チスレリズマブとの関連	発現までの試験期間 [a]（日）	持続期間（日）	転帰	治験薬への処置	事象に対する治療
[redacted]	免疫関連内分泌障害（下垂体炎）	下垂体機能低下症	2	非重篤	有	118	-	未消失	投与延期	有
	免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）	甲状腺機能低下症	2	非重篤	有	160	-	未消失	無	有
	その他の免疫関連事象（その他）	血管炎	2	非重篤	無	11	-	未消失	無	有
[redacted]	免疫関連内分泌障害（下垂体炎）	下垂体機能低下症	3	重篤	有	215	5	消失	NA	有
[redacted]	免疫関連肺臓炎	肺臓炎	1	非重篤	有	45	34	消失	無	無
[redacted]	免疫関連皮膚反応	発疹	1	非重篤	有	141	-	未消失	無	有
	免疫関連内分泌障害（甲状腺機能低下症）	甲状腺機能低下症	2	非重篤	有	273	-	未消失	無	有
[redacted]	免疫関連肺臓炎	肺臓炎	2	重篤	有	232	29	消失	投与中止	有
[redacted]	免疫関連皮膚反応	斑状丘疹状皮疹	1	非重篤	有	147	-	未消失	無	有
	免疫関連内分泌障害（副腎機能不全）	副腎機能不全	3	重篤	有	420	-	軽快	無	有
	免疫関連内分泌障害（下垂体炎）	下垂体機能低下症	2	非重篤	有	420	-	未消失	投与延期	有
[redacted]	その他の免疫関連事象（その他）	血管炎	1	非重篤	無	5	138	消失	無	無

Patient ID	免疫関連有害事象のカテゴリー	PT	Grade	重篤度	チスレリズマブとの関連	発現までの試験期間 [a]（日）	持続期間（日）	転帰	治験薬への処置	事象に対する治療
[redacted]	免疫関連皮膚反応	皮膚炎	2	非重篤	有	75	71	消失	投与延期	有
[redacted]	免疫関連肝炎	薬物性肝障害	3	重篤	無	92	31	消失	投与延期	有
[redacted]	その他の免疫関連事象（その他）	血管炎	1	非重篤	無	165	-	未消失	無	無
[redacted]	その他の免疫関連事象（その他）	血管炎	1	非重篤	無	90	108	消失	無	有
[redacted]	その他の免疫関連事象（その他）	血管炎	2	非重篤	無	35	43	消失	無	有
[redacted]	免疫関連肝炎	肝炎	3	重篤	有	58	138	消失	投与延期	有

Source: 5.3.5.1-2-306 試験 addendum-Listing 16.2.7.1

Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA) version 24.0.
Adverse events were graded using CTCAE version 4.03.
[a] Date of AE start/AE end - date of first dose of study drug + 1.

テビムブラ点滴静注 100 mg

2.7.5　参考文献
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

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

目次

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

Abbas AK and Lichtman AH (2003) Antibodies and antigens. In: Cellular and Molecular Immunology. 5th ed; Philadelphia, USA: Saunders, p.43-64.

FDA (2001) Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM)

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

Agrawal S, Feng Y, Roy A, et al. (2016) Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. J Immunother Cancer; 4:72.

Baverel P, Roskos L, Tatipalli M, et al. (2019) Exposure-response analysis of overall survival for tremelimumab in unresectable malignant mesothelioma: the confounding effect of disease status. Clin Transl Sci; 12(5):450-8.

Deng R, Jin F, Prabhu S, et al. (2012) Monoclonal antibodies: what are the pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drug development? Expert Opin Drug Metab Toxicol; 8(2):141-60.

Dirks NL and Meibohm B (2010) Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet; 49(10):633-59.

Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al. (2013) Critical Review of Preclinical Approaches to Investigate Cytochrome P450–Mediated Therapeutic Protein Drug-Drug Interactions and Recommendations for Best Practices: A White Paper. Drug Metab Dispos; 41:1598-609.

Feng Y, Roy A, Masson E, et al. (2013) Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma. Clin Cancer Res; 19(14):3977-86.

Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. (2010) Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet; 49(8):493-507.

Liu C, Yu J, Li H, et al. (2017) Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis. Clin Pharmacol Ther; 101(5):657-66.

Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, et al. (2018) Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. Clin Cancer Res; 24(23):5841-9.

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

該当なし

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. (2018) Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol; 36(17):1714-68. (available upon request)

FDA (2022) Characterizing, Collecting, and Reporting Immune-Mediated Adverse Reactions in Cancer Immunotherapeutic Clinical Trials. (Internet) Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/characterizing-collecting-and-reporting-immune-mediated-adverse-reactions-cancer-immunotherapeutic> (Accessed 02-Aug-2023) (available upon request)

Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. (2018) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 29(Suppl 4):iv264-6. (available upon request)

Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. (2015) Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol; 26(12):2375-91. (available upon request)