テビムブラ点滴静注 100 mg

2.7.6　個々の試験のまとめ
（根治切除不能な進行・再発の食道癌）

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

目次

略号一覧 3
用語の定義一覧 4
1 生物薬剤学試験 5
2 臨床薬物動態（PK）試験 6
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 6
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 6
2.2.1 001 試験（評価資料） 6
2.2.2 102 試験（評価資料） 15
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 24
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 24
3 臨床薬力学（PD）試験 24
4 有効性及び安全性試験 25
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 25
4.1.1 302 試験（評価資料） 25
4.1.2 306 試験（評価資料） 40

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
AUC	area under the drug serum concentration-time curve	血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検化された独立画像判定機関
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CCP	cholangiocarcinoma, colorectal cancer, pancreatic cancer	胆管癌
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug serum concentration	最高血清中薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
C_{trough}	trough drug plasma serum concentration	トラフ時の血清中薬物濃度
cuSCC	cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚扁平上皮細胞癌
CV	coefficient of variation	変動係数
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
dMMR	mismatch repair deficient	DNA ミスマッチ修復機能欠損
DOR	duration of response	奏効期間
EC	esophageal cancer	食道癌
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
ESCC	esophageal squamous cell carcinoma	食道扁平上皮癌
GC	gastric cancer	胃癌
GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma	頭頚部扁平上皮癌
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
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ITT	Intent-to-treat	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI-H	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
MTD	maximum tolerable dose	最大耐量
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OC	ovarian cancer	卵巣癌
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
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
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
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	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TNBC	triple negative breast cancer	トリプルネガティブ乳癌
UBC	urothelial bladder cancer	膀胱癌
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 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

2.2.1 001 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.2-1-001 試験

試験の標題

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

治験実施医療機関

計 27 医療機関（米国，オーストラリア，ニュージーランド，韓国，台湾）

試験期間

2015 年 6 月 2 日（最初の被験者の投与開始日）～2020 年 8 月 12 日（試験終了日）

開発の相

第 IA/IB 相

目的

主要目的

＜第 IA 相＞

- 進行又は難治性固形がん患者でのチスレリズマブの安全性及び忍容性を評価する。

＜第 IB 相＞

- 特定のがん腫に対するチスレリズマブの抗腫瘍効果を評価する。

副次目的

＜第 IA 相＞

- チスレリズマブの PK を明らかにする。
- チスレリズマブの最大耐量（MTD）（該当する場合）及び第 II 相での推奨用量（RP2D）を決定する。
- チスレリズマブの予備的な抗腫瘍効果を評価する。
- チスレリズマブの免疫原性を評価する。

＜第 IB 相＞

- 進行固形がん患者でのチスレリズマブの安全性及び忍容性をさらに評価する。
- チスレリズマブの PK をさらに明らかにする。

探索目的

＜第 IA/IB 相＞

- 薬力学的バイオマーカーを評価する。
- 予測バイオマーカーを評価する。
- 治療に反応しなかった患者又は治療抵抗性が発現した患者で，治療抵抗性の機序を探索する。

試験方法

本試験は，進行又は難治性がんの患者を対象に，チスレリズマブを投与した非盲検，多施設共同，国際共同試験である。本試験は当初，MTD 及び RP2D を決定するため用量漸増期及び用量拡大期からなる第 I 相試験として計画されたが，試験開始後に，新たな投与スケジュール検討のための投与スケジュール拡大期，固定用量の探索のための固定用量探索期，及び複数のがん腫での抗腫瘍効果及び安全性を検討するための適応拡大期を追加し，以下の 3 つのパートからなる第 IA 相と第 IB 相の 2 段階で実施することとした。

第 IA 相（用量設定期）

- パート 1（用量漸増及び用量拡大期）：標準的な 3+3 デザインを一部変更し，体重に基づく各用量（0.5，2.0，5.0，及び 10 mg/kg）のコホートに，スクリーニングを受けて適格であった 3 例～6 例の被験者を割り付け，1 サイクルを 28 日間として 2 週間間隔（Q2W）で投与し，MTD 及び RP2D を決定することとした。用量制限毒性（DLT）の評価は，サイクル 1 に実施した。各コホートで 2 例以上に DLT が発現した場合に MTD を超えたとみなすこととした。DLT の発現例数が少ないために MTD が決定されない場合，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（投与スケジュール拡大期）：パート 1 の結果に基づき設定した 2 つの用量（2.0 及び 5.0 mg/kg）を 2 パターンの投与スケジュール［1 サイクルを 28 日間として Q2W，及び 1 サイクルを 21 日間として 3 週間間隔（Q3W）］で投与し，チスレリズマブの安全性，PK，及び予備的な抗腫瘍効果を検討した。
- パート 3（固定用量探索期）：パート 1 の結果に基づき設定した MTD を超えない固定用量（200 mg）を，1 サイクルを 21 日間として Q3W で投与し，チスレリズマブの安全性，PK，及び予備的な抗腫瘍効果をさらに評価した。第 IB 相と並行してオーストラリア及びニュージーランドでのみ実施した。

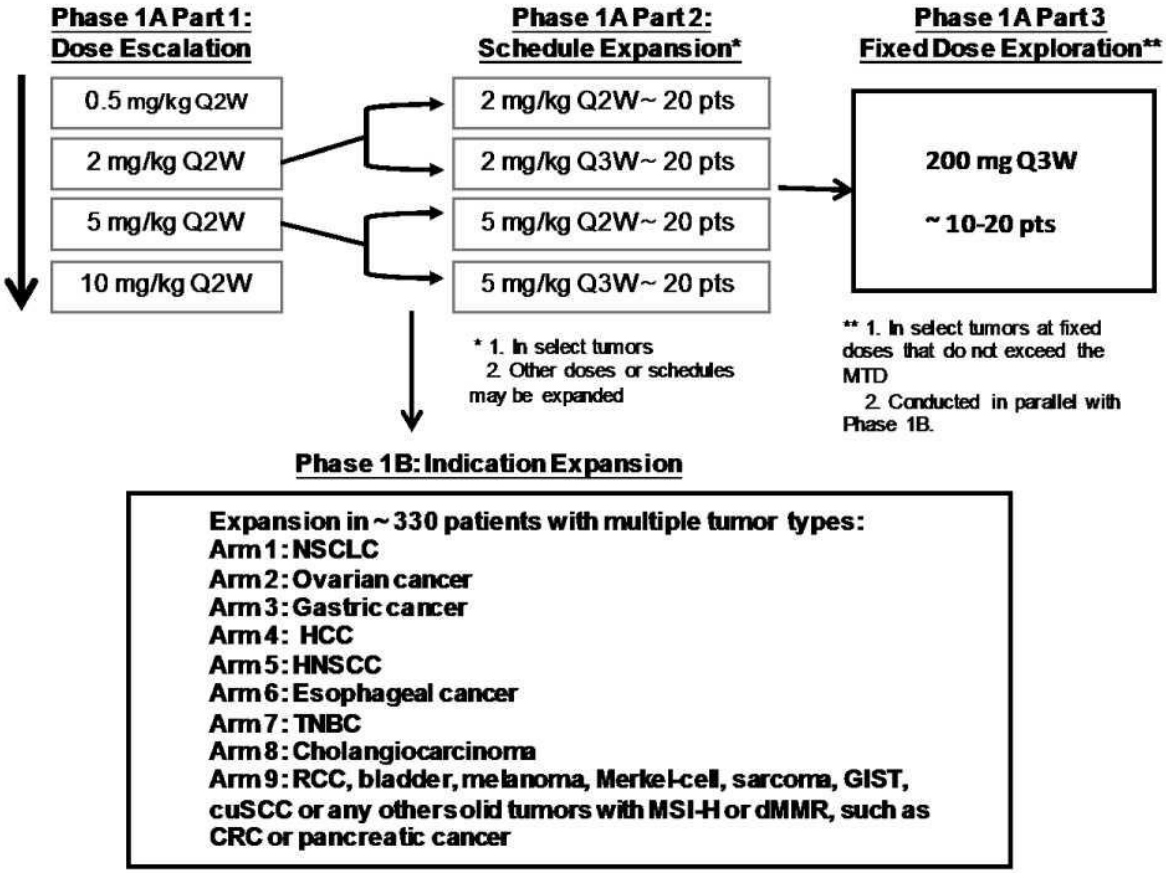
第 IB 相（適応拡大期）

標準治療後に進行した以下の 9 種のがん腫を有する患者を対象に，第 IA 相パート 1 及びパート 2 の結果に基づき決定した RP2D（5 mg/kg）及び投与スケジュール（1 サイクルを 21 日間として Q3W）で投与し，各がん腫でのチスレリズマブの有効性，安全性，及び忍容性を検討した。

対象患者：非小細胞肺癌（NSCLC），卵巣癌（OC），胃癌（GC），肝細胞癌（HCC），頭頸部扁平上皮癌（HNSCC），食道癌（EC），トリプルネガティブ乳癌（TNBC），胆管癌（CCP），その他のがん［腎細胞癌（RCC），膀胱癌（UBC），悪性黒色腫，メルケル細胞癌，肉腫，消化管間質腫瘍（GIST），皮膚扁平上皮細胞癌（cuSCC），高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）又は DNA ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）の固形がん（大腸癌，膵癌等）］

第 IA 相及び第 IB 相ともに，進行（PD），許容できない有害事象，同意撤回，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治験薬投与を継続し，治験薬投与期間は最長 2 年とした。ただし，治験責任医師が臨床的ベネフィット及び潜在的リスクに基づき被験者にとって最良の利益であると判断し，治験依頼者による承認が得られた場合に，被験者は 2 年を超えて治験薬投与を継続することを可能とした。

Figure 2-1　　試験デザイン（001 試験）



Source：5.3.5.2-1-001 試験-Figure 1

目標被験者数

第 IA 相

120 例

第 IB 相

330 例［NSCLC：50 例，OC：20 例，GC：50 例，HCC：50 例，HNSCC：20 例，EC：50 例，TNBC：20 例，CCP：20 例，その他のがん（RCC，UBC，悪性黒色腫，メルケル細胞癌，肉腫，GIST，cuSCC，MSI-H 又は dMMR の固形がん）：50 例］

なお，各がん腫で患者の組入れが難しい場合，早期に試験を終了することを可能とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18 歳以上である。
- 有効な標準治療がない組織学的又は細胞学的に確認された進行又は転移性固形がんを有する。
  第 IA 相：がん腫の制限なし
  第 IB 相：以下の 9 種のがん腫：NSCLC，OC，GC，HCC，HNSCC，EC，TNBC，CCP，その他のがん（RCC，UBC，悪性黒色腫，メルケル細胞癌，肉腫，GIST，cuSCC，MSI-H，又は dMMR の固形がん）
- 保存腫瘍組織を提供可能である。
- 測定可能病変を 1 つ以上有している。
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 1 以下である。
- 12 週間以上の余命がある。
- 十分な臓器機能を有している。
- 治験薬最終投与後 120 日まで効果的な避妊法を使用する意思がある。

治験薬

チスレリズマブ：静脈注射用製剤 1 バイアル中分量 100 mg，等張液容量 10 mL

用量及び投与方法

第 IA 相

- パート 1：4 つの各コホートで，1 回 0.5 mg/kg，2 mg/kg，5 mg/kg，及び 10 mg/kg を Q2W で点滴静脈内投与
- パート 2：1 回 2 mg/kg 又は 5 mg/kg を Q2W 又は Q3W で点滴静脈内投与
- パート 3：1 回 200 mg を Q3W で点滴静脈内投与

第 IB 相

- 1 回 5 mg/kg を Q3W で点滴静脈内投与

投与（観察）期間

- スクリーニング期：最長 28 日

- 投与期：2 年。なお，治験責任医師判断及び治験依頼者の承認が得られた場合は 2 年を超えて治験薬投与を継続することを可能とした。
- 安全性追跡調査期：治験薬最終投与後 30 日又は新たな抗悪性腫瘍治療開始のいずれか早い時点まで。ただし，治験薬投与後に発現した免疫関連有害事象は，新たな抗悪性腫瘍治療開始の有無によらず，治験薬最終投与後 90 日まで追跡することとした。
- 生存状況の追跡調査期：死亡，追跡不能，同意撤回，治験依頼者による中止まで

本試験は開始から 5 年後に主要及び副次評価項目が達成されたため，治験依頼者は本試験を終了することを決定した。終了時点で治験薬投与を継続していた被験者は，本試験での投与を中止し，別の長期継続投与試験に移行しチスレリズマブの投与を継続した。

評価項目

本試験の主な評価項目を以下に示す。主要評価項目は，第 IA 相では安全性，第 IB 相では，奏効率（ORR）であった。

（1）有効性

- 最良総合効果が完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と確定された被験者の割合である ORR
- 治験薬の初回投与日から PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した無増悪生存期間（PFS）
- CR，PR，又は安定（SD）と確定された被験者の割合と定義した病勢コントロール率（DCR）
- CR，PR，又は 24 週間以上持続した SD と確定された被験者の割合と定義した臨床的有用率（CBR）
- 奏効を達成した被験者（確定した CR 又は PR）で，奏効の基準を満たした最も早い日から PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した奏効期間（DOR）

腫瘍縮小効果は固形がんの効果判定規準（RECIST）v1.1 に従い治験責任医師が評価した。

（2）安全性

有害事象，臨床検査（血液，尿），バイタルサイン，ECOG PS，及び心電図

（3）MTD

第 IA 相パート 1 の各コホートでサイクル 1 終了時までに 6 例以上に治験薬が投与され，2 例以上の被験者に DLT が発現した場合，MTD を超えたとみなすこととした。検討する最高用量は 10 mg/kg Q2W の用量コホートであり，DLT を発現した被験者が 0/3 例又は 1/6 例以下であった場合に，MTD には到達せず 10 mg/kg を最大許容量とみなすこととした。DLT は，すべての毒性及び有害事象のうち，治験実施計画書に規定した Grade の基準を満たす事象かつ治験薬との関連が否定できないと治験責任医師が判断した事象とした。

（4）PK

チスレリズマブの血清中濃度

（5）抗薬物抗体（ADA）

チスレリズマブの免疫原性

統計手法

（1）解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：チスレリズマブを 1 回以上投与された全被験者。有効性及び安全性の解析対象集団とした。
- DLT 解析対象集団：DLT 評価期間中（第 IA 相のサイクル 1）に DLT を発現した全被験者及び予定投与量の 90%以上の投与を受けた全被験者
- PK 解析対象集団：チスレリズマブを 1 回以上投与され，投与後に PK 解析用検体を採取した被験者

（2）有効性

有効性の解析は，SAF を用いて ORR，最良総合効果，CBR，DCR，PFS，及び DOR を要約した。ベースライン後の腫瘍評価がない被験者は非奏効例とみなした。また，ORR は，点推定値の精度を評価するため，二項分布に基づく正確法による両側 95%信頼区間（CI）を算出した。CBR 及び DCR は，ORR と同じ手法を用いて解析した。PFS 及び DOR は，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95% CI を推定した。

（3）安全性

有害事象及び臨床検査値の重症度は，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）4.03 版を用いて評価された。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）23.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

安全性の解析は，SAF を用い記述統計により要約した。有害事象の集計には，治験薬投与開始から最終投与 30 日後又は新たな抗悪性腫瘍治療開始までに発現した有害事象，及び最終投与 90 日後までに発現した免疫関連有害事象を含めた。

臨床検査値及びその他の検査値は，測定値及びベースラインからの変化量を評価時点別に要約した。

DLT は，DLT 解析対象集団を用い，用量別に DLT 評価期間中（第 IA 相のサイクル 1）に DLT を発現した被験者数及び割合を記述統計により要約した。

（4）PK

PK パラメータは，ノンコンパートメント法により算出し，記述統計により要約した。

（5）免疫原性

ADA 及び中和抗体（NAb）が発現した被験者数及び割合を，記述統計により要約した。

試験成績

本試験では全体で 451 例（第 IA 相 116 例，第 IB 相 335 例）が 1 回以上治験薬を投与され SAF に含まれた。主要解析時点で，SAF の全被験者は治験薬投与を中止し，このうち 13 例は別の長期継続投与試験に移行しチスレリズマブの投与を継続した。治験薬投与中止の主な理由は，病勢進行が 371 例（82.3%），次いで有害事象が 38 例（8.4%）であった。COVID-19 により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。SAF の全被験者が試験を中止し，試験中止の主な理由は，死亡が 345 例（76.5%），次いで治験依頼者による中止が 53 例（11.8%），同意撤回が 31 例（6.9%）であった。

被験者の年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：18～81 歳）であり，被験者の 63.2%が 65 歳未満，36.8%が 65 歳以上であった。ほとんどの被験者が白人（64.3%）で，次いでアジア人（28.8%）であった。ECOG PS スコアは，1 が半数以上（62.5%）であった。ニコチン使用歴がある被験者の割合は 46.6%で，飲酒習慣が無である被験者の割合は 55.7%であった。試験追跡期間（投与開始から死亡又は最終追跡調査日まで）の中央値は 8.6 ヵ月（範囲：0.1～58.9 ヵ月）であった。

被験者の 95.3%（430/451 例）は抗がん剤による前治療を受けており，そのうち 35.3%（152/430 例）は 1 レジメンの治療を，25.8%（111/430 例）は 3 レジメン以上の治療を受けていた。また，被験者の 53.4%（241/451 例）に放射線療法歴があり，そのうち 58.1%（140/241 例）は 1 レジメンの治療を受けていた。また，被験者の 71.6%（323/451 例）は前治療として手術歴があり，そのうちの 77.1%（249/323 例）は根治目的であった。

有効性の結果

SAF での ORR は，13.3%［60 例（95%CI：10.31%，16.79%）］であった。CR は 8 例（1.8%），PR は 52 例（11.5%）で確認された。PFS の中央値は 2.1 ヵ月（95%CI：2.1 ヵ月，2.7 ヵ月），DCR は 44.6%，CBR は 25.9%であった。奏効が認められた 60 例で，奏効までの期間の中央値は 66 日，DOR の中央値は 18.7 ヵ月（95%CI：12.0 ヵ月，NE）であった。

安全性の結果

（1）曝露期間

SAF の投与期間の中央値は 84.0 日（範囲：4～1708 日）であり，65 例（14.4%）が 12 ヵ月を超えて投与を受けた。実際の用量強度の中央値は 326.50 mg/サイクル（範囲：68.9～2024.1 mg/サイクル），相対用量強度の中央値は 99.86%（範囲：51.7～130.1%），完了したサイクル数の中央値は 4.0（範囲：1～66）であった。

（2）MTD

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，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。なお，第 IA 相パート 1 及びパート 2 の結果に基づき，第 IB 相の用法及び用量は 5 mg/kg Q3W 投与に決定した。

（3）有害事象

有害事象は全体で 436/451 例（96.7%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 261/451 例（57.9%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

Table 2-1 発現割合が 10%以上の有害事象（001 試験，SAF）

SOC	チスレリズマブ (N = 451)	
PT（MedDRA ver.23.0）	All grades n (%)	Grade 3-5 n (%)
全有害事象	436 (96.7)	209 (46.3)
胃腸障害		
悪心	112 (24.8)	6 (1.3)
下痢	84 (18.6)	8 (1.8)
便秘	82 (18.2)	3（0.7）
腹痛	69 (15.3)	7 (1.6)
嘔吐	66 (14.6)	8 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	128 (28.4)	8 (1.8)
代謝および栄養障害		
食欲減退	94 (20.8)	0
骨格筋系および結合組織障害		
背部痛	70 (15.5)	6 (1.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽	63 (14.0)	0
呼吸困難	47 (10.4)	2 (0.4)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	62 (13.7)	2 (0.4)
そう痒症	59 (13.1)	0

Source:5.3.5.2-1-001 試験-Table 14.3.1.2.3b，Table 14.3.1.2.8.1b

投与期間中又は安全性追跡期間中（治験薬投与終了後 30 日まで）の死亡は 42/451 例（9.3%）に認められ，死因は病勢進行が 32 例（7.1%），その他が 10 例（2.2%）であった。

重篤な有害事象は 171/451 例（37.9%）に認められた。認められた重篤な有害事象は，肺炎が 20 例（4.4%），肺臓炎が 9 例（2.0%），嘔吐及び発熱が各 8 例（1.8%），腹痛，腹水，背部痛，及び胸水が各 6 例（1.3%），大腸炎，嚥下障害，及び悪心が各 5 例（1.1%），下痢，上部消化管出血，下気道感染，敗血症，及び肺塞栓症が各 4 例（0.9%），便秘，小腸閉塞，及び肝炎が各 3 例（0.7%），貧血，リンパ節症，心房細動，腹部膨満，上腹部痛，胃腸出血，腸閉塞，食道閉塞症，胆管炎，感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪，敗血症性ショック，注入に伴う反応，処置

による疼痛，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，悪液質，糖尿病性ケトアシドーシス，高血糖，低カリウム血症，1 型糖尿病，悪性腹水，及び皮膚有棘細胞癌が各 2 例（0.4%），鉄欠乏性貧血，冠動脈硬化症，心筋虚血，自己免疫性大腸炎，自己免疫性膵炎，十二指腸潰瘍，消化不良，糞塊，排便回数増加，胃潰瘍，穿孔性胃潰瘍，胃静脈瘤，胃炎，胃腸管閉塞，歯肉出血，イレウス，下部消化管出血，胃閉塞，食道出血，食道静脈瘤出血，小腸出血，口内炎，無力症，疲労，多臓器機能不全症候群，末梢性浮腫，末梢腫脹，胆管閉塞，急性胆管炎，肝不全，急性肝炎，胆汁うっ滞性黄疸，造影剤アレルギー，急性副鼻腔炎，細菌感染腹水，胆道感染，骨結核，乳房蜂巣炎，気管支炎，カンピロバクター胃腸炎，蜂巣炎，合併症を伴う虫垂炎，サルモネラ菌性胃腸炎，感染，縦郭炎，眼窩感染，骨髄炎，耳下腺炎，腹膜炎，細菌性肺炎，RS ウイルス感染，副鼻腔炎，軟部組織感染，歯感染，上気道感染，尿路感染，血管デバイス感染，転倒，手骨折，処置による低血圧，各種物質毒性，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，駆出率減少，食欲減退，脱水，高カリウム血症，低マグネシウム血症，成人潜在性自己免疫性糖尿病，関節痛，関節炎，筋骨格系胸痛，病的骨折，結腸腺癌，基底細胞癌，口唇扁平上皮癌，悪性新生物進行，腫瘍出血，大脳基底核梗塞，脳浮腫，異常感覚，頭痛，第 3 脳神経麻痺，嗜眠，坐骨神経痛，脊髄圧迫，胸髄神経根障害，医療機器閉塞，譫妄，急性腎障害，血尿，尿閉，尿路閉塞，呼吸困難，鼻出血，喀血，免疫性肺臓炎，胸膜痛，誤嚥性肺炎，気胸，呼吸不全，皮膚炎，深部静脈血栓症，血腫，低血圧，頚静脈血栓症，リンパ浮腫，静脈閉塞，及び憩室炎が各 1 例（0.2%）であった。このうち，治験薬との関連を否定できない重篤な有害事象は，肺臓炎が 8 例（1.8%），大腸炎が 5 例（1.1%），発熱が 4 例（0.9%），肝炎，注入に伴う反応，糖尿病性ケトアシドーシス，及び 1 型糖尿病が各 2 例（0.4%），自己免疫性大腸炎，自己免疫性膵炎，下痢，悪心，口内炎，嘔吐，胆管炎，急性胆管炎，急性肝炎，胆道感染，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，高血糖，成人潜在性自己免疫性糖尿病，関節炎，免疫性肺臓炎，皮膚炎，及び低血圧が各 1 例（0.2%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 39/451 例（8.6%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，肺臓炎が 7 例（1.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 4 例（0.9%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び注入に伴う反応が各 3 例（0.7%），大腸炎及び肺炎が各 2 例（0.4%），うっ血性心筋症，心筋虚血，自己免疫性膵炎，穿孔性胃潰瘍，免疫性腸炎，食道閉鎖症，小腸閉塞，嘔吐，胆管炎，急性胆管炎，肝炎，合併症を伴う虫垂炎，縦隔炎，腹膜炎，敗血症，敗血症性ショック，放射線肺臓炎，血中アルカリホスファターゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，糖尿病性ケトアシドーシス，関節炎，筋骨格系胸痛，関節リウマチ，結腸腺癌，呼吸困難，免疫性肺臓炎，胸水，及び多型紅斑が各 1 例（0.2%）であった。

（4）臨床検査及びその他の検査

血液生化学的検査値及び血液学的検査値の変化はほとんど認められず，臨床検査値の異常のシフトテーブル解析では，各用量群間で特定の傾向は認められなかった。主な臨床検査値の異常は

肝機能異常であり，進行性の肝転移によるものと考えられた。Hy's Law の定義に該当する事象は認められなかった。

QTc 延長では，QTc 間隔が 500 msec を超えた被験者は 13/451 例（2.9%），ベースラインからの QTc 間隔の延長が 60 msec を超えた被験者は 30/451 例（6.7%）であった。QTc 間隔が 500 msec を超えた被験者又はベースラインからの QTc 間隔の延長が 60 msec を超えた被験者のほぼすべて（33/35 例）に，QTc 間隔延長の一因又は原因となり得る交絡因子が認められた。これらの QTc 間隔の変化に用量依存性は認められなかった。

PK の結果

チスレリズマブは，C_{max} 及び AUC は 0.5～10 mg/kg の範囲で用量に比例して増加した。クリアランスは体重に依存しないことが示唆された。定常状態での半減期の平均値は 19.2 日と算出された。また，定常状態の血清中トラフ濃度は第 IB 相の各がん腫で同程度であったことから，PK に対するがん腫の影響はないことが示唆された。

免疫原性の結果

ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上検体を採取した免疫原性の評価可能例は 370 例であった。ADA の発現割合は 17.6%（65/370 例）で，NAb 陽性の被験者は 1 例（0.3%）であった。チスレリズマブの PK に対する免疫原性の明らかな影響は認められなかった。

2.2.2 102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.2-2-102 試験

試験の標題

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

治験実施医療機関

計 16 医療機関（中国）

試験期間

2016 年 12 月 28 日（最初の被験者の投与開始日）～2020 年 5 月 31 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 I/II 相

目的

主要目的

＜第 I 相＞

用量検討試験

- 進行固形がん患者におけるチスレリズマブの安全性及び忍容性を評価する。
- 中国人患者におけるチスレリズマブの MTD（認められる場合）及び／又は第 II 相での推奨用量（RP2D）を決定する。

PK サブスタディ

- 2 つの製造工程及びスケール（[redacted]-FMP 及び[redacted]-FMP）によるチスレリズマブの初回投与後の PK を評価する。

  注：[redacted]-FMP は[redacted] での最終製造工程及びスケールを示す。[redacted]-FMP は[redacted] での最終製造工程及びスケールを示す。
- 進行固形がん患者を対象として，2 つの製造工程及びスケール（[redacted]-FMP 及び[redacted]-FMP）によるチスレリズマブの安全性及び忍容性を評価する。

＜第 II 相＞

- チスレリズマブの予備的な抗腫瘍効果を評価する。

副次目的

＜第 I 相＞

用量検討試験

- チスレリズマブの PK の特性を明らかにする。
- チスレリズマブの予備的な抗腫瘍効果を評価する。
- チスレリズマブに対する免疫原性を評価する。

PK サブスタディ

- 2 つの製造工程及びスケール（[redacted]-FMP 及び[redacted]-FMP）によるチスレリズマブの反復投与後の PK を評価する。
- 2 つの製造工程及びスケール（[redacted]-FMP 及び[redacted]-FMP）によるチスレリズマブに対する免疫原性を評価する。
- 2 つの製造工程及びスケール（[redacted]-FMP 及び[redacted]-FMP）によるチスレリズマブの予備的な抗腫瘍効果を評価する。

＜第 II 相＞

- チスレリズマブの安全性及び忍容性をさらに評価する。
- チスレリズマブの PK 特性をさらに評価する。
- チスレリズマブに対する免疫原性を評価する。

探索目的

＜第 I 相及び第 II 相＞

- 潜在的な薬力学的バイオマーカーを評価する。
- 潜在的な予測バイオマーカーを評価する。
- 薬物曝露量と毒性との相関及び薬物曝露量と有効性との相関を評価する。

試験方法

本試験は，進行固形がんの中国人患者を対象に実施した，2 つのパート（第 I 相パート及び第 II 相パート）から構成される試験である。第 I 相パートで RP2D を決定した後，中国人患者におけるチスレリズマブの有効性をさらに評価する目的で，11 種類のがん腫を対象に投与拡大試験として第 II 相パートを実施した。

第 I 相パートは多施設共同非盲検試験であり，チスレリズマブの用量検討，並びに 2 つの製造工程及びスケール（[redacted]-FMP 及び [redacted]-FMP）によるチスレリズマブの PK サブスタディが含まれた。用量検討では，チスレリズマブ 200 mg を投与したときの DLT が 3～6 例で検討された。第 I 相パートのサイクル 1（21 日間）にチスレリズマブとの関連を否定できない治験実施計画書で規定された毒性又は有害事象が発現した場合に，DLT とみなされた。DLT が 6 例中 2 例以上に認められた場合は，チスレリズマブ 200 mg は MTD を超える用量と判断され，チスレリズマブ 100 mg で DLT を検討する計画であった。DLT が認められなかった，又は 1 例に認められた場合は，第 I 相パートを約 20 例までに拡大し，10 例が投与を受けた時点で DLT が被験者の 33%以上に認められた場合は試験を中断し，当該用量の安全性について Safety Monitoring Committee により検討される計画であった。

第 II 相パートでは，第 I 相パートで忍容性が確認された用量を用いて，固形がんの中国人患者におけるチスレリズマブの予備的な有効性，安全性，及び PK をさらに評価するために，以下の 11 種類のがん腫を対象に投与拡大試験として実施した：悪性黒色腫（Arm 1），programmed cell death-ligand 1（PD-L1）NSCLC（Arm 2），PD-L1 陰性 NSCLC（Arm 3），胃癌（Arm 4），食道扁平上皮癌（Arm 5），腎細胞癌（Arm 6），尿路上皮癌（Arm 7），MSI-H 又はミスマッチ修復機能欠損（dMMR）結腸直腸癌（Arm 8），トリプルネガティブ乳癌，頭頸部扁平上皮癌，小細胞神経内分泌癌，あるいは MSI-H 又は dMMR が既知であるその他の腫瘍（Arm 9），上咽頭癌（Arm 10），及び肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型を除いた肝細胞癌（Arm 11）。

第 I 相パート及び第 II 相パートともに，治験薬は，持続的な臨床的有用性が認められなくなるまで，許容できない毒性が認められるまで，又は同意が撤回されるまで，最長 2 年間投与された。

目標被験者数

第 I 相パート（用量検討）：20 例

第 I 相パート（PK サブスタディ）：48 例

第 II 相パート：220 例

合計目標被験者数：288 例

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 18 歳以上である。
- 切除不能な進行又は転移性癌であることが組織学的又は細胞学的に確認され，かつ次のいずれかに合致し，またそれぞれのがん腫について事前に規定された要件を満たしている。
  - 直近の標準的な抗腫瘍療法で進行が認められた又は忍容でなかった。
  - 利用可能な標準療法がない。
  - 標準療法による治療が不可能である。
- 保存腫瘍組織を提供可能である。
- 測定可能病変を少なくとも 1 つ有している。
- ECOG PS スコアが 0 又は 1 である。
- 12 週間以上の余命がある。
- 十分な臓器機能を有している。
- 非常に効果的な避妊法を使用する意思がある。

治験薬

チスレリズマブ：静脈注射用製剤 1 バイアル中分量 100 mg，等張液容量 10 mL

用量及び投与方法

チスレリズマブ 200 mg を Q3W で点滴静脈内投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 28 日

投与期：最長 2 年。なお，2 年の投与を完了した被験者は，治験責任医師判断及び治験依頼者の承認が得られた場合は 2 年を超えて治験薬投与を継続して受けることを可能とした。

安全性追跡調査：治験薬の最終投与 30 日（±7 日）後又は新たな抗悪性腫瘍治療開始のいずれか早い時点まで

生存追跡調査：被験者の死亡又は治験依頼者による試験中止まで

評価項目

本試験の評価項目を以下に示す。なお，主要評価項目は，第 I 相パートの用量検討試験では安全性及び MTD，PK サブスタディでは PK 及び安全性，第 II 相パートでは ORR であった。

（1）有効性

ORR，最良総合効果別の被験者の割合，CBR，DCR，PFS，全生存期間（OS），及び DOR により，有効性を評価した。

ORR は，RECIST v1.1 に従った治験責任医師による評価結果に基づいて判定された最良総合効果が CR 又は PR と確定された被験者の割合，あるいは最良総合効果が unconfirmed CR 又は PR であった被験者の割合と定義した。

CBR は，RECIST v1.1 に従って CR，PR，又は 24 週間以上持続した SD と確定された被験者の割合と定義した。

DCR は，RECIST v1.1 に従って CR，PR，又は SD と確定された被験者の割合と定義した。

PFS は，治験薬の初回投与日から PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。

OS は，治験薬の初回投与日から死亡までの期間と定義した。

DOR は，奏効を達成した被験者（CR 又は PR）において，奏効の基準を満たした最も早い日から PD 又は死亡（死因は問わない）のいずれか早い方までの期間と定義した。

（2）安全性

有害事象のモニタリング，臨床検査，バイタルサイン（体重を含む），理学的検査，心電図，及び ECOG PS により，安全性を評価した。また，第 I 相パートの用量検討試験のみ DLT を評価した。

（3）PK

チスレリズマブの血清中濃度

（4）免疫原性

ADA 発現割合

統計手法

（1）解析対象集団

- SAF：チスレリズマブの投与を 1 回以上受けた全被験者。本解析対象集団を，DLT と PK の解析を除いたすべての解析に用いた。
- 有効性解析対象集団：SAF のうち，ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上 RECIST v1.1 に従って治験責任医師により奏効の評価が実施された全被験者
- DLT 解析対象集団：DLT 評価期間である第 I 相パートのサイクル 1 にチスレリズマブの投与を 80%以上受け，かつ安全性評価をすべて完了した被験者，又は第 I 相パートのサイクル 1 での投与量にかかわらずサイクル 1 に DLT に該当する事象を発現した全被験者
- PK 解析対象集団：SAF のうち，チスレリズマブの PK パラメータが 1 つ以上算出可能な全被験者
- ADA 解析対象集団：チスレリズマブを治験実施計画書に従って 1 回以上投与され，ベースライン及び投与後少なくとも 1 回 ADA の結果が得られた全被験者

（2）中間解析

本試験では中間解析は予定されていなかった。なお，中国での承認申請のために，20■ 年 ■ 月 ■ 日をカットオフ日として本試験の予備的な有効性及び安全性データが解析された。

（3）有効性

有効性及び安全性の解析はパートごとに実施する計画であったが，チスレリズマブの用法・用量が第 I 相パートと第 II 相パートで同じ（200 mg Q3W）であったことから，第 I 相パート及び第 II 相パートを併合して解析することとした。

有効性評価項目に関する正式な統計学的検定はなく，有効性解析は記述的なもののみであった。

SAF を解析対象集団として，ORR，最良総合効果，CBR，DCR，PFS，OS，及び DOR を要約した。

ORR は，Clopper Pearson の両側 95% CI とともに推定した。

CBR 及び DCR は，ORR と同じ手法を用いて解析した。

PFS は，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%CI を推定した。Kaplan-Meier 曲線を提示し，無増悪生存率の経時的変化を視覚的に記述した。

OS は，Kaplan-Meier 法を用いて異なる時点での生存率を推定した。

DOR は，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95%CI を推定した。

標的病変に基づく最大腫瘍縮小率について Waterfall プロットを示した。プロットに用いた標的病変に基づく最大腫瘍縮小率を一覧にした。ベースライン後の最低値を，記述統計量を用いて要約した。これらの解析は RECIST v1.1 に基づいて実施した。

（4）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA 23.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。

すべての毒性又は有害事象は，CTCAE 4.03 版に従って Grade 評価した。DLT 解析対象集団を対象に第 I 相パートにおける DLT の発現を要約した。また，有害事象，治験薬との関連が否定できない有害事象，死亡に至った有害事象，Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象について，SAF を対象に第 I 相パートと第 II 相パートを併合して器官別大分類（SOC）及び PT 別に要約した。また，免疫関連有害事象を要約した。有害事象の収集期間は，初回投与から治験薬の最終投与 30 日後又は新たな抗悪性腫瘍療法の開始のいずれか早い時点まで，とした。ただし，免疫関連有害事象は，新たな抗悪性腫瘍療法の開始の有無にかかわらず治験薬の最終投与 90 日後まで収集した。

臨床検査値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要約した。

バイタルサイン（安静時拡張期及び収縮期血圧，安静時脈拍数，呼吸数，並びに体温）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要約した。

心電図所見の臨床的に重要な異常について，評価時点ごとに頻度を表に示した。

ECOG PS スコアのベースラインからベースライン後の最悪値までのシフトテーブルを要約した。ECOG PS スコアを要約した。

（5）PK

ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータを算出し，記述統計量を示した。

（6）免疫原性

ADA 及び NAb が発現した被験者数及び割合を，記述統計により要約した。

試験成績

本試験では 300 例がチスレリズマブの投与を 1 回以上受け（SAF），その内訳は，第 I 相パート（用量検討）20 例，第 I 相パート（PK サブスタディ）57 例，第 II 相パート 223 例であった。また，SAF のうち，ベースライン時に測定可能病変を有し，ベースライン後に腫瘍評価を 1 回以上受けた被験者（有効性解析対象集団）は 249 例含まれた。

最終解析時点で，治験薬の投与が中止された被験者は 264 例（88.0%）であり，治験薬の投与を継続していた被験者は 36 例（12.0%）であった。治験薬投与中止の主な理由は病勢進行（189/264 例，71.6%）であり，次いで死亡（29/264 例，11.0%）であった。また，本試験を中止した被験者は 226 例（75.3%）であり，主な中止理由は死亡（202/226 例，89.4%）であった。

被験者の年齢の中央値（範囲）は 56.5（18～82）歳であり，ECOG PS スコアは被験者の大半（73.3%）で 1 であった。ほとんどすべての被験者（97.7%）がベースライン時にステージ IV の固形がんを有し，主な転移部位（20%超）はリンパ節（69.7%），肺（52.7%），肝臓（38.3%），及び骨（28.0%）であった。被験者の 96.0%が抗癌剤による前治療を受けており，70.8%が 2 レジメン以上の前治療を受けていた。多くの被験者（66.3%）で癌手術歴があり，43.0%で放射線療法歴があった。

有効性の結果

SAF における ORR は 17.0%［51 例（95%CI：12.9%，21.7%）］であった。CR と確定された被験者は 1 例（喉頭扁平上皮癌と診断された被験者）であった。CBR は 32.0%，DCR は 44.7%であった。奏効までの期間の中央値は 9.57 週間で，奏効が認められた 51 例における DOR の中央値は 27.6 ヵ月であった。PFS の追跡期間の中央値は 27.1 ヵ月，PFS の中央値は 2.4 ヵ月（95%CI：2.2 ヵ月，4.0 ヵ月）と推定された。OS の追跡調査期間の中央値は 29.4 ヵ月，OS の中央値は 12.5 ヵ月（95%CI：9.6 ヵ月，14.8 ヵ月）と推定された。

安全性の結果

（1）曝露期間

最終解析時点で SAF の 300 例がチスレリズマブ 200 mg の静脈内投与を 21 日間隔で受けた。ただし，第 I 相パート（PK サブスタディ）では 57 例がサイクル 1 のみチスレリズマブの投与を 28 日間隔で受け，その後は 3 週間間隔（21 日間隔）で投与を受けた。投与期間の中央値（範囲）は 18.0（0.86～173.71）週間，実際の用量強度の中央値（範囲）は 66.0（33.6～71.8）mg/週，相対用量強度の中央値（範囲）は 100（50.3～107.7）%であった。300 例中 83 例（27.7%）で投与の延期が認められた。

（2）MTD

第 I 相パート（用量検討）に 20 例が組み入れられた。DLT は認められなかった。RP2D は 200 mg Q3W と決定された。

（3）有害事象

第 I 相パート及び第 II 相パートを合わせて，有害事象は 289/300 例（96.3%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 265/300 例（88.3%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は 137 例（45.7%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。これらの事象の大半は Grade 1 又は 2 であり，Grade 5 の事象は認められなかった。

Table 2-2　　発現割合が 10%以上の有害事象（102 試験，SAF）

SOC	N=300	
PT （MedDRA ver. 23.0）	All Grade n (%)	Grade 3-5 n (%)
Number (%) of patients with any AE	289 (96.3)	137 (45.7)
血液およびリンパ系障害		
貧血	110 (36.7)	19 (6.3)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	45 (15.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	41 (13.7)	1 (0.3)
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	81 (27.0)	11 (3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	71 (23.7)	5 (1.7)
血中ビリルビン増加	52 (17.3)	0
体重減少	50 (16.7)	3 (1.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	47 (15.7)	15 (5.0)
抱合ビリルビン増加	37 (12.3)	4 (1.3)
白血球数減少	36 (12.0)	2 (0.7)
体重増加	33 (11.0)	4 (1.3)
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	34 (11.3)	0
腎および尿路障害		
蛋白尿	52 (17.3)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽	36 (12.0)	0

Source：5.3.3.2-2-102 試験-Table 14.3.2.2.1

A patient with multiple AEs under a preferred term is counted only once for the preferred term.

The system organ class (SOC) and preferred term (PT) are listed by system organ class alphabetically first and then by decreasing order of preferred term frequency in the column of "Total" within each SOC; listed by preferred term alphabetically if the frequencies of preferred terms are the same.

Final data cutoff: 31MAY2020. Data extraction: [redacted]20[redacted]

治験薬投与中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 31/300 例（10.3%）に認められ，死因は病勢進行 19 例，有害事象 11 例，及び不明 1 例であった。

重篤な有害事象は 85 例（28.3%）に認められ，認められた重篤な有害事象は，肺炎（11 例，3.7%），上部消化管出血（6 例，2.0%），死亡（5 例，1.7%），腸閉塞（4 例，1.3%），呼吸困難，高尿酸血症，発熱（各 3 例，1.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，嚥下障害，高カルシウム血症，高血糖，間質性肺疾患，免疫性心筋炎，中枢神経系転移，肺臓炎，肺塞栓症，呼吸不全，嘔吐（各 2 例，0.7%），貧血，心房細動，心肺不全，白内障，網膜剥離，腹痛，腹水，下痢，胃出血，大腸閉塞，下部消化管出血，悪心，疲労，全身健康状態悪化，多臓器機能不全症候群，非心臓性胸痛，急性胆嚢炎，免疫性肝炎，造影剤アレルギー，腹部感染，エプスタイン・バーウイルス感染，帯状疱疹，肝膿瘍，細菌性下気道感染，骨髄炎，気道感染，副鼻腔炎，上気道感染，尿路感染，吻合部瘻孔，吻合部漏出，吻合部狭窄，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中マグネシウム減少，低カルシウム血症，低血糖，関節炎，四肢痛，脳浮腫，大脳動脈塞栓症，脳出血，浮動性めまい，頭蓋内出血，頭痛，ラクナ梗塞，麻痺，失神，喀血，器質化肺炎，薬疹，深部静脈血栓症，低血圧（各 1 例，0.3%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 33 例（11.0%）に認められ，認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，肺炎（4 例，1.3%），死亡（3 例，1.0%），免疫性心筋炎，倦怠感，中枢神経系転移，呼吸不全，上部消化管出血（各 2 例，0.7%），リンパ節症，心肺不全，嚥下障害，腸閉塞，大腸閉塞，下部消化管出血，嘔吐，多臓器機能不全症候群，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，脳浮腫，大脳動脈塞栓症，脳出血，頭痛，麻痺，呼吸困難，間質性肺疾患，肺塞栓症，薬疹，深部静脈血栓症（各 1 例，0.3%）であった。

（4）臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図

臨床検査値及びバイタルサインに，臨床的に意味のある変化は認められなかった。心電図に臨床的に重要な異常は，サイクル 1 Day 1 及びサイクル 3 Day 1 に各 1 例（0.3%）認められた。

PK の結果

中国人の被験者にチスレリズマブ 200 mg を初回投与したとき，及び Q3W で反復投与したときの薬物動態の特性が明らかになった。体重はクリアランスに対する共変量ではなく，このことはチスレリズマブの固定用量レジメンを支持するものであった。チスレリズマブの血清中濃度はサイクル 5 までに定常状態に達した。チスレリズマブの曝露量から累積係数は 1.87～2.13 であり，定常状態の半減期 16.9 日から予想されるものと概ね一致した。単回投与時の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}inf}$，$AUC_{0\text{-}28d}$ 及び C_{max}）の結果から，[redacted]-FMP によるチスレリズマブと [redacted]-FMP によるチスレリズマブは薬物動態的に同様であると考えられた。

免疫原性の結果

ADA は 15.4%の被験者（評価可能な被験者 279 例中 43 例）に認められ，中和抗体陽性率は 0.7%（2/279 例）であった。

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

該当なし

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 302 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-302 試験，5.3.5.1-1-302 試験 substudy

本試験は国際共同第 III 相試験であり，日本では本試験（以下，core study とする）を開始するにあたり，日本人患者での安全性，忍容性，PK，及び予備的有効性を検討する substudy を実施した。Core study を 4.1.1.1 項に，substudy 特有の計画及び結果を 4.1.1.2 項に記載する。

4.1.1.1 Core study

試験の標題

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

治験実施医療機関

計 132 医療機関（ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，日本，韓国，中国，スペイン，台湾，イギリス，米国）

試験期間

2018 年 1 月 26 日（最初の被験者のランダム化日）～実施中
本書では，OS 最終解析（データカットオフ日：2020 年 12 月 1 日）の結果を示す。

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

Intent-to-Treat（ITT）集団を対象に，進行切除不能又は転移性の食道扁平上皮癌（ESCC）患者に二次治療としてチスレリズマブを投与したときの OS を，治験責任医師が選択した化学療法（ICC）と比較する。

主要副次目的

PD-L1 陽性集団［PD-L1 スコア（治験総括報告書では vCPS と表記）が 10%以上の PD-L1 発現状態と定義］を対象に，進行切除不能又は転移性の ESCC 患者に二次治療としてチスレリズマブを投与したときの OS を ICC と比較する。

副次目的

進行切除不能又は転移性の ESCC 患者に二次治療としてチスレリズマブを投与したときの以下の項目を ICC と比較する。

- RECIST v1.1 に従った治験責任医師による評価に基づく ORR，PFS，及び DOR
- The European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）quality of life questionnaire-Core 30（QLQ-C30），quality of life questionnaire-oesophageal cancer module（QLQ-OES18），及び European quality of life 5-dimensions, 5-level questionnaire（EQ-5D-5L）の 3 つの患者報告アウトカムに基づく健康関連生活の質（HRQOL）
- 安全性及び忍容性

探索目的

進行切除不能又は転移性の ESCC 患者に二次治療としてチスレリズマブ又は ICC を投与したときの以下を検討する。

- RECIST v1.1 に従った治験責任医師による評価に基づく DCR をチスレリズマブと ICC で比較する。
- チスレリズマブの PK を明らかにする。
- チスレリズマブの免疫原性を検討する。
- PD-L1 発現，遺伝子発現プロファイル，腫瘍遺伝子変異量，マイクロサテライト不安定性，腫瘍浸潤免疫細胞を含む（ただし，これらに限定しない）潜在的な予測バイオマーカー及び耐性の機序を探索する。

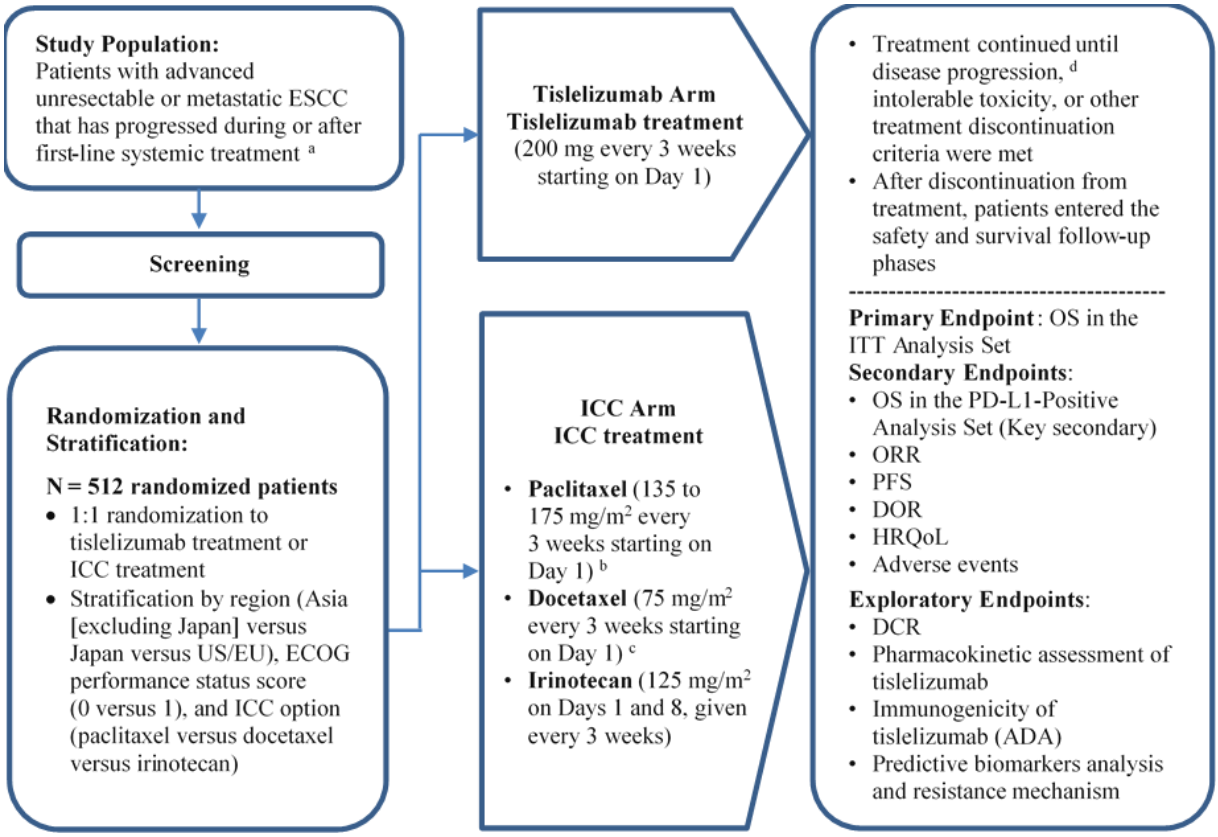
試験方法

本試験は，一次治療中又は治療後に増悪した進行切除不能又は転移性 ESCC 患者を対象に二次治療として programmed cell death-1（PD-1）モノクローナル抗体であるチスレリズマブを投与した場合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。

文書による同意を取得し，すべてのスクリーニング評価を完了して試験参加への適格性が確認された約 500 例を，チスレリズマブ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／欧米），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）の 3 つを層別因子として調整した。

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（用法及び用量の詳細は用量及び投与方法に記載する）。チスレリズマブ又は ICC の投与は病勢進行，許容できない毒性，又は治験実施計画書に規定する中止基準に該当するまで継続することとした。

Figure 4-1　　試験デザイン概要（302 試験 core study）



Source：5.3.5.1-1-302 試験-Figure 1

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）以内に病勢進行が認められた患者は，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用量及び投与方法項参照

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後も投与を継続することを可能とした。

目標被験者数

500 例

対象疾患及び主要な組入れ基準

組織学的に ESCC と診断され，一次治療中又は治療後に病勢進行が認められた進行切除不能又は転移性の成人患者（同意取得時に 18 歳以上かつ国や地域の規制で成人と認められる年齢）を

対象とした。化学療法又は化学放射線療法による術前あるいは術後補助療法を実施中又は終了後6 ヵ月（180 日）以内に病勢進行が認められた患者は，他のすべての基準を満たす場合，組入れ可能とした。また，ランダム化前 28 日以内に RECIST v1.1 に基づく評価可能病変を 1 つ以上有し，ECOG PS スコアが 1 以下であり，治験実施計画書に規定する選択基準を満たし，除外基準に該当しない臓器機能を有する者を組入れ可能とした。

活動性の脳転移又は軟髄膜転移を有する患者，食道病変に隣接する臓器への腫瘍浸潤による瘻孔リスクが高い患者，活動性の自己免疫疾患を有する患者，再発リスクの高い自己免疫疾患の既往歴を有する患者，ランダム化前 14 日以内に副腎皮質ステロイド（プレドニゾン相当量 10 mg/day 超）又はその他の免疫抑制薬の全身投与が必要な患者，あるいは PD-1 又は PD-L1 を標的とした前治療を受けた患者は除外した。

治験薬

被験薬

チスレリズマブ：静脈注射用製剤 1 バイアル中分量 100 mg，等張液容量 10 mL

対照薬（ICC）

パクリタキセル：注射剤（各地域の規制要件を適用）

ドセタキセル：注射剤（各地域の規制要件を適用）

イリノテカン：注射剤（各地域の規制要件を適用）

用量及び投与方法

被験薬（チスレリズマブ）

1 回 200 mg を Q3W で点滴静脈内投与

対照薬（ICC）

- パクリタキセル

  1 回 135～175 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与

  各地域特有の標準治療のガイドラインに従って，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

投与（観察）期間

- スクリーニング期：28 日以内
- 投与期：固定せず
- 安全性追跡調査：治験薬の最終投与 30 日（±7 日）後又は新たな抗腫瘍療法開始のいずれか早い時点まで。ただし，免疫関連有害事象は，新たな抗腫瘍療法開始の有無によらず，治験薬の最終投与 90 日後まで追跡する。
- 生存追跡調査：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

評価項目

（1）有効性

- 主要評価項目
  ITT 集団（定義は解析対象集団項に記載）での OS。OS はランダム化日から死亡日（死因は問わない）までの期間と定義する。
- 主要な副次評価項目
  PD-L1 陽性集団（定義は解析対象集団項に記載）での OS

（2）安全性

有害事象，臨床検査（血液，尿），バイタルサイン，体重，ECOG PS，心電図，眼科検査

（3）PK

チスレリズマブの血清中濃度（トラフ濃度を含むが，これに限定しない）

（4）免疫原性

抗薬物抗体（ADA）発現割合

統計手法

（1）解析対象集団

- ITT 集団：ランダム化された全被験者
- PD-L1 陽性集団：ランダム化された被験者のうち，Ventana PD-L1 (SP263) CDx Assay で腫瘍の PD-L1 スコアが 10%以上であった全被験者
- SAF：治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者
- PK 解析対象集団：治験実施計画書の規定に従って少なくとも 1 回チスレリズマブを投与され，投与後 PK データが利用可能な全被験者
- ADA 解析対象集団：チスレリズマブを少なくとも 1 回投与され，ベースライン及び投与後少なくとも 1 回 ADA の結果が得られた全被験者

（2）有効性

OS の最終解析は，ITT 集団で約 400 件の OS イベントが認め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。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。

- 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。
  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。
  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 回帰モデルによりハザード比（HR）を推定し，両側 95%CI とともに提示した。
- 主要な副次評価項目（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と同様に解析した。

（3）安全性

有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価された。

有害事象の標準化に際し MedDRA 23.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。

安全性の解析は SAF を解析対象集団とし，群は実際に投与された治験薬に従った。有害事象の集計には，治験薬投与開始から最終投与 90 日後までのチスレリズマブ群の免疫関連有害事象及び最終投与 30 日後までの両群のその他の有害事象を含め，発現被験者数及び発現割合を算出した。臨床検査及びその他の検査項目のカテゴリカル変数は該当被験者数とその割合を，連続変数は記述統計量を算出した。

（4）PK

チスレリズマブの血清中濃度は PK を測定したサイクル（1 サイクルは 21 日）ごとに要約して表に示した。記述統計には適宜，平均値，中央値，範囲，標準偏差，変動係数（CV），幾何平均値，及び幾何 CV を含めた。

（5）免疫原性

ADA が検出された被験者数及び割合を記述統計で要約した。評価可能な被験者での ADA 陽性及び NAb 陽性の被験者の割合を報告する。

試験成績

本試験では，進行切除不能又は転移性の ESCC 患者 512 例がチスレリズマブ群（256 例）又は ICC 群（256 例）に割り付けられ，ITT 集団となった。512 例のうち，404 例（78.9%）がアジア，108 例（21.1%）が欧州又は北米から組み入れられた。ITT 集団のうち 142 例（チスレリズマブ群 80 例，ICC 群 62 例）が PD-L1 陽性集団となった。また，治験薬を 1 回以上投与されたチスレリズマブ群 255 例，ICC 群 240 例が SAF となった。

データカットオフ時点で，治験薬投与を中止していた被験者は各群 239 例（93.4%）であり，最も多かった中止理由はいずれの群でも画像検査に基づく病勢進行であった（チスレリズマブ群 69.1%，ICC 群 52.0%）。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は，チスレリズマブ群（12.1%）に比べて ICC 群（17.2%）で高かった。

ITT 集団で，ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は群間で概ね均衡していた。

有効性の結果

- 主要評価項目である ITT 集団での OS の，ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.70（0.57，0.85）であり（片側 p=0.0001），ICC 群と比べてチスレリズマブ群で死亡リスクが 30%と有意に低下した。OS の中央値（95%CI）はチスレリズマブ群で 8.6 ヵ月（7.5 ヵ月～10.4 ヵ月），ICC 群で 6.3 ヵ月（5.3 ヵ月～7.0 ヵ月）であり，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で 2.3 ヵ月延長した。
- 主要な副次評価項目である PD-L1 陽性集団での OS の，ICC 群に対するチスレリズマブ群の stratified HR（95%CI）は 0.49（0.33，0.74）であり（片側 p=0.0003），ICC 群と比べてチスレリズマブ群で死亡リスクが 51%と有意に低下した。OS の中央値（95%CI）はチスレリズマブ群で 10.0 ヵ月（8.5 ヵ月，15.1 ヵ月），ICC 群で 5.1 ヵ月（3.8 ヵ月，8.2 ヵ月）であり，ICC 群と比べてチスレリズマブ群で 4.9 ヵ月延長した。

安全性の結果

（1）曝露状況

曝露期間の中央値はチスレリズマブ群の方が長く（チスレリズマブ群 84.0 日，ICC 群 45.5 日，以下同順），6 ヵ月以上治験薬を投与した被験者の割合はチスレリズマブ群の方が高く（25.5%，8.7%），相対用量強度の中央値はチスレリズマブ群の方が高かった（100%，89.4%）。

（2）有害事象

有害事象はチスレリズマブ群で 244/255 例（95.7%），ICC 群で 236/240 例（98.3%）に認められ，治験薬との関連がある有害事象はそれぞれの群で 187/255 例（73.3%），225/240 例（93.8%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 4-1 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象（302 試験，SAF）

SOC PT （MedDRA ver.23.0）	Tislelizumab N = 255 All Grades n (%)	 Grade 3−5 n (%)	ICC N = 240 All Grades n (%)	 Grade 3−5 n (%)
全有害事象	244 (95.7)	118 (46.3)	236 (98.3)	163 (67.9)
胃腸障害				
便秘	39 (15.3)	0	45 (18.8)	1 (0.4)
悪心	36 (14.1)	1 (0.4)	72 (30.0)	8 (3.3)
下痢	32 (12.5)	3 (1.2)	77 (32.1)	15 (6.3)
嚥下障害	28 (11.0)	16 (6.3)	20 (8.3)	7 (2.9)
嘔吐	27 (10.6)	2 (0.8)	48 (20.0)	9 (3.8)
臨床検査				
体重減少	59 (23.1)	3 (1.2)	45 (18.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (14.5)	3 (1.2)	11 (4.6)	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33 (12.9)	2 (0.8)	18 (7.5)	4 (1.7)
白血球数減少	9 (3.5)	1 (0.4)	98 (40.8)	48 (20.0)
好中球数減少	6 (2.4)	0	94 (39.2)	63 (26.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	41 (16.1)	1 (0.4)	34 (14.2)	0
疲労	33 (12.9)	2 (0.8)	42 (17.5)	6 (2.5)
無力症	26 (10.2)	2 (0.8)	35 (14.6)	5 (2.1)
倦怠感	16 (6.3)	2 (0.8)	36 (15.0)	4 (1.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	40 (15.7)	2 (0.8)	84 (35.0)	10 (4.2)
低アルブミン血症	34 (13.3)	2 (0.8)	30 (12.5)	2 (0.8)
低ナトリウム血症	32 (12.5)	14 (5.5)	33 (13.8)	10 (4.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	43 (16.9)	0	28 (11.7)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害				
貧血	78 (30.6)	15 (5.9)	107 (44.6)	26 (10.8)
白血球減少症	8 (3.1)	0	30 (12.5)	17 (7.1)
好中球減少症	2 (0.8)	1 (0.4)	31 (12.9)	16 (6.7)
感染症および寄生虫症				
肺炎	36 (14.1)	12 (4.7)	27 (11.3)	17 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	26 (10.2)	0	18 (7.5)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	0	0	42 (17.5)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	29 (11.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 Addendum-Table 14.3.1.2.2.2

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡はチスレリズマブ群で 31/255 例（12.2%），ICC 群で 20/240 例（8.3%）に認められた。死因は，チスレリズマブ群で病勢進行 18 例（7.1%），有害事象 12 例（4.7%），その他（後治療としての新たな抗腫瘍療法開始後の死亡のため，有害事象として報告されなかった）1 例（0.4%），ICC 群で病勢進行 9 例（3.8%），有害事象 11 例（4.6%）であった。

重篤な有害事象はチスレリズマブ群で 106/255 例（41.6%），ICC 群で 105/240 例（43.8%）に認められ，認められた重篤な有害事象は，チスレリズマブ群で肺炎 18 例（7.1%），嚥下障害 12 例（4.7%），食道閉塞症及び肺臓炎 各 5 例（2.0%），上部消化管出血及び低ナトリウム血症 各 4 例（1.6%），食道狭窄，呼吸困難，免疫性肺臓炎，胸水，誤嚥性肺炎，全身健康状態悪化，及び多臓器機能不全症候群 各 3 例（1.2%），食道瘻，食道縦隔瘻，嘔吐，肺塞栓症，肺出血，敗血症，死亡，疲労，発熱，高カルシウム血症，1 型糖尿病，腫瘍疼痛，及び免疫性筋炎 各 2 例（0.8%），腹部膨満，腹痛，痔瘻，大腸炎，胃出血，胃腸出血，嚥下痛，食道炎，直腸閉塞，逆流性胃炎，後天性気管食道瘻，急性呼吸不全，気管支拡張症，咳嗽，喀血，肺障害，食道気管支瘻，肺動脈性肺高血圧症，呼吸不全，気管狭窄，頚部膿瘍，胆道感染，気管支炎，細菌性肺炎，敗血症性ショック，精巣膿瘍，上気道感染，末梢性浮腫，突然死，食欲減退，電解質失調，高ナトリウム血症，低カルシウム血症，低クロール血症，低リン酸血症，心転移，肝転移，腫瘍性圧迫，腫瘍瘻，腫瘍出血，背部痛，骨痛，筋力低下，筋骨格系胸痛，自己免疫性心筋炎，心肺停止，免疫性心筋炎，心嚢液貯留，上室性頻脈，胆管閉塞，免疫性肝炎，胆汁うっ滞性黄疸，胸椎骨折，気管出血，気管切開後の機能障害，意識変容状態，運動失調，意識レベルの低下，低血圧，上大静脈症候群，貧血，甲状腺機能低下症，及び血小板数減少 各 1 例（0.4%）であり，ICC 群で肺炎 17 例（7.1%），好中球数減少 10 例（4.2%），下痢，発熱性好中球減少症，及び白血球数減少 各 8 例（3.3%），食欲減退 6 例（2.5%），嚥下障害，上部消化管出血，胸水，全身健康状態悪化，死亡，後天性気管食道瘻，敗血症性ショック，悪心，及び白血球減少症 各 4 例（1.7%），嘔吐及び貧血 各 3 例（1.3%），胃腸障害，肺臓炎，喀血，創傷感染，発熱，倦怠感，腫瘍出血，及び好中球減少症 各 2 例（0.8%），食道閉塞症，食道瘻，腹痛，大腸炎，胃腸出血，便秘，胃瘻，腸管虚血，腸閉塞，メレナ，食道出血，口内炎，呼吸困難，誤嚥性肺炎，肺塞栓症，食道気管支瘻，呼吸不全，気胸，気管瘻，敗血症，COVID-19，医療機器関連感染，感染，腹膜炎，気道感染，尿路感染，血管デバイス感染，多臓器機能不全症候群，突然死，無力症，低カリウム血症，腫瘍疼痛，癌疼痛，背部痛，病的骨折，急性左室不全，心停止，心筋梗塞，胆管閉塞，意識レベルの低下，脳浮腫，脳梗塞，脊髄圧迫，失神，無顆粒球症，骨髄機能不全，鉄欠乏性貧血，血小板減少症，リンパ球数減少，アナフィラキシーショック，及び譫妄 各 1 例（0.4%）であった。このうち，チスレリズマブ群の肺炎 7 例，肺臓炎 5 例，免疫性肺臓炎 3 例，低ナトリウム血症，1 型糖尿病，及び免疫性筋炎 各 2 例，咳嗽，喀血，胸水，肺動脈性肺高血圧症，胆道感染，腹部膨満，大腸炎，食道閉塞症，上部消化管出血，嘔吐，自己免疫性心筋炎，免疫性心筋炎，心嚢液貯留，上室性頻脈，電解質失調，意識変容状態，運動失調，貧血，甲状腺機能低下症，多臓器機

能不全症候群，免疫性肝炎，血小板数減少，及び低血圧 各 1 例，ICC 群の好中球数減少 10 例，下痢，発熱性好中球減少症，及び白血球数減少 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，肺臓炎，気管瘻，腹膜炎，血管デバイス感染，大腸炎，上部消化管出血，腹痛，便秘，胃瘻，腸閉塞，口内炎，急性左室不全，低カリウム血症，失神，貧血，無顆粒球症，骨髄機能不全，血小板減少症，多臓器機能不全症候群，死亡，全身健康状態悪化，及びリンパ球数減少 各 1 例は，治験薬との関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はチスレリズマブ群で 49/255 例（19.2%），ICC 群で 64/240 例（26.7%）に認められ，認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はチスレリズマブ群で肺炎 5 例（2.0%），免疫性肺臓炎，肺臓炎，及び上部消化管出血各 3 例（1.2%），嚥下障害，食道瘻，食道閉塞症，死亡，全身健康状態悪化，及び免疫性筋炎 各 2 例（0.8%），後天性気管食道瘻，呼吸困難，喀血，肺障害，肺動脈性肺高血圧症，肺塞栓症，肺出血，下痢，胃腸出血，食道狭窄，食道縦隔瘻，無力症，倦怠感，突然死，気管支炎，敗血症，関節痛，背部痛，自己免疫性心筋炎，心肺停止，食欲減退，1 型糖尿病，腫瘍性圧迫，腫瘍瘻，胆管閉塞，及び血小板数減少 各 1 例（0.4%），ICC 群で下痢 5 例（2.1%），肺炎，無力症，及び発熱性好中球減少症 各 4 例（1.7%），上部消化管出血，全身健康状態悪化，後天性気管食道瘻，倦怠感，食欲減退，胸水，敗血症性ショック各 3 例（1.3%），肺臓炎，死亡，腫瘍出血，及び貧血 各 2 例（0.8%），喀血，誤嚥性肺炎，気胸，食道閉塞症，食道狭窄，下腹部痛，胃腸障害，食道出血，突然死，疲労，心内膜炎，筋痙縮，急性左室不全，心房粗動，房室ブロック，心停止，心筋梗塞，動悸，低アルブミン血症，低マグネシウム血症，腫瘍疼痛，好中球数減少，体重減少，白血球数減少，リンパ節症，脳梗塞，感覚鈍麻，末梢性感覚ニューロパチー，及び薬疹 各 1 例（0.4%）であった。このうち，チスレリズマブ群の免疫性肺臓炎及び肺臓炎 各 3 例，肺炎及び免疫性筋炎 各 2 例，喀血，肺動脈性肺高血圧症，下痢，食道閉塞症，上部消化管出血，自己免疫性心筋炎，倦怠感，血小板数減少，及び 1 型糖尿病 各 1 例，ICC 群の下痢 5 例，発熱性好中球減少症 4 例，敗血症性ショック及び倦怠感 各 3 例，肺臓炎，上部消化管出血，無力症，食欲減退，及び貧血 各 2 例，胃腸障害，肺炎，急性左室不全，心房粗動，房室ブロック，動悸，好中球数減少，体重減少，白血球数減少，低マグネシウム血症，感覚鈍麻，末梢性感覚ニューロパチー，及び薬疹 各 1 例は，治験薬との関連ありと判断された。

（3）臨床検査及びその他の検査

ほとんどの血液学的検査項目で Grade が 2 段階以上悪化した被験者の割合は，チスレリズマブ群と比べて ICC 群で高かった。血液生化学的検査で Grade が 2 段階以上悪化した被験者の割合は群間で同程度であった。ALT 及び AST が基準値上限（ULN）の 1～3 倍に上昇した被験者の割合は，チスレリズマブ群の方が高かった。しかしながら，ALT 及び AST が ULN の 3 倍超に上昇した被験者の割合はいずれの群でも低く，群間で同程度であった。ベースラインからのバイタルサ

インの臨床的に意味のある経時的変化はいずれの群でも認められなかった。また，心電図の結果に臨床的に意味のある群間の差は認められなかった。

PK の結果

PK データは 20■ 年 ■ 月 ■ 日をデータカットオフ日とした。チスレリズマブ投与後の PK データが得られた 254 例が PK 解析対象集団となったが，検体採取情報が不十分であった検体を除いた計 253 例（アジア 200 例，欧州及び北米 53 例）の PK 結果を要約した。チスレリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与したときの最高血清中薬物濃度の幾何平均値（幾何平均 CV%）は，サイクル 1 投与後で 64.6 µg/mL（21.5%），サイクル 5 投与後で 107.0 µg/mL（21.5%）であった。アジアと欧州及び北米の地域別部分集団の結果は全体集団の結果と一致していた。

免疫原性の結果

チスレリズマブ投与後の免疫原性データが得られた 221 例が ADA 解析対象集団となった。

ADA の発現割合は 14.5%（32/221 例）であり，このうち 9.0%（20/221 例）に持続的 ADA が認められた。NAb 陽性の被験者は 1 例（0.5%）であった。

4.1.1.2 Substudy

試験の標題

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

治験実施医療機関

計 4 医療機関（日本）

試験期間

2018 年 5 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（最後の被験者の最後の検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 日本人の進行切除不能又は転移性 ESCC 患者でのチスレリズマブによる二次治療の安全性及び忍容性を評価する。
- Core study での日本人のチスレリズマブの用量を確認する。

- 日本人患者でのチスレリズマブの PK を検討する。

副次目的

- チスレリズマブの予備的抗腫瘍効果を評価する。
- チスレリズマブに対する免疫原性を評価する。

探索目的

- チスレリズマブの曝露量と反応（有効性及び安全性の評価項目）の相関を探索する。

試験方法

本 substudy は，日本人の治療歴のある進行切除不能又は転移性 ESCC 患者を対象とした非ランダム化，非盲検，多施設共同第 I 相試験である。

28 日以内にスクリーニング評価を完了して試験参加への適格性が確認された 6～10 例に非盲検下でチスレリズマブ 200 mg を Q3W で投与し，DLT，PK プロファイル，及び安全性を評価した。DLT は，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 日間に規定した安全性評価を完了した全被験者を対象に評価することとした。

最初の 6 例は投与開始後の最初の 1 週間は入院することとした。6 番目の被験者の投与開始後 6 週以内に独立データモニタリング委員会（IDMC）が core study でのチスレリズマブの用量を確認するための会議を開催することとした。200 mg Q3W 投与での DLT 発現割合が 33%未満（6 例中 2 例未満）の場合，当該用量でのさらなる安全性，忍容性，PK，及び予備的な薬力学的特徴の評価のため，被験者を約 10 例に拡大することを可能とした。200 mg Q3W 投与での DLT 発現割合が 33%以上（6 例中 2 例以上）の場合，被験者組入れを中断し，IDMC が当該用量は安全であるか又は低用量を検討すべきかを決定することとした。

治験薬は，投与によるベネフィットの消失，許容できない毒性，又は治験実施計画書に規定する中止基準に該当するまで継続することとした。

目標被験者数

6～20 例（複数用量を検討する場合，最大 20 例）

対象疾患及び主要な組入れ基準

組織学的に ESCC と診断され，一次治療中又は治療後に病勢進行が認められた進行切除不能又は転移性の 20 歳以上の日本人患者を対象とした。RECIST v1.1 に基づく評価可能病変を 1 つ以上有し，ECOG PS が 1 以下であり，治験実施計画書に規定する選択基準を満たし，除外基準に該当しない臓器機能を有する者を組入れ可能とした。

治験薬

チスレリズマブ：静脈注射用製剤 1 バイアル中分量 100 mg，等張液容量 10 mL

用量及び投与方法

開始コホート：チスレリズマブを 1 回 200 mg，Day 1 及び以降 Q3W で静脈注射

開始コホートの用量が忍容でないと考えられた場合，次のコホートでより低用量を検討することとした。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：28 日以内
- 投与期：固定せず
- 安全性追跡調査：治験薬の最終投与 30 日（±7 日）後又は新たな抗腫瘍療法開始のいずれか早い時点まで。ただし，免疫関連有害事象は，新たな抗腫瘍療法開始の有無によらず，治験薬の最終投与 90 日後まで追跡する。
- 生存追跡調査：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

評価項目

本試験の主要評価項目は，安全性及び忍容性，これに基づく core study での日本人の用量決定，並びに PK であった。

（1）有効性

有効性は本 substudy の副次評価項目として，RECIST v1.1 に従った治験責任医師判定による ORR，PFS，及び DOR，並びに OS を評価した。ORR，PFS，DOR，及び OS の定義は core study と同じであった。

（2）安全性

本試験の主要評価項目には，チスレリズマブの安全性及び忍容性を評価すること，並びにこれらの結果及び他の利用可能なデータ（PK や予備的有効性が含まれる可能性がある）に基づき，core study での用量を決定することが含まれた。

安全性及び忍容性は，有害事象，臨床検査，心電図，及び診察に基づいて評価した。

（3）PK

チスレリズマブの血清中濃度

（4）免疫原性

抗薬物抗体（ADA）発現割合

統計手法

（1）解析対象集団

- PK 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後の PK データが利用可能な全被験者
- SAF：治験薬を 1 回以上投与された全被験者

- ADA 解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び 1 回以上のベースライン後データが利用可能な全被験者

（2）有効性

SAF を解析対象集団として，記述統計により要約した。ORR は 95%CI とともに示し，DOR，PFS，及び OS は Kaplan-Meier 法により推定した。

（3）安全性

有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価された。

有害事象の標準化に際し MedDRA 24.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。

SAF を解析対象集団として，有害事象の集計には，治験薬投与開始から最終投与 30 日後又は新たな抗腫瘍療法開始のいずれか早い日までの事象を含めた。ただし，免疫関連有害事象は新たな抗腫瘍療法開始の有無によらず最終投与 90 日後まで集計に含めた。発現被験者数及び発現割合を算出した。臨床検査及びその他の検査項目は記述統計により要約した。

（4）PK

チスレリズマブの血清中平均濃度及び PK パラメータを測定日又はサイクル（1 サイクルは 21 日）ごとに要約した。記述統計には適宜，平均値，中央値，範囲，標準偏差を含めた。

（5）免疫原性

ADA が検出された被験者数及び割合を記述統計で要約した。評価可能な被験者での ADA 陽性及び NAb 陽性の被験者の割合を報告する。

試験成績

本 substudy には，10 例の被験者が組み入れられ，全被験者が治験薬を 1 回以上投与され，SAF に含まれた。全被験者が治験薬投与を中止し，治験薬の投与中止理由は，病勢進行 8 例，有害事象 1 例，同意撤回 1 例であった。追跡期間の中央値（範囲）は 9.25（2.0～39.5）ヵ月であった。全被験者 10 例のうち 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，BeiGene 社は試験目的を達成したことから本 substudy を終了した。

10 例中 8 例は男性，年齢の中央値（範囲）は 60.5（29～70）歳であり，8 例は 65 歳未満であった。

有効性の結果

- 10 例中 3 例に PR が認められ，ORR（95%CI）は 30.0%（6.7%，65.2%）であった。
- DOR の中央値（95%CI）は 25.8 ヵ月（2.8 ヵ月，推定不能）であった。
- PFS の中央値（95%CI）は 2.6 ヵ月（0.8 ヵ月，4.3 ヵ月），6 ヵ月及び 12 ヵ月推定無増悪生存率（95%CI）はいずれも 20.0%（3.1%，47.5%）であった。OS の中央値（95%CI）は 9.2 ヵ月（2.0 ヵ月，24.0 ヵ月），12 ヵ月推定生存率（95%CI）は 30.0%（7.1%，57.8%）であった。

安全性の結果

（1）曝露状況

SAF の全被験者 10 例がチスレリズマブ 200 mg を Q3W で投与され，曝露期間の中央値（範囲）は 4.0（1～50）サイクルであった。

（2）DLT

SAF の全被験者 10 例がサイクル 1 にチスレリズマブ 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 200 mg Q3W を推奨した。

（3）有害事象

有害事象は 9/10 例（90.0%）に認められ，治験薬との関連がある有害事象は 8/10 例（80.0%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

Table 4-2　　2 例以上に認められた有害事象（302 試験 substudy，SAF）

SOC	N = 10	
PT	All Grades	Grade 3-5
（MedDRA ver.24.0）	n (%)	n (%)
全有害事象	9 (90.0)	5 (50.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	5 (50.0)	0
疲労	4 (40.0)	1 (10.0)
胃腸障害		
便秘	3 (30.0)	0
悪心	3 (30.0)	0
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (20.0)	1 (10.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
肺臓炎	2 (20.0)	0
皮膚および皮下組織障害		
斑状丘疹状皮疹	3 (30.0)	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	2 (20.0)	0
代謝および栄養障害		
脱水	3 (30.0)	2 (20.0)
精神障害		
不眠症	2 (20.0)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	2 (20.0)	2 (20.0)

Source: 5.3.5.1-1-302 試験 substudy-Table 14.3.1.2.2.2

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 6/10 例（60.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は，脱水 3 例（30.0%），疲労，倦怠感，嚥下障害，胆管炎，縦隔炎，腫瘍熱，及び肺臓炎 各 1 例（10.0%）であった。このうち，肺臓炎 1 例は，治験薬との関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/10 例（10.0%）に認められ，認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，肺臓炎 1 例（10.0%）であった。肺臓炎 1 例は，治験薬との関連ありと判断された。

PK

全被験者 10 例が PK 解析対象集団に含まれた。チスレリズマブ 200 mg を Q3W で投与したとき，C_{max} 及び Ctrough はサイクル 5 までに定常状態に達した。サイクル 1 及び 5 の AUC_{0-21d} 平均値はそれぞれ 689.2 及び 1786 μg·day/mL であり，他の試験（001 試験及び 102 試験）で得られた値と同程度であった。AUC_{0-21d}，C_{max} 及び C_{trough} の PK 曝露量の累積係数は約 2 であった。

免疫原性の結果

ADA 発現割合は 30.0%（3/10 例）であり，いずれの被験者でも NAb 陽性は認められなかった。

4.1.2 306 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-306 試験

試験の標題

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

治験実施医療機関

計 162 医療機関（オーストラリア，ベルギー，中国，チェコ共和国，フランス，ドイツ，イタリア，日本，韓国，ポーランド，ルーマニア，ロシア，スペイン，台湾，イギリス，米国）

試験期間

2018 年 12 月 11 日（最初の被験者のランダム化日）～実施中

本書では，主要評価項目である OS の中間解析時（データカットオフ日：2022 年 2 月 28 日）の結果を示す。

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

切除不能な局所進行再発又は転移性 ESCC 患者を対象に，一次治療としてのチスレリズマブと化学療法の併用投与による OS をプラセボと化学療法の併用投与と比較し，評価する。

副次目的

- 切除不能な局所進行再発又は転移性 ESCC 患者を対象に，RECIST v1.1 に従った治験責任医師による評価に基づく PFS，ORR，及び DOR を指標として，一次治療としてのチスレリズマブと化学療法の併用投与による有効性をプラセボと化学療法の併用投与と比較し，評価する。
- 切除不能な局所進行再発又は転移性 ESCC 患者のうち，PD-L1 スコアが 10%以上の部分集団を対象に，OS を指標として，一次治療としてのチスレリズマブと化学療法の併用投与の有効性をプラセボと化学療法の併用投与と比較し，評価する。PD-L1 の発現状況は，VENTANA PDL1（SP263）アッセイを用いて視覚的に推定した tumor area positive score［強度を問わず膜染色で PD-L1 染色された腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞で覆われた腫瘍領域（腫瘍及びすべての線維形成間質）の割合と定義される］の評価に基づく PD-L1 スコアで判定した。
- チスレリズマブと化学療法の併用投与とプラセボと化学療法の併用投与の患者報告アウトカム（PRO）に基づく HRQOL を比較し，評価する。
- チスレリズマブ+化学療法群とプラセボ+化学療法群の安全性を比較する。

探索目的

- チスレリズマブ+化学療法投与での，RECIST v1.1 に従った治験責任医師による評価に基づく DCR を明らかにする。
- RECIST v1.1 に従った独立画像判定委員会（BIRC）による評価に基づく PFS，ORR，DOR，及び DCR を評価する。
- 治験治療中止後の次の治療開始後の PFS（PFS2）を評価する。
- チスレリズマブと化学療法の併用投与での，バイオマーカーと被験者の予後，奏効，又は耐性との潜在的な関連性を評価する。
- 化学療法と併用したときのチスレリズマブの PK を評価する。
- 化学療法と併用したときのチスレリズマブに対する免疫原性を評価する。

試験方法

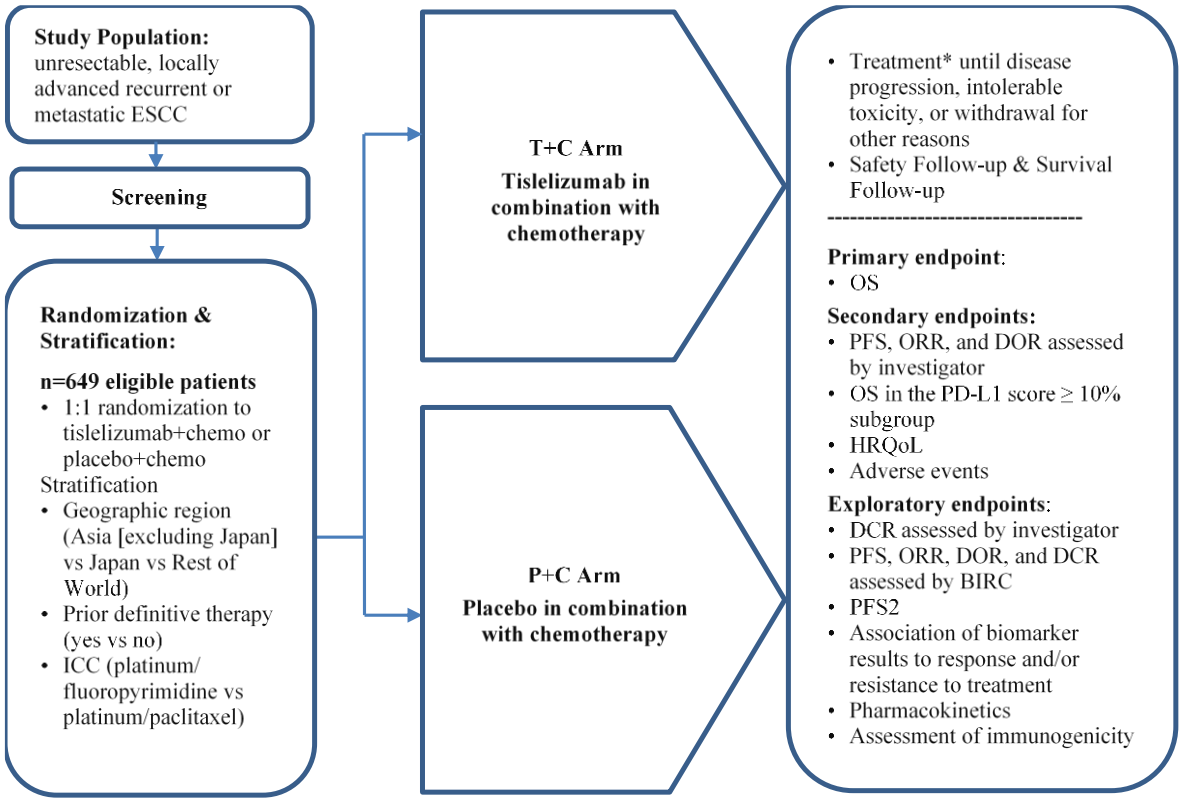
本試験は，局所進行又は転移性 ESCC 患者の一次治療として，チスレリズマブを標準化学療法と併用したときの有効性及び安全性をプラセボと化学療法の併用と比較する，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，国際共同第 III 相試験である。

スクリーニングで適格であった被験者を地理的地域（日本以外のアジア／日本／その他の地域），根治的治療歴（有／無），及び治験責任医師が選択した化学療法（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）を層別因子として，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，二重盲検下で被験者は割付けに従ってチスレリズマブ+ICC 又はプラセボ+ICC を，1 サイクルを 21 日として投与された（用法及び用量の詳細は用量・投与方法項に記載する）。治験治療は，病勢進行，許容できない毒性，又は治験実施計画書に規定した他の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及び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。

本試験では定期的な安全性及び中間有効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，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。また，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，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。

Figure 4-2　　試験デザイン（306 試験）



Source：5.3.5.1-2-306 試験-Figure 1

* When a patient reached a 24-month treatment, the patient might continue study therapy beyond 24-month treatment based on the investigator's evaluation and BeiGene's approval.

目標被験者数

622 例

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験では，組織学的に ESCC と確定診断され，根治的手術又は放射線療法が適応されない転移性又は局所進行性の患者を対象とした。手術（術前又は術後補助療法を伴うかを問わず）又は根治的放射線療法（化学療法を伴うかを問わず）といった根治的治療を過去に受けた患者は，組入れ可能とした。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たことがある場合は，組入れまでに 6 ヵ月以上の無治療期間が必要であった。また，RECIST v1.1 に基づく測定可能又は評価可能病変を 1 つ以上有し，ECOG PS が 1 以下，治験実施計画書に規定する十分な臓器機能及び栄養状態である患者を組入れ可能とした。さらに，対象患者は，抗 PD-1 薬の標準的な使用上の注意［ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染有無，自己免疫疾患の既往歴，免疫療法歴等］を考慮した上で，ESCC に対する一次治療が適切と考えられる者とした。

治験治療

- 治験薬
  チスレリズマブ（1 バイアル中分量 100 mg），プラセボ
  静脈注射用製剤，等張液容量 10 mL
- 併用化学療法（ICC）
  白金製剤：シスプラチン又はオキサリプラチン
  非白金製剤：フルオロウラシル（5-FU），カペシタビン，又はパクリタキセル

用量及び投与方法

- 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，点滴静脈内投与
- 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
	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 回自己経口投与とした。

***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。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：28 日以内
- 投与期
  - 治験薬及び非白金製剤（5-FU，カペシタビン，又はパクリタキセル）：固定せず
  - 白金製剤（シスプラチン又はオキサリプラチン）：固定せず。ただし，実施医療機関又は治験責任医師の標準使用法に従って 6 サイクルまでとすることが可能。
- 安全性追跡調査：治験薬の最終投与 30 日後又は新たな抗腫瘍療法開始のいずれか早い時点まで。ただし，免疫関連有害事象は，新たな抗腫瘍療法開始の有無によらず，治験薬の最終投与 90 日後まで追跡する。パクリタキセルを投与された被験者は，最終投与 180 日後まで安全性及び妊娠の追跡調査を行う。
- 生存追跡調査：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

評価項目

（1）有効性

主要評価項目は，ITT 集団（定義は解析対象集団項に記載）での OS であった。OS はランダム化日から死亡日（死因は問わない）までの期間と定義した。

（2）安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，眼科検査，心電図，ECOG PS

（3）PK

チスレリズマブの血清中濃度

（4）免疫原性

抗薬物抗体（ADA）発現割合

統計手法

（1）解析対象集団

- ITT 集団：ランダム化された全被験者
- SAF：治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者
- PK 解析対象集団：治験実施計画書の規定に従って少なくとも 1 回チスレリズマブを投与され，投与後 PK データが利用可能な全被験者
- ADA 解析対象集団：ベースライン及び投与後少なくとも 1 回 ADA の結果が得られた全被験者

（2）有効性

主要評価項目である ITT 集団での OS は，片側有意水準 0.025 で検定した。

主解析は OS を群間で比較した。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 ≥ 1

対立仮説（Ha）：HR < 1

帰無仮説は，併合された地理的地域（アジア／その他の地域），根治的治療歴（有／無），及び ICC（白金製剤+フルオロピリミジン系薬剤／白金製剤+パクリタキセル）により stratified log-rank 検定を用いて検定した。HR 及びその両側 95% CI を同じ層別因子による stratified Cox 回帰モデルから推定した。

OS の最終解析の目標イベント数は 488 件であり，この 87%である約 423 件が認められた時点で中間解析を実施することとした。実際の中間解析は，OS イベントが 422 件認められた時点で実施し，実際の OS イベント数に基づく片側 p 値の閾値は 0.0144 であった。

（3）安全性

有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価された。

有害事象の標準化に際し MedDRA 24.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。

安全性の解析は SAF を解析対象集団とし，群は実際に投与された治験薬に従った。有害事象の集計には，治験薬投与開始から最終投与 30 日後又は新たな抗腫瘍療法開始のいずれか早い日までの有害事象を含め，発現被験者数及び発現割合を算出した。臨床検査及びその他の項目は記述統計又はシフトテーブルにより要約した。

（4）PK

チスレリズマブの血清中濃度を PK 用に採血されたサイクルごとに要約して表に示した。

（5）免疫原性

抗薬物抗体（ADA）及び NAb が発現した被験者数及び割合を，記述統計により要約した。

試験成績

スクリーニングで適格であった 649 例がチスレリズマブ+ICC 群（326 例）又はプラセボ+ICC 群（323 例）に割り付けられ，ITT 集団に含まれた。このうち，各群 2 例（0.6%）は治験薬を投与されなかった。残る 645 例（チスレリズマブ+ICC 群 324 例，プラセボ+ICC 群 321 例）が SAF に含まれた。

データカットオフ時点で，ITT 集団での追跡期間の中央値（範囲）はチスレリズマブ+ICC 群で 16.3（0.1～38.4）ヵ月，プラセボ+ICC 群で 9.8（0.1～37.3）ヵ月であり，ITT 集団全体での追跡期間の最小値（すなわち，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 15.2 ヵ月であった。

治験治療を継続中の被験者の割合は，プラセボ+ICC 群（4.6%）と比べてチスレリズマブ+ICC 群（11.7%）で高かった。いずれの群でも治験治療の中止理由は病勢進行（チスレリズマブ+ICC

群 54.3%，プラセボ+ICC 群 69.0%，以下同順）が最も多く，次いで同意撤回（12.6%，10.8%），有害事象（12.0%，6.2%）の順であった。

試験を継続中の被験者の割合は，プラセボ+ICC 群（23.8%）と比べてチスレリズマブ+ICC 群（35.0%）で高かった。いずれの群でも試験中止の理由は死亡（チスレリズマブ+ICC 群 60.1%，プラセボ+ICC 群 70.0%，以下同順）が最も多く，同意撤回（4.3%，5.3%）又は追跡不能（0.6%，0.9%）は少なく，群間で同様であった。

人口統計学的特性及びその他の特性は群間で概して同様であった。全体での年齢の中央値（範囲）は 64.0（26～84）歳，65 歳以上の被験者の割合は 48.1%であり，多くが男性（86.7%），ECOG PS が 1（67.2%），喫煙者又は喫煙歴がある被験者（73.7%）であった。ほとんどの被験者（74.9%）はアジアで組み入れられた。アジア人が 74.9%，白人が 23.9%を占めた。

疾患特性は群間で概して同様であった。1 例を除く全被験者は扁平上皮癌であった。その他の組織型であった 1 例は，ランダム化前に扁平上皮癌と診断されていたものの，ランダム化前に採取した検体の新たな病理検査の結果，ランダム化後に神経内分泌腫瘍と確認されたことから，治験実施計画書からの逸脱として取り扱った。転移性が 86.4%，局所進行性が 13.6%であった。

有効性の結果

ITT 集団で，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群では統計学的有意かつ臨床的に意味のある OS 改善が示され，主要評価項目を達成した。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 0.66（0.54，0.80）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 34%低下し，stratified log-rank 検定による片側 p 値は 0.0001 未満と，OS イベント数（422 件）に基づく優越性の閾値 0.0144 を下回った。OS の中央値（95%CI）は，チスレリズマブ+ICC 群で 17.2 ヵ月（15.8 ヵ月，20.1 ヵ月），プラセボ+ICC 群で 10.6 ヵ月（9.3 ヵ月，12.1 ヵ月）であり，プラセボ+ICC 群と比べてチスレリズマブ+ICC 群で 6.6 ヵ月延長した。

安全性の結果

（1）曝露期間

化学療法併用下で，プラセボと比べてチスレリズマブの投与期間の中央値は長く（チスレリズマブ：6.41 ヵ月，プラセボ：4.90 ヵ月，以下同順），投与サイクル数の中央値が多く（8.0，7.0），相対用量強度（RDI）の中央値は同様（96.19%，97.67%）であった。

ICC の選択肢である白金製剤とフルオロピリミジン系薬剤又は白金製剤とパクリタキセルの投与期間，投与サイクル数，及び RDI の中央値は群間で同様であった。

（2）有害事象

有害事象はチスレリズマブ+ICC 群で 323/324 例（99.7%），プラセボ+ICC 群で 319/321 例（99.4%）に認められ，治験治療との関連ありの有害事象はそれぞれの群で 313/324 例（96.6%），

309/321 例（96.3%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 4-3 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象（306 試験，SAF）

SOC PT MedDRA ver. 24.0	Tislelizumab + Chemotherapy (N = 324) All Grades n (%)	 Grade 3-5 n (%)	Placebo + Chemotherapy (N = 321) All Grades n (%)	 Grade 3-5 n (%)
全有害事象	323 (99.7)	254 (78.4)	319 (99.4)	249 (77.6)
胃腸障害				
悪心	123 (38.0)	9 (2.8)	136 (42.4)	5 (1.6)
便秘	98 (30.2)	0	100 (31.2)	1 (0.3)
下痢	91 (28.1)	14 (4.3)	78 (24.3)	6 (1.9)
嘔吐	72 (22.2)	5 (1.5)	88 (27.4)	8 (2.5)
口内炎	63 (19.4)	13 (4.0)	48 (15.0)	7 (2.2)
嚥下障害	44 (13.6)	20 (6.2)	35 (10.9)	13 (4.0)
臨床検査				
好中球数減少	154 (47.5)	100 (30.9)	156 (48.6)	107 (33.3)
白血球数減少	143 (44.1)	35 (10.8)	157 (48.9)	50 (15.6)
体重減少	94 (29.0)	6 (1.9)	89 (27.7)	2 (0.6)
血小板数減少	62 (19.1)	9 (2.8)	55 (17.1)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52 (16.0)	7 (2.2)	37 (11.5)	4 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	50 (15.4)	5 (1.5)	42 (13.1)	5 (1.6)
血中クレアチニン増加	45 (13.9)	1 (0.3)	30 (9.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	144 (44.4)	18 (5.6)	125 (38.9)	7 (2.2)
低アルブミン血症	74 (22.8)	0	60 (18.7)	0
低ナトリウム血症	72 (22.2)	36 (11.1)	60 (18.7)	18 (5.6)
低カリウム血症	65 (20.1)	28 (8.6)	55 (17.1)	22 (6.9)
低クロール血症	36 (11.1)	4 (1.2)	31 (9.7)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害				
貧血	197 (60.8)	56 (17.3)	180 (56.1)	50 (15.6)
好中球減少症	53 (16.4)	24 (7.4)	47 (14.6)	32 (10.0)
白血球減少症	34 (10.5)	9 (2.8)	30 (9.3)	10 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	64 (19.8)	17 (5.2)	57 (17.8)	9 (2.8)
発熱	52 (16.0)	1 (0.3)	39 (12.1)	2 (0.6)
無力症	43 (13.3)	7 (2.2)	45 (14.0)	3 (0.9)
倦怠感	43 (13.3)	6 (1.9)	52 (16.2)	3 (0.9)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	75 (23.1)	10 (3.1)	62 (19.3)	7 (2.2)

SOC PT MedDRA ver. 24.0	Tislelizumab + Chemotherapy (N = 324) All Grades n (%)	 Grade 3-5 n (%)	Placebo + Chemotherapy (N = 321) All Grades n (%)	 Grade 3-5 n (%)
感覚鈍麻	34 (10.5)	1 (0.3)	40 (12.5)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	60 (18.5)	0	63 (19.6)	0
そう痒症	43 (13.3)	1 (0.3)	21 (6.5)	0
発疹	37 (11.4)	7 (2.2)	23 (7.2)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害				
咳嗽	51 (15.7)	2 (0.6)	38 (11.8)	0
感染症および寄生虫症				
肺炎	42 (13.0)	19 (5.9)	35 (10.9)	20 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	28 (8.6)	1 (0.3)	32 (10.0)	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	33 (10.2)	0	14 (4.4)	0

Source：5.3.5.1-2-306 試験-Table 14.3.1.2.2.3

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡はチスレリズマブ+ICC 群で 21/324 例（6.5%），プラセボ+ICC 群で 27/321 例（8.4%）に認められ，死因はチスレリズマブ+ICC 群で有害事象 14 例（4.3%），病勢進行 7 例（2.2%），プラセボ+ICC 群で有害事象 16 例（5.0%），病勢進行 11 例（3.4%）であった。

重篤な有害事象はチスレリズマブ+ICC 群で 156/324 例（48.1%），プラセボ+ICC 群で 127/321 例（39.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は，チスレリズマブ+ICC 群で嚥下障害及び肺炎 各 17 例（5.2%），下痢及び食道狭窄 各 7 例（2.2%），嘔吐，食欲減退，低ナトリウム血症，肺臓炎，貧血，及び急性腎障害 各 6 例（1.9%），悪心，口内炎，全身健康状態悪化，倦怠感，及び発熱性好中球減少症 各 5 例（1.5%），大腸炎，上部消化管出血，敗血症，誤嚥性肺炎，発熱，及び好中球数減少 各 4 例（1.2%），食道瘻，敗血症性ショック，高カルシウム血症，低カリウム血症，後天性気管食道瘻，呼吸不全，死亡，及び副腎機能不全 各 3 例（0.9%），食道閉塞症，肺結核，電解質失調，高血糖，栄養障害，肺塞栓症，無力症，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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，白血球数減少，腎機能障害，免疫性肝炎，及びアナフィラキシーショック 各 2 例（0.6%），上腹部痛，消化不良，小腸炎，糞塊，胃穿孔，胃腸出血，腸管虚血，食道穿孔，四肢膿瘍，頚部膿瘍，COVID-19，よう，憩室炎，熱性感染症，処置後肺炎，尿道炎，悪液質，脱水，糖尿病性ケトアシドーシス，低血糖，免疫性肺疾患，間質性肺疾患，食道気管支瘻，胸水，気胸，上気道性喘鳴，胸痛，多臓器機能不全症候群，突然死，白血球減少症，骨髄抑制，好中球減少症，血中アルカリホスファターゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，C-反応性蛋白増加，体

重減少，腎損傷，脳損傷，意識レベルの低下，虚血性脳卒中，悪性脊髄圧迫，末梢性感覚ニューロパチー，失神，振戦，胆嚢炎，薬物性肝障害，肝機能異常，肝炎，副腎皮質刺激ホルモン欠損症，下垂体機能低下症，免疫性関節炎，筋炎，病的骨折，滑膜炎，乳癌，癌疼痛，腫瘍熱，腫瘍出血，薬疹，湿疹，紅斑，発疹，低血圧，末梢性虚血，鎖骨下静脈血栓症，四肢静脈血栓症，吻合部狭窄，外傷性頭蓋内出血，上肢骨折，心房細動，心筋炎，激越，うつ病，無言症，突発性難聴，白内障，及び緑内障 各 1 例（0.3%），プラセボ+ICC 群で肺炎 22 例（6.9%），嚥下障害 8 例（2.5%），好中球減少症 7 例（2.2%），嘔吐及び貧血 各 6 例（1.9%），発熱性好中球減少症 5 例（1.6%），低カリウム血症，肺臓炎，誤嚥性肺炎，呼吸不全，全身健康状態悪化，死亡，及び白血球減少症 各 4 例（1.2%），下痢，食道瘻，イレウス，食道出血，COVID-19 肺炎，後天性気管食道瘻，倦怠感，胸部不快感，好中球数減少，及び血小板数減少 各 3 例（0.9%），食道狭窄，悪心，上部消化管出血，食道閉塞症，胃潰瘍，小腸閉塞，敗血症，食欲減退，低ナトリウム血症，高カルシウム血症，肺塞栓症，免疫性肺疾患，呼吸困難，疲労，骨髄抑制，失神寸前の状態，及び四肢痛 各 2 例（0.6%），胃腸出血，食道穿孔，腹痛，便秘，胃腸障害，麻痺性イレウス，流涎過多，敗血症性ショック，肺結核，COVID-19，細菌性敗血症，脳膿瘍，蜂巣炎，クロストリジウム性大腸炎，感染性小腸結腸炎，肺膿瘍，好中球減少性感染，好中球減少性敗血症，食道カンジダ症，膿疱性皮疹，レンサ球菌性敗血症，皮下組織膿瘍，結核，尿路感染，高血糖，2 型糖尿病，食道気管支瘻，胸水，窒息，喀血，発熱，無力症，突然死，偶発的死亡，非心臓性胸痛，疼痛，血小板減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，白血球数減少，脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体増加，腎尿細管機能障害，脳浮腫，脳梗塞，脳血管発作，浮動性めまい，頭蓋内出血，胆石症，肝不全，癌疼痛，乳腺浸潤性小葉癌，低血圧，塞栓症，静脈塞栓症，腸骨動脈閉塞，頚静脈血栓症，末梢動脈閉塞性疾患，口腔咽頭狭窄，処置による疼痛，偶発的医療機器除去，血管確保部位血腫，心房細動，心房粗動，心不全，及びプリンツメタル狭心症 各 1 例（0.3%）であった。このうち，チスレリズマブ+ICC 群の肺炎 7 例，下痢，肺臓炎，及び貧血 各 6 例，悪心，口内炎，及び発熱性好中球減少症 各 5 例，大腸炎，嘔吐，食欲減退，好中球数減少，急性腎障害，及び倦怠感 各 4 例，低カリウム血症，低ナトリウム血症，及び副腎機能不全 各 3 例，電解質失調，高血糖，栄養障害，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，白血球数減少，腎機能障害，発熱，及び免疫性肝炎 各 2 例，消化不良，嚥下障害，小腸炎，糞塊，胃腸出血，食道瘻，上部消化管出血，糖尿病性ケトアシドーシス，四肢膿瘍，よう，憩室炎，熱性感染症，肺結核，敗血症性ショック，尿道炎，後天性気管食道瘻，免疫性肺疾患，間質性肺疾患，誤嚥性肺炎，肺塞栓症，呼吸不全，白血球減少症，骨髄抑制，好中球減少症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，腎損傷，無力症，全身健康状態悪化，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，薬疹，湿疹，紅斑，発疹，免疫性関節炎，筋炎，末梢性感覚ニューロパチー，振戦，心筋炎，突発性難聴，腫瘍熱，激越，及び無言症 各 1 例，プラセボ+ICC 群の肺炎 8 例，好中球減少症 7 例，嘔吐及び発熱性好中球減少症 各 5 例，貧血及び白血球減少症 各 4 例，低カ

リウム血症，肺臓炎，好中球数減少，血小板数減少，及び倦怠感 各 3 例，下痢，悪心，食欲減退，低ナトリウム血症，免疫性肺疾患，骨髄抑制，及び死亡 各 2 例，食道瘻，便秘，胃潰瘍，胃腸障害，高血糖，肺結核，敗血症性ショック，感染性小腸結腸炎，肺膿瘍，好中球減少性感染，好中球減少性敗血症，膿疱性皮疹，敗血症，後天性気管食道瘻，誤嚥性肺炎，血小板減少症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，白血球数減少，脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体増加，腎尿細管機能障害，発熱，無力症，胸部不快感，疲労，四肢痛，及び頚静脈血栓症 各 1 例は，治験治療との関連ありと判断された。

いずれかの治験治療薬（治験薬又は ICC のいずれかの薬剤）の投与中止に至った有害事象はチスレリズマブ+ICC 群で 103/324 例（31.8%），プラセボ+ICC 群で 72/321 例（22.4%）に認められた。認められたいずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象は，チスレリズマブ+ICC 群で末梢性感覚ニューロパチー23 例（7.1%），貧血 8 例（2.5%），肺臓炎 7 例（2.2%），感覚鈍麻 6 例（1.9%），神経毒性 5 例（1.5%），疲労，倦怠感，及び血中クレアチニン増加 各 4 例（1.2%），錯感覚，無力症，口内炎，急性腎障害，肺炎，及び薬物過敏症 各 3 例（0.9%），悪寒，発熱，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，好中球数減少，上部消化管出血，及び腎損傷 各 2 例（0.6%），意識レベルの低下，末梢性感覚運動ニューロパチー，全身健康状態悪化，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，α ヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，β2 ミクログロブリン増加，血中乳酸脱水素酵素増加，血圧上昇，血小板数減少，トロポニン I 増加，体重減少，白血球数減少，血小板減少症，小腸炎，口唇腫脹，悪心，食道瘻，呼吸困難，腎機能障害，脱毛症，紅斑，免疫性皮膚炎，手掌・足底発赤知覚不全症候群，そう痒症，発疹，肺結核，敗血症，1 型過敏症，食欲減退，電解質失調，高血糖，低ナトリウム血症，関節炎，筋力低下，筋肉痛，筋炎，四肢痛，低血圧，末梢性虚血，心筋炎，難聴，甲状腺機能低下症，網膜血管炎，免疫性肝炎，外傷性頭蓋内出血，及び舌の悪性新生物，病期不明 各 1 例（0.3%），プラセボ+ICC 群で末梢性感覚ニューロパチー8 例（2.5%），感覚鈍麻 7 例（2.2%），疲労，血中クレアチニン増加，及び肺炎 各 4 例（1.2%），神経毒性，腎機能障害，及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 各 3 例（0.9%），錯感覚，好中球数減少，口内炎，肺臓炎，誤嚥性肺炎，慢性腎臓病，四肢痛，及び動悸 各 2 例（0.6%），悪寒，発熱，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血小板数減少，リパーゼ増加，貧血，発熱性好中球減少症，食道瘻，後天性軟口蓋裂，下痢，嚥下障害，食道出血，口腔そう痒症，嘔吐，後天性気管食道瘻，気管支拡張症，発声障害，腎尿細管機能障害，細菌性敗血症，COVID-19 肺炎，結核，薬物過敏症，食欲減退，筋力低下，高血圧，鎖骨下静脈血栓症，聴力低下，瞳孔不同，口腔咽頭狭窄，肺の悪性新生物，激越，譫妄，及び食事および食物恐怖症 各 1 例（0.3%）であった。

（3）臨床検査及びその他の検査

血液学的検査値及び血液生化学的検査値のベースラインからの変化量に群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

PK の結果

チスレリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与したときの Cmax の幾何平均値（±標準偏差）は，サイクル 1 の投与後で 64.39 µg/mL（±16.988），サイクル 5 の投与後で 100.92 µg/mL（±85.897）であった。本試験で得られたチスレリズマブの曝露量は他の試験でチスレリズマブを単独又は併用投与したときと同程度であった。

免疫原性の結果

チスレリズマブ投与後の免疫原性データは計 300 例から得られた。ADA 発現割合は 22.0%（66/300 例）であった。これらの被験者のうち，9.7%（29/300 例）で持続的 ADA 反応が認められ，NAb 陽性の被験者は 1 例（0.3%）であった。