

## 審査報告書

令和8年5月7日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] テビムブラ点滴静注 100 mg  
[一 般 名] チスレリズマブ（遺伝子組換え）  
[申 請 者] ビーワン・メディシNZ合同会社  
[申 請 年 月 日] 令和7年7月24日  
[剤 形 ・ 含 量] 1バイアル（10 mL）中にチスレリズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

根治切除不能な進行・再発の食道癌

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

（下線部追加）

### [用法及び用量]

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200 mgを3週間間隔で60分かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮できる。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

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60分かけて点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮できる。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。



|  |    |
|--|----|
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 ..... | 30 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                | 30 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

CD279 (PD-1) は、CD28 ファミリー (T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群) に属する受容体であり、活性化したリンパ球 (T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞) 等に発現する。生体内において、PD-1 は、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (CD274 (PD-L1) 及び CD273 (PD-L2)) と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている (Immunol Rev 2010; 236: 219-42)。また、PD-L1 及び PD-L2 は、種々の腫瘍組織に発現していることが報告されていること (Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-77) 等から、PD-1/PD-1 リガンド経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本薬は、BeiGene 社 (現 BeOne Medicines 社) により創製された、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラススのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域 (PD-1 リガンド結合領域) に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、「根治切除不能な進行・再発の食道癌」を効能・効果として 2025 年 3 月に承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬の臨床開発として、BeiGene, Ltd. (現 BeOne Medicines, Ltd) により、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (305 試験) が 2018 年 12 月から実施された。

米国及び EU では、305 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 12 月及び 2024 年 2 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 12 月に「In combination with platinum and fluoropyrimidine based chemotherapy, for the first-line treatment of adults with unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma whose tumors express PD-L1 ( $\geq 1$ ).」、EU では 2024 年 11 月に「Tevimbra, in combination with platinum and fluoropyrimidine-based chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with HER-2-negative locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma whose tumours express PD-L1 with a tumour area positivity (TAP) score  $\geq 5\%$ .」を効能・効果として承認された。

なお、2026 年 2 月時点において、本薬は治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る効能・効果にて、15 の国又は地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

#### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。また、新たな「臨床薬理試験に関する資料」として 305 試験等の成績が提出され、機構は、本薬の PK に関する申請者の説明について、初回承認時に評価済みの内容と相違ないことを確認した。

#### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名<br>(jRCT 番号)           | 相   | 対象患者                               | 例数                  | 用法・用量の概略   | 主な評価項目     |
|------|------|----------------------------|-----|------------------------------------|---------------------|--|------------|
| 評価   | 国際共同 | 305 試験<br>(jRCT2080224723) | III | 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者 | 997<br>①501<br>②496 | CAPOX 又は FP との併用で、①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で静脈内投与 | 有効性<br>安全性 |

臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、305 試験において ICC として用いられた抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表 2 のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表 2 305 試験において ICC とされた抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

|       | 用法・用量   |
|-------|---|
| CAPOX | 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に OX 130 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与（最大 6 サイクル投与）、及び第 1～14 日目に Cape 1,000 mg/m <sup>2</sup> を BID で経口投与（疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで） |
| FP    | 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に CDDP 80 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与（最大 6 サイクル投与）、及び第 1～5 日目に 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> を持続静脈内投与（最大 6 サイクル投与）                  |

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 305 試験<2018年12月～実施中 [データカットオフ日 : 2023年2月28日] >)

化学療法歴のない<sup>1)</sup> HER2 陰性<sup>2)</sup> の治癒切除不能な進行・再発の胃癌<sup>3)</sup> 患者 (目標症例数は、PD-L1 陽性 (TAP $\geq$ 5%)<sup>4)</sup> 集団 : 490 例<sup>5)</sup>、ITT 集団 : 980 例<sup>6)</sup>) を対象に、ICC 併用下で本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 13 の国又は地域、141 施設で実施された。

用法・用量は、ICC (表 2 参照) との併用で、本薬/ICC 群では本薬 200 mg を、プラセボ/ICC 群ではプラセボをそれぞれ Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

無作為化<sup>7)</sup> された 997 例 (本薬/ICC 群 501 例、プラセボ/ICC 群 496 例) 全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/ICC 群 50 例、プラセボ/ICC 群 51 例)。ITT 集団 997 例のうち、PD-L1 陽性 (TAP $\geq$ 5%) が確認された 546 例 (本薬/ICC 群 274 例、プラセボ/ICC 群 272 例) が PD-L1 陽性集団とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/ICC 群 38 例、プラセボ/ICC 群 35 例)。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 5 例 (本薬/ICC 群 3 例、プラセボ/ICC 群 2 例) を除く 992 例 (本薬/ICC 群 498 例、プラセボ/ICC 群 494 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/ICC 群 50 例、プラセボ/ICC 群 51 例)。

本試験の主要評価項目は、PD-L1 陽性集団及び ITT 集団における OS と設定され、PD-L1 陽性集団における OS に統計学的な有意差が認められた場合に、ITT 集団における OS の検定を実施することとされた。また、PD-L1 陽性集団で 269 件かつ ITT 集団で 538 件の OS イベントが観察された時点において中間解析を、PD-L1 陽性集団で 384 件かつ ITT 集団で 768 件の OS イベントが観察された時点において最終解析を実施することとされた。

本試験における試験開始後の主要評価項目に係る統計解析計画の主な変更内容は表 3 のとおりであり、

- 
- 1) 術前又は術後補助療法 (化学放射線療法を含む) の最終投与日から再発までの期間が 6 カ月以上の患者は組入れ可能とされた。
  - 2) IHC 法 0、IHC 法 1+、又は IHC 法 2+かつ FISH 法陰性と定義され、治験実施医療機関又は中央検査機関において判定することとされた。
  - 3) 食道胃接合部の腺癌患者も組入れ可能とされた。
  - 4) 中央検査機関において、「Ventana PD-L1 (SP263) assay」 (Roche Tissue Diagnostic 社) を用いて、腫瘍領域のうち、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の割合 (TAP) が 5% 以上であることが確認された患者と定義された。
  - 5) 主要評価項目とされた OS について、化学療法歴のない PD-L1 陽性 (CPS が 1 以上の患者が対象とされた) かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした臨床試験において、プラセボ/化学療法群における OS の中央値が 11.1 カ月であったこと (JAMA Oncol 2020; 6: 1571-80) を参考に、プラセボ/ICC 群における中央値を 11.5 カ月、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群のハザード比をそれぞれ 0.75 (本薬/ICC 群における中央値は 15.3 カ月) と仮定し、本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群への割付比を 1 : 1、有意水準 (片側) 0.025、検出力を 80% とした場合に必要なイベント数は 384 件と算出されたことから、脱落率等を考慮し、目標症例数は 490 例と設定された。
  - 6) 主要評価項目とされた OS について、プラセボ/ICC 群における中央値を 11.5 カ月、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群のハザード比を 0.80 (本薬/ICC 群における中央値は 14.4 カ月) と仮定し、本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群への割付比を 1 : 1、有意水準 (片側) 0.025、検出力を 87% とした場合に必要なイベント数は 768 件と算出されたことから、脱落率等を考慮し、目標症例数は 980 例と設定された。なお、PD-L1 陽性集団の患者数を確保するため、PD-L1 陰性の患者が 50% (490 例) を超えた場合には組入れを制限する計画とされたものの、結果的に患者の組入れ制限は行われなかった。
  - 7) 地域 (中国・台湾、日本・韓国、その他の地域 (米国・欧州・その他))、PD-L1 発現状況 (TAP $\geq$ 5%、<5%)、腹膜転移 (あり、なし) 及び ICC (CAPOX、FP) が層別因子とされた。



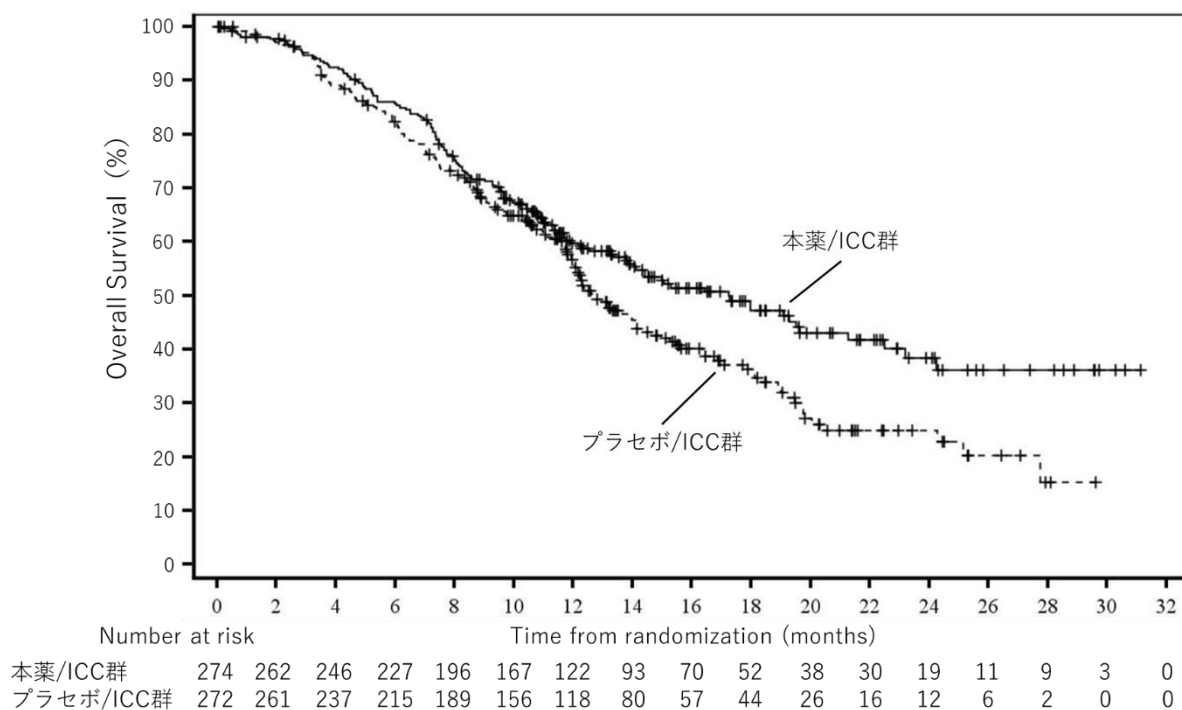


図1 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (PD-L1陽性集団、2021年10月8日データカットオフ)

表5 OSの最終解析結果 (ITT集団、2023年2月28日データカットオフ)

|                  | 本薬/ICC群           | プラセボ/ICC群            |
|------------------|-------------------|----------------------|
| 例数               | 501               | 496                  |
| イベント数 (%)        | 370 (73.9)        | 406 (81.9)           |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 15.0 [13.6, 16.5] | 12.9 [12.1, 14.1]    |
| ハザード比 [95%CI] *1 |                   | 0.80 [0.70, 0.92] *2 |
| p値 (片側) *3       |                   | 0.0011               |

\*1: 地域 (東アジア、その他)、PD-L1発現状況 (TAP $\geq$ 5%、TAP<5%) 及び腹膜転移 (あり、なし) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2: 有意水準に対応した95.5%CIは [0.69, 0.93]、\*3: 層別log-rank検定 (層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.0226

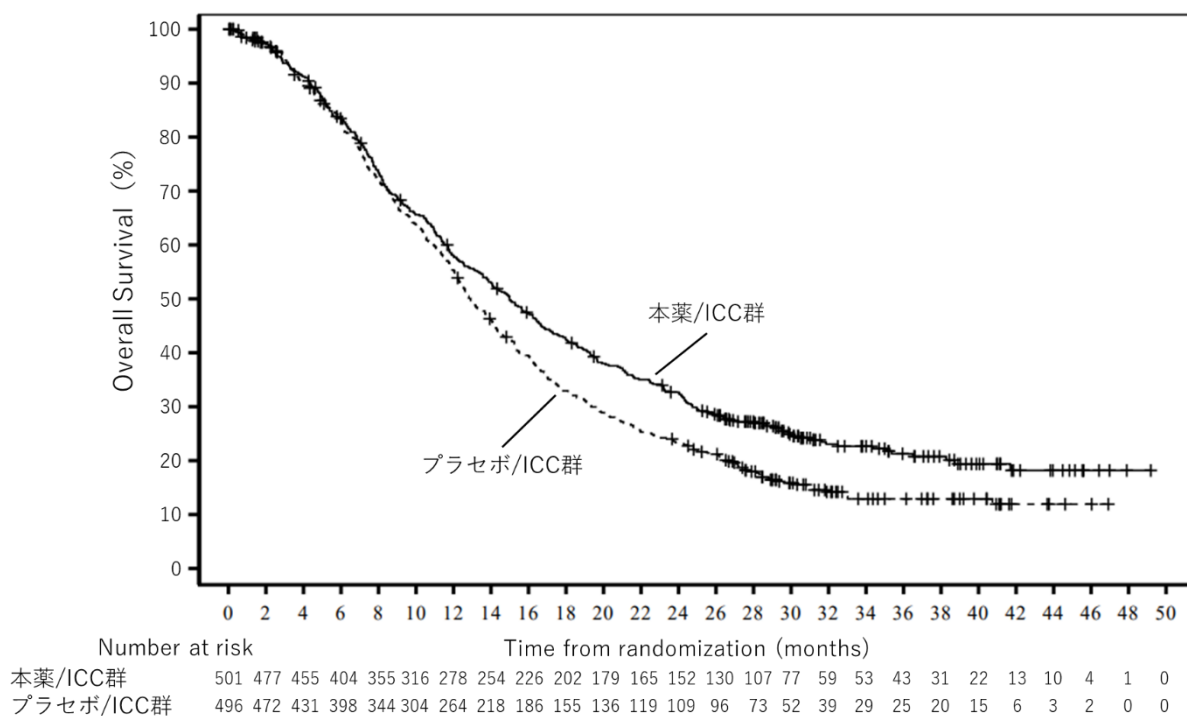


図2 OSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2023年2月28日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬/ICC群で42/498例(8.4%)、プラセボ/ICC群で35/494例(7.1%)に認められた(うち、日本人患者における死亡は、本薬/ICC群4例、プラセボ/ICC群1例)。死因は、本薬/ICC群で疾患進行23例、死亡<sup>9)</sup>8例、肺塞栓症、呼吸不全及び敗血症各2例、大腸炎/敗血症、細菌性肺炎、出血性ショック、硬膜下血腫及び突然死各1例、プラセボ/ICC群で疾患進行21例、死亡<sup>9)</sup>2例、肺塞栓症、敗血症、硬膜下血腫、動脈硬化症、脳ヘルニア、COVID-19、心肺不全、脳卒中、自殺既遂、肝不全、左室不全及び腹膜炎各1例であった。死亡に至った有害事象のうち、本薬/ICC群の死亡4例<sup>10)</sup>、大腸炎/敗血症及び硬膜下血腫各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人患者における死因は、本薬/ICC群で疾患進行3例、硬膜下血腫1例、プラセボ/ICC群で肝不全1例であり、このうち、本薬/ICC群の硬膜下血腫1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>9)</sup> 死因を特定できなかった場合に、PTとして「死亡」と報告された。

<sup>10)</sup> ・7歳男性。本薬/CAPOX投与。本薬の最終投与から5日後(Capeの最終投与から1日後、OXの最終投与から115日後)に自宅で死亡した。死亡前に明らかな自覚症状や病勢進行は認められず、剖検は実施されなかった。  
 ・7歳女性。本薬/CAPOX投与。第21日目にGrade2の動悸が発現し、同日死亡した。剖検は実施されなかった。  
 ・4歳女性。本薬/CAPOX投与。本薬及びCapeの最終投与から1日後(OXの最終投与から101日後)に全身状態悪化に伴う同意撤回により治験薬投与は中止され、同意撤回から10日後に自宅で死亡した。剖検は実施されなかった。  
 ・9歳男性。本薬/CAPOX投与。本薬及びOXの最終投与から15日後(Capeの最終投与から1日後)に意識消失により入院し、同日Grade3の貧血、Grade4の血小板数減少及びGrade4の低カリウム血症が認められた。入院から4日後に家族の希望により転院し、転院から4日後に死亡した。診療記録が提供されず、剖検も実施されなかったため、死因は特定できなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における本薬の有効性及び安全性については、305 試験の結果に基づき評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、305 試験に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、本薬/ICC 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、305 試験における対照群について、以下のように説明している。

305 試験では標準的治療に対する本薬の上乗せ効果を確認するため、対照群はプラセボ/ICC を設定し、下記の理由等から、ICC は CAPOX 又は FP とした。

- 305 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.5.2017) において、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する一次治療として、CAPOX 及び FP は推奨される治療選択肢の一つとされていたこと
- 305 試験の計画時点における国内診療ガイドライン (2018 年版) において、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する一次治療として、CAPOX は推奨される治療選択肢の一つとされ、FP は条件付きで推奨<sup>11)</sup> される治療選択肢の一つとされていたこと
- 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした臨床試験において、Cape/CDDP と FP との間で PFS、OS 等に明確な差異は認められず、安全性プロファイルが同等であったこと (Ann Oncol 2009; 20: 666-73)
- 進行・再発の胃癌患者を対象とした複数の臨床試験において、CDDP と OX とで有効性に明確な差異は認められなかったこと (J BUON 2008; 13: 505-11、Cancer Chemother Pharmacol 2014; 73: 163-9)

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、305 試験における有効性の結果について、以下のように説明している。

---

<sup>11)</sup> 国内診療ガイドラインにおいては、条件付きで推奨されるレジメンの定義として、以下の①又は②のいずれかに該当し、患者の病態、副作用に対する患者の希望等の理由により、推奨されるレジメンの使用が困難又はそれ以外のレジメンを行う方が妥当と判断される場合に想定されるレジメンである旨が記載されている。

① 推奨されるレジメンの使用が適切でない理由が想定可能であり、その理由となる状況での臨床的有用性があると考えられる。

② 明らかなエビデンスはないが、本邦において日常診療で広く用いられている、他の臨床試験結果からの考察等を根拠として、臨床的有用性があると考えられる。

305 試験において主要評価項目とされた PD-L1 陽性集団及び ITT 集団における OS について、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

305 試験の ITT 集団における、無作為化前に選択された ICC (CAPOX 又は FP) 別の OS の結果は表 6 及び図 3 のとおりであった。

表 6 無作為化前に選択された ICC 別の部分集団における OS の最終解析結果  
(ITT 集団、2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

| 無作為化前に選択された ICC | 投与群        | 例数  | イベント数 (%)  | 中央値 [95%CI] (カ月)  | ハザード比* [95%CI]    |
|-----------------|------------|-----|------------|-------------------|-------------------|
| CAPOX           | 本薬/ICC 群   | 466 | 340 (73.0) | 15.3 [13.9, 16.9] | 0.79 [0.68, 0.91] |
|                 | プラセボ/ICC 群 | 465 | 379 (81.5) | 13.0 [12.2, 14.2] |                   |
| FP              | 本薬/ICC 群   | 35  | 30 (85.7)  | 9.6 [7.0, 15.1]   | 0.89 [0.53, 1.51] |
|                 | プラセボ/ICC 群 | 31  | 27 (87.1)  | 9.8 [6.8, 16.1]   |                   |

\*: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

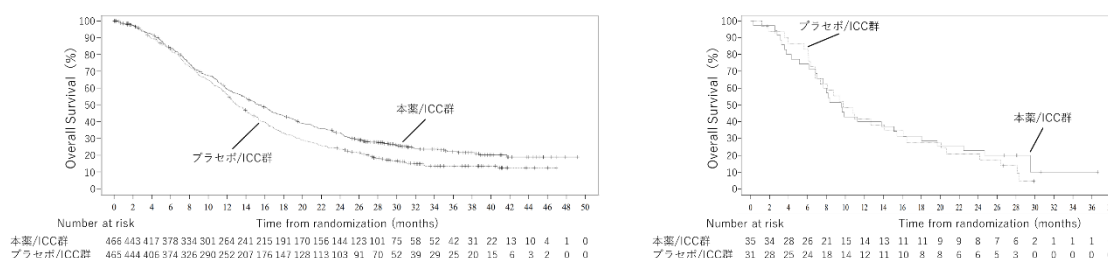


図 3 無作為化前に選択された ICC 別の部分集団における OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(2023 年 2 月 28 日データカットオフ)  
(左図: CAPOX、右図: FP)

ICC として FP より CAPOX が多く選択された理由について、CDDP は腎毒性予防のために十分な水分補給が必要である一方で OX では不要であること、5-FU は持続点滴静注が必要である一方で Cape は経口投与であること、305 試験において Cape 投与が疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで継続可能な設定であったこと等が考えられる。

305 試験において無作為化前に選択された ICC として FP が選択された患者数が限られていることから、ICC として FP が選択された集団における OS の結果の解釈には注意が必要である。ICC として FP が選択された患者集団の例数が少ないことに加え、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、化学療法との併用下で、抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブ及びプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-859 試験) において、プラセボ/化学療法群に対するペムブロリズマブ/化学療法群の OS のハザード比 [95%CI] は、併用された化学療法が CAPOX の集団で 0.76 [0.68, 0.86]、FP の集団で 0.82 [0.62, 1.09] であり、併用された化学療法によって OS の結果に明確な差異は認められなかったこと (Lancet Oncol 2023; 24: 1181-95) 等を考慮すると、本薬/CAPOX 投与及び本薬/FP 投与の効果の大きさに明確な差異はないと考えることから、本薬/CAPOX 投与及び本薬/FP 投与のいずれも、有効性は期待できると考える。

305 試験の日本人集団における OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 4 のとおりであった。

表7 日本人集団における OS の解析結果 (ITT 集団は 2023 年 2 月 28 日データカットオフ (最終解析)、PD-L1 陽性集団は 2021 年 10 月 8 日データカットオフ (中間解析))

|                  | ITT 集団            |                   | PD-L1 陽性集団        |                |
|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
|                  | 本薬/ICC 群          | プラセボ/ICC 群        | 本薬/ICC 群          | プラセボ/ICC 群     |
| 例数               | 50                | 51                | 38                | 35             |
| イベント数 (%)        | 34 (68.0)         | 32 (62.7)         | 13 (34.2)         | 8 (22.9)       |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 17.1 [11.8, 21.6] | 16.8 [13.9, 22.7] | 17.3 [11.4, -]    | 19.7 [12.1, -] |
| ハザード比 [95%CI] *  | 1.07 [0.66, 1.74] |                   | 1.40 [0.58, 3.40] |                |

— : 評価不能、\* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

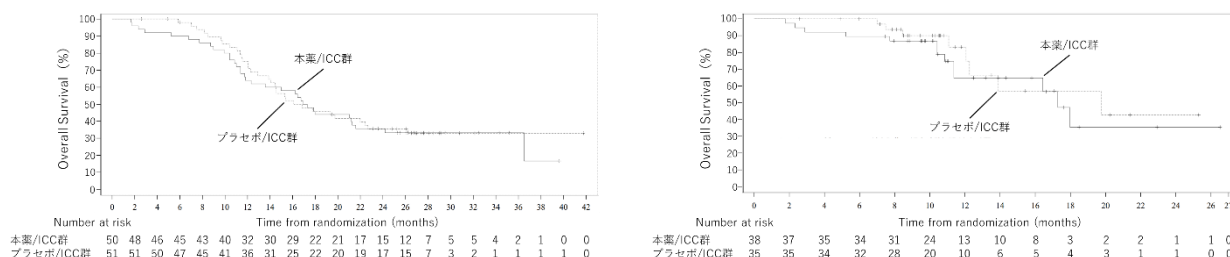


図4 日本人集団における OS の解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団は 2023 年 2 月 28 日データカットオフ (最終解析)、PD-L1 陽性集団は 2021 年 10 月 8 日データカットオフ (中間解析))  
(左図: ITT 集団、右図: PD-L1 陽性集団)

305 試験の ITT 集団における OS について、全体集団と日本人集団との間で異なる傾向が認められた。しかしながら、日本人集団における患者数及び OS のイベント数が限られていることに加え、下記の点等を考慮すると、日本人集団においても本薬/ICC 投与の有効性は期待できると考える。

- 投与群間での患者背景因子の分布の不均衡が影響を及ぼしたことを示唆する検討結果は得られなかった<sup>12)</sup>。一方で、後治療を受けた患者の割合は全体集団 (56.1%) と比較して日本人集団 (77.2%) で高く、日本人集団では特に免疫療法による後治療を受けた患者の割合が本薬/ICC 群 (24.0%) と比較してプラセボ/ICC 群 (56.9%) で高く、(i) 免疫療法による後治療、(ii) 免疫療法及び標的療法による後治療並びに (iii) すべての後治療の影響を考慮した解析<sup>13)</sup> の結果、ITT 集団における日本人集団のプラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ (i) 0.97 [0.59, 1.59]、(ii) 0.97 [0.60, 1.60] 及び (iii) 0.87 [0.53, 1.40] であったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/ICC 投与の有効性は示されたと判断した。

- 305 試験の主要評価項目とされた PD-L1 陽性集団及び ITT 集団における OS について、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の優越性が検証されたこと

<sup>12)</sup> PD-L1 発現状況 (TAP $\geq$ 5%、TAP<5%) (ITT 集団のみ) 及び腹膜転移 (あり、なし) を層別因子とし、胃癌患者の OS の結果に影響を及ぼすと考えられる因子 (World J Gastroenterol 2023; 29: 2452-68) (①年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、②ECOG PS (0、1)、③肝転移 (あり、なし)、④転移个数 (3 個未満、3 個以上) 及び⑤胃又は食道切除歴 (あり、なし)) を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づくプラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の OS のハザード比 [95%CI] は、日本人 PD-L1 陽性集団で 1.05 [0.37, 2.97]、日本人 ITT 集団で 1.04 [0.63, 1.72] であった。

<sup>13)</sup> 全体集団を対象として、PD-L1 発現状況 (TAP $\geq$ 5%、TAP<5%)、腹膜転移 (あり、なし)、肝転移 (あり、なし)、転移个数 (3 個未満、3 個以上)、地域 (東アジア、その他) を共変量とした加速モデルに基づき、後治療の効果を評価し、その結果に基づいて日本人集団における反事実的生存時間を算出した上で、非層別 Cox 比例ハザードモデルに基づきハザード比を算出した。

- 以下の点から日本人患者においても本薬/ICC 投与の有効性は期待できると考えること
  - 305 試験に組み入れられた日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬/ICC 投与の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果についての申請者の説明は理解可能であること
  - HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者の診断及び治療体系について、明確な国内外差はないこと
  - 本薬の PK について、明確な国内外差はないと考えられること（「令和 7 年 2 月 14 日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注 100 mg」参照）
  - 305 試験の ITT 集団における本薬/ICC 群及びプラセボ/ICC 群の奏効率 [95%CI] (%) は、全体集団でそれぞれ 47.3 [42.9, 51.8] 及び 40.5 [36.2, 45.0]、日本人集団でそれぞれ 52.0 [37.4, 66.3] 及び 33.3 [20.8, 47.9] であり、当該集団間で明確な差異は認められなかったこと

なお、選択された ICC 別の有効性の結果について、ICC として FP が選択された患者数は限られており、提示された結果から本薬/FP 投与の有効性を評価することには限界があると考えられる。本薬と併用する抗悪性腫瘍剤については、「7.R.5.1 本薬の用法・用量について」の項で議論する。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/ICC 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象<sup>14)</sup> であると判断した。

また、機構は、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者においても本薬/ICC 投与は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、305 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/ICC 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

305 試験における安全性の概要は表 8 のとおりであった。

<sup>14)</sup> ILD、Infusion reaction、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝不全・肝機能障害・肝炎、心筋炎・心膜炎、重度の皮膚障害、筋炎・重症筋無力症、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1 型糖尿病、膵炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、脳炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重篤な血液障害、静脈血栓塞栓症、結核、重度の胃炎、硬化性胆管炎、横紋筋融解症、髄膜炎・脊髄炎及びぶどう膜炎（「令和 7 年 2 月 14 日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注 100 mg」参照）

表 8 安全性の概要 (305 試験、2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

|                 | 例数 (%)            |                     |
|-----------------|-------------------|---------------------|
|                 | 本薬/ICC 群<br>498 例 | プラセボ/ICC 群<br>494 例 |
| 全有害事象           | 495 (99.4)        | 486 (98.4)          |
| Grade 3 以上の有害事象 | 345 (69.3)        | 324 (65.6)          |
| 死亡に至った有害事象      | 47 (9.4)          | 42 (8.5)            |
| 重篤な有害事象         | 210 (42.2)        | 178 (36.0)          |
| 投与中止に至った有害事象*1  | 114 (22.9)        | 67 (13.6)           |
| 本薬又はプラセボ        | 78 (15.7)         | 36 (7.3)            |
| ICC             | 104 (20.9)        | 62 (12.6)           |
| 休薬に至った有害事象*1    | 360 (72.3)        | 349 (70.6)          |
| 本薬又はプラセボ        | 244 (49.0)        | 238 (48.2)          |
| ICC             | 356 (71.5)        | 342 (69.2)          |
| 減量に至った有害事象*2    | 254 (51.0)        | 264 (53.4)          |

\*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2：ICC の減量に至った有害事象

305 試験において、プラセボ/ICC 群と比較して本薬/ICC 群で発現割合が高かった有害事象は表 9 のとおりであった。なお、プラセボ/ICC 群と比較して本薬/ICC 群で発現割合が 2%以上高かった重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象はなかった。

表 9 プラセボ/ICC 群と比較して本薬/ICC 群で発現割合が高かった有害事象 (305 試験、2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.24.0) | 例数 (%)            |                     |
|-------------------------|-------------------|---------------------|
|                         | 本薬/ICC 群<br>498 例 | プラセボ/ICC 群<br>494 例 |
| 全有害事象*1                 |                   |                     |
| 発熱                      | 100 (20.1)        | 71 (14.4)           |
| 甲状腺機能低下症                | 62 (12.4)         | 12 (2.4)            |
| そう痒症                    | 50 (10.0)         | 15 (3.0)            |
| 死亡に至った有害事象*2            |                   |                     |
| 死亡                      | 10 (2.0)          | 5 (1.0)             |
| 休薬に至った有害事象*3,4          |                   |                     |
| AST 増加                  | 30 (6.0)          | 14 (2.8)            |
| ALT 増加                  | 23 (4.6)          | 13 (2.6)            |

\*1：本薬/ICC 群で発現割合が 5%以上高かった事象、\*2：本薬/ICC 群で発現割合が 1%以上高かった事象、\*3：本薬/ICC 群で発現割合が 2%以上高かった事象、\*4：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象

また、申請者は、既承認の効能・効果の承認時に評価された臨床試験のうち、305 試験と同様に本薬/ICC 投与が行われた、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (306 試験) (2022 年 2 月 28 日データカットオフ) と 305 試験の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

305 試験及び 306 試験において、本薬/CAPOX 投与又は本薬/FP 投与が行われた患者における有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。また、本薬/CAPOX 投与又は本薬/FP 投与が行われた患者において、306 試験と比較して 305 試験で発現割合が高かった有害事象は表 11 のとおりであり、306 試験と比較して 305 試験で発現割合が 2%以上高かった投与中止に至った有害事象はなかった。

表 10 305 試験及び 306 試験において本薬/CAPOX 投与又は本薬/FP 投与が行われた患者における安全性の概要  
(305 試験：2023 年 2 月 28 日データカットオフ、306 試験：2022 年 2 月 28 日データカットオフ)

|                 | 例数 (%)                        |                                      |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------------|
|                 | 305 試験<br>(本薬/ICC 群)<br>498 例 | 306 試験<br>(本薬/ICC 群の部分集団*1)<br>106 例 |
| 全有害事象           | 495 (99.4)                    | 106 (100)                            |
| Grade 3 以上の有害事象 | 345 (69.3)                    | 75 (70.8)                            |
| 死亡に至った有害事象      | 47 (9.4)                      | 5 (4.7)                              |
| 重篤な有害事象         | 210 (42.2)                    | 53 (50.0)                            |
| 投与中止に至った有害事象*2  | 114 (22.9)                    | 32 (30.2)                            |
| 本薬              | 78 (15.7)                     | 11 (10.4)                            |
| ICC             | 104 (20.9)                    | 32 (30.2)                            |
| 休薬に至った有害事象*2    | 360 (72.3)                    | 78 (73.6)                            |
| 本薬              | 244 (49.0)                    | 65 (61.3)                            |
| ICC             | 356 (71.5)                    | 77 (72.6)                            |
| 減量に至った有害事象*3    | 254 (51.0)                    | 53 (50.0)                            |

\*1：本薬/CAPOX 投与又は本薬/FP 投与が行われた患者集団、\*2：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*3：ICC の減量に至った有害事象

表 11 306 試験の本薬/ICC 群 (部分集団<sup>\*1</sup>) と比較して 305 試験の本薬/ICC 群で発現割合が高かった有害事象  
(305 試験 : 2023 年 2 月 28 日データカットオフ、306 試験 : 2022 年 2 月 28 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.24.0)       | 例数 (%)                        |   |
|-------------------------------|-------------------------------|---|
|                               | 305 試験<br>(本薬/ICC 群)<br>498 例 | 306 試験<br>(本薬/ICC 群の部分集団 <sup>*1</sup> )<br>106 例 |
| 全有害事象 <sup>*2</sup>           |                               |   |
| 悪心                            | 251 (50.4)                    | 46 (43.4)   |
| 嘔吐                            | 180 (36.1)                    | 16 (15.1)   |
| 血小板数減少                        | 176 (35.3)                    | 18 (17.0)   |
| 好中球数減少                        | 168 (33.7)                    | 30 (28.3)   |
| AST 増加                        | 155 (31.1)                    | 10 (9.4)  |
| ALT 増加                        | 122 (24.5)                    | 7 (6.6)   |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群                | 95 (19.1)                     | 8 (7.5)   |
| 低アルブミン血症                      | 87 (17.5)                     | 13 (12.3)   |
| 血中ビリルビン増加                     | 77 (15.5)                     | 2 (1.9)   |
| 感覚鈍麻                          | 70 (14.1)                     | 4 (3.8)   |
| 浮動性めまい                        | 40 (8.0)                      | 3 (2.8)   |
| Grade 3 以上の有害事象 <sup>*2</sup> |                               |   |
| 血小板数減少                        | 57 (11.4)                     | 2 (1.9)   |
| 死亡に至った有害事象 <sup>*3</sup>      |                               |   |
| 死亡                            | 10 (2.0)                      | 0   |
| 重篤な有害事象 <sup>*3</sup>         |                               |   |
| 血小板数減少                        | 16 (3.2)                      | 0   |
| 死亡                            | 10 (2.0)                      | 0   |
| 休薬に至った有害事象 <sup>*3,4</sup>    |                               |   |
| 血小板数減少                        | 99 (19.9)                     | 5 (4.7)   |
| 好中球数減少                        | 80 (16.1)                     | 14 (13.2)   |
| 嘔吐                            | 38 (7.6)                      | 4 (3.8)   |
| AST 増加                        | 30 (6.0)                      | 0   |
| 悪心                            | 24 (4.8)                      | 1 (0.9)   |
| ALT 増加                        | 23 (4.6)                      | 0   |
| 下痢                            | 22 (4.4)                      | 2 (1.9)   |
| COVID-19                      | 18 (3.6)                      | 1 (0.9)   |
| 血中ビリルビン増加                     | 16 (3.2)                      | 0   |
| 悪寒                            | 10 (2.0)                      | 0   |
| 減量に至った有害事象 <sup>*3,5</sup>    |                               |   |
| 血小板数減少                        | 75 (15.1)                     | 2 (1.9)   |
| 好中球数減少                        | 40 (8.0)                      | 4 (3.8)   |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群                | 39 (7.8)                      | 3 (2.8)   |
| 嘔吐                            | 18 (3.6)                      | 0   |

\*1 : 本薬/CAPOX 投与又は本薬/FP 投与が行われた患者集団、\*2 : 305 試験で発現割合が 5%以上高かった事象、\*3 : 305 試験で発現割合が 2%以上高かった事象、\*4 : いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、\*5 : ICC の減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

305 試験において、プラセボ/ICC 群と比較して本薬/ICC 群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は ICC の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果に係る臨床試験と比較して 305 試験で発現割合が高かった有害事象が認められたものの、いずれも本薬若しくは併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象又は原疾患に関連する有害事象であった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/ICC 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、305 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/ICC 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

305 試験の本薬/ICC 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 12 のとおりであった。

表 12 日本人患者及び外国人患者の安全性の概要  
(305 試験の本薬/ICC 群、2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

|                 | 例数 (%)        |                |
|-----------------|---------------|----------------|
|                 | 日本人患者<br>50 例 | 外国人患者<br>448 例 |
| 全有害事象           | 50 (100)      | 445 (99.3)     |
| Grade 3 以上の有害事象 | 38 (76.0)     | 307 (68.5)     |
| 死亡に至った有害事象      | 4 (8.0)       | 43 (9.6)       |
| 重篤な有害事象         | 27 (54.0)     | 183 (40.8)     |
| 投与中止に至った有害事象*1  | 12 (24.0)     | 102 (22.8)     |
| 本薬              | 9 (18.0)      | 69 (15.4)      |
| ICC             | 11 (22.0)     | 93 (20.8)      |
| 休薬に至った有害事象*1    | 44 (88.0)     | 316 (70.5)     |
| 本薬              | 38 (76.0)     | 206 (46.0)     |
| ICC             | 44 (88.0)     | 312 (69.6)     |
| 減量に至った有害事象*2    | 37 (74.0)     | 217 (48.4)     |

\*1：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2：ICC の減量に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 13 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 4%以上高かった重篤な有害事象は認められなかった。

表 13 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象  
(305 試験の本薬/ICC 群、2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

| PT<br>(MedDRA ver.24.0) | 例数 (%)        |                |
|-------------------------|---------------|----------------|
|                         | 日本人患者<br>50 例 | 外国人患者<br>448 例 |
| 全有害事象*1                 |               |                |
| 末梢性感覚ニューロパチー            | 39 (78.0)     | 67 (15.0)      |
| 食欲減退                    | 33 (66.0)     | 172 (38.4)     |
| 下痢                      | 22 (44.0)     | 113 (25.2)     |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群          | 22 (44.0)     | 73 (16.3)      |
| 発熱                      | 16 (32.0)     | 84 (18.8)      |
| 便秘                      | 14 (28.0)     | 73 (16.3)      |
| 味覚不全                    | 14 (28.0)     | 11 (2.5)       |
| しゃっくり                   | 11 (22.0)     | 9 (2.0)        |
| 倦怠感                     | 11 (22.0)     | 26 (5.8)       |
| 口内炎                     | 11 (22.0)     | 28 (6.3)       |
| 皮膚乾燥                    | 7 (14.0)      | 3 (0.7)        |
| Grade 3 以上の有害事象*2       |               |                |
| 食欲減退                    | 6 (12.0)      | 13 (2.9)       |
| 1 型糖尿病                  | 3 (6.0)       | 1 (0.2)        |
| 死亡に至った有害事象*3            |               |                |
| 髄膜転移                    | 1 (2.0)       | 0              |
| 硬膜下血腫                   | 1 (2.0)       | 0              |
| 投与中止に至った有害事象*4,5        |               |                |
| 末梢性感覚ニューロパチー            | 3 (6.0)       | 2 (0.4)        |
| 休薬に至った有害事象*4,5          |               |                |
| 好中球数減少                  | 12 (24.0)     | 68 (15.2)      |
| 食欲減退                    | 9 (18.0)      | 5 (1.1)        |
| 悪心                      | 9 (18.0)      | 15 (3.3)       |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群          | 7 (14.0)      | 16 (3.6)       |
| AST 増加                  | 5 (10.0)      | 25 (5.6)       |
| 倦怠感                     | 4 (8.0)       | 1 (0.2)        |
| 末梢性感覚ニューロパチー            | 4 (8.0)       | 4 (0.9)        |
| 肺臓炎                     | 4 (8.0)       | 5 (1.1)        |
| 減量に至った有害事象*4,6          |               |                |
| 食欲減退                    | 10 (20.0)     | 6 (1.3)        |
| 悪心                      | 7 (14.0)      | 19 (4.2)       |
| 好中球数減少                  | 6 (12.0)      | 34 (7.6)       |
| 末梢性感覚ニューロパチー            | 6 (12.0)      | 5 (1.1)        |
| 疲労                      | 4 (8.0)       | 5 (1.1)        |
| 下痢                      | 3 (6.0)       | 9 (2.0)        |

\*1：日本人患者で発現割合が 10% 以上高かった事象、\*2：日本人患者で発現割合が 5% 以上高かった事象、\*3：日本人患者で発現割合が 2% 以上高かった事象、\*4：日本人患者で発現割合が 4% 以上高かった事象、\*5：いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*6：ICC の減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

305 試験において検討された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差を比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/ICC 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬又は併用された抗悪性腫瘍剤の既知の有害事象であったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと

### 7.R.3.3 本薬の初回承認時の安全性検討事項に関する内容について

申請者は、初回承認時において RMP の重要な潜在的リスクに設定された①横紋筋融解症、②髄膜炎、脊髄炎及び③ぶどう膜炎について、305 試験における治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象の発現状況、及び本薬のグローバル安全性データベース（臨床試験データ及び市販後安全性データ）における情報に基づく、本邦における本薬の製造販売承認日以降に報告された<sup>15)</sup> 本薬との因果関係が否定できない<sup>16)</sup> 重篤な事象の発現状況を、それぞれ以下のように説明している。

#### ① 横紋筋融解症

305 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症<sup>17)</sup> が発現した患者の詳細は表 14 のとおりであった。

表 14 305 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症を発現した患者の詳細

| 年齢 | 性別 | ICC   | MedDRA PT<br>(MedDRA ver.24.0) | Grade | 発現時期<br>(日) | 持続期間<br>(日) | 本薬の<br>処置 | 転帰 |
|----|----|-------|--------------------------------|-------|-------------|-------------|-----------|----|
| 3  | 女  | CAPOX | 横紋筋融解症                         | 2     | 49          | 6           | 該当なし      | 回復 |

本邦における本薬の製造販売承認日以降に、本薬の臨床試験及び製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症<sup>17)</sup> が発現した患者の詳細は表 15 のとおりであった。

表 15 本薬の製造販売承認日以降に本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症を発現した患者の詳細

| 試験名等  | 年齢 | 性別 | 併用化学<br>療法 | MedDRA PT<br>(MedDRA ver.28.1) | Grade | 発現時期<br>(日) | 持続期間<br>(日) | 本薬の<br>処置 | 転帰 |
|-------|----|----|------------|--------------------------------|-------|-------------|-------------|-----------|----|
| 製造販売後 | 5  | 女  | CAPOX      | 横紋筋融解症                         | 不明    | 26          | 12          | 中止        | 回復 |

#### ② 髄膜炎、脊髄炎

305 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な髄膜炎、脊髄炎<sup>18)</sup> は認められなかった。本邦における本薬の製造販売承認日以降に、本薬の臨床試験及び製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な髄膜炎、脊髄炎<sup>18)</sup> が発現した患者の詳細は表 16 のとおりであった。

表 16 本薬の製造販売承認日以降に本薬との因果関係が否定できない重篤な髄膜炎、脊髄炎を発現した患者の詳細

| 試験名等    | 年齢 | 性別 | 併用化学療法            | MedDRA PT<br>(MedDRA ver.28.1) | Grade | 発現時期<br>(日) | 持続期間<br>(日) | 本薬の<br>処置 | 転帰  |
|---------|----|----|-------------------|--------------------------------|-------|-------------|-------------|-----------|-----|
| 医師主導治験* | 3  | 男  | なし                | 非感染性髄膜炎                        | 不明    | 32          | 不明          | 不変        | 未回復 |
| 製造販売後   | 6  | 男  | パクリタキセル<br>ネダプラチン | 脊髄炎<br>脱髄                      | 不明    | 不明          | 不明          | 不明        | 回復  |
| 製造販売後   | 3  | 女  | 不明                | 脱髄                             | 不明    | 不明          | 不明          | 不明        | 不明  |

\*：ホジキンリンパ腫患者を対象とした多施設共同第Ⅱ相試験

#### ③ ぶどう膜炎

305 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なぶどう膜炎<sup>19)</sup> は認められなかった。本邦における本薬の製造販売承認日以降に、本薬の臨床試験及び製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤なぶどう膜炎<sup>19)</sup> が発現した患者の詳細は表 17 のとおりであった。

<sup>15)</sup> 報告期間：2025年3月27日から2025年12月18日まで

<sup>16)</sup> 報告者の評価及び企業評価の両方が「関連無し」の事象を除く

<sup>17)</sup> MedDRA SOC「筋骨格系および結合組織障害」に含まれる PT のうち、「横紋筋融解症」を集計した。

<sup>18)</sup> MedDRA HLGT の「末梢性ニューロパチー」を除く MedDRA SOC「神経系障害」に含まれる PT（英語）のうち、「meningitis」又は「myel」を含む事象を集計した。

<sup>19)</sup> MedDRA SOC「眼障害」に含まれる PT のうち、「ぶどう膜炎」を集計した。

表 17 本薬の製造販売承認日以降に本薬との因果関係が否定できない重篤なぶどう膜炎を発現した患者の詳細

| 試験名等  | 年齢 | 性別 | 併用化学療法        | MedDRA PT<br>(MedDRA<br>ver.28.1) | Grade | 発現時期<br>(日) | 持続期間<br>(日) | 本薬の<br>処置 | 転帰 |
|-------|----|----|---------------|-----------------------------------|-------|-------------|-------------|-----------|----|
| 製造販売後 | 51 | 男  | エトポシド<br>CDDP | ぶどう膜炎                             | 不明    | 117         | 不明          | 不変        | 軽快 |

機構が考察した内容は以下のとおりである。

横紋筋融解症、髄膜炎、脊髄炎及びぶどう膜炎について、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用において本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められたこと、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤においてこれらの事象は既知のリスクであることから、本薬の投与に際してこれらの事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるこれらの事象の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果は「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項は、以下のように設定されていた。

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- HER2 陰性の患者に投与すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果を申請どおり設定した上で、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率 (TAP) により異なる傾向が示唆されている。TAP について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- HER2 陰性の患者に投与すること。

##### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン<sup>20)</sup>における、化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (胃癌) (v.3.2025)
  - 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (CPS $\geq$ 5) の HER2 陰性の治癒切除不能な進行胃癌患者に対して、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (5-FU 又は Cape) 並びに OX 又は CDDP と本薬との併用投与が推奨される (Category 1<sup>21)</sup>) 。
  - 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (1 $\leq$ CPS<5) の HER2 陰性の治癒切除不能な進行胃癌患者に対して、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤 (5-FU 又は Cape) 並びに OX 又は CDDP と本薬との

<sup>20)</sup> NCCN ガイドライン (胃癌) (v.3.2025)、NCI-PDQ (2025 年 4 月 10 日版) 及び国内診療ガイドライン (2025 年版)

<sup>21)</sup> 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

併用投与が推奨される (Category 2A<sup>22)</sup>)。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

305 試験の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/ICC 投与の臨床的有用性が示されたことから (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、本薬/ICC 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

ただし、手術の補助療法としての本薬/ICC 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、手術の補助療法における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。また、305 試験では HER2 陰性患者が対象とされていたことから、HER2 陰性の患者を対象に投与する旨を注意喚起する。

以上より、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」と設定した。

- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- HER2 陰性の患者に投与すること。

なお、305 試験の結果及び化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象としたニボルマブ又はペムブロリズマブの臨床試験<sup>23)</sup>の結果から、本薬/ICC 投与の有効性及び安全性とニボルマブ/化学療法又はペムブロリズマブ/化学療法の有効性及び安全性は同様と考える。また、化学療法歴のない CLDN18.2 陽性かつ HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法とゾルベツキシマブ/化学療法との使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績が得られていないことから不明であり、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。

なお、本薬/化学療法と既承認のニボルマブ/化学療法及びペムブロリズマブ/化学療法を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬/化学療法と当該治療の有効性及び安全性が同様であるかは不明であり、個々の患者の状態に応じて適切な治療法が選択されるものとする。

また、305 試験には胃癌患者に加えて食道胃接合部の腺癌患者も組入れ可能とされたものの、下記の点等を考慮すると、本申請に係る効能・効果を申請どおり設定することが適切であり、治癒切除不能な進行・再発の食道胃接合部の腺癌患者に対しても、個々の患者の状態に応じて適切な治療法が選択されるものとする。

- 国内外の代表的な診療ガイドラインにおいて、治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び食道胃接合部の腺癌の治療体系は同様であること

<sup>22)</sup> 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

<sup>23)</sup> 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした、ニボルマブ/化学療法の国際共同第Ⅲ試験 (CheckMate-649 試験) 及びペムブロリズマブ/化学療法の国際共同第Ⅲ相試験 (KEYNOTE-859 試験)。CheckMate-649 試験のニボルマブ/化学療法群及び KEYNOTE-859 試験のペムブロリズマブ/化学療法群における OS の中央値 [95%CI] (カ月) はそれぞれ 13.8 [12.6, 14.6] 及び 12.9 [11.9, 14.0] であった (Lancet 2021; 398: 27-40、Lancet Oncol 2023; 24: 1181-95)。

- ・ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌及び食道胃接合部癌を投与対象とした既承認の医薬品の効能・効果において、胃癌と食道胃接合部癌を区別せずに「胃癌」と設定されていること

#### 7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の本薬/ICC の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、本薬がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の本薬/ICC 投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。  
305 試験では、「VENTANA PD-L1 (SP263) assay」 (Roche Tissue Diagnostic 社) を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 発現状況が測定され、PD-L1 発現状況別の本薬/ICC 投与の①有効性及び②安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

##### ① 有効性：

305 試験における PD-L1 陽性集団のカットオフ値として事前に規定された TAP 5%に基づく PD-L1 発現状況別の OS の最終解析 (2023 年 2 月 28 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 18 及び図 5 のとおりであった。

表 18 PD-L1 発現状況別 (カットオフ値：TAP 5%) の OS の最終解析結果  
(305 試験、ITT 集団、2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

| PD-L1 発現 | 投与群        | 例数  | イベント数 (%)  | OS                  |                       |
|----------|------------|-----|------------|---------------------|-----------------------|
|          |            |     |            | 中央値 [95%CI]<br>(カ月) | ハザード比*1,*2<br>[95%CI] |
| TAP < 5% | 本薬/ICC 群   | 227 | 178 (78.4) | 14.1 [11.9, 15.6]   | 0.91<br>[0.74, 1.12]  |
|          | プラセボ/ICC 群 | 224 | 187 (83.5) | 12.9 [11.3, 14.7]   |                       |
| TAP ≥ 5% | 本薬/ICC 群   | 274 | 192 (70.1) | 16.4 [13.6, 19.1]   | 0.72<br>[0.59, 0.88]  |
|          | プラセボ/ICC 群 | 272 | 219 (80.5) | 12.8 [12.0, 14.5]   |                       |

\*1：非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：PD-L1 陽性集団における主要解析方法と同様に地域 (東アジア、その他) 及び腹膜転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づくハザード比は、TAP < 5% 及び TAP ≥ 5% の患者集団でそれぞれ 0.92 [0.75, 1.13] 及び 0.71 [0.58, 0.86] であった。

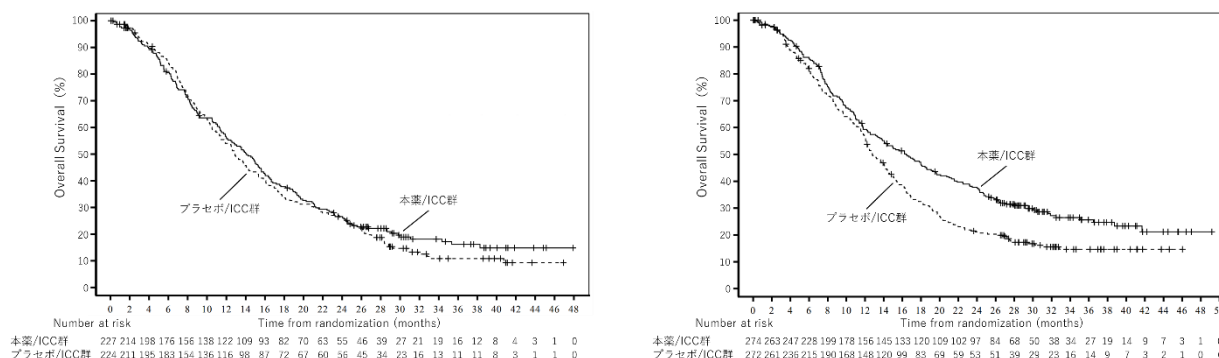


図 5 PD-L1 発現状況別 (カットオフ値：TAP 5%) の OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(305 試験、ITT 集団、2023 年 2 月 28 日データカットオフ) (左図：TAP < 5%、右図：TAP ≥ 5%)

305 試験では、PD-L1 の発現状況による有効性及び安全性の差異を探索的に評価する目的で、TAP 5%に加えて追加のカットオフ値 (TAP 1 及び 10%) を設定した。305 試験における PD-L1 発現状況別 (カットオフ値：TAP 1、5 及び 10%) の OS の最終解析 (2023 年 2 月 28 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 19 及び図 6 のとおりであった。

表 19 PD-L1 発現状況別の OS の最終解析結果 (305 試験、ITT 集団、2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

| PD-L1 発現*1    | 投与群        | 例数  | イベント数 (%)  | OS                  |                      |
|---------------|------------|-----|------------|---------------------|----------------------|
|               |            |     |            | 中央値 [95%CI]<br>(カ月) | ハザード比*2<br>[95%CI]   |
| TAP < 1%      | 本薬/ICC 群   | 69  | 52 (75.4)  | 15.4 [8.4, 19.2]    | 0.98<br>[0.64, 1.50] |
|               | プラセボ/ICC 群 | 43  | 36 (83.7)  | 13.8 [10.2, 17.8]   |                      |
| 1 ≤ TAP < 5%  | 本薬/ICC 群   | 158 | 126 (79.7) | 13.8 [11.5, 15.6]   | 0.90<br>[0.71, 1.14] |
|               | プラセボ/ICC 群 | 181 | 151 (83.4) | 12.9 [10.8, 14.7]   |                      |
| 5 ≤ TAP < 10% | 本薬/ICC 群   | 138 | 108 (78.3) | 13.8 [10.8, 16.2]   | 0.91<br>[0.70, 1.20] |
|               | プラセボ/ICC 群 | 127 | 101 (79.5) | 13.3 [12.0, 15.0]   |                      |
| TAP ≥ 10%     | 本薬/ICC 群   | 136 | 84 (61.8)  | 22.5 [16.4, 26.4]   | 0.57<br>[0.43, 0.76] |
|               | プラセボ/ICC 群 | 145 | 118 (81.4) | 12.3 [11.3, 14.9]   |                      |

\*1: PD-L1 判定不能であった患者は除外された、\*2: 非層別 Cox 比例ハザードモデル

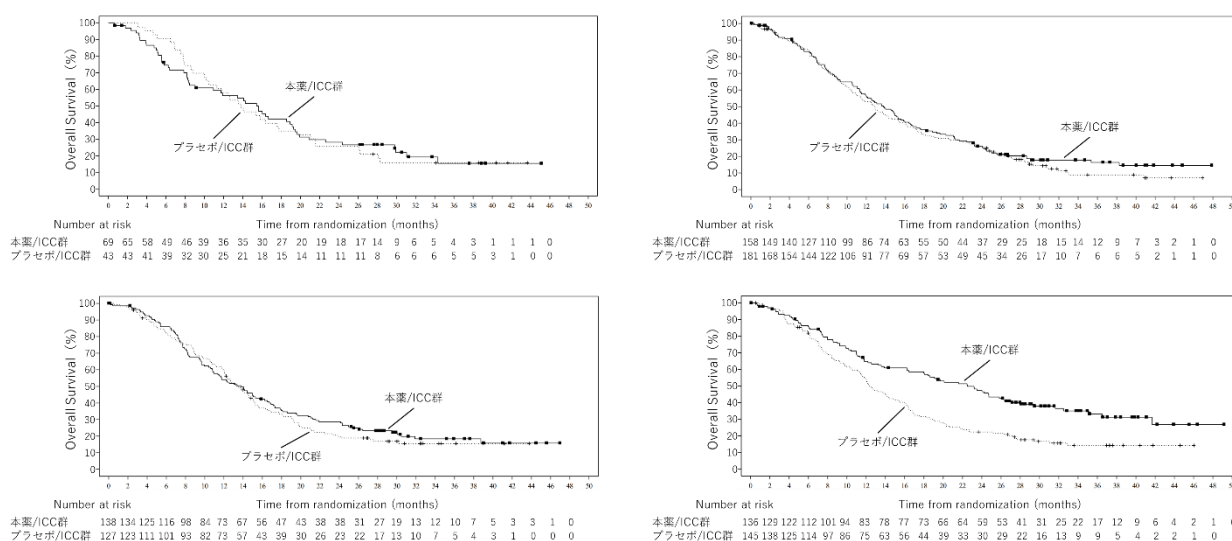


図 6 PD-L1 発現状況別の OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (305 試験、ITT 集団、2023 年 2 月 28 日データカットオフ) (左上図: TAP < 1%、右上図: 1 ≤ TAP < 5%、左下図: 5 ≤ TAP < 10%、右下図: TAP ≥ 10%)

機構は、TAP が 10% 未満の各集団では、本薬を上乗せすることによる OS の延長効果が小さい傾向が認められたことから、TAP < 10% 及び TAP ≥ 10% の集団間での有効性の差異について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

OS の最終解析 (2023 年 2 月 28 日データカットオフ) について、TAP 10% をカットオフ値とした PD-L1 発現状況別の解析を実施した (表 20)。TAP < 10% の集団における OS の Kaplan-Meier 曲線は図 7 のとおりであった。

表 20 PD-L1 発現状況別 (カットオフ値: TAP 10%) の OS の最終解析結果 (305 試験、ITT 集団、2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

| PD-L1 発現*1 | 投与群        | 例数  | OS                  |                      |             |
|------------|------------|-----|---------------------|----------------------|-------------|
|            |            |     | 中央値 [95%CI]<br>(カ月) | ハザード比*2<br>[95%CI]   | 交互作用の p 値*3 |
| TAP < 10%  | 本薬/ICC 群   | 365 | 14.0 [12.0, 15.3]   | 0.91<br>[0.77, 1.07] | 0.0038      |
|            | プラセボ/ICC 群 | 351 | 13.0 [12.1, 14.3]   |                      |             |
| TAP ≥ 10%  | 本薬/ICC 群   | 136 | 22.5 [16.4, 26.4]   | 0.57<br>[0.43, 0.76] |             |
|            | プラセボ/ICC 群 | 145 | 12.3 [11.3, 14.9]   |                      |             |

\*1: PD-L1 判定不能であった患者は除外された、\*2: 非層別 Cox 比例ハザードモデル、\*3: ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を説明変数とした、非層別 Cox 比例ハザードモデル

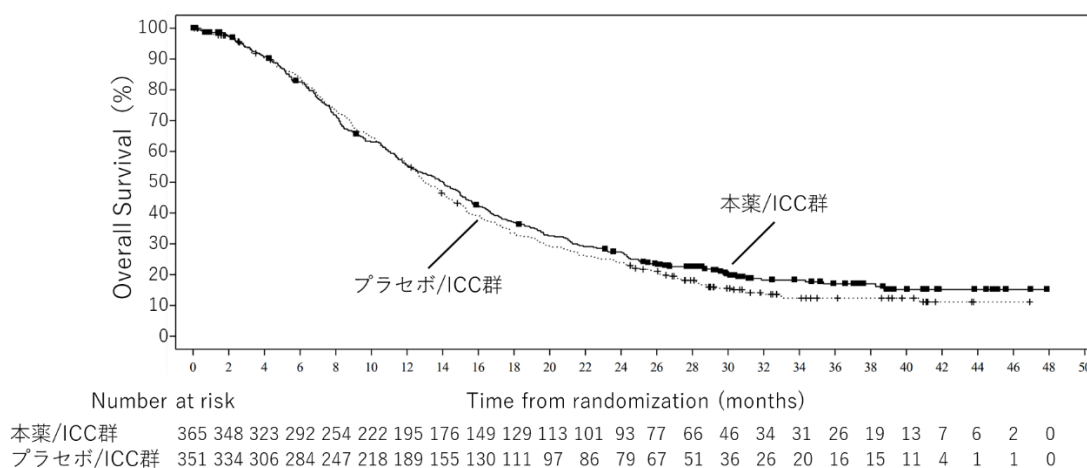


図7 TAP<10%の集団におけるOSの最終解析時のKaplan-Meier曲線  
(305試験、ITT集団、2023年2月28日データカットオフ)

TAP10%をカットオフ値としたOSの結果について、下記の検討等を行ったものの、投与群間での患者背景因子の分布の不均衡、又は後治療の有無が影響を及ぼしたことを示唆する結果は得られなかった。

- 胃癌患者のOSに影響を及ぼすと考えられる患者背景因子(①年齢(65歳未満、65歳以上)、②性別(男性、女性)、③肝転移(あり、なし)、④転移個数(3個未満、3個以上)及び⑤胃又は食道切除歴(あり、なし))を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデルに基づくTAP<10%の集団におけるプラセボ/ICC群に対する本薬/ICC群のOSのハザード比[95%CI]は0.88[0.75, 1.04]であった。
- 後治療の影響を考慮した解析<sup>24)</sup>の結果、TAP<10%の集団におけるプラセボ/ICC群に対する本薬/ICC群のOSのハザード比[95%CI]は0.89[0.72, 1.10]であった。

しかしながら、PD-L1発現状況別のいずれの部分集団においても、プラセボ/ICC群に対する本薬/ICC群のOSのハザード比の点推定値は1を下回っていたこと等を踏まえると、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対して、PD-L1の発現状況によらず本薬/ICC投与の有効性は期待できると考える。

## ② 安全性：

本薬/ICC群において、PD-L1発現状況別の安全性の概要は表21のとおりであり、PD-L1発現状況別の各集団間で本薬/ICC投与の安全性に明確な差異は認められなかった。

<sup>24)</sup> TAP<10%の集団を対象として、腹膜転移(あり、なし)、肝転移(あり、なし)、転移個数(3個未満、3個以上)、地域(東アジア、その他)を共変量とした加速モデルに基づき、後治療の効果を評価し、その結果に基づいてTAP<10%の集団における反事実的生存時間を算出した上で、非層別Cox比例ハザードモデルに基づきハザード比を算出した。

表 21 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (2023 年 2 月 28 日データカットオフ)

|                 | 例数 (%)           |                     |                      |                    |
|-----------------|------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
|                 | TAP<1%集団<br>69 例 | 1≤TAP<5%集団<br>157 例 | 5≤TAP<10%集団<br>137 例 | TAP≥10%集団<br>135 例 |
| 全有害事象           | 69 (100)         | 155 (98.7)          | 136 (99.3)           | 135 (100)          |
| Grade 3 以上の有害事象 | 50 (72.5)        | 109 (69.4)          | 94 (68.6)            | 92 (68.1)          |
| 死亡に至った有害事象      | 5 (7.2)          | 16 (10.2)           | 14 (10.2)            | 12 (8.9)           |
| 重篤な有害事象         | 22 (31.9)        | 63 (40.1)           | 62 (45.3)            | 63 (46.7)          |

上記①及び②の検討結果から、305 試験の対象患者に対して PD-L1 の発現状況によらず本薬/ICC 投与を治療選択肢として提供する意義はあると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

305 試験の PD-L1 陽性集団及び ITT 集団のいずれの集団においても、OS について、プラセボ/ICC 群と比較して本薬/ICC 群で統計学的に有意な延長が示された (7.R.2 参照)。ただし、PD-L1 の発現状況別の結果において、PD-L1 陽性集団のカットオフ値とされた TAP が 5%未満の各集団に加え、探索的な解析結果ではあるものの、TAP が 10%未満の集団においても、全体集団と比較して効果が小さい傾向が認められていることから (表 18~表 20、図 5~図 7)、PD-L1 の発現が低い患者集団では本薬の上乗せ効果が乏しい可能性があると考えられる。

上記の有効性の結果に加え、プラセボ/ICC 群と比較して本薬/ICC 群において、重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められていること (7.R.3.1 参照) 等も考慮すると、PD-L1 の発現が低い患者に対する本薬/ICC 投与については、305 試験の結果も踏まえ、他の治療選択肢も慎重に検討される必要があると考える。

以上より、305 試験における PD-L1 の発現状況別の本薬/ICC 投与の有効性の結果を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起することが適切と判断した。

- 本薬の有効性は、PD-L1 発現率 (TAP) により異なる傾向が示唆されている。TAP について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

### 7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のとおり設定されていた。

| 用法・用量  | 用法・用量に関連する注意                |
|--|-----------------------------|
| 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉<br>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 60 分かけて点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分まで短縮できる。 | 副作用発現時の本薬の休薬等の目安 (現行の内容と同一) |

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

| 用法・用量  | 用法・用量に関連する注意   |
|--|--|
| 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉<br>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60分かけて点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮できる。 | 〈効能共通〉<br>副作用発現時の本薬の休薬等の目安（現行の内容と同一）<br>〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉<br>併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 |

### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に本薬の用法・用量を 200 mg を Q3W と設定した 305 試験において、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、305 試験の設定に基づき本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。

- 進行固形癌患者を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした海外第 I a/b 相試験（001 試験）において、本薬 200 mg Q3W 投与の安全性プロファイルは忍容可能であったこと（「令和 7 年 2 月 14 日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注 100 mg」参照）
- 進行固形癌患者を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした海外第 I / II 相試験（102 試験）において、本薬 200 mg Q3W 投与の安全性プロファイルは忍容可能であり（「令和 7 年 2 月 14 日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注 100 mg」参照）、当該用量で有効性が期待できると考えたこと

また、有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、305 試験では既承認の効能・効果に係る臨床試験と同一の内容が設定され、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/ICC 投与の臨床的有用性が示されたことから、本一変申請に係る副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安は、既承認の内容と同一の内容を設定する。

機構は、305 試験においては、日本人集団の全例で ICC として CAPOX が選択されたことから、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の日本人患者において、CAPOX 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬との併用投与が推奨されるか否かについて申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

305 試験の日本人集団において、ICC として FP が選択されなかった理由として、305 試験の計画時点における国内診療ガイドラインにおいて、化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する一次治療として FP 投与は条件付きでの推奨であったことから（7.R.2.1 参照）、FP よりも CAPOX が優先的に選択されたことが考えられる。しかしながら、下記の点等を考慮すると、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の日本人患者に対しても本薬/FP 投与の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。

- 305 試験の ITT 集団において、ICC として FP が選択された患者数が限られていたものの、本薬/CAPOX 投与と本薬/FP 投与のいずれも有効性は期待できると考えること（7.R.2.2 参照）
- 化学療法歴のない治癒切除不能な進行・再発の胃癌の日本人患者において、305 試験における用法・用量での FP 投与は有効性が期待でき、忍容可能と考えること（「令和 6 年 2 月 13 日付け審査報告書 5-FU 注 250 mg、同注 1000 mg」参照）

- 化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象とした 306 試験において、日本人患者に対する本薬/FP 投与は忍容可能であり（「令和 7 年 2 月 14 日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注 100 mg」）、本薬/FP 投与の集団の OS の結果は、本薬/FP 投与の集団全体と日本人集団との間で明確に異なる傾向は認められなかったこと<sup>25)</sup>

また、305 試験では併用化学療法として CAPOX 又は FP が用いられたものの、下記の理由等から、CAPOX 及び FP 以外の抗悪性腫瘍剤と本薬の併用投与に関しても治療選択肢として提供する意義はありと考える。

- 他の進行固形癌を対象とした臨床試験において、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法と本薬との併用は、管理可能な安全性プロファイルを示していること（Lancet Oncol 2023; 24: 483-95、Cancer Cell 2023; 41:1061-72 等）、また、HER2 陰性の進行胃癌患者の一次治療において、PD-1 阻害薬とフッ化ピリミジン系及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用は、併用する化学療法剤が異なることによる安全性シグナルの懸念は示されていないこと（ESMO Open 2024; 9: 103727、Lancet Oncol 2023; 24: 1181-95 等）を踏まえると、本薬と CAPOX 及び FP 以外の化学療法との併用による新たな安全性上の懸念は生じないと考えられること
- 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象に、化学療法との併用下で、抗 PD-1 抗体であるニボルマブ及びプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（CheckMate-649 試験及び ATTRACTION-4 試験）において、併用された化学療法別（CAPOX 及び FOLFOX 並びに CAPOX 及び SOX）の OS の結果に明確な差異は認められなかったことから（「令和 3 年 10 月 15 日付け審査報告書 オプジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」参照）、本薬と FOLFOX との併用投与及び本薬と SOX との併用投与についても本薬/CAPOX 投与と同様の有効性を示すと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本一変申請に係る本薬の用法・用量を 305 試験の用法・用量に基づき設定すること及び有害事象発現時の本薬の用量調節基準について、上記の申請者の説明を了承した。

併用する抗悪性腫瘍剤について、305 試験において用いられた ICC のうち、CAPOX が選択された患者は全体集団の大部分を占めており、CAPOX が選択された患者集団の結果は全体集団の結果と同様であることから、本薬/CAPOX 投与の有効性は示されていると考えるが、FP が選択された患者は限られており、FP が選択された患者集団の結果からは本薬/FP の有効性の評価をすることには限界があると考えられる。しかしながら、本薬/FP の有効性に関する申請者の説明に一定の理解は可能であり、305 試験において ICC として FP が選択された日本人患者はいなかったものの、日本人患者に対する本薬/FP 投与の有効性及び安全性に関する申請者の説明に加え、NCCN ガイドラインにおいて化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する一次治療として本薬/CAPOX 投与及び本薬/FP 投与が推奨されていること、経口投与が困難である等の理由により CAPOX 投与でなく FP 投与が選択される患者が存在することも考慮すると、日本人患者に対する本薬/FP 投与は許容可能と考える。

また、305 試験における併用化学療法が CAPOX 又は FP であったことを踏まえ、本薬の用法・用量において、併用する抗悪性腫瘍剤を「フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び白金系抗悪性腫瘍剤」に限定

<sup>25)</sup> OS のハザード比は、ICC として本薬/FP が選択された集団全体で 0.66、日本人集団で 0.49 であった。

する設定とすることも検討したが、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する既承認の医薬品の用法・用量において「他の抗悪性腫瘍剤」と設定されていることを考慮すると、申請どおり「他の抗悪性腫瘍剤」と設定することは可能と判断した。ただし、本薬と併用する抗悪性腫瘍剤として推奨されるのは、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬/ICC 投与の臨床的有用性が示された 305 試験において用いられた抗悪性腫瘍剤であると考えられる。したがって、305 試験における併用化学療法を添付文書の臨床成績の項に記載し、用法・用量に関連する注意の項において、当該記載の内容を熟知して併用する抗悪性腫瘍剤を選択する旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上より、用法・用量を申請どおり設定した上で、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 副作用発現時の本薬の休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）
- 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

### 7.R.6 RMP（案）について

本薬は、初回審査を踏まえ、RMP<sup>26)</sup> が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、横紋筋融解症、髄膜炎、脊髄炎及びぶどう膜炎を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更し、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 22 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項  |  |         |
|--|--|---------|
| 重要な特定されたリスク  | 重要な潜在的リスク  | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• Infusion reaction</li> <li>• 大腸炎、小腸炎、重度の下痢</li> <li>• 肝不全、肝機能障害、肝炎</li> <li>• 心筋炎、心膜炎</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 筋炎、<u>横紋筋融解症</u>、重症筋無力症</li> <li>• 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）</li> <li>• 1 型糖尿病</li> <li>• 膵炎</li> <li>• 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）</li> <li>• 脳炎、<u>髄膜炎</u>、<u>脊髄炎</u></li> <li>• 神経障害（ギラン・バレー症候群等）</li> <li>• 重篤な血液障害</li> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> <li>• 結核</li> <li>• <u>ぶどう膜炎</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 重度の胃炎</li> <li>• 硬化性胆管炎</li> <li>• 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 免疫原性</li> </ul> | なし      |
| 有効性に関する検討事項  |  |         |
| なし   |  |         |

下線：本一変申請において変更する事項

<sup>26)</sup> 「令和 7 年 10 月 2 日付け RMP テビムブラ点滴静注 100 mg」

### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 305 試験の本薬/ICC 投与群と既承認の効能・効果に係る臨床試験における本薬/CAPOX 投与又は本薬/FP 投与との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること
- 305 試験並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験及び製造販売後の使用経験において、本薬/ICC 投与の安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

### 7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (305 試験)

有害事象は、本薬/ICC 群で 495/498 例 (99.4%)、プラセボ/ICC 群で 486/494 例 (98.4%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/ICC 群で 321/498 例 (64.5%)、プラセボ/ICC 群で 261/494 例 (52.8%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象は表 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象

| SOC<br>PT<br>(MedDRA ver.24.0) | 例数 (%)            |            |                     |            |
|--------------------------------|-------------------|------------|---------------------|------------|
|                                | 本薬/ICC 群<br>498 例 |            | プラセボ/ICC 群<br>494 例 |            |
|                                | 全 Grade           | Grade 3 以上 | 全 Grade             | Grade 3 以上 |
| 全有害事象                          | 495 (99.4)        | 345 (69.3) | 486 (98.4)          | 324 (65.6) |
| 胃腸障害                           |                   |            |                     |            |
| 悪心                             | 251 (50.4)        | 14 (2.8)   | 239 (48.4)          | 11 (2.2)   |
| 嘔吐                             | 180 (36.1)        | 12 (2.4)   | 179 (36.2)          | 13 (2.6)   |
| 下痢                             | 135 (27.1)        | 14 (2.8)   | 144 (29.1)          | 11 (2.2)   |
| 便秘                             | 87 (17.5)         | 1 (0.2)    | 103 (20.9)          | 1 (0.2)    |
| 腹痛                             | 76 (15.3)         | 6 (1.2)    | 81 (16.4)           | 6 (1.2)    |
| 臨床検査                           |                   |            |                     |            |
| 血小板数減少                         | 176 (35.3)        | 57 (11.4)  | 188 (38.1)          | 59 (11.9)  |
| 好中球数減少                         | 168 (33.7)        | 59 (11.8)  | 163 (33.0)          | 58 (11.7)  |
| AST 増加                         | 155 (31.1)        | 17 (3.4)   | 150 (30.4)          | 5 (1.0)    |
| ALT 増加                         | 122 (24.5)        | 11 (2.2)   | 105 (21.3)          | 5 (1.0)    |
| 白血球数減少                         | 119 (23.9)        | 15 (3.0)   | 135 (27.3)          | 8 (1.6)    |
| 体重減少                           | 107 (21.5)        | 8 (1.6)    | 98 (19.8)           | 2 (0.4)    |
| 血中ビリルビン増加                      | 77 (15.5)         | 12 (2.4)   | 74 (15.0)           | 7 (1.4)    |
| 代謝および栄養障害                      |                   |            |                     |            |
| 食欲減退                           | 205 (41.2)        | 19 (3.8)   | 209 (42.3)          | 18 (3.6)   |
| 低アルブミン血症                       | 87 (17.5)         | 4 (0.8)    | 92 (18.6)           | 2 (0.4)    |
| 低カリウム血症                        | 81 (16.3)         | 21 (4.2)   | 57 (11.5)           | 15 (3.0)   |
| 一般・全身障害および投与部位の状態              |                   |            |                     |            |
| 発熱                             | 100 (20.1)        | 8 (1.6)    | 71 (14.4)           | 3 (0.6)    |
| 無力症                            | 97 (19.5)         | 13 (2.6)   | 85 (17.2)           | 13 (2.6)   |
| 疲労                             | 87 (17.5)         | 12 (2.4)   | 73 (14.8)           | 8 (1.6)    |
| 血液およびリンパ系障害                    |                   |            |                     |            |
| 貧血                             | 197 (39.6)        | 40 (8.0)   | 209 (42.3)          | 53 (10.7)  |
| 好中球減少症                         | 75 (15.1)         | 33 (6.6)   | 82 (16.6)           | 34 (6.9)   |
| 神経系障害                          |                   |            |                     |            |
| 末梢性感覚ニューロパチー                   | 106 (21.3)        | 1 (0.2)    | 118 (23.9)          | 3 (0.6)    |
| 皮膚および皮下組織障害                    |                   |            |                     |            |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群                 | 95 (19.1)         | 15 (3.0)   | 94 (19.0)           | 11 (2.2)   |

重篤な有害事象は、本薬/ICC 群で 210/498 例 (42.2%)、プラセボ/ICC 群で 178/494 例 (36.0%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

| PT<br>(MedDRA ver.24.0) | 例数 (%)            |                          |                     |                          |
|-------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
|                         | 本薬/ICC 群<br>498 例 |                          | プラセボ/ICC 群<br>494 例 |                          |
|                         | 全有害事象             | 治験薬との因果関係が<br>否定できない有害事象 | 全有害事象               | 治験薬との因果関係が<br>否定できない有害事象 |
| 全有害事象                   | 210 (42.2)        | 113 (22.7)               | 178 (36.0)          | 72 (14.6)                |
| 血小板数減少                  | 16 (3.2)          | 16 (3.2)                 | 17 (3.4)            | 17 (3.4)                 |
| 肺炎                      | 12 (2.4)          | 1 (0.2)                  | 14 (2.8)            | 6 (1.2)                  |
| 死亡                      | 10 (2.0)          | 4 (0.8)                  | 5 (1.0)             | 0                        |
| 貧血                      | 4 (0.8)           | 4 (0.8)                  | 10 (2.0)            | 7 (1.4)                  |

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/ICC 群で 114/498 例 (22.9%)、プラセボ/ICC 群で 67/494 例 (13.6%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で 5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

| PT<br>(MedDRA ver.24.0) | 例数 (%)            |                          |                     |                          |
|-------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
|                         | 本薬/ICC 群<br>498 例 |                          | プラセボ/ICC 群<br>494 例 |                          |
|                         | 全有害事象             | 治験薬との因果関係が<br>否定できない有害事象 | 全有害事象               | 治験薬との因果関係が<br>否定できない有害事象 |
| 全有害事象                   | 114 (22.9)        | 80 (16.1)                | 67 (13.6)           | 40 (8.1)                 |
| 死亡                      | 6 (1.2)           | 3 (0.6)                  | 2 (0.4)             | 0                        |
| 末梢性感覚ニューロパチー            | 5 (1.0)           | 5 (1.0)                  | 2 (0.4)             | 2 (0.4)                  |
| 血小板数減少                  | 5 (1.0)           | 5 (1.0)                  | 7 (1.4)             | 7 (1.4)                  |
| 肺臓炎                     | 5 (1.0)           | 5 (1.0)                  | 0                   | 0                        |
| 好中球数減少                  | 3 (0.6)           | 3 (0.6)                  | 5 (1.0)             | 5 (1.0)                  |
| 貧血                      | 0                 | 0                        | 5 (1.0)             | 3 (0.6)                  |

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本薬/ICC 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、用法・用量については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 5 月 7 日

### 申請品目

[販 売 名]                    テビムブラ点滴静注 100 mg  
[一 般 名]                    チスレリズマブ (遺伝子組換え)  
[申 請 者]                    ビーワン・メディシNZ合同会社  
[申請年月日]                令和 7 年 7 月 24 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性及び用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (305 試験) において、主要評価項目とされた OS について、プラセボ/ICC 群に対する本薬/ICC 群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬/ICC 投与の有効性は示されたと判断した。

また、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

| 用法・用量  | 用法・用量に関連する注意  |
|--|---|
| 〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉<br>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 60 分かけて点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2 回目以降の投与時間は 30 分まで短縮できる。 | 〈効能共通〉<br>副作用発現時の本薬の休薬等の目安 (現行の内容と同一)<br>〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉<br>併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。 |

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬/FP 投与の有効性が期待できるとする理由の 1 つとして KEYNOTE-859 試験における併用された化学療法別 (CAPOX 及び FP) の有効性の結果を考慮することは可能と考えるが、305 試験において、ICC として FP が選択された患者数は限られており、ICC 別の結果からは、本薬/CAPOX 投与と同様に本薬/FP 投与の有効性が期待できるかは不明である。したがって、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/FP 投与の有効性については、引き続き検討することが必要である。

以上より、機構は、専門協議における議論を踏まえ、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を上記のように設定するよう申請者に指示するとともに、以下の点に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- 化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/化学療法の有効性に関して、今後も情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、得られた知見に基づく対応の必要性を検討し、対応が必要な際に遅滞なく対応するとともに、医療現場に適切に情報提供すること

なお、用法・用量に関連する注意の項における副作用発現時の本薬の休薬等の目安のうち、甲状腺機能亢進症に係る内容について、免疫関連有害事象の管理に関するガイドライン（J Clin Oncol 2021; 39: 4073-126 等）を参考に、以下のように整備する旨が申請者から説明され、機構は、申請者の説明を了承した。

- ~~Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法抗甲状腺薬でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。~~

（下線部追加、取消線部削除）

## 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない HER2 陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する本薬/ICC 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象<sup>27)</sup> であると判断した。

また、機構は、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬及び併用される抗悪性腫瘍剤の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/ICC 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果を申請どおり「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」とした上で、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TAP）により異なる傾向が示唆されている。TAP について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。
- 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- HER2 陰性の患者に投与すること。

<sup>27)</sup> **ILD、Infusion reaction、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝不全・肝機能障害・肝炎、心筋炎・心膜炎、重度の皮膚障害、筋炎・重症筋無力症、内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）、1型糖尿病、膵炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）、脳炎、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、重篤な血液障害、静脈血栓塞栓症、結核、重度の胃炎、硬化性胆管炎、横紋筋融解症、髄膜炎・脊髄炎及びぶどう膜炎（「令和7年2月14日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注 100 mg」参照）**

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬/ICC 投与の有効性を判断するための TAP のカットオフ値については、医師によって意見が分かれると考えることから、追加のカットオフ値も踏まえた 305 試験における PD-L1 発現状況別の有効性の結果を添付文書の臨床成績の項に記載することは適切と考える。

以上より、機構は、305 試験における PD-L1 の発現状況別の本薬/ICC 投与の有効性の結果を添付文書の臨床成績の項に記載した上で、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP (案) において、横紋筋融解症、髄膜炎、脊髄炎及びぶどう膜炎を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更し、表 26 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 26 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項  |  |         |
|--|--|---------|
| 重要な特定されたリスク  | 重要な潜在的リスク  | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ILD</li> <li>• Infusion reaction</li> <li>• 大腸炎、小腸炎、重度の下痢</li> <li>• 肝不全、肝機能障害、肝炎</li> <li>• 心筋炎、心膜炎</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> <li>• 筋炎、<u>横紋筋融解症</u>、重症筋無力症</li> <li>• 内分泌障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)</li> <li>• 1 型糖尿病</li> <li>• 睥炎</li> <li>• 腎機能障害 (尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)</li> <li>• <u>脳炎、髄膜炎、脊髄炎</u></li> <li>• 神経障害 (ギラン・バレー症候群等)</li> <li>• 重篤な血液障害</li> <li>• 静脈血栓塞栓症</li> <li>• 結核</li> <li>• <u>ぶどう膜炎</u></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 重度の胃炎</li> <li>• 硬化性胆管炎</li> <li>• 臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用</li> <li>• 胚・胎児毒性</li> <li>• 免疫原性</li> </ul> | なし      |
| 有効性に関する検討事項  |  |         |
| なし   |  |         |

下線：本一変申請において変更する事項

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常の医薬品安全性監視活動において、医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実に行うことで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 27 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動  | 有効性に関する調査・試験 | 追加のリスク最小化活動  |
|--|--------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> </ul> | なし           | <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul> |

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

## 2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁  | 行     | 修正前  | 修正後   |
|----|-------|--|---|
| 10 | 24～27 | 併用された化学療法別（CAPOX 及び FP）の OS の結果に明確な差異は認められなかったこと（Lancet Oncol 2023; 24: 1181-95）等を考慮すると、 | プラセボ/化学療法群に対するペムプロリズマブ/化学療法群の OS のハザード比 [95%CI] は、併用された化学療法が CAPOX の集団で 0.76 [0.68, 0.86]、FP の集団で 0.82 [0.62, 1.09] であり、併用された化学療法によって OS の結果に明確な差異は認められなかったこと（Lancet Oncol 2023; 24: 1181-95）等を考慮すると、 |
| 19 | 19～20 | 本薬の有効性は、PD-L1 発現率（TAP）により異なる傾向が示唆されている。  | 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TAP）により異なる傾向が示唆されている。   |

（下線部変更）

## 3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 15 年 3 月 26 日まで）と設定する。

[効能・効果] (下線部追加)

根治切除不能な進行・再発の食道癌

治癒切除不能な進行・再発の胃癌

[用法・用量] (下線部追加)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

フルオロウラシル及びシスプラチンとの併用において、通常、成人には、チスレリズマブ（遺伝子組換え）として、1回 200 mg を3週間間隔で60分かけて点滴静注する。がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対しては、本剤を単独投与することもできる。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮できる。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

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60分かけて点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分まで短縮できる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (下線部追加)

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

1. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率（TAP）により異なる傾向が示唆されている。TAP について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

3. 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
4. HER2 陰性の患者に投与すること。

5. 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率 (TAP) により異なる傾向が示唆されている。TAP について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

1. 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

〈効能共通〉

2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

| 副作用         | 程度*   | 処置   |
|-------------|---|--|
| 間質性肺疾患      | Grade 2 の場合   | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |
|             | Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合  | 本剤を中止する。   |
| 肝機能障害       | AST 若しくは ALT が基準値上限 (ULN) の 3 倍超～5 倍以下、又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超～3 倍以下に増加した場合  | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |
|             | AST 若しくは ALT が ULN の 5 倍超、又は総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加した場合   | 本剤を中止する。   |
| 皮膚障害        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3 の場合</li> <li>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 又は中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) が疑われる場合</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する<sup>注1)</sup>。</li> <li>SJS 又は TEN が疑われる場合には、SJS 又は TEN ではないことが確認されるまで投与を再開しないこと。</li> </ul>  |
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4 の場合</li> <li>SJS 又は TEN が認められた場合</li> </ul>  | 本剤を中止する。   |
| 大腸炎・下痢      | Grade 2 又は 3 の場合  | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |
|             | Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合  | 本剤を中止する。   |
| 筋炎          | Grade 2 又は 3 の場合  | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |
|             | Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合  | 本剤を中止する。   |
| 副腎機能不全、下垂体炎 | Grade 2 の場合   | ホルモン補充療法によりコントロールされるまで本剤の休薬を検討する。  |
|             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3 以上の副腎機能不全又は下垂体炎の場合</li> <li>症候性下垂体炎の場合</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する<sup>注1)</sup>。</li> <li>Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。</li> </ul> <p>上記以外の場合は再投与しない。</p>             |
| 甲状腺機能亢進症    | Grade 3 以上の場合   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する<sup>注1)</sup>。</li> <li>Grade 2 以下に回復し、<u>ホルモン補充療法抗甲状腺薬</u>でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。</li> </ul> <p>上記以外の場合は再投与しない。</p> |
| 甲状腺機能低下症    | Grade 3 以上の場合   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する<sup>注1)</sup>。</li> <li>Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法でコントロール可能な場合、必要であれば、副腎皮質ホルモン剤漸減後に投与を再開できる。</li> </ul> <p>上記以外の場合は再投与しない。</p>             |
| 高血糖         | Grade 3 以上又はケトアシドーシスを伴う糖尿病の場合   | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |

| 副作用               | 程度*   | 処置   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 以下に回復し、インスリン療法でコントロール可能な場合、必要であれば、代謝コントロール後に投与を再開できる。</li> </ul> 上記以外の場合は再投与しない。    |
| 腎機能障害             | 血清クレアチニンが ULN 又はベースラインの 1.5 倍超～3 倍以下まで増加した場合  | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |
|                   | 血清クレアチニンが ULN 又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合  | 本剤を中止する。   |
| 心筋炎               | Grade 2 以上の場合   | 本剤を中止する。   |
| 神経障害              | Grade 2 の場合   | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |
|                   | Grade 3 以上の場合   | 本剤を中止する。   |
| 膵炎                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3 の膵炎の場合</li> <li>Grade 3 以上の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加の場合</li> </ul> | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |
|                   | Grade 4 の場合   | 本剤を中止する。   |
| Infusion reaction | Grade 1 の場合   | <ul style="list-style-type: none"> <li>次回の投与時は、予防薬の前投薬を検討する。</li> <li>投与速度を 50% 減速する。</li> </ul>                                   |
|                   | Grade 2 の場合   | <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を休薬する。</li> <li>Grade 1 以下に回復した場合は、投与速度を 50% 減速して投与を再開する。次回の投与時は、予防薬の前投薬を検討する。</li> </ul> |
|                   | Grade 3 以上の場合   | 本剤を中止する。   |
| 上記以外の副作用          | Grade 3 の場合   | Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する <sup>注1)</sup> 。   |
|                   | Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合  | 本剤を中止する。   |

\* : Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 に準じる。

注 1) 副腎皮質ホルモン剤を投与する場合は漸減後に本剤投与を再開すること。副腎皮質ホルモン剤の投与開始から 12 週間以内に Grade 1 以下に回復しない場合、又は副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合は、投与を中止すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語               | 英語   | 日本語  |
|------------------|--|--|
| 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  |
| BID              | bis in die   | 1日2回   |
| Cape             | capecitabine   | カペシタビン   |
| Cape/CDDP        |  | Cape と CDDP との併用   |
| CAPOX            |  | Cape と OX との併用   |
| CDDP             | cisplatin  | シスプラチン   |
| CI               | confidence interval  | 信頼区間   |
| CLDN18.2         | claudin-18 splice variant 2  | クローディン 18.2  |
| COVID-19         |  | 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症                                       |
| CPS              | combined positive score  | 腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞数(腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球)数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値 |
| FISH             | fluorescence <i>in situ</i> hybridization  | 蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション                                    |
| FOLFOX           |  | 5-FU、ホリナートカルシウム(又はレボホリナート)及びOXの併用                                |
| FP               |  | 5-FU と CDDP との併用   |
| 5-FU             | 5-fluorouracil   | フルオロウラシル   |
| HER2             | human epidermal growth factor receptor type 2  | ヒト上皮増殖因子受容体 2 型  |
| ICC              | investigator chosen chemotherapy   | 治験担当医師が選択した化学療法  |
| Ig               | immunoglobulin   | 免疫グロブリン  |
| IHC              | immunohistochemistry   | 免疫組織化学   |
| ILD              | interstitial lung disease  | 間質性肺疾患   |
| ITT              | intent to treat  |  |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities   | ICH 国際医薬用語集  |
| NCCN ガイドライン (胃癌) | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer |  |
| NCI-PDQ          | National Cancer Institute Physician Data Query   |  |
| OS               | overall survival   | 全生存期間  |
| OX               | oxaliplatin  | オキサリプラチン   |
| PD-1             | programmed cell death-1  | プログラム細胞死-1   |
| PD-L             | programmed cell death-ligand   | プログラム細胞死-リガンド  |
| PFS              | progression-free survival  | 無増悪生存期間  |
| PK               | pharmacokinetics   | 薬物動態   |
| PT               | preferred term   | 基本語  |
| Q3W              | quaque 3 weeks   | 3週間間隔  |
| RMP              | risk management plan   | 医薬品リスク管理計画   |
| SOC              | system organ class   | 器官別大分類   |
| SOX              |  | S-1 と OX との併用  |

|                   |                       |                               |
|-------------------|-----------------------|-------------------------------|
| S-1               |                       | テガフル・ギメラシル・オテラシル<br>カリウム配合剤   |
| TAP               | tumor area positivity |                               |
| 一変申請              |                       | 製造販売承認事項一部変更承認申請              |
| 機構                |                       | 独立行政法人 医薬品医療機器総合<br>機構        |
| 国内診療ガイドライン        |                       | 胃癌治療ガイドライン 日本胃癌学<br>会編        |
| 001 試験            |                       | BGB-A317-001 試験               |
| 102 試験            |                       | BGB-A317-102 試験               |
| 305 試験            |                       | BGB-A317-305 試験               |
| 306 試験            |                       | BGB-A317-306 試験               |
| ゾルベツキシマブ/化<br>学療法 |                       | ゾルベツキシマブ（遺伝子組換え）と<br>化学療法との併用 |
| ニボルマブ             |                       | ニボルマブ（遺伝子組換え）                 |
| ニボルマブ/化学療法        |                       | ニボルマブと化学療法との併用                |
| プラセボ/ICC          |                       | プラセボと ICC との併用                |
| ペムブロリズマブ          |                       | ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）              |
| ペムブロリズマブ/化<br>学療法 |                       | ペムブロリズマブと化学療法との併<br>用         |
| 本薬                |                       | チスレリズマブ（遺伝子組換え）               |
| 本薬/CAPOX          |                       | 本薬と CAPOX との併用                |
| 本薬/FP             |                       | 本薬と FP との併用                   |
| 本薬/ICC            |                       | 本薬と ICC との併用                  |
| 本薬/化学療法           |                       | 本薬と化学療法との併用                   |