

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] テビムブラ点滴静注100mg
[一 般 名] チスレリズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ビーワン・メディシNZ合同会社
[申請年月日] 令和 8 年 2 月13日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 再発又は遠隔転移を有する日本人上咽頭癌患者に対する本剤の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

審査報告書

令和 8 年 8 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 8 年 2 月 13 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] 条件付き承認制度の適用対象（令和 8 年 6 月 2 日付け医薬薬審発 0602 第 2 号）
希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 755 号、令和 7 年 12 月 23 日付け医薬薬審発 1223 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

＜承認条件を付与する場合＞

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は遠隔転移を有する上咽頭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。

なお、本品目の再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[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

再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 8 年 6 月 19 日付けで追加）

[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。

〈再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌〉

ゲムシタビン塩酸塩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。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、二重線部は本承認申請後の令和8年6月19日付で追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 再発又は遠隔転移を有する日本人上咽頭癌患者に対する本剤の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 7 月 8 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

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 8 年 2 月 13 日
[剤形・含量]	1 パイアル（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

[申請時の効能・効果]

根治切除不能な進行・再発の食道癌

再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌

(下線部追加)

[申請時の用法・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。

〈再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌〉

ゲムシタビン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。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)

[目 次]

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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4

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	4
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	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20

[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」及び「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として、それぞれ 2025 年 3 月及び 2026 年 6 月に承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する本薬の臨床開発として、BeiGene, Ltd. (現 BeOne Medicines, Ltd.) により、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (309 試験) が 2019 年 4 月から実施された。

EU では、309 試験を主要な試験成績として、2024 年 11 月に申請が行われ、2025 年 7 月に「Tevimbra, in combination with gemcitabine and cisplatin, is indicated for the first-line treatment of adult patients with recurrent, not amenable to curative surgery or radiotherapy, or metastatic nasopharyngeal carcinoma」を効能・効果として承認された。

なお、2026 年 5 月時点において、本薬は再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に係る効能・効果にて、15 の国又は地域で承認されている。

今般、申請者は、海外の臨床試験成績に基づき日本人の再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は評価可能として、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に係る本薬の一変申請を行った。

なお、本薬は、医薬品の条件付き承認制度適用の対象とされている (令和 8 年 6 月 2 日付け医薬薬審発 0602 第 2 号)。また、本薬は、「再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (R7 薬) 第 755 号)。

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。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : 309 試験＜2019 年 4 月～2023 年 12 月＞）

化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者 263 例（PK 解析対象は本薬群の 131 例）を対象に、GC の併用下で、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実施された。

用法・用量は、GC の併用下で、本薬 200 mg を Q3W で静脈内投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定時点	例数	投与前濃度 (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)
200 mg Q3W	第 1 サイクル	131	—	74.0±15.37
	第 2 サイクル	118	16.9±5.20	—
	第 5 サイクル	103	40.8±12.66*	109.2±24.19
	第 9 サイクル	63	59.8±19.63	—
	第 17 サイクル	14	66.1±18.29	—

平均値±標準偏差、—：算出せず、*：98 例

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する検討結果について、特段の問題は認められないと判断した。

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 2 に示す試験が提出された。

表 2 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 (JRCT 番号等)	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	309 試験 (NCT03924986)	Ⅲ	化学療法歴のない再発又は 遠隔転移を有する上咽頭癌 患者	263 ① 131 ② 132	GC の併用下で、①本薬 200 mg 又は②プラセボを Q3W で静脈 内投与	有効性 安全性

臨床試験の概略は以下のとおりであった。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。

7.1 評価資料

7.1.1 海外試験

7.1.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.2：309 試験＜2019 年 4 月～2023 年 12 月＞）

化学療法歴のない¹⁾ 再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者（目標症例数：256 例²⁾）を対象に、GC の併用下で、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、海外 37 施設で実施された。

用法・用量は、GC の併用下で、本薬/GC 群では本薬 200 mg を、プラセボ/GC 群ではプラセボをそれぞれ Q3W で静脈内投与し、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。プラセボ/GC 群に割り付けられた患者は、IRC 判定による画像評価により疾患進行が認められた場合に本薬単独投与へのクロスオーバーが可能とされた。また、GC の用法・用量は 21 日間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 mg/m² を第 1 及び 8 日目に、CDDP 80 mg/m² を第 1 日目に、4～6 サイクル静脈内投与することとされた。

無作為化³⁾ された 263 例（本薬/GC 群 131 例、プラセボ/GC 群 132 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。また、ITT 集団の全例にいずれかの治験薬が 1 回以上投与され、263 例（本薬/GC 群 133 例、プラセボ/GC 群 130 例）⁴⁾ が安全性の解析対象とされた。

309 試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく IRC 判定による PFS⁵⁾ と設定された。309 試験で

¹⁾ 全身化学療法歴がない、又は上咽頭癌に対する導入化学療法及び補助化学療法を含む化学放射線療法等の終了後 6 カ月以上経過した後に再発若しくは転移し、当該病変に対する全身化学療法歴がない患者が対象とされた。

²⁾ 主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において GC を投与された患者集団における PFS の中央値が 7.0 カ月であったこと（Lancet 2016; 388: 1883-92）等を踏まえ、プラセボ/GC 群における中央値を 7 カ月、プラセボ/GC 群に対する本薬/GC 群のハザード比を 0.65（本薬/GC 群における中央値：10.8 カ月）と仮定し、本薬/GC 群及びプラセボ/GC 群への割付比を 1：1、有意水準（片側）0.025 とした場合、十分な検出力を確保するために必要なイベント数は 181 件（当該イベント数の下での検出力：82%）と算出されたことから、脱落率等を考慮し、目標症例数は 256 例と設定された。

³⁾ 性別（男、女）及び肝転移（あり、なし）を層別因子として、本薬/GC 群及びプラセボ/GC 群に 1：1 の割付比で無作為化された。

⁴⁾ プラセボ/GC 群に割り付けられた 2 例に誤って本薬が投与され、当該 2 例は本薬/GC 群の安全性の解析対象に含まれた。

⁵⁾ 無作為化時点から RECIST ver.1.1 に基づく疾患進行が IRC 判定により最初に確認された時点、又は死因を問わない死亡のいずれか早い時点までと定義された。腫瘍評価は、投与開始後 6 カ月間は 6 週間ごと、6 カ月後から 1 年までは 9 週間ごと、その後は 12 週間ごとに実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、該当する日のうち最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- ・ベースライン時点又はベースライン後の腫瘍評価が行われなかった患者：無作為化日
- ・疾患進行又は死亡が認められなかった患者：最後の適切な腫瘍評価日
- ・2 回以上連続して腫瘍評価が欠測した後に疾患進行又は死亡が認められた患者：当該連続欠測前の最終腫瘍評価日
- ・新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始した患者又は追跡不能となった患者：新たな抗悪性腫瘍剤の開始又は追跡不能となる前の最終腫瘍評価日

は、中間解析及び最終解析をそれぞれ約 127 件及び約 181 件の PFS イベントが観察された時点で行う計画とされ、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

有効性について、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS の中間解析（2021 年 3 月 26 日データカットオフ）の結果は表 3 及び図 1 のとおりであった。

表 3 PFS の中間解析結果（IRC 判定、ITT 集団、2021 年 3 月 26 日データカットオフ）

	本薬/GC 群	プラセボ/GC 群
例数	131	132
イベント数 (%)	65 (49.6)	87 (65.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.2 [7.6, 10.1]	7.4 [5.6, 7.5]
ハザード比 [95%CI] *1	0.52 [0.38, 0.73] *2	
p 値 (片側) *3	<0.0001	

*1：性別（男、女）及び肝転移（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 97.1%CI は [0.36, 0.75]、*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）0.014449

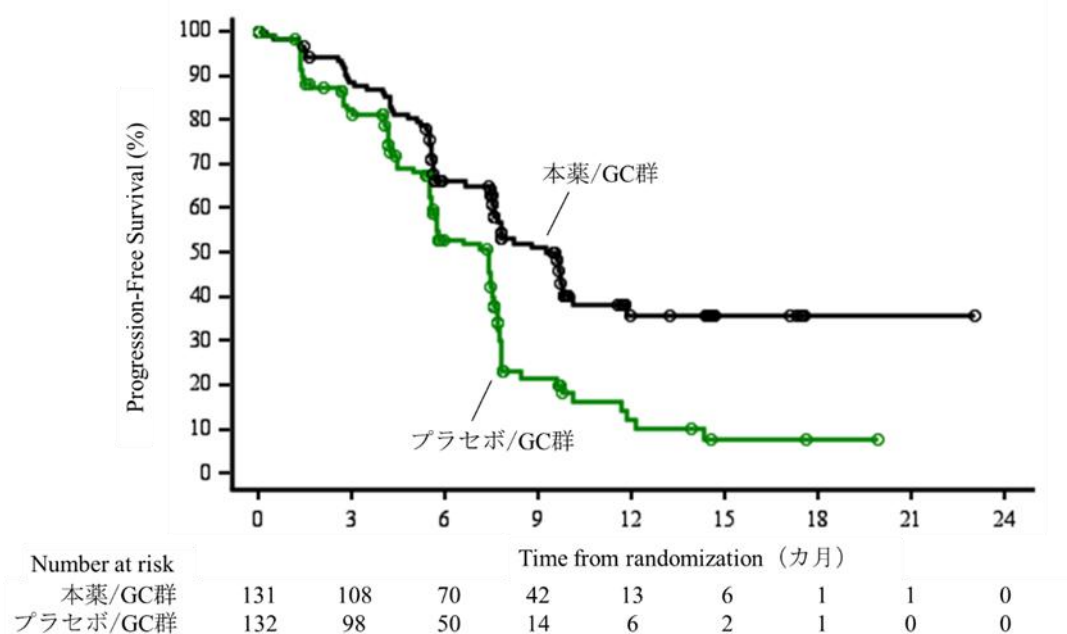


図 1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（IRC 判定、ITT 集団、2021 年 3 月 26 日データカットオフ）

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（免疫介在性有害事象については 90 日以内）の死亡は、本薬/GC 群で 6/133 例（偶発的死亡⁶⁾、死亡⁷⁾、意識レベルの低下、低酸素症/誤嚥性肺炎、骨髄異形成症候群及び咽頭出血各 1 例）、プラセボ/GC 群で 2/133 例（死亡⁸⁾ 及び不整脈/高ナトリウム血症各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象のうち、本薬/GC 群の骨髄異形成症候群、プラセボ/GC 群の死亡は治験薬との因果関係が否定されなかった。

⁶⁾ 3■歳男性。第 1062 日（本薬最終投与 9 日後）に転倒に起因する偶発的死亡に至った。剖検は実施されなかった。

⁷⁾ 3■歳男性。第 14 日（本薬最終投与 13 日後）に Grade 4 の血球減少のため入院となり、同日死亡に至った。剖検は実施されず、死因は不明であった。

⁸⁾ 5■歳男性。第 52 日に呼吸困難となり、自宅で死亡した。剖検は実施されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」（令和6年10月23日付け医薬薬審発1023第3号）を踏まえ、日本人上咽頭癌患者を対象とした臨床試験成績がなく一変申請を行うことが可能と判断した主な理由について、以下の①～③のように説明している。

① 主たる評価の対象となる海外臨床試験の実施状況について

化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象に、GCの併用下で、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の主要評価項目とされたIRC判定によるPFSについて、プラセボ/GC群と本薬/GC群との比較において統計学的に有意であった（7.1.1.1参照）。なお、当該試験成績に基づき、2025年12月時点で欧州を含む8つの国又は地域において本薬は再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に係る効能・効果で承認されている。

② 再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象とした国内臨床試験の実施可能性について

日本人の再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象に本薬/GC投与の有効性を評価することを目的とした新たな臨床試験を実施する場合、下記の検討結果を踏まえると、最終解析の結果が得られるまで約8年を要すると考えられ、当該試験成績を以て本邦で一変申請を行う場合、海外の承認及び申請状況と比較して遅延が想定される。

- ・ 諸外国において、本薬を含む抗PD-1抗体が再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に係る効能・効果で承認されていること等から、国際共同試験を実施することは困難である。
- ・ 主要評価項目を奏効率として本薬の有効性を検討することを目的とした国内臨床試験を実施する場合、309試験の結果等に基づき、閾値及び期待奏効率をそれぞれ67.4%及び77.9%と仮定すると、有意水準（片側）0.05の下で十分な検出力を確保するために必要な症例数は111例、脱落率等を考慮すると必要な症例数は123例と算出された。
- ・ 上記の試験を実施する場合、申請者による調査の結果、治験実施可能施設は約20施設、1施設当たりの月平均組入れ患者数は約0.08例と推定されたことから、登録期間として約77カ月、最終解析は最初の患者が無作為化されてから約90カ月後となることを見込まれた。

③ 海外試験成績に基づき日本人に対する本薬の有効性及び安全性を説明することについて

下記の内因的・外因的民族的要因に関する検討の結果、海外第Ⅲ相試験である309試験の成績に基づき日本人上咽頭癌患者に対する本薬/GC投与の有効性及び安全性を説明することは可能と判断した。

- ・ 上咽頭癌に対する診断及び治療体系に明確な国内外差は認められないと考えること
- ・ 既承認の効能・効果に係る臨床試験（302試験⁹⁾及び306試験¹⁰⁾において、本薬のPK、有効性及び安全性について、日本人と外国人との間に明確な差異は認められなかったこと（「令和7年2月14日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注100mg」等参照）
- ・ 本薬はタンパク分解経路等を介して消失すると考えること、本薬によるGCの消失経路に対する影

⁹⁾ 化学療法歴のある根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌患者を対象に、本薬と治験担当医師が選択した化学療法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

¹⁰⁾ 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に、治験担当医師が選択した化学療法との併用において、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国際共同第Ⅲ相試験

響はないと推察されることから本薬と GC との間で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えること

- 302 試験における本薬単独投与時及び 306 試験における本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時と、309 試験における本薬/GC 投与時の PK パラメータの比較に基づき、本薬単独投与時及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時と、本薬/GC 投与時の本薬の曝露量は同程度であると考え（「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」及び 6.1.1.1 参照）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を踏まえ、海外で既に主たる評価の対象となる臨床試験が適切に実施されていること、日本人患者における本薬の有効性を確認するための臨床試験の実施には相当の期間を要し、日本人における有効性及び安全性が検討されていない不確実性を考慮してもなお臨床試験の実施により医薬品の承認までに相当な時間を要することの患者への不利益の程度が大きいこと、得られている有効性及び安全性に係る情報等から、日本人におけるベネフィットがリスクを上回ると見込まれることから、本薬の有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験である 309 試験の成績に基づき評価することとした。また、日本人患者を対象とした製造販売後調査等の医薬品安全性監視活動計画の適切性については、「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項において、引き続き検討する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対して、本薬/GC 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、309 試験における対照群の設定について、以下のように説明している。

309 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（頭頸部癌）（v.2.2018）において、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対して、GC 投与が推奨されていたことから、309 試験における対照群としてプラセボ/GC を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、309 試験における主要評価項目として IRC 判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者において、疾患進行又は再発までの期間を延長することは患者の身体機能及び生活の質の維持が期待でき、309 試験で定義された PFS が延長することには臨床的意義があると考え、主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者における PFS の延長に一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能である。ただし、当該患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることを考慮し、OS の結果も確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、309 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。

309 試験において主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、プラセボ/GC 群と本薬/GC 群を比較した結果は統計学的に有意であった（7.1.1.1 参照）。

309 試験における主要評価項目は IRC 判定による PFS であったものの、治験実施施設における患者の治療方針は治験担当医師判定による疾患進行に基づき判断された。そのため、309 試験において IRC 判定による PFS イベントが確認される前に治験担当医師判定による疾患進行が観察されることにより、IRC 判定では後治療の開始等に起因した系統的な打ち切りが生じる可能性があった¹¹⁾。機構は、当該打ち切りが 309 試験における IRC 判定による PFS の評価に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

治験担当医師判定による PFS の中間解析（2021 年 3 月 26 日データカットオフ）の結果は表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 PFS の中間解析結果（治験担当医師判定、ITT 集団、2021 年 3 月 26 日データカットオフ）

	本薬/GC 群	プラセボ/GC 群
例数	131	132
イベント数 (%)	61 (46.6)	81 (61.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.8 [7.8, 11.9]	7.6 [6.6, 7.8]
ハザード比 [95%CI] *	0.54 [0.38, 0.76]	

*：性別（男、女）及び肝転移（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

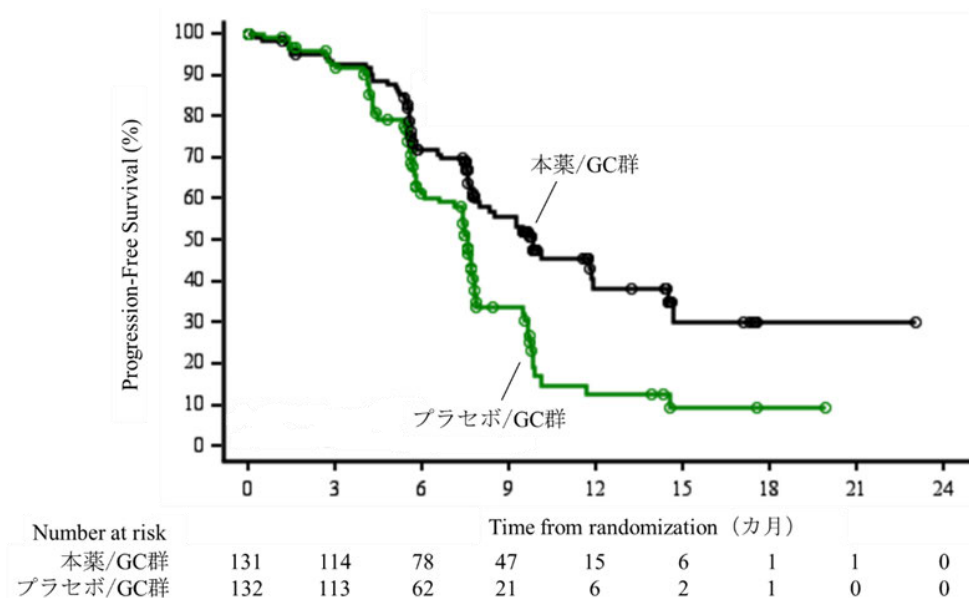


図 2 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（治験担当医師判定、ITT 集団、2021 年 3 月 26 日データカットオフ）

¹¹⁾ PFS の中間解析時点で認められた打ち切りの内訳は、①後治療の開始、②同意撤回、③2 回以上連続した評価欠測、④ベースラインでの評価欠測、⑤ベースライン後の評価欠測及び⑥解析時点でイベントなしであった。

①治験担当医師判定でイベントあり、IRC 判定で打ち切りとされた患者は本薬/GC 群において 9 例 (6.9%)、プラセボ/GC 群において 6 例 (4.5%) と限られていたこと¹²⁾、②後治療の開始、同意撤回及び 2 回以上連続した評価欠測について、打ち切り日でイベントとした補足的解析を行った結果、プラセボ/GC 群に対する本薬/GC 群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.51 [0.37, 0.69] であったことを踏まえると、後治療の開始等に起因した系統的な打ち切りが IRC 判定による PFS に及ぼす影響は限定的と考える。

中国南部、東南アジア、北アフリカ等の上咽頭癌の罹患率の高い地域においては角化型の割合は 5% 程度である一方で、本邦における角化型の割合は 27%程度と報告されていること (Lancet 2019; 394: 64-80、Cancer Med 2015; 4: 1186-95 等) を踏まえ、機構は、病理組織型別の本薬/GC 投与の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

309 試験における病理組織型別の PFS の中間解析の結果は表 5 のとおりであり、病理組織型別の部分集団間で明確な差異は認められなかった。

表 5 病理組織型別の PFS の中間解析結果 (IRC 判定、ITT 集団、2021 年 3 月 26 日データカットオフ)

病理組織型*1	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]
非角化型	本薬/GC 群	114	54 (47.4)	9.6 [7.8, 11.8]	0.47 [0.33, 0.67]
	プラセボ/GC 群	113	73 (64.6)	7.4 [5.7, 7.5]	
角化型	本薬/GC 群	9	5 (55.6)	5.6 [2.8, -]	0.70 [0.19, 2.61]
	プラセボ/GC 群	8	4 (50.0)	5.5 [1.7, -]	

－：推定不能、*1：病理組織型が不明であった患者を除く、*2：非層別 Cox 比例ハザードモデル

また、309 試験において副次評価項目の一つとされた OS の最終解析 (2023 年 12 月 8 日データカットオフ) の結果は表 6 及び図 3 のとおりであった。なお、プラセボ/GC 群において IRC 判定による画像評価により疾患進行が認められた 106 例のうち 69 例がクロスオーバーし、本薬単独投与を受けていた。事後的に実施されたクロスオーバーの影響を考慮した解析の結果、調整後の OS のハザード比 [95%CI] は 0.56 [0.27, 1.19]¹³⁾ 及び 0.62 [0.40, 0.97]¹⁴⁾ であり、クロスオーバーが OS の結果に影響を及ぼした可能性が考えられた。

¹²⁾ 治験担当医師判定でイベントあり、IRC 判定で打ち切りとされた患者のうち、打ち切り理由が①後治療の開始、②同意撤回、③2 回以上連続した評価欠測であった患者は本薬/GC 群において①1 例、②2 例、③0 例であり、プラセボ/GC 群において①4 例、②0 例、③0 例であった。

¹³⁾ RPSFT モデルに基づきクロスオーバーの効果を推定し、当該推定結果に基づいてクロスオーバーが行われたプラセボ/GC 群の反事実生存時間を算出した上で、性別 (男、女) 及び肝転移 (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きハザード比及びその 95%CI を算出した。

¹⁴⁾ プラセボ/GC 群で疾患進行が認められた患者について、年齢 (50 歳未満、50 歳以上)、性別 (男、女)、肝転移の有無 (あり、なし)、ECOG PS (0、1)、EBV-DNA (2,000 IU/mL 未満、2,000 IU/mL 以上)、喫煙状況 (喫煙歴なし、現在又は過去喫煙) 及び疾患進行の時点を共変量とした加速モデルに基づきクロスオーバーの効果を推定し、当該推定結果に基づいてクロスオーバーが行われたプラセボ/GC 群の患者の反事実生存時間を算出した上で、性別 (男、女) 及び肝転移 (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きハザード比及びその 95%CI を算出した。

表6 OSの最終解析結果 (ITT 集団、2023年12月8日データカットオフ)

	本薬/GC 群	プラセボ/GC 群
例数	131	132
イベント数 (%)	55 (42.0)	64 (48.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	45.3 [33.4, -]	31.8 [25.0, -]
ハザード比 [95%CI] *1	0.73 [0.51, 1.05]	

—: 推定不能、*1: 性別 (男、女) 及び肝転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox ハザードモデル

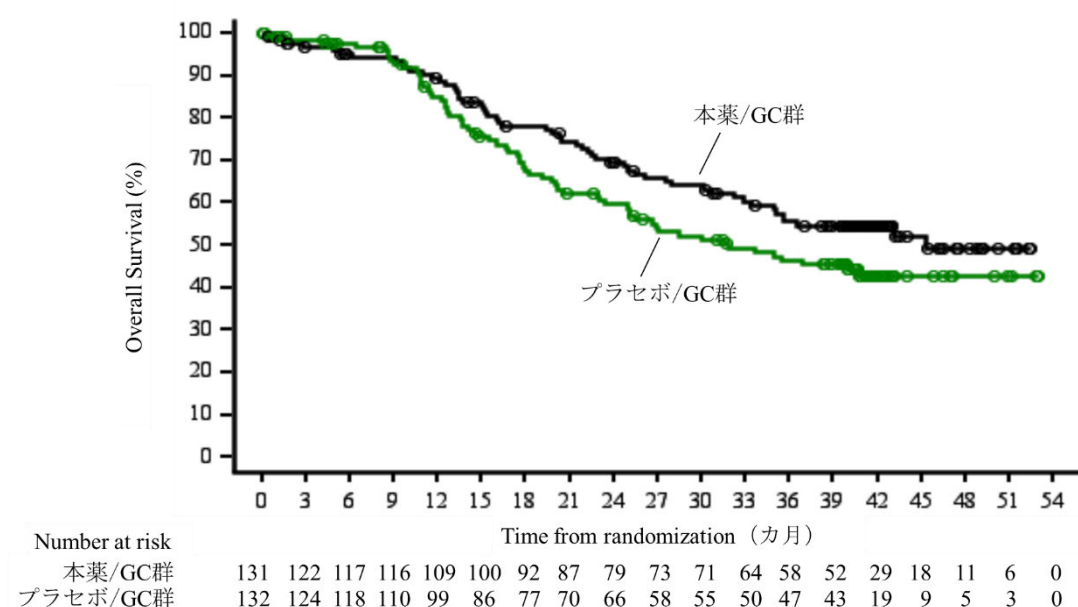


図3 OSの最終解析時のKaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023年12月8日データカットオフ)

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、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬/GC 投与の有効性は示されたと判断した。

- 309 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、プラセボ/GC 群と本薬/GC 群を比較した結果は統計学的に有意であり、本薬群において延長していたこと
- 309 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ/GC 群と比較して本薬/GC 群で延長する傾向が認められており、クロスオーバーの影響を考慮した解析結果も考慮すると、得られた結果には一定の臨床的意義があると考えること

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、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬/GC 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¹⁵⁾ であると判断した。

¹⁵⁾ 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・横紋筋融解症・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・髄膜炎・脊髄炎、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、ぶどう膜炎、重度の胃炎及び硬化性胆管炎 (「令和 8 年 5 月 7 日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注 100 mg」等参照)

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再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者においても本薬/GC 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、309 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/GC 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。

309 試験における安全性の概要は表 7 のとおりであった。

表 7 安全性の概要 (309 試験、2023 年 12 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬/GC 群 133 例	プラセボ/GC 群 130 例
全有害事象	133 (100)	129 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	113 (85.0)	111 (85.4)
死亡に至った有害事象	6 (4.5)	2 (1.5)
重篤な有害事象	47 (35.3)	46 (35.4)
投与中止に至った有害事象*1	22 (16.5)	14 (10.8)
本薬又はプラセボ	12 (9.0)	6 (4.6)
GEM 又は CDDP	12 (9.0)	11 (8.5)
休薬に至った有害事象*1	84 (63.2)	71 (54.6)
本薬又はプラセボ	66 (49.6)	53 (40.8)
GEM 又は CDDP	71 (53.4)	67 (51.5)
GEM 又は CDDP の減量に至った有害事象*2	49 (36.8)	56 (43.1)

*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：本薬の減量は不可とされた

309 試験において、プラセボ/GC 群と比較して本薬/GC 群で発現割合が高かった有害事象は表 8 のとおりであった。なお、プラセボ/GC 群と比較して本薬/GC 群で発現割合が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 8 プラセボ/GC 群と比較して本薬/GC 群で発現割合が高かった有害事象
(309 試験、2023 年 12 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/GC 群 133 例	プラセボ/GC 群 130 例
全有害事象*1		
甲状腺機能低下症	41 (30.8)	20 (15.4)
発熱	35 (26.3)	13 (10.0)
咳嗽	29 (21.8)	13 (10.0)
Grade 3 以上の有害事象*2		
白血球減少症	29 (21.8)	20 (15.4)

*1：本薬/GC 群で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：本薬/GC 群で発現割合が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

309 試験において、プラセボ/GC 群と比較して本薬/GC 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 GC の既知の有害事象であった。

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、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬/GC 投与は忍容可能と判断した。

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申請効能・効果は「再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌」と設定されていた。また、本一変申請後に申請者により、効能・効果に関連する注意の項について、設定は不要と考える旨が説明された。

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・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

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¹⁶⁾における、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭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（頭頸部癌）（v.1.2026）
 - 化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対して、本薬/GC 投与は治療選択肢の一つである（Category 2B¹⁷⁾）。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

309 試験の結果、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬/GC 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/GC 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。

以上より、本薬の効能・効果を「再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌」と設定した。また、効能・効果に関連する注意の項の設定は不要と考えた。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の本薬/GC 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/GC 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

¹⁶⁾ NCCN ガイドライン（頭頸部癌）（v.1.2026）、NCI-PDQ（2025 年 5 月 14 日版）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2023; 34: 247-50）及び国内診療ガイドライン（2025 年版）

¹⁷⁾ 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 のコンセンサスが存在する。

309 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¹⁸⁾ が測定され、PD-L1 発現状況別の本薬/GC 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¹⁹⁾。

① 有効性：

309 試験における PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析 (2021 年 3 月 26 日データカットオフ) の結果は表 9 及び図 4 のとおりであり、PD-L1 発現状況により本薬/GC 投与の有効性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況によらず本薬/GC 投与の有効性は期待できると考える。

表 9 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析結果 (IRC 判定、ITT 集団、2021 年 3 月 26 日データカットオフ)

PD-L1 発現*1	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値*3
PD-L1<1%	本薬/GC 群	27	7.8 [5.5, 9.8]	0.35	0.3155
	プラセボ/GC 群	21	4.3 [3.0, 7.6]	[0.16, 0.76]	
1≤PD-L1<10%	本薬/GC 群	15	— [4.0, —]	0.41	
	プラセボ/GC 群	12	5.5 [1.7, —]	[0.14, 1.21]	
PD-L1≥10%	本薬/GC 群	80	9.6 [7.5, 11.8]	0.53	
	プラセボ/GC 群	84	7.4 [5.7, 7.6]	[0.35, 0.79]	

—：推定不能、*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、性別 (男、女) 及び肝転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

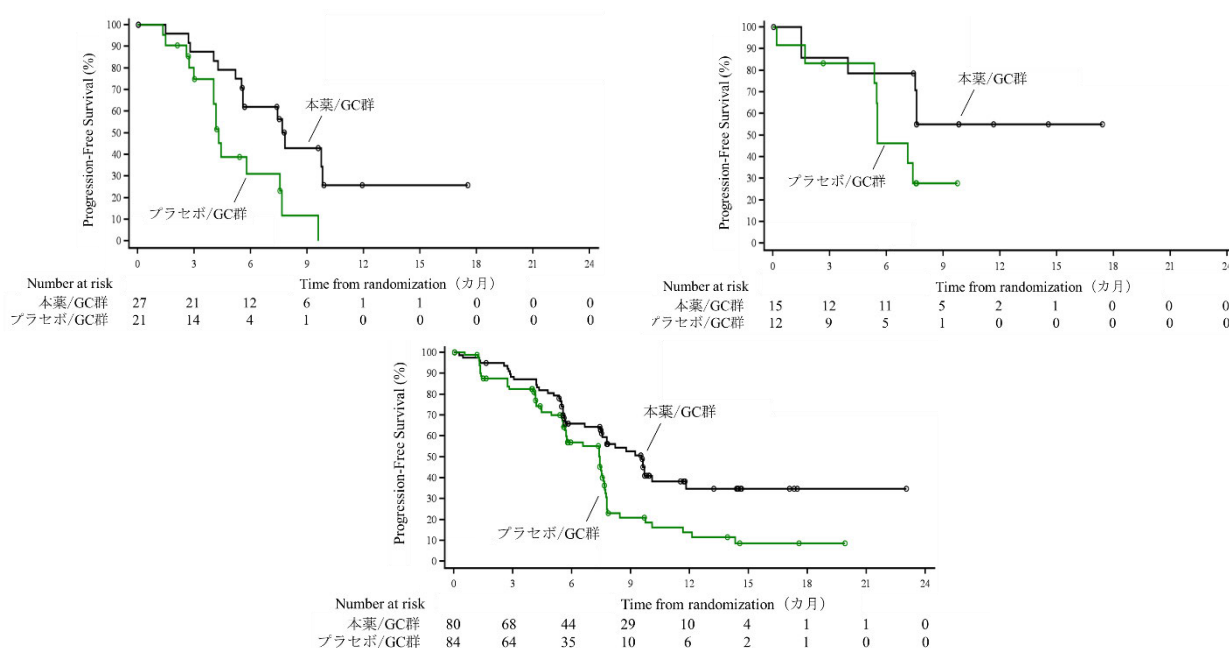


図 4 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (IRC 判定、ITT 集団、2021 年 3 月 26 日データカットオフ)
(左上図：PD-L1<1%、右上図：1≤PD-L1<10%、下図：PD-L1≥10%)

② 安全性：

18) 腫瘍組織における細胞膜の部分的又は完全な染色が確認された腫瘍細胞が占める割合と定義された。

19) 統計解析計画書において事前に規定された PD-L1 発現状況のカットオフ値は 10%であったが、欧州医薬品委員会 (CHMP) の要請により、1%がカットオフ値として追加された。

本薬/GC 群における PD-L1 発現状況別の安全性の概要は表 10 のとおりであり、PD-L1 発現状況により本薬/GC 投与の安全性に明確な差異は認められなかった。

表 10 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要（2023 年 12 月 8 日データカットオフ）

	例数（%）		
	PD-L1<1%集団 27 例	1≤PD-L1<10%集団 16 例	PD-L1≥10%集団 82 例
全有害事象	27（100）	16（100）	82（100）
Grade 3 以上の有害事象	23（85.2）	13（81.3）	72（87.8）
死亡に至った有害事象	2（7.4）	1（6.3）	3（3.7）
重篤な有害事象	9（33.3）	4（25.0）	33（40.2）

上記①及び②の検討結果から、309 試験の対象患者に対して PD-L1 の発現状況によらず本薬/GC 投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量について、本一変申請後に申請者より、下表のように設定する旨が説明された。また、用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
ゲムシタビン塩酸塩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。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・中止の目安（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、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申請者の設定どおり設定することが適切と判断した。

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 309 試験において、再発又は遠隔転移を有する上咽頭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、309 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休薬・中止の目安について、309 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、当該試験において再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬/GC 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、申請者の説明を了承した。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP 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、有効性に関する検討事項に「再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性」を追加し、表 11 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 11 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
- 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、<u>横紋筋融解症</u>、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 - 脾炎 - 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等） - 脳炎、<u>髄膜炎</u>、<u>脊髄炎</u> - 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 <u>ぶどう膜炎</u>	- 重度の胃炎 - 硬化性胆管炎 - 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 - 胚・胎児毒性 - 免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
<u>再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性</u>		

下線：本一変申請において追加する事項、波線：今般の一変申請後に変更

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

日本人の再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬の有効性等を確認することを目的として、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象とした全例調査方式による製造販売後調査を計画している。

- 有効性に関する検討事項：再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性²⁰⁾
- 調査予定例数：123 例²¹⁾
- 観察期間：12 カ月²²⁾

また、申請者は、以下の理由等から、現時点では再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対して、本薬の安全性を検討することを主目的とした製造販売後調査を、本一変申請の承認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及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査において安全性情報を収集する旨を説明している。

- 309 試験の結果等から、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）は、いずれも既承認の PD-1 を標的とする薬剤における既知のリスクであり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されておらず、本薬の安全性プロファイルは既承認の PD-1 を標的とする薬剤と類似していると考えること
- 既承認の PD-1 を標的とする薬剤について、製造販売後の一定の使用実績があり、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること
- 309 試験の結果から、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬/GC 投与による新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.1 審査方針について」の項における検討を踏まえると、日本人上咽頭癌患者を対象とした臨床試験成績がなく一変申請を行い、海外試験成績に基づき日本人に対する本薬の有効性及び安全性を説明することは受入れ可能であり、日本人における一定の有効性は合理的に期待できると判断するものの、少なくとも製造販売後に日本人患者における本薬の有効性をより確かなものとするために情報収集し、有効性が外国人患者と異ならないという推察を裏付ける頑健性を得る必要があると考える。

上記を踏まえ、使用実態下における再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、機構での評価後に得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。調査予定例数及び観察期間については、申請者の説明を了承した。

また、上咽頭癌患者を対象とした本薬の安全性を検討することを主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性は低く、通常的安全性監視活動及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査において安全性情報を収集するとの申請者の説明を了承した。

²⁰⁾ 主要評価項目として RECIST ver.1.1 に基づく医師判定による奏効率を設定した。なお、309 試験においては PFS が主要評価項目として設定されていたものの、time to event に係る指標は患者背景の影響を受けること等を踏まえ、調査における主要評価項目として奏効率を設定した。

²¹⁾ 主要評価項目とされた奏効率について、309 試験のプラセボ/GC 群の奏効率の結果に基づき閾値を 67.4%と設定し、309 試験の結果から本薬/GC の奏効率を 77.9%と仮定した場合に、有意水準（片側）0.05 の下で十分な検出力を確保するために必要な症例数は 111 例（111 例における検出力：約 80%）と算出されたことから、脱落例等を考慮して設定した。

²²⁾ 309 試験において、本薬/GC 群の奏効到達期間の中央値〔範囲〕（週）は治験担当医師判定で 6.29 [4.7～24.3]、IRC 判定で 6.14 [4.7～75.1] であり、奏効の多くが治療開始後早期に確認されたことから、治療による奏効を評価する上で十分な期間として 12 カ月を設定した。

以上を踏まえ、『「医薬品の条件付き承認の取扱いについて」の一部改正について』（令和6年10月23日付け医薬薬審発1023第2号）に基づき、以下を医薬品医療機器等法第14条第12項の規定に基づく条件（提出免除条件）とすることが適切と考える。なお、提出期限については審査報告（2）で設定する。

- 再発又は遠隔転移を有する日本人上咽頭癌患者に対する本薬の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

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 海外第Ⅲ相試験（309 試験）

有害事象は、本薬/GC 群で 133/133 例（100%）、プラセボ/GC 群で 129/130 例（99.2%）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/GC 群で 104/133 例（78.2%）、プラセボ/GC 群で 97/130 例（74.6%）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 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で発現割合が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/GC 群 133 例		プラセボ/GC 群 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	133 (100)	113 (85.0)	129 (99.2)	111 (85.4)
臨床検査				
好中球数減少	82 (61.7)	39 (29.3)	77 (59.2)	49 (37.7)
白血球数減少	82 (61.7)	40 (30.1)	82 (63.1)	51 (39.2)
血小板数減少	72 (54.1)	27 (20.3)	80 (61.5)	33 (25.4)
アスパラギン酸トランスフェラーゼ増加	39 (29.3)	1 (0.8)	31 (23.8)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38 (28.6)	2 (1.5)	27 (20.8)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	32 (24.1)	0	23 (17.7)	0
リンパ球数減少	19 (14.3)	14 (10.5)	24 (18.5)	18 (13.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	116 (87.2)	41 (30.8)	118 (90.8)	43 (33.1)
好中球減少症	47 (35.3)	30 (22.6)	38 (29.2)	23 (17.7)
白血球減少症	46 (34.6)	29 (21.8)	45 (34.6)	20 (15.4)
代謝および栄養障害				
食欲減退	64 (48.1)	1 (0.8)	65 (50.0)	1 (0.8)
低ナトリウム血症	41 (30.8)	4 (3.0)	37 (28.5)	1 (0.8)
低カリウム血症	30 (22.6)	7 (5.3)	30 (23.1)	8 (6.2)
低カルシウム血症	25 (18.8)	1 (0.8)	17 (13.1)	0
高尿酸血症	24 (18.0)	2 (1.5)	25 (19.2)	1 (0.8)
低アルブミン血症	22 (16.5)	1 (0.8)	29 (22.3)	0
低マグネシウム血症	22 (16.5)	3 (2.3)	16 (12.3)	3 (2.3)
低クロール血症	16 (12.0)	0	22 (16.9)	0
胃腸障害				
悪心	78 (58.6)	0	94 (72.3)	2 (1.5)
嘔吐	55 (41.4)	1 (0.8)	69 (53.1)	2 (1.5)
便秘	46 (34.6)	0	60 (46.2)	0
下痢	21 (15.8)	0	14 (10.8)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	35 (26.3)	2 (1.5)	13 (10.0)	0
倦怠感	29 (21.8)	1 (0.8)	31 (23.8)	2 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	29 (21.8)	0	13 (10.0)	0
湿性咳嗽	22 (16.5)	0	10 (7.7)	0
感染症および寄生虫症				
上気道感染	22 (16.5)	0	12 (9.2)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	34 (25.6)	5 (3.8)	29 (22.3)	0
そう痒症	29 (21.8)	0	18 (13.8)	0
神経系障害				
浮動性めまい	23 (17.3)	1 (0.8)	19 (14.6)	0
感覚鈍麻	20 (15.0)	0	20 (15.4)	0
頭痛	15 (11.3)	1 (0.8)	23 (17.7)	0
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	23 (17.3)	1 (0.8)	18 (13.8)	1 (0.8)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	41 (30.8)	1 (0.8)	20 (15.4)	0

重篤な有害事象は、本薬/GC 群で 47/133 例 (35.3%)、プラセボ/GC 群で 46/130 例 (35.4%) 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 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/GC 群 133 例		プラセボ/GC 群 130 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 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 否定できない有害事象
全有害事象	47 (35.3)	13 (9.8)	46 (35.4)	15 (11.5)
血小板数減少	9 (6.8)	0	14 (10.8)	4 (3.1)
敗血症	4 (3.0)	0	0	0
血小板減少症	4 (3.0)	0	3 (2.3)	2 (1.5)
貧血	3 (2.3)	0	5 (3.8)	1 (0.8)
好中球数減少	3 (2.3)	0	6 (4.6)	1 (0.8)
白血球数減少	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (3.8)	1 (0.8)
肺炎	2 (1.5)	0	4 (3.1)	2 (1.5)
白血球減少症	0	0	4 (3.1)	2 (1.5)

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/GC 群で 22/133 例 (16.5%)、プラセボ/GC 群で 14/130 例 (10.8%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で発現割合が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/GC 群 133 例		プラセボ/GC 群 130 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 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 否定できない有害事象
全有害事象	22 (16.5)	7 (5.3)	14 (10.8)	4 (3.1)
白血球減少症	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
心筋炎	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
好中球数減少	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0
血小板数減少	2 (1.5)	0	2 (1.5)	0
血小板減少症	2 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
白血球数減少	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0

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

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。

8.2 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 5.3.5.1.1) 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。

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、本品目の再発又は遠隔転移を有する上咽頭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考える。本薬は、再発又は遠隔転移を有する上咽頭

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、製造販売後の検討事項については、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 8 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 8 年 2 月 13 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、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（309 試験）において、主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、プラセボ/GC 群と本薬/GC 群を比較した結果は統計学的に有意であり、本薬/GC 群において延長していたこと等から、当該患者に対する本薬/GC 投与の有効性は示されたと判断した。

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。

1.2 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、化学療法歴のない再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する本薬/GC 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等に注意が必要とされた事象²³⁾ 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/GC 投与は忍容可能と判断した。

²³⁾ 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、ぶどう膜炎及び血管炎（「令和 8 年 5 月 7 日付け審査報告書 テビムブラ点滴静注 100 mg」等参照）

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・効果は、申請者の設定どおり、「再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌」と設定することが適切であり、効能・効果に関連する注意の項の設定は不要と判断した。

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。

1.4 用法・用量について

機構は、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、申請者の設定どおり、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
ゲムシタビン塩酸塩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。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・中止の目安（現行の内容と同一）

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。

1.5 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」の項における検討等の結果、本一変申請に係る本薬のRMP（案）において、表15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 15 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
• 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、横紋筋融解症、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 • 脾炎 • 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等） • 脳炎、髄膜炎、脊髄炎 • 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 • <u>ぶどう膜炎</u> • <u>血管炎</u>	• 重度の胃炎 • 硬化性胆管炎 • 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 • 胚・胎児毒性 • 免疫原性	なし
有効性に関する検討事項		
再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性		

下線：本一変申請において追加する事項、波線：今般の一変申請後に変更

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、以下のように判断した。

- 使用実態下における再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく情報を収集するとともに、機構での評価後に得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要がある。調査予定例数及び観察期間については、申請者の設定した内容で差し支えない。
- 上咽頭癌患者を対象とした本薬の安全性を検討することを主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性は低く、通常的安全性監視活動及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査において安全性情報を収集することで差し支えない。

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 16 及び表 17 に示す有効性に関する調査・試験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 16 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
なし	• <u>上咽頭癌患者を対象とした使用成績調査</u>	• 医療従事者向け資料の作成及び提供 • 患者向け資料の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 17 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者を対象として使用実態下における本薬の有効性及び安全性を確認すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者（有効性の解析対象については、本調査に登録された患者のうち、本薬投与前（ベースライン）の病変に関する情報が得られた患者）
観察期間	12 カ月
予定症例数	123 例
主な調査項目	有効性に関する検討事項：再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する使用実態下における有効性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、前治療等）、本薬の投与状況、有害事象等

さらに、機構は、本品目は条件付き承認制度の適用対象であり、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項」の項に記載した以下の内容を当該制度適用に伴う承認条件とすることが適切と判断した。また、条件として実施する製造販売後調査の成績について、申請者は 2034 年 6 月までに提出する旨を説明しており、機構は、当該調査の成績の提出時期は受入れ可能と判断した。

- 再発又は遠隔転移を有する日本人上咽頭癌患者に対する本薬の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

2. 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、本薬は「再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果における再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断した。本品目は条件付き承認制度の適用対象であり、承認条件として実施する製造販売後調査の成績について 2034 年 6 月までに提出することが適当と判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 8 年 6 月 19 日付けで追加）

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

再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌

〔用法・用量〕（下線部追加、二重線部は本一変申請後の令和 8 年 6 月 19 日付けで追加）

〈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。

〈再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌〉

ゲムシタビン塩酸塩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。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]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 再発又は遠隔転移を有する日本人上咽頭癌患者に対する本剤の有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施した上で、当該調査結果を速やかに提出するとともに医療現場に適切に情報提供すること。

[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]（本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和8年6月19日付けで追加）

〈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] (本一変申請では変更なし、二重線部は本一変申請後の令和 8 年 6 月 19 日付けで変更)

〈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 ^{注1)} 。
	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 ^{注1)} 。
	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	- Grade 3 の場合 - 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	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - 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。
	- Grade 4 の場合 - SJS 又は TEN が認められた場合	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 ^{注1)} 。
	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 ^{注1)} 。
	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。
	- Grade 3 以上の副腎機能不全又は下垂体炎の場合 - 症候性下垂体炎の場合	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - 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。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能亢進症	Grade 3 以上の場合	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - Grade 2 以下に回復し、ホルモン補充療法<u>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。 上記以外の場合は再投与しない。
甲状腺機能低下症	Grade 3 以上の場合	- Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する^{注1)}。 - 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。 上記以外の場合は再投与しない。
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^{注1)}。 - 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。

副作用	程度*	処置
		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 ^{注1)} 。
	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 ^{注1)} 。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
膵炎	- Grade 3 の膵炎の場合 - Grade 3 以上の血清アミラーゼ又はリパーゼ増加の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する ^{注1)} 。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 の場合	• 次回の投与時は、予防薬の前投薬を検討する。 • 投与速度を 50%減速する。
	Grade 2 の場合	• 本剤を休薬する。 • 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、予防薬の前投与を検討する。
	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 ^{注1)} 。
	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
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バールウイルス
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ESMO ガイドライン	Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
GC		GEM と CDDP との併用
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRC	independent review committee	独立評価委員会
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 (頭頸部癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Head and Neck Cancer	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
OS	overall survival	全生存期間
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
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class	器官別大分類
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機構
国内診療ガイドライン		頭頸部癌治療ガイドライン 日本頭頸部癌学会編
001 試験		BGB-A317-001 試験
102 試験		BGB-A317-102 試験
302 試験		BGB-A317-302 試験
306 試験		BGB-A317-306 試験
309 試験		BGB-A317-309 試験
プラセボ/GC		プラセボと GC との併用
本薬		チスレリズマブ (遺伝子組換え)
本薬/GC		本薬と GC との併用