医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

日本標準商品分類番号　874291

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

テビムブラ®点滴静注 100 mg

TEVIMBRA® I.V. Infusion　チスレリズマブ(遺伝子組換え)製剤

(一部)条件付き承認品目　最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意 ―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

BeOne

目次

1）適正使用に関するお願い …… 5

2）テビムブラについて …… 6

1. 作用機序 …… 6
2. 治療の流れ …… 7
   フロー、投与に際しての注意事項、チェックリスト

3）臨床試験 …… 8

1. 国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-302試験：RATIONALE-302試験）…… 8
2. 国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-306試験：RATIONALE-306試験）…… 10
3. 国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-305試験：RATIONALE-305試験）…… 13
4. 海外第Ⅲ相試験（BGB-A317-309試験：RATIONALE-309試験）…… 16

4）重要な特定されたリスク …… 18

1. 間質性肺疾患 …… 18
2. Infusion reaction …… 20
3. 大腸炎、小腸炎、重度の下痢 …… 21
4. 肝不全、肝機能障害、肝炎 …… 22
5. 心筋炎、心膜炎 …… 23
6. 重度の皮膚障害 …… 24
7. 筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症 …… 26
8. 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）…… 28
9. １型糖尿病 …… 30
10. 膵炎 …… 31
11. 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）…… 32
12. 脳炎、髄膜炎、脊髄炎 …… 33
13. 神経障害（ギラン・バレー症候群等）…… 35
14. 重篤な血液障害 …… 36
15. 静脈血栓塞栓症 …… 38
16. 結核 …… 39
17. ぶどう膜炎 …… 40
18. 血管炎 …… 41
19. 血球貪食性リンパ組織球症 …… 43
20. 重度の胃炎、食道炎 …… 44

5）重要な潜在的リスク …… 45

1. 硬化性胆管炎 …… 45
2. 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 …… 46
3. 胚・胎児毒性 …… 47
4. 免疫原性 …… 48

目次

6）有害事象発現時の対処法 …… 50

7）副作用 …… 52
1. 副作用【302試験】…… 52
2. 副作用【306試験】…… 54
3. 副作用【305試験】…… 56
4. 副作用【309試験】…… 58

8）テビムブラの調製方法 …… 60
1. 投与（調製）前の準備 …… 60
2. 調製手順 …… 61
3. 投与方法 …… 61

9）Q＆A …… 62
Q1. 食道癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？ …… 62
Q2. 胃癌患者に投与する場合、PD-L1検査は必須ですか？ …… 62

10）参考 …… 63
1. 臨床試験における検査スケジュール …… 63
2. テビムブラの投与スケジュール …… 64
3. 治療選択に際して …… 66
4. 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 …… 74

11）主要文献 …… 79

製造販売業者の氏名又は名称及び住所
（文献請求先及び問い合わせ先を含む）…… 80

1）適正使用に関するお願い

テビムブラ®は、PD-1を標的とするIgG4変異型ヒト化モノクローナル抗体です。エフェクター機能を示さないようにIgG4を改変し、Fc部位がFcγ受容体や補体成分C1qに結合しないように設計しています。

本剤の主な作用機序は、ヒトPD-1の細胞外ドメインに高い特異性及び親和性で結合しPD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を競合的に阻害することによって、がん細胞によるT細胞抑制の解除をします。これによりT細胞のがん抗原認識能力の回復とがん細胞排除機能の再活性化を促します。

この作用機序により、従来の抗がん剤とは異なる副作用管理が必要となります。本剤の作用機序に基づき、過度の免疫反応による副作用があらわれることがあります。これらの副作用は、対応によっては重篤又は死亡に至る可能性があります。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門医と連携して適切な鑑別診断を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが必要です。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行ってください。

本適正使用ガイドは、テビムブラ®による安全かつ適切な治療を支援するため、患者選択、投与時の注意事項、注意を要する有害事象について詳細に解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文、最適使用推進ガイドライン及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。

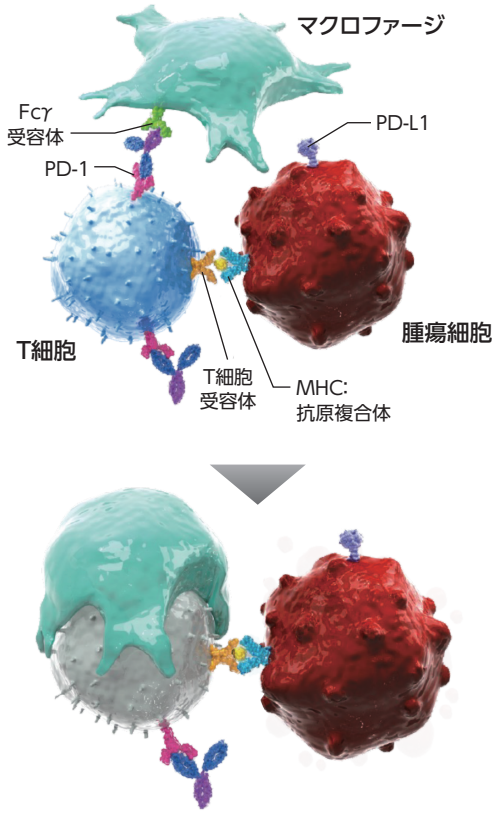
2）テビムブラについて

1. 作用機序[1-5)]

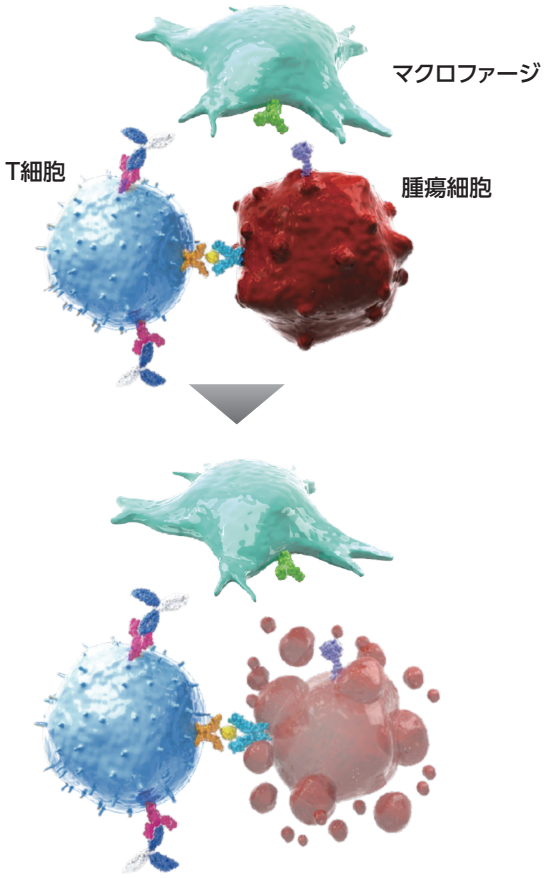
1）Zhang T, et al. Cancer Immunol Immunother. 2018; 67(7): 1079-1090［利益相反：著者はBeiGene社（現BeOne社）の社員である。］
2）Dahan R, et al. Cancer Cell 2015; 28(3): 285-295
3）Liu R, et al. Antibodies 2020; 9(4): 64
4）Ganesan, et al. J Immunol 2012; 189(10): 4981-4988
5）Yu R, et al. Future Oncol. 2021; 217(31): 4081-4089［利益相反：著者のうち6名はBeiGene社（現BeOne社）の社員である。］

チスレリズマブは、プログラム細胞死1（PD-1）に対するヒト化免疫グロブリンG4（IgG4）変異型モノクローナル抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、腫瘍特異的なT細胞の増殖、活性化、及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられています。
また、T細胞クリアランスと抗PD-1治療抵抗性の潜在的メカニズムである抗体依存性細胞貪食を抑制するために、チスレリズマブのFc領域は安定性強化のためのS226P変異のほか、E231P、F232V、L233A、D263A、R407Kに変異を加え[1,2)]、マクロファージ上のFcγ受容体との結合を最小化するように設計されています[3,4)]。

Fcγ受容体と結合する抗PD-1モノクローナル抗体[5)]



Fcγ受容体と結合しない抗PD-1モノクローナル抗体（チスレリズマブ）[5)]





2. 治療の流れ

投与前

治療体制の確認
緊急時に対応できる医療施設において、十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用してください。

投与対象患者の選択
本剤の使用に際しては、チェックリストを参照して、臨床症状を十分に観察し、必要に応じて胸部X線検査及び臨床検査を実施するなど観察を十分に行った上で、使用が適切と判断される患者についてのみ投与してください。

患者への説明・同意の取得
患者又はその家族に有効性及び危険性について十分説明し同意を得てください。

テビムブラの使用開始

投与中・後

経過観察と副作用対策
副作用発現時には、必要に応じて本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

◆特に注意を要する副作用

- 間質性肺炎
- 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）
- 重篤な血液障害
- 静脈血栓塞栓症
- 結核
- ぶどう膜炎
- 血管炎
- 血球貪食性リンパ組織球症
- 重度の胃炎、食道炎
- 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

主な副作用とその対策（P.18 ～ 51）

投与に際しての注意事項

テビムブラの使用に際しては、電子添文を十分に理解した上で、投与患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分検討の上、投与の可否を判断してください。治療開始に先立ち、インフォームドコンセントを取得してください。

チェックリスト

適応症					
□	根治切除不能な進行・再発の食道癌	手術の補助療法である	□いいえ	□はい	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ません。
□	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	手術の補助療法である	□いいえ	□はい	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ません。
		HER2陽性である	□いいえ	□はい	HER2陽性患者への有効性及び安全性は確立していません。
□	再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌[注]		□はい	□いいえ	
投与禁忌の患者					
□	本剤の成分に対し過敏症の既往がある患者		□いいえ	□はい	禁忌に該当します。
留意すべき患者					
□	自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者		□いいえ	□はい	免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがあります。
□	間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者		□いいえ	□はい	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
□	間質性肺疾患のリスク因子を有する患者		□いいえ	□はい	投与前に肺の状態について精査の上、本剤の投与の可否を検討してください。
□	臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者		□いいえ	□はい	移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。
□	結核の感染又は既往を有する患者		□いいえ	□はい	結核を発症するおそれがあります。
□	妊娠する可能性がある女性		□いいえ	□はい	投与中及び投与後の一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導してください。
□	妊娠又は妊娠している可能性のある女性		□いいえ	□はい	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
□	授乳中の女性		□いいえ	□はい	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
□	小児等		□いいえ	□はい	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
□	全身状態 ECOG Performance Status（PS）		□0～1	□2以上	治験時患者登録基準はPS0～1であったため、PS2以上の患者に対する有効性、安全性は検討されておりません。

注）条件付き承認制度の対象

3）臨床試験

本試験では、対照薬について国内承認外の効能又は効果の症例が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介いたします。

1. 国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-302試験：RATIONALE-302試験）[6,7]

6）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（302試験）
7）Shen L, et al. J Clin Oncol. 2022; 40(26): 3065-3076
［利益相反：本試験はBeiGene社（現BeOne社）の支援により行われた。著者のうち3名はBeiGene社（現BeOne社）の社員である。著者にBeiGene社（現BeOne社）よりコンサルタント料、助成金等を受領している者が含まれる。］

試験概要

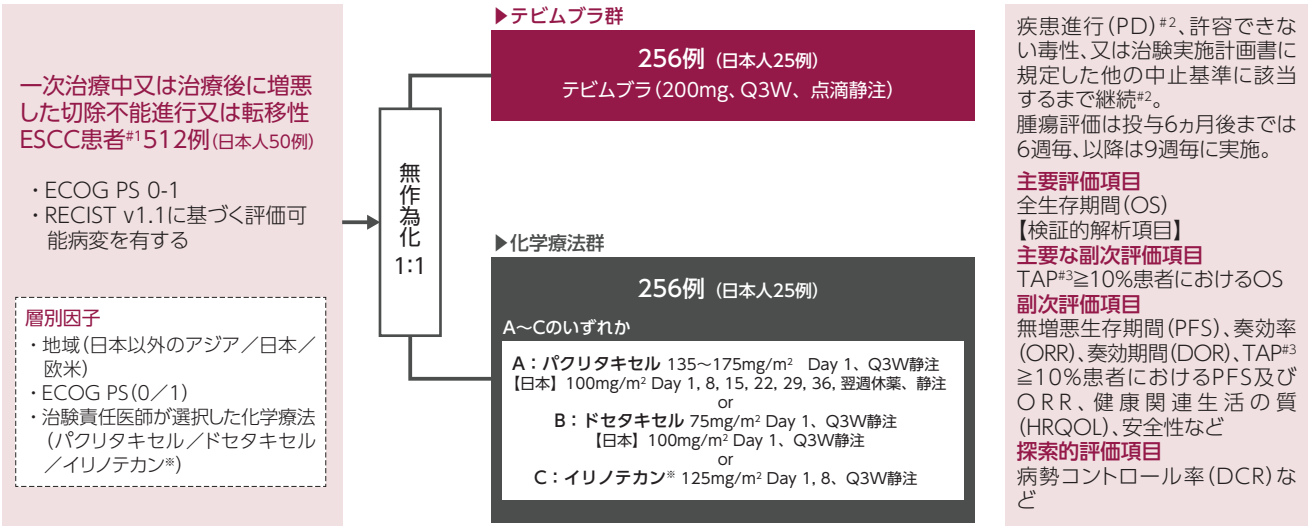
【目　　的】切除不能進行又は転移性食道扁平上皮癌（ESCC）患者に二次治療としてテビムブラを投与したときの有効性及び安全性を化学療法と比較し、評価する。

【デザイン】国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験（参加国：ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、日本、韓国、中国、スペイン、台湾、イギリス、米国）［最終解析結果（データカットオフ日：2020年12月1日）］

【対　　象】一次治療中又は治療後に増悪した切除不能進行又は転移性ESCC患者512例（日本人50例を含む）*

＊地域（日本以外のアジア/日本/欧州及び北米）、ECOG PS（0/1）、治験責任医師が選択した化学療法［パクリタキセル/ドセタキセル/イリノテカン※］を層別因子として、1：1で割り付けた。

【方　　法】テビムブラ群［テビムブラ200mgを3週間間隔（Q3W）で点滴静注］、化学療法群［パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン※のいずれか］の2群に1：1の割合で無作為に割り付け、非盲検下で割り付けに従って投与した。治験治療は、疾患進行（PD）、許容できない毒性、又は治験実施計画書に規定した他の中止基準に該当するまで継続することとした。なお、テビムブラ群の患者は、治験責任医師がPDと判定した後も、治験実施計画書で規定した条件を満たす場合は投与継続可能とした。腫瘍評価は、投与6ヵ月後までは6週毎、以降は9週毎に実施した。



#1 術前又は術後補助療法（化学療法又は化学放射線療法）中又は終了後6ヵ月（180日）以内にPDがみられた患者は、他のすべての組み入れ基準を満たしていれば適格とした。毒性により化学療法を変更した場合、治療ラインの変更とは取り扱わなかった。
#2 テビムブラ群の患者は、治験責任医師がPDと判定した後も、治験実施計画書で規定した条件を満たす場合は投与継続可能とした。
#3 VENTANA PD-L1（SP263）assayを用いて、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出
※食道癌に対して国内適応外

記載の製品については最新の電子添文をご確認ください。

【テビムブラの効能又は効果】4.効能又は効果（一部抜粋）根治切除不能な進行・再発の食道癌
【パクリタキセルの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）再発又は遠隔転移を有する食道癌にはB法を使用する。B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m²（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
【ドセタキセルの用法及び用量】6.用法及び用量（食道癌）通常、成人に1日1回、ドセタキセルとして70mg/m²（体表面積）を1時間以上かけて3～4週間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量すること。
【イリノテカンの効能又は効果、用法及び用量】4.効能又は効果 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌
6. 用法及び用量（一部抜粋）（1）小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌（手術不能又は再発）はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

【評価項目】 **主要評価項目**（検証的な解析項目）：
全生存期間（overall survival; OS）
主要な副次評価項目：
TAP*1≧10%患者におけるOS
副次評価項目：
治験責任医師判定による無増悪生存期間（progression free survival; PFS）、奏効率（overall response rate; ORR）及び奏効期間（duration of response; DOR）
TAP*1≧10%患者における治験責任医師判定によるPFS及びORR
健康関連生活の質（health-related quality of life; HRQOL）
安全性
探索的評価項目：
治験責任医師判定による病勢コントロール率（disease control rate; DCR）、テビムブラの薬物動態及び免疫原性

【判定基準】 PFS、ORR、DOR及びDCRは治験責任医師がResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）v1.1に基づき評価した。

【解析計画】 有効性はITT集団*2、安全性はSAF*3を解析対象とした。
OSの最終解析はITT集団で、検出力82%で約400件のOSイベントがみられた後に実施することとした。有意水準を片側0.025とし、主要評価項目、主要な副次評価項目の順に検定した。主要な副次評価項目は主要評価項目が有意な場合に検定した。その他の評価項目では統計学的推論は計画せず、p値は記述統計のみの目的で算出した。
主要評価項目ではITT集団におけるOSを群間で比較した。帰無仮説及び対立仮説は以下の通り設定した。
帰無仮説（H0）：テビムブラ群のOSが化学療法群以下である。
対立仮説（H1）：テビムブラ群のOSが化学療法群を超える。
帰無仮説は、ECOG PS（0／1）及び化学療法（パクリタキセル／ドセタキセル／イリノテカン※）を層別因子とした層別ログランク検定を用いて検定した。HR及びその両側95%信頼区間（CI）を同じ層別因子による層別Cox比例ハザードモデルから推定した。推定可能な場合は、各群のOSの中央値及びBrookmeyer and Crowley法による95%CI、推定6ヵ月及び12ヵ月生存率並びにGreenwood's formulaによる両側95%CIを算出することとした。また、各群のKaplan-Meier曲線を提示した。
TAP≧10%患者におけるOS、PFS及びDORはOSと同様に解析した。ORR及びDCRはOSの解析と同じ層別因子を用いてCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行った。HRQOLのEORTC QLQ-C30及びEORTC QLQ-OES18は、全般的健康状態/QOL、機能尺度、症状尺度、及び個別項目毎のスコア及びそのベースラインからの変化量を記述統計で要約した。また、EQ-5D-5Lのスコア及びベースラインからの変化量を記述統計で要約した。HRQOLの臨床的に意味のある悪化までの期間はKaplan-Meier法を用いて推定し、層別HRはOSの解析と同じ層別因子による層別Cox比例ハザードモデルから推定した。
ITT集団を対象に、化学療法（パクリタキセル／ドセタキセル／イリノテカン※）、地域（①アジア／欧州及び北米、②日本以外のアジア／日本／欧州及び北米）、ECOG PS（0／1）、年齢（65歳未満／65歳以上）、性別（男性／女性）、喫煙（喫煙歴あり／現在喫煙者／非喫煙者）、人種（白人／アジア人及びその他）、及びベースラインのPD-L1発現状況（TAP≧10%／＜10%／不明）別のOSのサブグループ解析を行った。また、ITT集団を対象に、PD-L1発現状況（TAP≧10%／＜10%／不明）別の治験責任医師判定に基づくPFS及びORRのサブグループ解析を行った。さらに、日本の実施医療機関から組み入れられた患者と定義する日本人部分集団（以下、日本人）での有効性のサブグループ解析を行った。

＊1 VENTANA PD-L1（SP263）assayを用いて、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出
＊2 ITT（intention-to-treat）集団：無作為化された全患者
＊3 SAF（safety analysis population）：治験薬を少なくとも1回投与された全患者
※食道癌に対して国内適応外

2. 国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-306試験：RATIONALE-306試験）[8,9]

8）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（306試験）
9）Xu J, et al. Lancet Oncol. 2023; 24(5): 483-495
［利益相反：本試験はBeiGene社（現BeOne社）の支援により行われた。著者のうち3名はBeiGene社（現BeOne社）の社員である。
著者にBeiGene社（現BeOne社）よりコンサルタント料、助成金等を受領している者が含まれる。］

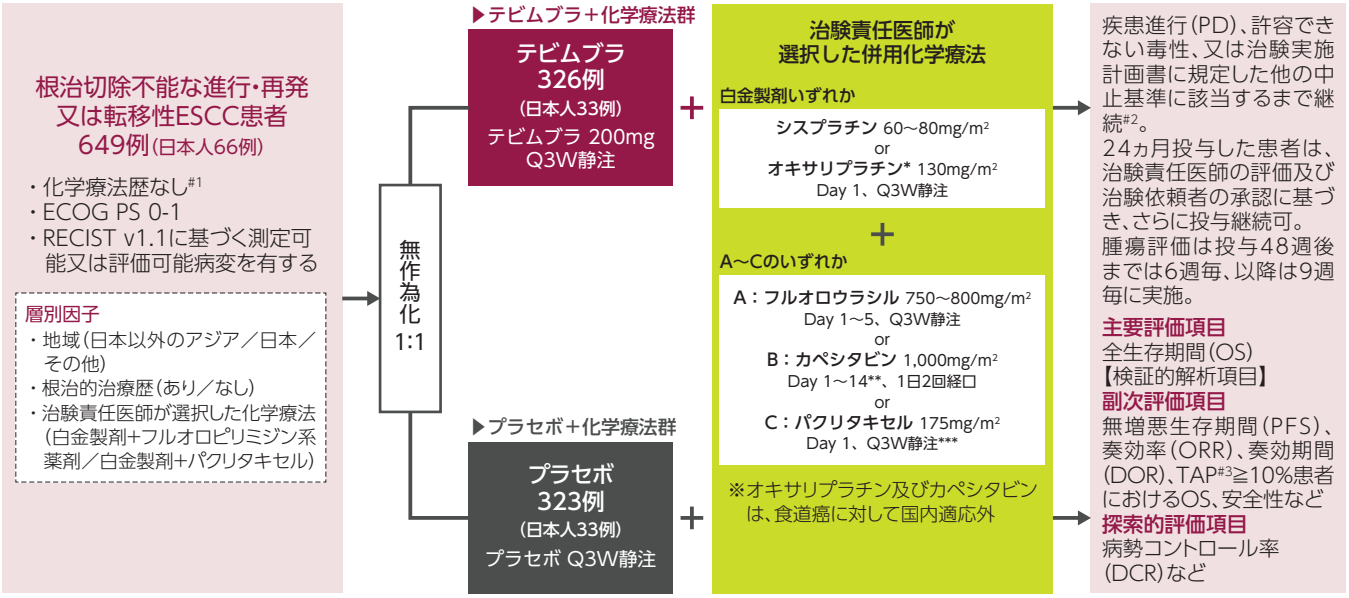
試験概要

【目　　的】切除不能な局所進行・再発又は転移性食道扁平上皮癌（ESCC）患者に一次治療としてテビムブラと化学療法を併用投与したときの有効性及び安全性をプラセボと化学療法の併用投与と比較し、評価する。

【デザイン】国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（参加国：オーストラリア、ベルギー、中国、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イタリア、日本、韓国、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペイン、台湾、イギリス、米国）
［中間解析結果（データカットオフ日：2022年2月28日）］

【対　　象】化学療法歴のない根治切除不能な進行・再発又は転移性ESCC患者649例（日本人66例を含む）

【方　　法】テビムブラ＋化学療法群［テビムブラ200mgを3週間間隔（Q3W）で点滴静注と化学療法］、プラセボ＋化学療法群［プラセボと化学療法］の2群に1：1の割合で無作為に割り付け、二重盲検下で割り付けに従って投与した。投与期間中、治験薬や化学療法の変更は許容されなかった。治験治療は、疾患進行（PD）、許容できない毒性、又は治験実施計画書に規定した他の中止基準に該当するまで継続することとし、24ヵ月投与した患者は、治験責任医師の評価及び治験依頼者の承認に基づき、さらなる投与継続を可能とした。なお、治験責任医師がPDと判定した後も、臨床ベネフィットを評価し、治験治療に忍容である場合は治験治療を継続可能とした。腫瘍評価は、投与48週後までは6週毎、以降は9週毎に実施した。



#1 白金製剤ベースの化学療法による術前又は術後補助療法を受けたことがある場合は、組み入れまでに6ヵ月以上の無治療期間が必要であった。
#2 治験責任医師がPDと判定した後も、臨床ベネフィットを評価し、治験治療に忍容である場合は治験治療を継続可能とした。
#3 VENTANA PD-L1（SP263）assayを用いて、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出
* 中国、台湾、日本、及びオキサリプラチンが未承認の国以外では、実施医療機関又は治験責任医師の標準療法や判断に基づき、シスプラチン又はオキサリプラチンを無作為化前に選択可能であった。
** カペシタビンは各サイクルのDay 1朝～Day 14夕又はDay 1夕～Day 15朝に1日2回自己経口投与とした。
*** この場合、シスプラチンは各地域のガイダンスに従ってDay 1又はDay 2に、あるいはDay 1～3の3日に分けて投与することとした。各サイクルでの総投与量は60～80mg/m²とした。

次回投与日までにGrade 0～1までに回復しない副作用が出現した場合の化学療法の減量レベルは以下の通りです。

薬剤用量	レベル1（標準レベル）（3週間毎に1サイクル）	レベル－1	レベル－2
シスプラチン	60-80mg/m²	60mg/m²	40mg/m²
5-FU	750-800mg/m²	600mg/m²	400mg/m²

【評価項目】 **主要評価項目**（検証的な解析項目）：
全生存期間（overall survival; OS）
副次評価項目：
治験責任医師判定による無増悪生存期間（progression free survival; PFS）、奏効率（overall response rate; ORR）及び奏効期間（duration of response; DOR）
TAP*1≧10%患者 におけるOS
健康関連生活の質（health-related quality of life; HRQOL）
安全性など
探索的評価項目：
治験責任医師判定による病勢コントロール率（disease control rate; DCR）及び後治療開始後のPFS（PFS2）、盲検化された独立画像判定機関（BIRC）判定によるPFS、ORR、DOR及びDCR、化学療法併用時のテビムブラの薬物動態及び免疫原性
事後解析：
全生存期間における併用化学療法及びPD-L1検査法別のPD-L1発現状況によるサブグループ解析
【判定基準】 PFS、ORR、DOR及びDCRは治験責任医師又はBIRCがRECIST v1.1に基づき評価した。
【解析計画】 有効性はITT集団*2、安全性はSAF*3を解析対象とした。
主要評価項目であるITT集団におけるOSは、片側有意水準0.025で検定した。主解析はOSを群間で比較した。帰無仮説及び対立仮説は以下の通り設定した。ハザード比（HR）は比例ハザードを仮定した場合の対照群に対する被験薬群のHRを表す。
帰無仮説（H0）：HR ≧ 1　　対立仮説（Ha）：HR ＜ 1
帰無仮説は、地域（アジア／その他）、根治的治療歴（有／無）、及び化学療法（白金製剤＋フルオロピリミジン系薬剤／白金製剤＋パクリタキセル）を層別因子とした層別ログランク検定を用いて検定した。HR及びその両側95%信頼区間（CI）を同じ層別因子による層別Cox比例ハザードモデルから推定した。OSの中央値及び生存率はKaplan-Meier法を、中央値の95%CIはBrookmeyer and Crowley法を、生存率の95%CIはGreenwood's formulaを用いて推定した。また、各群のKaplan-Meier曲線を提示した。
試験全体での片側有意水準を0.025に維持するため、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御

記載の製品については最新の電子添文をご確認ください。
※オキサリプラチン及びカペシタビンは、食道癌に対して国内適応外

【テビムブラの効能又は効果、用法及び用量】4.効能又は効果（一部抜粋）**根治切除不能な進行・再発の食道癌**
6.用法及び用量 食道癌には、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200mg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。
【シスプラチンの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。A法：シスプラチンとして15～20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。B法：シスプラチンとして50～70mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
【フルオロウラシルの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）**6.3 頭頸部癌、食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合** 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1,000mg/m^2（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。
【パクリタキセルの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫にはB法を使用する。B法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回100mg/m^2（体表面積）を1時間かけて点滴静注し、週1回投与を6週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。
【オキサリプラチンの効能又は効果、用法及び用量】4.効能又は効果 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法、治癒切除不能な膵癌、胃癌、小腸癌
6.用法及び用量（一部抜粋）治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、結腸癌における術後補助療法及び胃癌にはA法又はB法を、治癒切除不能な膵癌及び小腸癌にはA法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。
【カペシタビンの効能又は効果、用法及び用量】4.効能又は効果 手術不能又は再発乳癌、結腸・直腸癌、胃癌
6.用法及び用量（一部抜粋）手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合にはC法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合にはC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法又はE法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

には、ガンマパラメータを－4としたHwang-Shih-DeCani消費関数で近似したO'Brien-Fleming境界を利用した。試験全体で必要なイベント数は488件と計算され、中間解析はその87%のイベント数（423件）がみられた時点で実施することとした。423件のイベントで中間解析を実施した場合、片側p値が片側有意水準0.0145未満であれば有効中止、そうでない場合は試験を継続し、最終解析を行うこととした。実際は、422件のイベントで中間解析が実施され、実際のイベント数を元に計算された片側有意水準0.0144に基づき、有効中止が決定された。

主要評価項目であるOSの帰無仮説が棄却された場合、副次評価項目のうちPFS、ORR、TAP≧10%患者におけるOS、HRQOLをこの順に逐次検定することとし、有意でなかった場合はその評価項目で検定を中止することとした。OSの帰無仮説の棄却が中間解析か最終解析であるかによらず、副次評価項目は中間解析で得られたデータを用いて一度だけ検定することとし、HRQOL以外は片側有意水準を0.025とした。

TAP≧10%患者におけるOS、PFS、DOR及びPFS2はOSと同様に解析した。ORR及びDCRはOSの解析と同じ層別因子を用いてCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行った。HRQOLは、Bonferroni α分割法を用いて、quality of life questionnaire-oesophageal cancer module（QLQ-OES18）の嚥下障害、摂食、及び逆流の3症状を両側有意水準0.0167で検定することとした。BIRC判定によるPFS、ORR、DOR及びDCRは正式な検定は実施しなかった。

ITT集団を対象に、地域（①日本以外のアジア／日本／その他、②アジア／その他）、化学療法（白金製剤＋フルオロピリミジン系薬剤／白金製剤＋パクリタキセル）、ECOG PS（0／1）、年齢（65歳未満／65歳以上）、性別（女性／男性）、喫煙（喫煙歴あり又は現在喫煙者／非喫煙者）、人種（白人／アジア人及びその他）、試験組み入れ時の疾患の状態（局所進行／転移）、根治的治療歴（有／無）、ベースラインのPD-L1発現状況（TAP≧10%／＜10%／不明）別のOSのサブグループ解析を行った。また、ITT集団を対象に、PD-L1発現状況（TAP≧10%／＜10%／不明）別及び化学療法（白金製剤＋フルオロピリミジン系薬剤／白金製剤＋パクリタキセル）別のPFS及びORRのサブグループ解析を行った。さらに、日本の実施医療機関から組み入れられた患者と定義する日本人部分集団（以下、日本人）を対象に、主要評価項目及び副次評価項目を解析した。

＊1 VENTANA PD-L1（SP263）assayを用いて、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出

＊2 ITT（intention-to-treat）集団：無作為化された全患者

＊3 SAF（safety analysis population）：治験薬を少なくとも1回投与された全患者

3. 国際共同第Ⅲ相試験（BGB-A317-305試験：RATIONALE-305試験）[10,11]

10）承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（305試験）
11）Qiu MZ, et al. BMJ. 2024; 385: e078876
［利益相反：本試験はBeiGene社（現BeOne社）の支援により行われた。著者のうち6名はBeiGene社（現BeOne社）の社員である。著者にBeiGene社（現BeOne社）よりコンサルタント料、助成金等を受領している者が含まれる。］

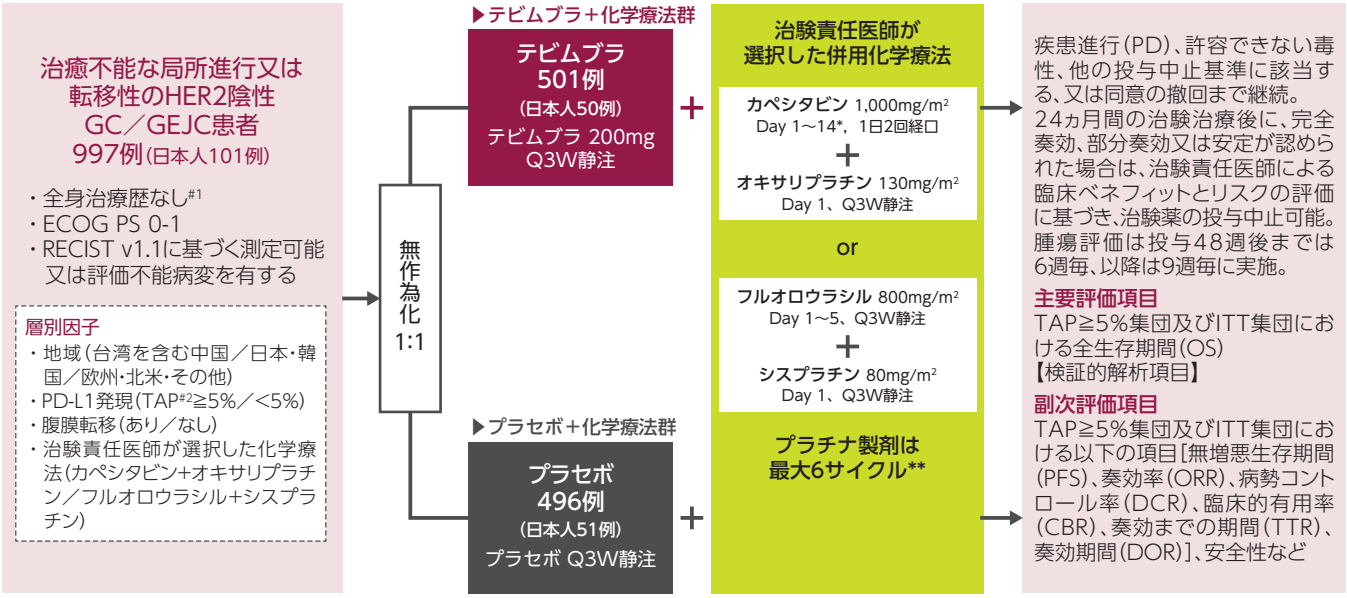
試験概要

【目　　的】切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性胃腺癌又は食道胃接合部腺癌（GC/GEJC）患者に一次治療としてテビムブラと化学療法を併用投与したときの有効性及び安全性をプラセボと化学療法の併用投与と比較し、評価する。

【デザイン】国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（参加国：中国、フランス、イタリア、日本、韓国、ポーランド、プエルトリコ、ロシア、スペイン、台湾、トルコ、イギリス、米国）
［中間解析結果（データカットオフ日：2021年10月8日）、最終解析結果（データカットオフ日：2023年2月28日）］

【対　　象】全身治療歴のない治癒切除不能な進行・再発又は転移性GC/GEJC 患者997例（日本人101例を含む）

【方　　法】テビムブラ＋化学療法群［テビムブラ200mgを3週間間隔（Q3W）で点滴静注と化学療法］、プラセボ＋化学療法群［プラセボと化学療法］の2群に1：1の割合で無作為に割り付け、二重盲検下で割り付けに従って投与した。投与期間中、治験薬や化学療法の変更は許容されなかった。治験治療は、疾患進行（PD）、許容できない毒性、他の投与中止基準に該当する、又は同意の撤回まで継続することとし、24ヵ月間の治験治療後に、完全奏効、部分奏効又は安定が認められた場合は、治験責任医師による臨床的ベネフィットとリスクの評価に基づき、治験薬の投与中止を可能とした。
腫瘍評価は、投与48週後までは6週毎、以降は9週毎に実施した。



#1 術前又は術後補助療法を受けたことがある場合は、6ヵ月以上の無増悪期間が必要であった。
#2 VENTANA PD-L1（SP263）assayを用いて、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出
* カペシタビンは各サイクルのDay 1朝～Day 14夕又はDay 1夕～Day 15朝に1日2回自己経口投与とした。
** カペシタビンとオキサリプラチンを投与された患者のみ、カペシタビンの維持療法可能とした。

記載の製品については最新の電子添文をご確認ください。

【カペシタビンの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。体表面積：1回投与量［1.36m²未満：1,200mg、1.36m²以上1.66m²未満：1,500mg、1.66m²以上1.96m²未満：1,800mg、1.96m²以上：2,100mg］

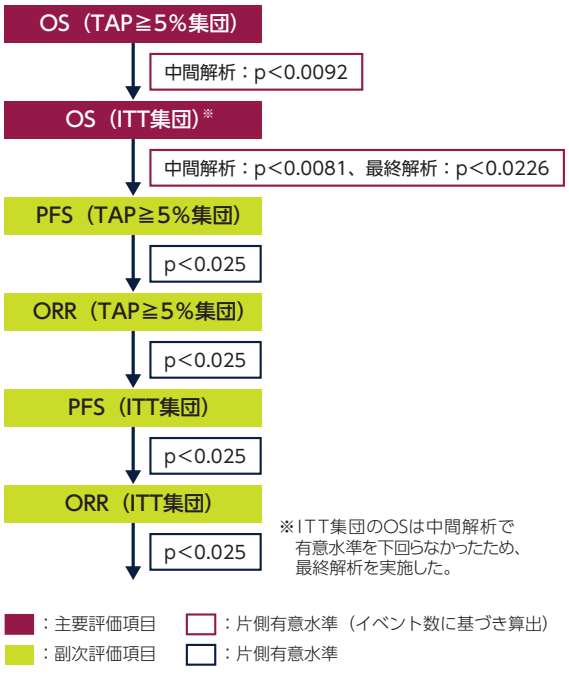
【評価項目】 **主要評価項目**（検証的解析項目）：
TAP*1≧5%集団及びITT集団*2における全生存期間（overall survival; OS）
副次評価項目：
TAP≧5%集団及びITT集団における以下の項目[治験責任医師判定による無増悪生存期間(progression free survival; PFS)、奏効率 (overall response rate; ORR)、病勢コントロール率 (disease control rate; DCR)、臨床的有用率 (clinical benefit rate; CBR)、奏効までの期間 (time to response; TTR)及び奏効期間（duration of response; DOR)]、安全性等
探索的評価項目：
治験責任医師判定による後治療開始後のPFS（PFS2)、テビムブラの薬物動態及び免疫原性等

【判定基準】 PFS、ORR、DOR、DCR及びCBRは治験責任医師がRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）v1.1に基づき評価した。

【解析計画】 有効性はTAP≧5%集団及びITT集団*2を、安全性はSAF*3を解析対象集団とした。
本試験の主要評価項目は全生存期間（OS）であり、TAP≧5%患者において優越性が検証された場合に限り、ITT集団における優越性を検証する階層的な検定手順を規定した（**下図**)。
OS及びPFSの解析には、地域（東アジア／その他)、PD-L1発現（TAP≧5%／<5%）(ITT集団の場合のみ)、腹膜転移（あり／なし）を層別因子とした層別log-rank検定を用い、ハザード比及びその両側95%信頼区間は層別Cox比例ハザードモデルを用いて推定した。OS及びPFSの中央値並びに生存率はKaplan-Meier法を用いて推定した。
ORRについてはClopper-Pearson法による両側95%信頼区間を算出した上で、OSやPFSの解析と同様の層別因子を用いてCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を行った。
奏効が得られた患者を対象に、DOR（奏効期間）については、PFSと同様にKaplan-Meier法で推定した。TTR（奏効までの期間）については記述統計を用い、平均値、中央値、および標準偏差を算出した。

〈検定順序と有意水準〉

- 主要評価項目であるOSの中間解析は、目標イベント数の約70%（TAP≧5%集団：269件、ITT集団：538件)、最終解析はそれぞれ384件及び768件の目標イベント数に達した時点で実施
- 全体での片側有意水準0.025に厳格に制御するため、中間解析及び最終解析の境界値には、Hwang-Shih-DeCani消費関数で近似したO'Brien-Fleming型境界を利用
- OSはまず「TAP≧5%集団」で検定し、有意であれば次に「ITT集団」を検定（階層順序)
- 中間解析又は最終解析において、両方の集団のOSが有意となった場合のみ、α=0.025を副次評価項目（PFS、ORR）へ順次移行
- 以降、有意でない評価項目が最初に認められた時点で中止



〈サブグループ解析〉

- OSのサブグループ解析は、ITT集団及びTAP≧5%集団を対象に、地域（台湾を含む中国／日本、韓国／欧州・北米・その他、又は東アジア／その他）、人種（アジア人／白人／その他）、年齢（<65歳／≧65歳）、性別（男性／女性）、ECOG PS（0／1）、肝転移の有無（あり／なし）、マイクロサテライト不安定性（MSI）又はミスマッチ修復機構（MMR）の状態（MSI-H/dMMR／MSI-L/MSS/pMMR／不明）、腹膜転移の有無（あり／なし）、治験責任医師が選択した化学療法（オキサリプラチン＋カペシタビン／シスプラチン＋フルオロウラシル）、胃／食道切除術歴（あり／なし）、術前又は術後補助療法歴（あり／なし）、転移部位数（0-2／≧3）、PD-L1発現（TAP≧5%／<5%）別に実施し、投与群とサブグループ因子の相互作用の評価にはCox比例ハザードモデルを用いた。
- 日本の実施医療機関から組入れられた患者と定義する日本人部分集団（以下、日本人）を対象に、主要評価項目及び副次評価項目を解析した。なお、TAP<1%／≧1%／<10%／≧10%／1-<5%／5-<10%／1-<10%のサブグループ解析は承認審査の過程で医薬品医療機器総合機構の照会により実施した。

＊1 VENTANA PD-L1（SP263）assayを用いて、細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞及び腫瘍関連免疫細胞が占める腫瘍領域（腫瘍及び線維形成性間質）の割合から算出
＊2 ITT（intention-to-treat）集団：無作為化された全患者
＊3 SAF（safety analysis population）：治験薬を少なくとも1回投与された全患者

4. 海外第Ⅲ相試験（BGB-A317-309試験：RATIONALE-309試験）[12-15)]

12）承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（309試験）
13）Yang Y, et al. Cancer Cell. 2023; 41（6）：1061-1072
［利益相反：本試験はBeiGene社（現BeOne社）の支援により行われた。著者のうち7名はBeiGene社（現BeOne社）の社員である。］
14）Yang Y, et al. JAMA Oncol. 2026; 12（4）：384-393
［利益相反：本試験はBeOne社の支援により行われた。著者のうち6名はBeOne社の社員である。
著者にBeOne社より研究費、コンサルタント料を受領している者が含まれる。］
15）Yang Y, et al. Head Neck. 2024; 46（9）：2301-2314
［利益相反：本試験はBeOne社の支援により行われた。著者のうち7名はBeOne社の社員である。］

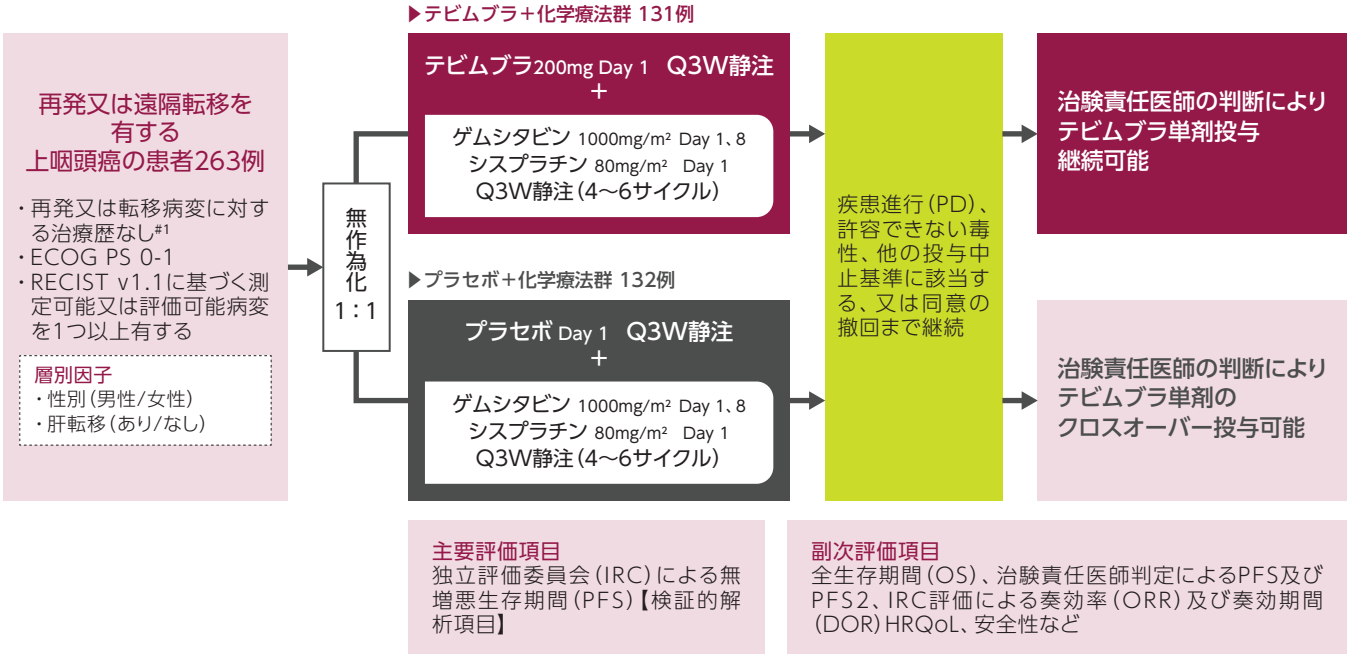
試験概要

【目　　的】再発又は転移性NPC患者に1次治療として、テビムブラと化学療法を併用投与したときの有効性及び安全性をプラセボと化学療法の併用投与と比較し、評価する。

【デザイン】海外無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験（参加国：中国、台湾、タイ）
［中間解析結果（データカットオフ日：2021年3月26日）、最終解析結果（試験終了時点、データカットオフ日：2023年12月8日）］

【対　　象】再発又は遠隔転移に対する化学療法歴のない、あるいは非転移性疾患に対する根治目的の化学放射線療法等の最終投与から6ヵ月以上経過後に再発した、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌の患者263例※
※性別（男性/女性）、肝転移（あり/なし）を層別因子として、1：1で各投与群に割り付けた。

【方　　法】テビムブラ＋化学療法群［テビムブラ200mgを3週間間隔（Q3W）で点滴静注と化学療法］、プラセボ＋化学療法群［プラセボと化学療法］の2群に1：1の割合で無作為に割り付け、二重盲検下で割り付けに従って投与した。
プラセボ＋化学療法群の患者は、独立評価委員会（IRC）による疾患進行の確認後にテビムブラ単剤投与へクロスオーバーすることが許容された。治験治療は、疾患進行（PD）、許容できない毒性、他の投与中止基準に該当する、又は同意の撤回まで継続することとした。なお、テビムブラ群の患者は、治験責任医師がPDと判定した後も、治験実施計画書で規定した条件を満たす場合は投与継続可能とした。腫瘍評価は、最初の6ヵ月間は6週毎、試験1年目の残りの期間は9週毎、試験2年目以降は12週毎に実施した。



#1 非転移性疾患に対する根治療法として術前補助化学療法、術後補助化学療法、放射線療法又は化学放射線療法を受けていた場合は、治療を受けていない期間が無作為化までに6ヵ月以上必要であった。

【評価項目】**主要評価項目**（検証的解析項目）：
IRCによる無増悪生存期間（progression free survival; PFS）
副次評価項目：
全生存期間（overall survival; OS）、治験責任医師判定によるPFS、治験責任医師判定による後治療

開始後のPFS（PFS2）、IRCによる奏効率（overall response rate; ORR）及び奏効期間（duration of response; DOR）、健康関連の生活の質（health-related quality of life；HRQoL）、安全性

探索的評価項目：

治験責任医師判定によるORR及びDOR、病勢コントロール率（disease control rate; DCR）、奏効までの期間（time to response; TTR）、反応予測バイオマーカーとしてのPD-L1発現レベルと各有効性評価項目との相関関係の探索、治療中・治療後の組織及び/又は血液検体からのバイオマーカー評価、チスレリズマブの薬物動態及び免疫原性　等

【判定基準】 PFS、ORR、DOR及びDCRは治験責任医師又はBIRCがResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）v1.1に基づき評価した。

【解析計画】 有効性はITT集団*1、安全性はSAF*2を解析対象とした。

主要評価項目であるIRC評価によるPFSは、性別（男性/女性）、肝転移（あり/なし）を層別因子とした層別ログランク検定を用いて投与群間で比較し、ハザード比（HR）及び95%信頼区間（CI）は同じ層別因子による層別Cox比例ハザードモデルにより算出した。各投与群のPFS中央値はKaplan-Meier法により推定した。試験全体での片側有意水準を0.025に維持するため、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMetsのO'Brien-Fleming近似消費関数を利用した。試験全体で必要なイベント数は181件と計算され、中間解析はその約70%のイベント数（127件）がみられた時点で実施することとした。127件のイベントで中間解析を実施した場合、片側p値が片側有意水準0.007未満であれば有効中止、そうでない場合は試験を継続し、181件のイベントが発生した時点で最終解析を行うこととした。実際は、152件のイベントで中間解析（2021年3月26日データカットオフ）が実施され、実際のイベント数を元に計算された片側有意水準0.014に基づき、有効中止が決定された。なお、PFSの最終解析は183件のイベントが発生した2021年9月30日のデータカットオフ時点で行われた。

副次評価項目であるOSの成熟したデータが得られた試験終了時（2023年12月8日データカットオフ）の結果に基づき、OS、IRC評価によるPFS（主要解析及び部分集団解析）及びPFS2の更新解析を実施した。

OS及びPFS2は、PFSと同様の統計手法を用いて解析した。また、クロスオーバーの影響を評価するため、OSについてはtwo-stage法による補足解析を実施した。

ORRの投与群間比較にはPFSと同じ層別因子による層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用い、DORは、Kaplan-Meier法により推定した。

また、中間解析時のデータに基づき、HRQoL（EORTC QLQ-C30及びQLQ-H&N35）の評価を実施した。HRQoLのベースラインからの変化量は、反復測定のための線形混合効果モデル（MMRM）を用いて評価した。モデルには固定効果として、投与群、評価時期、投与群と評価時期の相互作用、ベースラインスコア、及び無作為化の層別因子（性別、肝転移の有無）を含めた。これにより、各評価時点における両群の最小二乗平均変化量、及びその群間差（95%信頼区間及びp値）を算出して比較した。

IRC評価によるPFSはITT集団を対象に、転移状態（肝転移/その他の臓器）、ECOG PS（0/1）、年齢（65歳未満/65歳以上）、性別（男性/女性）、喫煙（喫煙歴なし/現喫煙者/喫煙歴あり）、ベースラインのEBV DNAレベル（<500 IU/mL/≧500 IU/mL）、ベースラインの腫瘍細胞（TC）におけるPD-L1発現状況（TC＜10%/≧10%/評価不能）別のサブグループ解析を行った。また、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、追加でTC1%のカットオフ値を設定した。さらに、年齢（50歳未満/50歳以上）、病期［局所/転移（初発/再発）］、組織学的サブタイプ（非角化型/角化型/不明）及び抗癌治療歴（薬物療法/手術/放射線治療）について探索的部分集団解析を実施した。

＊1 ITT（intent-to-treat）集団：無作為化された全患者

＊2 SAF（safety analysis population）：治験薬を少なくとも1回投与された全患者

【シスプラチンの効能又は効果、用法及び用量】（一部抜粋）**4. 効能又は効果**　頭頸部癌　**6. 用法及び用量**（一部抜粋）　頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。B法：シスプラチンとして50～70mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。D法：シスプラチンとして10～20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

4）重要な特定されたリスク

1. 間質性肺疾患

間質性肺疾患は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
テビムブラはPD-1に結合して、PD-1とそのリガンドとの結合を阻害することで、PD-1/PD-リガンド経路を遮断することにより免疫応答の阻害を抑制します。この作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。これらの有害事象は、現在利用可能なすべての免疫チェックポイント阻害薬でクラスエフェクトとして報告されており、T細胞の活性化及び正常組織での自己免疫性炎症反応の誘発により有害事象が発現すると考えられます。これらの有害事象はあらゆる器官で発現する可能性があり、皮膚、消化器、肺、内分泌器官、及び肝臓で発現する可能性が高いと考えられます（Naidoo J, et al. J Clin Oncol. 2017; 35(7): 709-717）。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	14（5.5%）	5（2.0%）
		ICC群 (N=240)	4（1.7%）	2（0.8%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	27（8.3%）	5（1.5%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	14（4.4%）	3（0.9%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	19（3.8%）	3（0.6%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	4（0.8%）	0（0%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	4（3.0%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0（0%）	0（0%）

n（%）

- 302試験：一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性食道扁平上皮癌（ESCC）患者を対象に二次治療としてテビムブラを単剤投与したときの有効性及び安全性を治験責任医師が選択した化学療法（ICC）と比較する、ランダム化、非盲検、国際共同第Ⅲ相試験
- 306試験：全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC患者を対象に一次治療としてテビムブラをICCと併用したときの有効性及び安全性をプラセボと比較する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、国際共同第Ⅲ相試験
- 305試験：切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC患者を対象に一次治療としてテビムブラをICCと併用したときの有効性及び安全性をプラセボとICCの併用投与と比較する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、国際共同第Ⅲ相試験
- 309試験：再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC患者を対象に一次治療としてテビムブラと化学療法を併用したときの有効性及び安全性をプラセボと化学療法の併用投与と比較する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、海外第Ⅲ相試験

■主な臨床症状[16)]

臨床症状：呼吸困難、咳嗽 等

■診断に必要な検査[16)]

胸部単純X線検査、胸部CT

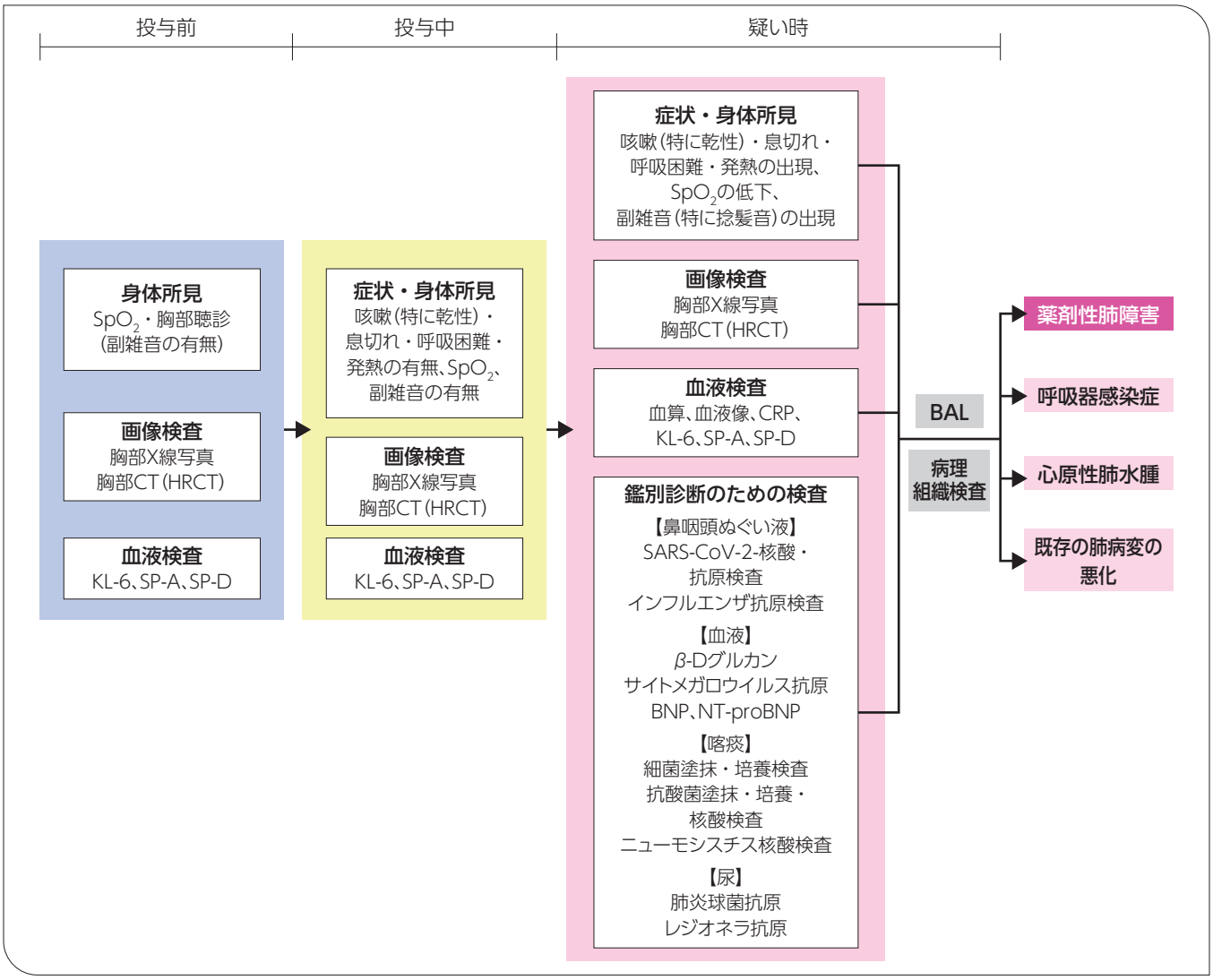
肺障害の病勢進行によるリンパ管症や間質性陰影を呈する気道感染等との鑑別：気管支肺胞洗浄、肺生検

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肺臓炎	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開や気管内挿管）

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

《参考》薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



日本呼吸器学会（編）：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版，メディカルレビュー社（2025）

2. Infusion reaction

Infusion reactionは、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤は抗体製剤であり、本リスクはモノクローナル抗体製剤における特徴的事象です。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	44（17.3%）	3（1.2%）
		ICC群 (N=240)	83（34.6%）	7（2.9%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	110（34.0%）	12（3.7%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	110（34.3%）	5（1.6%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	246（49.4%）	18（3.6%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	225（45.5%）	14（2.8%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	83（62.4%）	1（0.8%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	83（63.8%）	2（1.5%）

n（%）

■主な臨床症状[16)]

臨床症状：発熱、悪寒、そう痒感、発疹、血圧や脈拍の変動、血管性浮腫（口唇や眼瞼）、気管支痙攣、呼吸困難等

■診断に必要な検査[17)]

身体診察、バイタルサインのモニタリング、パルスオキシメータのモニタリング 等
胸痛又は持続的な頻脈がみられる場合：心電図検査

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Infusion reaction	軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	治療または点滴の中断が必要。ただし症状に対する治療（例：抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻薬性薬剤、静脈内輸液）には速やかに反応する；≦24時間の予防的投薬を要する	遷延（例：症状に対する治療および／または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

3. 大腸炎、小腸炎、重度の下痢

大腸炎、小腸炎、重度の下痢は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤の薬理作用により T 細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象					
			大腸炎		小腸炎		下痢	
			全て	Grade 3 以上	全て	Grade 3 以上	全て	Grade 3 以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性 ESCC	302 試験	本剤群 (N=255)	2 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	32 (12.5%)	3 (1.2%)
		ICC 群 (N=240)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	77 (32.1%)	15 (6.3%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性 ESCC	306 試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	91 (28.1%)	14 (4.3%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	78 (24.3%)	6 (1.9%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性の HER2 陰性 GC／GEJC	305 試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	6 (1.2%)	3 (0.6%)	6 (1.2%)	2 (0.4%)	135 (27.1%)	14 (2.8%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	10 (2.0%)	7 (1.4%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	144 (29.1%)	11 (2.2%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有する NPC	309 試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	1 (0.8%)	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	21 (15.8%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (10.8%)	1 (0.8%)

n (%)

■主な臨床症状・検査所見[16)]

臨床症状：下痢、排便回数の増加、腹痛、粘液便、血便 等
画像検査所見：腸管壁の菲薄化又は肥厚
病理組織所見：陰窩炎を伴う炎症細胞浸潤

■診断に必要な検査[16)]

炎症性腸疾患との鑑別：便中白血球検査、便培養検査、腸粘膜の生検、下部消化管内視鏡検査
腸穿孔、イレウス、その他の疾患との鑑別：単純 X 線検査、腹部 CT

■CTCAE における Grade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
大腸炎	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	腹痛；粘液または血液が便に混じる	高度の腹痛がある；腸管運動の変化；内科的治療を要する；腹膜刺激症状がある	生命を脅かす；緊急処置を要する
下痢	ベースラインと比べて＜4 回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて 4～6 回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
腸炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	腹痛；粘液または血液が便に混じる	高度で持続的な腹痛；発熱；腸閉塞；腹膜刺激症状	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOG ホームページ http://www.jcog.jp

4. 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全、肝機能障害、肝炎は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象					
			肝不全		肝機能障害		肝炎	
			全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	86 (33.7%)	15 (5.9%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
		ICC群 (N=240)	4 (1.7%)	0 (0%)	50 (20.8%)	8 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	4 (1.2%)	1 (0.3%)	130 (40.1%)	13 (4.0%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	116 (36.1%)	12 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	31 (6.2%)	20 (4.0%)	248 (49.8%)	56 (11.2%)	10 (2.0%)	9 (1.8%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	14 (2.8%)	6 (1.2%)	248 (50.2%)	31 (6.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	6 (4.5%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4.5%)	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)

n（%）

■主な臨床症状・検査所見[17,18]

臨床症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、そう痒感、発疹、黄疸 等
臨床検査所見：ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇 等

■診断に必要な検査[16]

肝機能検査（AST、ALT、総ビリルビン、γ-GTP、ALP等の測定）
感染症、薬剤性、原疾患の悪化、アルコール性等との鑑別：HBV、HCV関連の検査、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、腹部CT、腹部超音波検査 等
肝障害の急激な悪化や、重篤な場合：肝生検

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
免疫関連肝障害	ASTまたはALT正常上限～3.0倍以下、または総ビリルビンが正常上限～1.5倍以下	AST若しくはALTが基準値上限（ULN）の3倍超～5倍以下、または総ビリルビンがULNの1.5倍超～3倍以下に増加	AST若しくはALTがULNの5倍超、または総ビリルビンがULNの3倍超に増加	ASTまたはALT正常上限20.0倍以上、または総ビリルビンが正常上限10倍以上

日本臨床腫瘍学会（編）：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版（2023）

5. 心筋炎、心膜炎

心筋炎、心膜炎は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象			
			心筋炎		心膜炎	
			全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)
		ICC群 (N=240)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	4 (0.8%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

n（%）

●その他の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心膜炎が1例に認められました。

■主な臨床症状・検査所見[16)]

臨床症状：動悸、呼吸困難、胸部圧迫感、脈拍異常（頻脈、徐脈、不整）、全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧 等
臨床検査所見：心筋トロポニン増加、CK増加、CK-MB増加
心電図検査所見：ST-T変化、PQ間隔の延長、完全房室ブロック、QRS幅の延長、心室頻脈、心室細動
心エコー検査所見：一過性の壁肥厚・壁運動低下、全周性求心性壁肥厚、びまん性壁運動低下、心腔の狭小化、心膜液貯留

■診断に必要な検査[16)]

血液検査、心電図検査、心筋トロポニン検査、心エコー検査、心臓MRI 等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心筋炎	−	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時または最小限の活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する; 症状の新規発症	生命を脅かす; 緊急処置を要する（例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助）
心膜炎	症状はないが、心電図または理学所見（例: 摩擦音）が心膜炎を示す	症状のある心膜炎（例: 胸痛）	生理機能に影響する心膜炎（例: 収縮性心膜炎）	生命を脅かす; 緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

6. 重度の皮膚障害

皮膚障害は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象				
			皮膚障害		TEN*	SJS*	多形紅斑*
			全て	Grade 3以上	全て	全て	全て
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	59 (23.1%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)
		ICC群 (N=240)	67 (27.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	149 (46.0%)	17 (5.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.3%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	114 (35.5%)	4 (1.2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.6%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	196 (39.4%)	21 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	157 (31.8%)	11 (2.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	61 (45.9%)	6 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	53 (40.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

n（%）

＊Grade 3以上の有害事象は認められなかった

●その他の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤なSJSが1例に認められました。

●海外製造販売後の投与経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な次の事象が報告されました。TEN 2例、SJS及び多型紅斑各1例に認められました。

■主な臨床症状・検査所見[16,19-22)]

〈多形紅斑〉
臨床症状：皮疹（紅色丘疹、紅斑）、眼や口唇の充血、発熱、そう痒感 等
臨床検査所見：C反応性蛋白（CRP）増加、白血球増加/減少、軽度の肝機能障害、腎機能障害

〈SJS〉
臨床症状：発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部等の皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑、全身の10%未満の水疱・表皮剥離・びらん等の表皮の壊死性障害、咽頭痛 等
臨床検査所見：CRP増加、白血球増加/減少、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便

〈TEN〉
臨床症状：広範囲な紅斑、全身の10%を超える水疱・表皮剥離・びらん等の顕著な表皮の壊死性障害、発熱（38℃以上）、粘膜疹、咽頭痛 等
臨床検査所見：CRP増加、白血球増加/減少、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便

〈類天疱瘡〉
臨床症状：そう痒性紅斑、緊満性水疱、びらん、口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱及びびらん
臨床検査所見：皮膚の表皮基底膜部へのIgGあるいは補体の沈着、次のいずれかの検出；血中抗BP180抗体（IgG）、血中抗BP230抗体（IgG）、血中抗Ⅶ型コラーゲン抗体（IgG）

その他の皮膚障害として、皮疹や発疹、皮膚炎、そう痒症、紅斑、丘疹、白斑、脱毛症、乾燥肌、斑状丘疹状皮疹等が発現する可能性があります。重篤化の可能性がある発疹型（出血、水疱、膿疱、潰瘍）の場合は、皮疹の面積にかかわらず、皮膚科専門医との連携を検討してください。

■診断に必要な検査[19-22)]

血液検査、尿検査、胸部X線検査、皮膚生検 等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚および皮下組織障害、その他	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
SJS	－	－	体表面積の＜10%を占める表皮壊死による症状（例：紅斑，紫斑，表皮剥離，粘膜剥離）	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状（例：紅斑，紫斑，表皮剥離，粘膜剥離）
TEN	－	－	－	表皮壊死が体表面積の≧30%を占め，症状を伴う（例：紅斑，紫斑，表皮の剥離）

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

7. 筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症

筋炎、重症筋無力症は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
また、臨床試験及び海外の製造販売後の使用において本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が認められていることから重要な特定されたリスクとしました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象					
			筋炎		横紋筋融解症		重症筋無力症	
			全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		ICC群 (N=240)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	2 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	3 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	2 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

n（%）

●製造販売後の投与経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症が1例報告されました。

●海外製造販売後の投与経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な重症筋無力症が1例報告されました。

■主な臨床症状・検査所見[16,23,24,46)]

〈筋炎〉

臨床症状：近位筋優位の筋力低下と筋痛、眼症状（眼瞼下垂、眼球運動障害）等

臨床検査所見：血清クレアチンキナーゼ（CK）増加

病理検査所見：筋束内のリンパ球浸潤（CD8優位）、筋線維の壊死・再生変化、炎症細胞浸潤（免疫介在性壊死性ミオパチーとの鑑別）等

〈横紋筋融解症〉

臨床症状：四肢の筋力低下、四肢・肩・腰部など全身の筋痛、全身倦怠感、赤褐色尿 等

臨床検査所見：血清CK増加、LDH・AST・ALT増加、ミオグロビン尿 等

病理検査所見：筋線維の壊死・再生 等

抗体検査所見：抗横紋筋抗体 等

〈重症筋無力症〉

臨床症状：眼瞼下垂・眼球運動障害による複視などの眼症状、運動の反復・持続に伴う筋力低下による易疲労性及びその日差変動（日によって症状が変動）、構音障害・嚥下障害・咀嚼障害等の球症状、クリーゼ、筋痛 等

臨床検査所見：血清CK増加 等

病理検査所見：筋束内のリンパ球浸潤、筋線維の壊死・再生 等

抗体検査所見：抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体、抗横紋筋抗体 等

■診断に必要な検査[16,23,46)]

〈筋炎〉

血液検査、筋MRI検査、針筋電図検査 等

リウマチ性多発筋痛症との鑑別：血液検査（血清CK）等

〈横紋筋融解症〉

血液検査、筋MRI検査、CT検査、筋生検 等

リウマチ性多発筋痛症との鑑別：血清CK 等

〈重症筋無力症〉

血液検査、筋MRI検査、針筋電図検査 等

免疫介在性壊死性ミオパチーとの鑑別：炎症細胞浸潤 等

特発性重症筋無力症との鑑別：エドロホニウム試験（症状が改善しない）、電気生理検査（異常なし）等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
筋炎	軽度の疼痛	筋力低下を伴う中等度の疼痛；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の筋力低下を伴う疼痛；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
横紋筋融解症	症状がなく，治療を要さない；検査値異常のみ	治療を要するが緊急性はない	症状があり，緊急処置を要する	生命を脅かす；透析を要する
重症筋無力症	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変

JCOGホームページ http://www.jcog.jp

8. 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）

甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む内分泌障害は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象					
			甲状腺機能低下症		甲状腺機能亢進症		甲状腺炎	
			全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	29 (11.4%)	1 (0.4%)	10 (3.9%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)
		ICC群 (N=240)	1 (0.4%)	0 (0%)	2 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	38 (11.7%)	0 (0%)	9 (2.8%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	16 (5.0%)	0 (0%)	5 (1.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	63 (12.7%)	1 (0.2%)	16 (3.2%)	0 (0%)	3 (0.6%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	15 (3.0%)	0 (0%)	5 (1.0%)	0 (0%)	2 (0.4%)	0 (0%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	42 (31.6%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	20 (15.4%)	0 (0%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

n（%）

適応症名	試験名	投与群	有害事象			
			副腎機能不全		下垂体炎	
			全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	2 (0.8%)	0 (0%)	1 (0.4%)	0 (0%)
		ICC群 (N=240)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	5 (1.5%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	2 (0.4%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

n（%）

■主な臨床症状・検査所見[16,25)]

〈甲状腺機能低下症〉

臨床症状：倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加 等

臨床検査所見：血清TSH高値、遊離T3低値、遊離T4低値 等

〈甲状腺機能亢進症〉

臨床症状：動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感 等

臨床検査所見：血清TSH低値、遊離T3高値、遊離T4高値、甲状腺受容体抗体陰性 等

また共通する検査所見として、甲状腺超音波検査において、びまん性甲状腺腫大や甲状腺の血流低下、実質低信号領域の出現、甲状腺シンチグラフィーにおいてヨード摂取率の低下を認めることがあります。

■診断に必要な検査[16)]

内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）、甲状腺超音波検査 等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
甲状腺機能低下症	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；甲状腺ホルモンの補充療法を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する
甲状腺機能亢進症	症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；甲状腺抑制治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

9. 1型糖尿病

1型糖尿病は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	2（0.8%）	2（0.8%）
		ICC群 (N=240)	0（0%）	0（0%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	2（0.6%）	1（0.3%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0（0%）	0（0%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	5（1.0%）	5（1.0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	0（0%）	0（0%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	0（0%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0（0%）	0（0%）

n（%）

■主な臨床症状・検査所見[16,26)]

臨床症状：口渇、多飲、多尿、全身倦怠感、意識障害、昏睡 等
臨床検査所見：高血糖、HbA1c高値、血中Cペプチド低値、尿糖陽性、尿ケトン体陽性、静脈血ケトン体上昇、動脈血液ガスの異常、抗GAD抗体陽性 等

■診断に必要な検査[16)]

血液検査（空腹時もしくは随時血糖、HbA1c、血中Cペプチド、静脈血ケトン体、動脈血液ガス、抗GAD抗体等）、尿検査（尿糖・尿ケトン体等）等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
高血糖	血糖値がベースラインを超える，内科的治療を要さない	糖尿病に対する日常管理の変更を要する；経口血糖降下薬を要する；糖尿病の精密検査を要する	インスリン療法を要する；入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

10. 膵炎

膵炎は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	0（0%）	0（0%）
		ICC群 (N=240)	0（0%）	0（0%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	5（1.5%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0（0%）	0（0%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	2（0.4%）	1（0.2%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	1（0.2%）	0（0%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	0（0%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0（0%）	0（0%）

n（%）

■主な臨床症状・検査所見[16,27)]

臨床症状：上腹部の激痛発作（背部に放散し、背臥位で増強・前屈位で軽減する）、悪心・嘔吐、発熱 等（臨床検査所見があっても無症候性のこともある）
臨床検査所見：血中アミラーゼ上昇、血中リパーゼ上昇
画像検査所見：
・単純X線検査所見：胸水貯留・肺炎像 等（胸部）、イレウス像・ガス貯留像 等（腹部）
・超音波検査所見：膵腫大、膵周囲の炎症性変化 等
・腹部CT検査所見：膵腫大、膵周囲の炎症性変化、液体貯留 等

■診断に必要な検査[27-29)]

腹部超音波検査、CT、MRI等の画像検査

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
膵炎	–	酵素の上昇；画像所見のみ	高度の疼痛；嘔吐；内科的治療（例：除痛や栄養の支持）を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

11. 腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）

腎機能障害（尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等）は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	3（1.2%）	0（0%）
		ICC群 (N=240)	0（0%）	0（0%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	20（6.2%）	5（1.5%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	24（7.5%）	3（0.9%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	47（9.4%）	11（2.2%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	23（4.7%）	8（1.6%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	47（35.3%）	4（3.0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	34（26.2%）	0（0%）

n（%）

●その他の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な尿細管間質性腎炎及び膜性糸球体腎炎が各1例に認められました。

■主な臨床症状

腎不全：浮腫、全身性けいれん、貧血、頭痛、口渇、悪心、食欲不振、尿量減少、無尿、血圧上昇
尿細管間質性腎炎：関節痛、発熱、頭痛、浮腫、血尿
糸球体腎炎：尿量減少、浮腫、全身倦怠感、微熱、食欲不振、血尿

■主な検査所見[16)]

臨床検査所見：尿中白血球、尿蛋白

■診断に必要な検査[16,30)]

腎機能検査（クレアチニン、BUNの測定、尿検査）等
慢性腎不全、腎後性腎不全との鑑別：腹部CT、腹部超音波検査 等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
免疫関連腎障害	血中クレアチニン値が施設正常上限を超えかつベースラインの1.5倍以下	血中クレアチニン値が施設正常上限値の1.5～3倍またはベースラインの1.5～3倍	血中クレアチニン値が施設正常上限値の3～6倍またはベースラインの3倍以上	血中クレアチニン値が施設正常上限値の6倍を超える

日本臨床腫瘍学会（編）：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版（2023）

12. 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

脳炎は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
また、臨床試験及び海外の製造販売後の使用において本剤との因果関係が否定できない髄膜炎、脊髄炎が認められていることから重要な特定されたリスクとしました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			脳炎	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	1（0.4%）	0（0%）
		ICC群 (N=240)	0（0%）	0（0%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	0（0%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0（0%）	0（0%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	1（0.2%）	1（0.2%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	0（0%）	0（0%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	0（0%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0（0%）	0（0%）

n（%）

●その他の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な脳炎が1例に認められました。

●製造販売後の投与経験において、本剤との因果関係が否定できない髄膜炎、脊髄炎に関連する重篤な事象が3例報告されました。

■主な臨床症状・検査所見[16,23,31)]

〈脳炎〉
臨床症状：頭痛、発熱、意識変容、傾眠、歩行失調、振戦、けいれん、幻覚 等
頭部MRI検査所見：海馬や側頭葉を中心とした辺縁系の異常信号（T2強調画像）等
髄液検査所見：単核球優位の細胞数増加、蛋白上昇 等

〈無菌性髄膜炎〉
臨床症状：発熱、頭痛、羞明、嘔気 等
髄液検査：髄液中に細菌が検出されない 等

〈脊髄炎〉
臨床症状：急性・亜急性の両側性筋力低下（対麻痺）、尿閉、便秘、感覚障害
脊髄MRI検査所見：T2強調画像で高信号

■診断に必要な検査[16,23,31)]

〈脳炎〉

頭部MRI検査、髄液検査 等

結核性髄膜脳炎との鑑別：髄液中adenosine deaminase（ADA）

〈無菌性髄膜炎〉

髄液検査 等

免疫チェックポイント阻害薬以外の薬剤性無菌性髄膜炎との鑑別：発症までの期間、症状及び臨床像

〈脊髄炎〉

脊髄MRI検査、髄液検査

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
髄膜炎	−	−	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する；侵襲的治療を要する；局所的な神経障害	生命を脅かす；緊急処置を要する
脊髄炎	症状がない；軽度の徴候のみ（例：Babinski徴候，Lhermitte徴候）	中等度の脱力または感覚鈍麻；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の脱力または感覚鈍麻；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変

JCOGホームページ http://www.jcog.jp

13. 神経障害（ギラン・バレー症候群等）

神経障害（ギラン・バレー症候群等）は、本剤投与例において発現が認められていること、及び本剤の作用機序を鑑み、重要な特定リスクに設定しました。
本剤の薬理作用によりT細胞が活性化し、自己に対する免疫寛容が破綻して有害事象が誘発されます。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	58（22.7%）	21（8.2%）
		ICC群 (N=240)	78（32.5%）	0（0%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	187（57.7%）	40（12.3%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	169（52.6%）	28（8.7%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	265（53.2%）	24（4.8%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	279（56.5%）	26（5.3%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	46（34.6%）	1（0.8%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	41（31.5%）	1（0.8%）

n（%）

●その他の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤なギラン・バレー症候群が２例に認められました。

■主な臨床症状[16,17,32,33]

〈ギラン・バレー症候群〉

臨床症状：手足のしびれ感（左右対称）、筋力低下（左右対称）、四肢麻痺、呼吸筋麻痺、顔面神経麻痺、感覚障害、腱反射の低下・消失 等

〈末梢神経障害〉

臨床症状：手袋・靴下型のしびれ、疼痛、筋力低下、麻痺、歩行困難、運動失調、自律神経の変化 等

■診断に必要な検査[16]

頭部MRI、脊髄MRI、髄液検査 等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ギラン・バレー症候群	軽度の症状	中等症；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する；気管内挿管を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

14. 重篤な血液障害

臨床試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な血液障害が認められていることから重要な特定されたリスクとしました。

適応症名	試験名	投与群	有害事象							
			血液障害		免疫性血小板減少症		無顆粒球症		発熱性好中球減少症	
			全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上	全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群(N=255)	107(42.0%)	25(9.8%)	0(0%)	0(0%)	11(4.3%)	1(0.4%)	0(0%)	0(0%)
		ICC群(N=240)	176(73.3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	125(52.1%)	83(34.6%)	12(5.0%)	0(0%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群(N=324)	270(83.3%)	160(49.4%)	0(0%)	0(0%)	203(62.7%)	126(38.9%)	6(1.9%)	5(1.5%)
		プラセボ＋化学療法群(N=321)	253(78.8%)	164(51.1%)	0(0%)	0(0%)	201(62.6%)	142(44.2%)	7(2.2%)	7(2.2%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群(N=498)	236(47.4%)	93(18.7%)	1(0.2%)	1(0.2%)	0(0%)	0(0%)	1(0.2%)	1(0.2%)
		プラセボ＋化学療法群(N=494)	241(48.8%)	95(19.2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	4(0.8%)	4(0.8%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群(N=133)	116(87.2%)	65(48.9%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1.5%)	2(1.5%)
		プラセボ＋化学療法群(N=130)	113(86.9%)	75(57.7%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(1.5%)	2(1.5%)

n（%）

●その他の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な無顆粒球症が１例、重篤な発熱性好中球減少症が２例に認められました。

●海外製造販売後の投与経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な次の事象が報告されました。免疫性血小板減少症４例、自己免疫性溶血性貧血１例、無顆粒球症18例、発熱性好中球減少症19例に認められました。

■主な臨床症状

〈免疫性血小板減少性紫斑病〉

皮下出血（点状出血又は紫斑）、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、頭蓋内出血

〈溶血性貧血〉

貧血：息切れ、動悸、倦怠感、顔色不良、立ちくらみ

黄疸：皮膚や眼球結膜の黄疸、皮膚そう痒感、ヘモグロビン尿

脾腫：腹部や背部の疼痛や腫脹、胃の圧迫感

〈無顆粒球症〉

発熱、悪寒、咽頭痛

〈発熱性好中球減少症〉

発熱、悪寒

■診断に必要な検査

血液一般検査、末梢血液塗抹標本検査、骨髄検査 等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血栓性血小板減少性紫斑病	−	−	臨床症状を伴う検査値異常（例：腎不全、点状出血）	生命を脅かす（例：CNS出血，血栓/塞栓，腎不全）
溶血	検査で認められる溶血のみ（例：直接抗グロブリン試験；DAT；Coomb's；破砕赤血球；ハプトグロビン減少）	溶血があり，かつ≧2g/dLのヘモグロビン低下	輸血または内科的治療を要する（例：副腎皮質ステロイド）	生命を脅かす；緊急処置を要する
貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL；<LLN-6.2 mmol/L；<LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0～8.0 g/dL；<6.2～4.9mmol/L；<100～80g/L	ヘモグロビン<8.0g/dL；<4.9 mmol/L；<80 g/L；輸血を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する
発熱性好中球減少症	−	−	ANC<1,000/mm^{3}で，かつ，1回でも38.3℃を超える，または1時間を超えて持続する38℃以上の発熱	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変

JCOGホームページ http://www.jcog.jp

15. 静脈血栓塞栓症

臨床試験において本剤との因果関係が否定できない静脈血栓塞栓症が認められていることから重要な特定されたリスクとしました。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	7（2.7%）	5（2.0%）
		ICC群 (N=240)	2（0.8%）	1（0.4%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	22（6.8%）	6（1.9%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	11（3.4%）	4（1.2%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	2（0.4%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	8（1.6%）	2（0.4%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	1（0.8%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0（0%）	0（0%）

n（%）

■主な臨床症状・検査所見[35,36]

〈肺血栓塞栓症（PTE）〉

臨床症状：呼吸困難、胸痛、頻呼吸、頻脈 等

経胸壁心臓超音波検査：閉塞血管床が広範な場合には右室拡大、心尖部の壁運動が保たれたまま右室自由壁運動が阻害される（McConnell徴候）等

〈深部静脈血栓症（DVT）〉

臨床症状：浮腫、熱感、局所疼痛、皮膚・口唇・指・足の爪の変色（青紫～黒褐色）、下肢の浮腫 等

■診断に必要な検査[35]

〈肺血栓塞栓症（PTE）〉

胸部X線検査、心電図、動脈血ガス分析、経胸壁心臓超音波検査、CT検査、MRI検査、Dダイマー検査 等

〈深部静脈血栓症（DVT）〉

下肢超音波検査、造影CT検査、Dダイマー検査 等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血栓塞栓症	内科的治療を要さない（例：表在性血栓症）	症状がある；内科的治療を要する	高度の症状がある；緊急の内科的治療を要する（例：肺塞栓症または心臓内血栓）	循環動態が不安定または神経学的に不安定で生命を脅かす
血管障害、その他	症状がない，または軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

16. 結核

臨床試験において本剤との因果関係が否定できない結核が認められていることから重要な特定されたリスクとしました。

- ●302試験では結核に関連する有害事象の発現は認められませんでした。
- ●306試験で、本剤群において死亡に至った肺結核が1例に認められたものの、本剤との因果関係は否定されました。
- ●305試験では結核に関連する有害事象の発現は認められませんでした。
- ●309試験では結核に関連する有害事象の発現は認められませんでした。
- ●その他の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない肺結核が1例に認められました。

■主な臨床症状・検査所見[37,38)]

臨床症状：
・全身症状：発熱、寝汗、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、食欲不振など
・呼吸器症状：咳嗽、喀痰、血痰、喀血、胸痛、呼吸困難
臨床検査所見：
・結核菌検査（塗抹検査、培養検査、核酸増幅法検査）陽性
・免疫学的検査（インターフェロンγ遊離試験、ツベルクリン反応）陽性
画像検査所見（肺結核）：
・胸部X線検査：典型的には上肺野を中心とする空洞影とその周辺の散布性陰影を認める
・胸部CT：典型的には細葉性病変、組織反応が強い場合には浸潤影を認める
病理組織所見：乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫

■診断に必要な検査

胸部X線、喀痰検査、血液検査 等

17. ぶどう膜炎

臨床試験及び海外の製造販売後の使用において本剤との因果関係が否定できないぶどう膜炎が認められていることから重要な特定されたリスクとしました。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	1（0.4%）	0（0%）
		ICC群 (N=240)	0（0%）	0（0%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	0（0%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0（0%）	0（0%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	1（0.2%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	0（0%）	0（0%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	0（0%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0（0%）	0（0%）

n（%）

●製造販売後の投与経験において、本剤との因果関係が否定できない重篤なぶどう膜炎が1例報告されました。

■主な臨床症状・検査所見[16,47)]

臨床症状：霧視、飛蚊症、羞明、視力低下、眼痛、充血 等

眼底所見：網膜滲出病変、眼底出血、網膜浮腫、血管周囲炎、視神経乳頭の発赤・腫脹、視神経萎縮 等

■診断に必要な検査[16,47)]

蛍光眼底造影、網膜断面構造解析（光干渉断層撮影：OCT）等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ぶどう膜炎	わずかな（trace）炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	1+～2+の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎	3+以上の炎症細胞浸潤を伴う前部ぶどう膜炎；中等度の後部または全ぶどう膜炎	罹患眼の最高矯正視力0.1以下

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

18. 血管炎

本剤を含む抗PD-1、抗PD-L1及び抗CTLA-4抗体薬の国内外での血管炎関連症例に関する副作用症例報告の集積を踏まえて重要な特定されたリスクとしました。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	0（0%）	0（0%）
		ICC群 (N=240)	0（0%）	0（0%）
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	6（1.9%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	1（0.3%）	0（0%）
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	1（0.2%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	4（0.8%）	0（0%）
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	0（0%）	0（0%）
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0（0%）	0（0%）

n（%）

■主な臨床症状・検査所見[48-50)]

〈大型血管炎〉

臨床症状：

・高安動脈炎（TAK）：原因不明の発熱や全身倦怠感等の全身症状、脳虚血による視野障害・意識障害、上肢の脈拍減弱・消失や血圧の左右差、腎血管性高血圧、狭心症症状、肺高血圧症 等

・巨細胞性動脈炎（GCA）：頭蓋外の動脈（特に浅側頭動脈）の病変による頭痛や顎跛行、リウマチ性多発筋痛症（PMR）の合併（両肩の痛みやこわばり）、視力低下・失明 等

病理組織検査所見：血管外膜の単核細胞（リンパ球等）浸潤、中膜～内膜寄りへの巨細胞の浸潤（肉芽腫性動脈炎）、中膜の広範な線維化や弾性線維の破壊

主な合併症（血管病変の進行によるもの）：高安動脈炎の15～30%（あるいはそれ以上）で大動脈瘤や大動脈弁閉鎖不全症などを合併。巨細胞性動脈炎でも大動脈瘤・動脈解離のリスクがある。

〈中型血管炎〉

臨床症状：

・結節性多発動脈炎（PAN）：体重減少、発熱等の全身症状、及び虚血に伴う網状皮斑、皮下結節、皮膚潰瘍、関節痛、神経障害（多発単神経炎）、消化管出血 等

病理組織検査所見：主に中～小型の動脈におけるフィブリノイド壊死を伴う壊死性血管炎、白血球破砕性血管炎

〈小型血管炎〉

臨床症状：

・ANCA関連血管炎（AAV）：[顕微鏡的多発血管炎; MPA] 壊死性（半月体形成性）糸球体腎炎による急速進行性糸球体腎炎、肺毛細血管炎による肺出血 等

[多発血管炎性肉芽腫症; GPA] 眼・耳・鼻・副鼻腔等の上気道病変（壊死性肉芽腫性病変）、壊死性肉芽腫性肺病変、壊死性糸球体腎炎

[好酸球性多発血管炎性肉芽腫症; EGPA] 気管支喘息の合併・既往、末梢血好酸球の著明な増加、神経障害（多発単神経炎、診断時90%以上で合併）

・免疫複合体性小型血管炎：［IgA血管炎］血小板減少を伴わない小紫斑（出血斑）、関節炎、腹部症状（腹痛、下血）、糸球体腎炎（メサンギウム領域へのIgA沈着）
［クリオグロブリン血症性血管炎］丘疹状の小紫斑、皮膚潰瘍、色素沈着、網状皮斑、多発単神経炎（末梢神経障害）、免疫複合体性腎炎

■診断に必要な検査[48-50)]

〈大型血管炎〉

血液検査（CRP、赤沈［ESR］等）、病理組織学的検査（側頭動脈生検等）、CT（CT angiography）、MRI（MR angiography）、超音波（エコー）、FDG-PET／CT等の画像検査

〈中型・小型血管炎〉

血液検査（各種ANCA、補体、好酸球数、脂質、血糖等）、尿検査（血尿・蛋白尿）、病理組織学的検査（皮膚・神経・筋・腎生検等）、血管画像検査（CT／MR／カテーテル血管造影等）

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血管炎	症状がなく，治療を要さない	中等度の症状；内科的治療を要する	高度の症状；内科的治療を要する（例：副腎皮質ステロイド）	生命を脅かす；末梢または内臓の虚血；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

19. 血球貪食性リンパ組織球症

本剤を含む抗PD-1、抗PD-L1及び抗CTLA-4抗体薬の国内外での血球貪食性リンパ組織球症関連症例に関する副作用症例報告の集積を踏まえて重要な特定されたリスクとしました。

適応症名	試験名	投与群	有害事象	
			全て	Grade 3以上
一次治療中又は一次治療後に進行した切除不能又は転移性ESCC	302試験	本剤群 (N=255)	0 (0%)	0 (0%)
		ICC群 (N=240)	0 (0%)	0 (0%)
全身療法歴のない局所進行又は転移性ESCC	306試験	本剤＋化学療法群 (N=324)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=321)	0 (0%)	0 (0%)
切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性GC／GEJC	305試験	本剤＋化学療法群 (N=498)	1 (0.2%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=494)	0 (0%)	0 (0%)
再発病変に対する化学療法歴のない、再発又は遠隔転移を有するNPC	309試験	本剤＋化学療法群 (N=133)	0 (0%)	0 (0%)
		プラセボ＋化学療法群 (N=130)	0 (0%)	0 (0%)

n (%)

■主な臨床症状・検査所見[53,54]

臨床症状：発熱、脾腫・肝腫大、出血傾向、肝障害による黄疸やむくみ、意識障害や痙攣

検査所見：汎血球減少（末梢血で好中球、ヘモグロビン、血小板のうち２系統以上が低下）、脂質・凝固異常（空腹時トリグリセライド高値、フィブリノゲン低値）、炎症マーカー増加（血清フェリチンの著減高値（数千～数万ng/mL）、尿中β２ミクログロブリン高値）、T細胞・マクロファージ活性化（可溶性IL-2受容体［sIL-2R］高値、プレセプシン高値）、免疫機能低下（NK細胞活性の低下または欠損）、組織所見（骨髄やリンパ節における血球貪食像）

■診断に必要な検査[53,54]

血液・凝固検査、生化学・特殊血清検査、尿検査、骨髄穿刺（骨髄生検）、免疫・特殊細胞解析、腹部エコー・CT

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
二次性血球貪食性リンパ組織球症	症状がない、または軽度の症状；臨床的および/または検査による評価を要する；治療を要さない	中等度の症状；治療を要する（例：免疫抑制薬）	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

20. 重度の胃炎、食道炎

本剤を含む抗PD-1、抗PD-L1及び抗CTLA-4抗体薬の国内外での重度の胃炎及び食道炎に関する副作用症例報告の集積が複数例認められ、抗PD-1、抗PD-L1及び抗CTLA-4抗体薬との因果関係が否定できない重度の胃炎及び食道炎が認められていることから重要な特定されたリスクとしました。

■主な臨床症状・検査所見[39-42,53)]

〈重度の胃炎〉

臨床症状：悪心、嘔吐、心窩部痛、食欲不振、心窩部不快感、嚥下困難など

検査所見：

・腹部CT：広範な胃壁肥厚を認めることがある

・内視鏡検査：びまん性の紅斑、胃粘膜のびらん、易出血性の粘膜浮腫、びまん性の白色滲出物など潰瘍性病変を伴う場合がある

・病理組織検査：好中球やリンパ球等の炎症細胞浸潤などまれに肉芽腫を伴う斑状慢性十二指腸炎または慢性胃炎の所見を認めることもある

〈食道炎〉

臨床症状：悪心、嘔吐、嚥下困難/嚥下痛、吐血、黒色便、消化不良など

検査所見：

・内視鏡検査：胃や十二指腸の炎症を併発する場合が多い。パッチ状（斑状）の炎症、びまん性の炎症、潰瘍形成を認める場合がある

・病理組織検査：急性炎症（嗜好性・好中球浸潤、潰瘍形成など）または慢性活性炎症（リンパ球や形質細胞の浸潤など）の像を呈する

■診断に必要な検査

〈重度の胃炎〉

内視鏡検査、胃生検 等

〈食道炎〉

上部消化管内視鏡検査、食道生検 等

■CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
胃炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；消化管機能の変化；内科的治療を要する	摂食または胃機能の高度の変化；TPNまたは入院を要する	生命を脅かす；緊急の外科的処置を要する
食道炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；摂食/嚥下の変化；経口栄養補給を要する	摂食/嚥下の高度の変化；経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす；緊急の外科的処置を要する

有害事象共通用語規準 v6.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ http://www.jcog.jp

5）重要な潜在的リスク

1. 硬化性胆管炎

臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない硬化性胆管炎は認められていないことから、現時点において本剤による硬化性胆管炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において硬化性胆管炎は既知のリスクとなっています。

■主な臨床症状・検査所見[43-45)]

臨床症状：黄疸、皮膚そう痒感、腹痛、発熱、全身倦怠感 等
臨床検査所見：ALP、γ-GTP、総ビリルビン値上昇
画像検査所見：

・DIC-CT、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）又は磁気共鳴胆管膵管造影（MRCP）による数珠状所見、剪定状所見、帯状狭窄、毛羽立ち様所見、憩室様突出、胆嚢腫大
・腹部超音波検査、腹部CTにて、胆管狭窄部に全周性の壁肥厚

■診断に必要な検査[18)]

血液検査（AST、ALT、Al-P、γ-GTP、総ビリルビン）、画像検査（腹部エコー、腹部CT、ERCP、MRCP）等

■硬化性胆管炎について[43)]

硬化性胆管炎は胆管に硬化性変化を起こし、胆道造影では胆管狭窄所見をきたし、胆汁うっ滞を示す疾患の総称です。原発性硬化性胆管炎（PSC）の他、近年疾患概念が確立され診断基準が作成されたIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、及び胆管炎や胆管結石、胆管癌、虚血など様々な疾患に続発する二次性硬化性胆管炎に分類されます。診断時症状として最も多いのは黄疸、皮膚そう痒感ですが、症状がないまま肝機能検査値異常などをきっかけに診断される症例が半数以上を占めるといわれています。

2. 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

臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない移植関連の有害事象は認められていないことから、現時点において本剤による移植関連の有害事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難です。しかしながら、既承認のPD-1を標的とする薬剤において移植関連の有害事象は既知のリスクとなっています。

■関連するガイドライン等の知見

造血細胞移植ガイドラインでは、臓器移植歴のある患者において、抗PD-1抗体投与後にGVHDが発現した場合、GVHDの既往歴がある症例が多く、移植から抗PD-1抗体投与までの期間が短い傾向にあり、GVHDは抗PD-1抗体投与早期に発症しやすく、ステロイドへの反応性が不良であることなどが記載されています[53]。
臓器移植歴のある患者へ使用する際の合併症の管理について、現時点で確立された方法はありません。しかし、抗PD-1抗体投与時における同種移植のマネジメント（GVHD発現時の対処など）に関する文献が報告されています[54]。

臓器移植歴のある患者に本剤を使用する際には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、移植臓器や障害された臓器の専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

3. 胚・胎児毒性

非臨床データから本剤の安全性の懸念となり得る所見が示されているが、臨床データでは認められていないことから重要な潜在的リスクに設定しました。
サルを用いた13週間反復投与毒性試験では、カニクイザルの雌雄生殖器官に肉眼的及び病理組織学的変化は認められませんでした。
胚・胎児毒性の文献情報に基づいた評価では、PD-1/PD-L1経路は胎児に対する免疫寛容の維持に関与しているため、動物モデルにおいて、PD-1/PD-L1経路の阻害により胎児に対する免疫寛容が破綻し、胚・胎児死亡に至る可能性が示されています（Tripathi and Guleria 2015）。腫瘍に高発現するPD-L1へのPD-1の結合は、子宮胎盤境界面に高発現するPD-L1へのPD-1の結合と類似しています（Guleria et al. 2005, Habicht et al. 2007, Petroff and Perchellet 2010）。同種異系妊娠マウスモデルでは、PD-1/PD-L1経路の阻害による胎児死亡又は流産の誘発が報告されています。
妊娠中のPD-1/PD-L1経路の影響はヒトでも文献報告されており、PD-1/PD-L1の発現が妊娠の成立に重要な役割を果たしていることが示唆されています（Wang et al. 2020, Holets et al. 2006, Zhang et al. 2019）。
以上より、PD-1阻害薬の作用機序に基づき、本剤を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性があります。臨床試験において、胚・胎児毒性は報告されていません。

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していないが、妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは乳汁中に移行することから、本剤も移行する可能性がある。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

4. 免疫原性

本剤の投与を受けた被験者のうち、2,577例について免疫原性の評価が行われました。抗薬物抗体の発現率は、本剤200mgを3週間に1回投与した単独投与試験では評価可能例1,424例中16.3%、ICCとの併用試験では評価可能例792例中23.2%でした。中和抗体は、免疫原性評価可能な2,577例のうち19例（0.7%）、単独療法試験の1,424例の患者の0.8%、併用療法の792例の患者の1.0%で認められました。
また、抗チスレリズマブ抗体の発現に伴う臨床上の問題は示唆されていないと考えられますが、抗チスレリズマブ抗体陽性例において本剤の曝露量が低下する傾向が認められました。

6）有害事象発現時の対処法

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または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または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、抗甲状腺薬でコントロール可能な場合、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。 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。

副作用	程度*	処置
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に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ロン換算で10mg/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。

7）副作用

1. 副作用【302試験】[6,7)]

302試験では最終解析（データカットオフ日：2020年12月1日）時点での安全性（副作用）の成績を示します。

■テビムブラ群

テビムブラ群の副作用は187／255例（73.3%）に認められました。主な事象（発現率10%以上）は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加29例（11.4%）、貧血28例（11.0%）、甲状腺機能低下症26例（10.2%）でした。

重篤な副作用は37例（14.5%）に認められました。内訳は、肺炎7例、肺臓炎5例、免疫性肺臓炎3例、低ナトリウム血症、1型糖尿病、免疫性筋炎 各2例、咳嗽、喀血、胸水、肺動脈性肺高血圧症、胆道感染、腹部膨満、大腸炎、食道閉塞症、上部消化管出血、嘔吐、自己免疫性心筋炎、免疫性心筋炎、心嚢液貯留、上室性頻脈、電解質失調、意識変容状態、運動失調、貧血、甲状腺機能低下症、多臓器機能不全症候群、免疫性肝炎、血小板数減少、低血圧 各1例でした。

投与中止に至った有害事象は49例（19.2%）に認められました。内訳は、肺炎5例、上部消化管出血、肺臓炎、免疫性肺臓炎 各3例、全身健康状態悪化、死亡、食道閉塞症、嚥下障害、食道瘻、免疫性筋炎 各2例、下痢、無力症、後天性気管食道瘻、倦怠感、食欲減退 各1例でした。

死亡に至った副作用は5例（2.0%）に認められ、その内訳は喀血、肺動脈性肺高血圧症、上部消化管出血、肺炎、血小板数減少 各1例でした。

■化学療法群

化学療法群の副作用は225／240例（93.8%）に認められました。主な事象（発現率10%以上）は、白血球数減少98例（40.8%）、好中球数減少94例（39.2%）、貧血83例（34.6%）、食欲減退75例（31.3%）、下痢、悪心 各66例（27.5%）、嘔吐43例（17.9%）、脱毛症42例（17.5%）、倦怠感35例（14.6%）、疲労33例（13.8%）、好中球減少症31例（12.9%）、白血球減少症30例（12.5%）、無力症28例（11.7%）、体重減少、便秘 各25例（10.4%）でした。

重篤な副作用は47例（19.6%）に認められました。内訳は、好中球数減少10例、下痢、発熱性好中球減少症、白血球数減少 各8例、肺炎5例、敗血症性ショック、悪心、白血球減少症 各4例、嘔吐、食欲減退 各3例、胃腸障害、好中球減少症、倦怠感 各2例、肺臓炎、気管瘻、腹膜炎、血管デバイス感染、大腸炎、上部消化管出血、腹痛、便秘、胃瘻、腸閉塞、口内炎、急性左室不全、低カリウム血症、失神、貧血、無顆粒球症、骨髄機能不全、血小板減少症、多臓器機能不全症候群、死亡、全身健康状態悪化、リンパ球数減少 各1例でした。

投与中止に至った副作用は64例（26.7%）に認められました。内訳は、下痢5例、発熱性好中球減少症、肺炎、無力症 各4例、上部消化管出血、全身健康状態悪化、後天性気管食道瘻、倦怠感、食欲減退、胸水、敗血症性ショック 各3例、肺臓炎、死亡、腫瘍出血、貧血 各2例、食道閉塞症1例でした。

治験薬との関連ありの死亡に至った有害事象は7例（2.9%）に認められ、その内訳は敗血症性ショック3例、肺炎、発熱性好中球減少症、死亡、多臓器機能不全症候群 各1例でした。

■主な副作用（いずれかの投与群で発現率5%以上）［SAF］

n（%）

基本語（PT: Preferred Term）	本剤群（255例）			ICC群（240例）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	187（73.3）	45（17.6）	7（2.7）	225（93.8）	134（55.8）	8（3.3）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29（11.4）	2（0.8）	0	9（3.8）	1（0.4）	0
貧血	28（11.0）	6（2.4）	0	83（34.6）	17（7.1）	0
甲状腺機能低下症	26（10.2）	1（0.4）	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25（9.8）	0	0	18（7.5）	4（1.7）	0
疲労	19（7.5）	0	0	33（13.8）	3（1.3）	0
発疹	19（7.5）	0	0	8（3.3）	0	0
食欲減退	16（6.3）	0	0	75（31.3）	7（2.9）	0
そう痒症	15（5.9）	0	0	8（3.3）	0	0
下痢	14（5.5）	0	0	66（27.5）	15（6.3）	0
無力症	12（4.7）	0	0	28（11.7）	4（1.7）	0
血小板数減少	11（4.3）	1（0.4）	1（0.4）	15（6.3）	1（0.4）	0
倦怠感	10（3.9）	1（0.4）	0	35（14.6）	4（1.7）	0
発熱	10（3.9）	0	0	12（5.0）	0	0
低ナトリウム血症	8（3.1）	5（2.0）	0	21（8.8）	7（2.9）	0
体重減少	8（3.1）	1（0.4）	0	25（10.4）	0	0
低アルブミン血症	7（2.7）	1（0.4）	0	15（6.3）	1（0.4）	0
白血球減少症	7（2.7）	0	0	30（12.5）	17（7.1）	0
リンパ球数減少	7（2.7）	4（1.6）	0	19（7.9）	16（6.7）	0
悪心	7（2.7）	0	0	66（27.5）	7（2.9）	0
白血球数減少	5（2.0）	0	0	98（40.8）	48（20.0）	0
便秘	4（1.6）	0	0	25（10.4）	1（0.4）	0
口内炎	4（1.6）	1（0.4）	0	14（5.8）	0	0
嘔吐	4（1.6）	0	0	43（17.9）	8（3.3）	0
好中球数減少	3（1.2）	0	0	94（39.2）	63（26.3）	0
腹痛	2（0.8）	0	0	12（5.0）	2（0.8）	0
筋肉痛	2（0.8）	0	0	14（5.8）	0	0
好中球減少症	2（0.8）	1（0.4）	0	31（12.9）	16（6.7）	0
末梢性感覚ニューロパチー	2（0.8）	0	0	22（9.2）	2（0.8）	0
浮動性めまい	1（0.4）	0	0	13（5.4）	2（0.8）	0
低カリウム血症	1（0.4）	0	0	15（6.3）	5（2.1）	0
脱毛症	0	0	0	42（17.5）	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	12（5.0）	10（4.2）	1（0.4）

MedDRA ver.25.1

2. 副作用【306試験】[8,9)]

306試験では中間解析（データカットオフ日：2022年2月28日）の成績を示します。

■テビムブラ＋化学療法群

テビムブラ＋化学療法群の副作用は313／324例（96.6%）に認められました。主な事象（発現率30%以上）は、貧血173例（53.4%）、好中球数減少153例（47.2%）、白血球数減少143例（44.1%）、食欲減退116例（35.8%）、悪心112例（34.6%）でした。

重篤な副作用は95例（29.3%）に認められました。5例以上にみられた事象は、肺炎、肺臓炎 各7例（2.2%）、下痢、貧血 各6例（1.9%）、悪心、口内炎、発熱性好中球減少症 各5例（1.5%）でした。

いずれかの治験治療薬（治験薬又は化学療法のいずれかの薬剤）の投与中止に至った有害事象は104例（32.1%）に認められ、5例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー23例（7.1%）、貧血、肺臓炎 各8例（2.5%）、感覚鈍麻6例（1.9%）、神経毒性5例（1.5%）でした。

死亡に至った副作用は5例（1.5%）に認められ、その内訳は胃腸出血、上部消化管出血、心筋炎、電解質失調、呼吸不全 各1例でした。

■プラセボ＋化学療法群

プラセボ＋化学療法群の副作用は309／321例（96.3%）に認められました。主な事象（発現率30%以上）は、白血球数減少157例（48.9%）、貧血155例（48.3%）、好中球数減少152例（47.4%）、悪心130例（40.5%）、食欲減退115例（35.8%）でした。

重篤な副作用は62例（19.3%）に認められました。5例以上に認められた事象は、肺炎8例（2.5%）、好中球減少症7例（2.2%）、嘔吐、発熱性好中球減少症 各5例（1.6%）でした。

いずれかの治験治療薬（治験薬又は化学療法のいずれかの薬剤）の投与中止に至った有害事象は72例（22.4%）に認められ、5例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー8例（2.5%）、感覚鈍麻7例（2.2%）でした。

死亡に至った副作用は2例（0.6%）に認められ、その内訳は死亡2例でした。

■主な副作用（いずれかの投与群で発現率5%以上）［SAF］

n（%）

基本語（PT: Preferred Term）	テビムブラ＋化学療法群（324例）			プラセボ＋化学療法群（321例）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	313（96.6）	217（67.0）	7（2.2）	309（96.3）	206（64.2）	6（1.9）
貧血	173（53.4）	47（14.5）	0	155（48.3）	41（12.8）	0
好中球数減少	153（47.2）	99（30.6）	0	152（47.4）	105（32.7）	0
白血球数減少	143（44.1）	35（10.8）	0	157（48.9）	50（15.6）	0
食欲減退	116（35.8）	9（2.8）	0	115（35.8）	7（2.2）	0
悪心	112（34.6）	8（2.5）	0	130（40.5）	5（1.6）	0
末梢性感覚ニューロパチー	73（22.5）	10（3.1）	0	61（19.0）	7（2.2）	0
下痢	63（19.4）	9（2.8）	0	59（18.4）	5（1.6）	0
血小板数減少	60（18.5）	9（2.8）	0	54（16.8）	3（0.9）	0
脱毛症	58（17.9）	0	0	63（19.6）	0	0
口内炎	58（17.9）	13（4.0）	0	47（14.6）	7（2.2）	0
嘔吐	57（17.6）	4（1.2）	0	74（23.1）	7（2.2）	0
好中球減少症	52（16.0）	23（7.1）	0	46（14.3）	31（9.7）	0
疲労	48（14.8）	13（4.0）	0	53（16.5）	8（2.5）	0
体重減少	46（14.2）	1（0.3）	0	45（14.0）	0	0
血中クレアチニン増加	43（13.3）	1（0.3）	0	28（8.7）	1（0.3）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42（13.0）	5（1.5）	0	29（9.0）	2（0.6）	0
便秘	42（13.0）	0	0	41（12.8）	1（0.3）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	41（12.7）	5（1.5）	0	33（10.3）	5（1.6）	0
低ナトリウム血症	41（12.7）	22（6.8）	0	33（10.3）	10（3.1）	0
倦怠感	41（12.7）	6（1.9）	0	50（15.6）	3（0.9）	0
低カリウム血症	40（12.3）	18（5.6）	0	24（7.5）	9（2.8）	0
無力症	37（11.4）	4（1.2）	0	39（12.1）	1（0.3）	0
低アルブミン血症	36（11.1）	0	0	25（7.8）	0	0
感覚鈍麻	34（10.5）	1（0.3）	0	40（12.5）	1（0.3）	0
甲状腺機能低下症	34（10.5）	0	0	14（4.4）	0	0
そう痒症	34（10.5）	0	0	19（5.9）	0	0
白血球減少症	32（9.9）	8（2.5）	0	29（9.0）	10（3.1）	0
発疹	29（9.0）	7（2.2）	0	18（5.6）	0	0
筋肉痛	28（8.6）	3（0.9）	0	19（5.9）	0	0
血中ビリルビン増加	25（7.7）	1（0.3）	0	22（6.9）	3（0.9）	0
低マグネシウム血症	25（7.7）	1（0.3）	0	21（6.5）	2（0.6）	0
血小板減少症	24（7.4）	4（1.2）	0	22（6.9）	6（1.9）	0
リンパ球数減少	23（7.1）	6（1.9）	0	24（7.5）	7（2.2）	0
血中尿素増加	21（6.5）	0	0	14（4.4）	0	0
低クロール血症	21（6.5）	2（0.6）	0	18（5.6）	0	0
肺臓炎	20（6.2）	4（1.2）	0	8（2.5）	1（0.3）	0
アミラーゼ増加	19（5.9）	7（2.2）	0	16（5.0）	3（0.9）	0
関節痛	17（5.2）	1（0.3）	0	23（7.2）	0	0
発熱	17（5.2）	0	0	14（4.4）	2（0.6）	0
四肢痛	15（4.6）	0	0	24（7.5）	1（0.3）	0
しゃっくり	14（4.3）	0	0	19（5.9）	0	0

MedDRA ver.25.1

3. 副作用【305試験】[10,11)]

■テビムブラ＋化学療法群

テビムブラ＋化学療法群の副作用は483/498例（97.0%）に認められた。主な事象（発現率30%以上）は、悪心237例（47.6%）、食欲減退182例（36.5%）、血小板数減少175例（35.1%）、好中球数減少168例（33.7%）、嘔吐161例（32.3%）、貧血158例（31.7%）であった。

重篤な副作用は115例（23.1%）に認められた。5例以上にみられた事象は、血小板数減少16例（3.2%）、嘔吐6例（1.2%）、下痢、肺臓炎、免疫関連肝炎 各5例（各1.0%）であった。テビムブラの投与中止に至った有害事象は79例（15.9%）に認められ、3例以上にみられた投与中止に至った主な事象は、死亡6例（1.2%）、肺臓炎5例（1.0%）、疲労4例（0.8%）、腹水、大腸炎、免疫関連肝炎 各3例（0.6%）であった。

死亡に至った有害事象は19例（3.8%）に認められ、その内訳は死亡（死因不明）8例、敗血症3例、肺塞栓症、呼吸不全 各2例などであった。

■プラセボ＋化学療法群

プラセボ＋化学療法群の副作用は476/494例（96.4%）に認められた。主な事象（発現率30%以上）は、悪心232例（47.0%）、食欲減退185例（37.4%）、血小板数減少183例（37.0%）、貧血163例（33.0%）、嘔吐162例（32.8%）、好中球数減少160例（32.4%）であった。重篤な副作用は72例（14.6%）に認められた。5例以上にみられた事象は、血小板数減少17例（3.4%）、貧血7例（1.4%）、嘔吐5例（1.0%）であった。プラセボの投与中止に至った有害事象は36例（7.3%）に認められ、3例以上にみられた投与中止に至った主な事象は、全身健康状態悪化3例（0.6%）であった。死亡に至った有害事象は14例（2.8%）に認められ、その内訳は死因を特定できない死亡2例、敗血症、肺塞栓症などが各1例であった。

■主な副作用（いずれかの投与群で発現率5%以上）［SAF］

n（%）

基本語（PT: Preferred Term）	テビムブラ＋化学療法群（498例）			プラセボ＋化学療法群（494例）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	483（97.0）	268（53.8）	11（2.2）	476（96.4）	246（49.8）	4（0.8）
悪心	237（47.6）	13（2.6）	0（0.0）	232（47.0）	9（1.8）	0（0.0）
食欲減退	182（36.5）	14（2.8）	0（0.0）	185（37.4）	16（3.2）	0（0.0）
血小板数減少	175（35.1）	56（11.2）	0（0.0）	183（37.0）	57（11.5）	0（0.0）
好中球数減少	168（33.7）	59（11.8）	0（0.0）	160（32.4）	57（11.5）	0（0.0）
嘔吐	161（32.3）	11（2.2）	0（0.0）	162（32.8）	12（2.4）	0（0.0）
貧血	158（31.7）	25（5.0）	0（0.0）	163（33.0）	37（7.5）	0（0.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	146（29.3）	13（2.6）	0（0.0）	137（27.7）	4（0.8）	0（0.0）
白血球数減少	119（23.9）	15（3.0）	0（0.0）	134（27.1）	8（1.6）	0（0.0）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	113（22.7）	8（1.6）	0（0.0）	97（19.6）	4（0.8）	0（0.0）
下痢	111（22.3）	12（2.4）	0（0.0）	126（25.5）	11（2.2）	0（0.0）
末梢性感覚ニューロパチー	106（21.3）	1（0.2）	0（0.0）	116（23.5）	3（0.6）	0（0.0）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	95（19.1）	15（3.0）	0（0.0）	93（18.8）	10（2.0）	0（0.0）
無力症	76（15.3）	10（2.0）	0（0.0）	71（14.4）	7（1.4）	0（0.0）
疲労	75（15.1）	9（1.8）	0（0.0）	61（12.3）	6（1.2）	0（0.0）
好中球減少症	74（14.9）	33（6.6）	0（0.0）	80（16.2）	34（6.9）	0（0.0）
感覚鈍麻	69（13.9）	1（0.2）	0（0.0）	67（13.6）	0（0.0）	0（0.0）
血中ビリルビン増加	61（12.2）	7（1.4）	0（0.0）	58（11.7）	3（0.6）	0（0.0）
血小板減少症	60（12.0）	15（3.0）	0（0.0）	56（11.3）	14（2.8）	0（0.0）
体重減少	58（11.6）	0（0.0）	0（0.0）	54（10.9）	0（0.0）	0（0.0）
甲状腺機能低下症	57（11.4）	1（0.2）	0（0.0）	13（2.6）	0（0.0）	0（0.0）
そう痒症	45（9.0）	1（0.2）	0（0.0）	9（1.8）	0（0.0）	0（0.0）
白血球減少症	44（8.8）	6（1.2）	0（0.0）	44（8.9）	7（1.4）	0（0.0）
発熱	44（8.8）	3（0.6）	0（0.0）	25（5.1）	2（0.4）	0（0.0）
便秘	40（8.0）	1（0.2）	0（0.0）	46（9.3）	1（0.2）	0（0.0）
低アルブミン血症	38（7.6）	1（0.2）	0（0.0）	46（9.3）	2（0.4）	0（0.0）
口内炎	36（7.2）	7（1.4）	0（0.0）	35（7.1）	7（1.4）	0（0.0）
倦怠感	34（6.8）	2（0.4）	0（0.0）	36（7.3）	0（0.0）	0（0.0）
発疹	34（6.8）	0（0.0）	0（0.0）	9（1.8）	0（0.0）	0（0.0）
低カリウム血症	28（5.6）	6（1.2）	0（0.0）	33（6.7）	9（1.8）	0（0.0）
浮動性めまい	27（5.4）	1（0.2）	0（0.0）	27（5.5）	0（0.0）	0（0.0）
リンパ球数減少	26（5.2）	5（1.0）	0（0.0）	20（4.0）	5（1.0）	0（0.0）
腹痛	16（3.2）	0（0.0）	0（0.0）	25（5.1）	2（0.4）	0（0.0）

MedDRA ver.25.1、GradeはNCI CTCAE v5.0

同じ有害事象が複数回発現した患者は、該当するカテゴリーで1回のみカウントした。

同じ有害事象で複数のGradeに該当する患者は、最高Gradeで1回のみカウントした。

4. 副作用【309試験】[12-15)]

■テビムブラ＋化学療法群

テビムブラ＋化学療法群の副作用は133/133例（100%）に認められた。主な事象（発現率10%以上）は、貧血114例（85.7%）、好中球数減少82例（61.7%）、白血球数減少80例（60.2%）、悪心76例（57.1%）、血小板数減少72例（54.1%）、食欲減退62例（46.6%）、嘔吐52例（39.1%）、好中球減少症47例（35.3%）、白血球減少症46例（34.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加37例（27.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加36例（27.1%）、便秘、甲状腺機能低下症 各35例（26.3%）、発疹33例（24.8%）、血中クレアチニン増加31例（23.3%）、倦怠感28例（21.1%）、そう痒症26例（19.5%）、低ナトリウム血症22例（16.5%）、発熱18例（13.5%）、高尿酸血症、感覚鈍麻、リンパ球数減少 各17例（12.8%）、疲労、低カリウム血症 各16例（12.0%）、腹部膨満、しゃっくり、低マグネシウム血症、血小板減少症 各15例（11.3%）、体重減少14例（10.5%）であった。

重篤な有害事象は47例（35.3%）に認められた。2%以上にみられた事象は、血小板数減少9例（6.8%）、敗血症、血小板減少症 各4例（3.0%）、貧血、好中球数減少、白血球数減少 各3例（2.3%）であった。

投与中止に至った有害事象は22例（16.5%）に認められた。1%以上にみられた事象は、白血球減少症、心筋炎、好中球数減少、血小板数減少、血小板減少症、白血球数減少 各2例（1.5%）であった。

死亡に至った有害事象は6例（4.5%）に認められた。その内訳は、偶発的死亡、死亡、意識レベルの低下、低酸素症、骨髄異形成症候群、咽頭出血、誤嚥性肺炎 各1例（0.8%）であった。

■プラセボ＋化学療法群

プラセボ＋化学療法群の副作用は129/130例（99.2%）に認められた。主な事象（発現率10%以上）は、貧血117例（90.0%）、悪心92例（70.8%）、白血球数減少82例（63.1%）、血小板数減少80例（61.5%）、好中球数減少77例（59.2%）、嘔吐67例（51.5%）、食欲減退63例（48.5%）、白血球減少症45例（34.6%）、便秘44例（33.8%）、好中球減少症38例（29.2%）、倦怠感31例（23.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低ナトリウム血症 各27例（20.8%）、低カリウム血症26例（20.0%）、発疹25例（19.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加 各23例（17.7%）、リンパ球数減少22例（16.9%）、低クロール血症18例（13.8%）、そう痒症、感覚鈍麻、疲労、血小板減少症 各17例（13.1%）、甲状腺機能低下症、高尿酸血症、低マグネシウム血症 各16例（12.3%）であった。

重篤な有害事象は46例（35.4%）に認められた。2%以上にみられた事象は、血小板数減少14例（10.8%）、好中球数減少6例（4.6%）、貧血、白血球数減少 各5例（3.8%）、肺炎、白血球減少症 各4例（3.1%）、血小板減少症3例（2.3%）であった。

投与中止に至った有害事象は14例（10.8%）に認められた。1%以上にみられた事象は、血小板数減少2例（1.5%）であった。

死亡に至った有害事象は2例（1.5%）に認められ、その内訳は死亡、不整脈、高ナトリウム血症 各1例（0.8%）であった。

■主な副作用（いずれかの投与群で発現率10%以上）［SAF］

n（%）

基本語（PT: Preferred Term）	本剤群＋化学療法群（133例）			＋化学療法群（130例）		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全副作用	133（100.0）	100（75.2）	2（1.5）	129（99.2）	107（82.3）	2（1.5）
貧血	114（85.7）	39（29.3）	0（0.0）	117（90.0）	43（33.1）	0（0.0）
好中球数減少	82（61.7）	39（29.3）	0（0.0）	77（59.2）	49（37.7）	0（0.0）
白血球数減少	80（60.2）	40（30.1）	0（0.0）	82（63.1）	51（39.2）	0（0.0）
悪心	76（57.1）	0（0.0）	0（0.0）	92（70.8）	2（1.5）	0（0.0）
血小板数減少	72（54.1）	27（20.3）	0（0.0）	80（61.5）	33（25.4）	0（0.0）
食欲減退	62（46.6）	1（0.8）	0（0.0）	63（48.5）	1（0.8）	0（0.0）
嘔吐	52（39.1）	1（0.8）	0（0.0）	67（51.5）	2（1.5）	0（0.0）
好中球減少症	47（35.3）	30（22.6）	0（0.0）	38（29.2）	23（17.7）	0（0.0）
白血球減少症	46（34.6）	29（21.8）	0（0.0）	45（34.6）	20（15.4）	0（0.0）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	37（27.8）	2（1.5）	0（0.0）	23（17.7）	1（0.8）	0（0.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36（27.1）	1（0.8）	0（0.0）	27（20.8）	1（0.8）	0（0.0）
便秘	35（26.3）	0（0.0）	0（0.0）	44（33.8）	0（0.0）	0（0.0）
甲状腺機能低下症	35（26.3）	1（0.8）	0（0.0）	16（12.3）	0（0.0）	0（0.0）
発疹	33（24.8）	5（3.8）	0（0.0）	25（19.2）	0（0.0）	0（0.0）
血中クレアチニン増加	31（23.3）	0（0.0）	0（0.0）	23（17.7）	0（0.0）	0（0.0）
倦怠感	28（21.1）	1（0.8）	0（0.0）	31（23.8）	2（1.5）	0（0.0）
そう痒症	26（19.5）	0（0.0）	0（0.0）	17（13.1）	0（0.0）	0（0.0）
低ナトリウム血症	22（16.5）	1（0.8）	0（0.0）	27（20.8）	1（0.8）	0（0.0）
発熱	18（13.5）	0（0.0）	0（0.0）	7（5.4）	0（0.0）	0（0.0）
高尿酸血症	17（12.8）	0（0.0）	0（0.0）	16（12.3）	1（0.8）	0（0.0）
感覚鈍麻	17（12.8）	0（0.0）	0（0.0）	17（13.1）	0（0.0）	0（0.0）
リンパ球数減少	17（12.8）	13（9.8）	0（0.0）	22（16.9）	18（13.8）	0（0.0）
疲労	16（12.0）	1（0.8）	0（0.0）	17（13.1）	0（0.0）	0（0.0）
低カリウム血症	16（12.0）	2（1.5）	0（0.0）	26（20.0）	6（4.6）	0（0.0）
腹部膨満	15（11.3）	0（0.0）	0（0.0）	12（9.2）	0（0.0）	0（0.0）
しゃっくり	15（11.3）	0（0.0）	0（0.0）	10（7.7）	0（0.0）	0（0.0）
低マグネシウム血症	15（11.3）	1（0.8）	0（0.0）	16（12.3）	3（2.3）	0（0.0）
血小板減少症	15（11.3）	6（4.5）	0（0.0）	17（13.1）	10（7.7）	0（0.0）
体重減少	14（10.5）	0（0.0）	0（0.0）	10（7.7）	0（0.0）	0（0.0）
低クロール血症	11（8.3）	0（0.0）	0（0.0）	18（13.8）	0（0.0）	0（0.0）

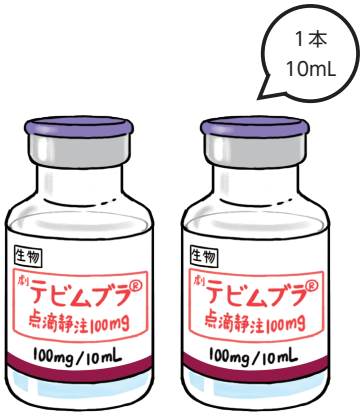
MedDRA v26.1、GradeはNCI CTCAE v5.0

特定のPTに対して複数の事象が認められた患者については、PTレベルで1回のみ集計された。

8）テビムブラの調製方法

1. 投与（調製）前の準備

テビムブラ



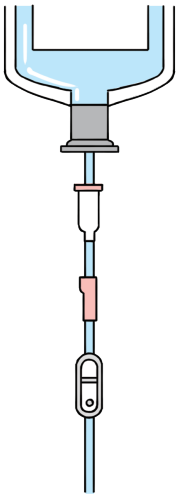
100mg×2本
（200mg/1回の場合）

日局生理食塩液



希釈液の最終濃度が
2～5mg/mLとなる量

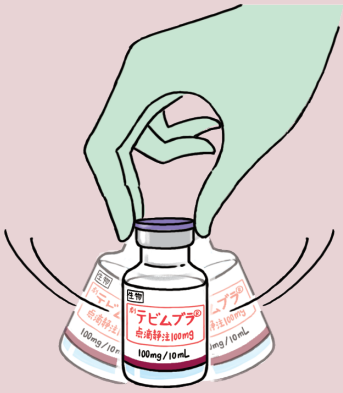
インラインフィルター



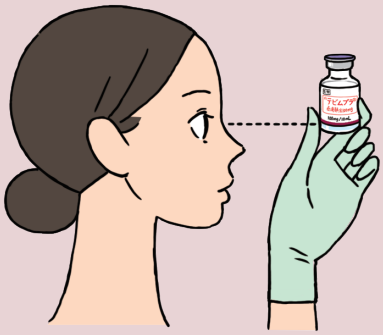
0.2又は0.22μmのもの

◎取り扱い上の注意

バイアルを振とうしないでください



粒子状物質や変色の有無を目視で確認してください

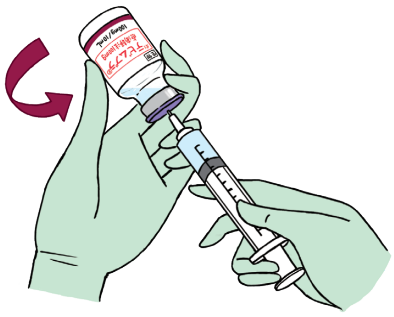


濁っていたり微粒子が
認められたら廃棄



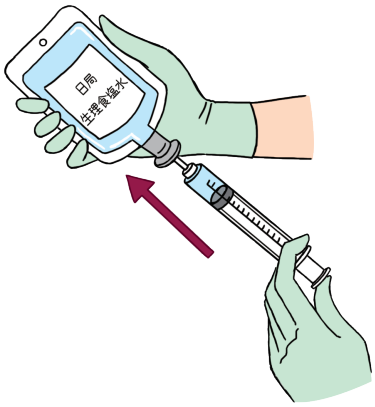
2. 調製手順

①必要量を抜き取る



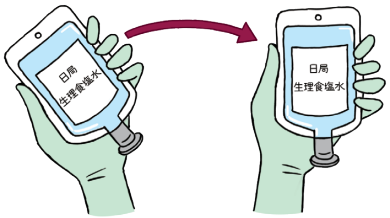
バイアルは振らず静かに反転

②点滴バッグに注入



最終濃度は2～5mg/mLに

③ゆっくり反転させ混和

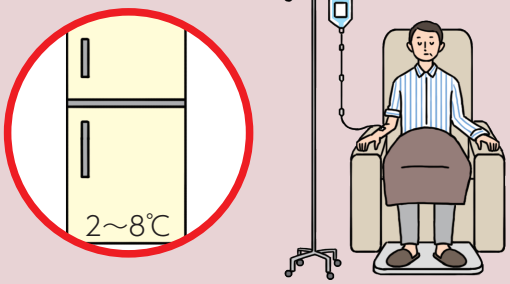


ゆっくり混和

◎調製時の注意

- ●希釈後は速やかに使用してください
- ●希釈液を保管する場合は2～8℃で冷所保存とし、凍結はさせないでください
- ●冷所保存した場合は、常温に戻してから投与し、希釈から24時間以内に投与完了してください
- ●本剤は1回使用の製剤のため、バイアル中の残液は廃棄してください
- ●他剤との混注はしないでください

＜希釈後すぐに使用しない場合＞



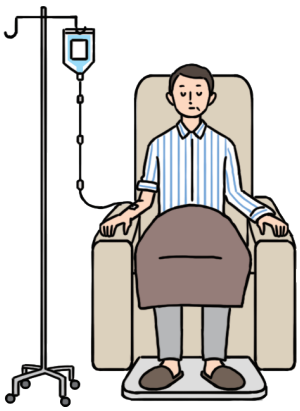
常温に戻す
希釈から24時間以内に投与完了する

3. 投与方法

初回は60分かけて点滴静注する
（忍容性が良好の場合、2回目以降は30分まで短縮可）

◎調製時の注意

- ●インラインフィルターを使用してください
- ●同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を同時投与しないでください
- ●投与終了後は点滴ラインをフラッシュしてください



9）Q&A

Q1. 食道癌患者に投与する場合、PD-L1 検査は必須ですか？

根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に投与する場合、PD-L1 検査は必須ではありません。しかしながら、食道扁平上皮癌における一次治療として本剤と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ことから、306 試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

Q2. 胃癌患者に投与する場合、PD-L1 検査は必須ですか？

治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に投与する場合、PD-L1 検査は必須ではありません。しかしながら、胃癌における一次治療として本剤と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ことから、305 試験の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行ってください。

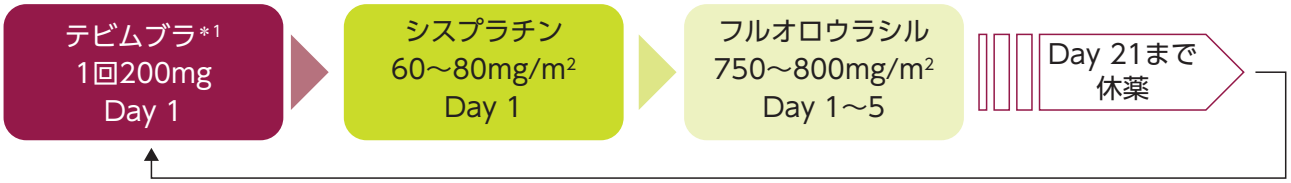
10）参考

1. 臨床試験における検査スケジュール

観察項目	治療開始前	治療サイクル（サイクル1～3）			サイクル4以降（21日毎）	投与終了時来院
		Day 1	Day 8	Day 21		
バイタルサイン/身長及び体重	X	X	X	X	X	X
12誘導心電図	X	臨床的に必要な場合				X
ECOG 全身状態	X	X			X	X
妊娠検査	X	X			X	X
凝固パラメーター	X	X			X	X
血液学的検査/血液生化学検査	X	X	X	X	X	X
尿検査	X	臨床的に必要な場合				
甲状腺機能	X				X	X
腫瘍評価	X	最初の48週間は6週毎に、以降は9週毎に評価				X

2. テビムブラの投与スケジュール

○化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌

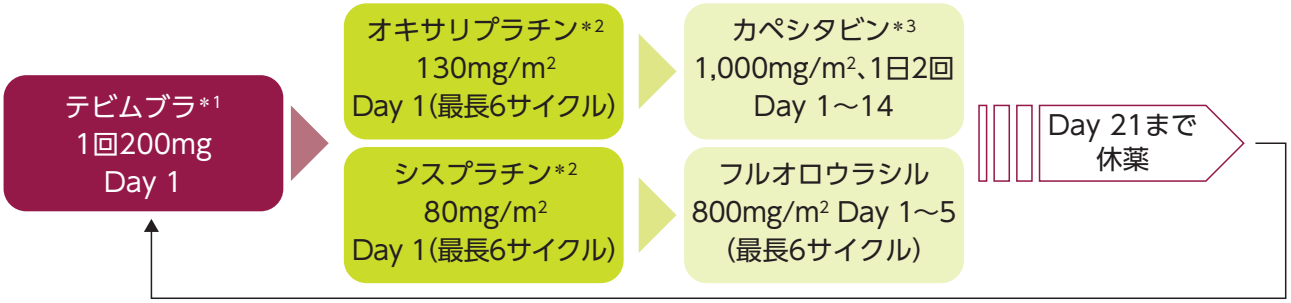


○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

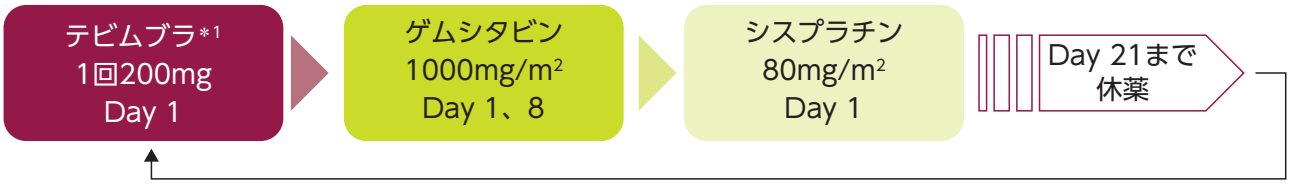


臨床試験ではテビムブラは他の抗悪性腫瘍剤の前に投与すると規定されていました

○切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性胃腺癌又は食道胃接合部腺癌



○再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌



＊1：臨床試験ではテビムブラは他の抗悪性腫瘍剤の前に投与すると規定されていました。
＊2：オキサリプラチンとカペシタビンを投与された患者のみ、カペシタビンの維持療法可能としました。
＊3：カペシタビンは各サイクルのDay 1朝～Day 14夕又はDay 1夕～Day 15朝に1日2回自己経口投与としました。

記載の製品については最新の電子添文をご確認ください。

【カペシタビンの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。C法：体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。体表面積：1回投与量［1.36m^{2}未満：1,200mg、1.36m^{2}以上1.66m^{2}未満：1,500mg、1.66m^{2}以上1.96m^{2}未満：1,800mg、1.96m^{2}以上：2,100mg］

【オキサリプラチンの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）胃癌にはA法又はB法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。A法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして85mg/m^2（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。B法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして130mg/m^2（体表面積）を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

【フルオロウラシルの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）**6.3 頭頸部癌、食道癌及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合** 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、通常、成人にはフルオロウラシルとして1日1,000mg/m^2（体表面積）までを、4～5日間連日で持続点滴する。投与を繰り返す場合には少なくとも3週間以上の間隔をあけて投与する。本剤単独投与の場合には併用投与時に準じる。なお、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。

【シスプラチンの用法及び用量】6.用法及び用量（一部抜粋）食道癌には、B法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりA法を選択する。A法：シスプラチンとして15～20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。B法：シスプラチンとして50～70mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。胃癌には、E法を選択する。E法：シスプラチンとして70～90mg/m^2（体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。
頭頸部癌には、D法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりB法を選択する。B法：シスプラチンとして50～70mg/m^2(体表面積）を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。D法：シスプラチンとして10～20mg/m^2（体表面積）を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

3. 治療選択に際して

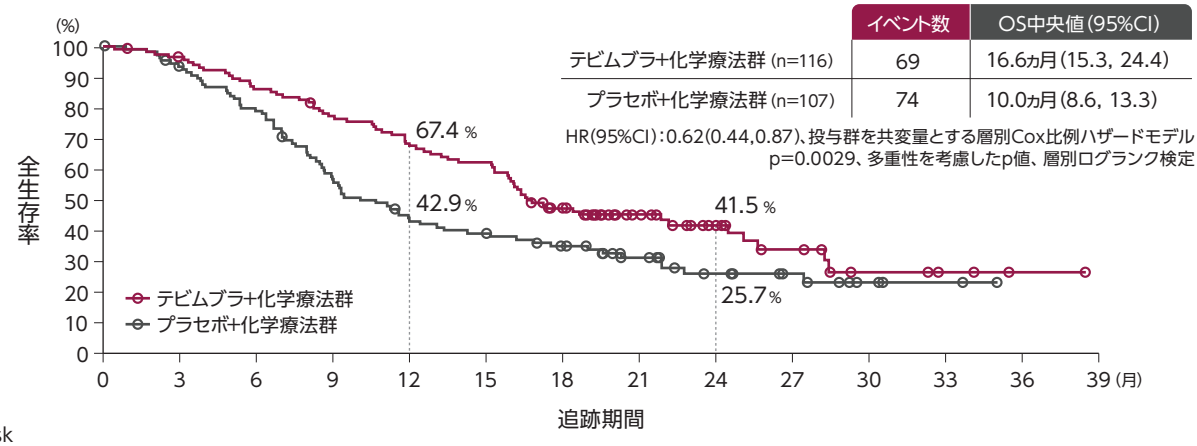
【306試験】[8,9]

306試験は、切除不能な局所進行又は転移性食道扁平上皮癌患者の一次治療として、本剤を標準化学療法と併用したときの有効性及び安全性をプラセボと標準化学療法の併用と比較する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、国際共同第Ⅲ相試験でした。
生存期間（OS）に関する主要評価項目の結果とPD-L1発現状況（TAP）別の部分集団解析（探索的な解析を含む）の結果は以下の通りでした（2022年2月28日データカットオフ時点、追跡期間中央値12.8ヵ月）。
部分集団の探索的な解析であること及びイベント数が少ない集団も存在するため結果の解釈には注意が必要ですが、食道扁平上皮癌における一次治療として本剤を投与する際には、以下の情報も参考にしてください。

【主要評価項目】全生存期間（OS）【検証的解析結果】［ITT集団］
OSの中央値（95% 信頼区間［CI］）は、テビムブラ＋化学療法群で17.2ヵ月（15.8, 20.1）、プラセボ＋化学療法群で10.6ヵ月（9.3, 12.1）でした。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のOSのハザード比（95%CI）は0.66（0.54, 0.80）であり、OSを有意に延長し、テビムブラ＋化学療法群のプラセボ＋化学療法群に対する優越性が検証されました（p<0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準α＝0.0144；検証的解析結果）。

【副次評価項目】【サブグループ解析】TAP≧10%患者における全生存期間（OS）［ITT集団］
TAP≧10%患者におけるOSの中央値（95%CI）は、テビムブラ＋化学療法群で16.6ヵ月（15.3, 24.4）、プラセボ＋化学療法群で10.0ヵ月（8.6, 13.3）でした。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のOSのハザード比（95%CI）は0.62（0.44, 0.87）であり、OSを有意に延長しました（p＝0.0029［多重性を考慮したp値］、層別ログランク検定［片側］、有意水準α＝0.025）。

TAP≧10%患者におけるOSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］



	イベント数	OS中央値(95%CI)
テビムブラ+化学療法群 (n=116)	69	16.6ヵ月(15.3, 24.4)
プラセボ+化学療法群 (n=107)	74	10.0ヵ月(8.6, 13.3)

HR(95%CI):0.62(0.44,0.87)、投与群を共変量とする層別Cox比例ハザードモデル
p=0.0029、多重性を考慮したp値、層別ログランク検定

No. at risk

テビムブラ+化学療法群	116	110	98	87	76	70	48	29	18	12	5	3	1	0
プラセボ+化学療法群	107	97	82	57	43	38	32	21	13	9	4	2	0	0

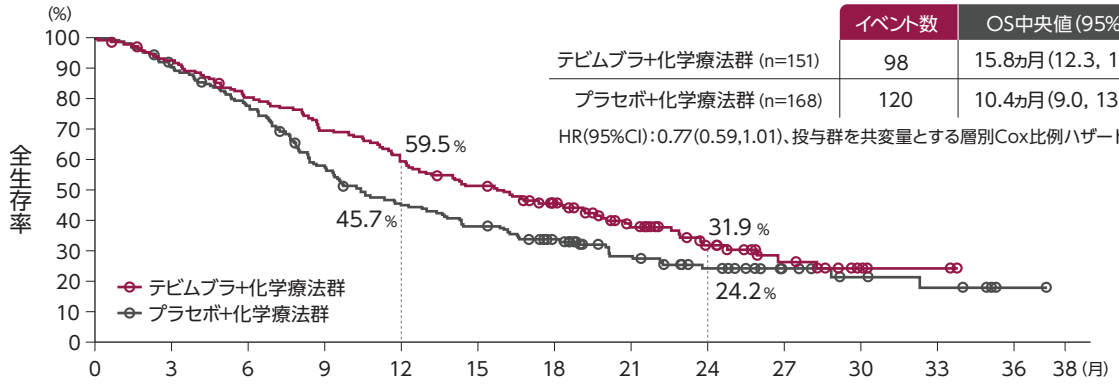
層別因子：地域（アジア／その他）、根治的治療歴（あり／なし）、化学療法（白金製剤+フルオロピリミジン系／白金製剤+パクリタキセル）
追跡期間中央値：テビムブラ+化学療法群；21.6ヵ月、プラセボ+化学療法群；23.5ヵ月

4.効能又は効果（一部抜粋）
根治切除不能な進行・再発の食道癌

【サブグループ解析】TAP＜10%患者における全生存期間（OS）［ITT集団］

TAP＜10%患者におけるOSの中央値（95%CI）は、テビムブラ＋化学療法群で15.8ヵ月（12.3, 19.6）、プラセボ＋化学療法群で10.4ヵ月（9.0, 13.6）でした。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のOSのハザード比（95%CI）は0.77（0.59, 1.01）でした。

TAP＜10%患者におけるOSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］



	イベント数	OS中央値(95%CI)
テビムブラ+化学療法群 (n=151)	98	15.8ヵ月(12.3, 19.6)
プラセボ+化学療法群 (n=168)	120	10.4ヵ月(9.0, 13.6)

HR(95%CI):0.77(0.59,1.01)、投与群を共変量とする層別Cox比例ハザードモデル

No. at risk

テビムブラ+化学療法群	151	138	119	103	88	75	60	39	23	13	5	2	0	0
プラセボ+化学療法群	168	150	128	94	73	61	46	30	20	11	7	5	1	0

層別因子：地域（アジア／その他）、根治的治療歴（あり／なし）、化学療法（白金製剤＋フルオロピリミジン系／白金製剤＋パクリタキセル）
追跡期間中央値：テビムブラ+化学療法群；24.0ヵ月、プラセボ+化学療法群；23.3ヵ月

TAP＜1%、TAP＜5%のサブグループ解析は事前に計画された解析ではありませんが、承認審査の過程で医薬品医療機器総合機構の照会により実施し、評価されたため紹介します。

【サブグループ解析】TAP＜1%患者における全生存期間（OS）［ITT集団］

TAP＜1%患者におけるOSの中央値（95%CI）は、テビムブラ＋化学療法群で11.8ヵ月（6.2, 16.3）、プラセボ＋化学療法群で16.1ヵ月（10.4, 28.9）でした。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のOSのハザード比（95%CI）は1.34（0.73, 2.46）でした。

【サブグループ解析】TAP＜5%患者における全生存期間（OS）［ITT集団］

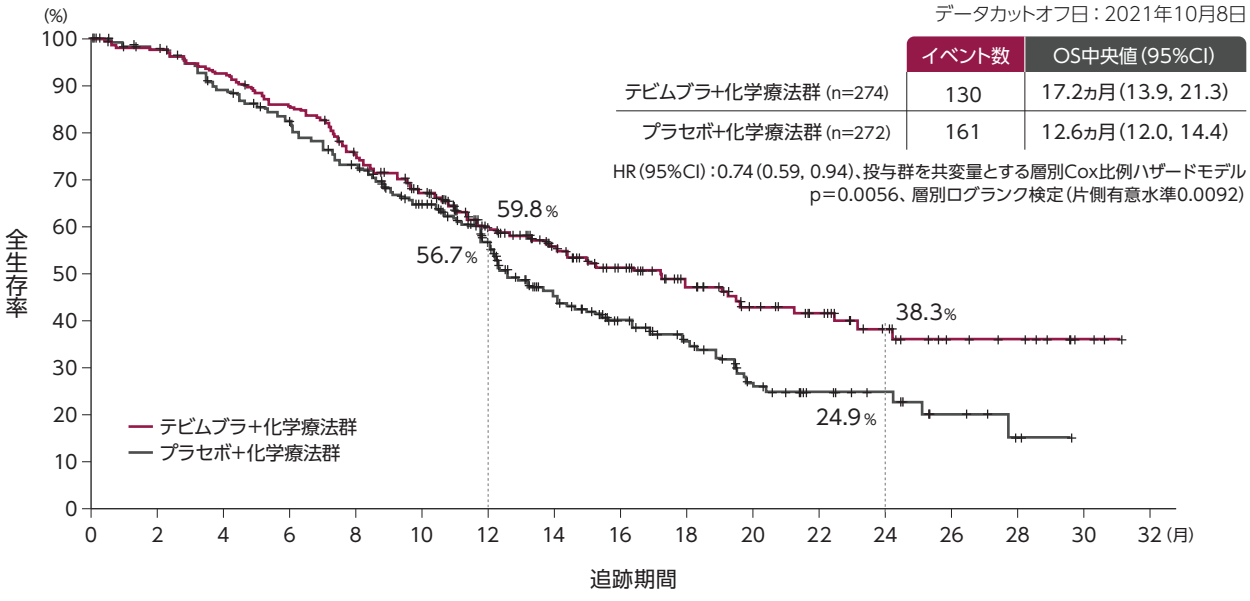
TAP＜5%患者におけるOSの中央値（95%CI）は、テビムブラ＋化学療法群で13.0ヵ月（10.8, 18.3）、プラセボ＋化学療法群で9.6ヵ月（7.9, 13.7）でした。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のOSのハザード比（95%CI）は0.93（0.61, 1.41）でした。

【305試験】[10,11)]

305試験は、切除不能な局所進行・再発又は転移性のHER2陰性胃腺癌又は食道胃接合部腺癌（GC/GEJC）患者に一次治療として、本剤を標準化学療法と併用したときの有効性及び安全性をプラセボと標準化学療法の併用と比較する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、国際共同第Ⅲ相試験でした。
PD-L1発現状況（TAP）≧5%集団における全生存期間（OS）（2021年10月8日データカットオフ時点）及びITT集団におけるOSに関する主要評価項目の結果である無作為化前に選択された化学療法別の部分集団におけるOSと、TAP<5%患者におけるOSの部分集団解析の結果は以下の通りでした（2023年2月28日データカットオフ時点）。

【主要評価項目】TAP≧5%集団における全生存期間（OS）［中間解析時点］【検証的解析結果】
TAP≧5%集団の中間解析時点におけるOSの中央値（95%信頼区間［CI］）は、テビムブラ＋化学療法群で17.2ヵ月（13.9, 21.3）、プラセボ＋化学療法群で12.6ヵ月（12.0, 14.4）であった。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のOSのハザード比（95%CI）は0.74（0.59, 0.94）であり、OSを有意に延長し、テビムブラ＋化学療法群のプラセボ＋化学療法群に対する優越性が検証された（p＝0.0056、層別ログランク検定［片側］、有意水準α＝0.0092）。

OSのKaplan-Meier曲線［TAP≧5%集団］



No. at risk

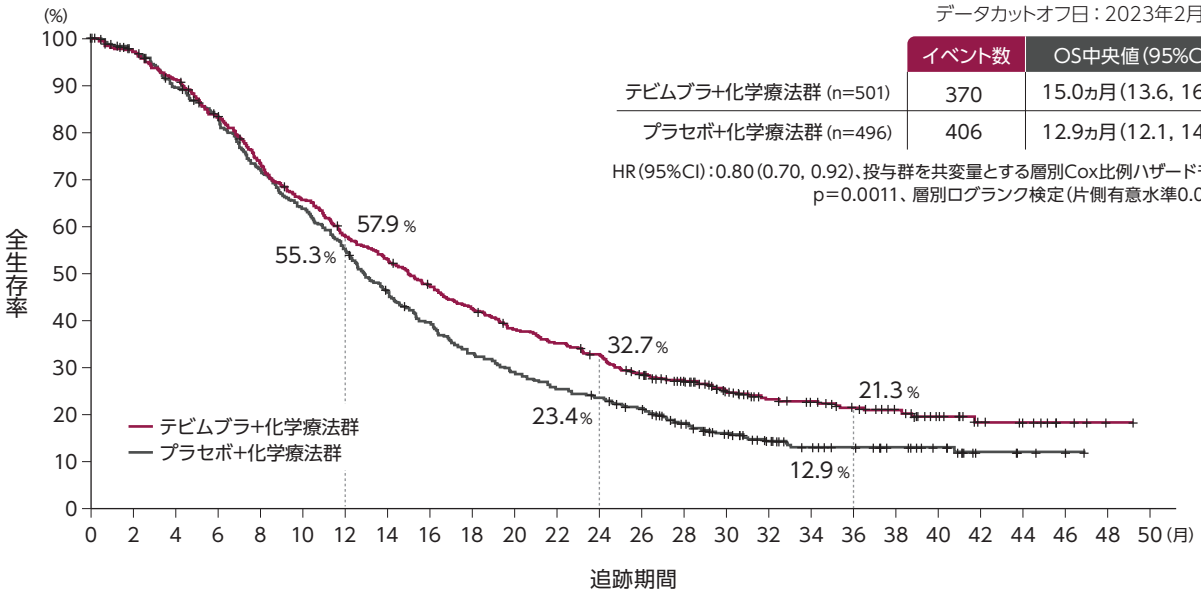
テビムブラ+化学療法群	274	264	262	252	246	234	227	219	196	185	167	144	122	109	93	77	70	62	52	47	38	35	30	22	19	14	11	10	9	6	3	1	0
プラセボ+化学療法群	272	268	261	254	237	226	215	203	189	168	156	141	118	94	80	70	57	49	44	35	26	20	16	13	12	9	6	5	2	1	0	0	0

層別因子：地域（東アジア／その他）、腹膜転移（あり／なし）
追跡期間中央値：テビムブラ＋化学療法群：11.8ヵ月、プラセボ＋化学療法群：11.7ヵ月

【主要評価項目】ITT集団における全生存期間（OS）［最終解析時点］【検証的解析結果】

ITT集団の最終解析時点におけるOSの中央値（95%CI）は、テビムブラ＋化学療法群で15.0ヵ月（13.6, 16.5）、プラセボ＋化学療法群で12.9ヵ月（12.1, 14.1）であった。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のOSのハザード比（95%CI）は0.80（0.70, 0.92）であり、OSを有意に延長し、テビムブラ＋化学療法群のプラセボ＋化学療法群に対する優越性が検証された（p＝0.0011、層別ログランク検定［片側］、有意水準α＝0.0226）。

OSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］



No. at risk

テビムブラ+化学療法群	501	477	445	404	355	316	278	254	226	202	179	165	152	130	107	77	59	53	43	31	22	13	10	4	1	0
プラセボ+化学療法群	496	472	431	398	344	304	264	218	186	155	136	119	109	96	73	52	39	29	25	20	15	6	3	2	0	0

層別因子：地域（東アジア／その他）、腹膜転移（あり／なし）、PD-L1発現（TAP≧5%／<5%）
追跡期間中央値：テビムブラ＋化学療法群：32.9ヵ月、プラセボ+化学療法群：32.5ヵ月

【サブグループ解析】ITT集団における無作為化前に選択された化学療法別のOS［最終解析時点］

データカットオフ日：2023年2月28日

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］（ヵ月）	ハザード比*［95%CI］
CAPOX	テビムブラ＋化学療法群	466	340（73.0）	15.3［13.9, 16.9］	0.79［0.68, 0.91］
	プラセボ＋化学療法群	465	379（81.5）	13.0［12.2, 14.2］	
FP	テビムブラ＋化学療法群	35	30（85.7）	9.6［7.0, 15.1］	0.89［0.53, 1.51］
	プラセボ＋化学療法群	31	27（87.1）	9.8［6.8, 16.1］	

＊非層別Cox比例ハザードモデル

本解析は探索的な事後解析であり、承認審査過程において提示・評価された結果を踏まえ、参考情報として紹介します。

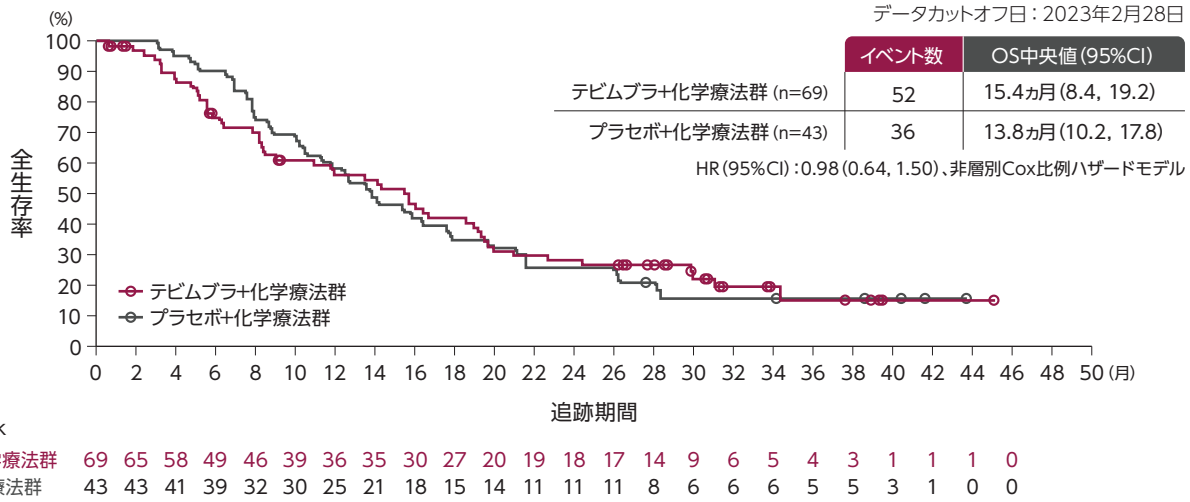
【サブグループ解析】ITT集団におけるPD-L1発現状況別のOS［最終解析時点］

データカットオフ日：2023年2月28日

PD-L1発現*1	投与群	例数	イベント数（%）	OS	
				中央値［95%CI］（ヵ月）	ハザード比*2［95%CI］
TAP＜1%	テビムブラ＋化学療法群	69	52（75.4）	15.4［8.4, 19.2］	0.98［0.64, 1.50］
	プラセボ＋化学療法群	43	36（83.7）	13.8［10.2, 17.8］	
1≦TAP＜5%	テビムブラ＋化学療法群	158	126（79.7）	13.8［11.5, 15.6］	0.90［0.71, 1.14］
	プラセボ＋化学療法群	181	151（83.4）	12.9［10.8, 14.7］	
5≦TAP＜10%	テビムブラ＋化学療法群	138	108（78.3）	13.8［10.8, 16.2］	0.91［0.70, 1.20］
	プラセボ＋化学療法群	127	101（79.5）	13.3［12.0, 15.0］	
TAP≧10%	テビムブラ＋化学療法群	136	84（61.8）	22.5［16.4, 26.4］	0.57［0.43, 0.76］
	プラセボ＋化学療法群	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

TAP＜1%患者におけるOSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］



No. at risk

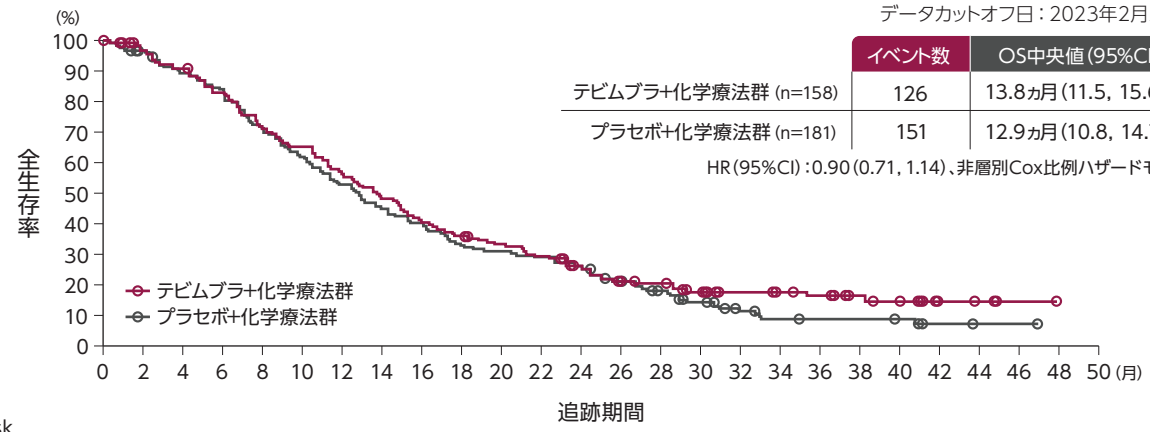
テビムブラ+化学療法群	69	65	58	49	46	39	36	35	30	27	20	19	18	17	14	9	6	5	4	3	1	1	1	0
プラセボ+化学療法群	43	43	41	39	32	30	25	21	18	15	14	11	11	11	8	6	6	6	5	5	3	1	0	0

1≦TAP＜5%患者におけるOSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］

データカットオフ日：2023年2月28日

	イベント数	OS中央値(95%CI)
テビムブラ+化学療法群 (n=158)	126	13.8ヵ月(11.5, 15.6)
プラセボ+化学療法群 (n=181)	151	12.9ヵ月(10.8, 14.7)

HR(95%CI)：0.90(0.71, 1.14)、非層別Cox比例ハザードモデル



No. at risk

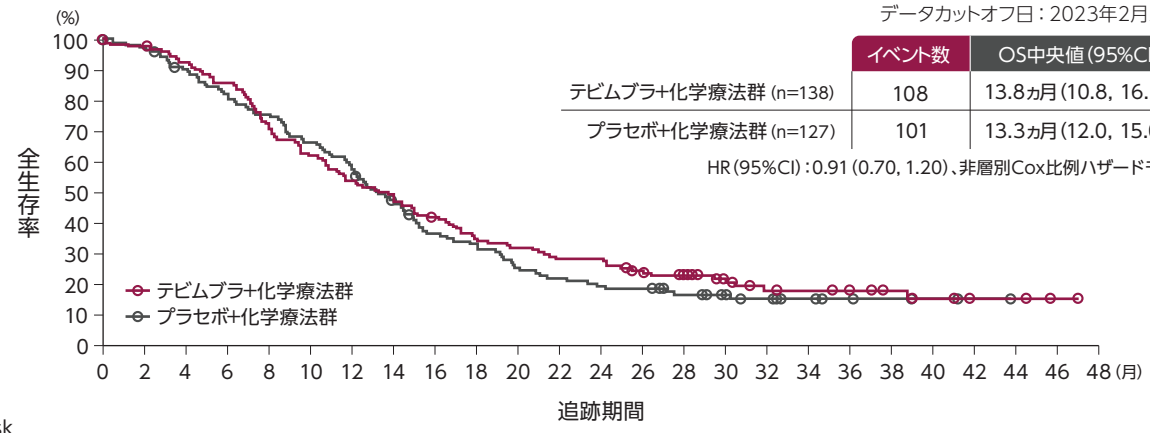
テビムブラ+化学療法群	158	149	140	127	110	99	86	74	63	55	50	44	37	29	25	18	15	14	12	9	7	3	2	1	0
プラセボ+化学療法群	181	168	154	144	122	106	91	77	69	57	53	49	45	34	26	17	10	7	6	6	5	2	1	1	0

5≦TAP＜10%患者におけるOSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］

データカットオフ日：2023年2月28日

	イベント数	OS中央値(95%CI)
テビムブラ+化学療法群 (n=138)	108	13.8ヵ月(10.8, 16.2)
プラセボ+化学療法群 (n=127)	101	13.3ヵ月(12.0, 15.0)

HR(95%CI)：0.91(0.70, 1.20)、非層別Cox比例ハザードモデル



No. at risk

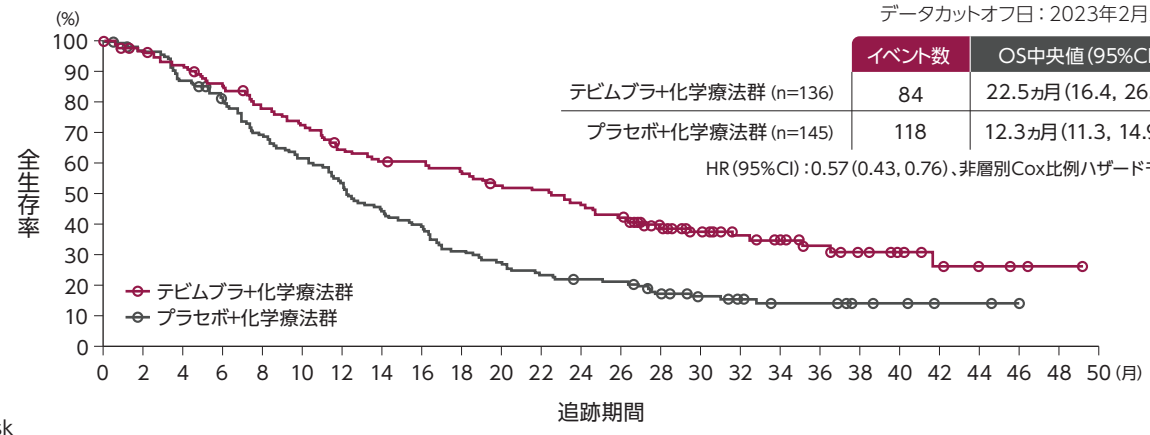
テビムブラ+化学療法群	138	134	125	116	98	84	73	67	56	47	43	38	38	31	27	19	13	12	10	7	5	3	3	1	0
プラセボ+化学療法群	127	123	111	101	93	82	73	57	43	39	30	26	23	22	17	13	10	7	5	4	3	1	0	0	0

TAP≧10%患者におけるOSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］

データカットオフ日：2023年2月28日

	イベント数	OS中央値(95%CI)
テビムブラ+化学療法群 (n=136)	84	22.5ヵ月(16.4, 26.4)
プラセボ+化学療法群 (n=145)	118	12.3ヵ月(11.3, 14.9)

HR(95%CI)：0.57(0.43, 0.76)、非層別Cox比例ハザードモデル



No. at risk

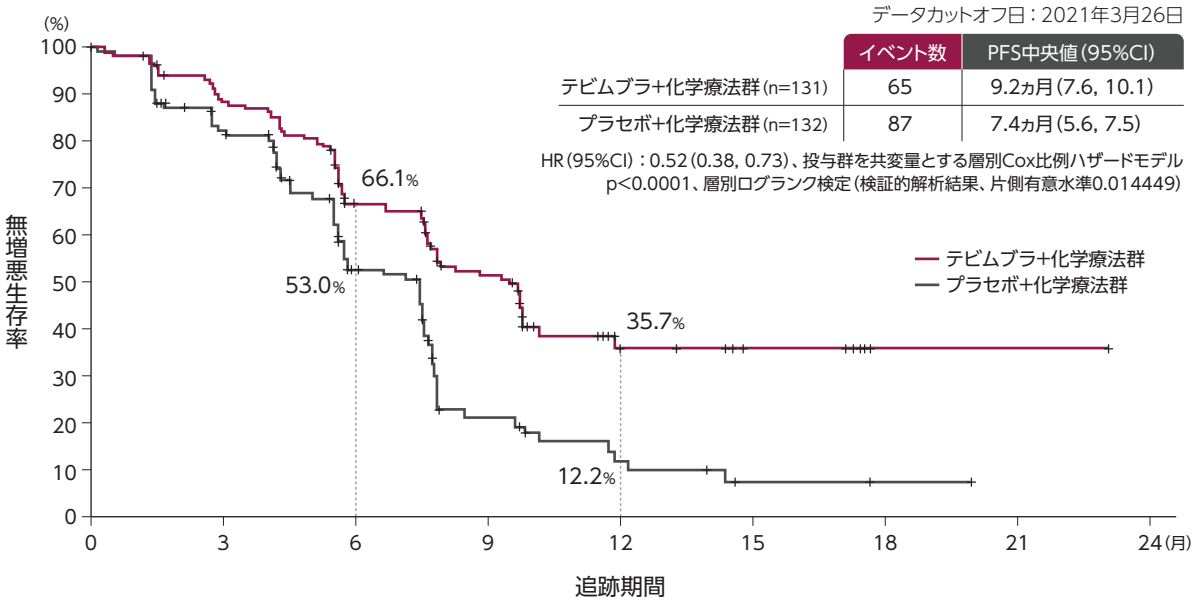
テビムブラ+化学療法群	136	129	122	112	101	94	83	78	77	73	66	64	59	53	41	31	25	22	17	12	9	6	4	2	1	0
プラセボ+化学療法群	145	138	125	114	97	86	75	63	56	44	39	33	30	29	22	16	13	9	9	5	4	2	2	1	0	0

【309試験】[12-15)]

309試験は、再発又は遠隔転移に対する化学療法歴のない、あるいは非転移性疾患に対する根治目的の化学放射線療法等の最終投与から6ヵ月以上経過後に再発した、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌の患者に一次治療として、本剤を標準化学療法と併用したときの有効性及び安全性をプラセボと標準化学療法の併用と比較する、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、海外第Ⅲ相試験でした。
主要評価項目である独立評価委員会（IRC）による無増悪生存期間（PFS）の中間解析時点（2021年3月26日データカットオフ時点）と試験終了時点（2023年12月8日データカットオフ時点）の結果は以下の通りでした。

【主要評価項目】独立評価委員会（IRC）による無増悪生存期間（PFS）［中間解析時点］【検証的解析結果】
IRCによるPFSの中央値（95%信頼区間［CI］）は、テビムブラ＋化学療法群で9.2ヵ月（7.6, 10.1）、プラセボ＋化学療法群で7.4ヵ月（5.6, 7.5）であった。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のPFSのハザード比（95%CI）は0.52（0.38, 0.73）であり、PFSを有意に延長し、テビムブラ＋化学療法群のプラセボ＋化学療法群に対する優越性が検証された（p＜0.0001、層別ログランク検定［片側］、有意水準α＝0.014449；検証的解析結果）。

PFSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］［中間解析時点］



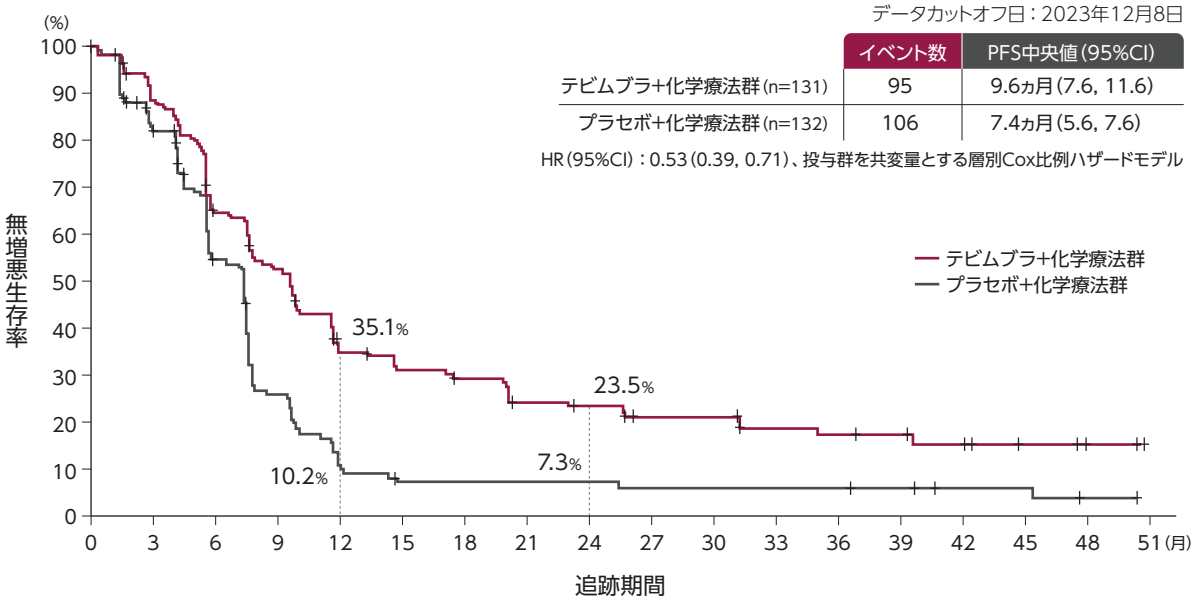
No. at risk									
テビムブラ+化学療法群	131	108	70	42	13	6	1	1	0
プラセボ+化学療法群	132	98	50	14	6	2	1	0	0

層別因子：性別（男性/女性）、肝転移（あり/なし）、追跡期間中央値：10.02ヵ月

【主要評価項目】独立評価委員会（IRC）による無増悪生存期間（PFS）［試験終了時点］

IRCによるPFSの中央値（95%CI）は、テビムブラ＋化学療法群で9.6ヵ月（7.6, 11.6）、プラセボ＋化学療法群で7.4ヵ月（5.6, 7.6）であった。プラセボ＋化学療法群に対するテビムブラ＋化学療法群のPFSのハザード比（95%CI）は0.53（0.39, 0.71）であった。

PFSのKaplan-Meier曲線［ITT集団］［試験終了時点］



No. at risk																		
テビムブラ+化学療法群	131	108	76	61	38	33	30	24	22	18	18	14	13	11	9	5	3	0
プラセボ+化学療法群	132	99	60	28	11	7	7	7	7	6	6	6	6	5	3	3	1	0

層別因子：性別（男性/女性）、肝転移（あり/なし）、追跡期間中央値：27.50ヵ月

4. 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

【302試験】[6,7]

有害事象は両群とも大半の被験者で認められました［テビムブラ群96.0%（24／25名）、ICC群95.7%（22／23名）、以下同順］。両群とも日本人でよく認められた有害事象は全体集団でもよく認められた事象でした。テビムブラ群でICC群と比べて3名以上多かった事象は、甲状腺機能低下症［4名（16.0%）、0名（0%）］、悪心［4名（16.0%）、1名（4.3%）］、腫瘍疼痛［3名（12.0%）、0名（0%）］でした。ICC群でテビムブラ群と比べて3名以上多かった事象は、好中球数減少［0名（0%）、13名（56.5%）］、白血球数減少［1名（4.0%）、12名（52.2%）］、脱毛症［0名（0%）、11名（47.8%）］、末梢性感覚ニューロパチー［0名（0%）、7名（30.4%）］、口内炎及び関節痛［各2名（8.0%）、6名（26.1%）］、食欲減退［1名（4.0%）、5名（21.7%）］、貧血［1名（4.0%）、4名（17.4%）］、筋肉痛［0名（0%）、3名（13.0%）］でした。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、テビムブラ群11名（44.0%）、ICC群16名（69.6%）でした。テビムブラ群で2名以上に認められた事象は、低血糖及び腫瘍疼痛［各2名（8.0%）、0名（0%）］、肺臓炎［2名（8.0%）、1名（4.3%）］でした。

治験薬との関連ありの有害事象の発現割合は、テビムブラ群で17名（68.0%）、ICC群で22名（95.7%）でした。テビムブラ群で2名以上に認められた事象は、甲状腺機能低下症［3名（12.0%）、0名（0%）］、そう痒症［3名（12.0%）、1名（4.3%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［各2名（8.0%）、0名（0%）］、肺臓炎［3名（12.0%）、2名（8.7%）］、倦怠感［3名（12.0%）、4名（17.4%）］、疲労［3名（12.0%）、5名（21.7%）］、発疹及び斑状丘疹状皮疹［各2名（8.0%）、1名（4.3%）］、発熱熱［各2名（8.0%、8.7%）］、関節痛［2名（8.0%）、6名（26.1%）］でした。

●死亡

治験薬投与期間中又は投与後に死亡した被験者は、テビムブラ群で19名（76.0%）、ICC群で20名（87.0%）（以下同順）でした。主要死因は病勢進行（17名、19名）及び不明（2名、1名）であり、主要死因が有害事象である被験者はいませんでした。治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後30日まで）に死亡した被験者は両群とも各1名（テビムブラ群：多臓器機能不全症候群、ICC群：心停止）で、主要死因はいずれも病勢進行でした。

●重篤な有害事象

重篤な有害事象はテビムブラ群で9名（36.0%）、ICC群で10名（43.5%）に認められました。2名以上に認められた事象は、テビムブラ群で肺臓炎及び腫瘍疼痛（各2名）、ICC群で肺炎（3名）、嚥下障害及び食欲減退（各2名）でした。

治験薬との関連ありの重篤な有害事象は、テビムブラ群で4名（16.0%）、ICC群で2名（8.7%）に認められました。認められた事象は、テビムブラ群では、肺臓炎（2名）、1型糖尿病（1名）、低ナトリウム血症及び意識変容状態（1名、同一被験者）、ICC群では、肺臓炎（1名）、食欲減退、発熱性好中球減少症、及び口内炎（各1名、同一被験者）でした。

●治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、テビムブラ群2名（8.0%）、ICC群4名（17.4%）でした。認められた事象は、テビムブラ群で1型糖尿病及び肺臓炎（各Grade 3が1名）、ICC群で肺臓炎（Grade 2が1名、Grade 3が1名）及び誤嚥性肺炎（Grade 3が1名）及び心停止（Grade 5が1名）でした。テビムブラ群の1型糖尿病、肺臓炎はいずれも治験薬との関連ありと判断されました。

●治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象

治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は、テビムブラ群で8名（32.0%）、ICC群で16名（69.6%）でした。2名以上に認められた事象は、テビムブラ群では疲労（2名）、ICC群では、好中球数減少（11

名)、白血球数減少（3名)、倦怠感（2名）でした。

【306試験】[8,9]

両群のすべての被験者に有害事象が認められた［各33／33名（100%)］。両群とも日本人でよくみられた有害事象は全体集団でもよくみられた事象でした。

テビムブラ+化学療法群でプラセボ+化学療法群と比べて2名以上多かった事象は、低ナトリウム血症［7名(21.2%)、1名（3.0%)］、貧血［12名（36.4%)、7名（21.2%)］、高カリウム血症、肺炎、及び血管炎［各5名(15.2%)、1名（3.0%)］、下垂体機能低下症及び好中球減少症［3名（9.1%)、0名（0%)］、注入部位血管外漏出、末梢性感覚ニューロパチー、発熱［8名（24.2%)、6名（18.2%)］でした。プラセボ+化学療法群でテビムブラ+化学療法群と比べて3名以上多かった事象は不眠症［4名（12.1%)、11名（33.3%)］、好中球数減少［15名（45.5%)、20名（60.6%)］、末梢性浮腫［1名（3.0%)、6名（18.2%)］、疲労［4名（12.1%)、8名（24.2%)］、悪心［14名（42.4%)、17名（51.5%)］、頭痛、腎機能障害、体重減少［各2名（6.1%)、5名（15.2%)］、アミラーゼ増加［1名（3.0%)、4名（12.1%)］、潮紅、感覚鈍麻、低血糖、及び嘔吐［各0名（3.0%)、3名（9.1%)］でした。

Grade 3以上の有害事象は両群とも25名（75.8%）に認められました。テビムブラ+化学療法群で2名以上に認められた事象は、好中球数減少［8名（24.2%)、12名（36.4%)］、貧血［6名（18.2%)、2名（6.1%)］、低ナトリウム血症［5名（15.2%)、1名（3.0%)］、高カリウム血症、好中球減少症、及び下痢［各2名（6.1%)、0名(0.0%)］、食欲減退［各3名（9.1%)］、リパーゼ増加及び低カリウム血症［各2名（6.1%)、3名（9.1%)］、白血球数減少［2名（6.1%)、4名（12.1%)］でした。

●治験治療との関連ありの有害事象

治験治療との関連ありの有害事象の発現割合は、テビムブラ+化学療法群で31名（93.9%)、プラセボ+化学療法群で32名（97.0%）でした。

●テビムブラ又はプラセボとの関連ありの有害事象

治験薬との関連ありの有害事象の発現割合は、テビムブラ+化学療法群で15名（45.5%)、プラセボ+化学療法群で12名（36.4%）でした。テビムブラ+化学療法群で2名以上に認められた事象は、下垂体機能低下症及び便秘［各3名（9.1%)、0名（0%)］、甲状腺機能低下症、発熱、及び食欲減退［各2名（6.1%)、0名（0%)］、そう痒症［2名（6.1%)、1名（3.0%)］でした。

●死亡

治験薬投与期間中又は投与後に死亡した被験者は、テビムブラ+化学療法群で13名（39.4%)、プラセボ+化学療法群で20名（60.6%）に認められました。主要死因は、病勢進行（10名、19名)、その他（2名、1名)、不明（1名、0名）であり、主要死因が有害事象である被験者はいませんでした。治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後30日まで）に死亡した被験者はプラセボ+化学療法群の1名（全身健康状態悪化）で、主要死因は病勢進行でした。

●重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、テビムブラ+化学療法群14名（42.4%)、プラセボ+化学療法群10名（30.3%)に認められました。2名以上に認められた事象は、テビムブラ+化学療法群で食欲減退、低ナトリウム血症、及び発熱（各2名)、プラセボ+化学療法群で肺臓炎（2名）でした。

治験治療との関連ありの重篤な有害事象は、テビムブラ+化学療法群で10名（30.3%)、プラセボ+化学療法群で5名（15.2%）に認められました。2名以上に認められた事象は両群ともありませんでした。

テビムブラ又はプラセボとの関連ありの重篤な有害事象はテビムブラ+化学療法群で7名（21.2%)、プラセボ+化学療法群で1名（3.0%）に認められました。認められた事象はテビムブラ+化学療法群では副腎機能不全、副腎皮質刺激ホルモン欠損症、下垂体機能低下症、肝機能異常、肝炎、悪心、倦怠感、発熱、薬疹（各1名)、

プラセボ＋化学療法群では肺臓炎（1名）でした。

●投与中止に至った有害事象

▶治験治療の中止に至った有害事象

治験治療の中止に至った有害事象の発現割合はテビムブラ＋化学療法群で7名（21.2%）、プラセボ＋化学療法群で6名（18.2%）でした。2名以上に認められた事象は、テビムブラ＋化学療法群では末梢性感覚ニューロパチー（2名）、プラセボ＋化学療法群では腎機能障害（3名）でした。

▶テビムブラ又はプラセボの投与中止に至った有害事象

テビムブラ又はプラセボの投与中止に至った有害事象は、テビムブラ＋化学療法群で1名（3.0%）、プラセボ＋化学療法群で2名（6.1%）に認められました。テビムブラ＋化学療法群で認められた事象は、舌の悪性新生物、病期不明であり、プラセボ＋化学療法群に認められた事象は、譫妄及び肺の悪性新生物（各1名）でした。これらはすべてGrade 2の事象であり、テビムブラ又はプラセボとの関連なしと判断されました。

●投与延期又は中断に至った有害事象

▶治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象

治験治療の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合はテビムブラ＋化学療法群で29名（87.9%）、プラセボ＋化学療法群で31名（93.9%）でした。2名以上に認められた事象は、テビムブラ＋化学療法群では、好中球数減少（10名）、注入部位血管外漏出（7名）、白血球数減少及び食欲減退（各6名）、発熱（4名）、疲労、悪心、口内炎、貧血（各3名）、及び倦怠感、好中球減少症、肺炎、腎機能障害、下垂体機能低下症、末梢性感覚ニューロパチー（各2名）、プラセボ＋化学療法群では、好中球数減少（11名）、白血球数減少（8名）、食欲減退（6名）、腎機能障害（5名）、注入部位血管外漏出（4名）、疲労、口内炎、倦怠感、誤嚥性肺炎（各3名）、及び悪心、貧血、血管穿刺部位腫脹、帯状疱疹、慢性腎臓病、肺臓炎（各2名）でした。

▶テビムブラ又はプラセボの投与延期又は中断に至った有害事象

テビムブラ又はプラセボの投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合はテビムブラ＋化学療法群で22名（66.7%）、プラセボ＋化学療法群で24名（72.7%）でした。2名以上に認められた事象は、テビムブラ＋化学療法群では好中球数減少（9名）、発熱（4名）、白血球数減少及び疲労（各3名）、及び肺炎、下垂体機能低下症、腎機能障害（各2名）、プラセボ＋化学療法群では、好中球数減少（10名）、白血球数減少（6名）、疲労、倦怠感、及び食欲減退（各3名）、及び帯状疱疹、誤嚥性肺炎、肺臓炎（各2名）でした。

【305試験】[10,11)

両群のすべての被験者に有害事象が認められました［テビムブラ＋化学療法群50／50名（100%）、プラセボ＋化学療法群51／51名（100%）］。日本人集団では、全体集団と比べて末梢性感覚ニューロパチー及び手掌・足底発赤知覚不全症候群が多くみられました。

テビムブラ＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群と比べて3名以上多かった事象は、食欲減退［テビムブラ＋化学療法群33名（66.0%）、プラセボ＋化学療法群27名（52.9%）、以下同順］、手掌・足底発赤知覚不全症候群［22名（44.0％）、19名（37.3％）］、発熱［16名（32.0％）、10名（19.6％）］、味覚不全［14名（28.0％）、8名（15.7%）］、しゃっくり［11名（22.0%）、4名（7.8%）］、倦怠感［11名（22.0%）、7名（13.7%）］、口内炎［11名（22.0％）、5名（9.8％）］、腹痛［10名（20.0％）、7名（13.7％）］、そう痒症［9名（18.0％）、1名（2.0%）］、甲状腺機能低下症［8名（16.0%）、0名（0%）］、皮膚乾燥［7名（14.0%）、3名（5.9%）］、低カリウム血症［6名（12.0%）、2名（3.9%）］、不眠症及び発疹［各6名（各12.0%）、各3名（各5.9%）］、皮膚色素過剰［6名（12.0%）、1名（2.0%）］、関節痛、背部痛及び脱水［各5名（各10.0%）、各2名（各3.9%）］、肺臓炎［4名（8.0%）、0名（0%）］、斑状丘疹状皮疹［4名（8.0%）、1名（2.0%）］、皮膚炎、湿疹、鼻出血、全身浮腫及び1型糖尿病［各3名（各6.0%）、各0名（各0%）］でした。

プラセボ＋化学療法群でテビムブラ＋化学療法群と比べて3名以上多かった事象は、血小板数減少［19名（38.0%）、23名（45.1%）］、便秘［14名（28.0%）、20名（39.2%）］、AST増加［8名（16.0%）、12名（23.5%）］、ALT増加［6名（12.0%）、10名（19.6%）］、貧血［3名（6.0%）、6名（11.8%）］でした。

Grade 3以上の有害事象は、テビムブラ＋化学療法群で38名（76.0%）、プラセボ＋化学療法群で30名（58.8%）に認められました。主な事象（いずれかの群で10%以上）は、好中球数減少［6名（12.0%）、10名（19.6%）］、血小板数減少［7名（14.0%）、4名（7.8%）］、及び、食欲減退［6名（12.0%）、5名（9.8%）］でした。

●治験治療と関連ありの有害事象

治験治療と関連ありの有害事象の発現割合は、テビムブラ＋化学療法群で50名（100%）、プラセボ＋化学療法群で51名（100%）でした。

●テビムブラ又はプラセボとの関連ありの有害事象

治験薬との関連ありの有害事象の発現割合は、テビムブラ＋化学療法群で36名（72.0%）、プラセボ＋化学療法群で21名（41.2%）でした。

●死亡

死亡に至った有害事象は、テビムブラ＋化学療法群で4名（8.0%）、プラセボ＋化学療法群で1名（2.0%）に認められ、その内訳はテビムブラ＋化学療法群では死亡、全身健康状態悪化、硬膜下血腫、髄膜転移（各1名）、プラセボ＋化学療法群では肝不全（1名）でした。このうち、テビムブラ＋化学療法群の硬膜下血腫による死亡は、化学療法と関連ありとされました。

●重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、テビムブラ＋化学療法群27名（54.0%）、プラセボ＋化学療法群17名（33.3%）に認められました。2名以上にみられた事象は、テビムブラ＋化学療法群で食欲減退、脱水、胆管炎、腫瘍出血（各2名）、プラセボ＋化学療法群で悪心、食欲減退（各3名）でした。治験治療との関連ありの重篤な有害事象は、テビムブラ＋化学療法群で19名（38.0%）、プラセボ＋化学療法群で8名（15.7%）に認められました。テビムブラ又はプラセボとの関連ありの重篤な有害事象はテビムブラ＋化学療法群で13名（26.0%）、プラセボ＋化学療法群で3名（5.9%）に認められました。重篤な有害事象の発現率は、テビムブラ＋化学療法群において日本人集団の方が全体集団よりも高かった（日本人集団54.0%、全体集団42.4%、以下同順）。この要因として、日本人集団の方がチスレリズマブ及びカペシタビンの曝露期間が長かったこと（チスレリズマブの投与期間中央値：6.9ヵ月、5.91ヵ月、カペシタビンの投与期間中央値：7.0ヵ月、5.8ヵ月）、日本人集団の方が被験者の年

齢が高かったこと（テビムブラ＋化学療法群の年齢中央値：65.0歳、60.0歳、プラセボ＋化学療法群の年齢中央値：66.0歳、61.0歳）に起因する可能性があります。

●投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、テビムブラ＋化学療法群12名（24.0%）、プラセボ＋化学療法群5名（9.8%）でした。2名以上に認められた事象は、テビムブラ＋化学療法群で末梢性感覚ニューロパチー3名、プラセボ＋化学療法群で薬物過敏症2名でした。テビムブラ＋化学療法群で認められた末梢性感覚ニューロパチー3名では、化学療法（オキサリプラチン）の中止に至ったものの、チスレリズマブの中止には至りませんでした。

●投与延期又は中断に至った有害事象

▶治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象

治験薬の投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は、テビムブラ＋化学療法群で44名（88.0%）、プラセボ＋化学療法群で39名（76.5%）でした。テビムブラ＋化学療法群の方がプラセボ＋化学療法群よりも発現率が5%以上高かった事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、悪心、食欲減退、末梢性感覚ニューロパチー、好中球減少症及び肺臓炎でした。

▶テビムブラ又はプラセボの投与延期又は中断に至った有害事象

テビムブラ又はプラセボの投与延期又は中断に至った有害事象の発現割合は、テビムブラ＋化学療法群で38名（76.0%）、プラセボ＋化学療法群で27名（52.9%）でした。テビムブラの投与延期又は中断に至った主な有害事象は、好中球数減少10名、血小板数減少6名、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ5名、アラニンアミノトランスフェラーゼ減少、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び肺臓炎4名でした。プラセボの投与延期又は中断に至った主な有害事象は、好中球数減少8名、白血球数減少4名、血小板数減少及び手掌・足底発赤知覚不全症候群3名でした。

11）主要文献

1) Zhang T, et al. Cancer Immunol Immunother. 2018; 67(7): 1079-1090
2) Dahan R, et al. Cancer Cell. 2015; 28(3): 285-295
3) Liu R, et al. Antibodies 2020; 9(4): 64
4) Ganesan, et al. J Immunol 2012; 189(10): 4981-4988
5) Yu R, et al. Future Oncol. 2021; 217(31): 4081-4089
6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（302試験）
7) Shen L, et al. J Clin Oncol. 2022; 40(26): 3065-3076
8) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（306試験）
9) Xu J, et al. Lancet Oncol. 2023; 24(5): 483-495
10) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（305試験）
11) Qiu MZ, et al. BMJ. 2024; 385: e078876
12) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（309試験）
13) Yang Y, et al. Cancer Cell. 2023; 41（6）: 1061-1072
14) Yang Y, et al. JAMA Oncol. 2026;12(4):384-393.
15) Yang Y, et al. Head Neck. 2024; 46（9）: 2301-2314
16) 日本臨床腫瘍学会（編）：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版（2023）
17) NCCN Guidelines：Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 1. 2022
18) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患）, 平成20年4月（令和元年9月改定）
19) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）, 平成18年11月（平成29年6月改定）
20) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症（中毒性表皮壊死症）（ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹）, 平成18年11月（平成29年6月改定）
21) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 多形紅斑, 平成30年6月
22) 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン作成委員会：日皮会誌. 2017; 127(7):1483-1521
23) 鈴木重明：神経治療. 2020; 37(4): 526-530
24) 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会（編）：重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022, 南江堂（2022）
25) 日本内分泌学会（編）：免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン，日本内分泌学会雑誌. 2018; 94(Suppl): 1-11
26) 日本糖尿病学会（編）：糖尿病診療ガイドライン2019, 南江堂（2019）
27) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性膵炎（薬剤性膵炎）, 平成21年5月（令和3年4月改定）
28) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013．膵臓．2013; 28(6): 715-784
29) NCCN Guidelines: Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 1. 2019
30) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害（急性尿細管壊死）, 平成19年6月（平成30年6月改定）
31) 鈴木重明：日内会誌. 2021; 110(8): 1611-1616
32) 「ギラン・バレー症候群，フィッシャー症候群診療ガイドライン」作成委員会（編）：ギラン・バレー症候群，フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013, 南江堂（2013）
33) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群（急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性・脱髄性多発根神経炎）, 平成21年5月
34) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）, 平成22年3月（令和4年2月改定）

35）日本循環器学会ほか：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2017年改訂版），(2018)
36）臼井浩明：杏林医会誌．2020; 51(3): 221-227
37）日本結核病学会（編）：結核診療ガイド, 南江堂（2018）
38）日本結核病学会教育委員会．結核．2021; 96(3)
39）Schneider BJ, et al.: J Clin Oncol. 2021; 39: 4073-4126
40）Hayama N, et al.: Respirol Case Rep. 2020; 8(7): e00636
41）Johncilla M, et al.: Histopathology. 2020; 76(4): 531-539
42）Cheung VTF, et al.: Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2020; 48-49: 101703
43）厚生労働省：難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、原発性硬化性胆管炎（PSC）、2017年
44）難病情報センター：原発性硬化性胆管炎．平成27年1月1日
45）神澤輝実，ほか.：IgG4関連硬化性胆管炎診療ガイドライン．胆道．2019; 33: 169-210
46）厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症，平成18年11月
47）日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成員会：日眼会誌. 2019; 123(6): 635-696
48）北村登, 武井正美：日大医誌．2020; 79(2): 107-112
49）針谷正祥：日本内科学会雑誌. 2023; 112(9): 1494-1506
50）日本循環器学会ほか：2026年改訂版大型血管炎診療ガイドライン,（2026）
51）渡邉栄三：日集中医誌. 2011; 18(1): 13-16
52）森本哲，今宿晋作：日本検査血液学会雑誌. 2025; 26(3): 431-442
53）Panneerselvam K, et al.: J Natl Compr Canc Netw. 2021; 19(8): 896-904
54）日本造血細胞移植学会：造血細胞移植ガイドライン 悪性リンパ腫（成人）第3版，（2019）
55）Herbaux C, et al.: Blood. 2018; 132(1): 9-16

製造販売業者の氏名又は名称及び住所
（文献請求先及び問い合わせ先を含む）

製造販売元

ビーワン・メディシンズ合同会社

〒105-7114 東京都港区東新橋1丁目5番2号
https://beonemedicines.jp/

文献請求先及び問い合わせ先

メディカルインフォメーションコンタクトセンター
メール：medinfojp@beonemed.com
電話：0800-919-0351
受付時間：9時～17時（土、日、祝日、弊社休業日を除く）

抗悪性腫瘍剤
ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

薬価基準収載

承認番号	30700AMX00073000	薬価収載	2025年5月
販売開始	2025年7月	日本標準商品分類番号	874291

テビムブラ®点滴静注 100 mg

TEVIMBRA® I.V. Infusion　チスレリズマブ（遺伝子組換え）製剤

（一部）条件付き承認品目　最適使用推進ガイドライン対象品目
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［8.2、9.1.2、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テビムブラ点滴静注 100mg	
有効成分（1バイアル中）	チスレリズマブ（遺伝子組換え）100mg	
添加剤（1バイアル中）	クエン酸ナトリウム水和物 67.6mg クエン酸水和物 4.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 8.2mg	L-ヒスチジン 17.2mg トレハロース水和物 718.8mg ポリソルベート20 2.0mg

本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	テビムブラ点滴静注 100mg
性状	無色～微黄色の澄明又はわずかに混濁した液
pH	6.2～6.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 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**[注]
[注] **条件付き承認制度の対象**

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉
5.1 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。
5.2 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、「17. 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。［17.1.1 参照］
〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
5.3 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。
5.4 HER2陰性の患者に投与すること。
5.5 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、「17. 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。［17.1.3 参照］

6. 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200mg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200mg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200mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉
7.1 併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.3 参照］
〈効能共通〉
7.2 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[*1]	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、抗甲状腺薬でコントロール可能な場合、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。 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。

[*1]：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ロン換算で10mg/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。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1 参照］
8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2 参照］
8.4 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.11 参照］
8.5 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］
8.6 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.13 参照］
8.7 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5-11.1.7 参照］
8.8 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.8 参照］
8.9 腎障害があらわれることがあるので、腎機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.10 参照］
8.10 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.20 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。
9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1 参照］

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。
9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。[11.1.18 参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施していないが、妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは乳汁中に移行することから、本剤も移行する可能性がある。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 間質性肺疾患（1.2%）[1.2、8.2、9.1.2 参照]
11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎
肝不全（0.2%）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（3.1%）、肝炎（0.9%）があらわれることがある。[8.3 参照]
11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（0.1%）
11.1.4 大腸炎（1.1%）、**小腸炎**（0.2%）、**重度の下痢**（0.9%）
持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
11.1.5 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（0.2%）、甲状腺機能亢進症（頻度不明）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]
11.1.6 副腎機能障害
副腎機能不全（0.4%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]
11.1.7 下垂体機能障害
下垂体炎（頻度不明）、下垂体機能低下症（0.2%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.7 参照]
11.1.8 1型糖尿病
1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.7%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.8 参照]
11.1.9 膵炎（0.9%）
11.1.10 腎障害
腎不全（0.8%）、尿細管間質性腎炎（0.1%）、糸球体腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。[8.9 参照]
11.1.11 心筋炎（0.2%）、**心膜炎**（頻度不明）[8.4 参照]
11.1.12 筋炎（0.3%）、**横紋筋融解症**（0.1%）[8.5 参照]
11.1.13 重症筋無力症（0.1%）
重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.6 参照]
11.1.14 脳炎（0.6%）、**髄膜炎**（頻度不明）、**脊髄炎**（頻度不明）
11.1.15 神経障害
末梢性ニューロパチー（0.2%）、ギラン・バレー症候群（1.4%）等の神経障害があらわれることがある。
11.1.16 重篤な血液障害
免疫性血小板減少症（0.1%）、溶血性貧血（頻度不明）、無顆粒球症（4.5%）、発熱性好中球減少症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。
11.1.17 静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（0.1%）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
11.1.18 結核（頻度不明）[9.1.4 参照]
11.1.19 Infusion reaction（0.2%）
Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
11.1.20 ぶどう膜炎（0.2%）[8.10 参照]
11.1.21 血管炎（頻度不明）
大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎[抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、IgA血管炎、皮膚血管炎を含む]があらわれることがある。
11.1.22 血球貪食性リンパ組織球症（頻度不明）
＊**11.1.23 重度の胃炎、食道炎**
免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（頻度不明）、食道炎（頻度不明）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害	ヘモグロビン減少（69.0%）、白血球減少（55.2%）、リンパ球減少（59.1%）、好中球減少（55.2%）、血小板減少（48.1%）	ヘモグロビン増加、リンパ球増加	
代謝および栄養障害		高血糖	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難	
胃腸障害		口内炎	
肝胆道系障害	ALT増加（33.7%）、AST増加（44.1%）、Al-P増加（30.4%）、血中ビリルビン増加（24.3%）		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症	尋常性白斑
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛	関節炎
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	
臨床検査	アルブミン減少（44.7%）、CK増加（22.3%）、クレアチニン増加（19.8%）、カリウム減少（29.5%）、カリウム増加（15.0%）、ナトリウム減少（48.0%）	ナトリウム増加	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意
14.1.1 バイアルを振盪しないこと。
14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。溶液が濁っている場合、又は微粒子が認められる場合には、バイアルを廃棄すること。
14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 バイアルは振らずに静かに反転させ、必要量をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグに注入し、最終濃度を2～5mg/mLとする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。
14.2.2 本剤は保存料を含まない。希釈後は速やかに使用すること。
14.2.3 希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を2～8℃で24時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。
14.2.4 希釈液は凍結させないこと。
14.2.5 本剤は1回使用の製剤である。バイアル中の残液は廃棄すること。
14.2.6 他剤との混注はしないこと。
14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）を使用すること。
14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。
14.3.3 投与終了時に点滴ラインをフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 免疫原性
臨床試験において、216/1116例（19.4%）に抗チスレリズマブ抗体が認められ、8/1116例（0.7%）に抗チスレリズマブ中和抗体が認められた。抗チスレリズマブ抗体及び中和抗体陽性例では陰性例と比較して本剤の血漿中濃度が低下する傾向が認められた。

20. 取扱い上の注意

凍結を避けること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌〉
21.2 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。

22. 包装

10mL［1バイアル］

●詳細は電子添文をご参照ください。
また、電子添文の改訂にご留意ください。

製造販売元
ビーワン・メディシンズ合同会社
〒105-7114 東京都港区東新橋1丁目5番2号
https://beonemedicines.jp/

文献請求先及び問い合わせ先
メディカルインフォメーションコンタクトセンター
メール：medinfojp@beonemed.com
電話：0800-919-0351
受付時間：9時～17時（土、日、祝日、弊社休業日を除く）

＊2026年9月改訂（第7版）



製造販売元
ビーワン・メディシンズ合同会社
〒105-7114 東京都港区東新橋1丁目5番2号
https://beonemedicines.jp/

文献請求先及び問い合わせ先
メディカルインフォメーションコンタクトセンター
メール：medinfojp@beonemed.com
電話：0800-919-0351
受付時間：9時～17時（土、日、祝日、弊社休業日を除く）

MED-JP-BGB-A317-2600011
2026年9月改訂