日本標準商品分類番号	874291
医薬品リスク管理計画対象製品	

総合製品情報概要

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体　薬価基準収載

リブタヨ®点滴静注350mg

LIBTAYO®　セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤

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X線検査の実施等、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

sanofi

サノフィ株式会社

Contents

開発の経緯 ····· 3

特性 ····· 4

製品情報（ドラッグインフォメーション） ····· 5

警告 ····· 5
禁忌 ····· 5
組成・性状 ····· 5
効能又は効果 ····· 6
効能又は効果に関連する注意 ····· 6
用法及び用量 ····· 6
用法及び用量に関連する注意 ····· 7
重要な基本的注意 ····· 8
特定の背景を有する患者に関する注意 ····· 9
副作用 ····· 10
適用上の注意 ····· 12
その他の注意 ····· 12

臨床成績 ····· 13

国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）〈R2810-ONC-1676〉 ····· 13

薬物動態 ····· 28

1. 血中濃度 ····· 28
2. 分布 ····· 29
3. 代謝 ····· 29
4. 排泄 ····· 29
5. 特殊集団 ····· 29
6. 薬物相互作用 ····· 29

薬効薬理 ····· 30

1. 作用機序 ····· 30
2. 臨床薬理試験 ····· 31
3. 非臨床試験 ····· 32

安全性薬理試験及び毒性試験 ····· 35

1. 安全性薬理試験 ····· 35
2. 毒性試験 ····· 35

有効成分に関する理化学的知見 ····· 37

製剤学的事項 ····· 37

取扱い上の注意 ····· 38

包装 ····· 38

関連情報 ····· 38

主要文献 ····· 39

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 ····· 39

文献請求先及び問い合わせ先 ····· 39

開発の経緯

リブタヨ®点滴静注350mg（以下、本剤）は、セミプリマブ（遺伝子組換え）（以下、セミプリマブ）の静注用製剤で、免疫チェックポイント受容体であるプログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路が腫瘍を介した免疫抑制に関与している種々の悪性腫瘍の治療を目的に開発された。

セミプリマブは、PD-1に結合する遺伝子組換えヒト免疫グロブリンG4（IgG4）モノクローナル抗体で、PD-1とプログラム細胞死リガンド1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド2（PD-L2）との相互作用を阻害することにより、PD-1を介した免疫反応（抗腫瘍免疫応答を含む）の抑制を無効化する。非臨床試験において、セミプリマブの標的抗原PD-1に対する*in vitro*での親和性及び特異性が示され、さらに腫瘍担癌マウスによる*in vivo*試験において有意な腫瘍増殖の阻害が認められた※1。また、再発又は転移性の子宮頸癌を含む各種悪性腫瘍患者を対象とした複数の海外臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が検討された。

本剤は、米国において転移性皮膚有棘細胞癌（CSCC）患者又は根治手術もしくは放射線療法の対象とならない局所進行性CSCC患者の治療薬として2018年9月28日に、欧州では2019年6月28日に承認された。また、ヘッジホッグ伝達経路阻害剤（HHI）※2による治療後の局所進行性及び転移性基底細胞癌（BCC）の治療や、PD-L1高発現（Tumor Proportion Score 50%以上）の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の一次治療として、米国や欧州で承認されている。

本邦では、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者に対する治療に使用することを目的に開発を開始した。子宮頸癌はPD-L1の発現によって免疫応答を回避している可能性がある。また、子宮頸癌が抗PD-1療法によって全生存期間（OS）が改善する他の種類の腫瘍とクラスターを形成することが示されている。

本剤のFirst-in-Human（FIH）試験である海外第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1423）では進行性子宮頸癌患者における持続的な抗腫瘍効果が認められ、日本人進行性悪性腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622）では海外と同様の用法及び用量における安全性及び忍容性が示されたことから、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）に日本人患者を組み入れた。R2810-ONC-1676試験の結果、日本人患者における本剤の有効性及び安全性が示されたことから、新医薬品の承認申請を行い、2022年12月に「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」の適応で承認を取得した。

※1 p.33～34参照
※2 国内未承認

特性

1. 免疫チェックポイント（PD-1経路）を阻害し、抗腫瘍効果を示すと考えられます。
➡p.30参照

2. リブタヨ®は、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）において、扁平上皮癌（SCC）集団及び全体集団で化学療法群に対して全生存期間（OS）の有意な延長を示しました｛SCC集団ハザード比（HR）：0.727［95%信頼区間（CI）：0.579～0.914］、片側p＝0.00306、層別log-rank検定｝［全体集団 HR：0.685（95%CI：0.560～0.838）、片側p＝0.00011、層別log-rank検定］（検証的解析結果）。
➡p.18参照

3. 通常、成人には1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注します。

4. 重大な副作用として、間質性肺疾患、肝不全、肝機能障害、肝炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、腎障害、筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、心膜炎、Infusion reaction、大腸炎、重度の下痢、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、類天疱瘡、神経障害、脳炎、髄膜炎、静脈血栓塞栓症が報告されています。（承認時）
主な副作用（発現割合1%以上）として、尿路感染、上気道感染、貧血、頭痛、高血圧、食欲減退、咳嗽、呼吸困難、悪心、便秘、腹痛、嘔吐、口内炎、発疹、そう痒症、筋骨格痛、腎炎、疲労、発熱が報告されています。（承認時）

詳細につきましては電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

2023年3月改訂（第2版）の電子化された添付文書に基づき作成

最適使用推進ガイドライン対象品目

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X線検査の実施等、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

成分		1バイアル（7mL）中の分量
有効成分	セミプリマブ（遺伝子組換え）注）	350mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.2mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	7.6mg
	精製白糖	350mg
	L-プロリン	105mg
	ポリソルベート80	14mg

注）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

剤形	注射剤（バイアル）
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）
性状	無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液。半透明～白色の微粒子を認めることがある。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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[注)]	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。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	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。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	・AST又はALTが基準値上限の3～5倍まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST又はALTが基準値上限の5倍超まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
甲状腺機能低下症 **甲状腺機能亢進症** **甲状腺炎**	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。
副腎機能不全	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
下垂体炎	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
1型糖尿病	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。
皮膚障害	・1週間以上続くGrade 2の場合 ・Grade 3の場合 ・Stevens-Johnson症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（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。
	・Grade 4の場合 ・SJS又はTENが確認された場合	本剤を中止する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限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。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
上記以外の副作用	Grade 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。12 週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03に準じる。

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、本剤の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 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。[11.1.3-11.1.5参照]

8.5 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。[11.1.6参照]

8.6 腎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腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

8.7 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、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]

8.8 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。[11.1.9参照]

8.9 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。[11.1.10参照]

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

自己免疫疾患が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。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[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。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されている。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。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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（1.7%）
[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（頻度不明）、AST、ALT、γ-GTP、AI-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（6.0%）、肝炎（3.3%）があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.3 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（6.0%）、甲状腺機能亢進症（3.0%）、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。[8.4参照]

11.1.4 下垂体機能障害
下垂体炎（頻度不明）、下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.5 副腎機能障害
副腎機能不全（頻度不明）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.6 1型糖尿病
1型糖尿病（頻度不明）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。[8.5参照]

11.1.7 腎障害
急性腎障害（1.0%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]

11.1.8 筋炎（頻度不明）、**横紋筋融解症**（頻度不明）
[8.7参照]

11.1.9 重症筋無力症（頻度不明）
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。[8.8参照]

11.1.10 心筋炎（頻度不明）、**心膜炎**（0.7%）
[8.9参照]

11.1.11 Infusion reaction（6.7%）
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。

11.1.12 大腸炎（1.0%）、**重度の下痢**（0.3%）
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。

11.1.13 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**（頻度不明）

11.1.14 類天疱瘡（頻度不明）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.15 神経障害
末梢性ニューロパチー（0.7%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.16 脳炎（頻度不明）、**髄膜炎**（頻度不明）

11.1.17 静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（頻度不明）、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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	尿路感染	上気道感染		
血液およびリンパ系障害	貧血		血小板減少症	
免疫系障害				シェーグレン症候群
神経系障害		頭痛		
血管障害		高血圧		
代謝および栄養障害	食欲減退			
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難		
胃腸障害	悪心、便秘、腹痛、嘔吐	口内炎		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症		
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛		関節炎	筋力低下、リウマチ性多発筋痛
腎および尿路障害		腎炎		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、発熱			
臨床検査			血中クレアチニン増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。

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。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量7mL（350mg）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～20mg/mLとする。

14.2.2 点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく撹拌しないこと。

14.2.3 希釈液は凍結させないこと。

14.2.4 本剤は保存料を含まない。希釈液は速やかに使用すること。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、25℃以下で8時間以内又は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。

14.2.5 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0.2～5μmのインラインフィルターを使用すること。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

臨床成績

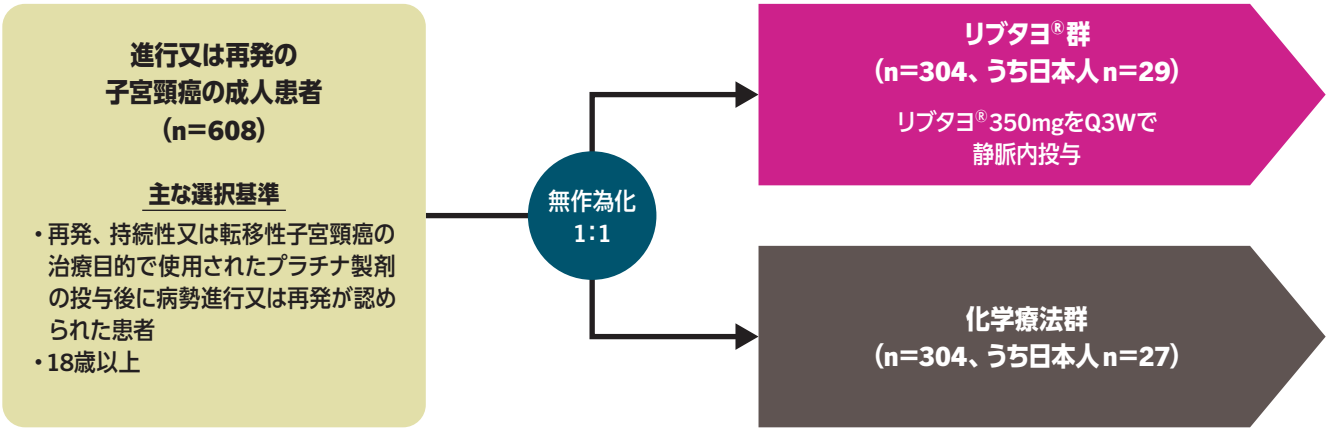
国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）〈R2810-ONC-1676〉[1, 2)]

1）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）[承認時評価資料]
2）Tewari KS, et al.：*N Engl J Med*. 2022；386（6）：544-555.
［本試験は、Sanofiの資金提供を受けた。］

試験概要

【目　　的】化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対するリブタヨ®の有効性と安全性を評価する。

【デザイン】無作為化、多施設共同、非盲検、国際共同試験



層別因子

・組織型［SCC又は腺癌/腺扁平上皮癌（AC）］
・ベバシズマブ投与歴（あり又はなし）
・地域（北米、アジア太平洋、その他）
・ECOG PS（0又は1）

Q3W：3週間間隔、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group

【対　　象】化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌を有する18歳以上の女性患者（608例、うち日本人56例）

【方　　法】リブタヨ®350mgをQ3Wで静脈内投与するリブタヨ®群、又は治験責任医師が選択した化学療法※1を施行する化学療法群に1：1の比率で無作為に割り付けた。

※1 治験責任医師の判断で下記のいずれかを選択した※2。
1. 葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセドナトリウム水和物（500mg/m²をDay 1に静脈内投与、Q3W）
2. トポイソメラーゼⅠ阻害剤：トポテカン（1.0mg/m²をDay 1～5に静脈内投与、Q3W）又はイリノテカン［100mg/m²を週1回4週間静脈内投与後10～14日間休薬、6週間間隔投与（Q6W）］
3. ヌクレオシドアナログ：ゲムシタビン塩酸塩（1,000mg/m²をDay 1及びDay 8に静脈内投与、Q3W）
4. ビンカアルカロイド：ビノレルビン酒石酸塩（30mg/m²をDay 1及びDay 8に静脈内投与、Q3W）

※2 ペメトレキセドナトリウム水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩は、本邦において子宮頸癌の効能・効果では承認されていない。

【評価項目】**主要評価項目**：全生存期間（OS）
副次評価項目：無増悪生存期間（PFS）、客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、QoL（EORTC QLQ-C30※3）、安全性など

※3 5つの機能尺度、8つの症状尺度/項目、1つのGHS/QoL尺度、1つの経済的影響尺度を含む質問票。GHS及び機能尺度はスコアが高いほど健康状態/機能がよいことを示し、症状尺度はスコアが高いほど健康状態が悪いことを示す。スコアが10ポイントの閾値を超えた場合を、臨床的に意味のある被験者変動とみなした[3, 4)]。

探索的評価項目：薬物動態（PK）、PD-L1バイオマーカー解析など

GHS：Global Health Status

【解析計画】データカットオフ：2021年1月4日

解析対象：全ての有効性評価項目の解析は、無作為化された全患者［最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）］、安全性の評価は、いずれかの治験薬を1回以上投与した安全性解析対象集団（safety analysis set：SAS）を対象に実施した。

有効性の評価に用いた統計手法：主要評価項目のOS及び副次評価項目のPFSはKaplan-Meier法を用いて推定し、ハザード比（HR）とその95%信頼区間（CI）は、治療を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。リブタヨ®群と化学療法群との比較には地域、又は地域と組織型を層別因子とした層別log-rank検定を用いた。主要評価項目、副次評価項目について患者背景［年齢（65歳以上、65歳未満）、人種（白人、非白人）、組織型（SCC、AC）、地域（北米、アジア太平洋、その他）、ECOG PS（0、1）、ベバシズマブの投与歴（あり、なし）、前治療歴（1ライン、>1ライン）、無作為化前の化学療法（ペメトレキセドナトリウム水和物、トポテカン、イリノテカン、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩）］別及び日本人集団のサブグループ解析も事前に計画された。ORRの群間比較には、OSの解析と同じ層別因子で層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。

多重性の制御：SCC集団を対象に、主要評価項目であるOSについてLan-DeMets（O'Brien-Fleming）の消費関数を用いた有効性の中間解析を2回実施することを事前に計画した。有効性の解析では、ファミリーワイズの第一種過誤確率を制御するために階層的検定手順を適用した。全体集団におけるOS及び副次評価項目（PFS、QoL、ORR）の階層的検定の順序は下表に示すとおりとし、SCC集団でのOS（ステップ1）が有意であった場合、片側有意水準（α）＝0.025でステップ2から14までの統計学的検定を最終解析として行うこととした。

有効性の結果の階層的検定手順

ステップ	評価項目
1	SCC集団でのOS
2	全体集団でのOS
3	SCC集団でのPFS
4	SCC集団での全サイクルを通じてのGHS/QoLスコアのベースラインからの平均変化量
5	SCC集団での全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの平均変化量
6	SCC集団でのORR
7	全体集団でのPFS
8	全体集団でのORR
9	SCC集団でのGHS/QoLスコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
10	SCC集団での身体機能スコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
11	全体集団での全サイクルを通じてのGHS/QoLスコアのベースラインからの平均変化量
12	全体集団での全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの平均変化量
13	全体集団でのGHS/QoLスコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
14	全体集団での身体機能スコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量

患者報告によるQoLの評価に用いた統計手法：各治療群で少なくとも10例の被験者が存在するサイクルにおいて、mixed-effect model with repeated measures（MMRM）を用いて、GHS/QoLスコア及び身体機能スコアのベースラインからの経時的変化を解析した。MMRMの説明変数には、固定効果として以下の共変量を含めた；治療群、時点、ベースラインのPROスコア、地域、組織型（全体集団の場合のみ）、ベースラインのPROスコアと時点の交互作用、治療群と時点の交互作用。

PRO：患者報告アウトカム

■患者背景（FAS）（全体集団）

全体集団の56.9%（346例）が過去の再発、又は転移性疾患に対して一次治療の全身療法を受けており、42.6%（259例）が二次治療以降の全身療法を受けていた。ベバシズマブの投与歴のある患者は、48.8%（297例）であった。
組織型は、SCCがリブタヨ®群240例（78.9%）、化学療法群233例（76.6%）、ACがそれぞれ64例（21.1%）、71例（23.4%）であった。

患者背景

	リブタヨ®群 (n=304)	化学療法群 (n=304)	全体 (n=608)
年齢、歳			
平均値（標準偏差）	51.1 (11.59)	51.2 (11.77)	51.1 (11.67)
年齢区分、n (%)			
<65歳	269 (88.5)	264 (86.8)	533 (87.7)
≧65歳	35 (11.5)	40 (13.2)	75 (12.3)
人種、n (%)			
白人	193 (63.5)	192 (63.2)	385 (63.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9 (3.0)	12 (3.9)	21 (3.5)
アジア人	88 (28.9)	88 (28.9)	176 (28.9)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
その他	8 (2.6)	4 (1.3)	12 (2.0)
不明	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
報告なし	3 (1.0)	6 (2.0)	9 (1.5)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系以外	251 (82.6)	250 (82.2)	501 (82.4)
ヒスパニック系又はラテン系	47 (15.5)	44 (14.5)	91 (15.0)
報告なし	6 (2.0)	10 (3.3)	16 (2.6)
地域、n (%)			
北米	32 (10.5)	34 (11.2)	66 (10.9)
アジア太平洋	83 (27.3)	83 (27.3)	166 (27.3)
その他	189 (62.2)	187 (61.5)	376 (61.8)
身長、cm			
平均値（標準偏差）	160.73 (6.639)	159.99 (6.628)	160.36 (6.638)
体重、kg			
平均値（標準偏差）	64.14 (16.166)	63.60 (16.140)	63.87 (16.142)
BMI、kg/m^2			
平均値（標準偏差）	24.779 (5.9095)	24.783 (5.8057)	24.781 (5.8530)
ECOG PS、n (%)			
0	142 (46.7)	141 (46.4)	283 (46.5)
1	162 (53.3)	163 (53.6)	325 (53.5)

	リブタヨ®群 (n=304)	化学療法群 (n=304)	全体 (n=608)
組織型、n (%)			
AC	64 (21.1)	71 (23.4)	135 (22.2)
SCC	240 (78.9)	233 (76.6)	473 (77.8)
ベバシズマブ投与歴、n (%)			
あり	148 (48.7)	149 (49.0)	297 (48.8)
なし	156 (51.3)	155 (51.0)	311 (51.2)
PD-L1発現状況、n (%)			
なし	178 (58.6)	176 (57.9)	354 (58.2)
あり	126 (41.4)	128 (42.1)	254 (41.8)
TC≧1%	82 (27.0)	80 (26.3)	162 (26.6)
TC<1%	44 (14.5)	48 (15.8)	92 (15.1)

データカットオフ：2021年1月4日
BMI：body mass index、TC：総数

■患者背景（FAS）（日本人集団）

日本人集団の42.9%（24例）が再発、又は転移性疾患に対して一次治療の全身療法を受けており、57.1%（32例）が二次治療以降の全身療法を受けていた。ベバシズマブの投与歴がある患者は58.9%（33例）であった。
組織型は、SCCがリブタヨ®群27例（93.1%）、化学療法群26例（96.3%）、ACがそれぞれ2例（6.9%）、1例（3.7%）であった。

患者背景

	リブタヨ®群 (n=29)	化学療法群 (n=27)	全体 (n=56)
年齢、歳			
平均値（標準偏差）	57.8 (11.82)	55.5 (12.62)	56.7 (12.15)
年齢区分、n (%)			
<65歳	19 (65.5)	19 (70.4)	38 (67.9)
≧65歳	10 (34.5)	8 (29.6)	18 (32.1)
人種、n (%)			
白人	1 (3.4)	0	1 (1.8)
アジア人	28 (96.6)	27 (100)	55 (98.2)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系以外	28 (96.6)	27 (100)	55 (98.2)
ヒスパニック系又はラテン系	1 (3.4)	0	1 (1.8)
地域、n (%)			
アジア太平洋	29 (100)	27 (100)	56 (100)
身長、cm			
平均値（標準偏差）	157.22 (4.901)	157.12 (4.968)	157.17 (4.889)
体重、kg			
平均値（標準偏差）	54.61 (11.794)	52.37 (12.212)	53.53 (11.941)
BMI、kg/m^2			
平均値（標準偏差）	22.072 (4.6570)	21.135 (4.4286)	21.621 (4.5317)
ECOG PS、n (%)			
0	22 (75.9)	19 (70.4)	41 (73.2)
1	7 (24.1)	8 (29.6)	15 (26.8)
組織型、n (%)			
AC	2 (6.9)	1 (3.7)	3 (5.4)
SCC	27 (93.1)	26 (96.3)	53 (94.6)
ベバシズマブ投与歴、n (%)			
あり	18 (62.1)	15 (55.6)	33 (58.9)
なし	11 (37.9)	12 (44.4)	23 (41.1)

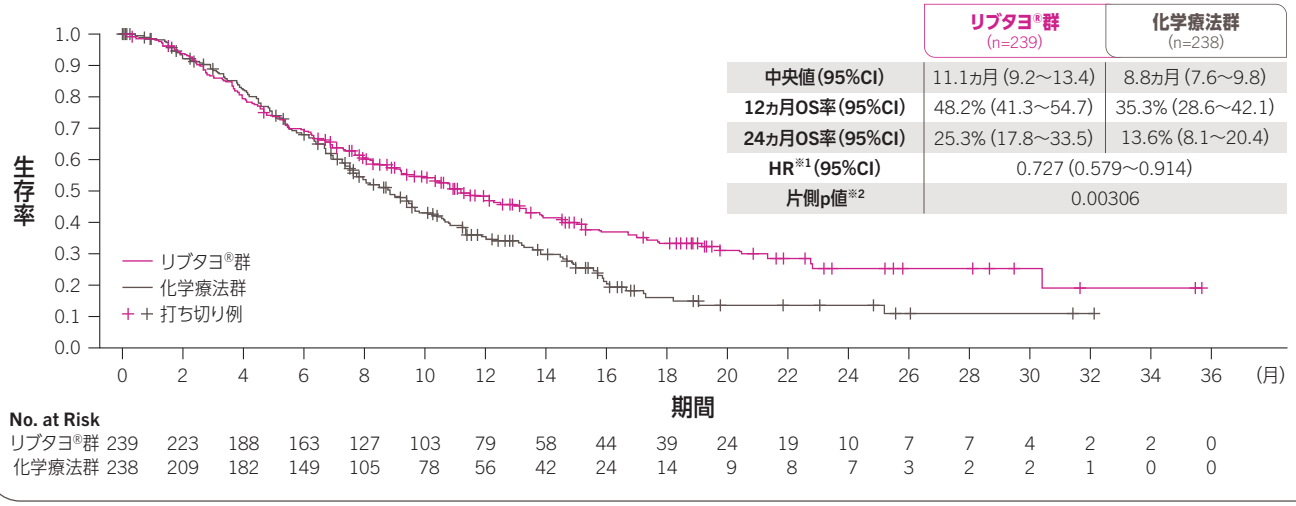
データカットオフ：2021年1月4日

有効性

■SCC集団の全生存期間（OS）（FAS）（主要評価項目、検証的解析結果）

SCC集団におけるOS中央値は、リブタヨ®群11.1ヵ月（95%CI：9.2～13.4）、化学療法群8.8ヵ月（95%CI：7.6～9.8）であり、リブタヨ®群で有意に延長した［HR：0.727（95%CI：0.579～0.914）、片側p＝0.00306、層別log-rank検定］。推定12ヵ月生存率は、リブタヨ®群48.2%（95%CI：41.3～54.7）、化学療法群35.3%（95%CI：28.6～42.1）であった。

OSの推移（Kaplan-Meier曲線）



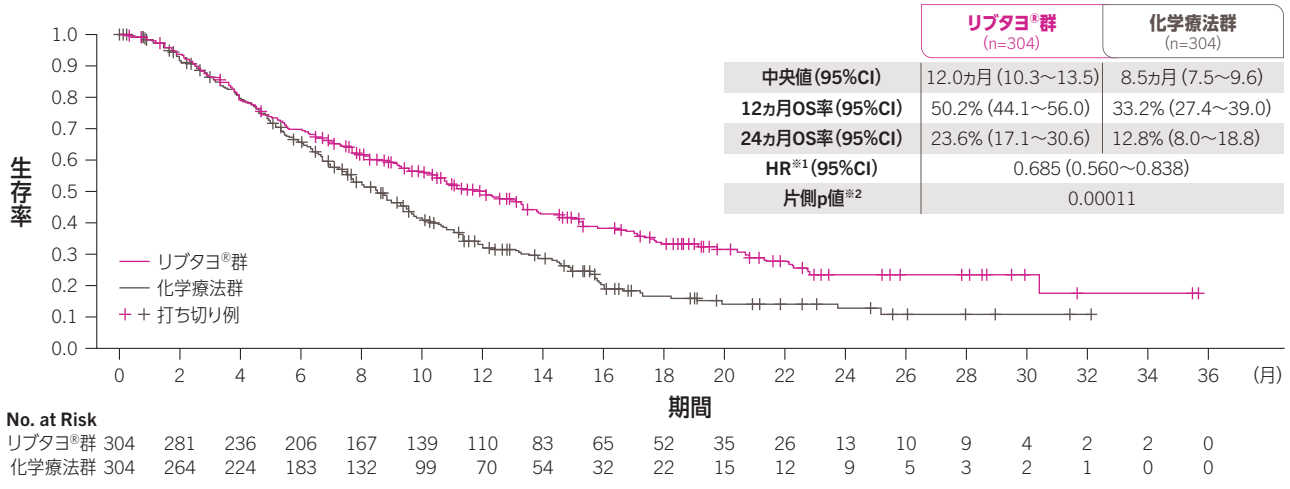
	リブタヨ®群 (n=239)	化学療法群 (n=238)
中央値（95%CI）	11.1ヵ月（9.2～13.4）	8.8ヵ月（7.6～9.8）
12ヵ月OS率（95%CI）	48.2%（41.3～54.7）	35.3%（28.6～42.1）
24ヵ月OS率（95%CI）	25.3%（17.8～33.5）	13.6%（8.1～20.4）
HR※1（95%CI）	0.727（0.579～0.914）	
片側p値※2	0.00306	

データカットオフ：2021年1月4日
※1 地域（北米、アジア太平洋、その他）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
※2 地域（北米、アジア太平洋、その他）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）α＝0.01508（中間解析）

■全体集団のOS（FAS）（主要評価項目、検証的解析結果）

全体集団におけるOS中央値は、リブタヨ®群12.0ヵ月（95%CI：10.3～13.5）、化学療法群8.5ヵ月（95%CI：7.5～9.6）であり、リブタヨ®群で有意に延長した［HR：0.685（95%CI：0.560～0.838）、片側p＝0.00011、層別log-rank検定］。推定12ヵ月生存率は、リブタヨ®群50.2%（95%CI：44.1～56.0）、化学療法群33.2%（95%CI：27.4～39.0）であった。

OSの推移（Kaplan-Meier曲線）



	リブタヨ®群 (n=304)	化学療法群 (n=304)
中央値（95%CI）	12.0ヵ月（10.3～13.5）	8.5ヵ月（7.5～9.6）
12ヵ月OS率（95%CI）	50.2%（44.1～56.0）	33.2%（27.4～39.0）
24ヵ月OS率（95%CI）	23.6%（17.1～30.6）	12.8%（8.0～18.8）
HR※1（95%CI）	0.685（0.560～0.838）	
片側p値※2	0.00011	

データカットオフ：2021年1月4日
※1 地域（北米、アジア太平洋、その他）と組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
※2 地域（北米、アジア太平洋、その他）と組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準（片側）α＝0.01508（中間解析）

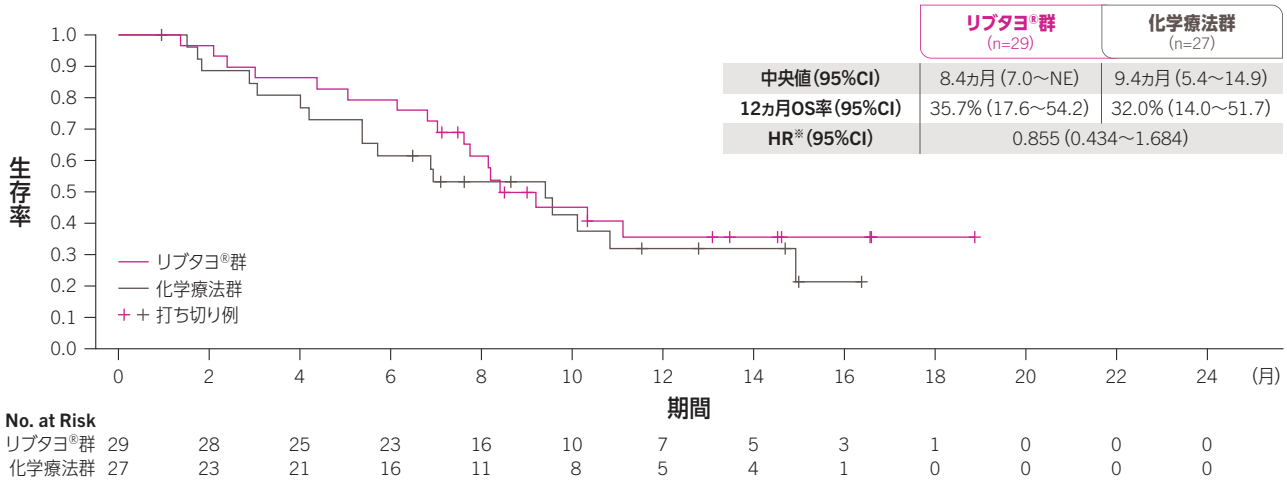
■SCC集団及び全体集団のOS（主要評価項目、検証的解析結果）

SCC集団及び全体集団のいずれにおいても化学療法群に対するリブタヨ®群の優越性が検証された。

■日本人集団のOS（FAS）（サブグループ解析）

日本人集団におけるOS中央値は、リブタヨ®群8.4ヵ月（95%CI：7.0～NE）、化学療法群9.4ヵ月（95%CI：5.4～14.9）であった［HR：0.855（95%CI：0.434～1.684）］。なお、日本人集団における観察期間中央値は13.60ヵ月（範囲：6.0～25.3）と、全体集団の18.18ヵ月（範囲：6.0～38.2）と比べて短く、データカットオフ時点で治療を継続中であった患者の割合は、化学療法群7.4%に対してリブタヨ®群20.7%であった。

OSの推移（Kaplan-Meier曲線）



	リブタヨ®群 (n=29)	化学療法群 (n=27)
中央値（95%CI）	8.4ヵ月（7.0～NE）	9.4ヵ月（5.4～14.9）
12ヵ月OS率（95%CI）	35.7%（17.6～54.2）	32.0%（14.0～51.7）
HR※（95%CI）	0.855（0.434～1.684）	

データカットオフ：2021年1月4日
NE：推定不能
※組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

■PD-L1発現状況別、全体集団のOS（FAS）（探索的評価項目、サブグループ解析）

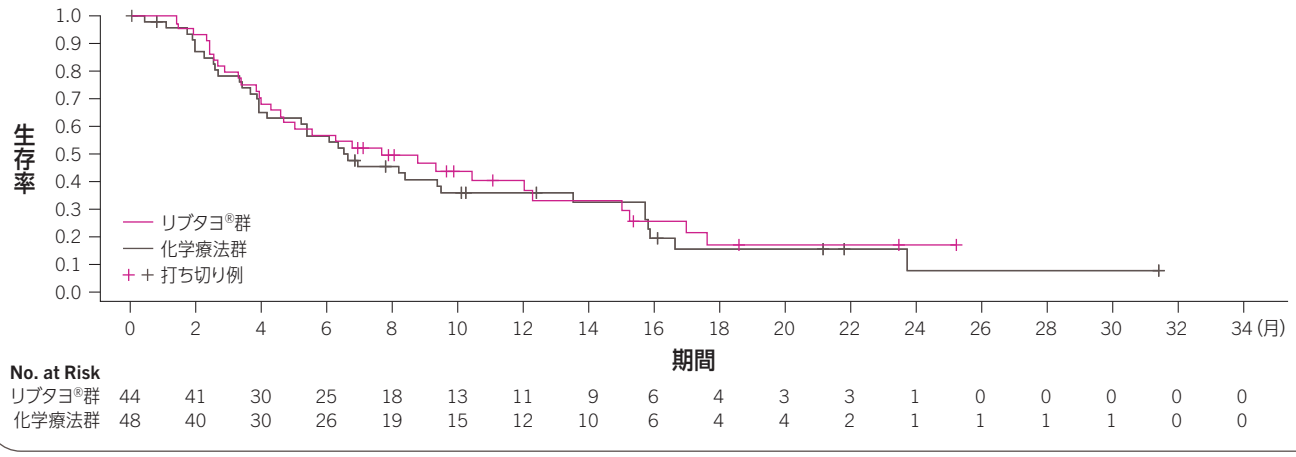
全体集団におけるPD-L1発現状況別のOS中央値は、PD-L1 TC＜1%の患者ではリブタヨ®群7.7ヵ月、化学療法群6.7ヵ月［HR：0.976（95%CI：0.588～1.617）］、PD-L1 TC≧1%の患者ではリブタヨ®群13.9ヵ月、化学療法群9.3ヵ月［HR：0.698（95%CI：0.463～1.053）］であった。

PD-L1発現状況別OS

		OS		
PD-L1発現	治療群	中央値（95%CI）	HR[a]（95%CI）	交互作用のp値[b]
TC＜1%	リブタヨ®群 (n=44)	7.7ヵ月（4.3～12.3）	0.976（0.588～1.617）	0.1884
	化学療法群 (n=48)	6.7ヵ月（3.9～9.5）		
TC≧1%	リブタヨ®群 (n=82)	13.9ヵ月（9.6～NE）	0.698（0.463～1.053）	
	化学療法群 (n=80)	9.3ヵ月（7.0～11.4）		

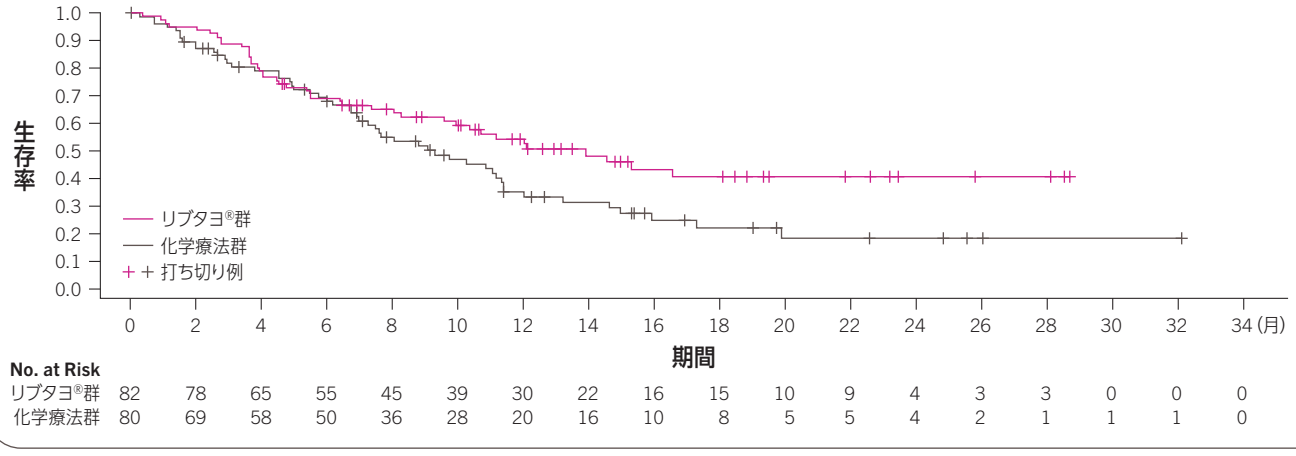
データカットオフ：2021年1月4日
a 地域（北米、アジア太平洋、その他）及び組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
b ①治療群、②PD-L1発現状況及び③治療群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とし、地域（北米、アジア太平洋、その他）及び組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

OSの推移（Kaplan-Meier曲線）（PD-L1 TC＜1%）



データカットオフ：2021年1月4日

OSの推移（Kaplan-Meier曲線）（PD-L1 TC≧1%）

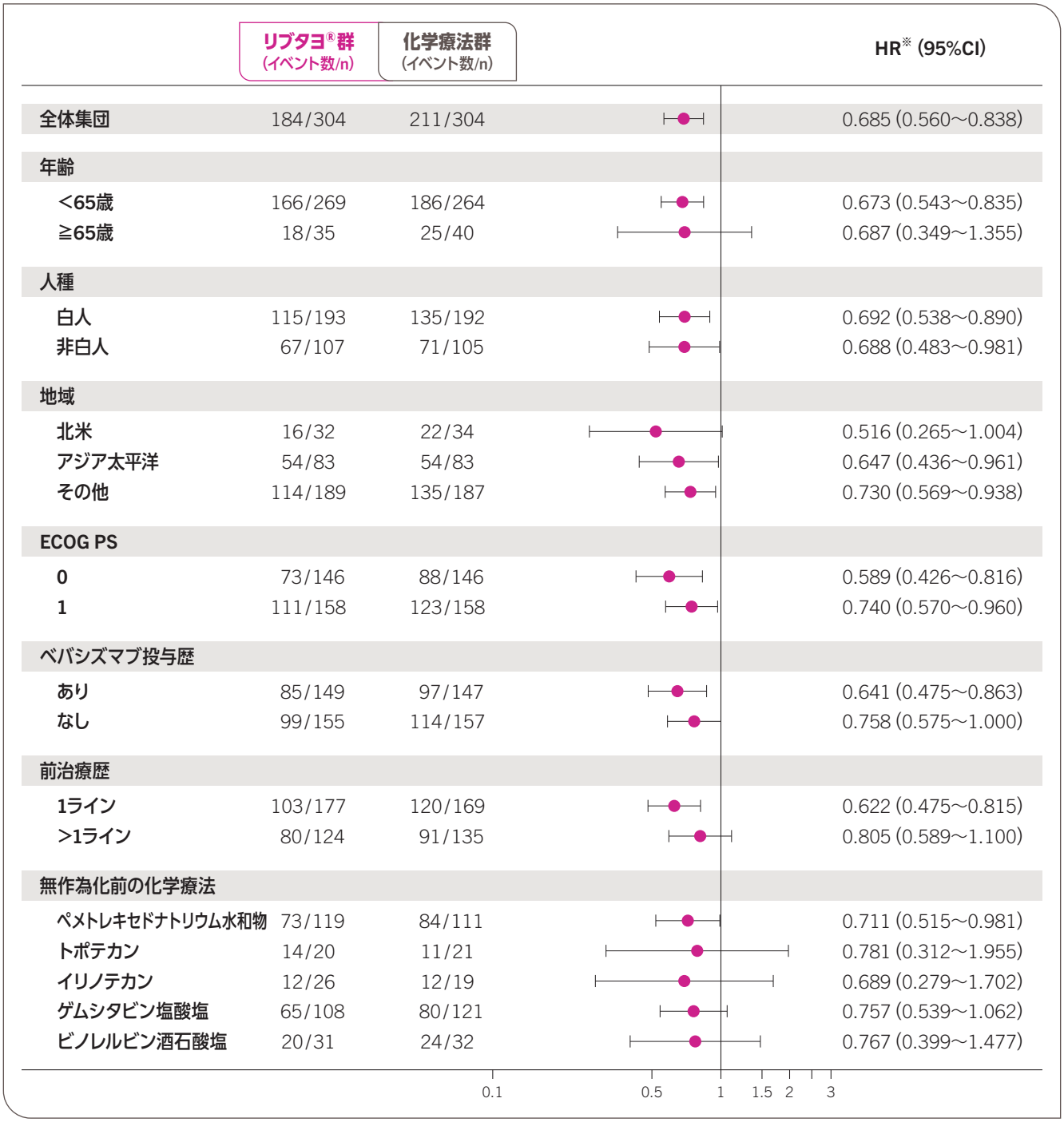


データカットオフ：2021年1月4日

■OS（FAS）（サブグループ解析）

事前に規定されたOSのサブグループ解析の結果は以下のとおりである。

サブグループごとのOSのHR及び95%CI



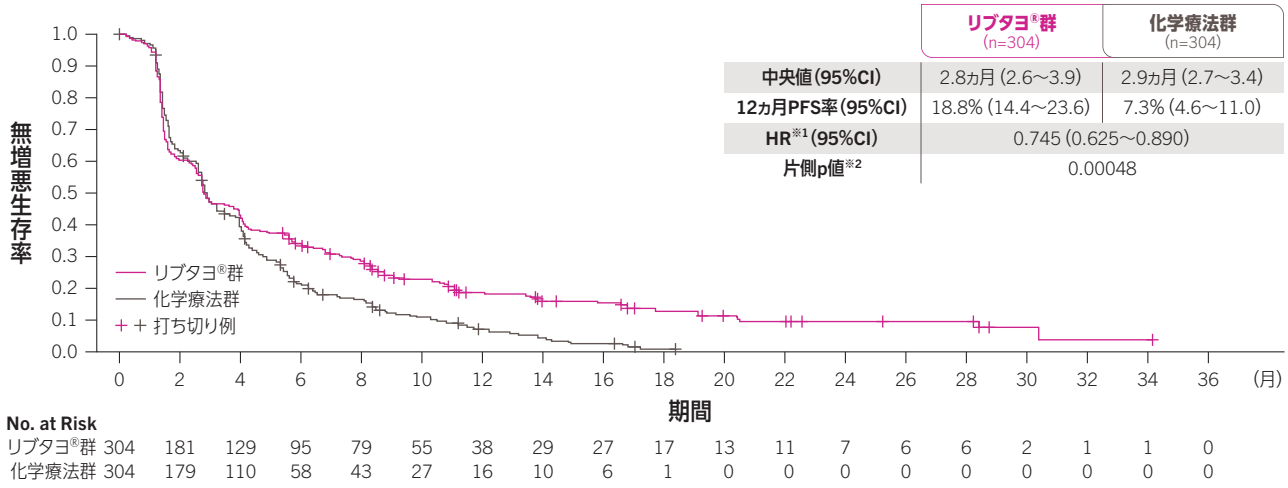
データカットオフ：2021年1月4日

※地域別のサブグループ解析は組織型（SCC、AC）を、その他のサブグループ解析は地域（北米、アジア太平洋、その他）及び組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別Cox回帰モデル

■全体集団の無増悪生存期間（PFS）（FAS）（副次評価項目）

全体集団のPFS中央値は、リブタヨ®群2.8ヵ月（95%CI：2.6～3.9）、化学療法群2.9ヵ月（95%CI：2.7～3.4）であり、リブタヨ®群で統計学的に有意に延長した［HR：0.745（95%CI：0.625～0.890）、片側p＝0.00048、層別log-rank検定］。推定12ヵ月無増悪生存率は、リブタヨ®群18.8%（95%CI：14.4～23.6）、化学療法群7.3%（95%CI：4.6～11.0）であった。

PFSの推移（Kaplan-Meier曲線）



	リブタヨ®群 (n=304)	化学療法群 (n=304)
中央値（95%CI）	2.8ヵ月（2.6～3.9）	2.9ヵ月（2.7～3.4）
12ヵ月PFS率（95%CI）	18.8%（14.4～23.6）	7.3%（4.6～11.0）
HR※1（95%CI）	0.745（0.625～0.890）	
片側p値※2	0.00048	

No. at Risk

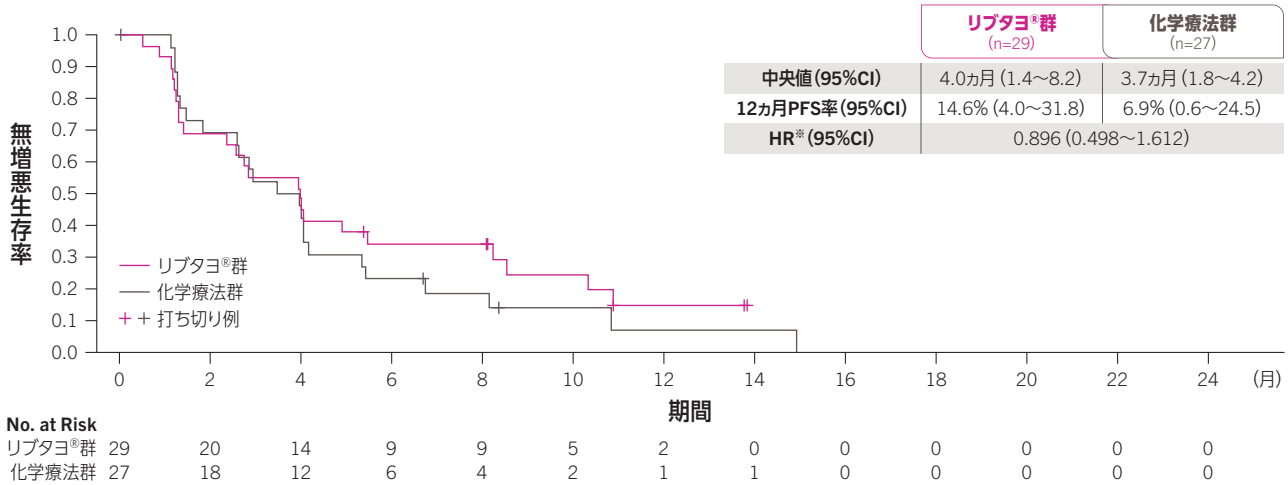
リブタヨ®群	304	181	129	95	79	55	38	29	27	17	13	11	7	6	6	2	1	1	0
化学療法群	304	179	110	58	43	27	16	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

データカットオフ：2021年1月4日
治験責任医師評価によるRECIST ver. 1.1に基づくPFS
※1 地域（北米、アジア太平洋、その他）と組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル
※2 地域（北米、アジア太平洋、その他）と組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別log-rank検定

■日本人集団のPFS（FAS）（サブグループ解析）

日本人集団におけるPFS中央値は、リブタヨ®群4.0ヵ月（95%CI：1.4～8.2）、化学療法群3.7ヵ月（95%CI：1.8～4.2）であった［HR：0.896（95%CI：0.498～1.612）］。推定12ヵ月無増悪生存率は、リブタヨ®群14.6%（95%CI：4.0～31.8）、化学療法群6.9%（95%CI：0.6～24.5）であった。

PFSの推移（Kaplan-Meier曲線）



	リブタヨ®群 (n=29)	化学療法群 (n=27)
中央値（95%CI）	4.0ヵ月（1.4～8.2）	3.7ヵ月（1.8～4.2）
12ヵ月PFS率（95%CI）	14.6%（4.0～31.8）	6.9%（0.6～24.5）
HR※（95%CI）	0.896（0.498～1.612）	

No. at Risk

リブタヨ®群	29	20	14	9	9	5	2	0	0	0	0	0	0
化学療法群	27	18	12	6	4	2	1	1	0	0	0	0	0

データカットオフ：2021年1月4日
治験責任医師評価によるRECIST ver. 1.1に基づくPFS
※組織型（SCC、AC）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

■全体集団及びSCC集団の奏効率（FAS）（副次評価項目）

全体集団において、治験責任医師の評価によるORRは、リブタヨ®群16.4%（95%CI：12.5～21.1）、化学療法群6.3%（95%CI：3.8～9.6）であり、リブタヨ®群で有意に高値であった（オッズ比2.984、95%CI：1.707～5.215、片側p＝0.00004、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。リブタヨ®群では、奏効が得られた50例のうち、CRが10例（3.3%）、PRが40例（13.2%）、化学療法群では、奏効が得られた19例のうち、CRが3例（1.0%）、PRが16例（5.3%）であった。

奏効率

	全体集団		SCC集団	
	リブタヨ®群 (n=304)	化学療法群 (n=304)	リブタヨ®群 (n=239)	化学療法群 (n=238)
CR[a]、n (%)	10 (3.3)	3 (1.0)	7 (2.9)	2 (0.8)
PR[a]、n (%)	40 (13.2)	16 (5.3)	35 (14.6)	14 (5.9)
SD[b]、n (%)	125 (41.1)	148 (48.7)	93 (38.9)	116 (48.7)
PD、n (%)	105 (34.5)	88 (28.9)	86 (36.0)	71 (29.8)
NE、n (%)	24 (7.9)	49 (16.1)	18 (7.5)	35 (14.7)
ORR (95%CI)[c]、%	16.4 (12.5～21.1)	6.3 (3.8～9.6)	17.6 (13.0～23.0)	6.7 (3.9～10.7)
片側p値[d]	0.00004		0.00014	
オッズ比 (95%CI)[d]	2.984 (1.707～5.215)		3.002 (1.629～5.530)	

データカットオフ：2021年1月4日
RECIST ver. 1.1に基づく
a 4週間以内に行った再評価で確定されたCR/PR
b SDは初回投与から4週間以上持続した場合とした
c Clopper-Pearson正確信頼区間
d 全体集団は地域（北米、アジア太平洋、その他）と組織型（SCC、AC）、SCC集団は地域（北米、アジア太平洋、その他）で層別したCochran-Mantel-Haenszel検定
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行

■全体集団の奏効期間（Duration of response：DOR）（FAS）（副次評価項目）

全体集団におけるDORの中央値は、リブタヨ®群16.4ヵ月、化学療法群6.9ヵ月であった。

DOR

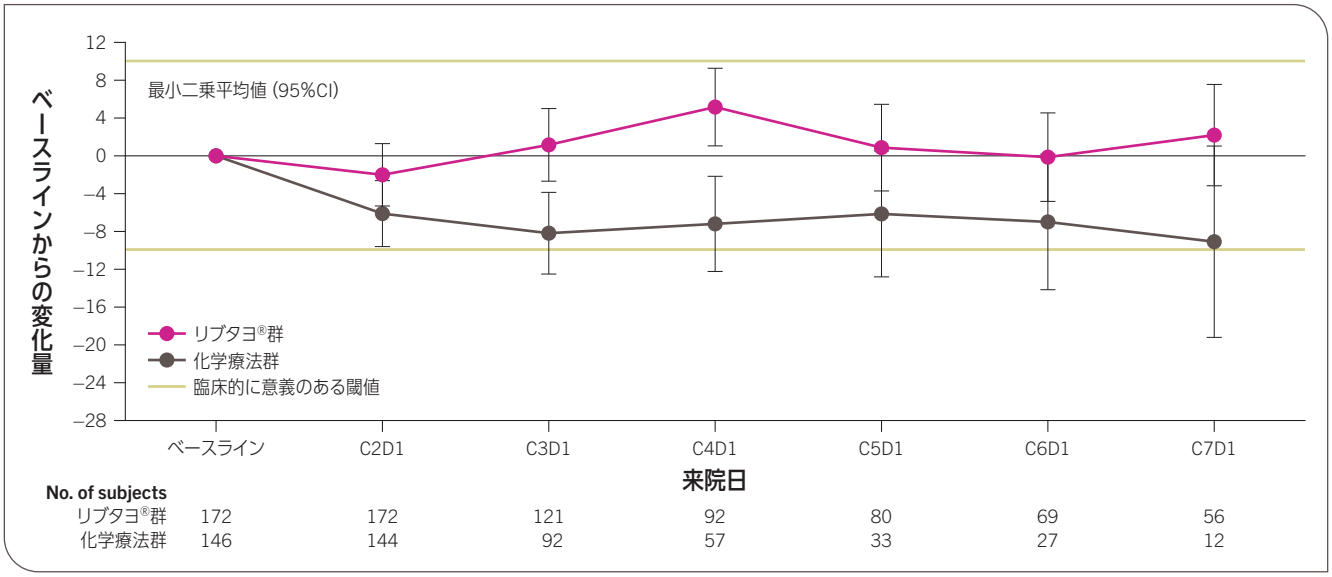
	リブタヨ®群 (n=50)	化学療法群 (n=19)
Kaplan-Meier法で推定したDOR[a]		
イベント数、n (%)	20 (40.0)	16 (84.2)
打ち切り、n (%)[b]	30 (60.0)	3 (15.8)
中央値 (95%CI)[a]	16.4ヵ月 (12.4～NE)	6.9ヵ月 (5.1～7.7)

データカットオフ：2021年1月4日
a 確定CR又はPRに基づく推定
b 最終観察時に死亡していなかった患者で、追跡不能な患者又は同意撤回した患者を、最後に連絡が可能であった日付で打ち切りとした。

【参考情報】■SCC集団のEORTC QLQ-C30 GHS/QoL（FAS）（副次評価項目）

SCC集団における全サイクルを通じてのGHS/QoLスコアのベースラインからの変化量の調整平均は、リブタヨ®群1.18（95%CI：−1.981～4.340）、化学療法群−7.31（95%CI：−11.499～−3.122）であった。

全サイクルを通じてのGHS/QoLスコアのベースラインからの平均変化量



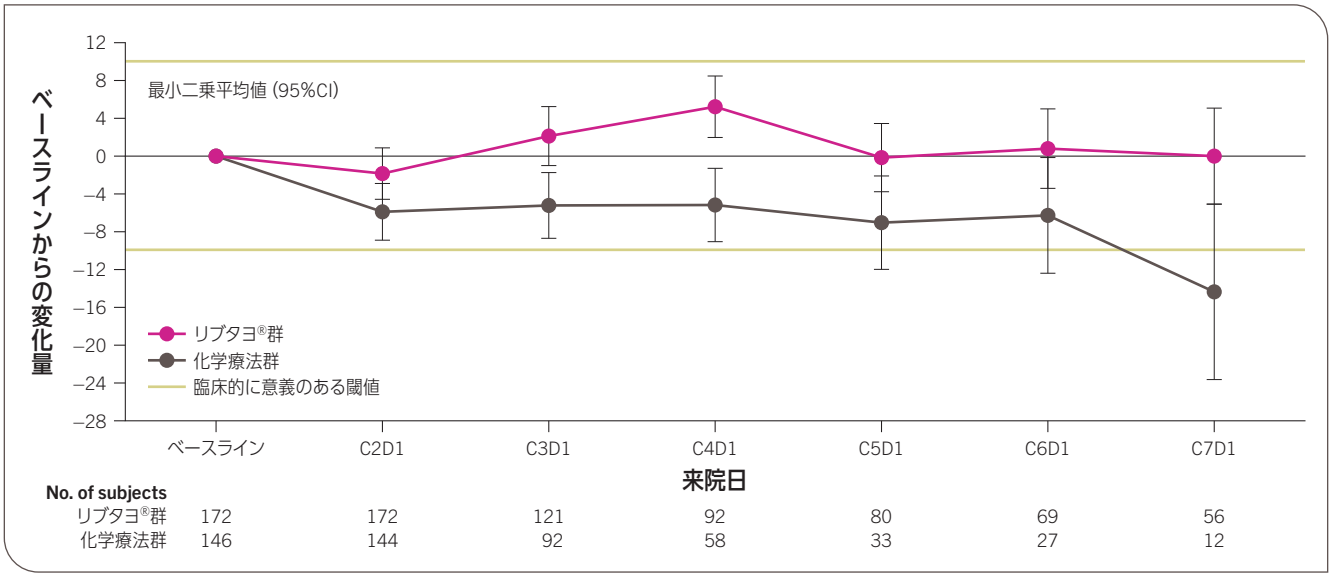
No. of subjects							
リブタヨ®群	172	172	121	92	80	69	56
化学療法群	146	144	92	57	33	27	12

データカットオフ：2021年1月4日
固定効果として以下の共変量を含むMMRM：治療群、時点、ベースラインのPROスコア、地域、組織型（全体集団の場合のみ）、ベースラインのPROスコアと時点の交互作用、治療群と時点の交互作用。各治療群で少なくとも10例の被験者が存在するサイクルにおいて解析した。
C：サイクル、D：Day

【参考情報】■SCC集団のEORTC QLQ-C30 身体機能スコア（FAS）（副次評価項目）

SCC集団における全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均は、リブタヨ®群1.01（95%CI：−1.859～3.882）、化学療法群−7.34（95%CI：−11.052～−3.625）であった。

全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの平均変化量



No. of subjects							
リブタヨ®群	172	172	121	92	80	69	56
化学療法群	146	144	92	58	33	27	12

データカットオフ：2021年1月4日
固定効果として以下の共変量を含むMMRM：治療群、時点、ベースラインのPROスコア、地域、組織型（全体集団の場合のみ）、ベースラインのPROスコアと時点の交互作用、治療群と時点の交互作用。各治療群で少なくとも10例の被験者が存在するサイクルにおいて解析した。

安全性

■全体集団における副作用及び有害事象（SAS）（副次評価項目）

- 副作用は、リブタヨ®群では300例中170例（56.7%）に、化学療法群では290例中236例（81.4%）に認められた。
- 化学療法群と比較してリブタヨ®群で発現割合が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、関節痛［リブタヨ®群：31例（10.3%）、化学療法群：8例（2.8%）、以下同順］及び甲状腺機能低下症［18例（6.0%）、0例］であった。発現割合が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は尿路感染［15例（5.0%）、8例（2.8%）］であった。
- 治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、リブタヨ®群では300例中76例、化学療法群では290例中70例に認められた。疾患進行による死亡（リブタヨ®群67例、化学療法群66例）を除く患者の死因は、リブタヨ®群で不明2例、脳血管発作、肺塞栓症、呼吸不全、虚血性脳卒中、肺炎、死亡及び突然死各1例、化学療法群で不明2例、活動状態低下及び多臓器機能不全症候群/好中球減少性敗血症各1例であった。このうち、化学療法群の活動状態低下及び多臓器機能不全症候群/好中球減少性敗血症各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。
- 重篤な有害事象はリブタヨ®群で300例中89例（29.7%）、化学療法群で290例中78例（26.9%）に認められた。各群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、リブタヨ®群で尿路感染12例、急性腎障害5例、肺炎、発熱、自己免疫性肝炎各4例、腎盂腎炎、血尿、水腎症、免疫性肝炎、肺臓炎、発熱性好中球減少症、血中クレアチニン増加各3例、化学療法群で貧血14例、尿路感染10例、発熱及び発熱性好中球減少症各5例、肺炎、腎盂腎炎、嘔吐、急性腎障害及び血小板減少症各3例であった。このうち、リブタヨ®群の自己免疫性肝炎4例、免疫性肝炎及び肺臓炎各3例、発熱性好中球減少症及び急性腎障害各2例、発熱1例、化学療法群の貧血12例、発熱性好中球減少症5例、血小板減少症3例、発熱、嘔吐及び急性腎障害各2例、腎盂腎炎1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、リブタヨ®群で300例中26例（8.7%）、化学療法群で290例中15例（5.2%）に認められた。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、リブタヨ®群で肺臓炎5例、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各3例、甲状腺機能低下症2例、化学療法群で注入に伴う反応2例であった。このうち、リブタヨ®群の肺臓炎4例、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各3例、甲状腺機能低下症2例、化学療法群の注入に伴う反応2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

有害事象（いずれかの治療群において全Gradeで発現割合10％以上）

器官別大分類	リブタヨ®群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
基本語（Preferred Term：PT）	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	265(88.3)	135(45.0)	265(91.4)	155(53.4)
胃腸障害				
悪心	55(18.3)	1(0.3)	97(33.4)	6(2.1)
嘔吐	48(16.0)	2(0.7)	68(23.4)	7(2.4)
便秘	45(15.0)	0	59(20.3)	1(0.3)
下痢	32(10.7)	3(1.0)	39(13.4)	4(1.4)
腹痛	29(9.7)	3(1.0)	33(11.4)	3(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	50(16.7)	4(1.3)	45(15.5)	4(1.4)
発熱	35(11.7)	1(0.3)	61(21.0)	0
無力症	33(11.0)	7(2.3)	44(15.2)	3(1.0)
感染および寄生虫症				
尿路感染	35(11.7)	15(5.0)	25(8.6)	8(2.8)
代謝および栄養障害				
食欲減退	45(15.0)	1(0.3)	46(15.9)	2(0.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	75(25.0)	36(12.0)	129(44.5)	78(26.9)
好中球減少症	6(2.0)	3(1.0)	44(15.2)	26(9.0)
骨格筋系および結合組織障害				
背部痛	33(11.0)	4(1.3)	25(8.6)	2(0.7)
関節痛	31(10.3)	1(0.3)	8(2.8)	0

n（%）
MedDRA ver. 23.1
CTCAE ver. 4.03
データカットオフ：2021年1月4日

■日本人集団及び外国人集団における有害事象（SAS）

- リブタヨ®群における有害事象は、日本人集団では29例中23例（79.3%）、外国人集団では271例中242例（89.3%）に認められた。
- 外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が 10%以上高かった全Gradeの有害事象は、発熱［日本人集団：6例（20.7%）、外国人集団：29例（10.7%）、以下同順］及び不眠症［5例（17.2%）、14例（5.2%）］であった。発現割合が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は貧血［4例（13.8%）、32例（11.8%）］、尿路感染［2例（6.9%）、13例（4.8%）］、菌血症［1例（3.4%）、0例］、腎盂腎炎［1例（3.4%）、1例（0.4%）］、敗血症［1例（3.4%）、1例（0.4%）］、皮膚感染［1例（3.4%）、0例］、アフタ性潰瘍［1例（3.4%）、0例］、十二指腸潰瘍［1例（3.4%）、1例（0.4%）］、イレウス［1例（3.4%）、0例］、アミラーゼ増加［1例（3.4%）、1例（0.4%）］、好中球数減少［1例（3.4%）、0例］、血小板数減少［1例（3.4%）、1例（0.4%）］、食欲減退［1例（3.4%）、0例］、出血性膀胱炎［1例（3.4%）、0例］、白内障［1例（3.4%）、0例］、肝機能異常［1例（3.4%）、0例］、放射線性膀胱炎［1例（3.4%）、0例］、鎖骨下静脈血栓症［1例（3.4%）、0例］であった。
- 日本人集団において、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、リブタヨ®群では29例中7例、化学療法群では27例中8例に認められ、いずれも疾患進行による死亡であった。
- リブタヨ®群における重篤な有害事象は日本人集団で29例中9例（31.0%）、外国人集団で271例中80例（29.5%）に認められた。外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が2%以上高かった重篤な有害事象は、腎盂腎炎［1例（3.4%）、2例（0.7%）］、敗血症［1例（3.4%）、1例（0.4%）］、皮膚感染［1例（3.4%）、0例］、白内障［1例（3.4%）、0例］、十二指腸潰瘍［1例（3.4%）、1例（0.4%）］、肝機能異常［1例（3.4%）、0例］、放射線性膀胱炎［1例（3.4%）、0例］、関節炎［1例（3.4%）、0例］、医療機器閉塞［1例（3.4%）、0例］、出血性膀胱炎［1例（3.4%）、0例］、鎖骨下静脈血栓症［1例（3.4%）、0例］であった。
- リブタヨ®群における治験薬の投与中止に至った有害事象は、日本人集団で29例中1例（3.4%）、外国人集団で271例中25例（9.2%）に認められた。外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、貧血［1例（3.4%）、0例］、播種性血管内凝固［1例（3.4%）、0例］、甲状腺機能低下症［1例（3.4%）、1例（0.4%）］、肝機能異常［1例（3.4%）、0例］、アミラーゼ増加［1例（3.4%）、0例］、血小板数減少［1例（3.4%）、0例］、食欲減退［1例（3.4%）、0例］であった。

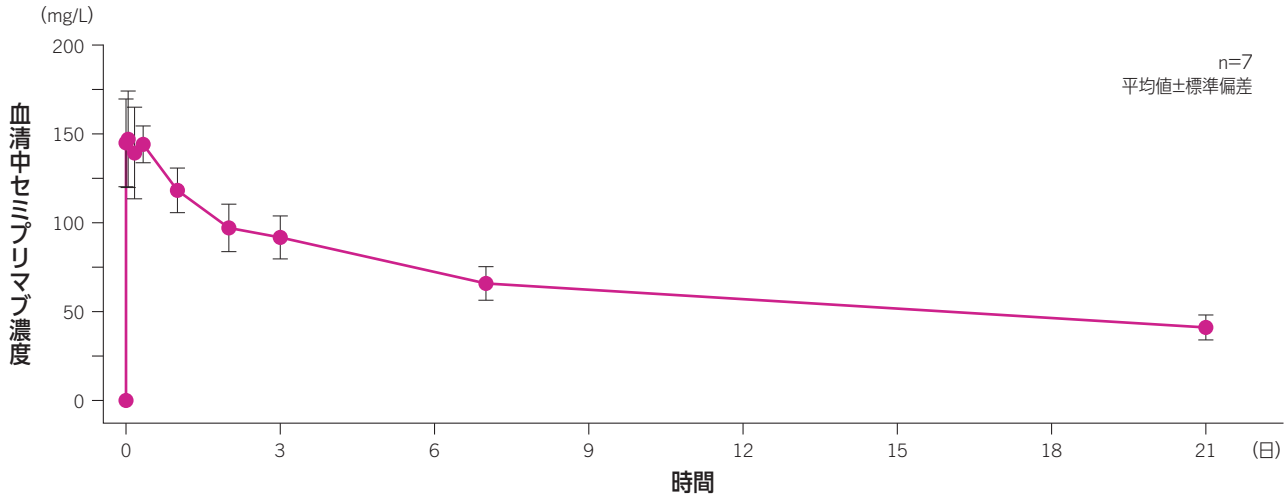
薬物動態

1. 血中濃度

(1) 単回投与 (日本人データ)[5)]

国内第Ⅰ相試験 (R2810-ONC-1622) において、日本人の進行性固形癌患者7例にリブタヨ®350mgをQ3Wで静脈内投与したときの血清中セミプリマブ濃度及び薬物動態 (PK) パラメータを評価したところ、リブタヨ®の初回投与後、セミプリマブのC_{trough}及びC_{max}の平均値 (標準偏差) は、それぞれ41.0 (6.91) mg/L及び157 (21.9) mg/Lであった。C_{max}の平均値は静脈内投与終了時の濃度と同程度であり、最高血清中濃度到達時間 (T_{max}) の中央値は、1.5時間であった。日本人患者における初回投与時の$t_{1/2}$の平均値 (標準偏差) は17.6 (3.32) 日であった。

リブタヨ®350mgをQ3Wで静脈内投与したときの初回投与後の血清中濃度推移



リブタヨ®350mgをQ3Wで静脈内投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ

C_{trough} (mg/L)		C_{max} (mg/L)		AUC_{3w} (mg・day/L)		$t_{1/2}$ (日)	
n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
6	41.0±6.91	7	157±21.9	6	1,345±99.7	6	17.6±3.32

C_{trough}：トラフ血清中濃度、C_{max}：最高血清中濃度、AUC：血清中濃度−時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期

(2) 反復投与 (外国人データを含む)[1, 6)]

国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) において、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者295例 (日本人患者28例を含む) に、本剤350mgをQ3Wで静脈内投与したときの血清中濃度は下表のとおりであった (1サイクル：6週間)。

リブタヨ®350mgをQ3Wで静脈内投与したときの血清中濃度

初回投与後 (Cycle 1、1日目)		定常状態 (Cycle 4、1日目)			
n	C_{max}(mg/L)	n	C_{trough}(mg/L)	n	C_{max}(mg/L)
284	134±58.7	113	65.6±30.0	112	186±60.8

平均値±標準偏差

4. 効能又は効果 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
6. 用法及び用量 通常、成人には、セミプリマブ (遺伝子組換え) として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

2. 分布[7)]

分布試験は実施しなかった。

3. 代謝[7)]

ICHガイドラインS6（R1）「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」[8)]によると、バイオテクノロジー応用医薬品（モノクローナル抗体）で予想される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。したがって、セミプリマブの代謝経路はおおむね把握されており、従来の代謝試験は実施していない。

4. 排泄[7)]

セミプリマブはタンパク質であるため、アミノ酸へと異化され、内因性アミノ酸プールに入った後、内因性タンパク質に組み込まれると予想されることから、排泄試験は実施しなかった。多くの免疫グロブリンはヒト乳汁中に排泄されるが、サル乳汁からのIgG4の経口吸収はごくわずかであると予想されることから[9-12)]、セミプリマブの乳汁排泄試験は実施しなかった。

5. 特殊集団

該当データなし。

6. 薬物相互作用[7)]

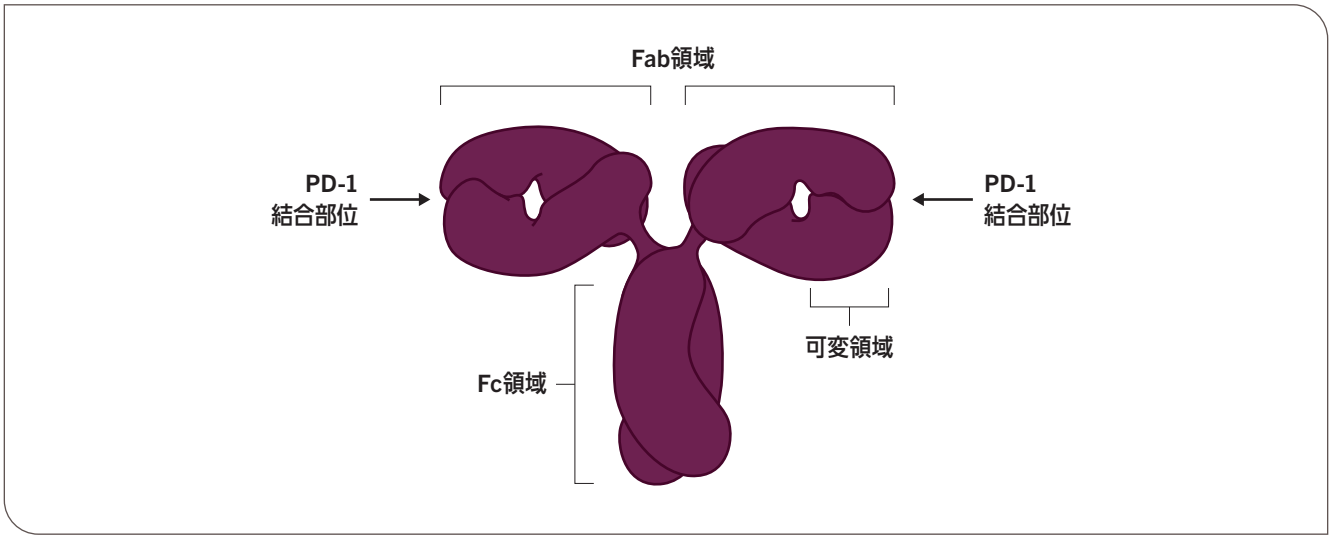
薬物動態学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

薬効薬理

1. 作用機序[13)]

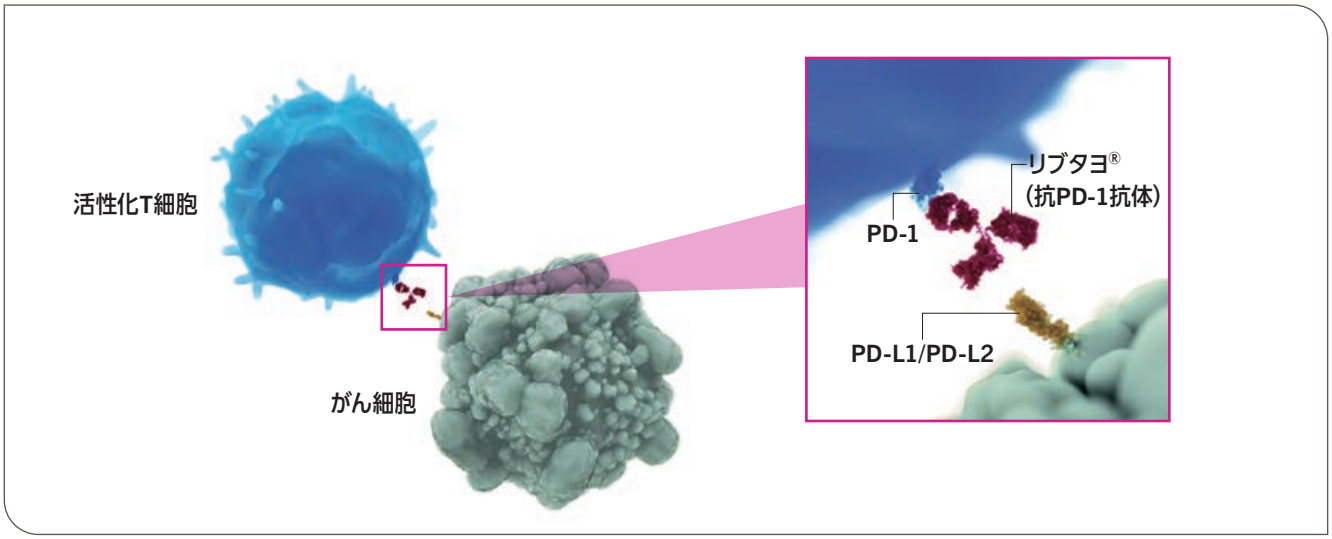
PD-1は免疫調節に重要な役割を果たす抑制性チェックポイント受容体で、リガンドであるPD-L1とPD-L2がT細胞上のPD-1に結合すると、T細胞の増殖とサイトカイン産生が阻害される。この経路は、腫瘍に対する能動的T細胞免疫監視の阻害要因となりうる。リブタヨ®は遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、PD-1に結合し、PD-L1及びPD-L2との相互作用を阻害し、抗腫瘍免疫応答を含む免疫応答のPD-1媒介性阻害を打ち消す。

リブタヨ®の構造



イメージ図

リブタヨ®の作用機序



イメージ図

4. 効能又は効果　**がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌**
6. 用法及び用量　通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

2. 臨床薬理試験（海外データ）[14, 15)]

海外第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1423）（以下、1423試験）において、リブタヨ®のPKは、以下のとおりであった。

			C_{trough} (mg/L)	C_{max} (mg/L)	AUC_{2w} (mg・day/L)	$t_{1/2}$* (日)
3mg/kg Q2W投与	評価時	n	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）	平均値（標準偏差）
R/M CC患者（EXP23、MONO）	初回投与後	10	20.7 (9.34)	75.1 (21.5)	516 (155)	9.47 (1.82)
	定常状態	10	61.3 (10.6)	135 (19.4)	NR	NR
R/M CC患者（EXP24、RADIO）	初回投与後	10	16.7 (7.88)	69.7 (12.8)	446 (187)	8.24 (2.54)
	定常状態	10	44.3 (10.4)	105 (21.5)	NR	NR
全R/M CC患者（EXP23+EXP24）	初回投与後	20	18.8 (8.69)	72.4 (17.5)	481 (171)	8.85 (2.15)
	定常状態	20	52.8 (13.2)	120 (24.8)	NR	NR
全患者 MONO+COMBO	初回投与後	333	21.0 (12.6)	70.0 (30.3)	443 (168)	11.2 (5.19)
	定常状態	333	60.5 (25.3)	129 (40.1)	NR	NR

＊推定$t_{1/2}$は、投与間隔を超えて測定されると過小評価される
Q2W：2週間間隔、R/M CC：再発又は転移性の子宮頸癌、MONO：単剤療法、RADIO：放射線療法との併用、COMBO：放射線療法及び/又は化学療法との併用、NR：報告なし
全患者：1423試験の固形癌患者［3mg/kg、Q2W（MONO及びCOMBO）］
1423試験の拡大コホート（EXP）における子宮頸癌患者：EXP23（MONO）及びEXP24（RADIO）

免疫原性

1423試験の抗セミプリマブ抗体（ADA）解析対象集団に含まれた337例において、治験薬投与下でADAは9例（2.7%、1mg/kg Q2W：1例、3mg/kg Q2W：7例、10mg/kg Q2W：1例）に発現した。9例中2例（1mg/kg Q2W：1例、3mg/kg Q2W：1例）に持続性ADA反応、2例（いずれも3mg/kg Q2W）に一過性ADA反応、5例（3mg/kg Q2W：4例、10mg/kg Q2W：1例）に不確定なADA反応が認められた。ADA抗体価は全体的に低く、中等度抗体価を示した患者は1例であった。また、中和抗体が陽性の患者はいなかった。治験薬投与下で発現したADAが認められた少数の患者では、ADAの状態とセミプリマブの曝露量に関係は認められなかった。
1423試験のADA解析対象集団に含まれる再発性又は転移性子宮頸癌患者において、用量漸増コホートで10mg/kg Q2W投与を受けた患者3例のうち1例がADA陽性を示した。

海外第Ⅰ相試験〈R2810-ONC-1423〉[14)]

14）社内資料：海外第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1423）［承認時評価資料］

試験概要

【目　　的】進行性悪性腫瘍患者を対象として、リブタヨ®単剤療法又は併用療法の安全性、忍容性、用量制限毒性（DLT）、PKを明らかにし、免疫原性を評価する。

【デザイン】多施設共同、非盲検、用量漸増試験

【対　　象】成人の進行性固形癌患者（398例：リブタヨ®単剤療法130例及び併用療法268例）
拡大コホート23及び24：再発性又は転移性子宮頸癌患者20例

【方　　法】リブタヨ®1、3、10mg/kg、200mgをQ2W、又は3mg/kgをQ3Wで静脈内投与した。併用療法では放射線療法（9Gy×3又は6Gy×5）、化学療法、放射線治療＋化学療法のいずれかと併用した。
拡大コホート23：リブタヨ®3mg/kg Q2W、拡大コホート24：リブタヨ®3mg/kg Q2W＋放射線療法（9Gy×3）

【評価項目】安全性/忍容性、DLT、PK†、免疫原性‡など
† 初回投与後は多数回採血、また、投与期間及び追跡調査期間中は少数時点採血を実施し、血清中セミプリマブのPKをノンコンパートメント解析により評価した。
‡ バリデートされた電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用い、血清検体中のADAを評価した。

3. 非臨床試験[16)]

(1) 結合親和性(*in vitro*)

セミプリマブと複数の動物種由来遺伝子組換えPD-1タンパク質との相互作用における結合動態パラメータをSPR-Biacore™法により25℃及びpH7.4で測定した。セミプリマブは、ヒト及びカニクイザルのmyc-myc-ヘキサヒスチジンタグ単量体PD-1タンパク質に同程度の結合親和性を示し、平衡解離定数(K_D)はそれぞれ5.61及び7.61nmol/Lであった。ヒト及びカニクイザルの二量体PD-1タンパク質に対するセミプリマブの結合親和性は約10倍高く、K_D値はそれぞれ577及び499pmol/Lであった。さらにセミプリマブの親和性を、臨床で使用されている2つの既承認抗PD-1抗体と比較評価したところ、REGN1672(一次配列がニボルマブと同一)及びREGN2626(一次配列がペムブロリズマブと同一)は、ヒト及びカニクイザルのPD-1タンパク質に対してセミプリマブと同程度の結合親和性を示した。

(2) リガンド結合阻害(*in vitro*)

1) ELISA法による検討

ELISA法でヒト二量体PD-1のヒトPD-L1及びPD-L2との結合に対するセミプリマブの阻害能を評価した。セミプリマブは、ヒト二量体PD-1とヒトPD-L1及びPD-L2の結合を阻害し、いずれのアッセイにおいてもhIgG4^{P}アイソタイプ対照抗体(REGN1945)による阻害は認められなかった。

	IC_{50}		IC_{50}
	ヒトPD-L1		ヒトPD-L2
ヒト二量体PD-1 1.5nmol/L	0.60nmol/L	**ヒト二量体PD-1 0.1nmol/L**	0.13nmol/L
カニクイザル二量体PD-1 2.0nmol/L	0.97nmol/L	**カニクイザル二量体PD-1 0.25nmol/L**	0.22nmol/L

より感度が高いELISA法を用いて、セミプリマブを2つの抗PD-1対照抗体とともに阻害能を評価した。セミプリマブは、ヒトPD-L1に対するビオチン標識ヒトPD-1(0.2nmol/L)の結合を阻害し、IC_{50}値は85pmol/Lであった。これは対照抗体REGN1672(IC_{50}=72pmol/L)及びREGN2626(IC_{50}=39pmol/L)の阻害効力の2倍以内であった。

2) ヒトT細胞株を用いた検討

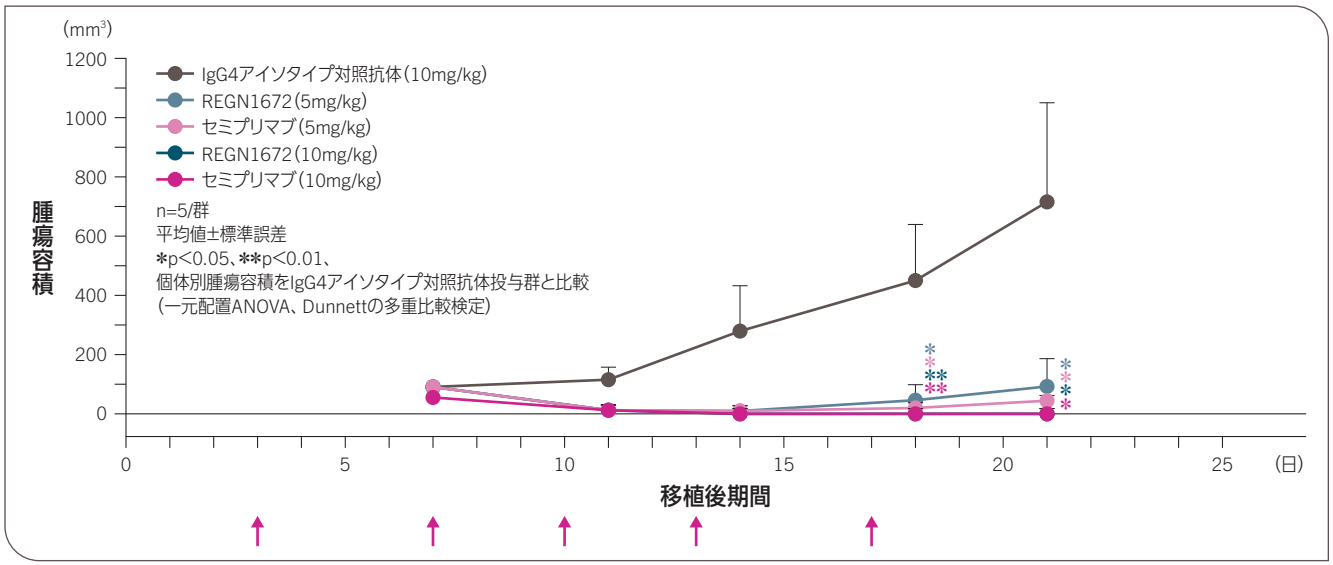
PD-1キメラ受容体及び遺伝子組換えによりレポーター遺伝子AP-1ールシフェラーゼを導入したJurkat T細胞(ヒト白血病T細胞株)(以下、Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc細胞)と遺伝子組換えにより完全長PD-L1を導入したRaji B細胞(以下、Raji/PD-L1細胞)を用いたアッセイにより、T細胞受容体(TCR)シグナル伝達に対するセミプリマブの阻害作用を評価した。本アッセイでは、T細胞活性化抗CD3×CD20二重特異性抗体(REGN2281)により、CD3発現Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc細胞とCD20発現Raji/PD-L1細胞を架橋することで、PD-1/PD-L1相互作用で誘導されたT細胞抑制シグナル伝達によりJurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc細胞におけるAP-1シグナル伝達が抑制される。セミプリマブは、本アッセイにおいてJurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc細胞に結合することが確認され、さらにPD-1/PD-L1相互作用で誘導されたT細胞抑制シグナル伝達を阻害し、Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc細胞におけるAP-1シグナル伝達を濃度依存的に増加させた。

（3）抗腫瘍効果（マウス）

1）PD-1ヒト化マウスにセミプリマブ5及び10mg/kgを投与したときの抗腫瘍効果

セミプリマブ5及び10mg/kgの両用量の抗腫瘍効果をPD-1ヒト化マウスにおけるマウス同系結腸直腸癌（MC38.Ova）同種移植腫瘍を用いて検討した。18日目及び21日目における、PD-1ヒト化マウスの個体別腫瘍容積を対照マウスと比較したところ、セミプリマブ両用量群で有意な腫瘍増殖の阻害作用が認められた。

腫瘍移植後の各投与群における平均腫瘍容積の推移



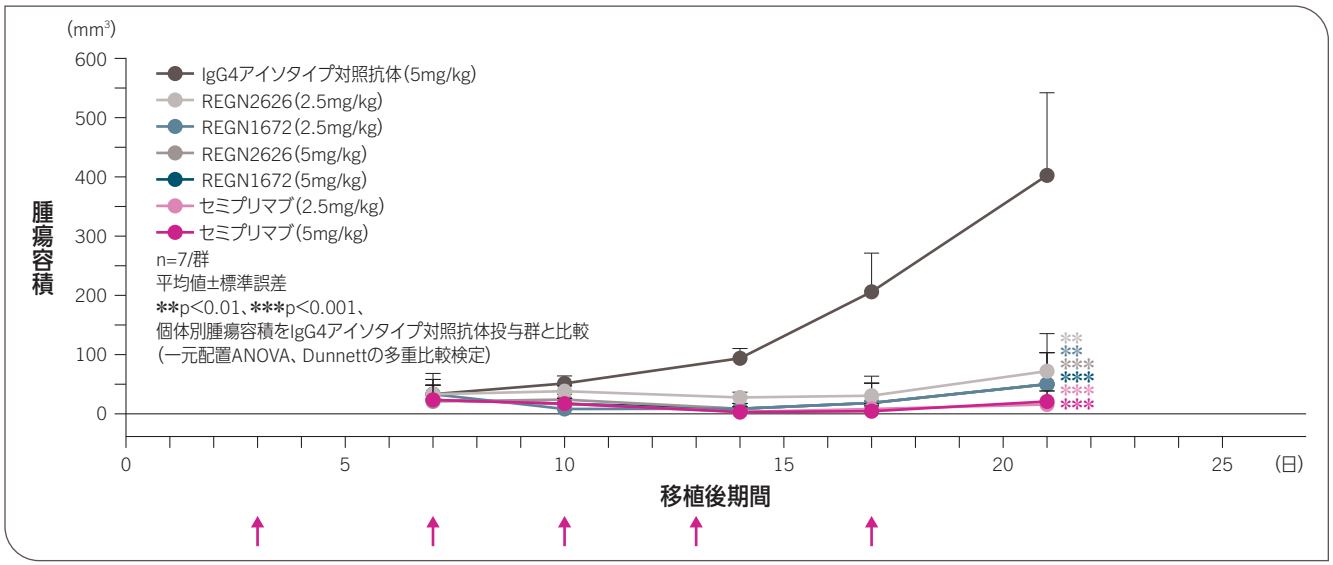
【試験方法】遺伝子組換えによりマウス*Pdcd1*遺伝子座由来ヒト／マウスPD-1キメラ受容体を発現させたPD-1ヒト化マウスにMC38.Ova腫瘍を移植し、セミプリマブ又はREGN1672（一次配列がニボルマブと同一）5及び10mg/kgを3、7、10、13及び17日目に腹腔内投与した。対照マウスにはIgG4アイソタイプ対照抗体10mg/kgを腹腔内投与した。個体別腫瘍容積の有意差検定は18及び21日目の時点において一元配置ANOVA後のDunnettの多重比較検定で検討した。IgG4アイソタイプ対照抗体投与群と比較して、セミプリマブ投与群の腫瘍容積に有意な減少が認められた（18日目：5mg/kg群$p<0.05$、10mg/kg群$p<0.01$、21日目：それぞれ$p<0.05$）。

6. 用法及び用量 通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

2）PD-1ヒト化マウスにセミプリマブ2.5及び5mg/kgを投与したときの抗腫瘍効果

セミプリマブ2.5及び5mg/kgの両用量の抗腫瘍効果を、PD-1ヒト化マウスにおけるMC38.Ova腫瘍を用いて検討した。21日目における、PD-1ヒト化マウスの個体別腫瘍容積を対照マウスと比較したところ、セミプリマブ両用量群で有意な腫瘍増殖の阻害作用が認められた。

腫瘍移植後の各投与群における平均腫瘍容積の推移



【試験方法】遺伝子組換えによりマウス*Pdcd1*遺伝子座由来ヒト／マウスPD-1キメラ受容体を発現させたPD-1ヒト化マウスにMC38.Ova腫瘍を移植し、セミプリマブ又はREGN1672（一次配列がニボルマブと同一）又はREGN2626（一次配列がペムブロリズマブと同一）2.5及び5mg/kgを3、7、10、13及び17日目に腹腔内投与した。対照マウスにはIgG4アイソタイプ対照抗体5mg/kgを腹腔内投与した。個体別腫瘍容積の有意差検定は21日目の時点において一元配置ANOVA後のDunnettの多重比較検定で検討した。IgG4アイソタイプ対照抗体投与群と比較して、セミプリマブ2.5及び5mg/kg群の腫瘍容積に有意な減少が認められた（21日目：それぞれ$p<0.001$）。

6. 用法及び用量 通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験[17)]

セミプリマブの独立した安全性薬理試験は実施せず、安全性薬理評価（心血管系、中枢神経系及び呼吸系）は、反復投与毒性試験に組み込んで実施した。

2. 毒性試験[18)]

（1）単回投与毒性試験

セミプリマブの単回投与毒性試験は実施しなかった。

（2）反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた4週間反復静脈内投与

カニクイザル（雌雄各5匹）にセミプリマブを0、2、10、50mg/kg/週の用量で、合計4回（4週間）静脈内投与した。セミプリマブの目的とする薬理作用に一致して、セミプリマブは非用量依存的かつ可逆的なT細胞増殖を誘導した。セミプリマブ投与による抗キーホールリンペットヘモシアニン抗体反応低下は認められなかった。T細胞増殖を除いて、生存期間中のパラメータにはセミプリマブ関連の変化はみられず、剖検時にセミプリマブ関連の肉眼所見は認められなかった。病理組織学的所見の多くは抗セミプリマブ抗体（ADA）産生及びそれに続くADA／薬物免疫複合体形成に起因すると考えられ、サルへの異種ヒトタンパク質投与に一致していた。病理組織学的所見として、血管変化が副腎、脾臓及び腋窩リンパ節に、ヘモジデリン沈着が脾臓及び肝臓に、リンパ濾胞胚中心増加が脾臓及び下顎リンパ節に、空胞化／肥大が副腎皮質束状帯細胞に、それぞれ認められた。無毒性量は最高用量の50mg/kg/週と判断された。

カニクイザルを用いた26週間反復静脈内投与

カニクイザル（雌雄各6匹）にセミプリマブを0、2、10、50mg/kg/週の用量で、合計26回（26週間）静脈内投与した。セミプリマブ投与に対する免疫原性関連反応が全ての投与群（2、10、50mg/kg/週群のそれぞれ12例中1、2及び3例）でみられ、強度の免疫原性及び機能的セミプリマブ濃度低下が6例で認められた。セミプリマブの投与に関連して、ADA形成に一致する一般状態の変化がみられ、それによる途中安楽殺が10mg/kg/週群の1例に、途中死亡が50mg/kg/週群の1例に、それぞれ認められた。死因はいずれも肺出血及び肺水腫であった。
心電図、眼科学的検査、バイタルサイン、免疫フェノタイピング及び臨床検査パラメータを含む他の評価項目には変化は認められなかった。標的器官は特定されず、無毒性量は最高用量の50mg/kg/週と判断された。

（3）生殖発生毒性試験

性成熟カニクイザルを用いた13週間静脈内投与受胎能評価試験が実施され、雄の精巣組織及び機能、雌の卵巣組織及び月経周期等に毒性変化は認められず、受胎能に関する無毒性量は50mg/kg/週と判断された。

(4) 遺伝毒性試験

セミプリマブのようなモノクローナル抗体は、DNA又はその他の染色体物質との直接的な相互作用はないと予想され、ICHガイドライン S6(R1)「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」[8]に従い、セミプリマブの遺伝毒性試験は実施しなかった。

(5) がん原性試験

セミプリマブは進行悪性腫瘍患者を対象として使用されることから、がん原性試験は実施しなかった(ICH S9 ガイダンス「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」[19]参照)。

(6) 局所刺激性試験

セミプリマブの静脈内投与による局所刺激性を、GLP適用のサルを用いた4及び26週間反復投与毒性試験(4週間:雌雄各5匹、26週間:雌雄各6匹)の一環として評価したところ、セミプリマブの最高用量である50mg/kg/週までの用量で、投与部位における毒性的な一般状態の変化、肉眼的変化及び病理組織学的変化は認められなかった。
セミプリマブの15mg/kg(10mg/mL)までの用量での皮下投与による局所刺激性を、雌サル5匹を用いた単回投与薬物動態試験の一環として評価したところ、セミプリマブ投与部位と希釈剤投与部位の病理組織学的所見は類似しており、偶発的な処置関連の変化と考えられたことから、注射部位におけるセミプリマブ関連の変化は認められなかった。

GLP:医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

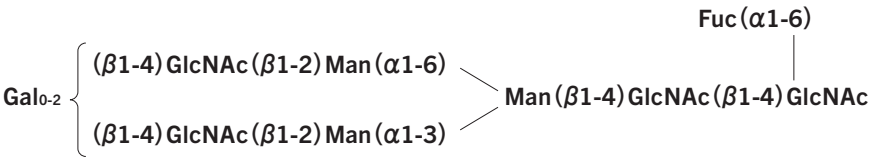
有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：セミプリマブ（遺伝子組換え）
(Cemiplimab (Genetical Recombination))

分　子　量：約147,000

本　　質：セミプリマブは、遺伝子組換え抗ヒトPD-1モノクローナル抗体で、ヒトIgG4に由来し、H鎖の225番目のアミノ酸残基がProに置換されている。セミプリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セミプリマブは、444個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

主な糖鎖の推定構造



Gal：ガラクトース、GlcNAc：*N*-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性[20)]

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	36ヵ月	ゴム栓付ガラスバイアル	規格内
加速試験	25±2℃	6ヵ月		目的物質関連物質の変化が認められた
苛酷試験	45±3℃	3ヵ月		純度及び力価の低下、目的物質関連物質の変化が認められた
光安定性	25±2℃ 120万lux･hr以上、200W･h/m^{2}以上			光に不安定であったが規格内

取扱い上の注意

凍結を避けること。
外箱開封後は遮光して保存すること。
規制区分：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：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

包装

1バイアル（7mL）

関連情報

承認番号：30400AMX00458
承認年月：2022年12月

国際誕生年月：2018年9月
薬価基準収載年月：2023年3月
販売開始年月：2023年3月
承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

再審査期間満了年月：2032年12月（10年）

主要文献

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）[承認時評価資料]

2) Tewari KS, et al.：*N Engl J Med.* 2022；386(6)：544-555.
[本試験は、Sanofiの資金提供を受けた。]

3) Fayers P, et al.：The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed.：2001

4) Osoba D, et al.：*J Clin Oncol.* 1998；16(1)：139-144.

5) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622）[承認時評価資料]

6) 社内資料：母集団薬物動態解析 [承認時評価資料]

7) 社内資料：非臨床薬物動態試験 [承認時評価資料]

8) ICH：S6(R1) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価, 2012

9) Kane SV, et al.：*Am J Gastroenterol.* 2009；104(1)：228-233.

10) Pentsuk N, et al.：*Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009；86(4)：328-344.

11) Stengel JZ, et al.：*World J Gastroenterol.* 2008；14(19)：3085-3087.

12) Vasiliauskas EA, et al.：*Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006；4(10)：1255-1258.

13) Burova E, et al.：*Mol Cancer Ther.* 2017；16(5)：861-870.

14) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1423）[承認時評価資料]

15) Rischin D, et al.：*Gynecol Oncol.* 2020；159(2)：322-328.
[本試験は、Sanofiの資金提供を受けた。本論文の著者に、Sanofiの研究助成などを受けている者が含まれる。]

16) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 [承認時評価資料]

17) 社内資料：安全性薬理試験 [承認時評価資料]

18) 社内資料：毒性試験 [承認時評価資料]

19) ICH S9 ガイダンス：抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン

20) 社内資料：安定性試験 [承認時評価資料]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社 コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

電話：フリーダイヤル 0120-109-905

製造販売：サノフィ株式会社
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

2024年3月作成
MAT-JP-2300914-3.0-03/2024