

# がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌における リブタヨ<sup>®</sup>点滴静注350mgの 有効性及び安全性



### 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

## リブタヨ®の特性

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.3参照
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.8~9参照
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。  
→p.4参照
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。

PD-1: プログラム細胞死1

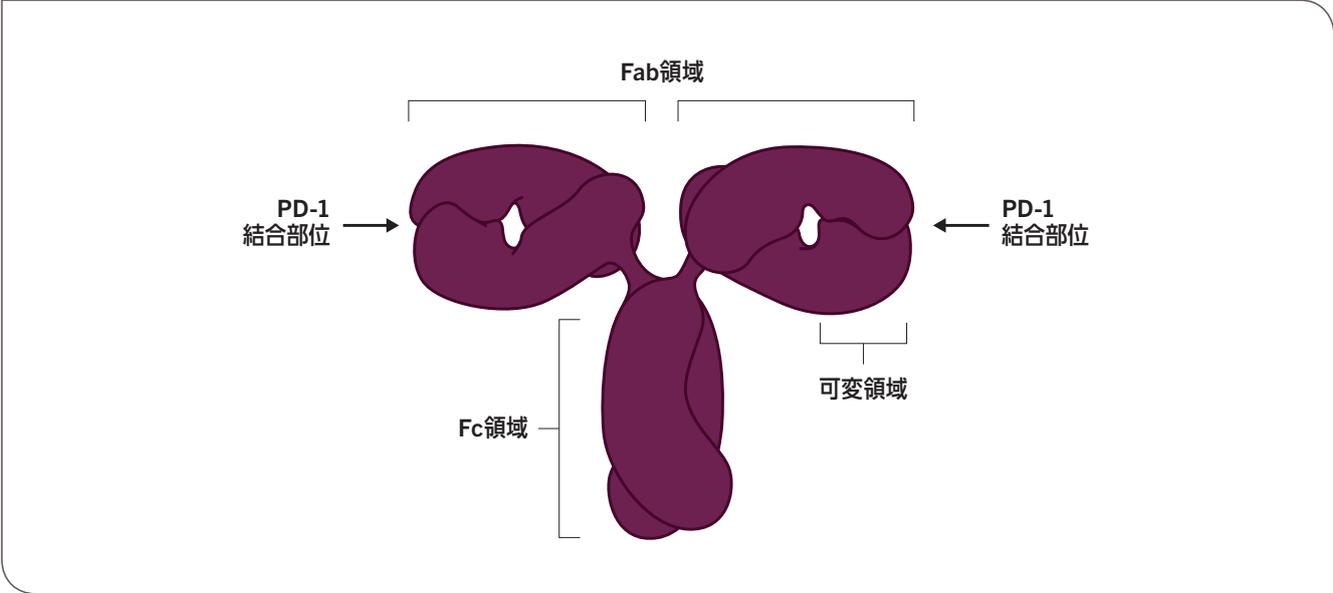
### 6. 用法及び用量

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。

# リブタヨ®の構造と作用機序<sup>1)</sup>

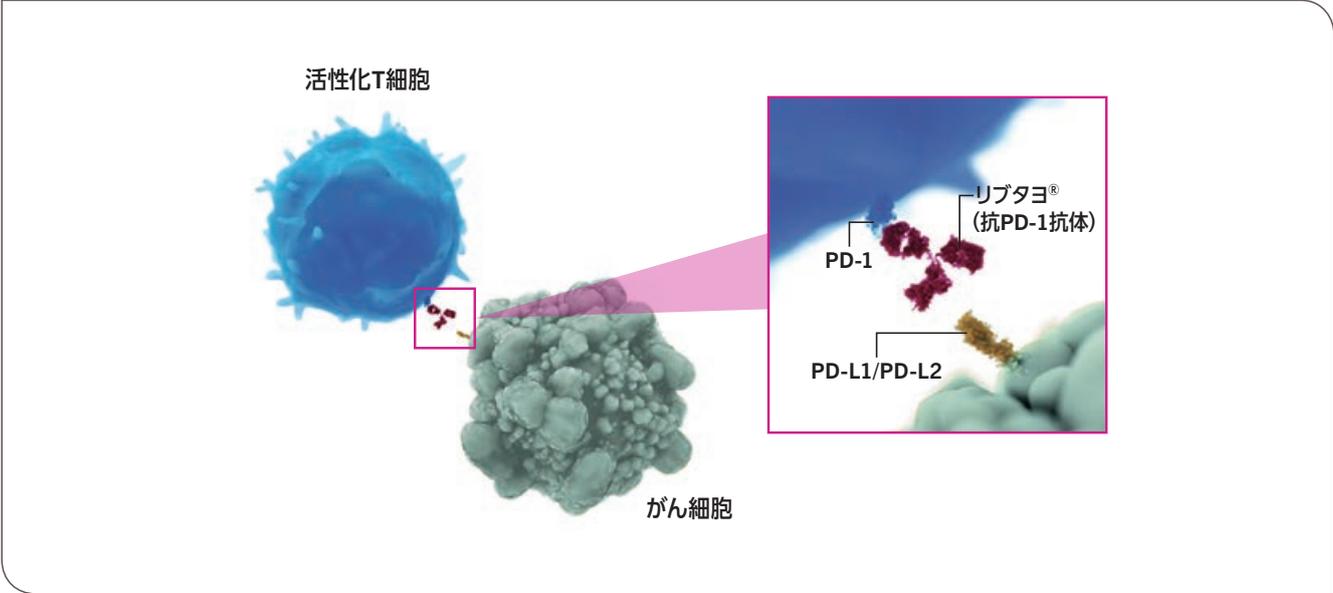
PD-1は免疫調節に重要な役割を果たす抑制性チェックポイント受容体で、リガンドであるPD-L1とPD-L2がT細胞上のPD-1に結合すると、T細胞の増殖とサイトカイン産生が阻害されます。この経路は、腫瘍に対する能動的T細胞免疫監視の阻害要因となりえます。リブタヨ®は遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、PD-1に結合し、PD-L1及びPD-L2との相互作用を阻害し、抗腫瘍免疫応答を含む免疫応答のPD-1媒介性阻害を打ち消します。

## 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

PD-L1：プログラム細胞死リガンド1、PD-L2：プログラム細胞死リガンド2、IgG：免疫グロブリンG

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

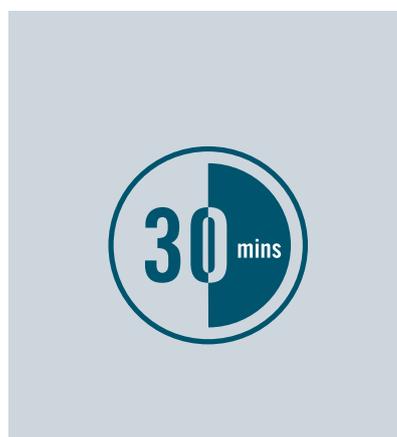
## リブタヨ®の投与方法



リブタヨ®は固定用量です。  
1回350mgを投与します。



投与間隔は3週間です。



30分間かけて点滴静注します。

Q3W : 3週間間隔

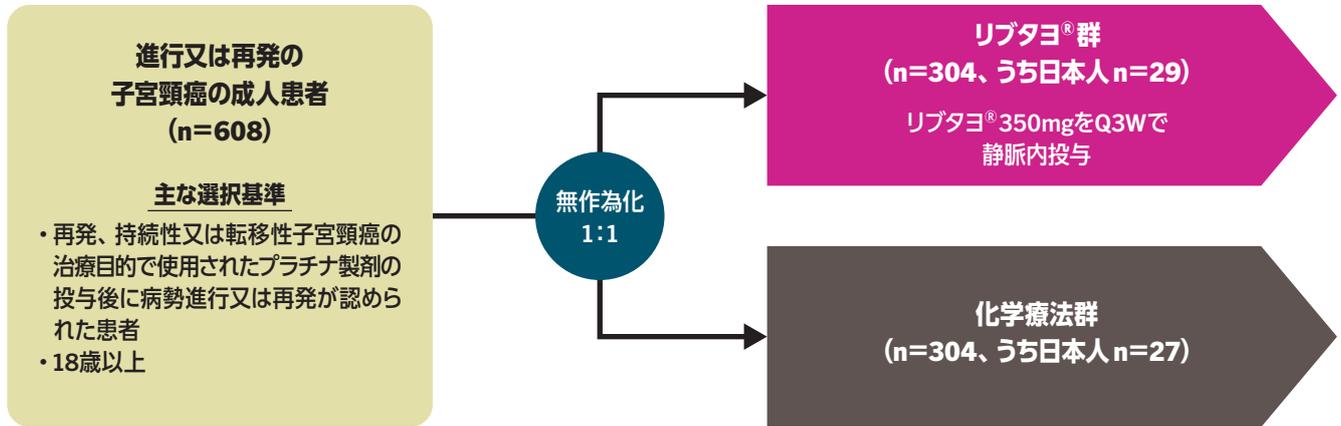
### 6.用法及び用量

通常、成人には、セミアリマブ(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。

## 国際共同第Ⅲ相試験(検証試験)〈R2810-ONC-1676〉<sup>1, 2)</sup>

化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に、リブタヨ®の安全性と有効性が評価されました。

### 試験デザイン



### 層別因子

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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

### 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
- 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。

- 葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセドナトリウム水和物(500mg/m<sup>2</sup>をDay 1に静脈内投与、Q3W)
- トポイソメラーゼⅡ阻害剤：トポテカン(1.0mg/m<sup>2</sup>をDay 1～5に静脈内投与、Q3W)又はイリノテカン[100mg/m<sup>2</sup>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)]
- ヌクロシドアナログ：ゲムシタピン塩酸塩(1,000mg/m<sup>2</sup>をDay 1及びDay 8に静脈内投与、Q3W)
- ピンカルカロイド：ピノレルピン酒石酸塩(30mg/m<sup>2</sup>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、ゲムシタピン塩酸塩、ピノレルピン酒石酸塩は、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。

**主要評価項目** 全生存期間(OS)

**副評価項目** 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<sup>3,4)</sup>。

**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

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.

**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)、ペ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、ゲムシタピン塩酸塩、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( $\alpha$ )=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

# 国際共同第Ⅲ相試験(検証試験)〈R2810-ONC-1676〉の臨床成績

## 患者背景(FAS)(全体集団)<sup>1, 2)</sup>

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ました。ペバシズマブの投与歴のある患者は、48.8%(297例)でした。

組織型は、SCCがリブタヨ<sup>®</sup>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%)でした。

### 患者背景

	リブタヨ <sup>®</sup> 群 (n=304)	化学療法群 (n=304)	全体 (n=608)
<b>年齢、歳</b>			
平均値(標準偏差)	51.1(11.59)	51.2(11.77)	51.1(11.67)
<b>地域、n(%)</b>			
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)
<b>ECOG PS、n(%)</b>			
0	142(46.7)	141(46.4)	283(46.5)
1	162(53.3)	163(53.6)	325(53.5)
<b>組織型、n(%)</b>			
AC	64(21.1)	71(23.4)	135(22.2)
SCC	240(78.9)	233(76.6)	473(77.8)
<b>ペバシズマブ投与歴、n(%)</b>			
あり	148(48.7)	149(49.0)	297(48.8)
なし	156(51.3)	155(51.0)	311(51.2)
<b>PD-L1発現状況、n(%)</b>			
なし	178(58.6)	176(57.9)	354(58.2)
あり	126(41.4)	128(42.1)	254(41.8)
TC $\geq$ 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

TC：総数

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

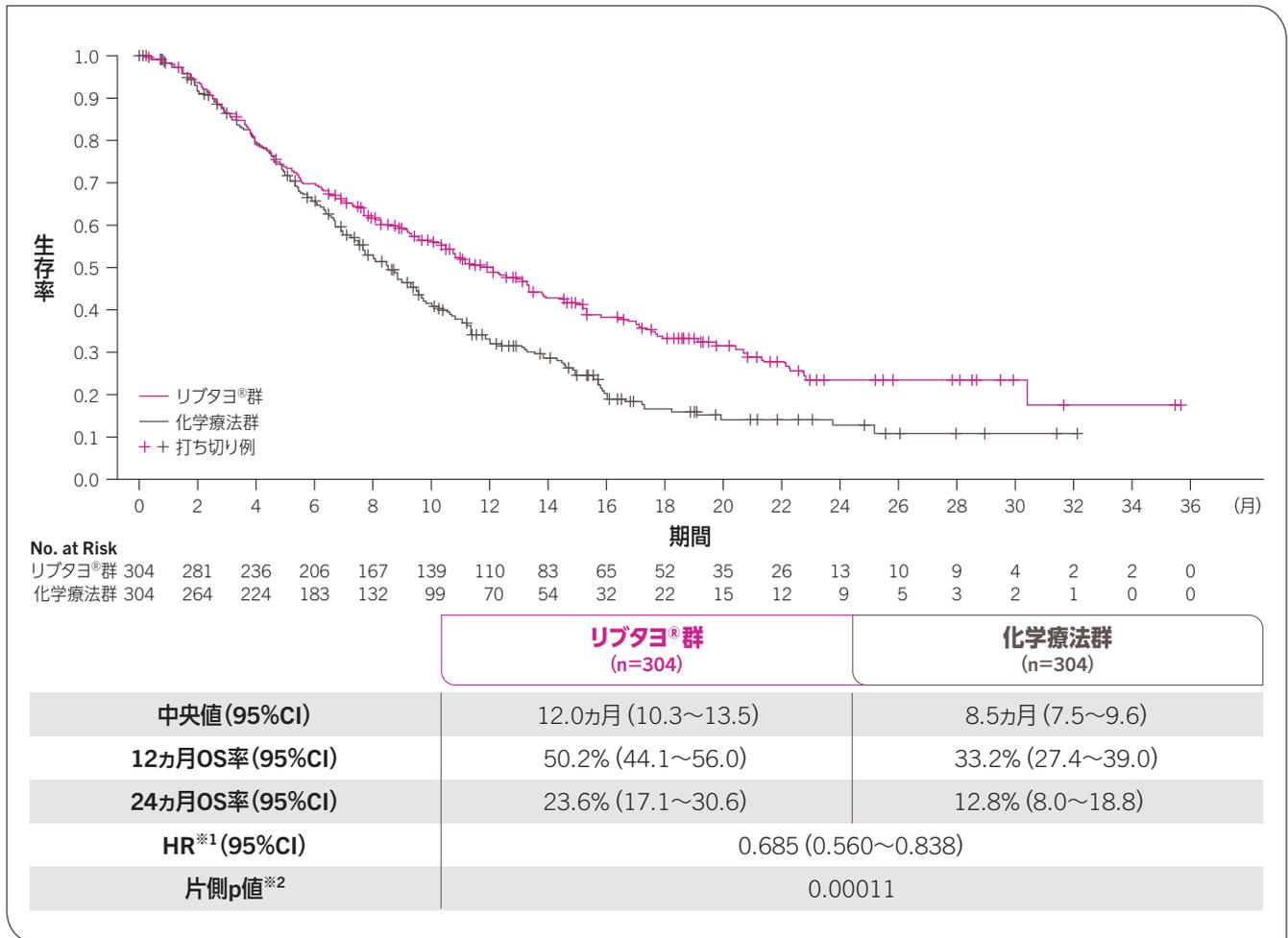
2) Tewari KS, et al. : *N Engl J Med.* 2022 ; 386(6) : 544-555. [本試験は、Sanofiの資金提供を受けた。]



## 全体集団のOS (FAS) (主要評価項目、検証的解析結果)<sup>1, 2)</sup>

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®群で有意に延長しました [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)でした。

### OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



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) $\alpha=0.01508$ (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ました。

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。]

## 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)<sup>1)</sup>

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<sup>®</sup>群7.7か月、化学療法群6.7か月 [HR: 0.976(95%CI:0.588~1.617)]、PD-L1 TC≥1%の患者ではリブタヨ<sup>®</sup>群13.9か月、化学療法群9.3か月 [HR:0.698(95%CI: 0.463~1.053)]でした。

### PD-L1発現状況別OS

PD-L1発現	治療群	OS		
		中央値(95%CI)	HR <sup>*1</sup> (95%CI)	交互作用のp値 <sup>*2</sup>
TC<1%	リブタヨ <sup>®</sup> 群 (n=44)	7.7か月(4.3~12.3)	0.976(0.588~1.617)	0.1884
	化学療法群 (n=48)	6.7か月(3.9~9.5)		
TC≥1%	リブタヨ <sup>®</sup> 群 (n=82)	13.9か月(9.6~NE)	0.698(0.463~1.053)	
	化学療法群 (n=80)	9.3か月(7.0~11.4)		

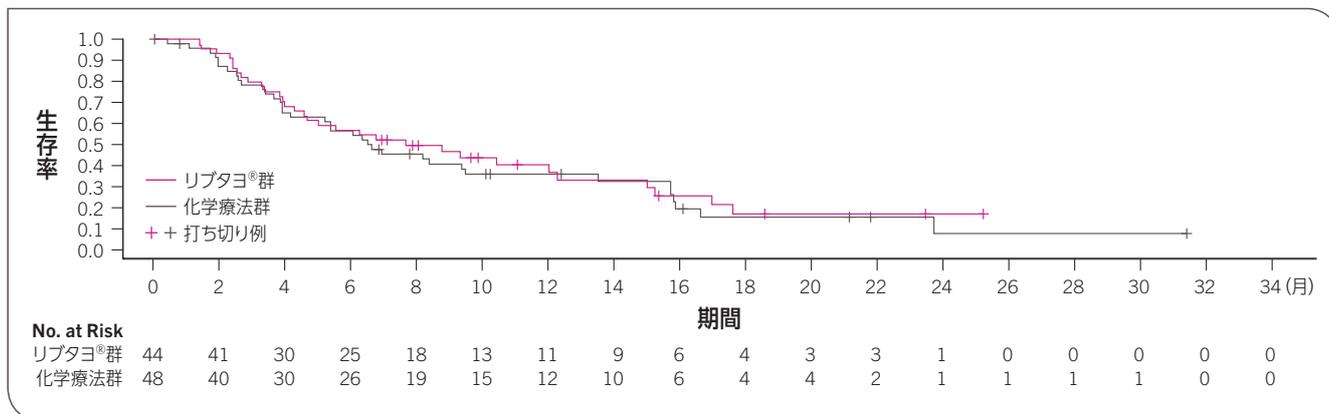
データカットオフ: 2021年1月4日

※1 地域(北米、アジア太平洋、その他)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

※2 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

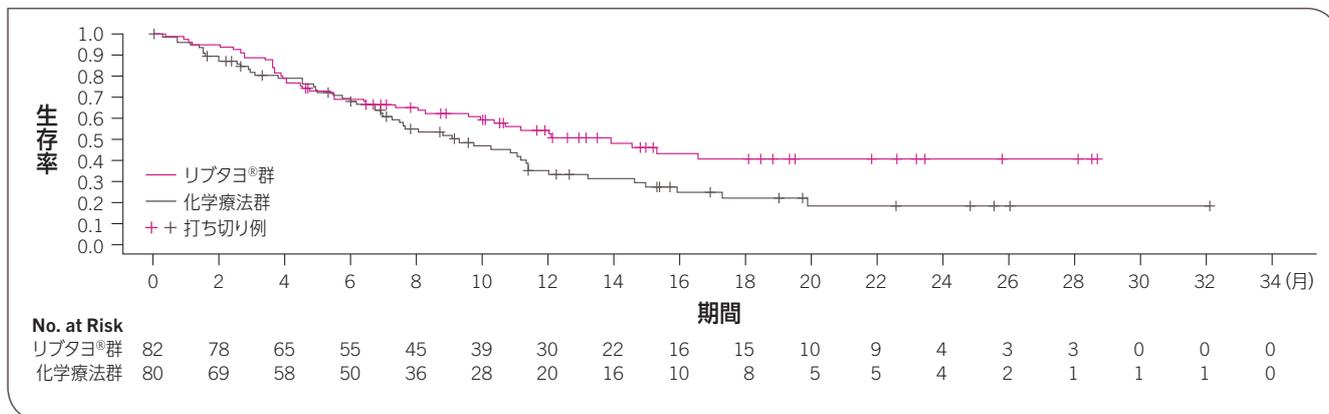
NE: 推定不能

### 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%)

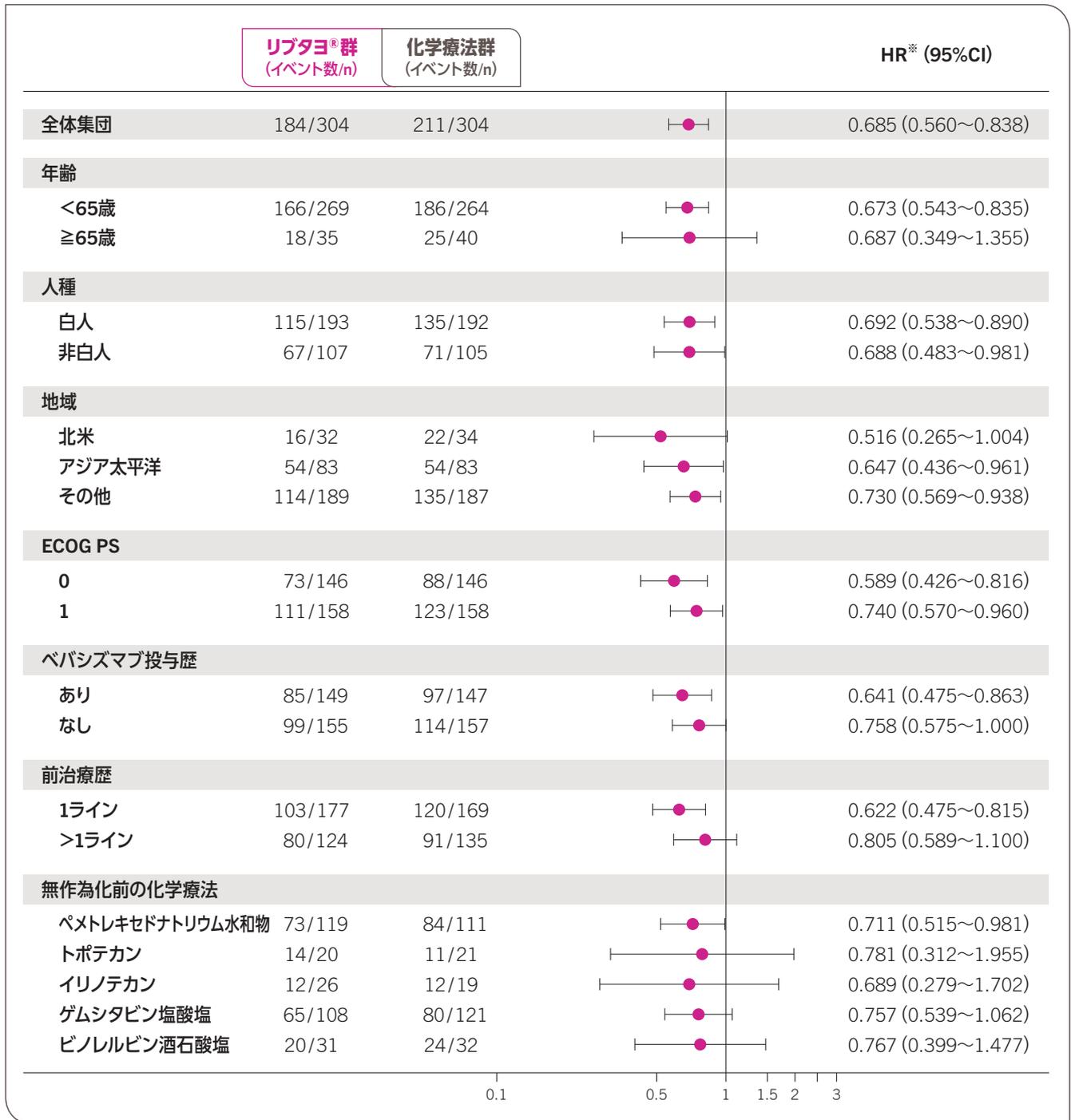


データカットオフ: 2021年1月4日

## OS (FAS) (サブグループ解析)<sup>1, 2)</sup>

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す。

### 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

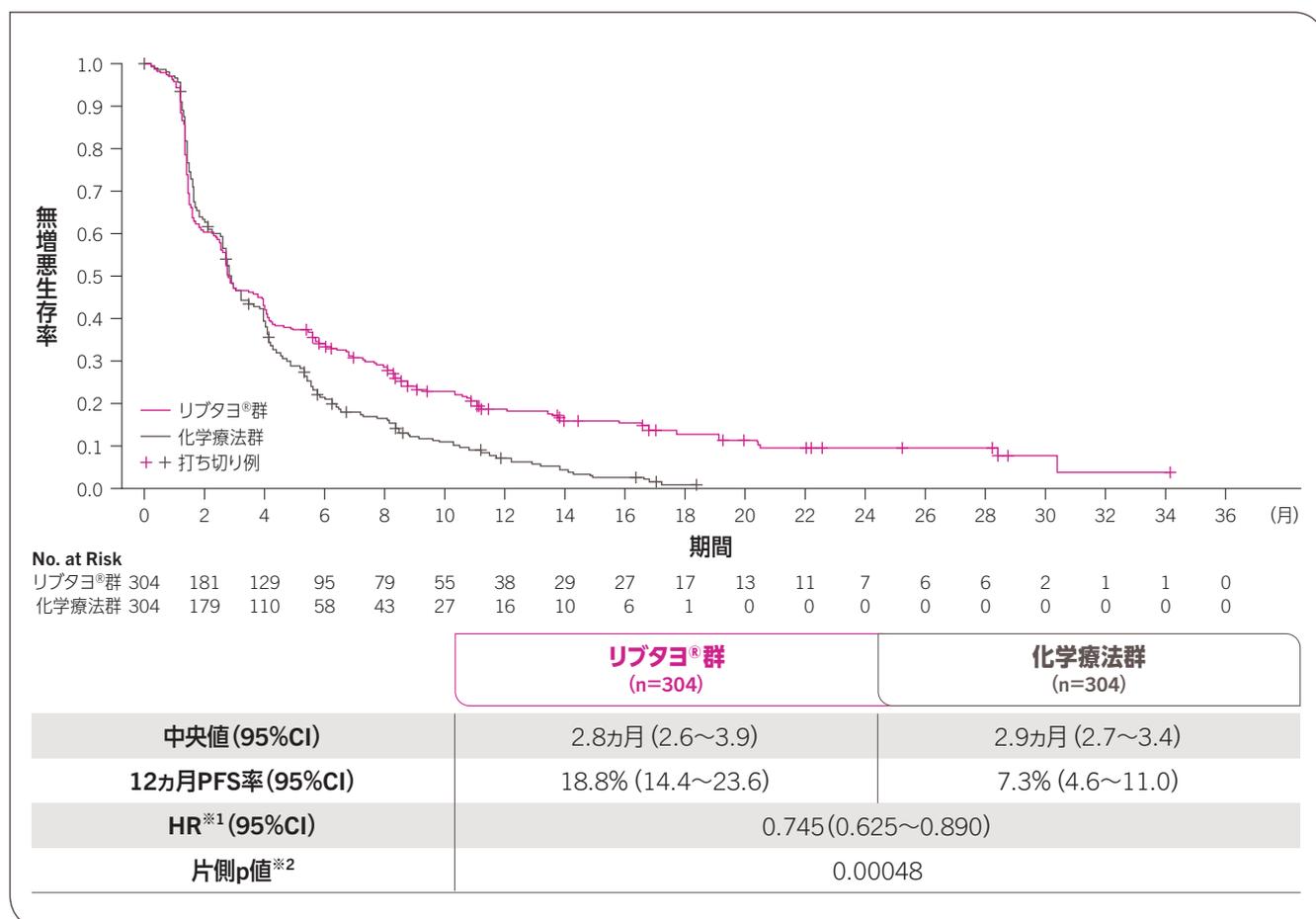
1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) [承認時評価資料]

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。]

## 全体集団の無増悪生存期間(PFS)(FAS)(副次評価項目)<sup>1,2)</sup>

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ました[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)でした。

### PFSの推移(Kaplan-Meier曲線)



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

## 全体集団及びSCC集団の奏効率(FAS) (副次評価項目)<sup>1, 2)</sup>

全体集団において、治験責任医師の評価による客観的奏効率(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®群で有意に高値でした(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%)でした。

### 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 <sup>*1</sup> 、n (%)	10 (3.3)	3 (1.0)	7 (2.9)	2 (0.8)
PR <sup>*1</sup> 、n (%)	40 (13.2)	16 (5.3)	35 (14.6)	14 (5.9)
SD <sup>*2</sup> 、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) <sup>**3</sup> 、%	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 <sup>**4</sup>	0.00004		0.00014	
オッズ比 (95%CI) <sup>**4</sup>	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

※1 4週間以内に行った再評価で確定されたCR/PR

※2 SDは初回投与から4週間以上持続した場合とした

※3 Clopper-Pearson正確信頼区間

※4 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

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。]

全体集団の奏効期間(Duration of response : DOR) (FAS) (副次評価項目)<sup>1, 2)</sup>

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ヵ月でした。

DOR

	リブタヨ®群 (n=50)	化学療法群 (n=19)
<b>Kaplan-Meier法で推定したDOR<sup>※1</sup></b>		
イベント数、n (%)	20 (40.0)	16 (84.2)
打ち切り、n (%) <sup>※2</sup>	30 (60.0)	3 (15.8)
中央値 (95%CI) <sup>※1</sup>	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

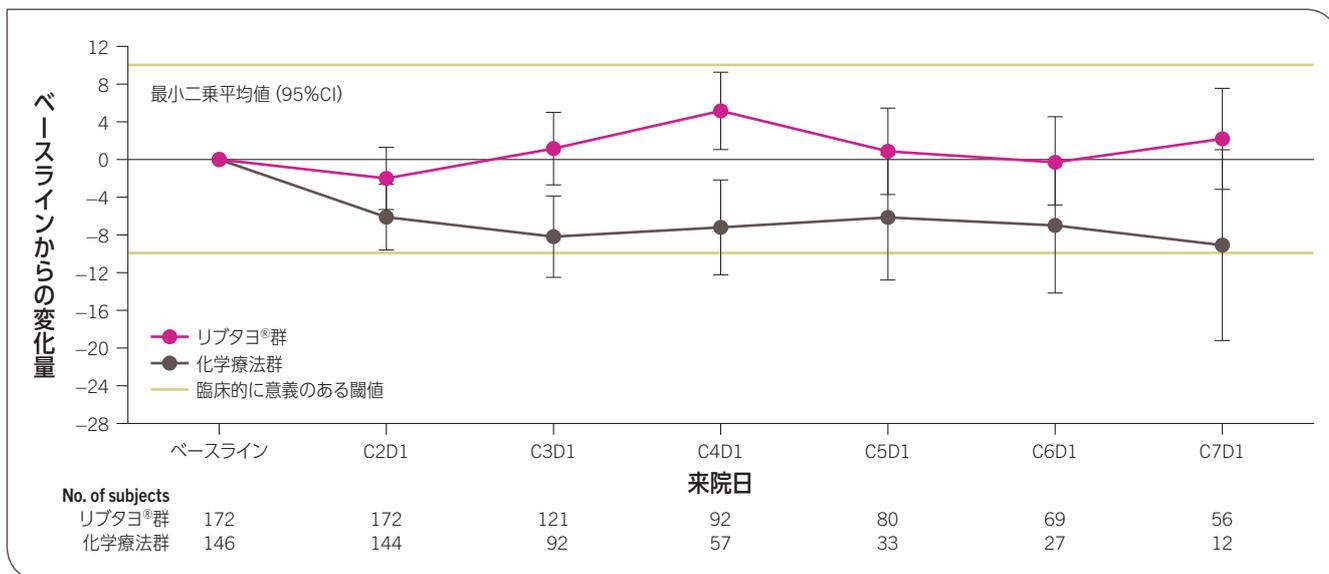
※1 確定CR又はPRに基づく推定

※2 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)<sup>1, 2)</sup>

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)でした。

### 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



データカットオフ：2021年1月4日

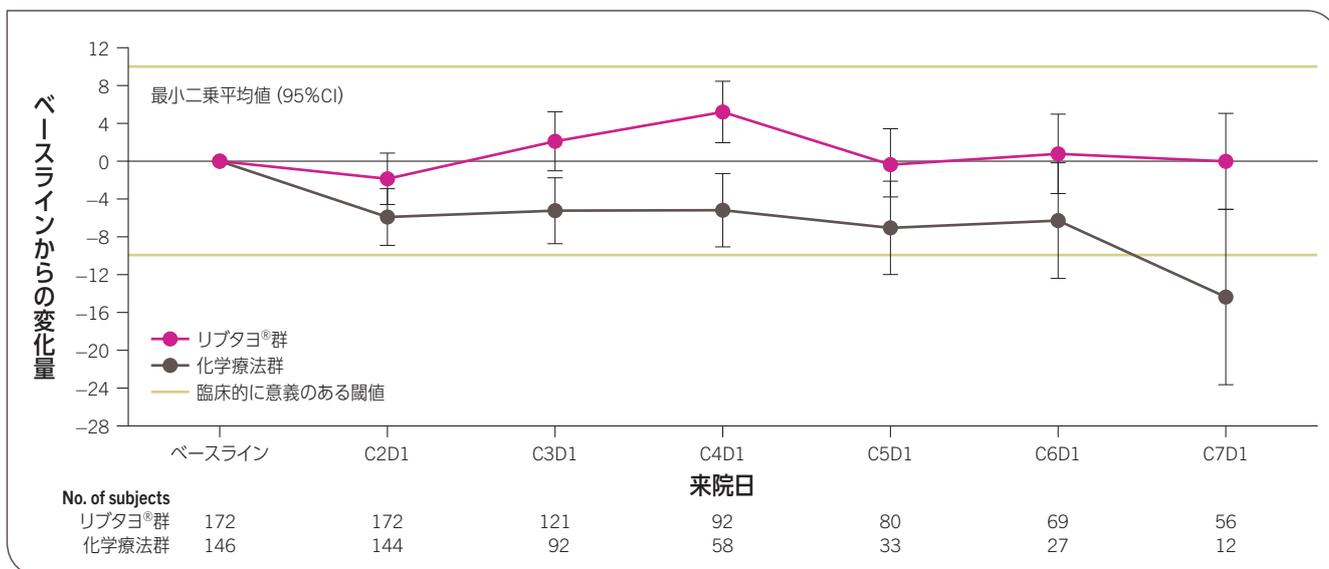
固定効果として以下の共変量を含むMMRM；治療群、時点、ベースラインのPROスコア、地域、組織型(全体集団の場合のみ)、ベースラインのPROスコアと時点の交互作用、治療群と時点の交互作用。各治療群で少なくとも10例の被験者が存在するサイクルにおいて解析した。

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)<sup>1, 2)</sup>

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)でした。

### 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



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。

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。]

全体集団における副作用及び有害事象(SAS)(副次評価項目)<sup>1, 2)</sup>

- 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%)に認められました。
- 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]でした。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%)]でした。
- 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例に認められました。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例でした。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ませんでした。
- 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%)に認められました。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例でした。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ませんでした。
- 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%)に認められました。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例でした。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ませんでした。

有害事象(いずれかの投与群において全Gradeで発現割合10%以上)<sup>1, 2)</sup>

器官別大分類 基本語 (Preferred Term : PT)	リブタヨ®群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	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)
<b>胃腸障害</b>				
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)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>				
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)
<b>感染および寄生虫症</b>				
尿路感染	35(11.7)	15(5.0)	25(8.6)	8(2.8)
<b>代謝および栄養障害</b>				
食欲減退	45(15.0)	1(0.3)	46(15.9)	2(0.7)
<b>血液およびリンパ系障害</b>				
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)
<b>骨格筋系および結合組織障害</b>				
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

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。]

## 日本人集団の結果

### 患者背景 (FAS) (日本人集団)<sup>1)</sup>

国際共同第Ⅲ相試験では、日本人56例(平均年齢56.7歳)が組み入れられ、リブタヨ®の安全性と有効性が評価されました。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ました。ペバシズマブの投与歴がある患者は58.9%(33例)でした。

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%)でした。

### 患者背景

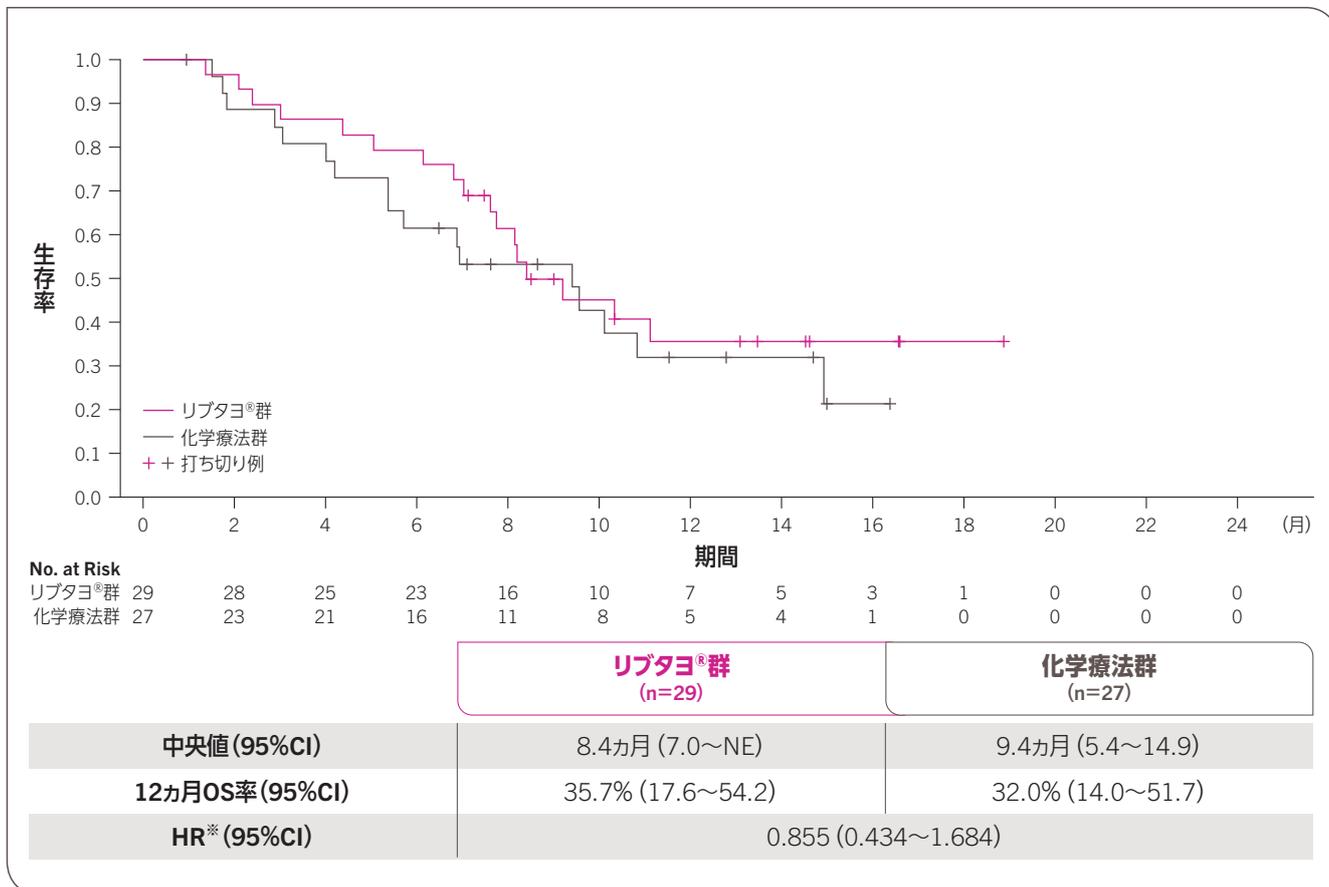
	リブタヨ®群 (n=29)	化学療法群 (n=27)	全体 (n=56)
<b>年齢、歳</b>			
平均値 (標準偏差)	57.8 (11.82)	55.5 (12.62)	56.7 (12.15)
<b>ECOG PS、n (%)</b>			
0	22 (75.9)	19 (70.4)	41 (73.2)
1	7 (24.1)	8 (29.6)	15 (26.8)
<b>組織型、n (%)</b>			
AC	2 (6.9)	1 (3.7)	3 (5.4)
SCC	27 (93.1)	26 (96.3)	53 (94.6)
<b>ペバシズマブ投与歴、n (%)</b>			
あり	18 (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

## 日本人集団のOS (FAS) (サブグループ解析)<sup>1)</sup>

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)でした[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%でした。

### OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



データカットオフ: 2021年1月4日

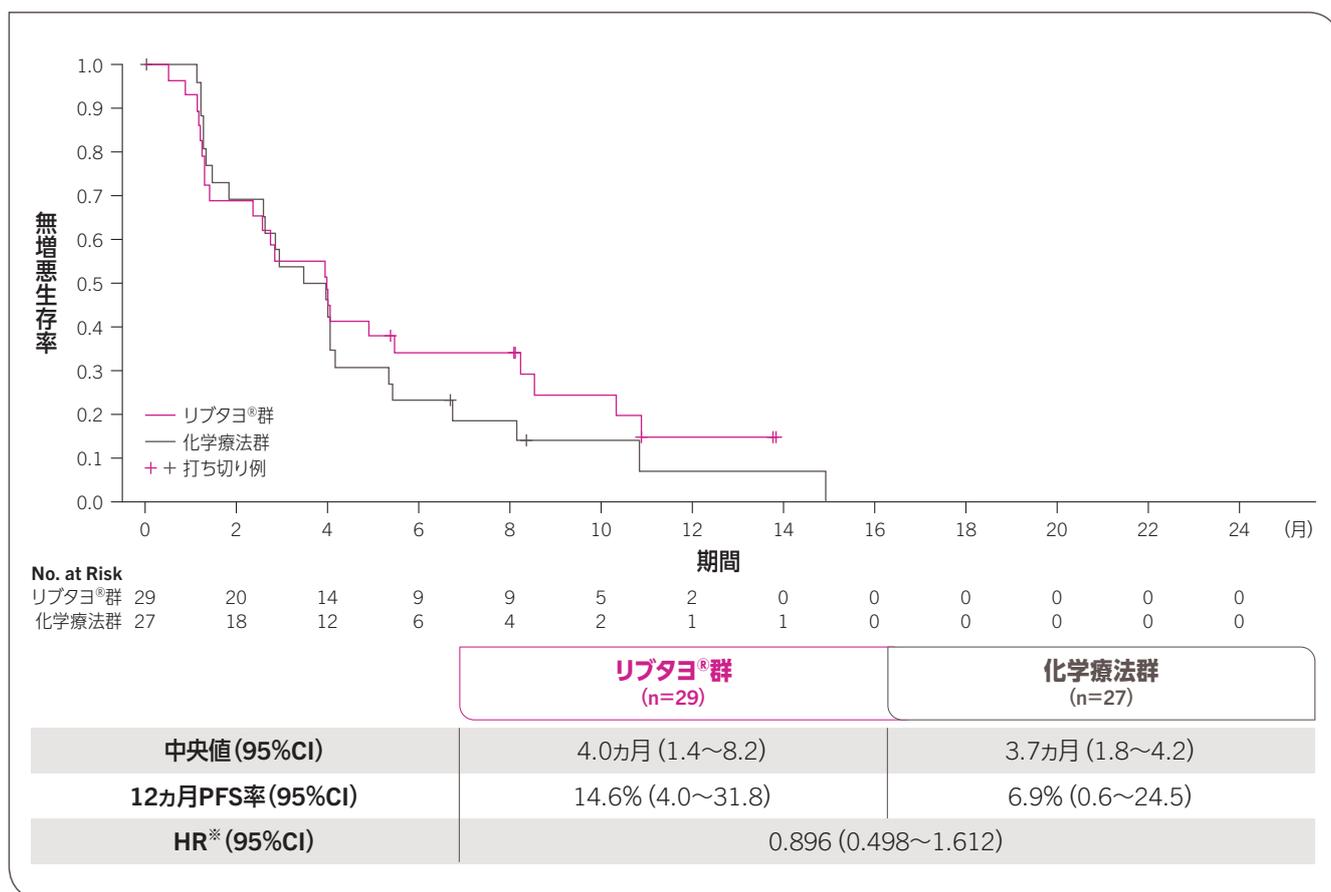
※ 組織型(SCC、AC)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

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

## 日本人集団のPFS (FAS) (サブグループ解析)<sup>1)</sup>

日本人集団におけるPFS中央値は、リブタヨ<sup>®</sup>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)でした [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<sup>®</sup>群14.6%(95%CI: 4.0~31.8)、化学療法群6.9%(95%CI: 0.6~24.5)でした。

### PFSの推移(Kaplan-Meier曲線)



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

## 日本人集団及び外国人集団における有害事象(SAS)<sup>1)</sup>

- 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%)に認められました。
- 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%)]でした。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]でした。
- 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した。
- 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%)に認められました。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]でした。
- 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%)に認められました。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]でした。

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

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	30400AMX00458
薬価基準収載年月	2023年3月
販売開始年月	2023年3月
貯法	2～8℃で保存
有効期間	36箇月

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) <sup>2)</sup> 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 <sup>2)</sup>	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。

副作用	程度 <sup>2)</sup>	処置
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、口渴、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 間質性肺炎患(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、 $\gamma$ -GTP、Al-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	

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
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、激しく攪拌しないこと。

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0.2~5 $\mu$ m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。

### 20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

### 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。

### 22. 包装

1)バイアル(7mL)

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご留意ください。

●その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

2023年3月改訂(第2版)

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

【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  
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