

## 審議結果報告書

令和4年11月30日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リブタヨ点滴静注350mg  
[一般名] セミプリマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和4年3月18日

### [審議結果]

令和4年11月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和4年11月15日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名] リブタヨ点滴静注 350 mg  
[一般名] セミプリマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和4年3月18日  
[剤形・含量] 1バイアル（7mL）中にセミプリマブ（遺伝子組換え）350 mgを含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[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產生される。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。

Cemiplimab is a recombinant anti-human PD-1 monoclonal antibody derived from human IgG4, whose amino acid residue at position 225 is substituted by Pro in the H-chain. Cemiplimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Cemiplimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDSIT ITCRASLSIN TFLNWYQQKP GKAPNLLIYA  
ASSLHGGVPS RFSGSGSGTD FTLTIRTLQP EDFATYYCQQ SSNTPFTFGP  
GTVVDFRRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

EVQLLESGGV LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NFGMTWVRQA PGKGLEWVSG  
ISGGGRDTYF ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLKGED TAVYYCVKWG  
NIYFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF  
PEPVTWSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPSS SLGTTKTYTC  
NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI  
SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV  
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP  
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS  
FFLYSRLTVK KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

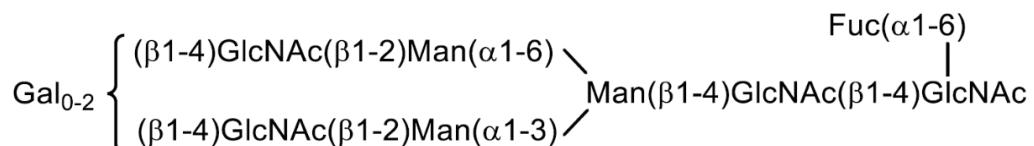
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C131、H鎖 C223-H鎖 C223、H鎖 C226-H鎖 C226

部分的ピログルタミン酸：H鎖 E1

糖鎖結合：H鎖 N294

部分的プロセシング：H鎖 K444

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：C<sub>6392</sub>H<sub>9832</sub>N<sub>1692</sub>O<sub>2002</sub>S<sub>44</sub> (タンパク部分、4本鎖)

分子量：約 147,000

[特記事項] 優先審査（令和4年4月18日付け薬生薬審発0418第16号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、間質性肺疾患、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、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、膵炎及びぶどう膜炎について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

[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 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告（1）

令和4年9月29日

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

## 申請品目

[販売名]	リブタヨ点滴静注 350 mg
[一般名]	セミプリマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	令和4年3月18日
[剤形・含量]	1バイアル（7mL）中にセミプリマブ（遺伝子組換え）350 mgを含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	がん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の子宫頸癌
[申請時の用法・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350 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

## [目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	66
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	66

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

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

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

### 1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Regeneron 社により、2015 年 2 月から進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (1423 試験) が実施された。その後、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 (1676 試験) が 2017 年 9 月から実施された。

米国及び EU では、1676 試験を主要な臨床試験として、それぞれ 2021 年 7 月及び 2021 年 11 月に承認申請が行われ、EU では現在審査中である。一方、米国では、FDA より製造販売後臨床試験の実施が求められたものの合意に至らず、当該承認申請は 2022 年 1 月に取り下げられた。なお、2022 年 7 月時点において、本薬は、子宮頸癌に係る効能・効果にて 2 カ国で承認されている。

本邦においては、米国 Regeneron 社により、進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (1622 試験) が 2017 年 6 月から実施された。また、1676 試験への患者の組入れが、20■ 年 ■ 月から開始された。

今般、1676 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

MCB 及び WCB の起源となるセルバンクは Regeneron Pharmaceuticals, Inc により MF (MF 登録番号 304MF40010) に登録されている。セルバンクの作製方法は別添のとおりである。

MCB、WCB 及び CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス及び内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は ■ ℃以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、■培養、■培養、ハーベスト、■クロマトグラフィー■、■クロマトグラフィー、■クロマトグラフィー、ウイルスろ過、■、■<sup>1)</sup>、■、■・分注・保管・試験工程からなる。

重要工程は、■培養、■クロマトグラフィー■、■クロマトグラフィー、■クロマトグラフィー、■、■・分注・保管・試験工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及びマウス微小ウイルス試験が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 ( $\log_{10}$ )			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
■クロマトグラフィー	■	■	■	■ <sup>a)</sup>
低 pH ウイルス不活化	■	■	■	■
■クロマトグラフィー	■	■	■	■
■クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス捕集ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	>17.0	>13.7	>12.3	>17.1

a) ■には用いられていない。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B 及び C とする）。第 I 相試験及び第 II 相試験では製法 A、第 III 相試験には製法 B の原薬を用いて製造された製剤が使用された。なお、申請製法は、製法 B 及び C である。

- ・ 製法 A から製法 B : ■、■、■工程、■工程、■工程等の変更
- ・ 製法 B から製法 C : ■、■等の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

1) 原薬の■を■とする製造方法（製法 B）及び■とする製造方法（製法 C）の 2 種類があり（2.1.4 参照）、本工程は、製法 B のみで設定されている。

## 2.1.5 特性

### 2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 ( [REDACTED] ) 、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的化学的性質	分子量、沈降速度、サイズバリエント、目的物質関連物質A*
糖鎖構造	単糖組成分析、N結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	PD-1結合親和性、PD-1シグナル伝達阻害活性、CDC活性、ADCC活性

生物学的性質に関する主な検討結果は以下のとおりであった。

- 本薬とPD-1の結合親和性が、[REDACTED]により確認された(3.1.1参照)。
- ヒトPD-1を発現させた[REDACTED]細胞株と、[REDACTED]及び[REDACTED]を発現させた[REDACTED]細胞株との共培養下において、AP-1シグナルを介したルシフェラーゼ活性を指標としたレポーター遺伝子アッセイが検討され、本薬がPD-1とPD-L1との相互作用を阻害することが確認された(3.1.3参照)。
- 標的細胞として、[REDACTED]細胞株、[REDACTED]で刺激した[REDACTED]細胞株、[REDACTED]細胞株並びに[REDACTED]細胞株を用いて、[REDACTED]細胞とした本薬のADCC活性及びヒト補体を用いた本薬のCDC活性が、死細胞から放出されたプロテアーゼの活性を指標にそれぞれ検討され、本薬はいずれの活性も示さないことが確認された(3.1.4参照)。

### 2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1における特性解析結果等に基づき目的物質関連物質A\*及び目的物質関連物質B\*が目的物質関連物質とされた。高分子量体、低分子量体及び不純物C\*が目的物質由来不純物とされた。不純物A\*、不純物B\*及び目的物質関連物質A\*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。不純物C\*は、製造工程で管理される。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

不純物D\*、不純物E\*、不純物F\*、不純物G\*、不純物H\*、不純物I\*、不純物J\*、不純物K\*、β-不純物L\*、HCP、宿主細胞由来DNA、不純物O\*、不純物P\*、不純物Q\*、不純物R\*、不純物S\*及び不純物T\*が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、不純物S\*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不純物T\*は原薬の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

## 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験[REDACTED]、浸透圧、pH、[REDACTED]、HCP、純度試験(SEC、CE-SDS([REDACTED]))、電荷不均一性(cIEF)、エンドトキシン、微生物限度、力値([REDACTED])及び定量法(紫外可視吸光度測定法)が設定されている。

### 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	B	3	[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	[REDACTED] 容器及び [REDACTED]
	C	3		[REDACTED] カ月*1	
加速試験	B	3	[REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	[REDACTED] 製 容器及び [REDACTED]
	C	3		[REDACTED] カ月	
苛酷試験	B	1	[REDACTED] °C/[REDACTED] %RH	[REDACTED] カ月	[REDACTED] 製 スクリューキャップ
	C	2		[REDACTED] カ月	
光安定性試験	B	1	[REDACTED] °C、総照射 120 万 lux·h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m <sup>2</sup> 以上		

\*1 : [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、タンパク質含量の増加、[REDACTED]における 不純物B\* 及び [REDACTED]における 不純物A\* の増加傾向、並びに [REDACTED]における [REDACTED] の増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなつた。

光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED] 製容器及び [REDACTED] 製スクリューキャップを用いて、[REDACTED]、[REDACTED] °Cで保存するとき、[REDACTED] カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1ガラスバイアル（10mL）に、内容液量 7.0 mLあたり本薬 350 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、L-プロリン、ポリソルベート80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、検査及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は以下のとおりである（それぞれの製法を製法I、製法II、製法III、製法IV及び申請製法とする）。第III相試験では製法II及び製法IIIの製剤が使用された。

- 製法Iから製法II : [REDACTED]、処方等の変更
- 製法IIから製法III : [REDACTED] の変更
- 製法IIIから製法IV : [REDACTED]、[REDACTED] の変更
- 製法IVから申請製法 : [REDACTED] の変更

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

#### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、pH、純度試験（SEC、CE-SDS）、電荷不均一性（cIEF）、不純物S\*、採取容量、■、不溶性微粒子、無菌、力値（）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

#### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表4のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	350 mg	申請製法 <sup>*1</sup>	3	5±3°C	36カ月	
加速試験	350 mg	申請製法 <sup>*1</sup>	3	■ °C	■ カ月	ガラスバイアル 及びクロロプロピル ゴム栓
苛酷試験	350 mg	申請製法 <sup>*1</sup>	1	■ °C	■ カ月	
光安定性試験	■ *2	申請製法 <sup>*1</sup>	1	■ °C、総照射 120 万 lux·h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m <sup>2</sup> 以上		

\*1：原薬の製法は製法Bである

\*2：本邦未申請製剤。■

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■における不純物B\*の増加傾向、■における不純物A\*の増加傾向、■における■の増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加えて、■の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びクロロプロピルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2~8°Cで保存するとき、36カ月とされた。

### 2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物及び一般品質特性に関する品質について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

CQA：外観、色、pH、同一性、HCP、■、浸透圧、■、■、純度、■、バイオバーデン、エンドトキシン、ウイルス安全性、不溶性微粒子、無菌、容量及び採取容量

- 工程の特性解析：

CQA に影響を及ぼす工程を特定した上で、当該工程において CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす各工程管理パラメータを選定し、工程内管理項目の特定及び当該管理項目における許容管理

幅が特定された。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録業者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

### 2.R.1 製剤における [REDACTED] 粒子の管理について

申請者は、製剤の規格及び試験方法において、日局の注射剤の不溶性異物検査ではなく、申請者が開発した [REDACTED] 試験を設定した経緯及び [REDACTED] 粒子の管理戦略について、以下のように説明している。

開発過程で製剤に [REDACTED] 粒子が確認されたことを踏まえ、 [REDACTED] 、 [REDACTED] を用いて解析を行った結果、製剤において認められた粒子は [REDACTED] の粒子であることが確認された。製剤において [REDACTED] 粒子が [REDACTED] は [REDACTED] いないが、 [REDACTED] において [REDACTED] は認められていない。

[REDACTED] 試験は、 [REDACTED] に準じて実施される。粒子が認められた場合、 [REDACTED] であること、 [REDACTED] に評価するために設定された [REDACTED] と比較し [REDACTED] であることが確認された場合に適合と判定する。

また、製剤における [REDACTED] 粒子の管理戦略は下記のとおりである。

- ・ 製剤の [REDACTED] 、 [REDACTED] を実施し、 [REDACTED] する。
- ・ 製剤の規格及び試験方法として、 [REDACTED] 試験を実施する。
- ・ 本薬投与時には 0.2~5 μm のインラインフィルターを使用することとする。なお、 [REDACTED] ことが確認されている。

臨床試験において、製剤バッチ中の [REDACTED] 粒子が製品品質及び患者の安全性に影響を及ぼしたとの報告はないこと、また、製造販売後において、継続的工程確認の一環として、製造工程での粒子の管理に関する情報を引き続き収集する予定であることから、上記の管理戦略により、 [REDACTED] 粒子を適切に管理可能と考える。

機構は、上記の申請者の説明を踏まえると、提案された [REDACTED] 試験を含め、粒子の管理戦略は受入れ可能と判断した。

### 2.R.2 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤である L-プロリンが含有されている。

#### 2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

L-プロリンは日局適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題ないと判断した。

## 2.R.2.2 安全性について

機構は、L-プロリンについて、提出された資料に基づき、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 PD-1に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト、カニクイザル、ラット及びマウスのPD-1（単量体）に対する本薬の結合親和性が、PD-1（組換えタンパク）を用いた表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザルのPD-1（単量体）に対する本薬のK<sub>D</sub>値（n=1）は、それぞれ5.61及び7.61 nmol/Lであり、ラット及びマウスのPD-1（単量体）と本薬との結合は認められなかった<sup>2)</sup>。

ヒト及びカニクイザルのPD-1（二量体）に対する本薬の結合親和性が、PD-1とマウスIgG2サブクラスのFc断片との融合タンパクを用いた表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザルのPD-1（二量体）に対する本薬のK<sub>D</sub>値（n=1）は、それぞれ577及び499 pmol/Lであった。

##### 3.1.2 PD-1とPD-L1及びPD-L2との結合に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-2）

ヒト及びカニクイザルのPD-1（二量体）とヒトPD-L1及びPD-L2との結合に対する本薬の阻害作用が、PD-1とマウスIgG2サブクラスのFc断片との融合タンパク及びヒトPD-L1又はヒトPD-L2とヒトIgG1サブクラスのFc断片との融合タンパクを用いて、ELISA法により検討された。その結果、本薬のIC<sub>50</sub>値は表5のとおりであった。

表5 PD-1とPD-1リガンドとの結合に対する本薬の阻害作用

	IC <sub>50</sub> 値 (nmol/L)	
	PD-L1	PD-L2
ヒトPD-1	0.57、0.63	0.12、0.13
カニクイザルPD-1	0.94、0.99	0.22、0.23

n=2（個別値）

ヒトPD-1とヒトPD-L1との結合に対する本薬の阻害作用が、ヒトPD-1とヒトIgG1サブクラスのFc断片との融合タンパク及びヒトPD-L1とマウスIgG2aサブクラスのFc断片との融合タンパクを用いて、ELISA法により検討された。その結果、本薬のIC<sub>50</sub>値（n=2）は、それぞれ81及び89 pmol/Lであった。

##### 3.1.3 免疫系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4）

本薬の免疫系に及ぼす影響について、以下の検討が行われた。

- ヒトPD-1とヒトCD300a<sup>3)</sup>とのキメラ受容体<sup>4)</sup>を発現させ、AP-1応答性ルシフェラーゼ遺伝子を導入したJurkat（Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc）細胞株と、ヒトPD-L1を発現させたヒトバーキット

<sup>2)</sup> ヒトとカニクイザル、マウス及びラットのPD-1細胞外領域のアミノ酸配列（21～170番目のアミノ酸）の相同性は、それぞれ94、61及び65%であった。

<sup>3)</sup> 細胞内領域にITIMモチーフを有する1回膜貫通型受容体。

<sup>4)</sup> ヒトPD-1の細胞外領域にCD300aの膜貫通及び細胞内領域を融合させた組換えタンパク。

リンパ腫由来 Raji (Raji/PD-L1) 細胞株との共培養において、CD3 刺激<sup>5)</sup>による TCR シグナル伝達に対する本薬 (0.0017、0.0051、0.0152、0.0457、0.1372、0.4115、1.2346、3.7037、11.1111、33.3333、100.0000 nmol/L) の作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準偏差、n=3) は 1.4±0.12 nmol/L であった。

- ヒト PD-1 を発現させ、AP-1 応答性ルシフェラーゼ遺伝子を導入した Jurkat (Jurkat/PD-1/AP-1-Luc) 細胞株と、ヒト CD3 に対するマウス IgE 抗体及びヒト PD-L1 を発現させた HEK293 (HEK293/IgE/PD-L1) 細胞株との共培養において、TCR シグナル伝達に対する本薬 (0.0017、0.0051、0.0152、0.0457、0.1372、0.4115、1.2346、3.7037、11.1111、33.3333、100.0000 nmol/L) の作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値 (平均値±標準偏差、n=3) は 3.3±0.07 nmol/L であった。
- ヒト CD4 陽性 T 細胞と、ヒト CD20 及びヒト PD-L1 を発現させた HEK293 (HEK293/CD20/PD-L1) 細胞株との共培養において、CD3 刺激<sup>6)</sup>による T 細胞増殖に対する本薬 (0.0034、0.0102、0.0305、0.0914、0.2743、0.8230、2.4691、7.4074、22.2222、66.6667、200.0000 nmol/L) の作用が、<sup>3</sup>H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の EC<sub>50</sub> 値 (中央値 (最小値、最大値)、n=8) は 2.5 (0.820、2.50) nmol/L であった。
- ヒト PBMC を用いて、培養プレートに固相化した本薬、並びに陽性対照である抗 CD28 抗体及び抗 CD3 抗体 (いずれも 0.4、1.1、3.3 及び 10 µg/mL) による免疫系の活性化作用が、各種サイトカイン産生量を指標に、各種サイトカインに対するルテニウム標識した抗体を用いた ECL 法により検討された。その結果、抗 CD28 抗体及び抗 CD3 抗体では IL-2 及び IFN-γ の産生が認められたが、本薬では認められなかった。また、本薬による IL-12p70、IL-4、IL-10 及び IL-13 の産生の増加は認められなかった。TNFα の産生の増加は本薬 10 µg/mL 群のみで認められ、抗 CD28 抗体及び抗 CD3 抗体による産生の増加と同程度であった。
- ヒト CD4 陽性 T 細胞を用いて、抗 CD28 抗体 (1、3 及び 10 µg/mL) による T 細胞増殖に対する本薬の作用が、<sup>3</sup>H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、本薬による T 細胞の増殖に対する誘導作用は認められなかった。
- ヒト CD8 陽性 T 細胞と、ヒト CD3 に対するマウス IgE 抗体を発現させた HEK293 (HEK293/IgE) 細胞株又はヒト CD3 に対するマウス IgE 抗体及びヒト FcγR1 を発現させた HEK293 (HEK293/IgE/FcγR1) 細胞株との共培養において、T 細胞増殖に対する本薬及び陽性対照である抗 CD28 抗体の作用が、<sup>3</sup>H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、抗 CD28 抗体ではいずれの細胞株との共培養においても T 細胞の増殖が認められたが、本薬では認められなかった。

### 3.1.4 ADCC 及び CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-3)

Jurkat 細胞株、抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体で刺激した Jurkat 細胞株、HEK293 細胞株並びにヒト PD-1 を発現させた HEK293 (HEK293/PD-1) 細胞株を用いて、本薬の ADCC 活性が、ヒト PBMC をエフェ

<sup>5)</sup> ヒト CD3 を発現する Jurkat 細胞株及びヒト CD20 を発現する Raji 細胞株に対して、CD3 及び CD20 タンパクの両者に結合する組換えタンパク (30 pmol/L) が添加された。

<sup>6)</sup> ヒト CD3 及びヒト PD-1 を発現するヒト CD4 陽性 T 細胞並びに HEK293/CD20/PD-L1 細胞株に対して、CD3 及び CD20 タンパクの両者に結合する組換えタンパク (2 nmol/L) が添加された。

クター細胞として、死細胞から放出されたプロテアーゼの活性を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても ADCC 活性は認められなかった。

Jurkat 細胞株、抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体で刺激した Jurkat 細胞株、HEK293 細胞株並びに HEK293/PD-1 細胞株を用いて、本薬の CDC 活性が、死細胞から放出されたプロテアーゼの活性を指標に検討された。その結果、いずれの細胞株においても CDC 活性は認められなかった。

### 3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-5)

マウス結腸・直腸癌由来 MC38.Ova 細胞株<sup>7)</sup> を皮下移植したマウス<sup>8)</sup> (5 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 3、7、10、13 及び 17 日目に、本薬 5 又は 10 mg/kg が腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 18 及び 21 日目において、対照（アイソタイプ抗体）群と比較して、本薬 5 及び 10 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（第 18 日目：それぞれ  $p < 0.05$  及び  $p < 0.01$ 、第 21 日目：いずれも  $p < 0.05$ 、Dunnett の多重比較検定）。

MC38.Ova 細胞株<sup>7)</sup> を皮下移植したマウス<sup>8)</sup> (7 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 3、7、10、14 及び 17 日目に、本薬 2.5 又は 5 mg/kg が腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 21 日目において、対照（アイソタイプ抗体）群と比較して、本薬 2.5 及び 5 mg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（ $p < 0.001$ 、Dunnett の多重比較検定）。

## 3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 4 及び 26 週間反復投与毒性試験において、本薬（2、10 又は 50 mg/kg）が QW で反復静脈内投与され、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された（5.2 参照）。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び子宮頸癌に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより（3.1.1 及び 3.1.2 参照）、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる（3.1.3 及び 3.1.5 参照）。

ヒト子宮頸癌由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した試験成績は得られていないものの、子宮頸癌患者の腫瘍組織において PD-L1 の発現が認められていること（Mod Pathol 2016; 29: 753-63）等

<sup>7)</sup> MC38 細胞株に卵白アルブミン遺伝子を導入した細胞株。

<sup>8)</sup> ヒト PD-1 の細胞外領域にマウス PD-1 の膜貫通及び細胞質領域を融合させた組換えタンパクを発現させた遺伝子組換えマウス。

を考慮すると、抗ヒト PD-1 抗体である本薬は、上記の作用機序により、子宮頸癌に対して有効性を示すと考えられる。

また、申請者は、PD-1 に対する抗体医薬品である本薬と、本邦で承認されている他の抗 PD-1/PD-L1 抗体医薬品との薬理学的特性の異同等について、以下のように説明している。

各薬剤の薬理学的特性は表 6 のとおりであり (J Cancer 2017; 8: 410-6 等) 、薬剤間で異なる点も認められるものの、主に PD-1 と PD-L1 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制する点では同じである。

表 6 本薬及び本邦で承認されている他の抗 PD-1/PD-L1 抗体医薬品の薬理学的特性

	標的分子	標的分子が結合する分子	ADCC 活性	CDC 活性
セミプリマブ (本薬)	PD-1	PD-L1、PD-L2	なし	なし
ニボルマブ	PD-1	PD-L1、PD-L2	なし	なし
ペムプロリズマブ	PD-1	PD-L1、PD-L2	なし	なし
アテゾリズマブ	PD-L1	PD-1、B7.1	なし	なし
デュルバルマブ	PD-L1	PD-1、B7.1	なし	なし
アベルマブ	PD-L1	PD-1、B7.1	あり	なし

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

子宮頸癌に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、本薬の作用機序の観点からは理解可能である。ただし、①本薬の有効性に影響を及ぼす因子、並びに②本薬とニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ及びデュルバルマブとの薬理学的特性の異同については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

##### 4.1 分析法

###### 4.1.1 本薬の測定法

サル血清中の本薬の定量は、固相化したヒト PD-1 の細胞外ドメイン、ビオチン化したマウス抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体及び HRP 標識したニュートラアビジンを用いた ELISA 法により行われた。

###### 4.1.2 抗セミプリマブ抗体の測定法

サル血清中の抗セミプリマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン化した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた。

##### 4.2 吸収

###### 4.2.1 単回投与

雌性サルに本薬 1、5 又は 15 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 7)。

抗セミプリマブ抗体は全例で検出された。

表7 本薬のPKパラメータ（雌性サル、単回静脈内投与）

用量 (mg/kg)	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>9day</sub> (μg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
1	5	33.3±1.91	1.5 (0.583, 8.5)	120±10.0	9.84±1.13	36.2、38.4 <sup>*2</sup>
5	5	121±10.2	1.5 (0.583, 1.5)	518±69.0	10.9±3.82	63.4 <sup>*3</sup>
15	5	355±64.7	0.583 (0.583, 8.5)	1,690±151	12.4±1.67	61.8、69.4 <sup>*2</sup>

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1：中央値（最小値、最大値）、\*2：n=2、\*3：n=1

#### 4.2.2 反復投与

雌雄サルに、本薬 2、10 又は 50 mg/kg を QW で 4 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表8）。本薬の曝露量に明確な性差及び蓄積は認められなかった。

抗セミプリマブ抗体は、23/30 例で検出された。

表8 本薬のPKパラメータ（雌雄サル、4週間反復静脈内投与）

用量 (mg/kg)	投与日 (日)	性別	n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>*1</sup> (h)	AUC <sub>tau</sub> (μg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>*2</sup> (day)
2	1	雌	5	52.2±5.90	0.583 (0.583, 0.583)	180±24.5	—
		雄	5	54.5±2.62	0.583 (0.583, 0.583)	204±16.9	—
	22	雌	3	95.1±25.1	0.583 (0.583, 0.583)	393±128	4.62 <sup>*3</sup>
		雄	2	86.5、118	0.583、0.583	268、325	—
10	1	雌	5	258±38.1	0.583 (0.583, 0.583)	937±61.1	—
		雄	5	254±37.6	0.583 (0.583, 0.583)	960±200	—
	22	雌	4	373±160	0.583 (0.583, 24)	1,560±703	10.9、20.3 <sup>*4</sup>
		雄	3	384±75.6	0.583 (0.583, 0.583)	1,380±365	—
50	1	雌	5	1,900±289	0.583 (0.583, 0.583)	6,710±1,920	—
		雄	5	1,690±498	0.583 (0.583, 0.583)	6,920±1,390	—
	22	雌	4	2,180±711	0.583 (0.583, 0.583)	7,740±3,920	20.0、24.4 <sup>*4</sup>
		雄	3	1,790±358	0.583 (0.583, 48)	8,420±3,150	22.7 <sup>*3</sup>

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、\*1：中央値（最小値、最大値）、\*2：回復期間の終末相から算出された、\*3：n=1、\*4：n=2、—：算出せず

#### 4.3 分布

申請者は、本薬の組織分布について、以下のように説明している。

サルにおける本薬の定常状態での分布容積<sup>9)</sup>及びサルの血漿量 (44.8 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) 等を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に循環血中に分布すると考えられることから、本薬の組織分布に関する検討を実施しないこととした。

また、本薬は IgG4 サブクラスのヒト型抗体であり、ヒト IgG は胎盤を通過し、胎児に移行することから、本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があると考える。

#### 4.4 代謝及び排泄

申請者は、代謝及び排泄について、以下のように説明している。

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「「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」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しないこととした。

また、本薬は IgG4 サブクラスのヒト型抗体であり、ヒト IgG は乳汁中に排泄されることから、本薬についても乳汁に排泄される可能性があると考える。

<sup>9)</sup> サルを用いた単回静脈内投与試験、反復静脈内投与試験等で得られた本薬の PK データに基づく PPK 解析により、59.8 mL/kg と推定された。

#### **4.R 機構における審査の概略**

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### **5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略**

#### **5.1 単回投与毒性試験**

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、カニクイザルを用いた4週間（CTD 4.2.3.2-1）及び26週間（CTD 4.2.3.2-2）反復静脈内投与毒性試験（表9）の初回投与時の成績に基づき、本薬の急性毒性が評価され、概略の致死量は50 mg/kg超と判断された。本薬投与によりADA産生に起因する急性症状が認められたが、PD-1阻害に関連した症状の発現は認められなかった。

#### **5.2 反復投与毒性試験**

カニクイザルを用いた4及び26週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表9）。本薬投与により認められた所見は、ADA産生に関連した異常所見、並びにPD-1阻害に関連した血中T細胞数増加及び抗体産生能の上昇と考えられたことから、毒性と判断されなかつた。以上より、4及び26週間反復静脈内投与時の無毒性量は50 mg/kg/週と判断された。本薬のPD-1阻害に関連したT細胞に対する活性作用及びADA産生に伴うヒトへの影響に関する機構の判断について、臨床試験における本薬のPK及び安全性を考慮した上で、「6.R.1 抗セミプリマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響について」及び「7.R.3 安全性について」の項に記載する。

表9 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/週)	主な所見	無毒性量(mg/kg/週)	添付資料CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	4週間(QW) +回復8週間	0*1、2、10、50	<p>【全身毒性評価】</p> <p>≥2: 血中 ADA 產生 (雌雄)、副腎皮質束状帶細胞空胞化*2/肥大*2、脾臓赤脾髓・肝臓クッパー細胞ヘモジデリン沈着*3、下頸リンパ節胚中心数增加/大型化*3,*5、肝臓クッパー細胞 C3 含顆粒状沈着増加*3 (雄)</p> <p>≥10: 副腎重量高値*2 (雄)、胃粘膜固有層リンパ球浸潤*3 (雌)</p> <p>50: 脾臓リンパ濾胞胚中心数增加/大型化*3 (雌雄)、脾臓動脈壁肥厚/過形成*3、脾臓血管/血管周囲炎症/壞死*3、脾臓サル由来 Ig 及び/又は C3 沈着*3 (雌)</p> <p>10: 副腎皮質束状帶細胞空胞化/肥大*2、腋窩リンパ節傍皮質拡大*3・血管肥大/過形成*3・サル由来 Ig 及び/又は C3 沈着*3</p> <p>2: 副腎皮質束状帶急性出血*3・血管拡張*3・皮質上皮細胞 C3 含顆粒状沈着増加*3、脾臓動脈壁肥厚/過形成*3、脾臓サル由来 Ig 及び/又は C3 沈着*3 (雄)</p> <p>【免疫毒性評価】</p> <p>≥2: 血中増殖性 T 細胞・ヘルペスT 細胞・組織傷害性 T 細胞数・比率高値、血中抗 KLH IgG 値高値*4,*5 (雌雄)</p> <p>回復性: あり</p>	50	4.2.3.2-1
雌雄カニクイザル	静脈内	26週間(QW) +回復12週間	0*1、2、10、50	<p>【死亡例】</p> <p>10: 1/5 例 (雌)、50: 1/5 例 (雄)</p> <p>10: 血中 ADA 產生、無気力*3、衰弱*3、呼吸困難*3、プロトロンビン時間*3・APTT 延長*3、フィブリノーゲン低値*3、血中アルブミン*3・カルシウム低値*3、無機リン*3・マグネシウム高値*3、肺出血*3・浮腫*3、胸腺出血*3</p> <p>50: 血中 ADA 產生、活動性低下*3、包皮腫脹*3、血小板数増加*3、肺出血*3・浮腫*3、腎臓出血*3・血管/血管周囲壞死/炎症*3、皮膚出血*3・血管/血管周囲壞死/炎症*3、膀胱出血*3・浮腫*3</p> <p>【生存例】</p> <p>≥2: 血中 ADA 產生 (雌雄)</p> <p>回復性: あり</p>	50	4.2.3.2-2

\*1: 10 mM ヒスチジン、5%スクロース、0.1%ポリソルベート 80 (pH6.0) 水溶液、\*2: ストレスに関連した二次的変化であると考察されている、\*3: ADA 產生に関連した異常所見であると考察されている、\*4: 雌雄合算評価、\*5: 10 mg/kg 群を除く

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

### 5.5 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（表 10）、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 50 mg/kg/週と判断された。

申請者は、本薬の妊娠への投与について、以下のように説明している。

下記の理由等から、本薬を妊娠へ投与した場合に胎児免疫寛容維持に影響し、妊娠維持に悪影響を及ぼす可能性がある。加えて、本薬は胎盤を通過する可能性があること（4.3 参照）から、妊娠する可能性のある女性には、本薬の投与中及び投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導する旨、妊娠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のみ投与する旨の注意喚起を行う。

- 同種異系妊娠マウスを用いた試験の結果、PD-L1 の阻害又は PD-L1 遺伝子の欠損により、流産又は胎児死亡の増加が報告されていること（J Exp Med 2005; 202: 231-7）。
- 同種異系妊娠マウスにおける PD-L1 阻害による流産及び胚損失は、制御性 T 細胞の抑制に依存して増加する可能性があることが報告されていること（J Immunol 2007; 179: 5211-9、Am J Reprod Immunol 2009; 62: 283-92）。

表 10 生殖発生毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付 資料 CTD
雌雄 カニクイ ザル	静脈 内	13 週間 (QW) + 回復 12 週間	0 <sup>*1</sup> 、10、50	≥10 : ADA 產生 (雌雄) 10 : 陰囊・肢斑状出血 <sup>*2</sup> (雄) 回復期間終了後 なし	50	4.2.3.5.1-1

\*1 : 10 mM ヒスチジン、5%スクロース、0.1%ポリソルベート 80 水溶液 (pH6.0) 、\*2 : ADA 產生に関連した異常所見であると考察されている

## 5.6 局所刺激性毒性試験

本薬の局所刺激性について、サルを用いた 4 週間 (CTD 4.2.3.2-1) 及び 26 週間 (CTD 4.2.3.2-2) 反復静脈内投与毒性試験において評価され、50 mg/kg (25 mg/mL) の用量まで本薬投与に関連する投与部位の異常所見は認められなかった。

## 5.7 組織交差反応性試験

申請者は、本薬の組織交差反応性について、以下のように説明している。

ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された。その結果、本薬の結合が単核白血球及び膠細胞に認められ（表 11）、本薬結合の陽性反応はヒトとカニクイザルで類似し、PD-1 の発現が単核白血球及び膠細胞で認められる旨の報告（J Biol Chem 2013; 288: 11771-85、Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 10483-8、J Virol 2013; 87: 11538-51、Ocul Immunol Inflamm 2009; 17: 47-55 等）とも一致した。膠細胞の細胞質で認められた陽性反応については、*in vivo* においてモノクローナル抗体は細胞質に到達できないことから安全性上の懸念は低いと考える。

表 11 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	陽性の組織/細胞	添付資料 CTD
ヒト及びカニクイザル正常組織	凍結切片にビオチン化した本薬 2 又は 15 µg/mL を処理し、免疫組織化学染色法により、組織パネル（36 細胞）への結合を検出	【ヒト組織】 大脳皮質・小脳膠細胞質・細胞突起・眼網膜・下垂体・脊髄膠細胞質・細胞突起・腎臓間質凝集体・胸腺単核白血球細胞質、リンパ組織・脾臓・扁桃単核白血球細胞質・形質膜  【カニクイザル組織】 大脳皮質・小脳・眼視神経乳頭板膠細胞質・細胞突起、胃/小腸 GALT・腎臓間質凝集体・肺 BALT・唾液腺・胸腺・膀胱・大腸単核白血球細胞質、リンパ組織・脾臓・甲状腺・扁桃単核白血球細胞質・形質膜、下垂体・脊髄膠細胞質・細胞突起	4.2.3.7.7-1

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 分析法

##### 6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬の定量は、固相化したヒト PD-1 の細胞外ドメイン、ビオチン化したマウス抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体及び HRP 標識したニュートラアビジンを用いた ELISA 法により行われた（定量下限値：1.56 ng/mL）。

##### 6.1.1.2 抗セミプリマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗セミプリマブ抗体の検出は、ルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた（検出感度：約 2.4 及び 6.6 ng/mL<sup>10)</sup>）。

申請者は、検体中の本薬が抗セミプリマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の抗セミプリマブ抗体の測定方法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は約 734 及び 626 µg/mL<sup>10)</sup> であった。当該方法が使用された臨床試験で得られた検体では血清中本薬濃度が 626 µg/mL 未満であったことを考慮すると、当該方法が使用された臨床試験で得られた検体は本薬の影響を受けずに抗セミプリマブ抗体の測定が可能であったと考える。

### 6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

<sup>10)</sup> 陽性対照である抗セミプリマブモノクローナル抗体及び抗セミプリマブポリクローナル抗体を用いて算出された。

## 6.2.1 国内試験

### 6.2.1.1 国内第I相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 1622 試験 パート1<2017年6月～実施中 [データカットオフ日：2021年5月1日]>)

進行固形癌患者 13 例 (PK 解析対象は 13 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 250 又は 350 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬初回投与時における本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	$C_{max}$ (mg/L)	$C_{trough}$ (mg/L)	$AUC_{3week}$ (mg·day/L)	$t_{1/2}$ (day)
250	6	144±24.4	31.3±7.14	1,077±86.3	18.2±6.04
350	7	157±21.9	41.0±6.91*	1,345±99.7*	17.6±3.32*

平均値±標準偏差、\* : 6 例

## 6.2.2 国際共同試験

### 6.2.2.1 國際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 1676 試験<2017年9月～実施中 [データカットオフ日：2021年1月4日]>)

化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者 608 例 (PK 解析対象は本薬群の 295 例) を対象に、本薬と化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。用法・用量は、6 週間を 1 サイクルとし、本薬 350 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 本薬の PK パラメータ

測定時点	例数	$C_{max}$ (mg/L)	例数	$C_{trough}$ (mg/L)
第 1 サイクル第 1 日目	284	134±58.7	—	—
第 4 サイクル第 1 日目	112	186±60.8	113	65.6±30.0

平均値±標準偏差、— : 測定せず

## 6.2.3 海外試験

### 6.2.3.1 海外第I相試験(CTD 5.3.5.2-1:1423 試験 用量漸増コホート<2015年2月～2019年11月>)

進行固形癌患者 60 例 (PK 解析対象は 60 例、うち本薬単独投与は 18 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 1、3 又は 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬初回投与時における本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加した。

表 14 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	$C_{max}$ (mg/L)	$AUC_{2week}$ (mg·day/L)	$t_{1/2}$ (day)
1	6	22.7±4.62	144±28.0	8.27±1.53
3	6	68.3±18.3	467±136	12.4±4.04
10	6	264±84.2	1,811±234	12.9±4.10

平均値±標準偏差

#### 6.2.4 PPK 解析

海外臨床試験（1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験）で得られた本薬の PK データ（1,063 例、17,312 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.4）。なお、本薬の PK は、一次消失過程及び時間依存的 CL を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 15 のとおりであった。

表 15 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL	体重、年齢、性別、アルブミン、ベースラインの ALT、ベースラインの AST、ベースラインの総ビリルビン、ベースラインの CrCL、ベースラインのクレアチニン、ベースラインの ECOG PS、民族（ヒスパニック又はラテン、非ヒスパニックかつ非ラテン、不明）、人種（白人、その他、不明）及びがん種（CSCC、BCC、NSCLC、その他）
V1	体重、年齢、性別、ベースラインのアルブミン及び人種
EMAX	体重、アルブミン、ベースラインのアルブミン及びがん種
T50	アルブミン、ベースラインのアルブミン及びがん種

本薬の①CL、②V1、③EMAX 及び④T50 に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、性別、アルブミン、がん種（CSCC 及び BCC）及びベースラインの ALT、②性別及びベースラインのアルブミン、③がん種（BCC）、並びに④がん種（その他のがん種）が選択された。各共変量が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったことから、各共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

#### 6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

##### 6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（1676 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量（初回投与後の  $C_{\text{trough}}^{11)}$ ）の四分位点で 4 群<sup>12)</sup> に分割し、OS、PFS、奏効率及び奏効期間との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有効性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

##### 6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（1676 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量（初回投与後の  $C_{\text{max}}^{11})$  の四分位点で 4 群<sup>13)</sup> に分割し、免疫関連の有害事象及び Grade 3 以上の免疫関連の有害事象の発現率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有害事象との間に明確な関連は認められなかった。

#### 6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- ・ 本薬はタンパク分解経路により消失すると考えられること。

<sup>11)</sup> PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された。

<sup>12)</sup> 各群の  $C_{\text{trough}}$  (mg/L) の範囲は、4.3 以上 22.3 以下、22.3 超 27.3 以下、27.3 超 32.8 以下及び 32.8 超 51.4 以下であった。

<sup>13)</sup> 各群の  $C_{\text{max}}$  (mg/L) の範囲は、61.6 以上 115 以下、115 超 128.6 以下、128.6 超 145.1 以下及び 145.1 超 242.6 以下であった。

- PPK 解析において、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者と腎機能が正常な患者、並びに軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者との間で、本薬の曝露量に明確な差異は認められなかったこと。

### 6.2.7 本薬の PK の国内外差

申請者は、1676 試験の日本人患者及び外国人患者における本薬の  $C_{max}$  及び  $C_{trough}$  に明確な差異は認められなかったこと（表 16）から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

表 16 本薬の PK パラメータ

	測定時点	例数	$C_{max}$ (mg/L)	$C_{trough}$ (mg/L)
日本人患者	第 1 サイクル第 1 日目	28	144±32.1	—
	第 4 サイクル第 1 日目	12	211±36.8	78.4±29.8*
外国人患者	第 1 サイクル第 1 日目	256	133±60.9	—
	第 4 サイクル第 1 日目	100	183±62.5	63.9±29.8

平均値±標準偏差、\*：13 例、—：測定せず

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 抗セミプリマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗セミプリマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗セミプリマブ抗体の発現状況は、1423 試験、1540 試験、1620 試験、1624 試験及び 1676 試験において検討された。抗セミプリマブ抗体の評価が可能であった患者（1,029 例）のうち、22 例（2.1%）で抗セミプリマブ抗体が検出された。

本薬が申請用法・用量で投与され、抗セミプリマブ抗体の測定時点で本薬の PK が検討可能であった 1676 試験において、抗セミプリマブ抗体が陽性の患者と陰性の患者との間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと（表 17）、並びに 1620 試験及び 1624 試験においても同様の結果であったことを考慮すると、抗セミプリマブ抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 17 抗セミプリマブ抗体陽性例及び陰性例における血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

測定時点	例数	抗セミプリマブ抗体 陽性患者	例数	抗セミプリマブ抗体 陰性患者
第 3 サイクル第 1 日目投与前	1	103	139	57.7 (1.95, 292)
投与終了 30 日後	3	39.9 (4.23, 40.1)	85	38.4 (1.81, 151)

中央値（最小値、最大値）（1 例の場合は個別値）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗セミプリマブ抗体が陽性の患者数は限定的であったことを考慮すると、抗セミプリマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、抗セミプリマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す国内第 I 相試験、国際共同第 III 相試験及び海外第 I 相試験各 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 18 に示す海外第 II 相試験 2 試験及び海外 III 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

表13 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧							
資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概要	主な評価項目
評価	国内	1622 試験	I	<パート1 <sup>*1</sup> > 進行 固形癌患者	13 ① 6 ② 7	① 本薬 250 mg を Q3W で 静脈内投与 ② 本薬 350 mg を Q3W で 静脈内投与	忍容性 安全性 PK
	国際共同	1676 試験	III	化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者	608 ① 304 ② 304	① 本薬 350 mg を Q3W で 静脈内投与 ② 以下から治験担当医師が選択 • PEM 500 mg/m <sup>2</sup> を Q3W で 静脈内投与 • 3 週間を 1 サイクルとして、NGT 1 mg/m <sup>2</sup> を第 1~5 日目に 静脈内投与 • 6 週間を 1 サイクルとして、IRI 100 mg/m <sup>2</sup> を第 1、8、15 及び 22 日目に 静脈内投与 • 3 週間を 1 サイクルとして、GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に 静脈内投与 • 3 週間を 1 サイクルとして、VNR 30 mg/m <sup>2</sup> を第 1 及び 8 日目に 静脈内投与	有効性 安全性
	海外	1423 試験 <sup>*2</sup>	I	<用量漸増コホート> ①~④進行 固形癌患者 <拡大コホート> ⑤⑥NSCLC 患者 ⑦頭頸部扁平上皮癌患者 ⑧乳癌患者 ⑨進行 固形癌患者 ⑩⑤~⑧以外の進行 固形癌患者 ⑪転移を有する CSCC 患者 ⑫切除不能な局所進行 CSCC 患者 ⑬進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌患者 ⑭進行・再発の MSI-High を有する子宮内膜癌患者 ⑮MSI-High を有する去勢抵抗性前立腺癌患者 ⑯⑬~⑯以外の MSI-High を有する進行 固形癌患者 ⑰切除不能な肝細胞癌患者 ⑱⑲進行 固形癌患者 ⑳治癒切除不能な MSI-High を有する結腸・直腸癌患者 ㉑㉕進行・再発の NSCLC 患者 ㉒GBM 患者 ㉓再発 GBM 患者 ㉔HIV 感染を有する進行 固形癌患者 ㉖進行・再発の NSQ-NSCLC 患者 ㉗㉘進行又は再発の 子宮頸癌患者 ㉙BCC 患者	用量漸増 コホー ト： 60 拡大コホ ート： 338	<用量漸増コホート> ①本薬 1、3 又は 10 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ②放射線療法との併用で、本薬 1 又は 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ③CPA との併用で、本薬 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ④放射線療法及び CPA との併用で、本薬 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与  <拡大コホート> ⑤本薬 200 mg を Q2W で 静脈内投与 ⑥㉖放射線療法との併用で、本薬 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ⑦~⑩放射線療法、CPA 等との併用で、本薬 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ⑪~⑯、㉖㉗㉘㉙本薬 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ⑯㉖CBDCA 及び DTX との併用で、本薬 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ⑯DTX との併用で、本薬 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ㉖㉗㉘放射線療法との併用で、本薬 1 又は 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ㉖CBDCA 及び PTX との併用で、本薬 3 mg/kg を Q3W で 静脈内投与 ㉖CBDCA 及び PEM との併用で、本薬 3 mg/kg を Q3W で 静脈内投与	忍容性 安全性 PK
参考	海外	1540 試験	II	①遠隔転移を有する CSCC 患者 ②局所進行の CSCC 患者 ③遠隔転移を有する CSCC 患者	193 ① 59 ② 78 ③ 56	①②本薬 3 mg/kg を Q2W で 静脈内投与 ③本薬 350 mg を Q3W で 静脈内投与	有効性 安全性 PK
		1620 試験	II	進行 BCC 患者	132	本薬 350 mg を Q3W で 静脈内投与	有効性 安全性
		1624 試験 <sup>*2</sup>	III	PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	710 ① 356 ② 354	① 本薬 350 mg を Q3W で 静脈内投与 ② 白金製剤及び PTX、白金製剤及び GEM、又は白金製剤及び PEM から 治験担当医師が選択	有効性 安全性

\*1：化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬と化学療法との併用投与の有効性及び安全性を検討するパート 2 については、現在実施中であり、本申請においてはパート 1 の成績のみが提出された。以下、本審査報告書では、パート 1 についてのみ記載する。

\*2：併用薬の用法・用量については、記載を省略した。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内試験

#### 7.1.1.1 国内第I相試験（CTD 5.3.5.2-2 : 1622 試験 パート1<2017年6月～実施中 [データカットオフ日：2021年5月1日] >）

進行固形癌患者（目標症例数：14例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬250又は350mgをQ3Wで静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された13例（250mg群6例、350mg群7例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬投与開始後21日目までがDLT評価期間とされた。その結果、DLTは認められず、日本人患者において本薬は忍容可能と判断され、本薬の推奨用量は350mgQ3Wとされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は認められなかった。

### 7.1.2 国際共同試験

#### 7.1.2.1 国際共同第III相試験（CTD 5.3.5.1-1 : 1676 試験<2017年9月～実施中 [データカットオフ日：2021年1月4日] >）

化学療法歴<sup>14)</sup>のある進行又は再発の子宮頸癌患者<sup>15)</sup>（目標症例数：590例、うちSCC患者460例）を対象に、本薬とICの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む14の国又は地域、97施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬350mgをQ3Wで静脈内投与、IC群ではPEM（500mg/m<sup>2</sup>をQ3W）、NGT（3週間を1サイクルとして、第1～5日目に1mg/m<sup>2</sup>）、IRI（6週間を1サイクルとして、第1、8、15及び22日目に100mg/m<sup>2</sup>）、GEM（3週間を1サイクルとして、第1及び8日目に1,000mg/m<sup>2</sup>）又はVNR（3週間を1サイクルとして、第1及び8日目に30mg/m<sup>2</sup>）を静脈内投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された608例（本薬群304例、IC群304例）全例がFAS集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群29例、IC群27例）。また、FAS集団のうち、治験薬が投与されなかった18例（本薬群5例、IC群13例）を除く590例（本薬群300例<sup>16)</sup>、IC群290例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群29例、IC群27例）。

<sup>14)</sup> BVによる治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して白金製剤を含む1つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れられた。

<sup>15)</sup> SCC患者及び腺癌（腺扁平上皮癌を含む）患者が組み入れられた。

<sup>16)</sup> IC群に割り付けられたものの、本薬が誤って投与された1例が、安全性解析対象集団では本薬群として取り扱われた。

本試験の主要評価項目は OS とされ、SCC 集団、FAS 集団の順に階層的な手順に従って仮説検定を実施することとされた。本試験計画の主要な変更内容は以下のとおりであった。

- ・ 本試験の開始時点では、目標症例数は FAS 集団で約 436 例と設定され、SCC 及び腺癌（腺扁平上皮癌を含む）の患者が組み入れられたものの、1423 試験の結果等から、SCC 患者において本薬の有効性がより期待されると考えられたことから、治験実施計画書改訂第 5 版（2019 年 3 月 8 日付け）以降は、SCC 患者のみを組み入れることとされた<sup>17)</sup>。
- ・ 子宮頸癌患者の約 85%が SCC 患者である旨が報告されている（Int J Cancer 2006; 118: 1481-95）ものの、当該改訂時点までに組み入れられた SCC 患者<sup>17)</sup> の割合は上記の報告より低かったことから、組織型の一般的な分布と同様になるよう、SCC 患者の目標症例数が 436 例と設定され、試験全体の目標症例数が 534 例に変更された（治験実施計画書改訂第 5 版（2019 年 3 月 8 日付け））。
- ・ 本試験の開始時点において有効性評価を目的とした中間解析は計画されていなかったが、本薬の有効性をより早期に確認することを目的として、2 回の中間解析が追加された。2 回の中間解析及び最終解析は、SCC 集団においてそれぞれ約 238、289 及び 340 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。当該変更に伴い、中間解析における検出力として 90%を確保するための症例数として、SCC 患者及び試験全体の目標症例数がそれぞれ 460 及び 590 例に変更された（治験実施計画書改訂第 6 版（2020 年 5 月 26 日付け））。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の 2 回目の中間解析（2021 年 1 月 4 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 19 並びに図 1 及び図 2 のとおりであり、SCC 集団及び FAS 集団のいずれにおいても IC 群に対する本薬群の優越性が検証された。当該結果を踏まえ、2021 年 3 月 8 日に開催された IDMC により試験の早期有効中止が勧告された。

表 19 OS の 2 回目の中間解析結果（2021 年 1 月 4 日データカットオフ）

	SCC 集団		FAS 集団	
	本薬群	IC 群	本薬群	IC 群
例数	239	238	304	304
イベント数 (%)	143 (59.8)	161 (67.6)	184 (60.5)	211 (69.4)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	11.1 [9.2, 13.4]	8.8 [7.6, 9.8]	12.0 [10.3, 13.5]	8.5 [7.5, 9.6]
ハザード比 [95%CI]	0.727 [0.579, 0.914] <sup>*1</sup>		0.685 [0.560, 0.838] <sup>*2</sup>	
p 値 <sup>*3</sup> (有意水準 (片側))	0.00306 (0.01508)		0.00011 (0.025)	

\*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）及び組織型（SCC、腺癌）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*3：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）

<sup>17)</sup> 治験実施計画書改訂第 5 版発行時点までに 198 例（SCC 患者 133 例、腺癌患者 65 例）が組み入れられた。

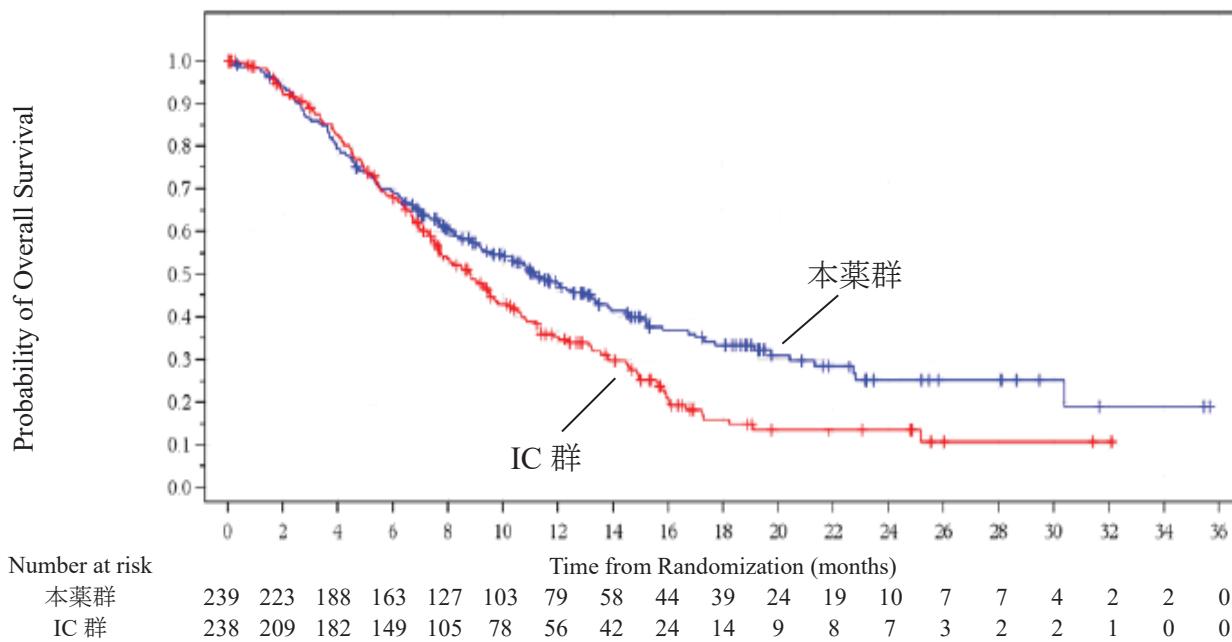


図1 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (SCC 集団、2021年1月4日データカットオフ)

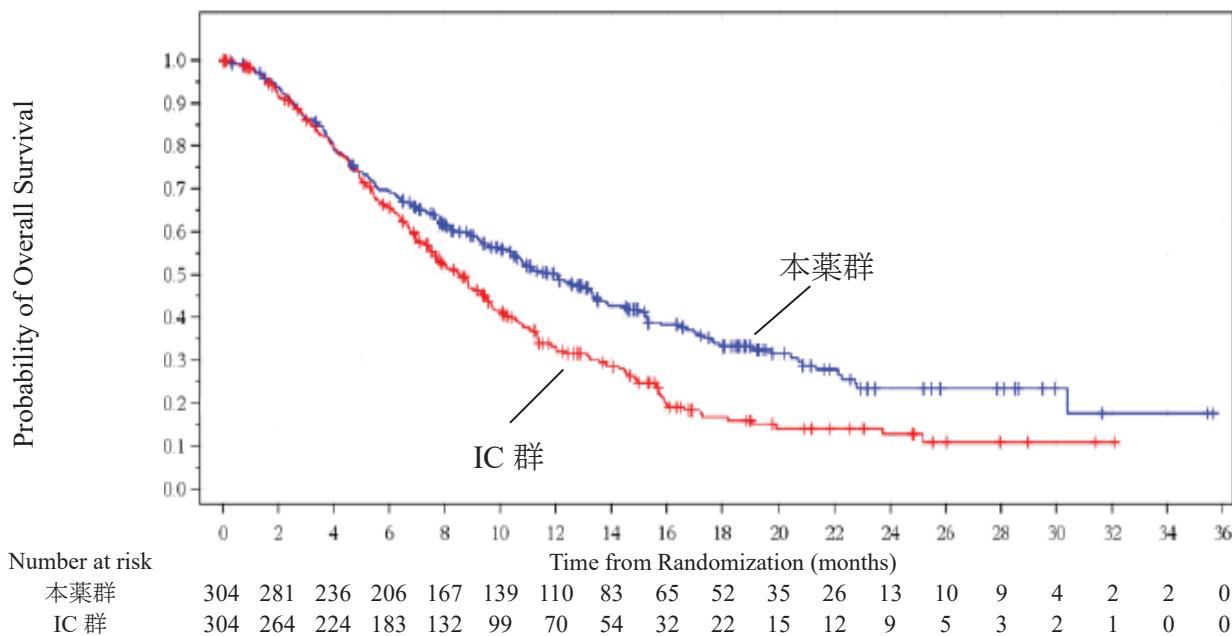


図2 OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS 集団、2021年1月4日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、本薬群 76/300 例 (25.3%) 、IC 群 70/290 例 (24.1%) に認められた（うち、日本人患者における死亡は本薬群 7/29 例、IC 群 8/27 例）。疾患進行による死亡（本薬群 67 例、IC 群 66 例）を除く患者の死因は、本薬群で不明 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、IC 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 例であり、うち IC 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（日本人患者における死因は、いずれも疾患進行であった）。

### 7.1.3 海外試験

#### 7.1.3.1 海外第I相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 1423 試験<2015年2月～2019年11月 [データカットオフ日：2019年4月30日] >)

進行固形癌患者等（目標症例数：用量漸増コホート60例、拡大コホート323例）を対象に、本薬単独投与及び本薬と他の抗悪性腫瘍剤等との併用投与の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外38施設で実施された。

用量漸増コホート及び拡大コホートを構成する各コホートの用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

<用量漸増コホート>

- ①：本薬1、3又は10mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ②：放射線療法との併用で、本薬1又は3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ③：CPAとの併用で、本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ④：放射線療法及びCPAとの併用で、本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。

<拡大コホート>

- ⑤：本薬200mgをQ2Wで静脈内投与。
- ⑥及び⑧：放射線療法との併用で、本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ⑦～⑩：放射線療法、CPA等との併用で、本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ⑪～⑯、⑰、⑲及び⑳：本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ⑮及び⑯：CBDCA及びDTXとの併用で、本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ⑯：DTXとの併用で、本薬3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ㉑及び㉒：放射線療法との併用で、本薬1又は3mg/kgをQ2Wで静脈内投与。
- ㉓：CBDCA及びPTXとの併用で、本薬3mg/kgをQ3Wで静脈内投与。
- ㉔：CBDCA及びPEMとの併用で、本薬3mg/kgをQ3Wで静脈内投与。

本試験に登録され、治験薬が投与された398例（用量漸増コホート：60例（1mg/kg投与18例、3mg/kg投与36例、10mg/kg投与6例）、拡大コホート：338例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、本薬単独投与群9/130例(6.9%)（1mg/kg Q2W群0例、3mg/kg Q2W群7/98例(7.1%)、10mg/kg Q2W群0例、200mg Q2W群2/20例(10.0%)）、本薬/化学療法群1/64例(1.6%)、本薬/放射線療法群5/86例(5.8%)、本薬/化学療法/放射線療法群8/118例(6.8%)に認められた。疾患進行による死亡（本薬単独投与群7例（3mg/kg Q2W群5例、200mg Q2W群2例）、本薬/化学療法群1例、本薬/放射線療法群3例、本薬/化学療法/放射線療法群8例）を除く患者の死因は、本薬単独投与群で急性腎障害及び肺塞栓症各1例、並びに本薬/放射線療法群で肺臓炎2例であり、うち本薬/放射線療法群の肺臓炎2例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 海外試験

#### 7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3 : 1540 試験<2016年8月～実施中 [Group 1 及び 3 のデータカットオフ日 : 2018年9月20日、Group 2 のデータカットオフ日 : 2018年10月10日] >）

局所進行又は遠隔転移を有する CSCC 患者（目標症例数：約 182 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 35 施設で実施された。

用法・用量は、Group 1（遠隔転移を有する CSCC 患者）及び Group 2（局所進行の CSCC 患者）では本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与、Group 3（遠隔転移を有する CSCC 患者）では本薬 350 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 193 例（Group 1 59 例、Group 2 78 例、Group 3 56 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 105 日以内の死亡は、Group 1 9/59 例（15.3%）、Group 2 3/78 例（3.8%）、Group 3 8/56 例（14.3%）に認められた。疾患進行による死亡（Group 1 6 例、Group 3 7 例）を除く患者の死因は、Group 1 で死亡、急性呼吸窮迫症候群及びその他各 1 例、Group 2 で死亡、肺炎及びその他各 1 例、Group 3 で動脈出血 1 例であり、このうち Group 2 の死亡 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.2.1.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-4 : 1620 試験<2017年7月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年2月17日] >）

局所進行又は遠隔転移を有する BCC 患者（目標症例数：約 137 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 50 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 350 mg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 132 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 105 日以内の死亡は 8/132 例（6.1%）に認められた。疾患進行による死亡 2 例を除く患者の死因は、その他 2 例、ブドウ球菌性肺炎、脳の悪性新生物、急性腎障害及び悪液質各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.1.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : 1624 試験<2017年5月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年3月1日] >）

化学療法歴のない PD-L1 陽性（ $\geq 50\%$ ）の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（目標症例数：700 例）を対象に、本薬と白金製剤を含む化学療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、海外 138 施設で実施された。

用法・用量は、それぞれ以下のとおり設定され、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

- 本薬群：本薬 350 mg を Q3W で静脈内投与<sup>18)</sup>。
- IC 群：3 週間を 1 サイクルとして、白金製剤と PTX、GEM 又は PEM との併用を 4~6 サイクル静脈内投与。

<sup>18)</sup> 最大 108 週まで継続することとされた。

本試験に登録され、治験薬が投与された 697 例（本薬群 355 例、IC 群 342 例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は本薬群 79/355 例（22.3%）、IC 群 77/342 例（22.5%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群 43 例、IC 群 40 例）を除く患者の死因は、本薬群で死亡 7 例、呼吸不全 4 例、肺塞栓症 3 例、敗血症性ショック 2 例、気管支痙攣、自殺既遂、敗血症、脳梗塞、自己免疫性心筋炎、脳虚血、塞栓症、心肺不全、心不全、多臓器機能不全症候群、出血性ショック、低酸素症、肺炎、心肺停止、急性心筋梗塞、心筋梗塞、腎炎、腫瘍のハイパープログレッション、呼吸困難及び肺出血各 1 例、IC 群で肺炎 8 例、心停止 3 例、心肺停止、呼吸不全、突然死、死亡、肺塞栓症、呼吸困難、心筋梗塞及び不明各 2 例、肺結核、肺膿瘍、敗血症性ショック、脳血管発作、肺出血、心筋虚血、気管支炎、虚血性脳梗塞/肺炎/敗血症、自殺既遂及び急性心不全各 1 例であり、うち、本薬群の敗血症性ショック、自己免疫性心筋炎、心肺不全、心不全、死亡、心肺停止、腎炎、腫瘍のハイパープログレッション及び呼吸不全各 1 例、IC 群の肺塞栓症及び肺炎各 2 例、肺膿瘍、心停止及び心筋梗塞各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、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（1676 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」についての一部改正について（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、1676 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、1676 試験の対照群として PEM、NGT、IRI、GEM 及び VNR を設定した理由について、以下のように説明している。

1676 試験の計画時点において、1676 試験の対象とされた化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対して、標準的な治療は確立していなかったものの、NCCN ガイドライン（ver.1.2017）等において、PEM、NGT、IRI、GEM 及び VNR が二次治療の選択肢とされていたことを考慮し、1676 試験の対照群では、治験担当医師が PEM、NGT、IRI、GEM 又は VNR のいずれかを選択することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、IC 群で選択された薬剤の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性については、IC 群で選択された各薬剤と本薬を比較した有効性の評価結果に基づき確認する必要があると判断した（7.R.2.2 参照）。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

1676 試験において、主要評価項目とされた OS について、SCC 集団及び FAS 集団のいずれにおいても IC 群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。なお、FAS 集団において、無作為化前に選択された IC 群の薬剤（PEM、NGT、IRI、GEM 及び VNR）別の部分集団における IC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] はそれぞれ 0.711 [0.515, 0.981]、0.781 [0.312, 1.955]、0.689 [0.279, 1.702]、0.757 [0.539, 1.062] 及び 0.767 [0.399, 1.477] であり、IC 群で選択された薬剤間で本薬の有効性評価に影響を及ぼす差異は認められなかった。

また、日本人集団における OS の 2 回目の中間解析（2021 年 1 月 4 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 並びに図 3 及び図 4 のとおりであった。

表 20 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析結果（2021 年 1 月 4 日データカットオフ）

	SCC 集団		FAS 集団	
	本薬群	IC 群	本薬群	IC 群
例数	27	26	29	27
イベント数 (%)	17 (63.0)	16 (61.5)	17 (58.6)	17 (63.0)
中央値 [95%CI] (ヶ月)	8.3 [6.8, 11.1]	9.4 [5.4, 14.9]	8.4 [7.0, -]	9.4 [5.4, 14.9]
ハザード比 [95%CI] *	0.924 [0.464, 1.838]		0.855 [0.434, 1.684]	

– : 推定不能、\* : 組織型（SCC、腺癌）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

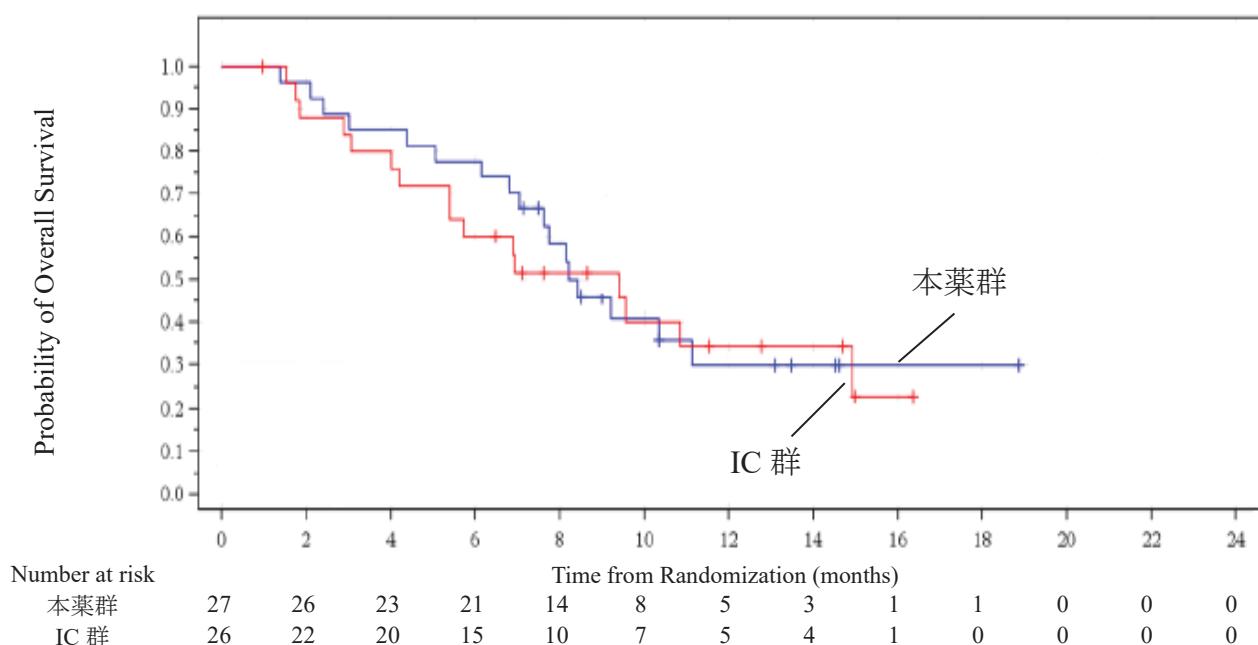


図 3 日本人集団における OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(SCC 集団、2021 年 1 月 4 日データカットオフ)

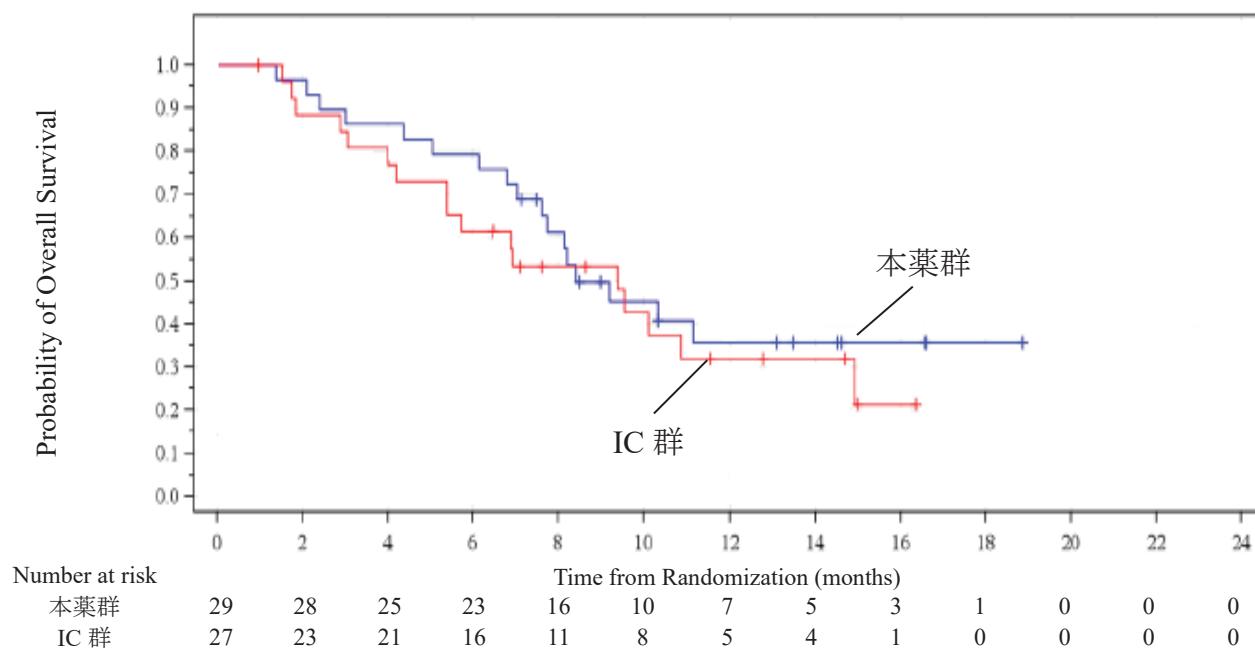


図4 日本人集団におけるOSの2回目の中間解析時のKaplan-Meier曲線  
(FAS集団、2021年1月4日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 1676試験において、主要評価項目とされたOSについて、SCC集団及びFAS集団のいずれにおいてもIC群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- 1676試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の結果について全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

#### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、大腸炎及び下痢、筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症、心筋炎及び心膜炎、腎障害、内分泌機能障害、1型糖尿病、皮膚障害、末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、脳炎・髄膜炎、肝機能障害、ILD、移植関連の有害事象、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるもの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は 1676 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1676 試験における安全性の概要は、表 21 のとおりであった。

表 21 安全性の概要（1676 試験）

	例数 (%)	
	本薬群 300 例	IC 群 290 例
全有害事象	265 (88.3)	265 (91.4)
Grade 3 以上の有害事象	135 (45.0)	155 (53.4)
死亡に至った有害事象	5 (1.7)	2 (0.7)
重篤な有害事象	89 (29.7)	78 (26.9)
投与中止に至った有害事象	26 (8.7)	15 (5.2)
休薬に至った有害事象	75 (25.0)	114 (39.3)
減量に至った有害事象	0	58 (20.0)

1676 試験において、IC 群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった全 Grade の有害事象は、関節痛（本薬群：31 例（10.3%）、IC 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。同様に、発現率が 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。IC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった<sup>19)</sup>。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1676 試験において IC 群と比較して本薬群で発現率が高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、1676 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1676 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 22 のとおりであった。

<sup>19)</sup> 1676 試験において、本薬が減量された患者は認められなかったことから、以降の検討において減量に至った有害事象は省略する。

表 22 国内外の安全性の概要（1676 試験の本薬群）

	例数 (%)	
	日本人患者 29 例	外国人患者 271 例
全有害事象	23 (79.3)	242 (89.3)
Grade 3 以上の有害事象	11 (37.9)	124 (45.8)
死亡に至った有害事象	0	5 (1.8)
重篤な有害事象	9 (31.0)	80 (29.5)
投与中止に至った有害事象	1 (3.4)	25 (9.2)
休薬に至った有害事象	5 (17.2)	70 (25.8)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は発熱（日本人患者：6 例 (20.7%)、外国人患者：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。同様に、発現率が 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）、腎孟腎炎（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）及び鎖骨下静脈血栓症（1 例 (3.4%)、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、腎孟腎炎（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）及び鎖骨下静脈血栓症（1 例 (3.4%)、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった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）及び食欲減退（1 例 (3.4%)、0 例）であった。同様に、発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、倦怠感（1 例 (3.4%)、0 例）、発熱（1 例 (3.4%)、1 例 (0.4%)）、皮膚感染（1 例 (3.4%)、0 例）、発疹（1 例 (3.4%)、1 例 (0.4%)）及び鎖骨下静脈血栓症（1 例 (3.4%)、0 例）であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、1676 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高い事象が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められていないこと、及び外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、1676 試験等における安全性の結果を基に、本薬群で発現率の高かった有害事象、本薬の作用機序から推測される有害事象、本薬と同様に PD-1 を標的とするニボルマブ及びペムブロリズマブにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction として、下記の事象を集計した。

- MedDRA PT の「注入に伴う反応」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「1型過敏症」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシ様ショック」、「ショック」、「呼吸不全」及び「呼吸停止」に該当する事象のうち、本薬投与の当日又は翌日に発現した事象。
- MedDRA PT の「腹痛」、「アレルギー性浮腫」、「血管浮腫」、「背部痛」、「血圧低下」、「気管支浮腫」、「気管支痙攣」、「心停止」、「心肺停止」、「胸痛」、「悪寒」、「息詰まり」、「息詰まり感」、「循環虚脱」、「咳嗽」、「呼吸困難」、「紅斑」、「潮紅」、「低血圧」、「多汗症」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「口唇浮腫」、「口唇腫脹」、「口腔腫脹」、「恶心」、「浮腫」、「口腔浮腫」、「口腔咽頭浮腫」、「口腔咽頭痙攣」、「口腔咽頭腫脹」、「そう痒症」、「アレルギー性そう痒症」、「発熱」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「そう痒性皮疹」、「呼吸窮迫」、「呼吸器ジスキネジア」、「皮膚反応」、「ショック症状」、「皮膚腫脹」、「くしゃみ」、「上気道性喘鳴」、「腫脹」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」、「頻脈」、「頻呼吸」、「舌浮腫」、「気管閉塞」、「気管浮腫」、「上気道閉塞」、「蕁麻疹」、「丘疹状蕁麻疹」、「嘔吐」及び「喘鳴」に該当する事象のうち、本薬投与の当日又は翌日に発現し、2日以内に消失した事象。

1676 試験における infusion reaction の発現状況は表 23 のとおりであった。

表 23 いざれかの群で 1%以上に認められた infusion reaction の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction <sup>*2</sup>	33 (11.0)	0	48 (16.6)	5 (1.7)
注入に伴う反応	8 (2.7)	0	13 (4.5)	1 (0.3)
発熱	8 (2.7)	0	7 (2.4)	0
恶心	7 (2.3)	0	16 (5.5)	0
嘔吐	7 (2.3)	0	11 (3.8)	0
腹痛	1 (0.3)	0	4 (1.4)	2 (0.7)

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な infusion reaction は本薬群で認められず、IC 群で 1/290 例（0.3%：過敏症 1 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定された。投与中止に至った infusion reaction は本薬群では認められず、IC 群で 3/290 例（1.0%：注入に伴う反応 2 例、アナフィラキシー反応 1 例）に認められた。休薬に至った infusion reaction は本薬群で 5/300 例（1.7%：注入に伴う反応 5 例）、IC 群で 9/290 例（3.1%：注入に伴う反応 9 例）に認められた。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

1676 試験の本薬群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、2 (1、450) であった。

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction の発現が認められた患者の詳細は表 24 のとおりであった。

表 24 重篤な infusion reaction (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1624	71	女	なし	注入に伴う反応	2	22	1	休薬	回復
	61	男	放射線療法	注入に伴う反応	3	1	2	中止	回復
1423	81	男	CBDCA、PTX	注入に伴う反応	2	64	1	休薬	回復
	71	女	CBDCA、PTX	発熱	1	24	3	なし	回復
1620	91	女	なし	注入に伴う反応	2	24	2	休薬	回復

\* : 1624 試験及び 1620 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験は MedDRA ver.20.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が複数例認められること等を考慮すると、本薬の投与に際して infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.4 腸炎・下痢

申請者は、本薬投与による腸炎・下痢について、以下のように説明している。

腸炎・下痢として、MedDRA SMQ の「非感染性下痢（広域）」、「偽膜性大腸炎（広域）」、「消化管の穿孔（狭域）」及び「消化管の閉塞（狭域）」、並びに MedDRA PT の「急性出血性潰瘍性大腸炎」、「自己免疫性大腸炎」、「大腸炎」、「びらん性大腸炎」、「顕微鏡的大腸炎」、「潰瘍性大腸炎」、「小腸炎」、「腸炎」、「出血性腸炎」、「壊死性大腸炎」、「直腸炎」及び「出血性直腸炎」に該当する事象を集計した。

1676 試験における腸炎・下痢の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 腸炎・下痢の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腸炎・下痢 <sup>*2</sup>	44 (14.7)	12 (4.0)	48 (16.6)	12 (4.1)
下痢	32 (10.7)	3 (1.0)	39 (13.4)	4 (1.4)
大腸炎	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0
胃腸炎	3 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
イレウス	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
腸閉塞	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
痔瘻	1 (0.3)	0	0	0
肛門狭窄	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
便習慣変化	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
結腸瘻	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
大腸閉塞	1 (0.3)	0	0	0
食道閉塞症	1 (0.3)	0	0	0
腹膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
直腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
放射線性直腸炎	1 (0.3)	0	0	0
直腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肛門失禁	0	0	1 (0.3)	0
憩室穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腸管瘻感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後下痢	0	0	1 (0.3)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な腸炎・下痢は本薬群で 8/300 例 (2.7% : 下痢 2 例、クロストリジウム・ディフィシレ感染、大腸炎、結腸瘻、腸閉塞、腹膜炎及び直腸穿孔各 1 例)、IC 群で 8/290 例 (2.8% : 下痢及びイレウス各 2 例、腸閉塞、腹膜炎、憩室穿孔及び胃腸炎各 1 例) に認められ、うち、本薬群の 2 例 (下痢及び大腸炎各 1 例)、IC 群の 2 例 (下痢 2 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腸炎・下痢は本薬群で 3/300 例 (1.0% : 大腸炎、胃腸炎及び腹膜炎各 1 例)、IC 群で 2/290 例 (0.7% : 腹膜炎及び憩室穿孔各 1 例) に認められた。休薬に至った腸炎・下痢は本薬群で 6/300 例 (2.0% : 下痢 5 例及び大腸閉塞 1 例)、IC 群で 8/290 例 (2.8% : 下痢 3 例、イレウス 2 例、胃腸炎、腸管瘻感染、腸閉塞及び小腸閉塞各 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡に至った腸炎・下痢は認められなかった。

1676 試験の本薬群における腸炎・下痢の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、30 (1、211) であった。

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腸炎・下痢の発現が認められた患者の詳細は表 26 のとおりであった。

表 26 重篤な腸炎・下痢（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	5	女	なし	大腸炎	3	49	80	非該当	回復
	5	女	なし	下痢	2	327	12	休薬	回復
1622	6	女	なし	自己免疫性大腸炎	3	79	不明	休薬	軽快
	6	男	なし	下痢	3	10	3	なし	回復
1624	5	女	なし	大腸炎	2	331	7	なし	回復
	7	男	DTX	下痢	3	8	9	なし	回復
1423	8	女	DTX	大腸炎	3	15	4	中止	回復
	8	女	なし	直腸炎	3	372	97	中止	回復
1540	7	女	なし	大腸炎	3	61	23	休薬	回復
	9	女	なし	大腸炎	3	109	6	なし	回復
1620	7	男	なし	大腸炎	3	400	41	休薬	回復
	7	男	なし	大腸炎	3	305	8	中止	回復
	8	男	なし	自己免疫性大腸炎	3	472	不明	非該当	未回復

\* : 1676 試験及び 1622 試験は MedDRA ver.23.1、1624 試験及び 1620 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験及び 1540 試験は MedDRA ver.20.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な大腸炎及び下痢が複数例認められること等を考慮すると、本薬の投与に際して大腸炎及び下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における大腸炎及び下痢の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.5 筋炎（重症筋無力症を含む）

申請者は、本薬投与による筋炎（重症筋無力症を含む）について、以下のように説明している。

筋炎（重症筋無力症を含む）として、MedDRA SOC の「筋骨格系および結合組織障害」に該当する事象を集計した。

1676 試験における筋炎（重症筋無力症を含む）の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 いざれかの群で 1%以上に認められた筋炎（重症筋無力症を含む）の発現状況（1676 試験）

PT*	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋炎（重症筋無力症を含む）* <sup>2</sup>	83 (27.7)	10 (3.3)	65 (22.4)	6 (2.1)
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
四肢痛	18 (6.0)	2 (0.7)	7 (2.4)	2 (0.7)
筋肉痛	10 (3.3)	0	9 (3.1)	0
側腹部痛	6 (2.0)	0	4 (1.4)	1 (0.3)
筋痙攣	6 (2.0)	0	2 (0.7)	0
頸部痛	5 (1.7)	0	2 (0.7)	0
肩径部痛	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋力低下	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (2.1)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	2 (0.7)	0	3 (1.0)	0
骨痛	1 (0.3)	0	4 (1.4)	0
筋骨格痛	1 (0.3)	0	4 (1.4)	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な筋炎（重症筋無力症を含む）は本薬群で 6/300 例（2.0%：関節炎、背部痛、単径部痛、筋力低下、病的骨折及び脊椎すべり症各 1 例）、IC 群で 3/290 例（1.0%：筋力低下、病的骨折及び側腹部痛各 1 例）に認められ、うち、本薬群の 1 例（関節炎 1 例）及び IC 群の 1 例（筋力低下 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った筋炎（重症筋無力症を含む）は本薬群で 1/300 例（0.3%：多発性関節炎 1 例）、IC 群 1/290 例（0.3%：筋力低下 1 例）に認められた。休薬に至った筋炎（重症筋無力症を含む）は本薬群で 4/300 例（1.3%：背部痛 2 例、単径部痛及び脊椎すべり症各 1 例）、IC 群で 1/290 例（0.3%：背部痛 1 例）に認められた。死亡に至った筋炎（重症筋無力症を含む）は認められなかった。

1676 試験の本薬群における筋炎（重症筋無力症を含む）の初回発現時期の中央値（範囲）（最小値、最大値）（日）は、38（1、684）であった。

また、本申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な筋炎（重症筋無力症を含む）の発現が認められた患者の詳細は表 28 のとおりであった。

表 28 重篤な筋炎（重症筋無力症を含む）（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT <sup>*1,2</sup>	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	5	女	なし	関節炎	2	2	不明	なし	軽快
1624	7	男	なし	四肢痛	3	35	88	なし	回復
1423	6	女	放射線療法、 CPA	重症筋無力症	2	38	6	なし	後遺症
	7	男	なし	リウマチ性多発筋痛	不明	不明	不明	中止	不明
	8	男	なし	自己免疫性筋炎 筋炎	不明 不明	23 27	不明	中止	死亡
	不明	不明	なし	筋炎 筋炎	不明 不明	不明	不明	不明	軽快
	8	男	なし	筋炎	3	17	不明	中止	未回復
	9	男	なし	免疫性筋炎 横紋筋融解症	不明 不明	不明	不明	非該当	死亡
	7	男	なし	筋炎 横紋筋融解症	不明 不明	16	不明	中止	未回復
	9	男	なし	筋炎	不明	36	14	中止	死亡
	不明	不明	なし	横紋筋融解症	不明	不明	不明	不明	不明
海外製造販 売後	7	男	なし	自己免疫性筋炎	不明	135	不明	中止	軽快
	8	男	なし	筋炎	不明	不明	不明	非該当	不明
	9	女	なし	自己免疫性筋炎	不明	20	不明	非該当	回復
	7	男	なし	リウマチ性多発筋痛	2	不明	不明	不明	回復
	7	男	なし	筋炎	不明	不明	不明	中止	不明
	8	女	なし	筋炎	不明	41	不明	非該当	軽快
	8	男	なし	リウマチ性多発筋痛	不明	209	不明	中止	回復
	7	男	なし	リウマチ性多発筋痛	2	不明	不明	不明	不明
	8	男	なし	筋炎	不明	不明	不明	非該当	死亡
	8	男	なし	筋炎	不明	30	不明	中止	軽快
	8	男	なし	筋炎	不明	不明	不明	不明	不明
	8	女	なし	筋炎	不明	128	不明	中止	回復
	7	不明	なし	リウマチ性多発筋痛	不明	不明	不明	中止	不明

\*1 : 1676 試験は MedDRA ver.23.1、1624 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験は MedDRA ver.20.0、\*2 : 海外製造販売後の使用経験において認められた事象については、MedDRA PT の「筋炎」、「自己免疫性筋炎」、「免疫性筋炎」、「多発性筋炎」、「横紋筋融解症」及び「リウマチ性多発筋痛」に該当する事象のみ表中に記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な筋炎及び横紋筋融解症が複数例認められること、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な重症筋無力症が認められ、他の抗 PD-1 抗体（ニボルマブ及びペムブロリズマブ）において重症筋無力症は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.6 心臓障害（心筋炎を含む）

申請者は、本薬投与による心臓障害（心筋炎を含む）について、以下のように説明している。

心臓障害（心筋炎を含む）として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する事象を集計した。

1676 試験における心臓障害（心筋炎を含む）の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 心臓障害（心筋炎を含む）の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害 <sup>*2</sup>	13 (4.3)	1 (0.3)	9 (3.1)	1 (0.3)
心囊液貯留	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0
洞性頻脈	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
頻脈	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
左室機能不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
心筋虚血	1 (0.3)	0	0	0
動悸	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
狭心症	0	0	1 (0.3)	0
心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な心臓障害（心筋炎を含む）は本薬群で 2/300 例（0.7%：自己免疫性心膜炎及び心囊液貯留各 1 例）、IC 群で 1/290 例（0.3%：心不全 1 例）に認められ、うち、本薬群の 1 例（自己免疫性心膜炎 1 例）及び IC 群の 1 例（心不全 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った心臓障害（心筋炎を含む）は本薬群で 1/300 例（0.3%：自己免疫性心膜炎 1 例）、IC 群 1/290 例（0.3%：心不全 1 例）に認められた。休薬に至った心臓障害（心筋炎を含む）は本薬群で 3/300 例（1.0%：心囊液貯留、心膜炎及び洞性頻脈各 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った心臓障害（心筋炎を含む）は認められなかった。

1676 試験の本薬群における心臓障害（心筋炎を含む）の初回発現時期の中央値（範囲）（最小値、最大値）（日）は、55（8、210）であった。

また、本申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害（心筋炎を含む）の発現が認められた患者の詳細は表 30 のとおりであった。

表 30 重篤な心臓障害（心筋炎を含む）（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT <sup>*1,2</sup>	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	51	女	なし	自己免疫性心膜炎	2	156	不明	中止	未回復
	61	男	なし	自己免疫性心筋炎	5	40	4	中止	死亡
	61	男	なし	心房顎脈	3	303	不明	なし	不明
	71	男	なし	心肺不全	5	581	1	なし	死亡
	71	男	なし	心不全	5	28	2	なし	死亡
	61	男	なし	心筋炎	2	230	66	休薬	回復
	61	男	なし	心肺停止	5	238	10	非該当	死亡
1624	51	女	なし	心室性期外収縮	3	85	89	なし	回復
	81	女	なし	心筋炎	3	58	9	非該当	回復
	81	男	なし	心膜炎	3	218	67	休薬	回復
1540	71	男	なし	自己免疫性心筋炎	3	113	15	休薬	回復
	41	女	なし	自己免疫性心膜炎	3	115	不明	中止	不明
海外製造販売後				免疫性心筋炎	3	115	不明	中止	不明
	不明	不明	なし	心筋炎	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	なし	心筋炎	不明	不明	不明	不明	不明
	71	男	なし	心膜心筋炎	不明	16	不明	中止	未回復
	91	男	なし	心筋炎	不明	34	16	中止	死亡
	71	女	なし	心筋炎	不明	14	不明	中止	回復
	81	男	なし	心筋炎	不明	不明	不明	非該当	不明
	不明	男	なし	自己免疫性心筋炎	不明	22	不明	不明	不明
	91	女	なし	心筋炎	不明	22	不明	非該当	回復
	不明	不明	なし	心筋炎	不明	不明	不明	非該当	死亡
	71	男	なし	心筋炎	不明	39	不明	不明	回復
	81	女	なし	心筋炎	不明	41	不明	非該当	軽快
	不明	不明	なし	心筋炎	不明	不明	不明	不明	不明
	81	男	なし	免疫性心筋炎	不明	不明	不明	非該当	死亡
	81	女	なし	免疫性心筋炎	不明	不明	不明	非該当	死亡
	不明	女	なし	心筋炎	不明	不明	不明	不明	不明
	81	男	なし	心筋炎	不明	不明	不明	不明	不明
	81	男	なし	心膜炎	不明	不明	不明	中止	不明
	71	男	なし	心筋炎	不明	不明	不明	不明	未回復
	71	男	なし	心筋炎	不明	2	不明	不明	軽快
	81	女	なし	心筋炎	不明	不明	不明	不明	不明
	71	男	なし	心筋炎	不明	55	不明	不明	回復
	51	男	プレリキサホル	心膜炎	3	42	不明	中止	未回復

\*1 : 1676 試験は MedDRA ver.23.1、1624 試験及び 1620 試験は MedDRA ver.22.1、1540 試験は MedDRA ver.20.0、\*2 : 海外の製造販売後の使用経験において認められた事象については、MedDRA PT の「心筋炎」、「自己免疫性心筋炎」、「免疫性心筋炎」、「心筋心膜炎」及び「心膜炎」に該当する事象のみ表中に記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な心筋炎及び心膜炎が複数例認められること等を考慮すると、本薬の投与に際して、心臓障害のうち、心筋炎及び心膜炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における心筋炎及び心膜炎の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.7 腎障害

申請者は、本薬投与による腎障害について、以下のように説明している。

腎障害として、MedDRA HLT の「腎症」及び「腎障害（腎症を除く）」に該当する事象を集計した。

1676 試験における腎障害の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 腎障害の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例	Grade 3 以上	IC 群 290 例	Grade 3 以上
全 Grade	全 Grade	全 Grade	Grade 3 以上	
腎障害 <sup>*2</sup>	24 (8.0)	13 (4.3)	21 (7.2)	9 (3.1)
水腎症	9 (3.0)	7 (2.3)	4 (1.4)	2 (0.7)
急性腎障害	8 (2.7)	3 (1.0)	7 (2.4)	1 (0.3)
腎孟腎炎	4 (1.3)	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.0)
慢性腎臓病	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
腎感染	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
急性腎孟腎炎	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
腎不全	2 (0.7)	0	3 (1.0)	1 (0.3)
腎炎	1 (0.3)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
腎損傷	1 (0.3)	0	0	0
腎静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
高窒素血症	0	0	1 (0.3)	0
乏尿	0	0	1 (0.3)	0
腎動脈狭窄症	0	0	1 (0.3)	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な腎障害は本薬群で 12/300 例 (4.0% : 急性腎障害 5 例、水腎症及び腎孟腎炎各 3 例、腎感染及び急性腎孟腎炎各 2 例、腎不全 1 例 (重複あり) ) 、IC 群で 11/290 例 (3.8% : 急性腎障害及び腎孟腎炎各 3 例、急性腎孟腎炎及び腎不全各 2 例、慢性腎臓病及び腎機能障害各 1 例 (重複あり) ) に認められ、うち、本薬群の 2 例 (急性腎障害 2 例、腎感染 1 例 (重複あり) ) 、IC 群の 4 例 (急性腎障害 2 例、腎孟腎炎及び腎不全各 1 例) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った腎障害は本薬群で 1/300 例 (0.3% : 急性腎障害 1 例) 、IC 群 1/290 例 (0.3% : 腎不全 1 例) に認められた。休薬に至った腎障害は本薬群で 9/300 例 (3.0% : 急性腎障害 3 例、慢性腎臓病及び腎感染各 2 例、水腎症、腎孟腎炎及び腎不全各 1 例 (重複あり) ) 、IC 群で 8/290 例 (2.8% : 急性腎障害、慢性腎臓病及び急性腎孟腎炎各 2 例、水腎症、腎孟腎炎及び腎不全各 1 例 (重複あり) ) に認められた。死亡に至った腎障害は認められなかった。

1676 試験の本薬群における腎障害の初回発現時期の中央値（範囲）（最小値、最大値）（日）は、64 (15、613) であった。

また、本申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎障害の発現が認められた患者の詳細は表 32 のとおりであった。

表 32 重篤な腎障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT <sup>1,2</sup>	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	5	女	なし	急性腎障害	1	25	5	なし	回復
	4	女	なし	腎感染	3	156	7	休薬	回復
				急性腎障害	1	177	不明	休薬	未回復
	5	男	なし	腎炎	5	76	26	なし	死亡
	6	男	PEM、CBDCA	急性腎障害	3	126	18	中止	回復
	1620	8	男	なし	急性腎障害	2	421	3	中止
		8	男	なし	免疫介在性腎障害	不明	不明	中止	不明
				免疫性腎炎	不明	不明	不明	中止	不明
		8	男	なし	免疫性腎炎	不明	不明	不明	非該当 軽快
		7	男	なし	尿細管間質性腎炎	不明	41	不明	中止 死亡
海外製造販売後	8	男	なし	毛細血管間系球体硬化症	不明	不明	不明	不明	回復
				膜性系球体腎炎	不明	不明	不明	不明	回復
	7	男	なし	尿細管間質性腎炎	不明	不明	不明	非該当	軽快
	不明	女	なし	腎炎	不明	不明	不明	不明	不明
		5	男	なし	糸球体硬化症	不明	不明	不明	不明
				糸球体腎炎	不明	不明	不明	不明	不明
	7	男	なし	尿細管間質性腎炎	不明	329	不明	中止	軽快
	不明	女	なし	免疫性腎炎	3	不明	不明	中止	未回復

\*1 : 1676 試験は MedDRA ver.23.1、1624 試験及び 1620 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験は MedDRA ver.20.0、\*2 : 海外の製造販売後の使用経験において認められた事象については、MedDRA PT の「免疫性腎炎」、「免疫介在性腎障害」、「腎炎」、「糸球体腎炎」、「膜性糸球体腎炎」、「糸球体硬化症」、「毛細血管間糸球体硬化症」及び「尿細管間質性腎炎」に該当する事象のみ表中に記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った腎障害及び重篤な腎障害が複数例認められること等を考慮すると、本薬の投与に際して腎障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.8 内分泌機能障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害）

申請者は、本薬投与による内分泌機能障害について、以下のように説明している。

内分泌機能障害として、MedDRA SMQ の「甲状腺機能障害（狭域）」、MedDRA HLT の「副腎障害」及び「視床下部および下垂体障害」並びに MedDRA PT の「甲状腺障害」に該当する事象を集計した。

1676 試験における内分泌機能障害の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 内分泌機能障害の発現状況（1676 試験）

PT <sup>1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌機能障害 <sup>2</sup>	24 (8.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	18 (6.0)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	9 (3.0)	0	0	0
副腎機能不全	0	0	1 (0.3)	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な内分泌機能障害は本薬群で 1/300 例（0.3%：甲状腺機能低下症 1 例）に認められ、IC 群では認められず、本薬群の 1 例（甲状腺機能低下症 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った内分泌機能障害は本薬群で 2/300 例（0.7%：甲状腺機能低下症 2 例）に認められ、IC 群では認められなかった。休薬に至った内分泌機能障害は本薬群で 2/300 例（0.7%：甲状腺機能亢進症 2 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った内分泌機能障害は認められなかった。

1676 試験の本薬群における内分泌機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、85（21、171）であった。

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な内分泌機能障害の発現が認められた患者の詳細は表 34 のとおりであった。

表 34 重篤な内分泌機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	71	女	なし	甲状腺機能低下症	3	159	63	非該当	回復
1423	51	女	放射線療法、 CPA	甲状腺機能亢進症	3	53	不明	休薬 減量	未回復
	71	女	DTX、CBDCA	甲状腺機能低下症	3	113	18	非該当	回復
1540	71	男	なし	下垂体炎	3	225	9	休薬	後遺症
1620	81	男	なし	下垂体炎	3	141	47	中止	回復
	71	男	なし	副腎機能不全	3	557	不明	なし	未回復
	71	女	なし	副腎機能不全	3	127	不明	中止	軽快

\* : 1676 試験は MedDRA ver.23.1、1423 試験及び 1540 試験は MedDRA ver.20.0、1620 試験は MedDRA ver.22.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な内分泌機能障害が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して内分泌機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における内分泌機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.9 1型糖尿病

申請者は、本薬投与による 1 型糖尿病について、以下のように説明している。

1 型糖尿病として、MedDRA PT の「1 型糖尿病」、「コントロール不良の糖尿病」、「劇症 1 型糖尿病」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ニューロパチー」、「糖尿病性眼病変」、「糖尿病性血管障害」、「糖尿病性高浸透圧性昏睡」及び「糖尿病性腎症」に該当する事象を集計した。

1676 試験における 1 型糖尿病の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 1 型糖尿病の発現状況（1676 試験）

PT* <sup>1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
1 型糖尿病* <sup>2</sup>	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、死亡に至った 1 型糖尿病、重篤な 1 型糖尿病、投与中止に至った 1 型糖尿病及び休薬に至った 1 型糖尿病は認められなかった。

また、本申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な 1 型糖尿病の発現が認められた患者の詳細は表 36 のとおりであった。

表 36 重篤な 1 型糖尿病（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1423	6	男	なし	糖尿病性 ケトアシドーシス	4	41	5	休薬	後遺症
	5	女	放射線療法、 CPA	糖尿病性 ケトアシドーシス	4	28	3	休薬	回復
	不明	男	なし	1 型糖尿病	不明	不明	不明	不明	不明
	8	男	なし	糖尿病性 ケトアシドーシス	不明	41	不明	非該当	死亡
	不明	女	なし	1 型糖尿病	不明	不明	不明	なし	不明
	6	男	なし	糖尿病性 ケトアシドーシス	不明	99	不明	非該当	軽快
	6	男	なし	1 型糖尿病	不明	32	不明	不明	不明
	7	女	なし	1 型糖尿病	不明	79	不明	非該当	未回復
	不明	不明	不明	糖尿病性 ケトアシドーシス	不明	79	不明	非該当	回復
	7	女	なし	1 型糖尿病	不明	不明	不明	中止	回復
	8	女	なし	糖尿病性 ケトアシドーシス	不明	不明	不明	中止	回復
	7	女	なし	1 型糖尿病	不明	87	不明	不明	不明
	7	女	なし	1 型糖尿病	不明	81	不明	非該当	未回復

\* : 1423 試験は MedDRA ver.20.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った 1 型糖尿病及び重篤な 1 型糖尿病が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して 1 型糖尿病の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における 1 型糖尿病の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.10 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害として、MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

1676 試験における皮膚障害の発現状況は表 37 のとおりであった。

表37 いずれかの群で1%以上に認められた皮膚障害の発現状況（1676試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300例		IC群 290例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚障害 <sup>*2</sup>	60 (20.0)	5 (1.7)	57 (19.7)	1 (0.3)
発疹	18 (6.0)	3 (1.0)	19 (6.6)	0
そう痒症	16 (5.3)	0	15 (5.2)	1 (0.3)
皮膚乾燥	10 (3.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	7 (2.3)	0	0	0
脱毛症	0	0	9 (3.1)	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な皮膚障害は本薬群で 1/300 例 (0.3% : 発疹 1 例) に認められ、IC 群では認められず、本薬群の 1 例は本薬との因果関係が否定された。休薬に至った皮膚障害は本薬群で 4/300 例 (1.3% : 発疹 2 例、アレルギー性皮膚炎及び斑状丘疹状皮疹各 1 例) に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った皮膚障害及び投与中止に至った皮膚障害は認められなかった。

1676 試験の本薬群における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、33 (1、475) であった。

また、本申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現が認められた患者の詳細は表 38 のとおりであった。

表38 重篤な皮膚障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT <sup>*1, 2</sup>	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1624	6■	男	なし	発疹	3	45	28	なし	回復
	4■	女	なし	斑状丘疹状皮疹	3	16	34	休薬	回復
	4■	男	なし	皮膚筋炎	2	126	30	中止	回復
1423	6■	女	放射線療法、 CPA、GM-CSF	類天疱瘡	3	4	46	休薬 減量	回復
	6■	女	放射線療法、 CPA	多形紅斑	3	47	25	なし	回復
海外製造 販売後	1540	7■	男	なし	斑状丘疹状皮疹	3	72	52	休薬 減量
	8■	女	なし	TEN	5	14	8	非該当	死亡
	8■	女	なし	SJS	不明	不明	不明	非該当	不明
	不明	男	不明	SJS	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	なし	TEN	5	不明	不明	非該当	死亡
	8■	男	不明	SJS	不明	12	不明	不明	未回復
	不明	男	不明	TEN	不明	不明	不明	不明	不明
	5■	男	なし	TEN	5	7	14	非該当	死亡
	不明	女	不明	SJS-TEN オーバーラップ	不明	7	14	非該当	死亡
	不明	女	不明	TEN	5	不明	不明	非該当	死亡

\*1 : 1624 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験及び 1540 試験は MedDRA ver.20.0、\*2 : 海外の製造販売後の使用経験において認められた事象については、MedDRA PT の「TEN」、「SJS」及び「SJS-TEN オーバーラップ」に該当する事象のみ表中に記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った皮膚障害及び重篤な皮膚障害が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して重

度の皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.11 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）

申請者は、本薬投与による末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）について、以下のように説明している。

末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）として、MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（広域）」及び「ギラン・バレー症候群（広域）」に該当する事象を集計した。

1676 試験における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況は表 39 のとおりであった。

表 39 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） <sup>*2</sup>	49 (16.3)	8 (2.7)	60 (20.7)	5 (1.7)
無力症	33 (11.0)	7 (2.3)	44 (15.2)	3 (1.0)
筋力低下	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (2.1)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
錯覚	3 (1.0)	0	5 (1.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
感覺鈍麻	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
平衡障害	1 (0.3)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.3)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0
歩行障害	0	0	1 (0.3)	0
神經毒性	0	0	4 (1.4)	1 (0.3)
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.3)	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）は本薬群で 2/300 例（0.7% : 無力症及び筋力低下各 1 例）、IC 群で 1/290 例（0.3% : 筋力低下 1 例）に認められ、うち、本薬群の 1 例（無力症 1 例）及び IC 群の 1 例（筋力低下 1 例）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）は本薬群では認められず、IC 群で 2/290 例（0.7% : 筋力低下及び神經毒性各 1 例）に認められた。休薬に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）は本薬群で 1/300 例（0.3% : 無力症 1 例）、IC 群で 3/290 例（1.0% : 無力症 2 例、末梢性ニューロパチー 1 例）に認められた。死亡に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）は認められなかった。

1676 試験の本薬群における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、44（1、686）であった。

また、本申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現が認められた患者の詳細は表 40 のとおりであった。

表 40 重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT <sup>*1,2</sup>	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	5■	女	なし	無力症	2	22	6	なし	回復
1624	4■	男	なし	呼吸不全	5	3	4	なし	死亡
1423	7■	女	CBDCA、DTX	ギラン・バレー症候群	3	116	15	非該当	回復
1620	6■	男	なし	顔面麻痺	2	31	不明	休業	未回復
不明	男	不明	多発ニューロパチー	不明	不明	不明	不明	不明	不明
9■	男	放射線療法	多発ニューロパチー	不明	35	15	非該当	死亡	
8■	男	なし	免疫性ニューロパチー	不明	97	不明	中止	不明	
			ギラン・バレー症候群	不明	不明	不明	中止	軽快	
海外製造販 売後	8■	男	なし	ミラー・フィッシャー 症候群	不明	不明	不明	中止	軽快
			末梢性感覺運動 ニューロパチー	不明	不明	不明	中止	軽快	
	8■	男	なし	ミラー・フィッシャー 症候群	不明	不明	不明	中止	軽快
	不明	男	不明	ギラン・バレー症候群	不明	不明	不明	不明	不明
	6■	男	不明	ギラン・バレー症候群	不明	不明	不明	中止	不明

\*1 : 1676 試験は MedDRA ver.23.1、1624 試験及び 1620 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験は MedDRA ver.20.0、\*2 :

海外製造販売後の使用経験において認められた事象については、MedDRA PT「多発ニューロパチー」、「免疫性ニューロパチー」、「末梢性感覺運動ニューロパチー」、「ミラー・フィッシャー症候群」及び「ギラン・バレー症候群」に該当する事象のみ表中に記載

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）及び重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.12 脳炎・髄膜炎

申請者は、本薬投与による脳炎・髄膜炎について、以下のように説明している。

脳炎・髄膜炎として、MedDRA SMQ の「非感染性脳炎（狭域）」及び「非感染性髄膜炎（狭域）」に該当する事象を集計した。

1676 試験において、脳炎・髄膜炎の発現は認められなかった。

また、本申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な脳炎・髄膜炎の発現が認められた患者の詳細は表 41 のとおりであった。

表41 重篤な脳炎・髄膜炎（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT <sup>*1,2</sup>	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1423	4	男	なし	腫瘍隨伴性脳脊髄炎	5	59	79	中止	死亡
	7	女	放射線療法	髄膜炎	4	131	26	中止	後遺症
	6	女	放射線療法	非感染性脳炎	3	26	34	休薬	回復
1540 海外製造販売後	7	男	なし	無菌性髄膜炎	3	14	4	中止	回復
	7	男	なし	脳炎	3	11	48	中止	回復
	7	男	なし	脳炎	不明	不明	不明	不明	回復
	7	男	なし	脳炎	不明	238	不明	非該当	未回復
	不明	男	なし	脳炎	不明	不明	不明	不明	不明
	8	男	なし	脳炎	5	不明	不明	非該当	死亡
	不明	男	なし	脳炎	4	不明	不明	中止	軽快
	不明	男	なし	自己免疫性脳炎	不明	不明	不明	中止	不明
	4	男	なし	脳炎	不明	6	不明	中止	不明
				無菌性髄膜炎	不明	6	不明	中止	不明
海外製造販 売後	4	男	なし	脳炎	不明	8	不明	中止	軽快
	7	男	なし	脳炎	不明	120	不明	中止	軽快
				アレルギー性脳炎	不明	120	不明	中止	軽快
	不明	男	なし	脳炎	不明	不明	不明	不明	不明

\*1 : 1430 試験及び 1540 試験は MedDRA ver.20.0、\*2 : 海外製造販売後の使用経験において認められた事象については、MedDRA PT の「脳炎」、「自己免疫性脳炎」、「アレルギー性脳炎」及び「無菌性髄膜炎」に該当する事象のみ表中に記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った脳炎・髄膜炎及び重篤な脳炎・髄膜炎が複数例認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して脳炎・髄膜炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における脳炎・髄膜炎の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.13 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害（重症事象のみ）（広域）」、「肝臓に起因する胆汁うつ滞および黄疸（狭域）」及び「肝臓関連臨床検査、徵候および症状（広域）」に該当する事象を集計した。

1676 試験における肝機能障害の発現状況は表 42 のとおりであった。

表 42 いずれかの群で 1%以上に認められた肝機能障害の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害 <sup>*2</sup>	51 (17.0)	19 (6.3)	49 (16.9)	12 (4.1)
低アルブミン血症	21 (7.0)	4 (1.3)	18 (6.2)	4 (1.4)
ALT 増加	13 (4.3)	2 (0.7)	20 (6.9)	2 (0.7)
AST 増加	12 (4.0)	2 (0.7)	19 (6.6)	0
血中 ALP 增加	12 (4.0)	4 (1.3)	14 (4.8)	2 (0.7)
GGT 増加	7 (2.3)	0	6 (2.1)	1 (0.3)
自己免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
免疫性肝炎	4 (1.3)	4 (1.3)	0	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な肝機能障害は本薬群で 8/300 例（2.7%：自己免疫性肝炎 4 例、免疫性肝炎 3 例及び肝機能異常 1 例）に認められ、IC 群では認められず、本薬群の 8 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は本薬群で 8/300 例（2.7%：自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各 3 例、ALT 増加、肝機能異常及び肝炎各 1 例（重複あり））に認められ、IC 群では認められなかった。休薬に至った肝機能障害は本薬群で 8/300 例（2.7%：ALT 増加、AST 増加及び免疫性肝炎各 2 例、自己免疫性肝炎、血中 ALP 増加、GGT 増加及び肝毒性各 1 例（重複あり））、IC 群で 5/290 例（1.7%：ALT 増加、GGT 増加、薬物性肝障害、肝酵素上昇、肝細胞損傷、胆汁うっ滞及び高ビリルビン血症各 1 例（重複あり））に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

1676 試験の本薬群における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、43（8、683）であった。

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現が認められた患者の詳細は表 43 のとおりであった。

表 43 重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	5	女	なし	自己免疫性肝炎	3	149	不明	中止	不明
	3	女	なし	自己免疫性肝炎	3	148	3	中止	回復
	3	女	なし	免疫性肝炎	3	63	5	中止	回復
	3	女	なし	免疫性肝炎	3	84	5	中止	回復
	6	女	なし	自己免疫性肝炎	3	150	不明	中止	不明
	6	女	なし	肝機能異常	4	21	不明	中止	軽快
	5	女	なし	自己免疫性肝炎	2	295	15	休薬	回復
	6	女	なし	免疫性肝炎	3	65	不明	休薬	未回復
1624	7	女	なし	肝炎	3	84	不明	中止	軽快
	6	男	なし	免疫性肝炎	4	39	不明	なし	未回復
	5	男	なし	免疫性肝炎	4	685	26	中止	回復
1423	5	女	放射線療法、CPA	トランスアミナーゼ上昇	3	29	8	休薬	回復
	8	男	なし	ALT 増加	3	71	不明	なし	未回復
				AST 増加	3	71	不明	なし	未回復
	6	男	なし	肝不全	5	148	9	中止	死亡
	4	男	なし	自己免疫性肝炎	3	31	83	中止	回復
1540	5	男	なし	自己免疫性肝炎	3	99	10	中止	回復
	8	女	なし	自己免疫性肝炎	3	4	35	休薬	回復
1620	7	男	なし	自己免疫性肝炎	2	127	14	中止	回復
	7	女	なし	免疫性肝炎	3	105	160	中止	回復

\* : 1676 試験は MedDRA ver.23.1、1624 試験及び 1620 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験及び 1540 試験は MedDRA ver.20.0

なお、本申請で提出された臨床試験以外も含めた本薬の臨床試験<sup>20)</sup>において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) に基づき、薬物性肝障害に該当する患者は認められなかったものの、MedDRA PT の薬物性肝障害は 3 例認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び自己免疫性肝炎が複数例認められており、肝不全による死亡例も認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.14 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ 「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

1676 試験における ILD の発現状況は表 44 のとおりであった。

<sup>20)</sup> 本申請で提出された臨床試験以外に、以下の臨床試験を含む。

R1979-ONC-1504 試験、R2810-ONC-1606 試験、R2810-ONC-16111 試験、R2810-ONC-16113 試験のパート 2、R2810-ONC-1655 試験、R2810-ONC-1690 試験、R2810-ONC-1763 試験、R2810-ONC-1787 試験、R2810-ONC-1866 試験及び R2810-ONC-1901 試験。

表 44 ILD の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD <sup>*2</sup>	7 (2.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
肺臓炎	6 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
細気管支炎	1 (0.3)	0	0	0
ILD	1 (0.3)	0	0	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な ILD は本薬群で 3/300 例（1.0%：肺臓炎 3 例）、IC 群で 1/290 例（0.3%：肺臓炎 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は本薬群で 5/300 例（1.7%：肺臓炎 5 例）、IC 群で 1/290 例（0.3%：肺臓炎 1 例）に認められた。休薬に至った ILD は本薬群で 2/300 例（0.7%：肺臓炎 2 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った ILD は認められなかった。

1676 試験の本薬群における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、47（24、694）であった。

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD の発現が認められた患者の詳細は表 45 のとおりであった。

表45 重篤なILD(本薬との因果関係あり)を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	4■	女	外国人	なし	肺臓炎	3	24	不明	中止	未回復
	3■	女	外国人	なし	肺臓炎	2	159	25	中止	回復
	5■	女	外国人	なし	肺臓炎	3	47	33	中止	回復
	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	4	60	不明	中止	未回復
	6■	男	外国人	なし	免疫性肺臓炎	4	38	不明	なし	未回復
	7■	男	外国人	なし	間質性肺疾患	3	563	14	休薬	回復
1624	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	162	88	休薬	回復
	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	51	不明	休薬	未回復
	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	337	不明	中止	未回復
	7■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	74	17	休薬	回復
	7■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	35	14	休薬	回復
	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	24	10	休薬	回復
1423	7■	男	外国人	なし	肺臓炎	3	29	15	中止	後遺症
	5■	男	外国人	放射線療法	肺臓炎	5	91	8	中止	死亡
	6■	男	外国人	放射線療法	肺臓炎	2	170	25	中止	回復
	7■	女	外国人	放射線療法、 CPA、GM-CSF	肺臓炎	3	22	不明	中止	未回復
	2■	女	外国人	放射線療法	肺臓炎	3	239	52	休薬	回復
	5■	女	外国人	放射線療法	肺臓炎	5	234	14	休薬	死亡
1540	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	3	7	10	中止	回復
	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	3	41	不明	中止	不明
	8■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	226	27	休薬	回復
	8■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	281	不明	中止	未回復
	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	3	516	4	中止	回復
	8■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	19	不明	休薬	未回復
1620	8■	女	外国人	なし	肺臓炎	4	133	7	中止	回復
	7■	男	外国人	なし	肺臓炎	3	153	9	非該当	回復
	7■	男	外国人	なし	肺臓炎	4	130	9	中止	回復
	6■	男	外国人	なし	肺臓炎	2	56	7	休薬	回復
	8■	男	外国人	なし	肺臓炎	3	274	28	休薬	回復
	5■	男	外国人	なし	サルコイドーシス	2	90	43	なし	回復
					サルコイドーシス	2	133	不明	なし	未回復

\* : 1676 試験は MedDRA ver.23.1、1624 試験及び 1620 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験及び 1540 試験は MedDRA ver.20.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った ILD 及び重篤な ILD が複数例認められること等を考慮すると、本薬の投与に際して ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.15 移植関連の有害事象

申請者は、本薬投与による移植関連の有害事象について、以下のように説明している。

移植関連の有害事象として、MedDRA HLT の「移植拒絶反応」及び「移植合併症」に該当する事象を集計した。

本申請で提出された臨床試験以外も含めた本薬の臨床試験<sup>20)</sup>において、本薬との因果関係が否定できない実質臓器の移植関連事象は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な移植関連の有害事象の発現が認められた患者の詳細は表46のとおりであった。

表46 重篤な移植関連の有害事象（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

	年齢	性別	PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
海外製造販売後	7	男	移植拒絶反応	不明	38	不明	非該当	軽快
	8	男	腎移植拒絶反応	不明	13	15	なし	回復
	9	男	移植拒絶反応	不明	不明	不明	中止	軽快
	不明	不明	実質臓器移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	5	女	移植拒絶反応	不明	不明	不明	中止	未回復
	5	女	腎移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	8	男	腎移植不全	不明	不明	不明	非該当	不明
	5	男	移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	不明	移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	4	女	腎移植不全	不明	50	不明	中止	未回復
	5	男	慢性移植腎症	不明	不明	不明	不明	不明

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない移植関連の有害事象が認められていること、当該事象が免疫系の活性化により発現しうる事象であり、他の抗PD-1抗体（ニボルマブ及びペムプロリズマブ）において同種造血幹細胞移植時の移植片体宿主病等の移植関連の有害事象は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して移植関連の有害事象の発現に注意が必要である。したがって、当該内容について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.16 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

静脈血栓塞栓症として、MedDRA SMQ の「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象を集計した。

1676試験における静脈血栓塞栓症の発現状況は表47のとおりであった。

表47 静脈血栓塞栓症の発現状況（1676試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300例		IC群 290例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症 <sup>*2</sup>	13 (4.3)	2 (0.7)	5 (1.7)	3 (1.0)
深部静脈血栓症	4 (1.3)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
腕頭静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
頸静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)
腎静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
上大静脈症候群	1 (0.3)	0	0	0
表在性血栓性靜脈炎	1 (0.3)	0	0	0
静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な静脈血栓塞栓症は本薬群で 2/300 例（0.7%：深部静脈血栓症及び鎖骨下静脈血栓症各 1 例）、IC 群で 3/290 例（1.0%：肺塞栓症 2 例、深部静脈血栓症 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った静脈血栓塞栓症は本薬群で 1/300 例（0.3%：上大静脈症候群 1 例）、IC 群で 1/290 例（0.3%：深部静脈血栓症 1 例）に認められた。休薬に至った静脈血栓塞栓症は本薬群で 2/300 例（0.7%：肺塞栓症及び鎖骨下静脈血栓症各 1 例）、IC 群で 1/290 例（0.3%：肺塞栓症 1 例）に認められた。死亡に至った静脈血栓塞栓症は認められなかった。

1676 試験の本薬群における静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、64（16、225）であった。

また、本申請で提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症の発現が認められた患者の詳細は表 48 のとおりであった。

表 48 重篤な静脈血栓塞栓症（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT <sup>*1</sup>	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
海外製造 販売後	1624	5	男 なし	肺塞栓症	4	63	64	休薬	回復
		不明	男 なし	肺塞栓症	不明	5	不明	不明	不明
		7	男 なし	肺塞栓症	不明	不明 <sup>*2</sup>	不明	中止	回復
		6	男 なし	肺塞栓症	不明	不明	不明	中止	死亡 <sup>*3</sup>
		不明	不明 なし	肺塞栓症	不明	不明	不明	不明	死亡
		7	男 なし	肺塞栓症	不明	21	不明	不明	死亡
		8	男 なし	深部静脈血栓症	不明	不明	不明	中止	死亡

\*1 : 1624 試験は MedDRA ver.22.1、\*2 : 本薬投与開始から 90 日以内に発現した、\*3 : 本薬投与開始から 35 日後に死亡した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定できない死亡に至った静脈血栓塞栓症及び重篤な静脈血栓塞栓症が複数例認められること及び他の抗 PD-1 抗体（ニボルマブ）において静脈血栓塞栓症の発現が報告されていることを考慮すると、本薬投与に際して静脈血栓塞栓症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における静脈血栓塞栓症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.17 血液障害

申請者は、本薬投与による血液障害について、以下のように説明している。

血液障害として、MedDRA HLT の「白血球障害」、「血小板障害」、「溶血およびその関連状態」及び「血液学的障害 NEC」、並びに MedDRA PT の「白血球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「リンパ球数減少」、「ヘモグロビン減少」、「貧血」及び「汎血球減少症」に該当する事象を集計した。

1676 試験における血液障害の発現状況は表 49 のとおりであった。

表 49 血液障害の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液障害 <sup>*2</sup>	91 (30.3)	43 (14.3)	169 (58.3)	114 (39.3)
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)
白血球減少症	4 (1.3)	1 (0.3)	13 (4.5)	7 (2.4)
発熱性好中球減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)
血小板数減少	3 (1.0)	2 (0.7)	14 (4.8)	5 (1.7)
好酸球増加症	2 (0.7)	0	0	0
リンパ球数減少	2 (0.7)	0	5 (1.7)	2 (0.7)
リンパ球減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
好中球数減少	2 (0.7)	1 (0.3)	26 (9.0)	12 (4.1)
血小板減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	16 (5.5)	9 (3.1)
白血球数減少	2 (0.7)	0	14 (4.8)	6 (2.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	0	0
血小板増加症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球増加症	0	0	1 (0.3)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
汎血球減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
輸血反応	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、死亡に至った血液障害は本薬群では認められず、IC 群で 1/290 例 (0.3% : 好中球減少性敗血症 1 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な血液障害は本薬群で 6/300 例 (2.0% : 発熱性好中球減少症 3 例、貧血 2 例、血小板数減少 1 例)、IC 群で 23/290 例 (7.9% : 貧血 14 例、発熱性好中球減少症 5 例、血小板減少症 3 例、汎血球減少症及び輸血反応各 2 例、リンパ球数減少、好中球減少症、好中球減少性敗血症及び好中球数減少各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬群の 4 例 (発熱性好中球減少症 2 例、貧血及び血小板数減少各 1 例) 及び IC 群の 21 例 (貧血 12 例、発熱性好中球減少症 5 例、血小板減少症 3 例、汎血球減少症 2 例、リンパ球数減少、好中球減少症、好中球減少性敗血症及び好中球数減少各 1 例 (重複あり)) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った血液障害は本薬群で 2/300 例 (0.7% : 貧血、発熱性好中球減少症及び血小板数減少各 1 例 (重複あり))、IC 群で 2/290 例 (0.7% : 貧血、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例 (重複あり)) に認められた。休薬に至った血液障害は本薬群で 11/300 例 (3.7% : 貧血 10 例及び好中球減少症 1 例)、IC 群で 63/290 例 (21.7% : 貧血 32 例、好中球減少症 19 例、好中球数減少 9 例、血小板数減少 7 例、白血球減少症及び血小板減少症各 5 例、白血球数減少 3 例、発熱性好中球減少症、高ビリルビン血症、リンパ球数減少及び輸血反応各 1 例 (重複あり)) に認められた。

1676 試験の本薬群における血液障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、43 (1、703) であった。

また、本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害の発現が認められた患者の詳細は表 50 のとおりであった。

表 50 重篤な血液障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	併用療法	PT <sup>*1,2</sup>	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1676	6	女	なし	発熱性好中球減少症	3	69	28	中止	回復
	4	女	なし	発熱性好中球減少症	3	30	3	なし	回復
	6	女	なし	血小板数減少	4	52	不明	なし	未回復
	3	女	なし	貧血	2	29	2	休薬	回復
1624	6	男	なし	好中球減少症	4	213	16	休薬	回復
	7	男	なし	貧血	3	133	4	なし	回復
1423	7	女	CBDCA、 PTX	好中球減少症	4	8	8	なし	回復
1540	6	男	なし	貧血	3	42	4	休薬	回復
1620	7	女	なし	汎血球減少症	4	65	25	休薬	回復
海外製造販売後	6	女	なし	免疫性血小板減少症	3	40	不明	非該当	不明
売後	6	男	なし	免疫性血小板減少症	不明	不明	不明	中止	不明

\*1 : 1676 試験は MedDRA ver.23.1、1624 試験は MedDRA ver.22.1、1423 試験は MedDRA ver.20.0、\*2 : 海外製造販売後の使用経験において認められた事象については、MedDRA PT の「免疫性血小板減少症」に該当する事象のみ表中に記載

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない発熱性好中球減少症及び免疫性血小板減少症が認められているものの、重篤例を含め発現例数は限られていることから、現時点において本薬投与による発熱性好中球減少症及び免疫性血小板減少症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、他の抗PD-1抗体（ニボルマブ又はペムプロリズマブ）において発熱性好中球減少症及び免疫性血小板減少症の発現が報告されていることを考慮すると、発熱性好中球減少症及び免疫性血小板減少症について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.18 膜炎

申請者は、本薬投与による膜炎について、以下のように説明している。

膜炎として、MedDRA HLT の「急性および慢性膜炎」及び MedDRA PT の「膜酵素増加」に該当する事象を集計した。

1676 試験において、全 Grade 及び Grade 3 以上の膜炎は本薬群でいずれも 1/300 例（0.3%：慢性膜炎 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。投与中止に至った膜炎は本薬群で 1/300 例（0.3%：慢性膜炎 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った膜炎、重篤な膜炎及び休薬に至った膜炎は認められなかった。

また、1676 試験を含む本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膜炎は認められなかった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膜炎の発現が認められた患者の詳細は表 51 のとおりであった。

表 51 重篤な膜炎（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

年齢	性別	併用療法	PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
海外製造販売後	8	女	なし	免疫性膜炎	不明	不明	不明	不明
不明	不明	なし	膜炎	不明	不明	不明	不明	不明

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腫瘍が認められているものの、臨床経過に関する情報は不明であり、現時点において本薬投与による腫瘍の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、他の抗 PD-1 抗体（ニボルマブ及びペムブロリズマブ）において腫瘍は既知のリスクであること等を考慮すると、腫瘍について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.19 眼障害（ぶどう膜炎を含む）

申請者は、本薬投与による眼障害（ぶどう膜炎を含む）について、以下のように説明している。

眼障害（ぶどう膜炎を含む）として、MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

1676 試験における眼障害（ぶどう膜炎を含む）の発現状況は表 52 のとおりであった。

表 52 眼障害（ぶどう膜炎を含む）の発現状況（1676 試験）

PT <sup>*1</sup>	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害 <sup>*2</sup>	8 (2.7)	1 (0.3)	9 (3.1)	0
霧視	4 (1.3)	0	0	0
ドライアイ	2 (0.7)	0	0	0
白内障	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
涙液増加	1 (0.3)	0	6 (2.1)	0
角膜穿孔	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.3)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.3)	0

\*1 : MedDRA ver.23.1、\*2 : 集計対象とされた事象の合計

1676 試験において、重篤な眼障害（ぶどう膜炎を含む）は本薬群で 1/300 例（0.3%：白内障 1 例）に認められ、IC 群では認められず、本薬群の 1 例は本薬との因果関係が否定された。休薬に至った眼障害（ぶどう膜炎を含む）は本薬群で 1/300 例（0.3%：眼そう痒症 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った眼障害（ぶどう膜炎を含む）及び投与中止に至った眼障害（ぶどう膜炎を含む）は認められなかった。

1676 試験の本薬群における眼障害（ぶどう膜炎を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、95.5（8、316）であった。

また、1676 試験を含む本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎を含む）は認められなかった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎を含む）の発現が認められた患者の詳細は表 53 のとおりであった。

表 53 重篤な眼障害（ぶどう膜炎を含む）（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
海外製造販売後	6	女 なし	霧視 フォート・小柳・原田病	不明 不明	不明 不明	なし なし	軽快 不明	
	7	男 なし	ぶどう膜炎	不明 212	不明	中止	未回復	
	8	男 なし	霧視	不明 不明	不明	中止	軽快	
	6	男 なし	網膜血管炎	不明 不明	不明	中止	軽快	
	4	男 なし	霧視 虹彩毛様体炎	不明 不明	不明	中止	軽快	
	8	男 なし	霧視	不明 不明	不明	中止	軽快	
	9	女 なし	霧視	不明 91	不明	中止	未回復	
	不明	男 なし	網膜裂孔	不明 不明	不明	中止	不明	
	不明	不明 なし	フォート・小柳・原田病 霧視	不明 不明	不明	不明	回復	

\* : MedDRA PT の「フォート・小柳・原田病」、「ぶどう膜炎」、「網膜裂孔」、「網膜血管炎」、「虹彩毛様体炎」及び「霧視」に該当する事象のみ表中に記載

機構が考査した内容は、以下のとおりである。

海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎を含む）が認められているものの、臨床経過に関する情報は不明であり、現時点において本薬投与による眼障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。しかしながら、他の抗 PD-1 抗体（ペムプロリズマブ）においてぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）の発現が報告されていることを考慮すると、ぶどう膜炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

#### 7.R.3.20 その他

##### ① 胃炎

胃炎として、MedDRA HLT の「胃炎（感染性を除く）」に該当する事象を集計した。

1676 試験において、全 Grade の胃炎は本薬群で 2/300 例（0.7%：胃炎 2 例）、IC 群で 2/290 例（0.7%：胃炎 2 例）に認められた。Grade 3 以上の胃炎は本薬群で 1/300 例（0.3%：胃炎 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。重篤な胃炎は本薬群で 1/300 例（0.3%：胃炎 1 例）に認められ、IC 群では認められず、本薬群の 1 例は治験薬との因果関係が否定された。投与中止に至った胃炎は本薬群で 1/300 例（0.3%：胃炎 1 例）に認められ、IC 群では認められなかった。死亡に至った胃炎及び休薬に至った胃炎は認められなかった。

また、1676 試験を含む本申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な胃炎は認められなかった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な胃炎の発現が認められた患者の詳細は表 54 のとおりであった。

表 54 重篤な胃炎（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

年齢	性別	併用療法	PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
海外製造販 売後	5	男 がんペプチドワクチン	胃炎	不明 不明	不明	なし	軽快	
	6	男 がんペプチドワクチン	胃炎	3 114	不明	なし	未回復	

## ② 結核

結核として、MedDRA HLT の「結核感染」に該当する事象を集計した。

本申請で提出された臨床試験以外も含めた本薬の臨床試験<sup>20)</sup>において、結核は認められなかった。

海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なリンパ節結核が 1 例に認められたが、重症度、発現時期や持続期間、本薬の処置、転帰等の詳細は不明であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①及び②について、提出された臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において本薬との因果関係が否定できない事象が認められたものの、重篤例を含め発現例数は限られていることから、製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「がん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の子宮頸癌」と設定され、効能・効果に関連する注意の項は設定されていなかった。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 本薬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。

#### 7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、化学療法歴のある子宮頸癌に対する本薬投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

白金製剤を含む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 1676 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該患者に対し本薬投与は推奨されると考える。一方で、化学療法歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の投与は推奨されないと考える。また、術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法としての本薬の投与は推奨されないと考える。

機構は、1676 試験において、試験開始時点では SCC 患者及び腺癌患者が組み入れられたものの、1423 試験の結果等から、SCC 患者において本薬の有効性がより期待されると考えられ、試験途中に SCC 患者のみを組み入れることとされた経緯（7.1.2.1 参照）を踏まえ、腺癌患者に対する本薬の有効性及び本薬の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

1676 試験では、131 例（本薬群 65 例、IC 群 66 例）の腺癌患者が組み入れられた結果、腺癌患者における本薬群及び IC 群の OS の中央値 [95%CI]（カ月）はそれぞれ 13.3 [9.6, 17.6] 及び 7.0 [5.1, 9.7]、IC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.556 [0.363, 0.853] であり、SCC 患者における結果（ハザード比 [95%CI] : 0.727 [0.579, 0.914]）との明確な差異は認められなかった。したがって、腺癌患者を含め、化学療法歴のある子宮頸癌患者に対し、本薬の有効性は期待できると考える。

以上より、本薬の申請効能・効果を「がん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の子宮頸癌」と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、一次治療及び術後補助療法における本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績が得られていない旨については、効能・効果に関連する注意の項において注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 本薬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。

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

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

1676 試験では、下記の理由により PD-L1 検査の実施は必須とされなかつたため、解析に適した腫瘍組織検体の入手が可能であった一部の患者集団（本薬群 126/304 例（41.4%）、IC 群 128/304 例（42.1%））について、PD-L1 発現状況別（カットオフ値：TC 1%）の本薬の①有効性及び②安全性を探索的に検討した。PD-L1 発現状況の解析には、ロシュ・ダイアグノスティックス社の「ベンタナ OptiView PD-L1 (SP263)」が用いられた。

- 1676 試験の対象患者において、PD-L1 の発現状況を測定するために十分な量の組織を採取することにより瘻孔形成等の合併症が生じる可能性があることを考慮すると、新たに腫瘍組織検体を採取することは困難であり、全例で PD-L1 発現状況を確認することは困難であると考えたこと。
- 化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者の予後は不良であり、迅速に治療を開始する必要があること。
- 1676 試験の計画時点において、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者において PD-L1 発現状況が本薬の有効性に影響を及ぼすことを示唆する知見は得られていなかったこと。

##### ① 有効性：

1676 試験における PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析（2021 年 1 月 4 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 55 及び図 5 のとおりであった。

表 55 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析結果 (FAS 集団、2021 年 1 月 4 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	OS		
			中央値 [95%CI] (ヶ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
TC < 1%	本薬群	44	7.7 [4.3, 12.3]	0.976	0.1884
	IC 群	48	6.7 [3.9, 9.5]	[0.588, 1.617]	
TC ≥ 1%	本薬群	82	13.9 [9.6, -]	0.698	
	IC 群	80	9.3 [7.0, 11.4]	[0.463, 1.053]	

— : 推定不能、\*1 : 地域 (北米、アジア太平洋、その他) 及び組織型 (SCC、腺癌) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : ①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とし、地域 (北米、アジア太平洋、その他) 及び組織型 (扁平上皮癌、腺癌) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

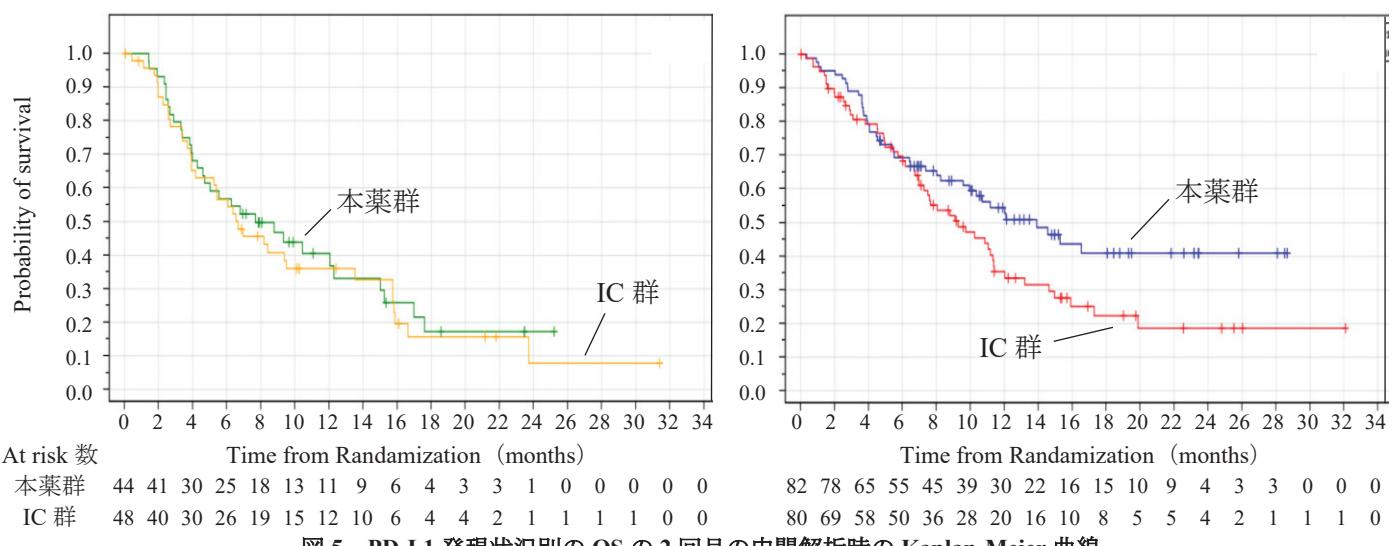


図 5 PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

(FAS 集団、2021 年 1 月 4 日データカットオフ)

(左図 : TC &lt; 1%、右図 : TC ≥ 1%)

上記のとおり、TC < 1% の集団と TC ≥ 1% の集団との間で OS の結果が異なる傾向が認められたことを踏まえ、子宮頸癌の OS に影響を及ぼすと考えられる組織型 (SCC、腺癌) 及び ECOG PS (0、1) のうち、投与群間で分布の不均衡が認められた ECOG PS<sup>21)</sup> を共変量とした層別 Cox ハザードモデルを用いて調整解析を実施したところ、TC < 1% の集団における IC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.898 [0.533, 1.516] であった。なお、TC < 1% の集団における後治療の影響を考慮した解析<sup>22)</sup> を実施したもの、当該解析結果からは後治療の影響は示唆されなかった。

以上より、1676 試験において PD-L1 発現状況の評価が可能であったのは FAS 集団の一部の集団であり、PD-L1 発現状況別の本薬の有効性を評価することには限界があると考えるもの、下記の点を考慮すると、PD-L1 発現状況にかかわらず、本薬の一定の有効性は期待できると考える。

- TC < 1% の集団において、投与群間での患者背景因子の不均衡が OS の結果に影響を及ぼした可能性があると考えられたこと。
- OS の 2 回目の中間解析の 1 年後に実施された追加解析 (2022 年 1 月 4 日データカットオフ) の結果、TC < 1% の集団における本薬群及び IC 群の OS の中央値 [95%CI] (ヶ月) はそれぞれ 8.2 [4.3,

<sup>21)</sup> TC < 1% の集団において投与群間で 5% 以上の差異が認められた因子として、ECOG PS (0: 本薬群 17/44 例 (38.6%)、IC 群 25/48 例 (52.1%)、1: 本薬群 27/44 例 (61.4%)、IC 群 23/48 例 (47.9%) ) が選択された。

<sup>22)</sup> 後治療を開始した時点で打切りとした OS の感度解析の結果、IC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.972 [0.518, 1.821] であった。

12.3] 及び 6.7 [3.9, 11.8] であり、IC 群に対する本薬群の OS のハザード比 [95%CI] は 0.846 [0.527, 1.357] であったこと。

## ② 安全性：

本薬群において、TC<1%及び TC $\geq$ 1%の集団での全 Grade の有害事象の発現率はそれぞれ 88.9 及び 87.7%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 44.4 及び 40.7%、重篤な有害事象はそれぞれ 35.6 及び 24.7% であった。

PD-L1 発現状況別の本薬の安全性について、TC<1%の集団と TC $\geq$ 1%の集団との間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず本薬は容忍可能であると考える。

上記①及び②の検討結果に加え、下記の点を考慮すると、TC<1%の集団に対しても本薬の臨床的有用性が期待されると考えることから、PD-L1 の発現状況によらず、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対し、本薬の投与が推奨されると考える。

- 進行又は再発の子宮頸癌患者においては、局所病変による直腸壁瘻、消化管閉塞による人工肛門造設等の状態が想定され、当該患者に対する IRI 等の既存治療の実施は、既知のリスクである下痢等の発現により、消化管障害の増悪や QOL の著しい低下を引き起こす可能性があること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1676 試験において、PD-L1 の発現状況に係る解析結果が得られたのは一部の患者集団に限られており、提示された結果に基づく検討には限界がある。しかしながら、患者背景因子の不均衡が OS の結果に影響を及ぼした可能性がある旨の申請者の説明については一定の理解が可能であり、下記の点に加え、OS の追加解析結果及び既存治療によるリスクを踏まえた医療上のニーズを考慮すると、TC<1%の集団を含め、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治療選択肢として本薬を提供することの臨床的意義は認められると判断した。

- 白金製剤を含む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し、OS の延長効果に基づき有効性が検証された治療は存在しないこと。

## 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、以下の内容が設定されていた。しかしながら、本申請後に申請者より、用法・用量に関連する注意の項において、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旨も注意喚起することが説明された。

- 症候性の疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続してもよい。
- 副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、用法・用量を申請ど

おり「通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- ・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。
- ・副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安について（7.R.5.2 参照）。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で1676試験が実施され、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本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、1676 試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した上で、疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することが可能である旨の注意喚起を行うこととした。

- ・進行固形癌患者を対象とした海外第I相試験（1423 試験）において、本薬 3 mg/kg Q2W 投与の忍容性が確認されたこと（7.1.3.1 参照）。
- ・PPK 解析の結果、本薬 350 mg Q3W 投与時の曝露量は、3 mg/kg Q2W 投与時の曝露量と同様であると推定されたこと。
- ・国内第I相試験（1622 試験）において、350 mg Q3W 投与群（7例）で DLT は認められず、350 mg Q3W 投与は日本人患者においても忍容可能であったこと（7.1.1.1 参照）。

また、現時点において、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関する注意の項において、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旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を継続することが可能である旨の注意喚起については、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって投与されることを踏まえると、特記して注意喚起すべき内容ではないことから、設定不要であると判断した。

以上より、用法・用量に関する注意の項を下記のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

- ・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.R.5.2 休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

1676 試験では、副作用が発現した際の本薬の休薬・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関する注意の項において、1676 試験の設定に準じた本薬の休薬・中止の目安を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。

表 56 副作用発現時における本薬の休薬等の目安

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本薬を中止する。
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薬を休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬を中止する。
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薬を休薬する。
	・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	本薬を中止する。
甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 甲状腺炎	Grade 3~4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
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薬を休薬する。
下垂体炎	Grade 2 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
1 型糖尿病	Grade 3 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
皮膚障害	・1 週間以上続く Grade 2 の場合 ・Grade 3 の場合 ・SJS/TEN が疑われる場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	・Grade 4 の場合 ・SJS/TEN が確認された場合	本薬を中止する。
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薬を休薬する。
	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	本薬を中止する。
infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本薬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	本薬を中止する。
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薬を休薬する。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、本薬を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬投与時の安全性等を検討することを目的として、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製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、1676 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である infusion reaction、腸炎・下痢、胃炎、筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）、心臓障害（心筋炎を含む）、腎障害、内分泌障害（甲状腺機能障害）等を検討する。

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(膵酵素増加を含む)、眼障害(ぶどう膜炎及び角膜炎を含む)、皮膚障害、末梢神経障害(ギラン・バレー症候群を含む)、脳炎・髄膜炎、血液障害(発熱性好中球減少症及び免疫性血小板減少性紫斑病を含む)、肝機能障害(自己免疫性肝炎を含む)、ILD、並びに移植関連の有害事象を設定することを計画している。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、上記の安全性検討事項に設定する事象の1676試験における発現状況を考慮し、それぞれ100例及び12カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)、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、重度の皮膚障害、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、ILD、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、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、膵炎及びぶどう膜炎を設定することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のために提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」と「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国内第I相試験(1622試験 パート1)

有害事象は、①250mg群で6/6例(100%)、②350mg群で6/7例(85.7%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①5/6例(83.3%)、②6/7例(85.7%)に認められた。各群で発現率が20%以上の有害事象は、①発疹、そう痒症、下痢、低リン酸血症、上咽頭炎及び口腔咽頭痛各2例(33.3%)、②接触性皮膚炎及び疲労各2例(28.6%)であった。

重篤な有害事象は、①1/6例(16.7%)、②1/7例(14.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、①自己免疫性大腸炎1例(16.7%)、②低ナトリウム血症1例(14.3%)であり、うち、①自己免疫性大腸炎1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、②1/7例(14.3%)に認められた(①では該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、筋力低下であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.2 国際共同第III相試験(1676試験)

有害事象は本薬群で265/300例(88.3%)、IC群で265/290例(91.4%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で170/300例(56.7%)、IC群で236/290例(81.4%)に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は表57のとおりであった。

表 57 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.1)	例数 (%)			
	本薬群 300 例		IC 群 290 例	
	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

重篤な有害事象は本薬群で 89/300 例 (29.7%)、IC 群で 78/290 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、本薬群で尿路感染 12 例 (4.0%)、急性腎障害 5 例 (1.7%)、肺炎、発熱及び自己免疫性肝炎各 4 例 (1.3%)、腎孟腎炎、血尿、水腎症、免疫性肝炎、肺臓炎、発熱性好中球減少症及び血中クレアチニン増加各 3 例 (1.0%)、IC 群で貧血 14 例 (4.8%)、尿路感染 10 例 (3.4%)、発熱及び発熱性好中球減少症各 5 例 (1.7%)、肺炎、腎孟腎炎、嘔吐、急性腎障害及び血小板減少症各 3 例 (1.0%) であった。このうち、本薬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、IC 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、腎孟腎炎 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、本薬群で 26/300 例 (8.7%)、IC 群で 15/290 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、本薬群で肺臓炎 5 例 (1.7%)、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各 3 例 (1.0%)、甲状腺機能低下症 2 例 (0.7%)、IC 群で注入に伴う反応 2 例 (0.7%) であった。このうち、本薬群の肺臓炎 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、IC 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。

### 7.3.3 海外第 I 相試験 (1423 試験)

有害事象は、本薬単独投与の①1 mg/kg Q2W 群で 6/6 例 (100%)、②3 mg/kg Q2W 群で 96/98 例 (98.0%)、③10 mg/kg Q2W 群で 5/6 例 (83.3%)、④200 mg Q2W 群で 20/20 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①5/6 例 (83.3%)、②67/98 例 (68.4%)、③5/6 例 (83.3%)、④13/20 例 (65.0%) に認められた。各群で発現率が 20%以上の有害事象は、①疲労 4 例 (66.7%)、嘔吐及び斑

状丘疹状皮疹各 3 例 (50.0%)、便秘、恶心、嚥下障害、咳嗽、浮動性めまい及びリンパ球減少症各 2 例 (33.3%)、②疲労 29 例 (29.6%)、下痢 20 例 (20.4%)、③食欲減退 3 例 (50.0%)、恶心、疲労、上気道感染、関節痛、不安及びうつ病各 2 例 (33.3%)、④無力症、咳嗽、呼吸困難及び関節痛各 4 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は、①1/6 例 (16.7%)、②20/98 例 (20.4%)、③2/6 例 (33.3%)、④9/20 例 (45.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、②自己免疫性肝炎 2 例 (2.0%)、④肺炎及び肺臓炎各 2 例 (10.0%) であった。このうち、②自己免疫性肝炎 2 例、④肺臓炎 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、②7/98 例 (7.1%)、③1/6 例 (16.7%)、④1/20 例 (5.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②自己免疫性肝炎 2 例 (2.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.4 海外第Ⅱ相試験（1540 試験）

有害事象は、①Group 1 で 59/59 例 (100%)、②Group 2 で 78/78 例 (100%)、③Group 3 で 54/56 例 (96.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①46/59 例 (78.0%)、②62/78 例 (79.5%)、③36/56 例 (64.3%) に認められた。各 Group で発現率が 15%以上の有害事象は、①下痢 17 例 (28.8%)、疲労 15 例 (25.4%)、恶心 14 例 (23.7%)、頭痛 11 例 (18.6%)、そう痒症、発疹及び便秘各 10 例 (16.9%)、関節痛及び咳嗽各 9 例 (15.3%)、②疲労 33 例 (42.3%)、そう痒症及び下痢各 21 例 (26.9%)、恶心 17 例 (21.8%)、咳嗽 15 例 (19.2%)、③疲労 16 例 (28.6%)、下痢及び恶心各 10 例 (17.9%)、発疹 9 例 (16.1%) であった。

重篤な有害事象は、①24/59 例 (40.7%)、②23/78 例 (29.5%)、③22/56 例 (39.3%) に認められた。各 Group で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①蜂巣炎及び肺臓炎各 4 例 (6.8%)、②肺炎 4 例 (5.1%)、肺臓炎 3 例 (3.8%)、蜂巣炎、敗血症、転倒、発熱、筋力低下及び乳癌各 2 例 (2.6%)、③脱水及び血尿各 2 例 (3.6%) であった。このうち、①肺臓炎 4 例、②肺臓炎 3 例、肺炎及び発熱各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①6/59 例 (10.2%)、②6/78 例 (7.7%)、③3/56 例 (5.4%) に認められた。各 Group で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①肺臓炎 4 例 (6.8%)、②肺臓炎 2 例 (2.6%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.3.5 海外第Ⅱ相試験（1620 試験）

有害事象は 125/132 例 (94.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、99/132 例 (75.0%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、疲労 44 例 (33.3%)、下痢 33 例 (25.0%)、そう痒症 26 例 (19.7%)、無力症 21 例 (15.9%)、食欲減退 19 例 (14.4%)、関節痛及び貧血各 17 例 (12.9%)、尿路感染、恶心及び頭痛各 16 例 (12.1%)、便秘 14 例 (10.6%) であった。

重篤な有害事象は、42/132 例 (31.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、尿路感染 5 例 (3.8%)、大腸炎 4 例 (3.0%)、感染性新生物、貧血、副腎機能不全、急性腎障害及び傾眠各 2 例 (1.5%) であった。このうち、大腸炎 4 例、副腎機能不全 2 例、急性腎障害 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、17/132例（12.9%）に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、大腸炎及び全身健康状態悪化各2例（1.5%）であり、このうち、大腸炎2例及び全身健康状態悪化1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

### 7.3.6 海外第Ⅲ相試験（1624試験）

有害事象は、①本薬群で313/355例（88.2%）、②IC群で322/342例（94.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①204/355例（57.5%）、②303/342例（88.6%）に認められた。各群で発現率が10%以上の有害事象は、①貧血52例（14.6%）、食欲減退42例（11.8%）、疲労36例（10.1%）、②貧血171例（50.0%）、恶心97例（28.4%）、脱毛症82例（24.0%）、食欲減退及び好中球減少症各63例（18.4%）、疲労58例（17.0%）、便秘及び血小板減少症各52例（15.2%）、嘔吐49例（14.3%）、好中球数減少42例（12.3%）、肺炎及び末梢性ニューロパチー各37例（10.8%）、血小板数減少36例（10.5%）であった。

重篤な有害事象は、①100/355例（28.2%）、②94/342例（27.5%）に認められた。各群で4例以上に認められた重篤な有害事象は、①肺炎17例（4.8%）、肺臓炎及び肺塞栓症各6例（1.7%）、死亡5例（1.4%）、敗血症性ショック、呼吸困難、胸水及び呼吸不全各4例（1.1%）、②肺炎17例（5.0%）、貧血13例（3.8%）、発熱性好中球減少症8例（2.3%）、血小板減少症6例（1.8%）、呼吸困難、嘔吐及び好中球減少症各4例（1.2%）であった。このうち、①肺臓炎6例、肺炎4例、呼吸困難2例、胸水、肺塞栓症、呼吸不全、死亡及び敗血症性ショック各1例、②貧血12例、発熱性好中球減少症8例、肺炎及び血小板減少症各6例、嘔吐4例、好中球減少症3例、呼吸困難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、①23/355例（6.5%）、②14/342例（4.1%）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、①肺臓炎4例（1.1%）、虚血性脳卒中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例（0.6%）、②血小板減少症3例（0.9%）、貧血2例（0.6%）であった。このうち、①肺臓炎4例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2例、②血小板減少症3例、貧血2例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、ヒトPD-1に対する

IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、安全性、臨床的位置付け及び効能・効果については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告（2）

令和4年11月14日

### 申請品目

[販売名]	リブタヨ点滴静注 350 mg
[一般名]	セミプリマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	令和4年3月18日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴の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（1676試験）において、主要評価項目とされたOSについて、IC群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、大腸炎及び下痢、筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症、心筋炎及び心膜炎、腎障害、内分泌機能障害、1型糖尿病、皮膚障害、末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）、脳炎・髄膜炎、肝機能障害、ILD、移植関連の有害事象、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるもの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」と整備して設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関する注意>

- 本薬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。
- 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関する注意>

- 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。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本薬を中止する。
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薬を休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬を中止する。
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薬を休薬する。
	・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	本薬を中止する。
甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 甲状腺炎	Grade 3~4 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
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薬を休薬する。
下垂体炎	Grade 2 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
1型糖尿病	Grade 3 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
皮膚障害	・1週間以上続く Grade 2 の場合 ・Grade 3 の場合 ・SJS/TEN が疑われる場合	Grade 1 以下に回復するまで本薬を休薬する。
	・Grade 4 の場合 ・SJS/TEN が確認された場合	本薬を中止する。
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薬を休薬する。
	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	本薬を中止する。
infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本薬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	本薬を中止する。
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薬を休薬する。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、本薬を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本薬を中止する。

\* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された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を対象とする、調査予定症例数 100 例、観察期間 12 カ月間の製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- ・ 安全性検討事項として、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、ILD、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、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、膵炎及びぶどう膜炎を設定することが適切である。
- ・ 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- ・ 安全性検討事項として、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、ILD、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、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、膵炎及びぶどう膜炎を設定する。
- ・ 調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定する事象の 1676 試験における発現状況等を考慮し、120 例と設定する。
- ・ 観察期間については、上記の安全性検討事項に設定する事象の 1676 試験における初回発現時期を考慮し、12 カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 58 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 59 及び表 60 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 58 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>infusion reaction</li> <li>大腸炎・重度の下痢</li> <li>筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症</li> <li>心筋炎・心膜炎</li> <li>腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）</li> <li>内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）</li> <li>1型糖尿病</li> <li>重度の皮膚障害</li> <li>神経障害（ギラン・バレー症候群等）</li> <li>脳炎・髄膜炎</li> <li>肝不全・肝機能障害・肝炎</li> <li>ILD</li> <li>臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用</li> <li>静脈血栓塞栓症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発熱性好中球減少症</li> <li>免疫性血小板減少性紫斑病</li> <li>脛炎</li> <li>ぶどう膜炎</li> <li>胚胎児毒性</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 59 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

表 60 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された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
観察期間	12カ月間
調査予定症例数	120例
主な調査項目	安全性検討事項：infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、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、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、ILD、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、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、脛炎及びぶどう膜炎 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、既往歴、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・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

[用法・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 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警 告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部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。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関する注意]

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。
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。

[用法・用量に関する注意]

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

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST 又は ALT が基準値上限の 3~5 倍まで増加した場合</li> <li>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</li> </ul>	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超まで増加した場合</li> <li>総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合</li> </ul>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>1週間以上続く Grade 2 の場合</li> <li>Grade 3 の場合</li> <li>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</li> </ul>	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 4 の場合</li> <li>SJS 又は TEN が確認された場合</li> </ul>	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。

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

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BALT	bronchus-associated lymphoid tissue	気管支関連リンパ組織
BCC	basal cell carcinoma	基底細胞癌
BV	bevacizumab (recombinant)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CBDCA	carboplatin	カルボプラチナ
CD	cluster of differentiation	
CD300a	inhibitory receptor protein	
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャビラリ電気泳動法
CHO	chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
cIEF	capillary Isoelectric Focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CPA	cyclophosphamide hydrate	シクロホスファミド水和物
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CSCC	cutaneous squamous cell cancer	皮膚有棘細胞癌
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EMAX	maximum change in clearance with time	クリアランスの時間的変化の最大値
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	fragment, crystallizable	結晶性フラグメント
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GBM	glioblastoma multiforme	膠芽腫
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEK293 細胞	human embryonic kidney 293 cell	
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語

略語	英語	日本語
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R1) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について (平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号)
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について (平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号)
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) 製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について (平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号)
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IFN- $\gamma$	interferon- $\gamma$	インターフェロン- $\gamma$
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IRI	irinotecan hydrochloride	イリノテカン塩酸塩水和物
ITIM	immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif	
K <sub>D</sub>	dissociation constant	解離定数
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリムペットヘモシアニン
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	drug master file	原薬等登録原簿
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NGT	nogitecan hydrochloride	ノギテカン塩酸塩
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ	non-squamous	非扁平上皮
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PD-L1	programmed cell death-ligand-1	プログラム細胞死-リガンド 1
PD-L2	programmed cell death-ligand-2	プログラム細胞死-リガンド 2
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1

略語	英語	日本語
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
[REDACTED]	[REDACTED] ■ [REDACTED]	[REDACTED]
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
QOL	quality of life	生活の質
QW	quaque 1 week	1週間間隔
Q2W	quaque 2 weeks	2週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3週間間隔
SCC	squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TC	tumor cell	腫瘍細胞
TC<1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%未満
TC $\geq$ 1%		腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合が 1%以上
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TNF $\alpha$	tumor necrosis factor- $\alpha$	腫瘍壊死因子- $\alpha$
T50	time to decline by 50% of the maximum change in clearance	クリアランスが最大値の 50%に減少するまでの時間
VNR	vinorelbine ditartrate	ビノレルビン酒石酸塩
V1	central volume of distribution	中央コンパートメント分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
アベルマブ		アベルマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
1423 試験		R2810-ONC-1423 試験
1540 試験		R2810-ONC-1540 試験
1620 試験		R2810-ONC-1620 試験
1622 試験		R2810-ONC-1622 試験
1624 試験		R2810-ONC-1624 試験
1676 試験		R2810-ONC-1676 試験
申請		製造販売承認申請
デュルバルマブ		デュルバルマブ（遺伝子組換え）
日局		日本薬局方
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
白金製剤		シスプラチナ又は CBDCA
ペムプロリズマブ		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		セミプリマブ（遺伝子組換え）