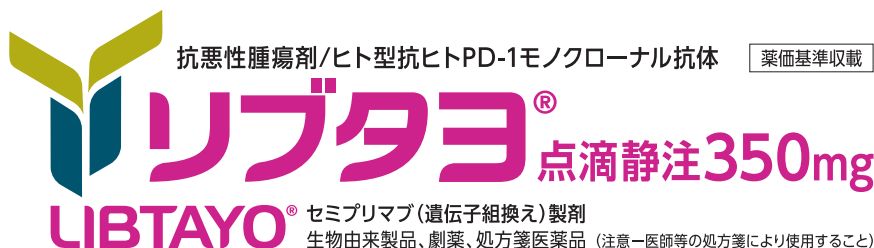


適正使用ガイド

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

本適正使用ガイドでは、リブタヨ®点滴静注350mgを適正に使用していただくため、対象患者の選択や、投与に際しての注意事項、発現するおそれのある副作用とその対処法について解説しています。

リブタヨ®の使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び電子化された添付文書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。



1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目 次

1. 適正使用に関するお願い	3
2. 投与に際しての注意事項	4
2.1 治療のながれ	4
2.2 対象患者	5
2.3 対象患者選択のためのチェックリスト	6
2.4 投与にあたって	7
2.5 Infusion reaction	8
3. 特に注意を要する副作用とその対処法	11
3.1 特に注意を要する副作用	11
3.1.1 特に注意を要する副作用の対処法	12
大腸炎/重度の下痢	12
筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症	15
心筋炎/心膜炎	19
腎機能障害(尿細管間質性腎炎等)	22
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)	25
1型糖尿病	34
重度の皮膚障害	36
神経障害(ギラン・バレー症候群等)	40
脳炎/髄膜炎	43
肝不全/肝機能障害/肝炎	46
間質性肺疾患	49
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	52
静脈血栓塞栓症	54
免疫性血小板減少症	56
血管炎	57
3.2 注意を要する副作用	59
発熱性好中球減少症	59
瘧疾	60
ぶどう膜炎	61
血球貪食性リンパ組織球症(HLH)	62
硬化性胆管炎	63
4. 《参考》国内外における本剤の使用報告	64
4.1 本剤の臨床試験の概要	64
4.2 臨床試験(がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌)	66
4.2.1 国際共同第Ⅲ相試験(検証試験)〈R2810-ONC-1676〉	66
4.3 臨床試験(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)	74
4.3.1 国内第Ⅰ相試験〈R2810-ONC-1622パート2コホートA〉	74
4.3.2 海外第Ⅲ相試験(検証試験)〈R2810-ONC-1624〉(海外データ)	78
4.3.3 国内第Ⅰ相試験〈R2810-ONC-1622パート2コホートC〉	88
4.3.4 海外第Ⅲ相試験(検証試験)〈R2810-ONC-16113パート2〉(海外データ)	93
5. 引用文献	102

1. 適正使用に関するお願い

本剤は、T細胞上の免疫チェックポイント受容体であるプログラム細胞死1 (PD-1) に結合する、遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G (IgG) 4モノクローナル抗体です。

PD-1とプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) 及びプログラム細胞死リガンド2 (PD-L2) との相互作用を阻害することにより、PD-1を介した免疫応答の抑制を無効化し、抗腫瘍免疫応答を回復させて腫瘍増殖を抑制すると考えられます。

その一方で、本剤の作用機序には、T細胞に特異的なエフェクター機能 (サイトカイン産生や細胞傷害活性等) の増強が含まれるため、正常組織に対する免疫介在性副作用があらわれるおそれがあります。本剤の臨床試験や海外製造販売後においても、重篤な免疫介在性副作用が報告されています。

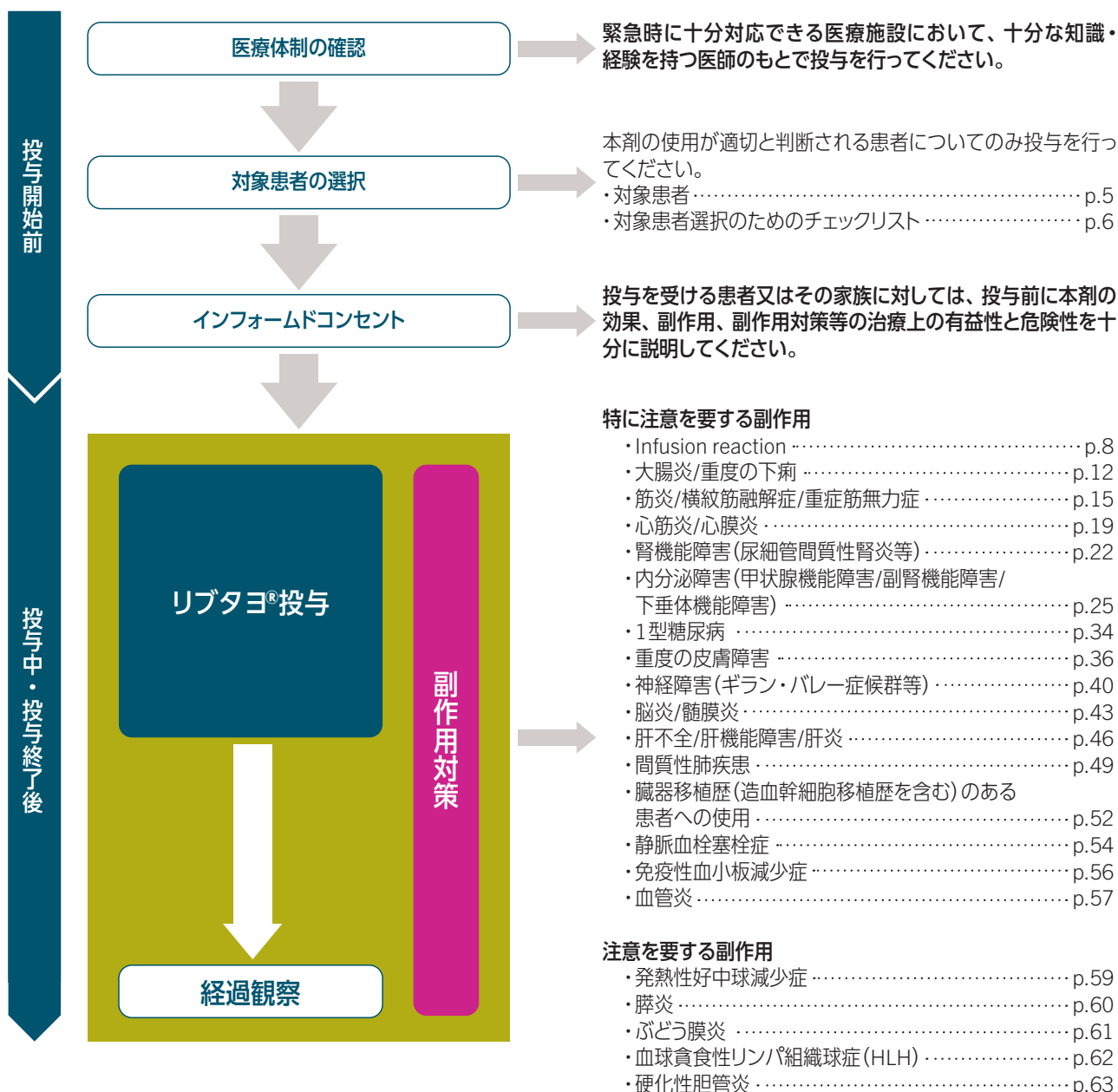
患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門医との連携や検査等による適切な鑑別診断を行い、重症度に応じて本剤の投与の中断、投与速度の減速又は投与の中止等を行うとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行ってください。また、本剤投与終了後に重篤な副作用が発現することがあるため、本剤投与終了後も十分な経過観察を行ってください。

本剤の使用に際しては、本適正使用ガイド、最新の製品情報概要及び電子化された添付文書を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

2. 投与に際しての注意事項

2.1 治療のながれ

本剤の使用に際しては、対象患者の選択を慎重に行い、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



2.2 対象患者

■ 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

主要な臨床試験である国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）には、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者が組み入れられました。なお、本試験では、パクリタキセル及びベバシズマブによる治療が不適当、又は治療後に病勢進行もしくは不耐容であることが患者選択基準に含まれました。

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

主要な臨床試験である海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624、R2810-ONC-16113パート2）、国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートA及びC）には、化学療法歴のない進行又は再発の非小細胞肺癌患者が組み入れられました。なお、切除可能病変に対し、手術又は放射線療法歴がある患者は、プラチナ製剤を含む術前又は術後化学療法の有無を問わず、治療完了後6ヵ月以上経過してから再発又は転移が認められた場合に組み入れ可能としました。

2.3 対象患者選択のためのチェックリスト

本剤の投与開始前に以下の項目について問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。

本剤の効能又は効果、対象患者については、p.5の「2.2 対象患者」も確認してください。

本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ投与を行ってください。

☐ 投与禁忌に該当します。他の治療をご検討ください。

☐ 投与に際して注意が必要です。投与の可否を判断し、慎重に投与してください。

禁忌			
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	禁忌に該当します。他の治療を検討してください。
合併症・既往歴等			
自己免疫疾患の合併、又は、慢性的もしくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	自己免疫疾患が増悪するおそれがあります。
間質性肺疾患の合併又は既往歴のある患者	☐ いいえ	☐ はい	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者	☐ いいえ	☐ はい	移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがあります。
併用投与、相互作用			
他の抗悪性腫瘍剤との併用	☐ いいえ	☐ はい	化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者が対象の国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)では本剤の単剤療法を評価しており、本剤の併用療法に関する有効性及び安全性は確立していません。
特定の背景を有する患者			
生殖能を有する者	☐ いいえ	☐ はい	妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後、少なくとも4ヵ月*は適切な避妊法を用いるよう指導してください ¹⁾ 。
妊婦	☐ いいえ	☐ はい	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与してください。 妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されています ²⁾ 。ヒトIgGは胎盤を通過して母体から胎児へ移行することが知られています。
授乳婦	☐ いいえ	☐ はい	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。 本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。
小児等	☐ いいえ	☐ はい	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	☐ いいえ	☐ はい	一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。
全身状態 (Eastern Cooperative Oncology Group[ECOG] Performance status[PS])	☐ 0～1	☐ 2以上	国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)、海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624、R2810-ONC-16113パート2)、国内第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1622パート2コホートA及びC)における患者選択基準はECOG PS 0～1であり、PS 2以上の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していません。

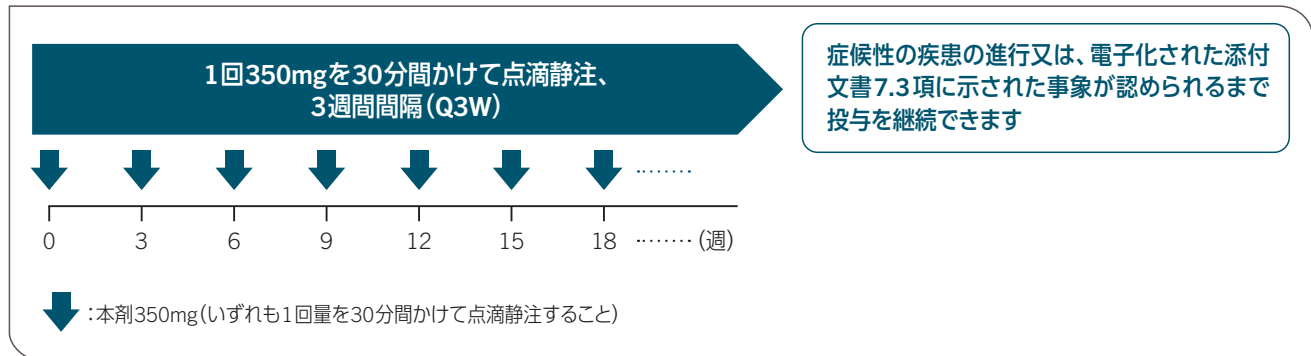
* 消失半減期から算出

2.4 投与にあたって

■用法及び用量

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

■投与スケジュール



注意事項

モノクローナル抗体薬に関連した一般的な注意事項として、本剤の投与当日(投与中又は投与後)や翌日にInfusion reactionが起こるおそれがあります。

本剤の投与中及び投与後は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、重症度に応じて本剤の投与の中断、投与速度の減速又は投与の中止等、適切な処置を行ってください。

Infusion reactionの詳細は、p.8の「2.5 Infusion reaction」をご参照ください。

2.5 Infusion reaction

本剤投与により、重篤なInfusion reactionがあらわれることがあります。

異常が認められた場合には、その重症度に基づき、投与の中断、投与速度の減速、投与の中止等、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
infusion reaction*	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
悪心	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)

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 集計対象とされたp.9の「Infusion reactionの定義」の事象の合計

■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験における発現状況(副作用)

海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624)、海外第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1423)、海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1620)の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない重篤なInfusion reactionが5例に認められました。

■ Infusion reactionの定義

国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) では、本剤投与による Infusion reaction として、下記の事象を集計しました。

1. 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」、「アナフィラキシー様ショック」、「ショック」、「呼吸不全」及び「呼吸停止」に該当する事象のうち、本剤投与の当日又は翌日に発現した事象。
2. 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」、「悪心」、「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、本剤投与の当日又は翌日に発現し、2日以内に消失した事象。

※ MedDRA ver. 23.1
PT：基本語 (Preferred Term)

■ 発現時期

一般に、Infusion reactionは初回投与の開始30分以内に発現しやすく、2回目以降は頻度・重症度が軽減しますが、2回目以降に初めて発現する場合もあることから³⁾、本剤の投与時にはバイタルサインのモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察してください。

■ 主な臨床症状³⁾

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

■ 診断に必要な検査⁴⁾

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

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
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。

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

■《参考》ガイドラインにおける免疫関連インフュージョンリアクションの管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連インフュージョンリアクションの管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない	●投与を継続する。	●直ちに投与速度を50%に減速する。減速しても改善しない場合は投与を中断する。 ●投与中断あるいは投与終了後にも症状が継続する場合には、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、ステロイド全身投与による症状軽減を図る。 ●次投与の際には、前投薬として解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬の投与を検討する。
Grade 2 ●治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する；≤24時間の予防的投薬を要する	●Grade 1 以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたは Grade 1 に回復した場合、減速して投与を再開する。	●直ちに投与を中断する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、ステロイド全身投与による症状軽減を図る。 ●Grade 1 以下に回復した後に、中断時速度の50%に減速して再開する。
Grade 3 ●遷延(症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない)；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する	●Grade 1 以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたは Grade 1 に回復した場合、症状に応じて投与再開を慎重に検討する。	●直ちに投与を中断する。 ●症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、ステロイドを直ちに投与する。呼吸器・循環器症状がある場合には、酸素吸入、アドレナリン、ステロイド全身投与、気管支拡張薬、昇圧薬などによる適切な処置を行う。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を中止する。	●直ちに投与を中断し、再開しない。 ●症状に応じて、酸素吸入、アドレナリン、ステロイド全身投与、気管支拡張薬、昇圧薬などによる適切な処置を行う。

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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

3.1 特に注意を要する副作用

本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがあります。

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| • Infusion reaction | • 神経障害(ギラン・バレー症候群等) |
| • 大腸炎/重度の下痢 | • 脳炎/髄膜炎 |
| • 筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症 | • 肝不全/肝機能障害/肝炎 |
| • 心筋炎/心膜炎 | • 間質性肺疾患 |
| • 腎機能障害(尿細管間質性腎炎等) | • 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 |
| • 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) | • 静脈血栓塞栓症 |
| • 1型糖尿病 | • 免疫性血小板減少症 |
| • 重度の皮膚障害 | • 血管炎 |

Infusion reactionの詳細は、p.8の「2.5 Infusion reaction」をご参照ください。

患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、がんの浸潤・転移や他の原因を除外するなど、必要に応じて専門医と連携し、適切な鑑別診断を行ってください。

過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮してください。

本剤投与終了後に重篤な副作用が発現することがあるため、本剤投与終了後も十分な経過観察を行ってください。

3.1.1 特に注意を要する副作用の対処法

〈大腸炎/重度の下痢〉

本剤投与により、大腸炎/重度の下痢があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、下痢又は大腸炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を観察してください。

大腸炎/重度の下痢が疑われた場合には、必要に応じて消化器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腸炎・下痢*	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・ ディフィシル感染	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)

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、標準検索式(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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における腸炎・下痢の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、30(1、211)でした。

■主な臨床症状・検査所見³⁾

臨床症状：下痢、排便回数の増加、腹痛、粘液便、血便等

画像検査所見：腸管壁の菲薄化又は肥厚

病理組織所見：陰窩炎を伴う炎症細胞浸潤

■診断に必要な検査³⁾

炎症性腸疾患との鑑別：便中白血球検査、便培養検査、腸粘膜の生検、下部消化管内視鏡検査

腸穿孔、イレウス、その他の疾患との鑑別：単純X線検査、腹部CT

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
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。

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

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》
国内外における本剤の使用報告

引用文献

■《参考》ガイドラインにおける免疫関連胃腸障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連胃腸障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●下痢：ベースラインと比べて4回未満/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加 ●大腸炎：症状がない、臨床所見または検査所見のみ	●投与を継続する。	●症状の悪化について綿密なモニタリングを行う。
Grade 2 ●下痢：ベースラインと比べて4～6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度に増加 ●大腸炎：腹痛、粘液便または血便	●投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●消化器専門医に助言を求める。 ●症状が3日より長く続く場合、ステロイド全身投与（プレドニゾン換算0.5～1mg/kg、経口投与）（または静脈用製剤）を直ちに開始する。 ●ステロイド全身投与にもかかわらず、症状が悪化した、または3～5日以内に改善が認められない場合、Grade 3として取り扱う。 ●Grade 1以下へ回復後、30日以上かけてステロイドを漸減する。 ●腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純X線またはCT検査の実施を推奨する。特にCT検査では、腸管壁の肥厚を認めることが多く（ときに菲薄化も認める）、診断に有用な所見が得られることがあり、侵襲の面から最も推奨される。 ●3日より長く持続するGrade 2の下痢、粘液便・血液便を伴う下痢の場合、他の炎症性腸疾患との鑑別のために、下部内視鏡検査実施を考慮する。ただし、腸穿孔のリスクがあるため、全例には推奨されない。 ●ロペラミド塩酸塩のような止痢薬は、適切な治療開始が遅れ重症化することがあり、止痢薬の投与には注意する。 ●抗CTLA-4抗体薬は、永続的な投与中止を考慮する。抗PD-1/PD-L1抗体薬は、G1以下に回復すれば投与再開を考慮する。
Grade 3（または1週間より長く持続するGrade 2の下痢） ●下痢（G3）：ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄が高度に増加；身の回りの日常生活動作の制限 ●大腸炎（G3）：高度の腹痛、腸管運動の変化、腹膜刺激症状	●投与を休止または中止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●消化器専門医に助言を求める。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾン換算1～2mg/kg、経静脈投与）の静脈投与を直ちに開始する。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾン換算1～2mg/kg）にもかかわらず3日以内に改善が認められない場合、または症状改善後に再増悪した場合は、抗TNF- α 抗体薬（インフリキシマブ5mg/kg）の追加投与を検討する。 ●腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純X線またはCT検査の実施を推奨する。特にCT検査では、腸管壁の肥厚や拡張、ときに菲薄化を認めることもあり、診断に有用な所見が得られることがあり、侵襲の面から最も推奨される。 ●下部消化管内視鏡検査を実施する。ただし、腸穿孔のリスクあり。 ●Grade 1に回復するまで同用量ステロイド投与を継続し、改善が得られた場合は、4週以上かけてステロイドを漸減する。 ●ロペラミド塩酸塩のような止痢薬は、適切な治療開始が遅れ重症化することがあり、止痢薬の投与には注意する。 ●抗CTLA-4抗体薬は、永続的に中止する。抗PD-1/PD-L1抗体薬はGrade 3であれば、Grade 1以下に回復すれば投与再開を考慮し、Grade 4であれば永続的に中止する。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を中止する。	

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

〈筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症〉

本剤投与により、筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後は、筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症の徴候及び症状について十分に観察してください。

筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症があらわれた場合には、必要に応じて神経内科医あるいはリウマチ・膠原病内科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況

[いずれかの群で1%以上に認められた筋炎(重症筋無力症を含む)] (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋炎 (重症筋無力症を含む)*	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)
筋痙縮	6(2.0)	0	2(0.7)	0
頸部痛	5(1.7)	0	2(0.7)	0
肩胛部痛	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

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、器官別大分類(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

■国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) 以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外第Ⅰ相試験 (R2810-ONC-1423) の本剤群において本剤との因果関係が否定できない重篤な重症筋無力症が1例に認められました。また、海外の製造販売後の使用経験 (2022年6月24日時点) において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な筋炎が17例、重篤な横紋筋融解症が3例報告されています。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における筋炎(重症筋無力症を含む)の初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、38(1、684)でした。

■主な臨床症状・検査所見^{3, 5-7)}**〈筋炎〉**

臨床症状：近位筋優位の筋力低下と筋痛、眼症状（眼瞼下垂、眼球運動障害）等

臨床検査所見：血清クレアチンキナーゼ(CK)増加

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

〈横紋筋融解症〉

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

臨床検査所見：血清CK増加、LDH・AST・ALT増加、ミオグロビン尿 等

病理検査所見：筋線維の壊死・再生 等

抗体検査所見：抗横紋筋抗体 等

〈重症筋無力症〉

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

臨床検査所見：血清CK増加 等

病理検査所見：筋束内のリンパ球浸潤、筋線維の壊死・再生 等

抗体検査所見：抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体、抗横紋筋抗体 等

■診断に必要な検査^{3, 5, 6)}**〈筋炎〉**

血液検査、筋MRI検査、針筋電図検査 等

リウマチ性多発筋痛症との鑑別：血液検査（血清CK）等

〈横紋筋融解症〉

血液検査、筋MRI検査、CT検査、筋生検 等

リウマチ性多発筋痛症との鑑別：血清CK 等

〈重症筋無力症〉

血液検査、筋MRI検査、針筋電図検査 等

免疫介在性壊死性ミオパチーとの鑑別：炎症細胞浸潤 等

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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
筋炎/横紋筋融解症/重症筋無力症	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後も Grade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

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

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》
国内外における本剤の使用報告

引用文献

■《参考》ガイドラインにおける重症筋無力症・筋炎の管理

●がん免疫療法ガイドライン

重症筋無力症・筋炎の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、あるいは軽度の症状がある；検査所見の異常だけで、治療を要さない	●投与を継続する。	●モニタリングを継続する。 ●血清クレアチンキナーゼの経過観察 ●対症療法
Grade 2 ●中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限がある；対症療法あるいは免疫治療が考慮される	●Grade 1以下に回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●脳神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する。 ●対症療法による症状緩和を行う。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾロン0.5～1mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤）を考慮する。 ●ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合あるいは悪化した場合は、Grade 3または4として取り扱う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限があり、免疫治療が必要である	●永続的に投与を中止する。	●脳神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する。 ●入院治療を判断する。 ●心筋炎の有無について評価を行い、必要に応じて循環器内科医と協議する。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾロン1～2mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤）を直ちに開始する。 ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合または悪化した場合は、免疫グロブリン静注（0.4g/kg/日、5日間）、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1g/日、3日間）、血液浄化療法、カルシニューリン阻害薬を考慮する。 ●改善が得られた場合は、4週間以上かけてステロイドを漸減する。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する		

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

〈心筋炎/心膜炎〉

本剤投与により、心筋炎/心膜炎があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後は、心筋炎/心膜炎の徴候及び症状について十分に観察してください。

心筋炎/心膜炎が疑われた場合には、必要に応じて循環器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

■国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) 以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況 (副作用)

海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1624)、海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1540)、海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1620) の本剤群において、本剤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又は心膜炎が6例に認められました。また、海外の製造販売後の使用経験 (2022年6月24日時点) において、本剤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又は心膜炎が22例報告されています。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における心筋炎/心膜炎のうち、自己免疫性心膜炎1例 (Grade 2) の初回発現時期は156日でした。

■主な臨床症状・検査所見³⁾

臨床症状：動悸、呼吸困難、胸部圧迫感、脈拍異常 (頻脈、徐脈、不整)、全身倦怠感、奔馬調律、肺うっ血徴候、頸静脈怒張、下腿浮腫、低血圧 等

臨床検査所見：心筋トロポニン増加、CK増加、CK-MB増加

心電図検査所見：ST-T変化、PQ間隔の延長、完全房室ブロック、QRS幅の延長、心室頻脈、心室細動

心エコー検査所見：一過性の壁肥厚・壁運動低下、全周性求心性壁肥厚、びまん性壁運動低下、心腔の狭小化、心膜液貯留

■診断に必要な検査³⁾

血液検査、心電図検査、心筋トロポニン検査、心エコー検査、心臓MRI 等
鑑別の結果、急性冠症候群を疑う場合は速やかに循環器専門医へ相談してください。

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
心筋炎/心膜炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

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

■《参考》ガイドラインにおける心筋炎の管理

●がん免疫療法ガイドライン

心筋炎の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 2 ●中等度の活動や労作で症状がある	●投与を休止する。 ●回復後も永続的な投与中止が望ましいが、再開が必要な場合は、多職種で慎重に検討する。	●循環器医と協議する。 ●入院の上、循環動態の急激な悪化に備え注意深い観察を行い、情報収集(心筋トロポニン、ナトリウム利尿ペプチド、心電図の反復チェック、心電図モニター、心エコー図)を継続的に実施する。
Grade 3 ●安静時または最小限の活動や労作でも症状があり重症；治療を要する；症状の新規発症		●Grade 3と4では集中治療室(あるいはそれに準じた施設)に入院する。 ●心不全や不整脈に対しては、日本循環器学会のガイドライン(https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/)に従って診療を行う。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する(例：持続点滴治療や機械的循環補助)		●ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン500～1,000mg/日、3～5日間)を行う。 ●改善が得られた場合は、4～6週間以上かけてステロイドを漸減する。 ●改善が認められない場合は、ステロイドパルス療法の反復、血漿交換療法*、免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)*、インフリキシマブ**、アバタセプト*、トシリズマブ*、アレムツズマブ*、トファシチニブ*、ミコフェノール酸モフェチル*の投与、抗胸腺細胞グロブリン療法*を考慮する。

※ エビデンスに乏しく効果に関して不明な点がある。保険適用外。

インフリキシマブは、中等度から重度のうっ血性心不全症例(左室駆出率35%以下またはNYHA Ⅲ/Ⅳ)では禁忌とされているため(症状を悪化させる可能性がある)、投与には注意を要する。

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

〈腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）〉

本剤投与により、尿細管間質性腎炎等の腎機能障害があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、定期的な腎機能検査を行うなど、患者の腎機能状態を十分に観察してください。

腎機能障害が疑われた場合には、必要に応じて腎臓専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）における発現状況（有害事象）

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎障害*	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)
腎盂腎炎	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
急性腎盂腎炎	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

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、高位グループ語(HLGT)の「腎症」及び「腎障害(腎症を除く)」に該当する事象を集計

■海外の製造販売後における発現状況（副作用）

海外の製造販売後の使用経験（2022年6月24日時点）において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な尿細管間質性腎炎が3例報告されています。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における腎障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、64（15、613）でした。

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■主な検査所見³⁾

臨床検査所見：尿中白血球、尿蛋白

■診断に必要な検査^{3, 8)}

腎機能検査(クレアチニン、BUNの測定、尿検査)等

慢性腎不全、腎後性腎不全との鑑別：腹部CT、腹部超音波検査 等

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
腎および尿路障害、その他	症状がない、または軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
急性腎障害	—	—	入院を要する	生命を脅かす；人工透析を要する
クレアチニン増加	>ULN－1.5×ULN	>1.5－3.0×ULN	>3.0－6.0×ULN	>6.0×ULN

ULN：(施設)基準範囲上限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
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。

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

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》
国内外における本剤の使用報告

引用文献

■《参考》ガイドラインにおける免疫関連腎障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連腎障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●血中クレアチニン値が施設正常上限を超えかつベースラインの1.5倍以下	●投与を継続する。	●クレアチニン値を毎週モニタリングする。 ベースラインの状態に回復した場合 ●通常診療時のクレアチニン値のモニタリングに切り替える。 症状が悪化した場合 ●Grade 2～3または4の対処法で治療する。
Grade 2 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の1.5～3倍またはベースラインの1.5～3倍	●投与を中止する。	●他の原因の検索を行う(脱水、感染症、尿路閉塞、他の薬剤の投与歴、造影剤の使用歴、など)。 ●2～3日ごとにクレアチニン値のモニタリングを行う。 ●腎臓専門医と協議する。 ●他の原因を否定できたら0.5～1.0mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の経口薬を投与する。 ●腎生検の実施を検討する。
Grade 3 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の3～6倍またはベースラインの3倍以上		Grade 1に改善した場合 ●少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する。通常診療時のクレアチニン値のモニタリングに切り替え、本剤の投与再開を検討する。 上昇が7日を超えて持続する場合または悪化した場合 ●Grade 4の対処法で治療する。
Grade 4 ●血中クレアチニン値が施設正常上限値の6倍を超える	●投与を中止する。	●毎日クレアチニン値のモニタリングを行う。 ●腎臓専門医と協議する。 ●他の原因を否定できたら1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。 ●腎生検の実施を検討する。 Grade 1に改善した場合 ●少なくとも1ヵ月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する。

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

〈内分泌障害(甲状腺機能障害/副腎機能障害/下垂体機能障害)〉

甲状腺機能障害

本剤投与により、甲状腺機能障害があらわれることがあります。

本剤の投与開始前、投与中及び投与後に、定期的な内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4等の測定)を行ってください。
また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮してください。

甲状腺機能障害が疑われた場合には、必要に応じて内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
内分泌機能障害*	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

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SMQの「甲状腺機能障害(狭域)」、HLGTの「副腎障害」及び「視床下部および下垂体障害」、PTの「甲状腺障害」に該当する事象を集計

■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験における発現状況(副作用)

海外第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1423)の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない重篤な甲状腺機能障害が2例に認められました。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤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)でした。

■主な臨床症状・検査所見^{3,9)}

〈甲状腺機能低下症〉

臨床症状：倦怠感、食欲低下、便秘、徐脈、体重増加 等

臨床検査所見：血清TSH高値、遊離T3低値、遊離T4低値 等

〈甲状腺中毒症〉

臨床症状：動悸、発汗、発熱、下痢、振戦、体重減少、倦怠感 等

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

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

■診断に必要な検査³⁾

内分泌機能検査 (TSH、遊離T3、遊離T4等の測定)、甲状腺超音波検査 等

■発現時の対処法 (本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
甲状腺機能低下症	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;甲状腺ホルモン補充療法を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限;入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
甲状腺機能亢進症	症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;甲状腺抑制治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限;入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する
内分泌障害、その他	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 甲状腺炎	Grade 3以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■《参考》ガイドラインにおける内分泌障害(甲状腺機能障害)の管理

●がん免疫療法ガイドライン

甲状腺機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がなく、TSH<10mIU/L	●投与を継続する。	●2～3週ごとにTSH、FT3、FT4の推移をモニタリングし、症状の発現を注意深く観察する。
Grade 2 ●中等症の症状がある；日常生活には支障がない；TSH≥10mIU/L	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合(ホルモン補充療法の有無は問わない)、投与を再開する。	●内分泌専門医との協議を検討する。 ●症状がある場合や無症状でもTSHが2桁の場合は、甲状腺ホルモン療法を開始する。 ●甲状腺機能検査を実施し、甲状腺ホルモン補充量を1ヵ月ごとに増減し甲状腺機能が正常化するように調整する。 ●甲状腺機能が安定すれば、6週ごとに甲状腺機能検査を実施する。
Grade 3 ●高度の症状がある；医学的に重大であり、生命を脅かす恐れがあり、入院を要する；日常生活が困難である Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止する。 ●症状が改善した場合(ホルモン補充療法の有無は問わない)、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●粘液水腫性昏睡の症状(徐脈・低体温)があれば、集学的治療を行う。 ●症状が安定した後は、Grade 2に準じて治療、評価を行う。

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

甲状腺中毒症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●無症状で、検査所見の異常のみがある；もしくは軽度の臨床所見がある	●投与を継続する。	●甲状腺機能亢進が消失、もしくは甲状腺機能低下状態になるまで、2～3週ごとにTSH、FT4のモニタリングを継続する。
Grade 2 ●中等度の症状がある；日常生活には制限がない	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合(ホルモン補充療法の有無は問わない)、投与を再開する。	●内分泌専門医との協議を検討する。 ●動悸、手指振戦などの症状があれば、β遮断薬を投与する。 ●2～3週間ごとに甲状腺機能検査を継続する。 ●6～8週経過しても、甲状腺中毒症が改善しない場合、バセドウ病の鑑別を行う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限がある；入院を要する Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	●症状の改善ないしは検査値の正常化まで休止を検討する。 ●症状が改善した場合(ホルモン補充療法の有無は問わない)、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●β遮断薬の投与を開始する。 ●1～3週間ごとの臨床検査を継続する。 ●甲状腺クリーゼの場合、ICUにて集学的治療を行う。

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

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

副腎機能障害

本剤投与により、副腎機能障害があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、定期的な内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行ってください。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮してください。

副腎機能障害が疑われた場合には、内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）における発現状況（有害事象）

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
内分泌機能障害*	24(8.0)	1(0.3)	1(0.3)	0
副腎機能不全	0	0	1(0.3)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SMQの「甲状腺機能障害(狭域)」、HLGTの「副腎障害」及び「視床下部および下垂体障害」、PTの「甲状腺障害」に該当する事象を集計

■国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）以外の臨床試験における発現状況（副作用）

海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1620）の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない重篤な副腎機能不全が2例に認められました。

■主な臨床症状・検査所見^{3, 9)}

臨床症状：全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、脱力感、筋力低下、体重減少、消化器症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛）、精神症状（無気力、不安、うつ）、意識障害、低血圧、副腎クレーゼによるショック状態（Grade 4）等

臨床検査所見：ACTH値正常～上昇を伴ったコルチゾール低値（早朝）、低ナトリウム血症、高カリウム血症、レニン活性（レニン濃度）の上昇、低血糖、好酸球増加 等

画像検査所見：両側副腎腫大

■診断に必要な検査^{3, 9)}

内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）、腹部CT、迅速ACTH負荷試験、CRH負荷試験、FDG-PET 等

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
副腎機能不全	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等度の症状；内科的治療を要する	高度の症状；入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
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。

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

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》
国内外における
本剤の使用報告

引用文献

■《参考》ガイドラインにおける原発性副腎皮質機能低下症の管理

●がん免疫療法ガイドライン

原発性副腎皮質機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	●必要に応じてホルモン補充療法を開始し、症状が安定するまで投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●早朝血中ACTH、コルチゾールで低下症が疑われたら、負荷テストを施行する。 ●軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾン ¹ を10～20mg/日（標準使用量は朝10mg、夕5mg）経口投与し、症状の変化を観察する。
Grade 2 ●中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；日常生活は可能である	●ホルモン補充療法によって症状が安定するまで、投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●副腎皮質機能検査やホルモン補充療法は、Grade 1と同様に実施する。 ●ベースライン値に回復するまで、ホルモン値および血清生化学検査を頻繁に行う。
Grade 3 ●重症または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活が困難である	●Grade 2に準ずる。	●内分泌専門医と協議する。 ●入院の上、副腎皮質機能検査を実施する。 ●低血圧、低血糖、低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾン ¹ を15～30mg/日（朝10～20mg、夕5～10mg）経口投与し、症状の変化を観察する。症状に応じて、ヒドロコルチゾン投与量を増減する。 ●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾン ¹ を15～20mg/日程度にまで漸減する。
Grade 4 ●副腎クリーゼの疑い（重度の低血圧、低血糖、ショックなど）；生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を休止する。 ●クリーゼを脱し、症状が安定したら、投与を再開する。	●入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う。 ●内分泌専門医と協議する。 ●ACTHおよびコルチゾールなどの測定のための採血を実施し、結果を待たずに、直ちに100～200mg/日のヒドロコルチゾン ¹ を持続静注あるいは4分割し6時間ごとに投与開始する。 ●心機能監視下に生理食塩水を1,000mL/時で点滴静注する（年齢・病態に応じて適宜増減する）。 ●クリーゼを脱した後は、経口剤に切り替え漸減する。他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する。 ●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾン ¹ を15～20mg/日程度にまで漸減する。 ●全身状態が安定した後、副腎皮質機能検査を実施する。

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

下垂体機能障害

本剤投与により、下垂体機能障害があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、定期的な内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行ってください。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮してください。

下垂体機能障害が疑われた場合には、内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）における発現状況（有害事象）

R2810-ONC-1676試験では、下垂体炎は認められませんでした。

■《参考》本剤の申請で提出された臨床試験における重篤な下垂体機能障害の発現状況（海外データ）（副作用）

	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1540)	77	男	なし	下垂体炎	3	225	9	休薬	回復
海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1620)	89	男	なし	下垂体炎	3	141	47	中止	回復

※ 1540試験：MedDRA ver. 20.0、1620試験：MedDRA ver. 22.1

■主な臨床症状・検査所見³⁾

臨床症状：倦怠感、易疲労感、脱力感、食欲不振、体重減少、消化器症状、血圧低下、精神障害、発熱、低血糖症状、関節痛、副腎クリーゼによるショック状態(Grade 4) 等

臨床検査所見：ACTH低値(早朝)、コルチゾール低値(早朝)、好酸球増加、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低血糖 等

画像検査所見：下垂体及び下垂体茎の増大・腫脹

■診断に必要な検査³⁾

内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）、頭部MRI 等

■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下垂体炎	症状がない、または軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
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。

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

■《参考》ガイドラインにおける下垂体機能低下症の管理

●がん免疫療法ガイドライン

下垂体機能低下症の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	●必要に応じてホルモン補充療法を開始し、症状が安定するまで投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●早朝血中ACTH、コルチゾールで低下症が疑われたら、負荷テストを施行する。 ●軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾンを15～20mg/日（標準使用量は朝10mg、夕5mg）経口投与し、症状の変化を観察する。 ●必要であればレボチロキシンを少量（12.5～25μg/日）から開始する（副腎不全が存在する場合は、ステロイドの投与を先行させ、5～7日後にレボチロキシンを開始する）。レボチロキシン量の調節は、FT4の値を目安に行う。 ●必要であれば、テストステロンやエストロゲン補充療法を実施する（禁忌でない場合）。
Grade 2 ●中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；日常生活は可能である	●ホルモン補充療法によって症状が安定するまで、投与を休止する。 ●症状が改善した後（ホルモン補充療法の有無は問わない）、投与を再開する。	●内分泌専門医と協議する。 ●下垂体画像検査実施を検討する*。 ●下垂体機能検査やホルモン補充療法は、Grade 1と同様に実施する。 ●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻繁に行う。
Grade 3 ●重症または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活が困難である	●Grade 2に準ずる。	●内分泌専門医と協議する。 ●下垂体画像検査実施を検討する*。 ●入院の上、下垂体機能検査を実施する。 ●低血圧、低血糖、低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾンを15～30mg/日（朝10～20mg、夕5～10mg）経口投与し、症状の変化を観察する。症状に応じて、ヒドロコルチゾン投与量を増減する。 ●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾンを15～20mg/日程度にまで漸減する。 ●甲状腺ホルモンの補充療法は、Grade 1と同様に実施する。 ●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻繁に行う。
Grade 4 ●副腎クリーゼの疑い（重度の低血圧、低血糖、ショックなど）；生命を脅かす；緊急処置を要する	●投与を休止する。 ●クリーゼを脱し、症状が安定したら、投与を再開する。	●入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う。 ●内分泌専門医と協議する。 ●ACTHおよびコルチゾール測定のための採血を実施し、結果を待たずに、直ちに100～200mg/日のヒドロコルチゾンを持続静注あるいは4分割し6時間ごとに投与開始する。 ●心機能監視下に生理食塩水を1,000mL/時で点滴静注する（年齢・病態に応じて適宜増減する）。 ●クリーゼを脱した後は、経口剤に切り替え漸減する。他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する。 ●症状が落ちついた場合は、ヒドロコルチゾンを15～20mg/日程度にまで漸減する。 ●下垂体画像検査実施を検討する*。 ●全身状態が安定した後、下垂体機能検査を実施する。 ●ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻繁に行う。

※ ガドリニウムを使用したMRIを実施し、下垂体を選択的にスライスすることにより、増大や不均一性を観察することで診断が可能である。

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

〈1型糖尿病〉

本剤投与により、1型糖尿病があらわれることがあります。

本剤の投与開始前、投与中及び投与後に、血糖値の上昇ならびに糖尿病の徴候に注意してください。

1型糖尿病が疑われた場合には、糖尿病専門医や内分泌専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
1型糖尿病*	1 (0.3)	0	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、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

■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外第I相試験(R2810-ONC-1423)の本剤群において本剤との因果関係が否定できない重篤な糖尿病性ケトアシドーシスが2例に、海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な1型糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスが10例に報告されています。

■主な臨床症状・検査所見^{3, 10)}

臨床症状：口渇、多飲、多尿、全身倦怠感、意識障害、昏睡 等

臨床検査所見：高血糖、HbA1c高値、血中Cペプチド低値、尿糖陽性、尿ケトン体陽性、静脈血ケトン体上昇、動脈血液ガスの異常、抗GAD抗体陽性 等

■診断に必要な検査³⁾

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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
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。

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

■《参考》ガイドラインにおける1型糖尿病の管理

●がん免疫療法ガイドライン

1型糖尿病・劇症1型糖尿病の管理(抜粋)

免疫チェックポイント阻害薬投与開始前および投与開始後来院日ごとに、高血糖症状の有無を確認し、血糖値を測定する。この測定値は当日主治医(腫瘍治療担当医)が確認し、高血糖症状を認めるか検査に異常値(空腹時126mg/dL以上、あるいは随時200mg/dL以上)を認めた場合は、Gradeを問わず、可及的速やかに糖尿病専門医(不在の場合は担当内科医)と協議し、糖尿病の確定診断、病型診断(1型糖尿病・劇症1型糖尿病か否かの診断)を行う。

1型糖尿病・劇症1型糖尿病と診断されるか、あるいはそれが強く疑われれば、当日から糖尿病の治療を開始する。糖尿病治療はインスリン療法が基本である。特にケトーシス、ケトアシドーシス合併例では一般のケトーシス、ケトアシドーシスに準じた治療を行う。すなわち、生理食塩水の輸液および速効型インスリン少量持続静脈内投与、電解質管理などを行う。ケトーシス、ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行する。

患者には、1型糖尿病・劇症1型糖尿病発症の可能性や、注意すべき症状についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿)を自覚したら予定来院日でなくても受診または直ちに治療担当医に連絡するよう指導しておく。

薬理量のグルココルチコイド投与は、免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険がある。また、他の副作用抑制のために薬理量のグルココルチコイドを投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払う。

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

〈重度の皮膚障害〉

本剤投与により、重度の皮膚障害があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後は、重度の皮膚障害の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

重度の皮膚障害が疑われた場合には、必要に応じて皮膚科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況 (いずれかの群で1%以上に認められた皮膚障害)(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚障害*	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

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SOCの「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計

■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624)、海外第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1423)、海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1540)の本剤群において、本剤との因果関係が否定できない皮膚障害に関連する有害事象(類天疱瘡、多型紅斑等)が6例に認められました。また、海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な中毒性表皮壊死症(TEN)、Stevens-Johnson症候群(SJS)が8例報告されています。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤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)でした。

■主な臨床症状・検査所見^{3, 11-14)}

〈多形紅斑〉

臨床症状：皮疹(紅色丘疹、紅斑)、眼や口唇の充血、発熱、そう痒感 等

臨床検査所見：C反応性蛋白(CRP)増加、白血球増加/減少、軽度の肝機能障害、腎機能障害

〈SJS〉

臨床症状：発熱(38℃以上)を伴う口唇、眼結膜、外陰部等の皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑、全身の10%未満の水疱・表皮剥離・びらん等の表皮の壊死性障害、咽頭痛 等

臨床検査所見：CRP増加、白血球増加/減少、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便

〈TEN〉

臨床症状：広範囲な紅斑、全身の10%を超える水疱・表皮剥離・びらん等の顕著な表皮の壊死性障害、発熱(38℃以上)、粘膜疹、咽頭痛 等

臨床検査所見：CRP増加、白血球増加/減少、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便

〈類天疱瘡〉

臨床症状：そう痒性紅斑、緊満性水疱、びらん、口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱及びびらん

臨床検査所見：皮膚の表皮基底膜部へのIgGあるいは補体の沈着、次のいずれかの検出；血中抗BP180抗体(IgG)、血中抗BP230抗体(IgG)、血中抗Ⅶ型コラーゲン抗体(IgG)

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

■診断に必要な検査¹¹⁻¹⁴⁾

血液検査、尿検査、胸部X線検査、皮膚生検 等

■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
皮膚障害	・1週間以上続くGrade 2の場合 ・Grade 3の場合 ・Stevens-Johnson症候群(SJS)又は中毒性表皮壊死融解症(TEN)が疑われる場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade 4の場合 ・SJS又はTENが確認された場合	本剤を中止する。

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

■《参考》ガイドラインにおける免疫関連皮膚障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連皮膚障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の10%未満	●投与を継続する。	●経過観察：皮膚症状を頻繁に(毎週など)モニタリングする。 ●投薬：なし、または顔面(ミディアムクラスのステロイド外用薬)、顔面以外(ストロングクラス以上のステロイド外用薬)の外用治療 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 2として取り扱う。
Grade 2 ●皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の10～30%未満	●投与を継続する。	●経過観察：皮膚症状を頻繁に(毎週など)モニタリングする。 ●皮膚科専門医と協議する。 ●投薬：顔面(ストロングクラスのステロイド外用薬)、顔面以外(ベリーストロングクラス以上のステロイド外用薬)の外用治療 ●抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 ●皮膚生検実施を検討する。 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 3として取り扱う。
Grade 3 ●皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の30%以上	●投与を休止する。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を検討する。	●経過観察：皮膚症状を極めて頻繁に(毎日など)モニタリングする。 ●皮膚科および眼科専門医と協議する。 ●投薬：顔面(ストロングクラス以上のステロイド外用薬)、顔面以外(ベリーストロングクラス以上のステロイド外用薬)の外用治療 ●抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 ●プレドニゾロン0.5～1mg/kg/日 ●皮膚生検を実施する。 ●症状が軽快せず、2週間以上継続する場合はGrade 4として取り扱う。
Grade 4 ●皮疹(びらん・水疱以外の)が体表面積の30%以上でびらん・水疱が10%未満認められ、発熱と粘膜疹を伴う	●投与を休止し、入院の上、厳重管理と治療をする。 ●ベースラインまたはGrade 1以下に回復した場合、投与再開を慎重に検討する。	●経過観察：入院の上、皮膚症状を極めて頻繁に(毎日2～3回など)モニタリングする。 ●皮膚科および眼科専門医と協議する。 ●投薬：顔面(ストロングクラス以上のステロイド外用薬)、顔面以外(ベリーストロングクラス以上のステロイド外用薬)の外用治療 ●抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬内服 ●プレドニゾロン0.5～1mg/kg/日または1～2mg/kg/日 ●必要に応じてステロイドパルス療法やその他の治療法[免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)、血漿交換療法、抗菌薬、補液など]を検討する。 ●皮膚生検を実施する。

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

〈神経障害(ギラン・バレー症候群等)〉

本剤投与により、ギラン・バレー症候群等の神経障害があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後は、神経障害の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

神経障害が疑われた場合には、必要に応じて神経内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	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)*	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
錯感覚	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
感覚鈍麻	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
神経毒性	0	0	4(1.4)	1(0.3)
皮膚灼熱感	0	0	1(0.3)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況(副作用)

本剤との因果関係が否定できない重篤なギラン・バレー症候群が、海外第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1423)において本剤群で1例、海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において3例報告されています。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤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)でした。

■主な臨床症状^{3, 4, 15, 16)}

〈ギラン・バレー症候群〉

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

〈末梢神経障害〉

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

■診断に必要な検査³⁾

頭部MRI、脊髄MRI、髄液検査 等

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》
国内外における
本剤の使用報告

引用文献

■発現時の対処法（本剤の用量調整及び処置）

●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ギラン・バレー症候群	軽度の症状	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する；気管内挿管を要する
神経系障害、その他	症状がない、または軽度の症状；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
末梢性運動ニューロパチー	症状がない；臨床所見または検査所見のみ	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない	中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
神経障害	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

〈脳炎/髄膜炎〉

本剤投与により、脳炎/髄膜炎があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後は、脳炎/髄膜炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

脳炎/髄膜炎が疑われた場合には、必要に応じて神経内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

R2810-ONC-1676試験では、脳炎及び髄膜炎※は認められませんでした。

※ 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

■《参考》本剤の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ける重篤な脳炎・髄膜炎の発現状況(海外データ)(副作用)

	年齢	性別	併用療法	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
海外第Ⅰ相試験 (R2810-ONC-1423)	46	男	なし	腫瘍随伴性 脳脊髄炎	5	59	79	中止	死亡
	74	女	放射線療法	髄膜炎	4	131	26	中止	後遺症
	63	女	放射線療法	非感染性脳炎	3	26	34	休薬	回復
海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1540)	79	男	なし	無菌性髄膜炎	3	14	4	中止	回復
	75	男	なし	脳炎	3	11	48	中止	回復
海外製造販売後	78	男	なし	脳炎	不明	不明	不明	不明	回復
	73	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
	80	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
	49	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
	49	男	なし	脳炎	不明	8	不明	中止	軽快
	75	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

※ 1423試験・1540試験：MedDRA ver. 20.0、海外製造販売後の使用経験において認められた事象：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記載

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》
国内外における
本剤の使用報告

引用文献

■主な臨床症状・検査所見^{3, 5, 17)}

〈脳炎〉

臨床症状：頭痛、発熱、意識変容、傾眠、歩行失調、振戦、けいれん、幻覚等

頭部MRI検査所見：海馬や側頭葉を中心とした辺縁系の異常信号(T2強調画像)等

髄液検査所見：単核球優位の細胞数増加、蛋白上昇等

〈無菌性髄膜炎〉

臨床症状：発熱、頭痛、羞明、嘔気等

髄液検査：髄液中に細菌が検出されない等

〈脊髄炎〉

臨床症状：急性・亜急性の両側性筋力低下(対麻痺)、尿閉、便秘、感覚障害

脊髄MRI検査所見：T2強調画像で高信号

■診断に必要な検査^{3, 5, 17)}

〈脳炎〉

頭部MRI検査、髄液検査等

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

〈無菌性髄膜炎〉

髄液検査等

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

〈脊髄炎〉

脊髄MRI検査、髄液検査

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
髄膜炎	—	—	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する;侵襲的治療を要する;局所的な神経障害	生命を脅かす;緊急処置を要する

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
脳炎/髄膜炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■《参考》ガイドラインにおける自己免疫性脳炎の管理

●がん免疫療法ガイドライン

自己免疫性脳炎の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●症状がない、あるいは軽度の症状がある；検査所見の異常だけで、治療を要さない	●投与休止を考慮する。	●モニタリングを継続する。 ●対症療法
Grade 2 ●中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限がある；対症療法あるいは免疫治療が考慮される	●ベースラインに回復するまで投与を休止する。 ●ベースラインに回復した場合、投与再開を検討する。	●脳神経内科医と協議する。 ●対症療法による症状緩和を行う。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾロン 0.5～1mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤）を考慮する。 ●ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合あるいは悪化した場合は、Grade 3または4として取り扱う。
Grade 3 ●高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限があり、免疫治療が必要である	●永続的に投与を中止する。	●脳神経内科医と協議する。 ●入院治療を判断する。 ●ステロイド全身投与（プレドニゾロン 1～2mg/kgまたはそれに相当する静注用製剤）を直ちに開始する。 ●ステロイド全身投与にもかかわらず、改善が認められない場合または悪化した場合は、免疫グロブリン静注（0.4g/kg/日、5日間）、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1g/日、3日間）、血液浄化療法を考慮する。 ●改善が得られた場合は、4週間以上かけてステロイドを漸減する。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する		

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

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

〈肝不全/肝機能障害/肝炎〉

本剤投与により、肝不全/肝機能障害/肝炎があらわれることがあります。

本剤の投与前及び投与中に、定期的な肝機能検査を行ってください。

肝不全/肝機能障害/肝炎が疑われた場合には、必要に応じて消化器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況 (いずれかの群で1%以上に認められた肝機能障害)(有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝機能障害*	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増加	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

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、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っ滞および黄疸(狭域)」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(広域)」に該当する事象を集計

■国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)以外の臨床試験における発現状況(副作用)

海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624)、海外第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1423)、海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1540)、海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1620)の本剤群において、本剤との関連性が否定できない重篤な肝不全や肝炎等が11例に認められました。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤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)でした。

■主な臨床症状・検査所見^{4, 18)}

臨床症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、そう痒感、発疹、黄疸 等

臨床検査所見：ALT増加、AST増加、トランスアミナーゼ上昇 等

■診断に必要な検査³⁾

肝機能検査(AST、ALT、総ビリルビン、 γ -GTP、ALP等の測定)

感染症、薬剤性、原疾患の悪化、アルコール性等との鑑別：HBV、HCV関連の検査、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、腹部CT、腹部超音波検査 等

肝障害の急激な悪化や、重篤な場合：肝生検

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肝不全	—	—	羽ばたき振戦;軽度の脳症;薬物性肝障害;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;中等度から高度の脳症;昏睡
肝胆道系障害、その他	症状がない、または軽度の症状;臨床所見または診断所見のみ;治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する;年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN;ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN;ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-1.5×ULN;ベースラインが異常値の場合>1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>1.5-3.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-10.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>10.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>10.0×ベースライン

ULN: (施設) 基準範囲上限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
肝機能障害	・AST又はALTが基準値上限の3~5倍まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5~3倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST又はALTが基準値上限の5倍超まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の3倍超まで増加した場合	本剤を中止する。

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

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》
国内外における本剤の使用報告

引用文献

■《参考》ガイドラインにおける免疫関連肝障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連肝障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●ASTまたはALT正常上限～3.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限～1.5倍以下	●投与を継続する。	●肝機能のモニタリングを継続する。 ●肝機能が悪化した場合は、Grade 2～4の対処法で治療する。
Grade 2 ●ASTまたはALT正常上限3.0倍～5.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限1.5倍～3.0倍以下	●投与を休止する。	●肝機能のモニタリングを行う。 ベースラインの数値に改善した場合 ●肝機能のモニタリングを慎重に行いながら投与を再開する。 症状が5～7日を超えて持続した場合、または悪化した場合 ●0.5～1.0mg/kg/日の経口プレドニゾロンまたはその等価量のステロイド薬を投与。肝機能がGrade 1またはベースラインの状態に改善した場合は、少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減する。 ●日和見感染症に対しての抗菌薬の予防投与を考慮 ●メチルプレドニゾロン10mg/日以下まで減量できれば、投与再開を検討する。
Grade 3 ^{※1} ●ASTまたはALT正常上限5.0倍～20.0倍以下 ●総ビリルビンが正常上限3.0倍～10.0倍以下 Grade 4 ●ASTまたはALT正常上限20.0倍以上 ●総ビリルビンが正常上限10倍以上	●投与を中止する。 ●投与再開しない。	●1.0～2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたはその等価量のステロイド薬を投与する。 症状がGrade 2に改善した場合 ●少なくとも4週間以上かけてステロイドを漸減する。 症状が3～5日を超えて改善しない、または再度悪化した場合 ●ミコフェノール酸モフェチル1gの1日2回投与を行う ^{※2} 。 ●3～5日以内に反応が認められない場合は他の免疫抑制薬の使用を考慮する。 ●日和見感染症に対して抗菌薬の予防投与、サイトメガロウイルスのモニタリングを行う。 ●消化器内科専門医と協議する。

※1 ASTまたはALTが正常上限の8倍以下、かつ総ビリルビンが正常上限の5倍以下である場合は、免疫療法を休止後、肝機能がベースラインの状態に改善した場合に投与再開を検討してもよい。

※2 保険適用外

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

3. 特に注意を要する副作用とその対処法

〈間質性肺疾患〉

本剤投与により、間質性肺疾患があらわれることがあります。

本剤の投与開始前、投与中及び投与後に、初期症状の確認及び胸部X線検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。

間質性肺疾患が疑われた場合には、必要に応じて呼吸器専門医や感染症専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）における発現状況（有害事象）

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患※	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
間質性肺疾患	1(0.3)	0	0	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SMQの「間質性肺炎(広域)」に該当する事象を集計

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤群における間質性肺疾患の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）(日)は、47(24、694)でした。

■主な臨床症状³⁾

臨床症状：呼吸困難、咳嗽等

■診断に必要な検査³⁾

胸部単純X線検査、胸部CT

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

■臨床試験：国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622パート2コホートA及びC）で確認された肺臓炎（重篤例）症例一覧

	年齢	性別	単剤療法・併用療法	CTCAE Grade (Worst Grade)	発現時期 (日)	転帰時期 (日)	本剤の処置	転帰
R2810-ONC-1622試験 パート2コホートA	50代	男	単剤療法	3	7	—*	休薬	未回復
	80代	男		3	773	—*	中止	軽快
	70代	男		2	64	—*	中止	軽快
	60代	男		3	205	275	非該当	回復
	70代	男		2	199	268	中止	回復
R2810-ONC-1622試験 パート2コホートC	60代	男	併用療法	5	224	226	休薬	死亡
	60代	男		2	65	—*	休薬	軽快
	80代	女		2	119	184	休薬	回復

* 試験終了時に事象は継続中

適正使用に関するお願い

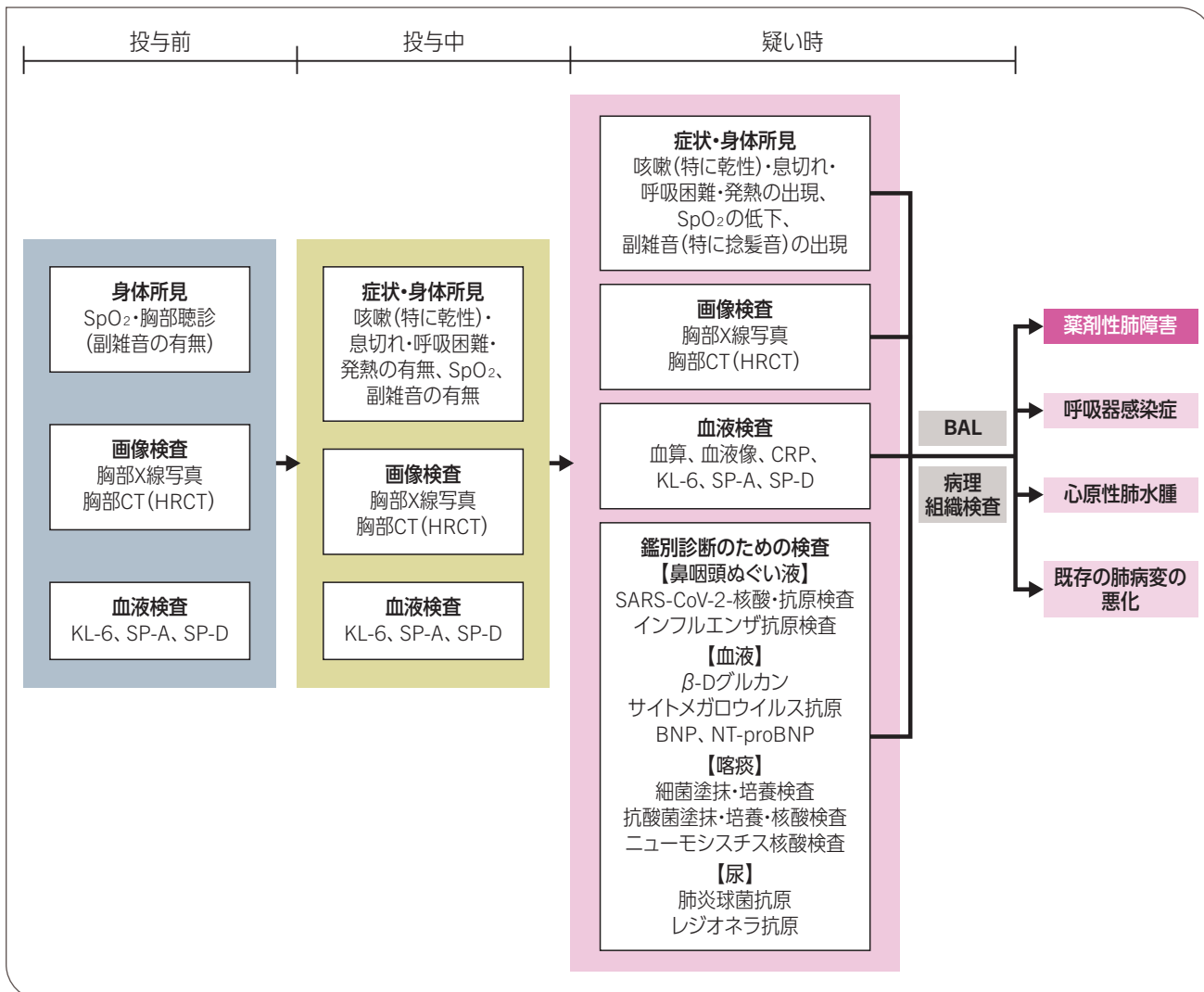
投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》
国内外における本剤の使用報告

引用文献

《参考》薬剤性肺障害の鑑別診断の流れ



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

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。

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

■《参考》ガイドラインにおける免疫関連肺障害の管理

●がん免疫療法ガイドライン

免疫関連肺障害の管理

CTCAE Grade	投与の可否	対処方法
Grade 1 ●肺臓炎：症状がない、臨床所見または検査所見のみ、治療を要さない	●投与を休止する。	●1週ごとに症状のモニタリングを行う。 ●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●少なくとも3週間ごとに画像診断を行う。 回復した場合 ●投与再開を検討する。 悪化した場合 ●Grade 2または3～4の対処法で治療する。
Grade 2 ●肺臓炎：症状がある、内科的治療を要する、身の回り以外の日常生活動作の制限がある	●投与を休止する。	●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●3～4日ごとに症状のモニタリングを行う。 ●1～2mg/kg/日のプレドニゾロンまたはその等価量の経口剤を投与する。 ●気管支鏡検査および肺生検を検討する。 ●抗菌薬の予防投与を検討する。 ●1～3日ごとに画像診断を行う。 症状が改善した場合 ●症状がベースライン時の状態近くまで改善した場合、少なくとも4～6週間以上かけてステロイドを漸減する(5～10mg/週)。 症状が48～72時間を超えて改善しない場合または悪化した場合 ●Grade 3～4の対処法で治療する。
Grade 3 ●肺臓炎：高度の症状があり入院を要する、身の回りの日常生活動作の制限がある、酸素を要する	●投与を中止する。	●入院 ●呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。 ●1～2mg/kg/日の静注メチルプレドニゾロンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。 ●日和見感染症に対する抗生剤の予防投与を追加する。 ●気管支鏡検査および肺生検を検討する。 症状がベースライン時の状態に改善した場合
Grade 4 ●肺臓炎：生命を脅かす呼吸不全、緊急処置を要する		●少なくとも4～6週間以上かけてステロイドを漸減する。 症状が48時間を超えて改善しない場合または悪化した場合 ●ステロイドパルス療法や下記を検討する。 [治験時のアルゴリズムでは免疫抑制薬* (インフリキシマブ、シクロホスファミド、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG)、ミコフェノール酸モフェチル等)の併用が設定されていた]

※ いずれも有効性は確立されておらず、保険適用外である。

〈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〉

臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者への本剤投与により、移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病(graft versus host disease : GVHD)などの移植関連合併症があらわれることがあります。

本剤の投与前に臓器移植チームあるいは同種造血幹細胞移植の担当医に相談してください。

本剤の投与中及び投与後は、移植臓器に対する拒絶反応又はGVHDなどの移植関連合併症の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

移植臓器に対する拒絶反応又はGVHDなどの移植関連合併症が疑われた場合には、臓器移植チームあるいは同種造血幹細胞移植の担当医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況

R2810-ONC-1676試験では、本剤との因果関係が否定できない実質臓器の移植関連事象*は認められませんでした。

※ 高位語(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

■《参考》海外の製造販売後の使用経験における重篤な移植関連の有害事象の発現状況(副作用)

	年齢	性別	PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
海外製造 販売後	74	男	移植拒絶反応	不明	38	不明	非該当	軽快
	80	男	腎移植拒絶反応	不明	13	15	なし	回復
	63	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
	51	女	移植拒絶反応	不明	不明	不明	中止	未回復
	55	女	腎移植拒絶反応	不明	不明	不明	不明	不明
	81	男	腎移植不全	不明	不明	不明	非該当	不明
	51	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
	49	女	腎移植不全	不明	50	不明	中止	未回復
	55	男	慢性移植腎症	不明	不明	不明	不明	不明

■主な臨床症状・検査所見^{19, 20)}

〈臓器移植に対する拒絶反応〉

臓器移植後の拒絶反応は、移植した臓器によって異なります。

〈急性GVHD〉

- 皮膚病変
臨床症状：手掌及び足底、四肢末梢、前胸部などの斑状丘疹(そう痒感を伴うことがある)、水疱、落屑等
病理検査所見：表皮基底細胞層及びマルピーギ層下部、毛漏斗/外毛根鞘/毛隆起、表皮内汗管/汗管におけるアポトーシス等
- 肝病変
臨床症状：黄疸等
臨床検査所見：直接ビリルビン増加、ALP・γ-GTP増加、ALT増加、AST増加等
- 消化器病変
臨床症状：食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、腹痛、下血等
内視鏡検査所見：びまん性の浮腫、血管透見消失、びらん、潰瘍等
- その他全身症状：発熱、倦怠感、毛細管漏出症候群による浮腫・体重増加等

〈慢性GVHD〉

- 皮膚病変
臨床症状：診断的徴候(多形皮膚萎縮症・扁平苔癬様病変・斑状強皮症様病変・硬化性苔癬様病変)、発汗障害、色素異常(沈着、脱失)等
- 爪病変
臨床症状：爪の萎縮、変形、爪床剥離、対称性爪喪失、翼状片等
- 頭部及び体毛病変
臨床症状：脱毛、白髪化等
- 口腔病変
臨床症状：粘膜の苔癬様病変、口腔乾燥、歯肉炎、口内炎等
- 眼病変
臨床症状：痛みを伴う眼球の乾燥、乾燥性角結膜炎、粘性粘液の分泌による覚醒時の開眼不良、眩光症、眼瞼浮腫・紅斑、眼球周囲の色素沈着等
- 肝病変
臨床症状：黄疸等
臨床検査所見：総ビリルビン増加、ALP増加、ALT増加、AST増加等
- 肺病変
病理検査所見：BO(閉塞性細気管支炎)
肺機能検査所見：CT検査所見：BOS(閉塞性細気管支炎症候群)
- 筋骨格系病変
臨床症状：筋膜炎(浮腫や可動性の低下)、関節拘縮、筋炎(圧痛等)、関節炎、関節痛等
- 消化器病変
臨床症状：食欲不振、悪心・嘔吐等
診断的所見：食道ウェブ、食道狭窄
血液検査所見：膵外分泌酵素の減少等
- 生殖器病変
臨床症状：女性[陰癬痕形成・狭窄、陰核、陰唇の癒合]、男性[包茎、尿管・尿道口の癬痕形成・狭窄]等
診断的所見：扁平苔癬様所見、硬化性苔癬等
- その他臨床検査所見：貧血、血小板減少、免疫グロブリンの異常等

■診断に必要な検査²⁰⁾

血液検査、病理検査、内視鏡検査、CT検査、肺機能検査等

〈静脈血栓塞栓症〉

本剤投与により、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE) があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後は、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

静脈血栓症が疑われた場合には、必要に応じて循環器専門医や呼吸器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
静脈血栓塞栓症※	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
表在性血栓性静脈炎	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

n (%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SMQの「静脈の塞栓および血栓 (狭域)」に該当する事象を集計

■国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) 以外の臨床試験及び海外の製造販売後における発現状況 (副作用)

海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1624) の本剤群において、本剤との関連性が否定できない重篤な肺塞栓症が1例に認められ、海外の製造販売後の使用経験 (2022年6月24日時点) において、本剤との因果関係が否定できない死亡例を含む重篤な肺塞栓症が5例及び深部静脈血栓症が1例報告されています。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現時期

R2810-ONC-1676試験の本剤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) でした。

■主な臨床症状・検査所見^{21, 22)}

〈肺血栓塞栓症(PTE)〉

臨床症状：呼吸困難、胸痛、頻呼吸、頻脈 等

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

〈深部静脈血栓症(DVT)〉

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

■診断に必要な検査²¹⁾

〈肺血栓塞栓症(PTE)〉

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

〈深部静脈血栓症(DVT)〉

下肢超音波検査、造影CT検査、Dダイマー検査 等

■発現時の対処法(本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
静脈血栓塞栓症	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

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

〈免疫性血小板減少症〉

本剤投与により、免疫性血小板減少症があらわれることがあります。本剤の投与中及び投与後は、免疫性血小板減少症の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

免疫性血小板減少症が疑われた場合には、必要に応じて血液内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

■ 国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) 以外の臨床試験における発現状況

海外第Ⅰ相試験 (R2810-ONC-1423) の本剤群において、免疫性血小板減少症 (非重篤) が1例に認められました。

■ 《参考》本剤の申請で提出された海外の製造販売後の使用経験における重篤な血液障害の発現状況 (海外データ) (副作用)

	年齢	性別	併用療法	PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本剤の処置	転帰
海外製造販売後	65	女	なし	免疫性血小板減少症	3	40	不明	非該当	不明
	64	男	なし	免疫性血小板減少症	不明	不明	不明	中止	不明

■ 主な臨床症状・検査所見²³⁾

臨床症状：皮下、粘膜の出血症状

臨床検査所見：血小板数減少、赤血球数減少、ヘモグロビン (Hb) 値減少

尿、便検査所見：尿潜血、便潜血陽性、赤血球増加 (尿沈渣)

骨髄検査所見：巨核球の正ないし過形成

■ 発現時の対処法 (本剤の用量調整及び処置)

● CTCAEにおけるGrade

Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
血小板数減少	<LLN-75,000/mm ³ ; <LLN-75.0×10e9/L	<75,000-50,000/mm ³ ; <75.0-50.0×10e9/L	<50,000-25,000/mm ³ ; <50.0-25.0×10e9/L	<25,000/mm ³ ; <25.0×10e9/L

LLN：(施設) 基準範囲下限

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

● 本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
免疫性血小板減少症	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

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

〈血管炎〉

本剤投与により、大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎〔抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎、IgA血管炎、皮膚血管炎を含む〕があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後は、血管炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

血管炎が疑われた場合には、必要に応じて膠原病・リウマチ内科専門医又は症状に応じた専門医（循環器専門医、眼科専門医、皮膚科専門医、腎臓専門医等）と連携し、適切な処置を行ってください。

■主要な臨床試験における発現状況（有害事象）

本剤単剤療法又は併用療法を行った臨床試験*において、重篤な血管炎が3例に認められました。

※ 臨床試験とは、リジェネロンがスポンサーとなる他治験薬の臨床試験、並びに他社が実施した本剤を併用する臨床試験です。

■国内外の製造販売後における発現状況（副作用）

海外の製造販売後の使用経験（2026年3月30日時点）において、本剤との関連性が否定できない重篤な血管炎が2例報告されています。なお、国内での報告はありません。

■主な臨床症状・検査所見²⁴⁻²⁷⁾

〈共通〉

臨床症状：発熱、全身倦怠感、体重減少、関節痛等の全身症状に加え、障害された血管に応じた臓器症状（皮膚、呼吸器、腎、神経、消化器等）があらわれる。

臨床検査所見：CRP上昇、赤沈亢進、白血球数増加、血小板数増加、貧血、尿異常、血清クレアチニン上昇、免疫グロブリン上昇（IgG、IgA）等

〈大型血管炎〉

- ・高安動脈炎（TAK）

臨床症状：上肢虚血症状（疼痛、疲労、血圧左右差、脈拍減弱）、視覚症状（霧視、視力低下）、頸部痛、間欠性跛行 等

- ・巨細胞性動脈炎（GCA）

臨床症状：頭痛、顎跛行、頸部痛、四肢跛行 等

〈中型血管炎〉

- ・結節性多発動脈炎（PAN）

臨床症状：皮膚症状（紫斑、潰瘍）、関節痛、筋痛、高血圧、多発単神経炎 等

〈小型血管炎〉

- ・顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
臨床症状：急速進行性糸球体腎炎、肺出血、間質性肺炎、紫斑、多発性単神経炎 等
- ・多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)
臨床症状：上気道症状 (膿性鼻漏、鼻出血、中耳炎、咽喉痛)、肺症状 (血痰、咳嗽)、腎障害 等
- ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)
臨床症状：気管支喘息、多発性単神経炎、紫斑 等
- ・IgA血管炎
臨床症状：触診可能な紫斑 (主に下肢)、紅斑、腹痛、関節痛 等

その他、小型血管炎には、クリオグロブリン血症性血管炎、低補体血症性蕁麻疹様血管炎、抗糸球体基底膜抗体 (GBM) 病 等が含まれます。

■発現時の対処法 (本剤の用量調整及び処置)

●CTCAEにおけるGrade

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

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp>

●本剤の休薬又は用量調整

副作用	程度 ^{注)}	処置
血管炎	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

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

3.2 注意を要する副作用

〈発熱性好中球減少症〉

本剤投与により、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後は、発熱性好中球減少症 (FN) の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

発熱性好中球減少症 (FN) が疑われた場合には、必要に応じて血液内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液障害*	91 (30.3)	43 (14.3)	169 (58.3)	114 (39.3)
発熱性好中球減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)

n (%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、HLGT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

■主な臨床症状・検査所見²⁸⁾

臨床症状：発熱、咽頭痛、高熱、悪寒戦慄、意識障害 等 (血液検査で指摘されるまで無症候性のこともある)

臨床検査所見：白血球減少症、白血球分画で顆粒球 (桿状核好中球+分葉核好中球) が著減 等

骨髓検査所見：骨髓芽球及び前骨髓球の増加、成熟顆粒球系細胞がない (顆粒球系の低形成及び成熟障害) 等

〈膵炎〉

本剤投与により、膵炎があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、膵炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

膵炎が疑われた場合には、必要に応じて消化器内科専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676)における発現状況(有害事象)

PT ^{※1}	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
膵炎 ^{※2}	1 (0.3) ^{※2}	1 (0.3) ^{※2}	0	0

n (%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※1 統合語であり、HLTの「急性および慢性膵炎」及びPTの「膵酵素増加」に該当する事象を集計

※2 慢性膵炎

■海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外の製造販売後の使用経験(2022年6月24日時点)において、本剤との関連性が否定できない重篤な膵炎が2例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見^{3, 29)}

臨床症状：上腹部の激痛発作(背部に放散し、背臥位で増強・前屈位で軽減する)、悪心・嘔吐、発熱 等(臨床検査所見があっても無症候性のこともある)

臨床検査所見：血中アミラーゼ上昇、血中リパーゼ上昇

画像検査所見

- ・単純X線検査所見：胸水貯留・肺炎像 等(胸部)、イレウス像・ガス貯留像 等(腹部)
- ・超音波検査所見：膵腫大、膵周囲の炎症性変化 等
- ・腹部CT検査所見：膵腫大、膵周囲の炎症性変化、液体貯留 等

〈ぶどう膜炎〉

本剤投与により、ぶどう膜炎があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、ぶどう膜炎の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

ぶどう膜炎が疑われた場合には、必要に応じて眼科医と連携し、適切な処置を行ってください。

■臨床試験：国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676) における発現状況 (有害事象)

PT	本剤群 (n=300)		化学療法群 (n=290)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
眼障害*	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
流涙増加	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

n (%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

※ 統合語であり、SOCの「眼障害」に該当する事象を集計

■海外の製造販売後における発現状況 (副作用)

海外の製造販売後の使用経験 (2022年6月24日時点) において、本剤との関連性が否定できない重篤なぶどう膜炎、虹彩毛様体炎が各1例、フォークト・小柳・原田病が2例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見^{3, 30)}

臨床症状：霧視、飛蚊症、羞明、視力低下、眼痛、充血 等

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

〈血球貪食性リンパ組織球症(HLH)〉

本剤投与により、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)があらわれることがあります。

本剤の投与中及び投与後に、血球貪食性リンパ組織球症(HLH)の徴候及び症状がないか、患者の状態を十分に観察してください。

血球貪食性リンパ組織球症(HLH)が疑われた場合には、必要に応じて血液内科医と連携し、適切な処置を行ってください。

■海外の製造販売後における発現状況(副作用)

海外製造販売後の使用経験(2023年2月14日時点)において、本剤との関連が否定できない重篤な血球貪食性リンパ組織球症が1例報告されています。

■主な臨床症状・検査所見^{31, 32)}

臨床症状：発熱、貧血、血小板減少症、高フェリチン血症、高可溶性IL-2受容体血症 等

なお、二次性HLHは、以下の8項目中5項目以上を満たすことで診断される³²⁾[1. 38.5℃以上の発熱、2. 脾腫、3. 血球減少、4. 高トリグリセライド血症及び/または低フィブリノゲン血症、5. 骨髄、脾、リンパ節に血球貪食像、6. NK活性の低下、7. 高フェリチン血症($\geq 500\text{ng/mL}$)、8. 高可溶性IL-2受容体血症($\geq 2,400\text{U/mL}$)]

検査所見³²⁾：骨髄生検、肝臓生検(血球貪食像)

〈硬化性胆管炎〉

本剤投与により、硬化性胆管炎があらわれることがあります。

本剤の投与前及び投与中に、定期的な肝機能検査を行ってください。

硬化性胆管炎が疑われた場合には、必要に応じて消化器専門医と連携し、適切な処置を行ってください。

■主な臨床症状・検査所見^{18, 33)}

臨床症状：腹痛、黄疸、発熱、皮膚そう痒感、腹水、肝性脳症 等

臨床検査所見：ALT増加、AST増加、ALP増加、 γ -GTP増加 等

画像検査所見

- ・腹部超音波検査所見：胆管拡張 等
- ・腹部CT検査所見：胆管拡張 等
- ・胆道造影[磁気共鳴胆管膵管造影(MRCP)、内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)]：胆管の狭窄と拡張 等

■診断に必要な検査^{18, 33, 34)}

肝機能検査(AST、ALT、ALP、 γ -GTP等の測定)

画像検査(腹部超音波、MRCP、ERCP、CT)

原発性胆汁性胆管炎、IgG4関連硬化性胆管炎との鑑別：免疫血清学的検査

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

4.1 本剤の臨床試験の概要

■がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	安全性解析対象集団	ADA解析対象集団	試験デザイン	治療群(用法・用量)	投与期間
評価	国際共同	R2810-ONC-1676試験 ^{35, 36)}	Ⅲ	再発性又は転移性子宮頸癌の成人患者	590例 (本剤群: 300例)	206例	無作為化、非盲検、多施設共同	●本剤350mg、Q3W ●治験責任医師が選択した化学療法	最長 96週間
	海外	R2810-ONC-1423試験 ³⁷⁾	I	進行性固形がんを有する成人患者	398例 (本剤単剤群: 130例)	337例	非盲検、多施設共同	●本剤単剤療法(本剤1/3/10mg/kg、Q2W、又は本剤200mg、Q2W、又は本剤3mg/kg、Q3W) ●本剤を含む併用療法(本剤+放射線療法等)	最長 48週間
	国内	R2810-ONC-1622試験 パート1 ³⁸⁾	I	進行性悪性腫瘍を有する成人患者	13例	12例	非無作為化、非盲検、多施設共同	●本剤250mg、Q3W ●本剤350mg、Q3W	最長 108週間
参考	海外	R2810-ONC-1540試験 ³⁹⁾	Ⅱ	進行性の皮膚有棘細胞癌を有する成人患者	193例	140例	非無作為化、非盲検、多施設共同	●本剤3mg/kg、Q2W ●本剤350mg、Q3W	最長54又は96週間
	海外	R2810-ONC-1620試験 ⁴⁰⁾	Ⅱ	転移性又は局所進行性基底細胞癌を有する成人患者	138例	125例	非無作為化、非盲検、多施設共同	●本剤350mg、Q3W	最長 93週間
	海外	R2810-ONC-1624試験 ⁴¹⁾	Ⅲ	化学療法歴のないPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	697例 (本剤群: 355例)	221例	無作為化、非盲検、多施設共同	●本剤350mg、Q3W ●プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法	最長 108週間

Q2W: 2週間間隔、ADA: 抗セムプリマブ抗体

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

■切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	安全性解析対象集団	ADA解析対象集団	試験デザイン	治療群(用法・用量)	投与期間
評価	国内	R2810-ONC-1622試験 パート2 ⁴²⁾	I	〈コホートA〉 化学療法歴のないPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	60例	57例	非盲検、多施設共同	●本剤350mg、Q3W	最長108週間
				〈コホートC〉 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	50例	48例	非盲検、多施設共同	●本剤350mgとプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法、Q3W	最長108週間
	海外	R2810-ONC-1624試験 ^{43, 44)}	Ⅲ	化学療法歴のないPD-L1陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	697例 (本剤群：355例)	221例	無作為化、非盲検、多施設共同	●本剤350mg、Q3W ●プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法	最長108週間
	海外	R2810-ONC-16113試験 パート2 ^{45, 46)}	Ⅲ	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者	465例 (本剤群：312例)	273例	無作為化、二重盲検、多施設共同	●本剤350mgとプラチナ製剤を含む2剤併用化学療法、Q3W ●プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法	最長108週間

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

4.2 臨床試験(がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌)

4.2.1 国際共同第Ⅲ相試験(検証試験)〈R2810-ONC-1676〉^{35, 36)}

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

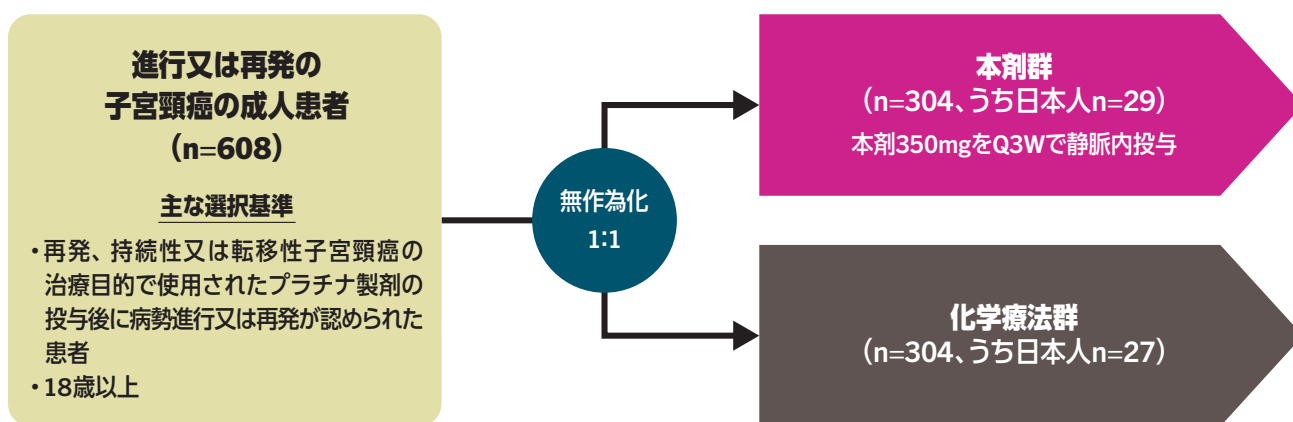
36) Tewari KS, et al.: *N Engl J Med.* 2022; 386(6): 544-555.

[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronの社員が含まれる。]

■試験概要

【目的】化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象として、本剤と治験責任医師が選択した化学療法の有効性と安全性を比較する。

【デザイン】無作為化、多施設共同、非盲検、国際共同試験



層別因子

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

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

【方法】本剤350mgをQ3Wで静脈内投与する本剤群、又は治験責任医師が選択した化学療法^{*1}を施行する化学療法群に1:1の比率で無作為に割り付けた。

※1 治験責任医師の判断で下記のいずれかを選択した^{*2}。

1. 葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセドナトリウム水和物 [500mg/m² (体表面積) をDay 1に静脈内投与、Q3W]
2. トポイソメラーゼⅡ阻害剤：ノギテカン塩酸塩 (1.0mg/m² をDay 1～5に静脈内投与、Q3W) 又はイリノテカン塩酸塩水和物 [100mg/m² を週1回4週間静脈内投与後10～14日間休薬、6週間間隔投与 (Q6W)]^{*3}
3. スフレオシドアナログ：ゲムシタビン塩酸塩 (1000mg/m² をDay 1及びDay 8に静脈内投与、Q3W)
4. ビンカルカロイド：ビンレルビン酒石酸塩 (30mg/m² をDay 1及びDay 8に静脈内投与、Q3W)

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

※3 本邦において承認されたノギテカン塩酸塩の用法及び用量(抜粋)は、「進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、0.75mg/m² (体表面積) を3日間連日点滴静注し、少なくとも18日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

本邦において承認されたイリノテカン塩酸塩水和物の用法及び用量(抜粋)は、「子宮頸癌はA法又はB法を使用する。A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m² を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m² を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。」である。

【評価項目】主要評価項目：全生存期間(OS) [検証的解析項目]

主要な副次評価項目：無増悪生存期間(PFS)、客観的奏効率(ORR)

副次評価項目：奏効期間(DOR)、QoL (EORTC QLQ-C30^{*4})、安全性など

※4 5つの機能尺度、8つの症状尺度/項目、1つのGHS/QoL尺度、1つの経済的影響尺度を含む質問票。GHS及び機能尺度はスコアが高いほど健康状態/機能がよいことを示し、症状尺度はスコアが高いほど健康状態が悪いことを示す。スコアが10ポイントの閾値を超えた場合、臨床的に意味のある被験者変動とみなした^{47, 48)}。

探索的評価項目：薬物動態(PK)、PD-L1バイオマーカー解析など

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、GHS：Global Health Status

【解析計画】データカットオフ：2021年1月4日

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

有効性の評価に用いた統計手法：主要評価項目のOS及び主要な副次評価項目のPFSはKaplan-Meier法を用いて推定し、ハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)は、治療を共変量とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。本剤群と化学療法群との比較には地域、又は地域と組織型を層別因子とした層別log-rank検定を用いた。主要評価項目、主要な副次評価項目、副次評価項目について患者背景[年齢(65歳以上、65歳未満)、人種(白人、非白人)、組織型(SCC、AC)、地域(北米、アジア太平洋、その他)、ECOG PS(0、1)、ペバシズマブの投与歴(あり、なし)、前治療歴(1ライン、>1ライン)、無作為化前の化学療法(ペメトレキセドナトリウム水和物、ノグテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビンOREルビン酒石酸塩)]別及び日本人集団のサブグループ解析も事前に計画された。探索的評価項目のPD-L1バイオマーカー解析は、PD-L1発現状況(1%以上、未満)とOSとの関係性を記述するサブグループ解析が事前に計画された。ORRの群間比較には、OSの解析と同じ層別因子で層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。EORTC QLQ-C30の各項目のスコアの変化量は、ベースライン後の評価時点ごとに記述的に要約した。各PRO評価時点におけるGHS/QoL及び身体機能スコアのベースラインからの経時的変化は、各治療群で10名以上の被験者を有するサイクルについてmixed-effect model with repeated measures(MMRM)解析を用いて評価した。

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

有効性の結果の階層的検定手順

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

■患者背景 (FAS) (全体集団)

全体集団の56.9% (346例) が過去の再発、又は転移性疾患に対して一次治療の全身療法を受けており、42.6% (259例) が二次治療以降の全身療法を受けていました。ペバシズマブの投与歴のある患者は、48.8% (297例) でした。

組織型は、SCCが本剤群240例 (78.9%)、化学療法群233例 (76.6%)、ACがそれぞれ64例 (21.1%)、71例 (23.4%) でした。

	本剤群 (n=304)	化学療法群 (n=304)	全体集団 (n=608)
年齢、歳			
平均値 (標準偏差)	51.1 (11.59)	51.2 (11.77)	51.1 (11.67)
年齢区分、n (%)			
<65歳	269 (88.5)	264 (86.8)	533 (87.7)
≥65歳	35 (11.5)	40 (13.2)	75 (12.3)
人種、n (%)			
白人	193 (63.5)	192 (63.2)	385 (63.3)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	9 (3.0)	12 (3.9)	21 (3.5)
アジア人	88 (28.9)	88 (28.9)	176 (28.9)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
その他	8 (2.6)	4 (1.3)	12 (2.0)
不明	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
報告なし	3 (1.0)	6 (2.0)	9 (1.5)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系以外	251 (82.6)	250 (82.2)	501 (82.4)
ヒスパニック系又はラテン系	47 (15.5)	44 (14.5)	91 (15.0)
報告なし	6 (2.0)	10 (3.3)	16 (2.6)
地域、n (%)			
北米	32 (10.5)	34 (11.2)	66 (10.9)
アジア太平洋	83 (27.3)	83 (27.3)	166 (27.3)
その他	189 (62.2)	187 (61.5)	376 (61.8)
身長、cm			
平均値 (標準偏差)	160.73 (6.639)	159.99 (6.628)	160.36 (6.638)
体重、kg			
平均値 (標準偏差)	64.14 (16.166)	63.60 (16.140)	63.87 (16.142)
BMI、kg/m²			
平均値 (標準偏差)	24.779 (5.9095)	24.783 (5.8057)	24.781 (5.8530)
ECOG PS、n (%)			
0	142 (46.7)	141 (46.4)	283 (46.5)
1	162 (53.3)	163 (53.6)	325 (53.5)
組織型、n (%)			
AC	64 (21.1)	71 (23.4)	135 (22.2)
SCC	240 (78.9)	233 (76.6)	473 (77.8)
ペバシズマブ投与歴、n (%)			
あり	148 (48.7)	149 (49.0)	297 (48.8)
なし	156 (51.3)	155 (51.0)	311 (51.2)

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

	本剤群 (n=304)	化学療法群 (n=304)	全体集団 (n=608)
PD-L1発現状況、n(%)			
なし	178(58.6)	176(57.9)	354(58.2)
あり	126(41.4)	128(42.1)	254(41.8)
TC $\geq$ 1%	82(27.0)	80(26.3)	162(26.6)
TC<1%	44(14.5)	48(15.8)	92(15.1)

データカットオフ：2021年1月4日

BMI：body mass index、TC：総数

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》
国内外における
本剤の使用報告

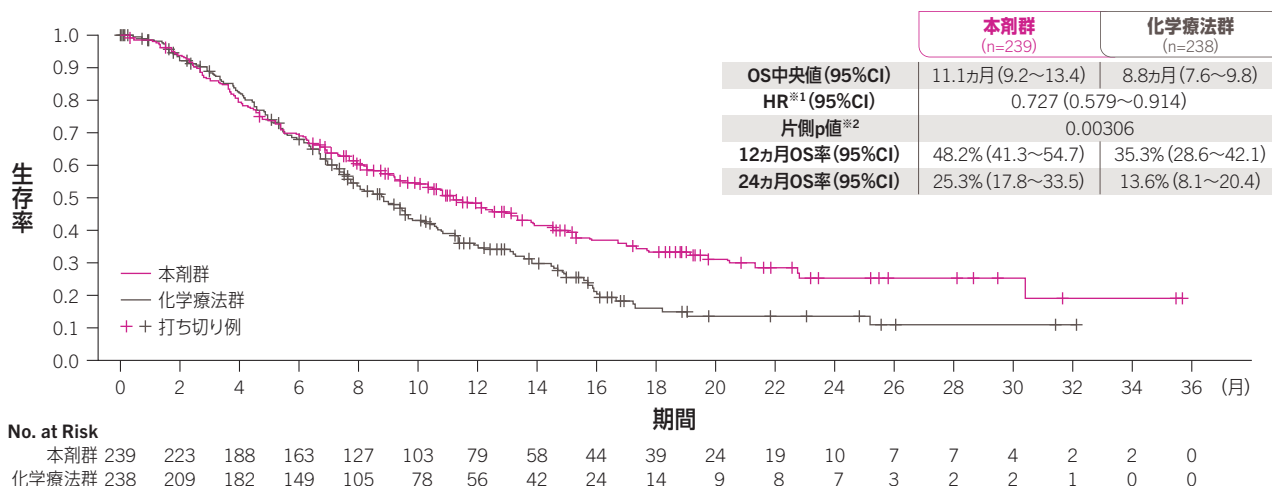
引用文献

有効性

●SCC集団の全生存期間(OS)(FAS)(主要評価項目、検証的解析結果)

SCC集団におけるOS中央値は、本剤群11.1ヵ月(95%CI:9.2~13.4)、化学療法群8.8ヵ月(95%CI:7.6~9.8)であり、本剤群で有意に延長することが検証されました[HR:0.727(95%CI:0.579~0.914)、片側p=0.00306、層別log-rank検定]。推定12ヵ月生存率は、本剤群48.2%(95%CI:41.3~54.7)、化学療法群35.3%(95%CI:28.6~42.1)でした。

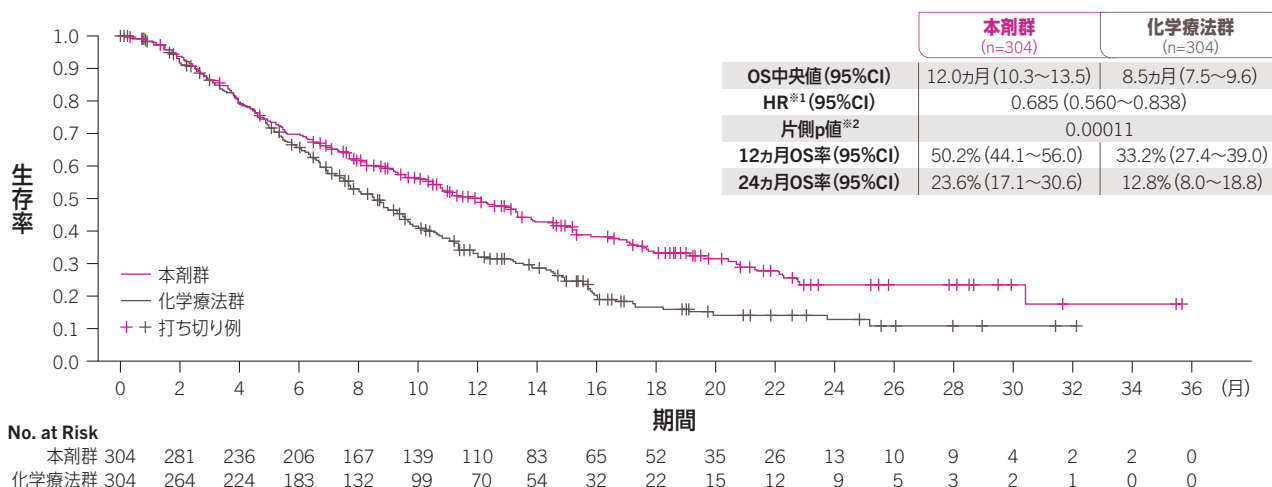
OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



●全体集団のOS(FAS)(主要評価項目、検証的解析結果)

全体集団におけるOS中央値は、本剤群12.0ヵ月(95%CI:10.3~13.5)、化学療法群8.5ヵ月(95%CI:7.5~9.6)であり、本剤群で有意に延長することが検証されました[HR:0.685(95%CI:0.560~0.838)、片側p=0.00011、層別log-rank検定]。推定12ヵ月生存率は、本剤群50.2%(95%CI:44.1~56.0)、化学療法群33.2%(95%CI:27.4~39.0)でした。

OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



●SCC集団及び全体集団のOS(主要評価項目、検証的解析結果)

SCC集団及び全体集団のいずれにおいても化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されました。

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

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

全体集団におけるPD-L1発現状況別のOS中央値は、PD-L1 TC<1%の患者では本剤群7.7ヵ月、化学療法群6.7ヵ月 [HR: 0.976 (95%CI: 0.588~1.617)]、PD-L1 TC≥1%の患者では本剤群13.9ヵ月、化学療法群9.3ヵ月 [HR: 0.698 (95%CI: 0.463~1.053)]でした。

PD-L1発現状況別OS

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

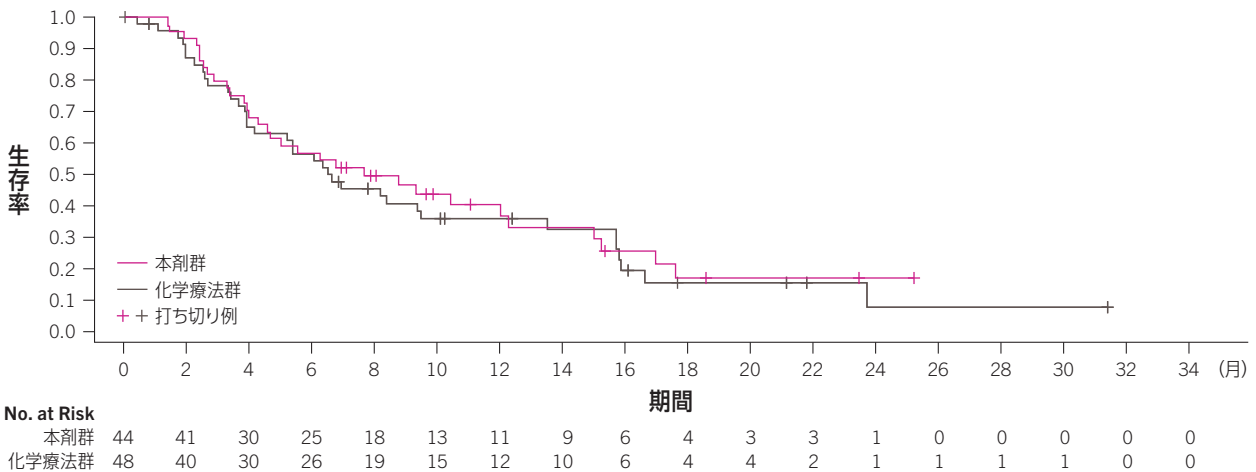
データカットオフ: 2021年1月4日

※1 治療を共変量、地域(北米、アジア太平洋、その他)及び組織型(SCC、AC)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 ①治療、②PD-L1発現状況及び③治療とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とし、地域(北米、アジア太平洋、その他)及び組織型(SCC、AC)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

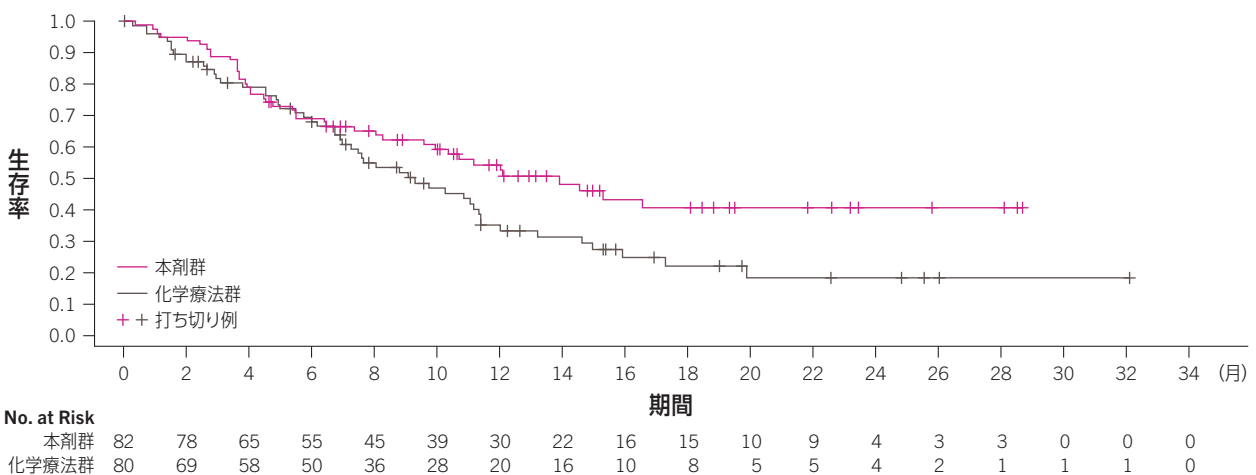
NE: 推定不能

OSの推移(Kaplan-Meier曲線) (PD-L1 TC<1%)



データカットオフ: 2021年1月4日

OSの推移(Kaplan-Meier曲線) (PD-L1 TC≥1%)



データカットオフ: 2021年1月4日

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

■安全性

●全体集団における副作用及び有害事象(SAS)(副次評価項目)

- 副作用は、本剤群では300例中170例(56.7%)に、化学療法群では290例中236例(81.4%)に認められました。主な副作用(いずれかの治療群で全Gradeで発現割合10%以上)は、悪心[本剤群:28例(9.3%)、化学療法群:87例(30.0%)、以下同順]、嘔吐[17例(5.7%)、53例(18.3%)]、疲労[32例(10.7%)、39例(13.4%)]、無力症[22例(7.3%)、33例(11.4%)]、発熱[8例(2.7%)、29例(10.0%)]、貧血[22例(7.3%)、106例(36.6%)]、好中球減少症[6例(2.0%)、43例(14.8%)]などでした。
- 化学療法群と比較して本剤群で発現割合が5%以上高かった全Gradeの有害事象は、関節痛[本剤群:31例(10.3%)、化学療法群:8例(2.8%)、以下同順]及び甲状腺機能低下症[18例(6.0%)、0例]でした。発現割合が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は尿路感染[15例(5.0%)、8例(2.8%)]でした。
- 治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、本剤群では300例中76例、化学療法群では290例中70例に認められました。疾患進行による死亡(本剤群67例、化学療法群66例)を除く患者の死因は、本剤群で不明2例、脳血管発作、肺塞栓症、呼吸不全、虚血性脳卒中、肺炎、死亡及び突然死各1例、化学療法群で不明2例、活動状態低下及び多臓器機能不全症候群/好中球減少性敗血症各1例でした。このうち、化学療法群の活動状態低下及び多臓器機能不全症候群/好中球減少性敗血症各1例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 重篤な有害事象は本剤群で300例中89例(29.7%)、化学療法群で290例中78例(26.9%)に認められました。各群で3例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で尿路感染12例、急性腎障害5例、肺炎、発熱、自己免疫性肝炎各4例、腎盂腎炎、血尿、水腎症、免疫性肝炎、肺臓炎、発熱性好中球減少症、血中クレアチン増加各3例、化学療法群で貧血14例、尿路感染10例、発熱及び発熱性好中球減少症各5例、肺炎、腎盂腎炎、嘔吐、急性腎障害及び血小板減少症各3例でした。このうち、本剤群の自己免疫性肝炎4例、免疫性肝炎及び肺臓炎各3例、発熱性好中球減少症及び急性腎障害各2例、発熱1例、化学療法群の貧血12例、発熱性好中球減少症5例、血小板減少症3例、発熱、嘔吐及び急性腎障害各2例、腎盂腎炎1例は、治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で300例中26例(8.7%)、化学療法群で290例中15例(5.2%)に認められました。各群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で肺臓炎5例、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各3例、甲状腺機能低下症2例、化学療法群で注入に伴う反応2例でした。このうち、本剤群の肺臓炎4例、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎各3例、甲状腺機能低下症2例、化学療法群の注入に伴う反応2例は、治験薬との因果関係が否定されませんでした。

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

有害事象(いずれかの治療群において全Gradeで発現割合10%以上)

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

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年1月4日

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》国内外における
本剤の使用報告

引用文献

4.3 臨床試験(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

4.3.1 国内第I相試験〈R2810-ONC-1622パート2コホートA〉^{注) 42)}

注) 本試験のパート2は5つの拡大コホートで構成されており、本項目では本剤単独投与の評価を行ったコホートAについて紹介する。併用投与の評価を行ったコホートCについては、88~92ページを参照のこと。

42) 社内資料：国内第I相試験(R2810-ONC-1622パート2コホートA及びC) [承認時評価資料]

■試験概要

【目的】日本人進行悪性腫瘍患者を対象に、単独投与における本剤の安全性、忍容性及び薬物動態(PK)を評価する。

【デザイン】多施設共同、非盲検、国内試験

進行又は再発の非小細胞肺癌の成人患者
(n=60)

主な選択基準

- ・化学療法歴がない^{※1}
- ・PD-L1陽性^{※2}
- ・20歳以上

主な除外基準

- ・遺伝子異常(EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子及びROS1 融合遺伝子)陽性
- ・喫煙歴^{※3}のない患者

本剤群
(n=60)

本剤350mgをQ3Wで
静脈内投与

※1 切除可能病変に対し、手術又は放射線療法歴がある患者は、プラチナ製剤を含む術前又は術後化学療法の有無を問わず、治療完了後6ヵ月以上経過してから再発又は転移が認められた場合に組み入れ可能とした。

※2 腫瘍細胞のPD-L1発現率が50%以上

※3 生涯の喫煙本数が100本以下と定義した。

【対象】化学療法歴のない^{※1}、PD-L1陽性^{※2}の進行又は再発の非小細胞肺癌を有する20歳以上の日本人患者(60例)

【方法】本剤350mgをQ3Wで静脈内投与した。投与期間は最長108週間とした。

【評価項目】主要評価項目：本剤投与下で発現した有害事象の発現割合及び重症度、PK

副次評価項目：RECIST ver. 1.1に基づく中央判定による客観的奏効率(ORR)、中央判定による奏効期間(DOR)

探索的評価項目：中央判定又は治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)など

【解析計画】データカットオフ：2023年9月5日

解析対象：安全性の評価は、本剤を1回以上投与した安全性解析対象集団(SAS)60例を対象に実施した。有効性評価項目の解析は、本剤を1回以上投与した全患者(FAS)のうち中央検査でPD-L1陽性^{※2}が確認された有効性解析対象集団(efficacy analysis set：EAS)50例を対象に実施した。

安全性の解析：有害事象及びその他の情報(臨床検査値、バイタルサイン及び心電図)に基づき行った。

有効性の解析：ORRは90%信頼区間(CI)を算出し、記述的に要約した。DOR、PFS及びOSは、Kaplan-Meier法を用いて記述統計量により要約した。

EGFR：上皮成長因子受容体、ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、ROS1：c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase、Q3W：3週間間隔

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

■患者背景 (FAS)

平均年齢は69.3歳でした。48例(80.0%)が男性であり、全例[60例(100%)]がアジア人(日本人)でした。組織型は39例(65.0%)の患者が腺癌であり、扁平上皮癌の患者は16例(26.7%)、その他の患者は5例(8.3%)でした。8割以上の患者はスクリーニング時に転移性[Ⅳ期3例(5.0%)、ⅣA期20例(33.3%)、ⅣB期29例(48.3%)]でした。中央検査でPD-L1陽性が確認されたのは50例(83.3%)でした。全身療法歴があったのは3例(5.0%)でした。

	本剤群 (n=60)
年齢、歳	
平均値(標準偏差)	69.3 (8.45)
年齢区分、n(%)	
<65歳	14 (23.3)
≥65歳	46 (76.7)
性別、n(%)	
男性	48 (80.0)
女性	12 (20.0)
人種、n(%)	
アジア人	60 (100.0)
身長、cm	
平均値(標準偏差)	163.95 (9.200)
体重、kg	
平均値(標準偏差)	58.82 (10.920)
BMI、kg/m²	
平均値(標準偏差)	21.860 (3.6210)
ECOG PS、n(%)	
0	24 (40.0)
1	36 (60.0)
喫煙歴、n(%)	
喫煙歴なし	0
現喫煙者	8 (13.3)
喫煙歴あり	52 (86.7)
組織型、n(%)	
腺癌	39 (65.0)
扁平上皮癌	16 (26.7)
その他	5 (8.3)
PD-L1発現率(中央検査による)、n(%)	
<1%	1 (1.7)
1～49%	7 (11.7)
≥50%	50 (83.3)
不明	2 (3.3)
病期、n(%)	
ⅢB期	2 (3.3)
ⅢC期	6 (10.0)
Ⅳ期	3 (5.0)
ⅣA期	20 (33.3)
ⅣB期	29 (48.3)
癌関連の前治療歴、n(%)	
全身療法歴あり	3 (5.0)
手術歴あり	10 (16.7)
放射線療法歴あり	12 (20.0)

データカットオフ：2023年9月5日

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

■有効性

●客観的奏効率(ORR)(EAS)(副次評価項目)

ORRは60.0% (90%CI: 48.6~71.4) でした。奏効が得られた30例のうち、CRが2例 (4.0%)、PRが28例 (56.0%) でした。

ORR

	本剤群 (n=50)
ORR	
ORR (90%CI) ※ ¹	60.0% (48.6~71.4)
最良総合効果、n (%)	
CR ※ ²	2 (4.0)
PR ※ ²	28 (56.0)
SD ※ ³	10 (20.0)
PD	6 (12.0)
NE ※ ⁴	4 (8.0)

データカットオフ: 2023年9月5日

RECIST ver. 1.1に基づく中央判定による

※¹ 漸近的信頼区間

※² CR/PRは、4週間以上の間隔をおいた再評価での確定を要することとした。

※³ SDは、初回投与日から少なくとも39日間、その基準を1回以上満たすこととした。

※⁴ NEには欠測及び効果不明が含まれることとした。

CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 安定、PD: 進行、NE: 評価不能

●奏効期間(DOR)(EAS)(副次評価項目)

DOR中央値は未到達でした。

DOR

	本剤群 (n=30)
Kaplan-Meier法で推定したDOR*	
イベント数、n (%)	4 (13.3)
打ち切り、n (%)	26 (86.7)
中央値 (95% CI)	NR (19.2~NE)

データカットオフ: 2023年9月5日

中央判定によるDOR

※ 確定CR又はPRに基づく推定

NR: 未到達、NE: 評価不能

■安全性

●有害事象(SAS) (主要評価項目)

- 有害事象は、60例中59例(98.3%)に認められました。20%以上に認められた主な有害事象は、注入に伴う反応19例(31.7%)、そう痒症15例(25.0%)、食欲減退14例(23.3%)、肺臓炎13例(21.7%)、発疹、便秘及び悪心各12例(20.0%)でした。
- 治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、60例中7例(11.7%)に認められ、いずれも疾患進行による死亡でした。
- 重篤な有害事象は、60例中27例(45.0%)に認められました。5%以上に認められた重篤な有害事象は、肺臓炎5例(8.3%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、60例中22例(36.7%)に認められました。5%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、肺臓炎4例(6.7%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されませんでした。

有害事象(全Gradeで発現割合20%以上)

器官別大分類	本剤群 (n=60)	
PT	全Grade	Grade 3以上
有害事象	59 (98.3)	31 (51.7)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	15 (25.0)	0
発疹	12 (20.0)	1 (1.7)
胃腸障害		
便秘	12 (20.0)	1 (1.7)
悪心	12 (20.0)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺臓炎	13 (21.7)	3 (5.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	14 (23.3)	3 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	19 (31.7)	1 (1.7)

n(%)

MedDRA ver. 26.1

CTCAE ver. 5.0

データカットオフ：2023年9月5日

4.3.2 海外第Ⅲ相試験(検証試験)〈R2810-ONC-1624〉(海外データ)^{43, 44)}

43) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624) [承認時評価資料]

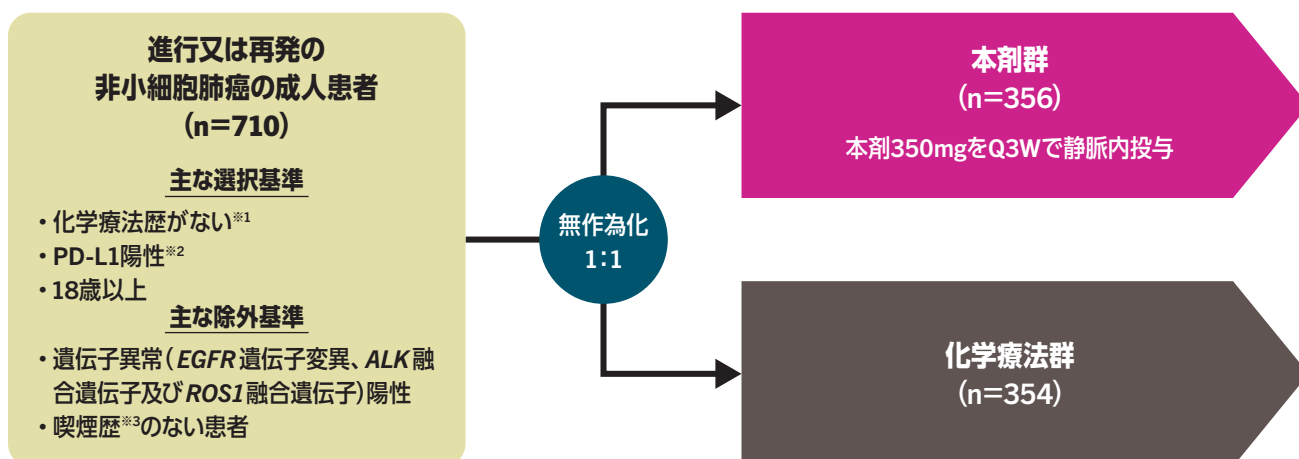
44) Sezer A, et al.: *Lancet*. 2021 ; 397(10274) : 592-604.

[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから研究支援を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。]

■試験概要

【目的】 化学療法歴のない^{※1}、PD-L1陽性^{※2}の進行又は再発の非小細胞肺癌患者を対象として、本剤と治験責任医師が選択した化学療法の有効性及び安全性を比較する。

【デザイン】 無作為化、多施設共同、非盲検、国際共同試験



層別因子

・組織型 (扁平上皮癌又は非扁平上皮癌) ・地域 (欧州、アジア又はその他の地域)

※1 切除可能病変に対し、手術又は放射線療法歴がある患者は、プラチナ製剤を含む術前又は術後化学療法の有無を問わず、治療完了後6ヵ月以上経過してから再発又は転移が認められた場合に組み入れ可能とした。

※2 腫瘍細胞のPD-L1発現率が50%以上

※3 生涯の喫煙本数が100本以下と定義した。

【対象】 化学療法歴のない^{※1}、PD-L1陽性^{※2}の進行又は再発の非小細胞肺癌を有する18歳以上の患者(710例)

EGFR：上皮成長因子受容体、ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、ROS1：c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase、Q3W：3週間間隔

【方 法】本剤350mgをQ3Wで最長108週間静脈内投与する本剤群^{*4}、又は治験責任医師が選択した化学療法^{*5}を4～6サイクル行う化学療法群^{*6-8}に1：1の比率で無作為に割り付けた。

※4 病勢の進行が確認された患者では、特定の治療基準を満たし、108週間の本剤投与期間を完了していない場合に限り、さらに最長108週間の本剤350mg Q3W投与の継続を許容とし、組織型に応じたプラチナ製剤を含む化学療法4サイクルの追加も可能とした。

※5 治験責任医師の判断で下記のいずれかを選択した。

1. ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²+シスプラチン75mg/m² (Q3WのDay 1に静脈内投与、4～6サイクル。4～6サイクルの投与後、ペメトレキセドナトリウム水和物による維持療法が許容された。)^{*9}
2. ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²+カルボプラチンAUC 5又は6mg/mL/分 (Q3WのDay 1に静脈内投与、4～6サイクル。4～6サイクルの投与後、ペメトレキセドナトリウム水和物による維持療法が許容された。)^{*10}
3. パクリタキセル200mg/m²+シスプラチン75mg/m² (Q3WのDay 1に静脈内投与、4～6サイクル)^{*9, 11}
4. パクリタキセル200mg/m²+カルボプラチンAUC 5又は6mg/mL/分 (Q3WのDay 1に静脈内投与、4～6サイクル)^{*10, 11}
5. ゲムシタビン塩酸塩1250mg/m²+シスプラチン100mg/m² [Q3WのDay 1及びDay 8 (ゲムシタビン塩酸塩のみ)に静脈内投与、4～6サイクル]^{*9, 12}
6. ゲムシタビン塩酸塩1250mg/m²+カルボプラチンAUC 5又は6mg/mL/分 [Q3WのDay 1及びDay 8 (ゲムシタビン塩酸塩のみ)に静脈内投与、4～6サイクル]^{*10, 12}

※6 病勢の進行が確認された患者では、最長108週間の本剤350mg Q3W単独投与に切り替え可能とした。

※7 全生存期間 (OS) イベントの50%に達した時点で実施した第2回中間解析 (主要解析) において、本剤によるOSの延長効果が示されたことから、化学療法群に無作為化された全ての患者は、病勢進行前であっても本剤350mg Q3Wを最長108週間投与可能とした。

※8 治験実施計画書第10版 (改訂第9版) において、化学療法で積極的に治療していた患者、化学療法を完了し、追跡調査期間中で、進行が認められていない患者、化学療法を中止して進行が認められているが、何らかの理由で本剤に切り替えられず、他の全身療法を開始していない患者については本剤投与への変更を可能とした。

※9 本邦において承認されたシスプラチンの用法及び用量 (抜粋) は「非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。E法：シスプラチンとして70～90mg/m² (体表面積) を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。F法：シスプラチンとして20mg/m² (体表面積) を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。」である。

※10 本邦において承認されたカルボプラチンの用法及び用量 (抜粋) は「通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

※11 本邦において承認されたパクリタキセルの用法及び用量 (抜粋) は「非小細胞肺癌にはA法を使用する。A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。」である。

※12 本邦において承認されたゲムシタビン塩酸塩の用法及び用量 (抜粋) は「通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、ゲムシタビンとして1回1250mg/m² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

【評価項目】主要評価項目：OS及びRECIST ver. 1.1に基づく盲検化された中央判定による無増悪生存期間 (PFS) [いずれも検証的解析項目]

主な副次評価項目：RECIST ver. 1.1に基づく盲検化された中央判定による客観的奏効率 (ORR)

その他の副次評価項目：中央判定による奏効期間 (DOR)、安全性など

【解析計画】データカットオフ：2020年3月1日 [第2回中間解析 (主要解析)]、2020年6月9日 (第4回中間解析)

解析対象：有効性の評価には、無作為化された全患者 (intent-to-treat : ITT) 集団、modified ITT-1 (mITT-1) 集団、mITT-2集団を用いた。第4回中間解析は第2回中間解析の後に、さらに2例の患者が組み入れられ無作為化された。安全性の評価は、いずれかの治験薬の投与を1回以上受けた安全性解析対象集団 (SAS) 697例を対象に実施した。

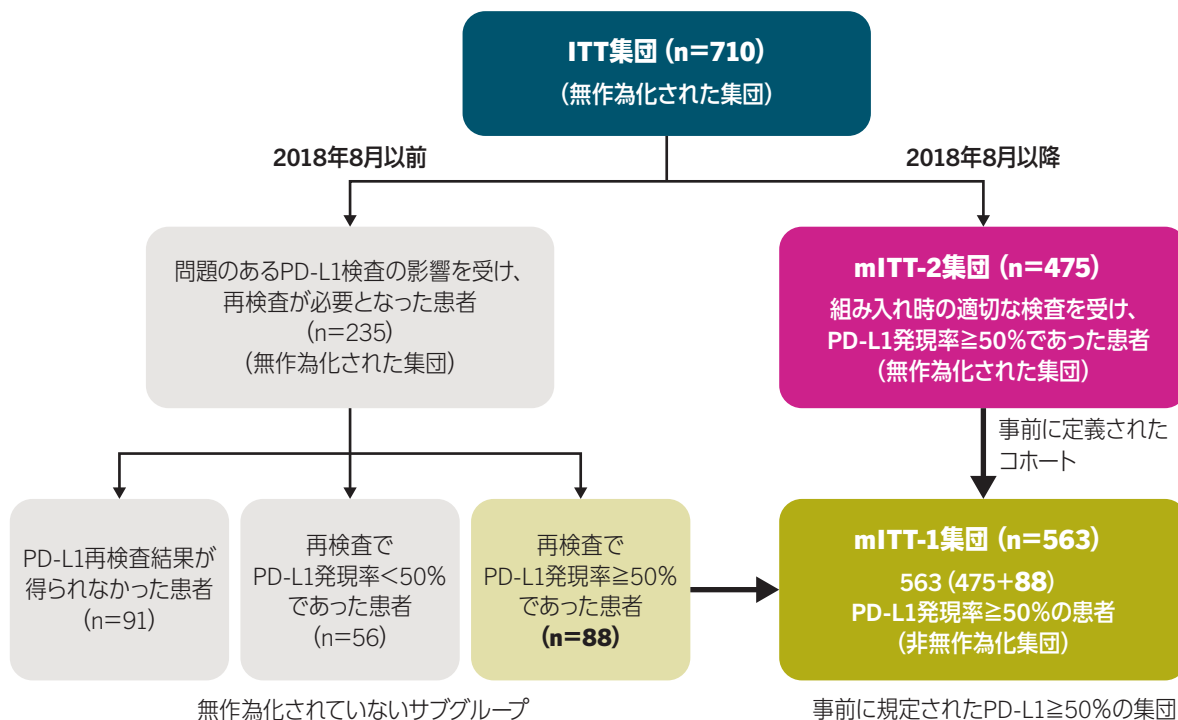
〈mITT-1集団及びmITT-2集団について〉

本試験の実施中、特定の検査施設におけるPD-L1検査に多くの品質上の問題があることが判明した。ITT集団710例のうち、2018年8月までにPD-L1検査を受けた235例の検体がこの問題の影響を受け、PD-L1検査の再実施が必要とされた。再検査可能な検体について再検査を実施し、144検体についてPD-L1再検査結果が得られた。このうちPD-L1発現率が50%以上であることが確認されたのは88検体であり、56検体ではPD-L1発現率は50%未満であった。この結果を踏まえ、有効性の解析対象集団としてmITT-1集団及びmITT-2集団を定義した。

mITT-1集団 (563例)：2018年8月以降に組み入れ時の適切な検査を受け、PD-L1発現率が50%以上であった全ての患者 (475例)、並びに2018年8月以前に検査を実施したが再検査後にPD-L1発現率が50%以上であった患者 (88例) が含まれる。FDAとの合意の結果、主解析 (ITT集団) に加え、本集団においても主要評価項目に関して感度分析を実施することとし、mITT-1集団を事前に計画することとした。

mITT-2集団 (475例) : 2018年8月以降に組み入れ時の適切な検査を受け、PD-L1発現率が50%以上であった全ての患者が含まれる。本集団は事前に計画されなかったが、申請前の規制当局とのやり取りにおいて本集団の定義を定めた。

PD-L1検査状況及び再検査による患者の内訳



有効性の評価に用いた統計手法 : 主要評価項目のOS及びPFSは、Kaplan-Meier法を用いて各投与群の中央値を推定し、ハザード比(HR)とその95%信頼区間(CI)は治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。本剤群と化学療法群との比較には組織型を層別因子とした層別log-rank検定を用いた。主要評価項目、副次評価項目については、主な患者背景[年齢(65歳以上、65歳未満)、性別(男性、女性)、人種(白人、非白人)、地域(欧州、アジア、その他)、ECOG PS(0、1)、組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)]別のサブグループ解析を事前に計画し、実施した。ORRの群間比較には、組織型で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。各投与群のORR及び対応する正確な95%CIをClopper-Pearson法により算出した。DORは中央値及び範囲別に要約し、投与群別にKaplan-Meier曲線を示した。

多重性の調整 : 主要評価項目であるOSについては、最終解析に加え、5回の中間解析を事前に規定した。これらの中間解析のいずれかで化学療法に対する本剤のOSの優越性が示された場合に、その中間解析を主要解析とし、事前に計画された統計学的手順に従ってその他の評価項目を階層的に検定することとした。主な副次評価項目であるORRはOS及びPFSのいずれの解析も統計学的に有意である場合に階層的に検定した。OSの中間解析はLan-DeMets(O'Brien-Fleming)の消費関数を用いて実施し、全体的な第一種の過誤を制御した。第2回中間解析の時点で、事前に規定した統計学的境界値に基づき、化学療法に対する本剤の優越性が示されたため、本解析を主要解析とした。第2回中間解析で本試験の肯定的な結果が結論付けられたため、残りの中間解析を実施しないこととしたが、PMDAの助言を踏まえ、事前に計画されたOSの第4回中間解析をPFSの最終解析と同時に実施した。

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

■患者背景(ITT集団、mITT-1集団)

ITT集団において、65歳未満の患者は390例(54.9%)でした。606例(85.4%)が男性であり、613例(86.3%)が白人でした。組織型は399例(56.2%)の患者が非扁平上皮癌であり、扁平上皮癌の患者は311例(43.8%)でした。前治療として何らかの癌関連の治療を受けていた患者は164例(23.1%)であり、本剤群で83例(23.3%)、化学療法群で81例(22.9%)でした。mITT-1集団において、65歳未満の患者は304例(54.0%)でした。全体の479例(85.1%)が男性であり、483例(85.8%)が白人でした。組織型は320例(56.8%)の患者が非扁平上皮癌であり、扁平上皮癌の患者は243例(43.2%)でした。前治療として何らかの癌関連の治療を受けていた患者は130例(23.1%)であり、本剤群で65例(23.0%)、化学療法群で65例(23.2%)でした。

	ITT集団 (n=710)		mITT-1集団 (n=563)	
	本剤群 (n=356)	化学療法群 (n=354)	本剤群 (n=283)	化学療法群 (n=280)
年齢、歳				
平均値(標準偏差)	63.0 (8.17)	63.3 (8.56)	63.1 (8.17)	63.9 (8.48)
年齢区分、n(%)				
<65歳	200 (56.2)	190 (53.7)	157 (55.5)	147 (52.5)
≥65歳	156 (43.8)	164 (46.3)	126 (44.5)	133 (47.5)
性別、n(%)				
男性	312 (87.6)	294 (83.1)	248 (87.6)	231 (82.5)
女性	44 (12.4)	60 (16.9)	35 (12.4)	49 (17.5)
人種、n(%)				
白人	308 (86.5)	305 (86.2)	243 (85.9)	240 (85.7)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.1)
アジア人	39 (11.0)	38 (10.7)	31 (11.0)	29 (10.4)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	6 (1.7)	8 (2.3)	6 (2.1)	8 (2.9)
その他	2 (0.6)	0	2 (0.7)	0
民族、n(%)				
ヒスパニック系又はラテン系以外	320 (89.9)	327 (92.4)	251 (88.7)	253 (90.4)
ヒスパニック系又はラテン系	36 (10.1)	26 (7.3)	32 (11.3)	26 (9.3)
報告なし	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)
地域、n(%)				
欧州	275 (77.2)	278 (78.5)	215 (76.0)	216 (77.1)
アジア	39 (11.0)	38 (10.7)	31 (11.0)	29 (10.4)
その他	42 (11.8)	38 (10.7)	37 (13.1)	35 (12.5)

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》
国内外における
本剤の使用報告

引用文献

	ITT集団 (n=710)		mITT-1集団 (n=563)	
	本剤群 (n=356)	化学療法群 (n=354)	本剤群 (n=283)	化学療法群 (n=280)
身長、cm				
平均値(標準偏差)	168.96 (8.391) ^{※1}	168.86 (9.241) ^{※2}	169.17 (8.517) ^{※3}	168.52 (9.326) ^{※3}
体重、kg				
平均値(標準偏差)	70.74 (15.124)	70.11 (14.724) ^{※2}	70.93 (15.191)	70.13 (15.058) ^{※3}
BMI、kg/m²				
平均値(標準偏差)	24.713 (4.5693) ^{※1}	24.484 (4.2558) ^{※2}	24.723 (4.5767) ^{※3}	24.579 (4.3161) ^{※3}
ECOG PS、n(%)				
0	96 (27.0)	96 (27.1)	77 (27.2)	75 (26.8)
1	260 (73.0)	258 (72.9)	206 (72.8)	205 (73.2)
喫煙歴、n(%)				
現喫煙者	133 (37.4)	120 (33.9)	105 (37.1)	92 (32.9)
喫煙歴あり	223 (62.6)	234 (66.1)	178 (62.9)	188 (67.1)
組織型、n(%)				
扁平上皮癌	159 (44.7)	152 (42.9)	122 (43.1)	121 (43.2)
非扁平上皮癌	197 (55.3)	202 (57.1)	161 (56.9)	159 (56.8)
癌関連の前治療歴、n(%)				
治療歴あり	83 (23.3)	81 (22.9)	65 (23.0)	65 (23.2)
全身療法歴あり	13 (3.7)	20 (5.6)	8 (2.8)	14 (5.0)
手術歴あり	33 (9.3)	36 (10.2)	28 (9.9)	25 (8.9)
放射線療法歴あり	63 (17.7)	59 (16.7)	47 (16.6)	51 (18.2)

データカットオフ：2020年3月1日

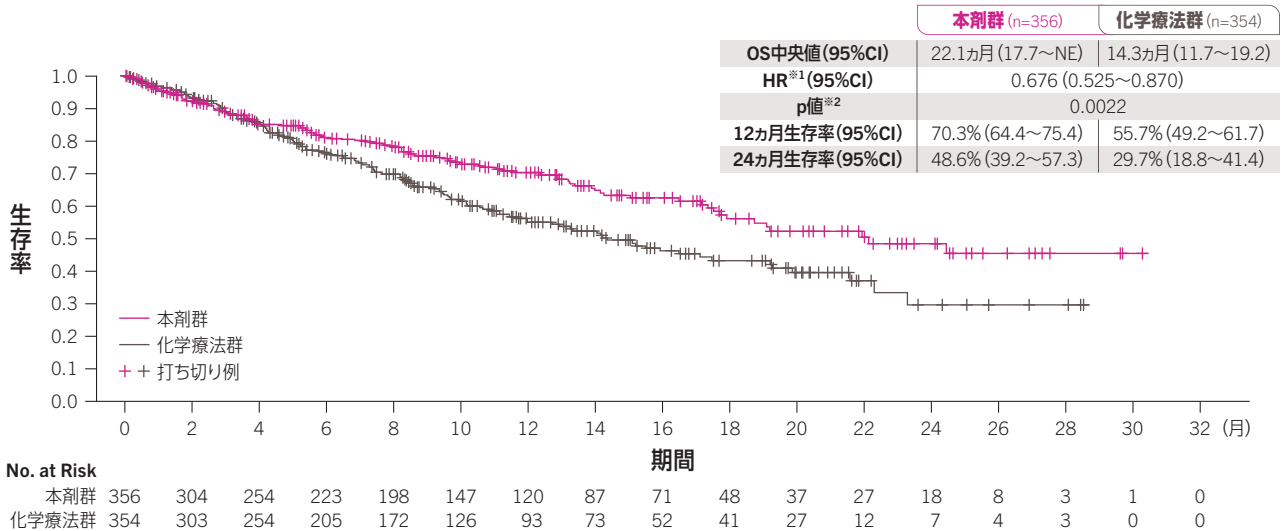
※1 n=352 ※2 n=353 ※3 n=279

■有効性

●全生存期間(OS)(ITT集団)(主要評価項目)(検証的解析結果) [第2回中間解析(主要解析)]

ITT集団におけるOS中央値は、本剤群22.1ヵ月(95%CI:17.7~NE)、化学療法群14.3ヵ月(95%CI:11.7~19.2)であり、本剤群で有意に延長することが検証されました[HR:0.676(95%CI:0.525~0.870)、p=0.0022、層別log-rank検定]。推定12ヵ月生存率は、本剤群70.3%(95%CI:64.4~75.4)、化学療法群55.7%(95%CI:49.2~61.7)でした。

OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



データカットオフ: 2020年3月1日

※1 治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

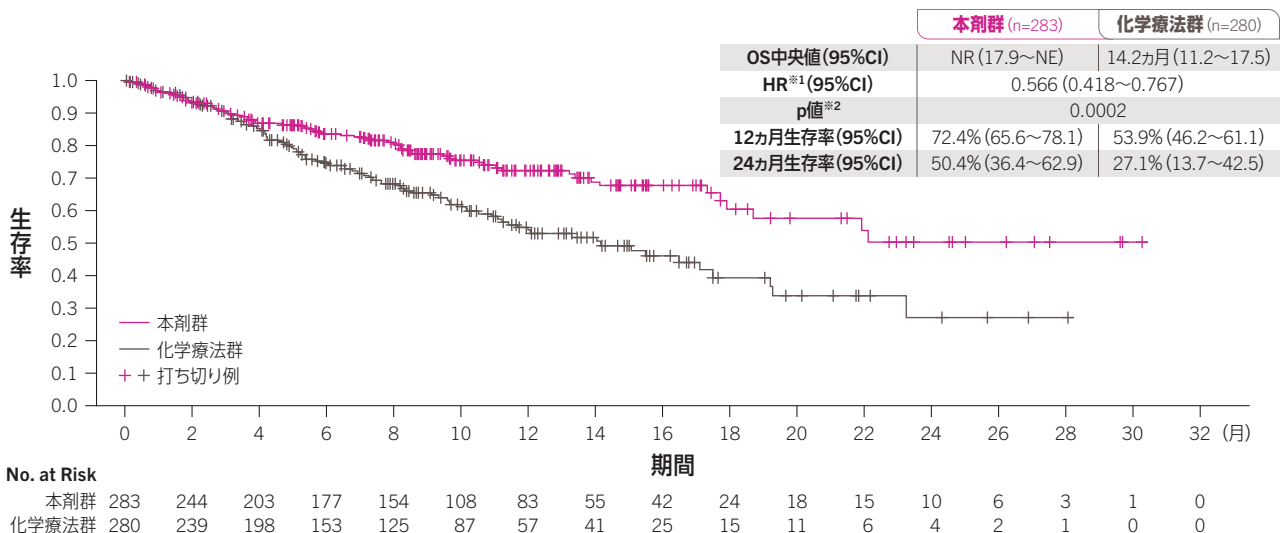
※2 組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準(両側) $\alpha=0.0025$

NE: 評価不能

●OS(mITT-1集団)(主要評価項目)(検証的解析結果) [第2回中間解析(主要解析)]

mITT-1集団におけるOS中央値は、本剤群未到達(95%CI:17.9~NE)、化学療法群14.2ヵ月(95%CI:11.2~17.5)であり、本剤群で有意に延長することが検証されました[HR:0.566(95%CI:0.418~0.767)、p=0.0002、層別log-rank検定]。推定12ヵ月生存率は、本剤群72.4%(95%CI:65.6~78.1)、化学療法群53.9%(95%CI:46.2~61.1)でした。

OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



データカットオフ: 2020年3月1日

※1 治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別log-rank検定

NR: 未到達、NE: 評価不能

●OS (ITT集団) 第4回中間解析

第4回中間解析でのITT集団におけるOS中央値は、本剤群21.9ヵ月(95%CI:17.7~26.7)、化学療法群13.3ヵ月(95%CI:10.9~16.5)であり、本剤群で有意に延長しました[HR:0.648(95%CI:0.514~0.815)、 $p=0.0002$ 、層別log-rank検定]。推定12ヵ月生存率は、本剤群68.7%(95%CI:63.1~73.6)、化学療法群52.7%(95%CI:46.7~58.4)でした。

OS

	本剤群(n=357)	化学療法群(n=355)
OS中央値(95%CI)	21.9ヵ月(17.7~26.7)	13.3ヵ月(10.9~16.5)
HR ^{*1} (95%CI)	0.648(0.514~0.815)	
p値 ^{*2}	0.0002	
12ヵ月生存率(95%CI)	68.7%(63.1~73.6)	52.7%(46.7~58.4)
24ヵ月生存率(95%CI)	48.5%(40.6~55.9)	29.6%(21.6~37.9)

データカットオフ: 2020年6月9日

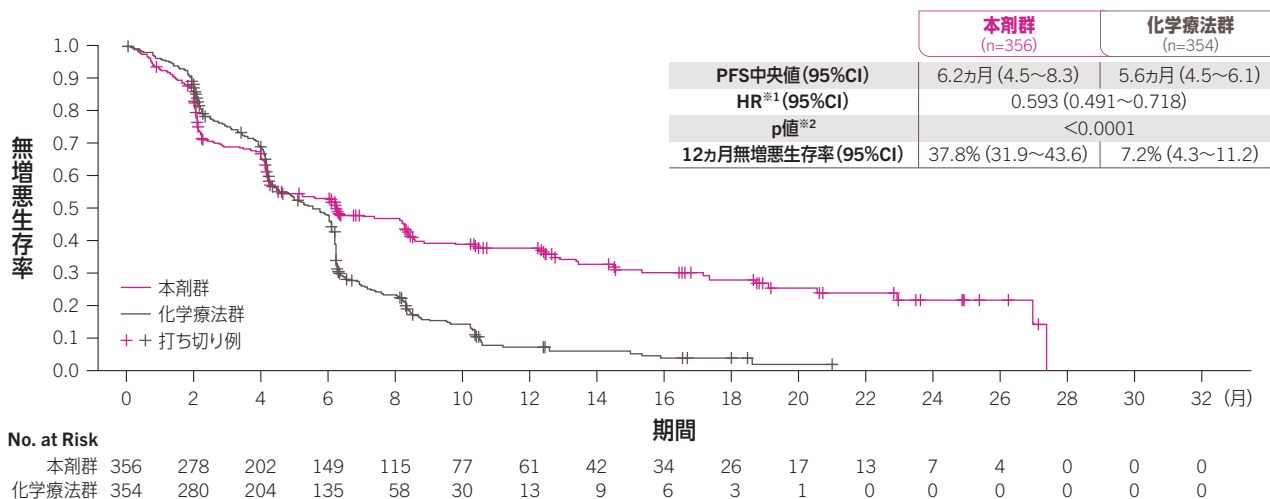
※1 治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別log-rank検定

●無増悪生存期間(PFS) (ITT集団) (主要評価項目) (検証的解析結果) 第2回中間解析(主要解析)

ITT集団におけるPFS中央値は、本剤群6.2ヵ月(95%CI:4.5~8.3)、化学療法群5.6ヵ月(95%CI:4.5~6.1)であり、本剤群で有意に延長することが検証されました[HR:0.593(95%CI:0.491~0.718)、 $p<0.0001$ 、層別log-rank検定]。推定12ヵ月無増悪生存率は、本剤群37.8%(95%CI:31.9~43.6)、化学療法群7.2%(95%CI:4.3~11.2)でした。

PFSの推移 (Kaplan-Meier曲線)



データカットオフ: 2020年3月1日

RECIST ver. 1.1に基づく中央判定によるPFS

※1 治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

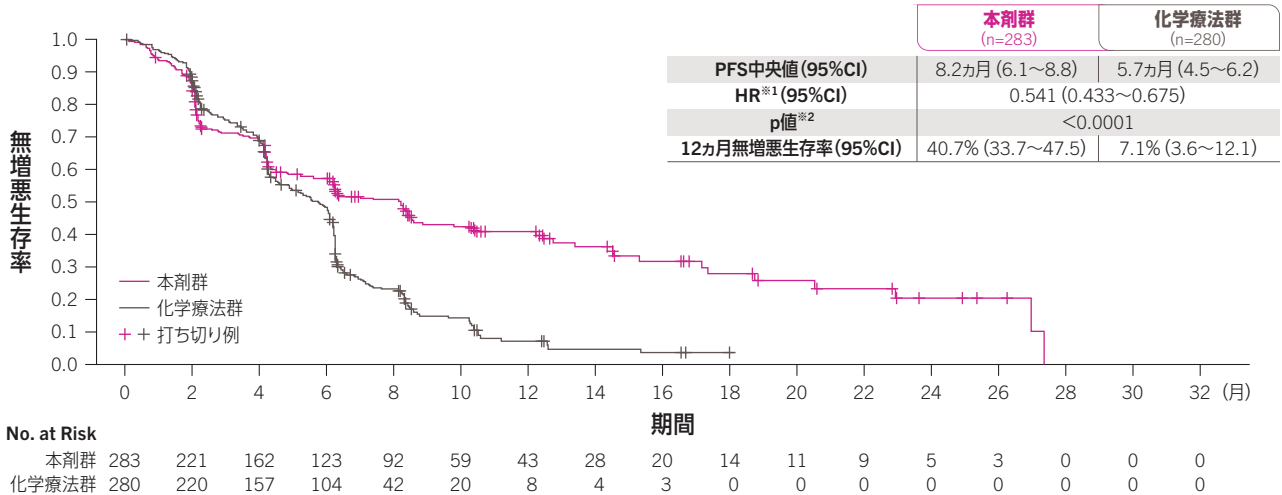
※2 組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別log-rank検定

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

●PFS(mITT-1集団)(主要評価項目)(検証的解析結果) 第2回中間解析(主要解析)

mITT-1集団におけるPFS中央値は、本剤群8.2ヵ月(95%CI:6.1~8.8)、化学療法群5.7ヵ月(95%CI:4.5~6.2)であり、本剤群で有意に延長することが検証されました[HR:0.541(95%CI:0.433~0.675)、 $p<0.0001$ 、層別log-rank検定]。推定12ヵ月無増悪生存率は、本剤群40.7%(95%CI:33.7~47.5)、化学療法群7.1%(95%CI:3.6~12.1)でした。

PFSの推移(Kaplan-Meier曲線)



データカットオフ: 2020年3月1日

RECIST ver. 1.1に基づく中央判定によるPFS

※1 治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別log-rank検定

●PFS(ITT集団) 第4回中間解析

第4回中間解析でのITT集団におけるPFS中央値は、本剤群6.2ヵ月(95%CI:4.5~8.2)、化学療法群5.3ヵ月(95%CI:4.3~6.0)であり、本剤群で有意に延長しました[HR:0.572(95%CI:0.478~0.684)、 $p<0.0001$ 、層別log-rank検定]。推定12ヵ月無増悪生存率は、本剤群38.0%(95%CI:32.6~43.3)、化学療法群7.3%(95%CI:4.6~10.8)でした。

PFS

	本剤群(n=357)	化学療法群(n=355)
PFS中央値(95%CI)	6.2ヵ月(4.5~8.2)	5.3ヵ月(4.3~6.0)
HR ^{*1} (95%CI)	0.572(0.478~0.684)	
p値 ^{*2}	<0.0001	
12ヵ月無増悪生存率(95%CI)	38.0%(32.6~43.3)	7.3%(4.6~10.8)

データカットオフ: 2020年6月9日

RECIST ver. 1.1に基づく中央判定によるPFS

※1 治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)を層別因子とした層別log-rank検定

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

■安全性

●有害事象(SAS)(その他の副次評価項目) 第2回中間解析(主要解析)

- 有害事象は、本剤群では355例中313例(88.2%)に、化学療法群では342例中322例(94.2%)に認められました。
- 治験薬投与期間中又は投与終了後90日後までの死亡は、本剤群では355例中68例(19.2%)、化学療法群では342例中67例(19.6%)に認められました。疾患進行による死亡(本剤群34例、化学療法群36例)を除く患者の死因は、本剤群で有害事象34例(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、急性心筋梗塞、自己免疫性心筋炎、気管支痙攣、心不全、心肺不全、心肺停止、脳梗塞、脳虚血、自殺既遂、呼吸困難、塞栓症、低酸素症、多臓器機能不全症候群、心筋梗塞、腎炎、肺炎、肺出血、敗血症、出血性ショック及び腫瘍のハイパープログレッション各1例)、化学療法群で有害事象31例(肺炎9例、心停止、死亡及び心筋梗塞各3例、心肺停止、自殺既遂、呼吸困難、肺塞栓症、呼吸不全及び突然死各2例、急性呼吸不全、気管支炎、急性心不全、脳血管発作、頭蓋内出血、虚血性脳梗塞、肺膿瘍、心筋虚血、真菌性肺炎、肺出血、肺結核、敗血症及び敗血症性ショック各1例)でした。このうち、本剤群の自己免疫性心筋炎、心不全、死亡、心肺不全、心肺停止、腎炎、呼吸不全、敗血症性ショック及び腫瘍のハイパープログレッション各1例、化学療法群の肺炎及び肺塞栓症各2例、心停止、肺膿瘍及び心筋梗塞各1例は、治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 重篤な有害事象は本剤群では355例中100例(28.2%)に、化学療法群では342例中94例(27.5%)に認められました。本剤群で0.5%以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で肺炎17例(4.8%)、肺塞栓症及び肺臓炎各6例(1.7%)、死亡5例(1.4%)、呼吸困難、胸水、呼吸不全及び敗血症性ショック各4例(1.1%)、貧血3例(0.8%)であり、化学療法群で肺炎17例(5.0%)、貧血13例(3.8%)、呼吸困難4例(1.2%)、胸水3例(0.9%)、肺塞栓症、呼吸不全及び敗血症性ショック各2例(0.6%)、死亡1例(0.3%)でした。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群では355例中23例(6.5%)に、化学療法群では342例中14例(4.1%)に認められました。本剤群で0.5%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、本剤群で肺臓炎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%)であり、化学療法群で虚血性脳卒中1例(0.3%)でした。

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

有害事象(本剤群において全Gradeで発現割合10%以上又はGrade 3以上で発現割合1%以上)

器官別大分類	本剤群 (n=355)		化学療法群 (n=342)	
PT	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
有害事象	313(88.2)	132(37.2)	322(94.2)	166(48.5)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	36(10.1)	4(1.1)	58(17.0)	5(1.5)
死亡	5(1.4)	5(1.4)	1(0.3)	1(0.3)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29(8.2)	5(1.4)	18(5.3)	1(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27(7.6)	8(2.3)	15(4.4)	1(0.3)
代謝および栄養障害				
食欲減退	42(11.8)	2(0.6)	63(18.4)	1(0.3)
低ナトリウム血症	14(3.9)	9(2.5)	18(5.3)	8(2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	34(9.6)	7(2.0)	22(6.4)	6(1.8)
胸水	10(2.8)	4(1.1)	6(1.8)	4(1.2)
肺塞栓症	10(2.8)	9(2.5)	5(1.5)	3(0.9)
呼吸不全	5(1.4)	5(1.4)	2(0.6)	2(0.6)
感染症および寄生虫症				
肺炎	33(9.3)	17(4.8)	37(10.8)	19(5.6)
敗血症性ショック	4(1.1)	4(1.1)	2(0.6)	2(0.6)
血液およびリンパ系障害				
貧血	52(14.6)	12(3.4)	171(50.0)	56(16.4)
心臓障害				
心嚢液貯留	4(1.1)	4(1.1)	0	0

n (%)

MedDRA ver. 22.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ: 2020年3月1日

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

4.3.3 国内第I相試験〈R2810-ONC-1622パート2コホートC〉^{注) 42)}

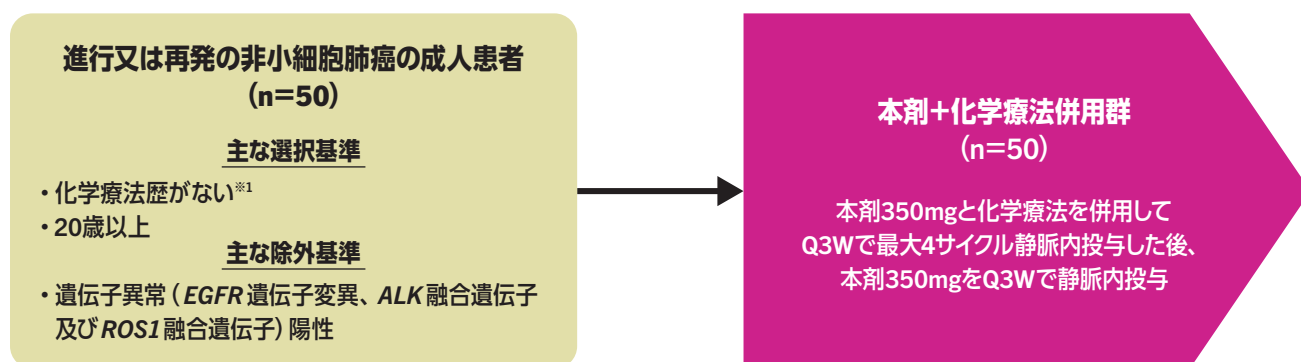
注) 本試験のパート2は5つの拡大コホートで構成されており、本項目では本剤と化学療法との併用投与の評価を行ったコホートCについて紹介する。単独投与の評価を行ったコホートAについては、74～77ページを参照のこと。

42) 社内資料：国内第I相試験 (R2810-ONC-1622パート2コホートA及びC) [承認時評価資料]

■試験概要

【目的】日本人進行悪性腫瘍患者を対象に、化学療法との併用投与における本剤の安全性、忍容性及び薬物動態 (PK) を評価する。

【デザイン】多施設共同、非盲検、国内試験



※1 切除可能病変に対し、手術又は放射線療法歴がある患者は、プラチナ製剤を含む術前又は術後化学療法の有無を問わず、治療完了後6ヵ月以上経過してから再発又は転移が認められた場合に組み入れ可能とした。

【対象】PD-L1発現状況を問わない、化学療法歴のない※1進行又は再発の非小細胞肺癌を有する20歳以上の日本人患者 (50例)

【方法】本剤350mgとプラチナ製剤を含む化学療法※2を併用してQ3Wで最大4サイクル静脈内投与した後、本剤350mg (ペメトレキセドナトリウム水和物を含む化学療法を選択した場合は本剤及びペメトレキセドナトリウム水和物でも可)をQ3Wで静脈内投与した。本剤は最長108週間の投与とした。

※2 診療ガイドラインに従い、治験責任医師が下記のいずれかを選択した。

1. パクリタキセル200mg/m²+カルボプラチンAUC 5又は6mg/mL/分 (Q3WのDay 1に静脈内投与、4サイクル。カルボプラチンの投与量はCalvert式を用いて算出。)^{※3, 4}
2. パクリタキセル200mg/m²+シスプラチン75mg/m² (Q3WのDay 1に静脈内投与、4サイクル)^{※3, 5}
3. ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²+カルボプラチンAUC 5又は6mg/mL/分 (Q3WのDay 1に静脈内投与、4サイクル。カルボプラチンの投与量はCalvert式を用いて算出。4サイクルの投与後、ペメトレキセドナトリウム水和物の維持療法が許容された。)^{※4}
4. ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²+シスプラチン75mg/m² (Q3WのDay 1に静脈内投与、4サイクル。4サイクルの投与後、ペメトレキセドナトリウム水和物の維持療法が許容された。)^{※5}

※3 本邦において承認されたパクリタキセルの用法及び用量 (抜粋) は「非小細胞肺癌にはA法を使用する。A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m² (体表面積) を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。」である。

※4 本邦において承認されたカルボプラチンの用法及び用量 (抜粋) は「通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m² (体表面積) を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

※5 本邦において承認されたシスプラチンの用法及び用量 (抜粋) は「非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。E法：シスプラチンとして70～90mg/m² (体表面積) を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。F法：シスプラチンとして20mg/m² (体表面積) を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。」である。

EGFR：上皮成長因子受容体、ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、ROS1：c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase、Q3W：3週間間隔

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

【評価項目】**主要評価項目**：本剤投与下で発現した有害事象の発現割合及び重症度、PK

副次評価項目：RECIST ver. 1.1に基づく中央判定による客観的奏効率(ORR)、中央判定による奏効期間(DOR)

探索的評価項目：中央判定又は治験責任医師判定による無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)など

【解析計画】**データカットオフ**：2023年10月18日

解析対象：安全性の評価は、本剤を1回以上投与した安全性解析対象集団(SAS)50例を対象に実施した。有効性評価項目の解析は、PD-L1発現率を問わず本剤を1回以上投与した全患者(FAS)50例を対象に実施した。

安全性の解析：有害事象及びその他の情報(臨床検査値、バイタルサイン及び心電図)に基づき行った。

有効性の解析：ORRは90%信頼区間を算出し、記述的に要約した。DOR、PFS及びOSは、Kaplan-Meier法を用いて記述統計量により要約した。

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》
国内外における
本剤の使用報告

引用文献

■患者背景 (FAS)

平均年齢は65.4歳でした。38例 (76.0%) が男性であり、全例 [50例 (100%)] がアジア人 (日本人) でした。組織型は32例 (64.0%) の患者が腺癌であり、扁平上皮癌の患者は13例 (26.0%)、その他の患者は5例 (10.0%) でした。47例 (94.0%) の患者はスクリーニング時に転移性 [Ⅳ期7例 (14.0%)、ⅣA期18例 (36.0%)、ⅣB期22例 (44.0%)] でした。全身療法歴があったのは6例 (12.0%) でした。

	本剤+化学療法併用群 (n=50)
年齢、歳	
平均値 (標準偏差)	65.4 (8.79)
年齢区分、n (%)	
<65歳	24 (48.0)
≥65歳	26 (52.0)
性別、n (%)	
男性	38 (76.0)
女性	12 (24.0)
人種、n (%)	
アジア人	50 (100.0)
身長、cm	
平均値 (標準偏差)	164.82 (8.863)
体重、kg	
平均値 (標準偏差)	60.00 (12.807)
BMI、kg/m²	
平均値 (標準偏差)	21.925 (3.2308)
ECOG PS、n (%)	
0	15 (30.0)
1	35 (70.0)
喫煙歴、n (%)	
喫煙歴なし	7 (14.0)
現喫煙者	15 (30.0)
喫煙歴あり	28 (56.0)
組織型、n (%)	
腺癌	32 (64.0)
扁平上皮癌	13 (26.0)
その他	5 (10.0)
PD-L1発現率 (各施設の検査又は中央検査による)、n (%)	
<1%	11 (22.0)
1~49%	16 (32.0)
≥50%	14 (28.0)
不明	9 (18.0)
病期、n (%)	
ⅢB期	2 (4.0)
ⅢC期	1 (2.0)
Ⅳ期	7 (14.0)
ⅣA期	18 (36.0)
ⅣB期	22 (44.0)
癌関連の前治療歴、n (%)	
全身療法歴あり	6 (12.0)
手術歴あり	12 (24.0)
放射線療法歴あり	11 (22.0)

データカットオフ：2023年10月18日

■有効性

●客観的奏効率(ORR) (FAS) (副次評価項目)

ORRは42.0% (90%CI: 30.5～53.5) でした。奏効が得られた21例のうち、CRが2例 (4.0%)、PRが19例 (38.0%) でした。

ORR

	本剤+化学療法併用群 (n=50)
ORR	
ORR (90%CI) ※ ¹	42.0% (30.5～53.5)
最良総合効果、n (%)	
CR ※ ²	2 (4.0)
PR ※ ²	19 (38.0)
SD ※ ³	19 (38.0)
PD	5 (10.0)
NE ※ ⁴	5 (10.0)

データカットオフ: 2023年10月18日

RECIST ver. 1.1に基づく中央判定による

※¹ 漸近的信頼区間

※² CR/PRは、4週間以上の間隔をおいた再評価での確定を要することとした。

※³ SDは、初回投与日から少なくとも39日間、その基準を1回以上満たすこととした。

※⁴ NEには欠測及び効果不明が含まれることとした。

CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 安定、PD: 進行、NE: 評価不能

●奏効期間(DOR) (FAS) (副次評価項目)

DORの中央値は未到達でした。

DOR

	本剤+化学療法併用群 (n=21)
Kaplan-Meier法で推定したDOR※	
イベント数、n (%)	7 (33.3)
打ち切り、n (%)	14 (66.7)
中央値 (95%CI)	NR (6.6～NE)

データカットオフ: 2023年10月18日

中央判定によるDOR

※ 確定CR又はPRに基づく推定

NR: 未到達、NE: 評価不能

■安全性

●有害事象(SAS)(主要評価項目)

- 有害事象は、50例中全例に認められました。20%以上に認められた主な有害事象は、便秘24例(48.0%)、貧血21例(42.0%)、悪心、食欲減退各15例(30.0%)、好中球数減少13例(26.0%)、脱毛症11例(22.0%)、倦怠感10例(20.0%)でした。
- 治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、50例中3例(6.0%)に認められました。疾患進行による死亡(1例)を除く患者の死亡例は、肺臓炎及び小脳出血各1例であり、肺臓炎1例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 重篤な有害事象は50例中24例(48.0%)に認められました。5%以上に認められた重篤な有害事象は、肺臓炎及び肺炎各3例(6.0%)でした。このうち肺臓炎3例、肺炎2例はいずれも治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、50例中19例(38.0%)に認められました。3%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、血中クレアチニン増加、多形紅斑、注入に伴う反応、肺炎各2例(4.0%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されませんでした。

有害事象(全Gradeで発現割合20%以上)

器官別大分類	本剤+化学療法併用群(n=50)	
	全Grade	Grade 3以上
PT		
有害事象	50 (100)	34 (68.0)
胃腸障害		
便秘	24 (48.0)	0
悪心	15 (30.0)	2 (4.0)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	11 (22.0)	0
臨床検査		
好中球数減少	13 (26.0)	10 (20.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	15 (30.0)	3 (6.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	21 (42.0)	6 (12.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	10 (20.0)	0

n(%)

MedDRA ver. 26.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2023年10月18日

4.3.4 海外第Ⅲ相試験(検証試験)〈R2810-ONC-16113パート2〉(海外データ)^{45, 46)}

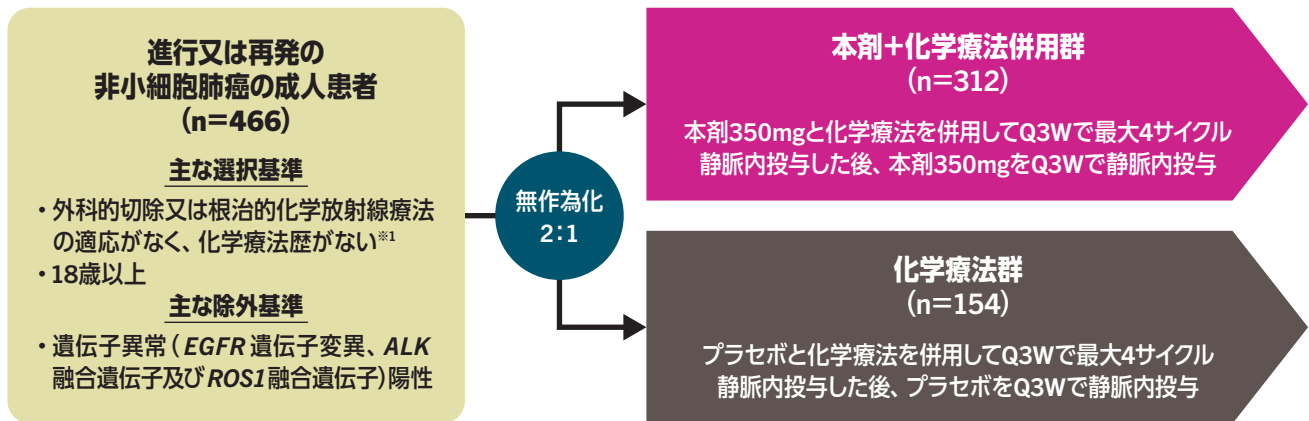
45) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-16113パート2)〔承認時評価資料〕
46) Gogishvili M, et al. : *Nat Med.* 2022 ; 28(11) : 2374-2380.

[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから謝礼を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。]

■試験概要

【目的】 化学療法歴のない^{※1}、進行又は再発の非小細胞肺癌患者を対象として、本剤と化学療法の併用投与と化学療法の有効性及び安全性を比較する。

【デザイン】 無作為化、多施設共同、二重盲検、国際共同試験



層別因子

・組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌) ・PD-L1発現率(1%未満、1～49%、50%以上)

※1 切除可能病変に対し、手術又は放射線療法歴がある患者は、プラチナ製剤を含む術前又は術後化学療法の有無を問わず、治療完了後6ヵ月以上経過してから再発又は転移が認められた場合に組み入れ可能とした。

【対象】 PD-L1発現状況を問わない、外科的切除又は根治的化学放射線療法の適応がなく、化学療法歴のない^{※1}進行又は再発の非小細胞肺癌を有する18歳以上の患者(466例)

【方法】 本剤と化学療法を併用する本剤+化学療法併用群、又はプラセボと化学療法を併用する化学療法群に2:1の比率で無作為に割り付けた。本剤+化学療法併用群では、本剤350mgとプラチナ製剤を含む化学療法^{※2}を併用してQ3Wで最大4サイクル静脈内投与した後、本剤350mg(ペメトレキセドナトリウム水和物を含む化学療法を選択した場合は本剤及びペメトレキセドナトリウム水和物)をQ3Wで静脈内投与した。本剤は最長108週間の投与とした。化学療法群では、プラセボとプラチナ製剤を含む化学療法^{※2}を併用してQ3Wで最大4サイクル静脈内投与した後、プラセボ(ペメトレキセドナトリウム水和物を含む化学療法を選択した場合はプラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物)をQ3Wで静脈内投与した。プラセボは最長108週間の投与とした。

※2 診療ガイドラインに従い、治験責任医師が下記のいずれかを選択した。

1. パクリタキセル200mg/m²+カルボプラチンAUC 5又は6mg/mL/分(Q3WのDay 1に静脈内投与、4サイクル。カルボプラチンの投与量はCalvert式を用いて算出。)^{※3, 4}
2. パクリタキセル200mg/m²+シスプラチン75mg/m²(Q3WのDay 1に静脈内投与、4サイクル)^{※3, 5}
3. ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²+カルボプラチンAUC 5又は6mg/mL/分(Q3WのDay 1に静脈内投与、4サイクル。カルボプラチンの投与量はCalvert式を用いて算出。4サイクルの投与後、ペメトレキセドナトリウム水和物による維持療法を必須とした。)^{※4}
4. ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m²+シスプラチン75mg/m²(Q3WのDay 1に静脈内投与、4サイクル。4サイクルの投与後、ペメトレキセドナトリウム水和物による維持療法を必須とした。)^{※5}

※3 本邦において承認されたパクリタキセルの用法及び用量(抜粋)は「非小細胞肺癌にはA法を使用する。A法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回210mg/m²(体表面積)を3時間かけて点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。」である。

※4 本邦において承認されたカルボプラチンの用法及び用量(抜粋)は「通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。」である。

※5 本邦において承認されたシスプラチンの用法及び用量(抜粋)は「非小細胞肺癌には、E法を標準的用法・用量とし、患者の状態によりF法を選択する。E法：シスプラチンとして70～90mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。F法：シスプラチンとして20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。」である。

EGFR：上皮成長因子受容体、ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、ROS1：c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase、Q3W：3週間間隔

【評価項目】主要評価項目：全生存期間(OS)[検証的解析項目]

主な副次評価項目：RECIST ver. 1.1に基づく中央判定による無増悪生存期間(PFS)及び客観的奏効率(ORR)

その他の副次評価項目：中央判定による奏効期間(DOR)、RECIST ver. 1.1に基づく中央判定又は治験責任医師判定による最良総合効果、安全性など

【解析計画】データカットオフ：2021年6月14日[第2回中間解析(主要解析)]、2022年6月14日(事前に計画されたOSの最終解析)

解析対象：全ての有効性の評価項目の解析は、無作為化された全患者(FAS)466例を対象に実施した。安全性の評価は、いずれかの治験薬を1回以上投与した安全性解析対象集団(SAS)465例を対象に実施した。

有効性の評価に用いた統計手法：主要評価項目のOS及び主な副次評価項目であるPFSは、Kaplan-Meier法を用いて中央値とその95%信頼区間(CI)を推定した。ハザード比(HR)とその95% CIは治療を共変量とし、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)及びPD-L1発現率(1%未満、1～49%、50%以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。本剤+化学療法併用群と化学療法群との比較には、組織型及びPD-L1発現率を層別因子とした層別log-rank検定を用いた。主要評価項目及び主な副次評価項目については、主な患者背景[年齢(65歳以上、65歳未満)、性別(男性、女性)、人種(白人、非白人)、組織型(扁平上皮癌、非扁平上皮癌)、PD-L1発現率(1%未満、1～49%、50%以上)、ECOG PS(0、1)、地域(欧州、アジア)]別のサブグループ解析を事前に計画し、実施した。ORRは組織型及びPD-L1発現率で層別化したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。各投与群のORR及び対応する正確な95% CIをClopper-Pearson法により算出した。DORはCR又はPRであることが確認された患者について、Kaplan-Meier法を用いて中央値及びその95%CIを推定した。

多重性の調整：主要評価項目であるOSについては、最終解析に加え、2回の中間解析を事前に規定した。OS、PFS及びORRの解析の多重性は、階層的検定及びLan-DeMets(O'Brien-Fleming)の α 消費関数を用いて、両側有意水準を0.05に設定して制御し、OSの複数回の中間解析のために調整した。PFSの解析はOSの解析が統計学的に有意であった場合にのみ実施し、同様にORRの解析は、PFSの解析が統計学的に有意であった場合にのみ実施した。OSの第2回中間解析において、事前に規定した統計学的限界値に基づき、化学療法群に対する本剤によるOS延長効果が上回ったため、本解析を主要解析とした。なお、事前に計画されたOSの最終解析では、第2回中間解析(主要解析)で有効性の境界値を超えていたため、有意水準を割り当てなかった。

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

■患者背景 (FAS)

平均年齢は61.8歳でした。391例 (83.9%) が男性であり、405例 (86.9%) が白人でした。組織型は266例 (57.1%) の患者が非扁平上皮癌であり、扁平上皮癌の患者は200例 (42.9%) でした。スクリーニング時に転移性 (Ⅳ期) の患者は397例 (85.2%) でした。前治療として何らかの癌関連の治療を受けていた患者は71例 (15.2%) であり、本剤+化学療法併用群で55例 (17.6%)、化学療法群で16例 (10.4%) でした。

	本剤+化学療法併用群 (n=312)	化学療法群 (n=154)	全体 (n=466)
年齢、歳			
平均値 (標準偏差)	61.8 (9.09)	61.8 (9.21)	61.8 (9.12)
年齢区分、n (%)			
<65歳	184 (59.0)	94 (61.0)	278 (59.7)
≥65歳	128 (41.0)	60 (39.0)	188 (40.3)
性別、n (%)			
男性	268 (85.9)	123 (79.9)	391 (83.9)
女性	44 (14.1)	31 (20.1)	75 (16.1)
人種、n (%)			
白人	267 (85.6)	138 (89.6)	405 (86.9)
非白人	45 (14.4)	16 (10.4)	61 (13.1)
民族、n (%)			
ヒスパニック系又はラテン系以外	311 (99.7)	149 (96.8)	460 (98.7)
報告なし	1 (0.3)	5 (3.2)	6 (1.3)
地域、n (%)			
欧州	270 (86.5)	138 (89.6)	408 (87.6)
アジア	42 (13.5)	16 (10.4)	58 (12.4)
身長、cm			
平均値 (標準偏差)	170.41 (8.032)	169.76 (8.331)	170.20 (8.129)
体重、kg			
平均値 (標準偏差)	73.14 (16.138)	72.30 (14.499)	72.86 (15.605)
BMI、kg/m²			
平均値 (標準偏差)	25.143 (5.0804)	25.064 (4.6361)	25.117 (4.9331)
ECOG PS、n (%)			
0	51 (16.3)	18 (11.7)	69 (14.8)
1	259 (83.0)	134 (87.0)	393 (84.3)
不明	2 (0.6)	2 (1.3)	4 (0.9)

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》国内外における
本剤の使用報告

引用文献

	本剤+化学療法併用群 (n=312)	化学療法群 (n=154)	全体 (n=466)
喫煙歴、n(%)			
現喫煙者	173 (55.4)	75 (48.7)	248 (53.2)
喫煙歴あり	96 (30.8)	55 (35.7)	151 (32.4)
喫煙歴なし	43 (13.8)	24 (15.6)	67 (14.4)
組織型、n(%)			
扁平上皮癌	133 (42.6)	67 (43.5)	200 (42.9)
非扁平上皮癌	179 (57.4)	87 (56.5)	266 (57.1)
脳転移、n(%)			
あり	24 (7.7)	7 (4.5)	31 (6.7)
なし	288 (92.3)	147 (95.5)	435 (93.3)
PD-L1発現率、n(%)			
<1%	95 (30.4)	44 (28.6)	139 (29.8)
1～49%	114 (36.5)	61 (39.6)	175 (37.6)
≥50%	103 (33.0)	49 (31.8)	152 (32.6)
病期、n(%)			
ⅢB期	30 (9.6)	20 (13.0)	50 (10.7)
ⅢC期	15 (4.8)	4 (2.6)	19 (4.1)
Ⅳ期	267 (85.6)	130 (84.4)	397 (85.2)
癌関連の前治療歴、n(%)			
治療歴あり	55 (17.6)	16 (10.4)	71 (15.2)
全身療法歴あり	6 (1.9)	1 (0.6)	7 (1.5)
手術歴あり	17 (5.4)	5 (3.2)	22 (4.7)
放射線療法歴あり	40 (12.8)	11 (7.1)	51 (10.9)

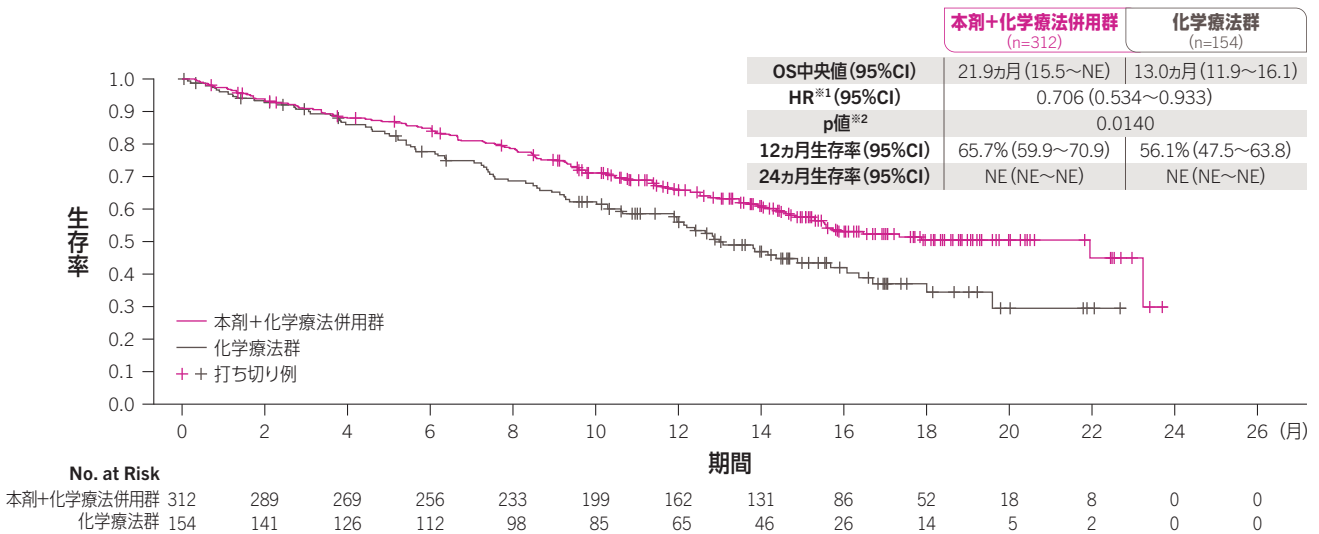
データカットオフ：2021年6月14日

■有効性

●全生存期間(OS)(FAS)(主要評価項目)(検証的解析結果) 第2回中間解析(主要解析)

OS中央値は、本剤+化学療法併用群21.9ヵ月(95%CI:15.5~NE)、化学療法群13.0ヵ月(95%CI:11.9~16.1)であり、本剤+化学療法併用群で有意に延長することが検証されました[HR:0.706(95%CI:0.534~0.933)、p=0.0140、層別log-rank検定]。推定12ヵ月生存率は、本剤+化学療法併用群65.7%(95%CI:59.9~70.9)、化学療法群56.1%(95%CI:47.5~63.8)でした。

OSの推移(Kaplan-Meier曲線)



データカットオフ:2021年6月14日

※1 治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)及びPD-L1発現率(1%未満、1~49%、50%以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)及びPD-L1発現率(1%未満、1~49%、50%以上)を層別因子とした層別log-rank検定、有意水準(両側) $\alpha=0.01631$
NE:評価不能

●OS(FAS)(主要評価項目) 事前に計画されたOSの最終解析

事前に計画されたOSの最終解析におけるOS中央値は、本剤+化学療法併用群21.1ヵ月(95%CI:15.9~23.5)、化学療法群12.9ヵ月(95%CI:10.6~15.7)でした。推定12ヵ月生存率は、本剤+化学療法併用群66.4%(95%CI:60.8~71.5)、化学療法群53.9%(95%CI:45.4~61.6)でした。

OS

	本剤+化学療法併用群(n=312)	化学療法群(n=154)
OS中央値(95%CI)	21.1ヵ月(15.9~23.5)	12.9ヵ月(10.6~15.7)
HR ^{*1} (95%CI)	0.645(0.507~0.820)	
p値 ^{*2}	0.0003	
12ヵ月生存率(95%CI)	66.4%(60.8~71.5)	53.9%(45.4~61.6)
18ヵ月生存率(95%CI)	53.7%(47.8~59.1)	35.8%(28.0~43.7)

データカットオフ:2022年6月14日

※1 治療を共変量、組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)及びPD-L1発現率(1%未満、1~49%、50%以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

※2 組織型(扁平上皮癌又は非扁平上皮癌)及びPD-L1発現率(1%未満、1~49%、50%以上)を層別因子とした層別log-rank検定

●PD-L1発現状況別、全体集団のOS 第2回中間解析(主要解析)

全体集団におけるPD-L1発現状況別のOS中央値は、PD-L1発現率1%未満の患者では本剤+化学療法併用群12.8ヵ月、化学療法群14.2ヵ月[HR:1.006(95%CI:0.633~1.600)]、PD-L1発現率1%以上50%未満の患者では本剤+化学療法併用群21.9ヵ月、化学療法群12.1ヵ月[HR:0.518(95%CI:0.323~0.830)]、PD-L1発現率50%以上の患者では本剤+化学療法併用群17.9ヵ月、化学療法群13.8ヵ月[HR:0.613(95%CI:0.367~1.024)]でした。

PD-L1発現状況別OS

		OS		
PD-L1発現	投与群	中央値(95%CI)	HR ^{*1} (95%CI)	交互作用のp値 ^{*2}
1%未満	本剤+化学療法併用群(n=95)	12.8ヵ月(9.6～16.5)	1.006(0.633～1.600)	0.0959
	化学療法群(n=44)	14.2ヵ月(9.1～18.0)		
1%以上50%未満	本剤+化学療法併用群(n=114)	21.9ヵ月(15.9～NE)	0.518(0.323～0.830)	
	化学療法群(n=61)	12.1ヵ月(8.3～NE)		
50%以上	本剤+化学療法併用群(n=103)	17.9ヵ月(15.3～NE)	0.613(0.367～1.024)	
	化学療法群(n=49)	13.8ヵ月(9.3～NE)		

データカットオフ：2021年6月14日

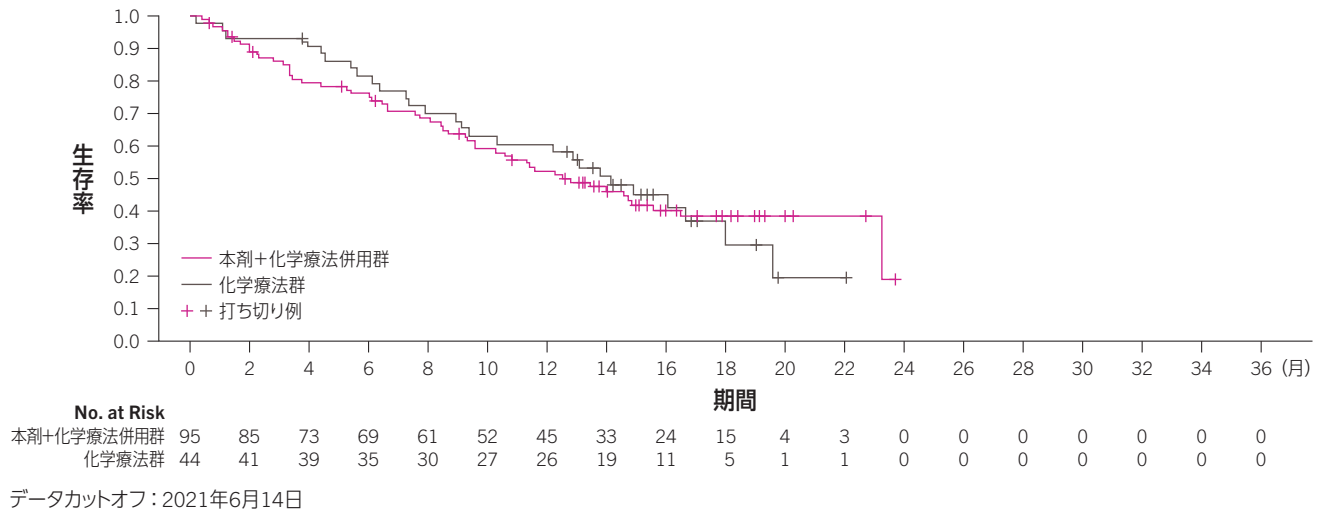
※1 非層別Cox比例ハザードモデル

※2 投与群に加えて、PD-L1発現状況及び投与群とPD-L1発現状況との交互作用を共変量とした非層別Cox比例ハザードモデル

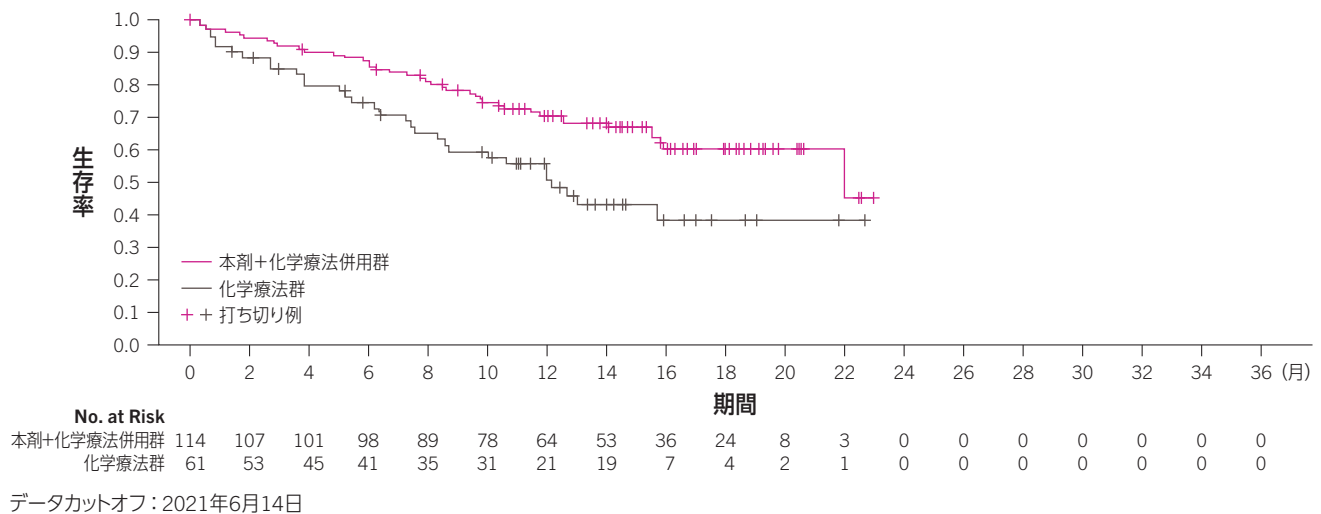
NE：推定不能

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

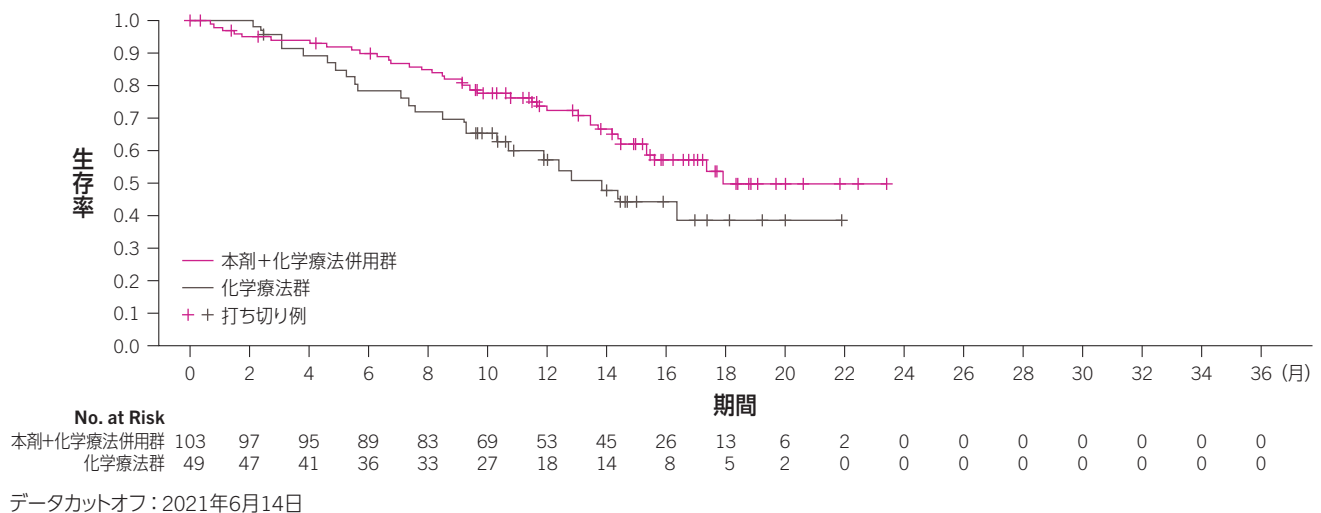
OSの推移(Kaplan-Meier曲線)(PD-L1 1%未満)



OSの推移(Kaplan-Meier曲線)(PD-L1 1%以上50%未満)



OSの推移(Kaplan-Meier曲線)(PD-L1 50%以上)



適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》
国内外における
本剤の使用報告

引用文献

■安全性

●有害事象(SAS)(その他の副次評価項目) 第2回中間解析(主要解析)

- 有害事象は、本剤+化学療法併用群では312例中299例(95.8%)に、化学療法群では153例中144例(94.1%)に認められました。
- 治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、本剤+化学療法併用群では312例中76例(24.4%)、化学療法群では153例中39例(25.5%)に認められました。疾患進行による死亡(本剤+化学療法併用群56例、化学療法群27例)を除く患者の死因は、本剤+化学療法併用群で有害事象19例(死亡5例、突然死2例、急性呼吸窮迫症候群、心房細動、全身健康状態悪化、急性肝炎、腸間膜動脈血栓症、胸水、肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、肺出血、敗血症性ショック、腸間膜血栓症及び多臓器機能不全症候群各1例)並びにその他1例(死因不明1例)、化学療法群で有害事象12例(肺塞栓症2例、急性冠動脈症候群、急性腎障害、急性心不全、心不全、心筋症、心肺不全、COVID-19肺炎、塞栓症、腸炎及び呼吸不全各1例)でした。このうち本剤+化学療法併用群の死亡、全身健康状態悪化、腸間膜動脈血栓症及び肺臓炎各1例、化学療法群の腸炎1例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 重篤な有害事象は、本剤+化学療法併用群では312例中79例(25.3%)に、化学療法群では153例中34例(22.2%)に認められました。本剤+化学療法併用群で1%以上に認められた重篤な有害事象は、本剤+化学療法併用群で貧血及び肺炎各9例(2.9%)、死亡5例(1.6%)、発熱性好中球減少症4例(1.3%)であり、化学療法群で発熱性好中球減少症4例(2.6%)、肺炎3例(2.0%)、貧血2例(1.3%)でした。このうち、本剤+化学療法併用群の貧血8例、発熱性好中球減少症4例、肺炎2例、死亡1例、化学療法群の発熱性好中球減少症4例、貧血2例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤+化学療法併用群では312例中16例(5.1%)に、化学療法群では153例中4例(2.6%)に認められました。本剤+化学療法併用群で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、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び貧血各2例(0.6%)でした。このうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。また、化学療法群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、COVID-19肺炎、塞栓症、汎血球減少症、セラチア性肺炎及び前立腺炎各1例(0.7%)でした。このうち、汎血球減少症及びセラチア性肺炎各1例は治験薬との因果関係が否定されませんでした。

4. 《参考》国内外における本剤の使用報告

有害事象(本剤+化学療法併用群において全Gradeで発現割合10%以上)

器官別大分類	本剤+化学療法併用群(n=312)		化学療法群(n=153)	
PT	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
有害事象	299(95.8)	136(43.6)	144(94.1)	48(31.4)
血液およびリンパ系障害				
貧血	136(43.6)	31(9.9)	61(39.9)	10(6.5)
好中球減少症	48(15.4)	18(5.8)	19(12.4)	9(5.9)
血小板減少症	41(13.1)	8(2.6)	19(12.4)	2(1.3)
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	51(16.3)	7(2.2)	22(14.4)	3(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	46(14.7)	1(0.3)	18(11.8)	3(2.0)
体重減少	35(11.2)	4(1.3)	13(8.5)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	115(36.9)	0	66(43.1)	0
胃腸障害				
悪心	78(25.0)	0	25(16.3)	0
便秘	43(13.8)	1(0.3)	17(11.1)	0
嘔吐	38(12.2)	0	15(9.8)	0
下痢	33(10.6)	4(1.3)	10(6.5)	0
代謝および栄養障害				
高血糖	55(17.6)	6(1.9)	18(11.8)	0
食欲減退	53(17.0)	3(1.0)	18(11.8)	0
低アルブミン血症	32(10.3)	2(0.6)	9(5.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	38(12.2)	6(1.9)	18(11.8)	2(1.3)
疲労	38(12.2)	7(2.2)	11(7.2)	1(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	39(12.5)	7(2.2)	10(6.5)	1(0.7)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	48(15.4)	2(0.6)	20(13.1)	0
精神障害				
不眠症	34(10.9)	0	11(7.2)	0

n(%)

MedDRA ver. 23.1

CTCAE ver. 4.03

データカットオフ：2021年6月14日

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する副作用とその対処法

《参考》国内外における本剤の使用報告

引用文献

5. 引用文献

- 1) 社内資料：COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS) Version 5.1
- 2) Guleria I, et al. : *J Exp Med*. 2005 ; 202 (2) : 231-237.
- 3) 日本臨床腫瘍学会(編)：がん免疫療法ガイドライン 第3版, 金原出版(2023)
- 4) NCCN Guidelines : Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 1. 2025
- 5) 鈴木重明：神経治療. 2020 ; 37 (4) : 526-530.
- 6) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症, 平成18年11月
- 7) 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会(編)：重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン 2022, 南江堂(2022)
- 8) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害(急性尿管管壊死), 平成19年6月(平成30年6月改定)
- 9) 日本内分泌学会(編)：免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン, 日本内分泌学会雑誌. 2018 ; 94 (Suppl) : 1-11.
- 10) 日本糖尿病学会(編)：糖尿病診療ガイドライン2024, 南江堂(2024)
- 11) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群), 平成18年11月(平成29年6月改定)
- 12) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症)(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹), 平成18年11月(平成29年6月改定)
- 13) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 多形紅斑, 平成30年6月
- 14) 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会：日皮会誌. 2017 ; 127 (7) : 1483-1521.
- 15) 「ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン」作成委員会(編)：ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン 2024, 南江堂(2024)
- 16) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル ギラン・バレー症候群(急性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチー、急性炎症性・脱髄性多発根神経炎), 平成21年5月
- 17) 鈴木重明：日内会誌. 2021 ; 110 (8) : 1611-1616.
- 18) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患), 平成20年4月(令和元年9月改定)
- 19) 橋本大吾：日本造血細胞移植学会雑誌. 2020 ; 9 (1) : 13-22.
- 20) 平成30学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会(編)：造血細胞移植ガイドラインGVHD(第5版), (2022)
- 21) 日本循環器学会ほか：肺血栓栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2017年改訂版), (2018)
- 22) 臼井浩明：杏林医会誌. 2020 ; 51 (3) : 221-227.
- 23) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血小板減少症, 平成19年6月(令和4年2月改定)
- 24) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 血管炎による腎障害(ANCA関連含む), 平成30年6月(令和7年3月改定)
- 25) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班：2026年改訂版大型血管炎診療ガイドライン(2026)
- 26) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業：ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023, 診断と治療社(2023)
- 27) 皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン策定委員会：皮膚血管炎・血管障害診療ガイドライン2023 ― IgA血管炎, グリオグロブリン血症性血管炎, 結節性多発動脈炎, リバド様血管症の治療の手引き2023― 日皮会誌. 2023 ; 133 (9) : 2079-2134.
- 28) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症), 平成19年6月(令和4年2月改定)
- 29) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性脾炎(薬剤性脾炎), 平成21年5月(令和3年4月改定)
- 30) 日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会：日眼会誌. 2019 ; 123 (6) : 635-696.
- 31) 日本小児血液・がん学会組織球症委員会(監)：小児HLH診療ガイドライン2020, (2020)
- 32) Rajapakse P, et al. : *World J Oncol*. 2022 ; 13 (2) : 49-52.
- 33) 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 原発性硬化性胆管炎(PSC), 2019年3月1日更新
- 34) 窪田賢輔、正宗淳：胆道. 2021 ; 35 (1) : 54-61.
- 35) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1676) [承認時評価資料]
- 36) Tewari KS, et al. : *N Engl J Med*. 2022 ; 386 (6) : 544-555.
[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronの社員が含まれる。]
- 37) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1423) [承認時評価資料]
- 38) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1622) [承認時評価資料]
- 39) 社内資料：海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1540) [承認時参考資料]
- 40) 社内資料：海外第Ⅱ相試験(R2810-ONC-1620) [承認時参考資料]
- 41) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624) [承認時参考資料]
- 42) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1622/パート2コホートA及びC) [承認時評価資料]
- 43) 社内資料：海外第Ⅲ相試験(R2810-ONC-1624) [承認時評価資料]

5. 引用文献

44) Sezer A, et al. : *Lancet*. 2021 ; 397(10274) : 592-604.

[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから研究支援を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。]

45) 社内資料：海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-16113パート2) [承認時評価資料]

46) Gogishvili M, et al. : *Nat Med*. 2022 ; 28(11) : 2374-2380.

[本試験はRegeneronの資金提供を受けた。本論文の著者にRegeneronから謝礼を受けた者、Regeneronの社員及び株主が含まれる。]

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

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

適正使用に関するお願い

投与に際しての注意事項

特に注意を要する
副作用とその対処法

《参考》
国内外における
本剤の使用報告

引用文献

MEMO

MEMO

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	30400AMX00458
薬価基準収載年月	2023年3月
販売開始年月	2023年3月
貯法	2～8℃で保存
*有効期間	48箇月

最適使用推進ガイドライン対象品目

1. 警告

- 1.1** 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2** 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1/バイアル(7mL)中の分量
有効成分	セミプリマブ(遺伝子組換え) ³⁾	350mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.2mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	7.6mg
	精製白糖	350mg
	L-プロリン	105mg
	ポリソルベート80	14mg

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌〉

- 5.1** 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2** 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 5.3** 本剤の術前・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。
- 5.4** 臨床試験に組み入れられた患者のEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子又はROS1融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2-17.1.4参照]
- 5.5** 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1発現率について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
[17.1.2、17.1.3参照]
- 5.6** 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率により異なる傾向が示唆されている。PD-L1発現率について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。[17.1.4参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌〉

- 7.1** 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
- 7.2** 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.2、17.1.4参照]

〈効能共通〉

7.3 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 ³⁾	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。

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

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2** 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3** 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]
- 8.4** 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定)を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.3-11.1.5参照]
- 8.5** 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渴、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.6参照]
- 8.6** 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]
- 8.7** 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.8参照]
- 8.8** 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]
- 8.9** 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1参照]

9.1.3 臓器移植歴(造血幹細胞移植歴を含む)のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦				
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されている。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4参照]				
9.6 授乳婦				
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。				
9.7 小児等				
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。				
9.8 高齢者				
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。				
11. 副作用				

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 11.1 重大な副作用
- 11.1.1 間質性肺炎患(0.1%、0.3%)

[1.2、8.2、9.1.2参照]
- 11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全(頻度不明、頻度不明)、AST増加(4.6%、13.5%)、ALT増加(4.6%、11.9%)、γ-GTP増加(1.0%、0.8%)、血中Al-P増加(2.7%、3.9%)、血中ビリルビン増加(0.6%、1.4%)を伴う肝機能障害、肝炎(3.2%、3.3%)があらわれることがある。[8.3参照]
- 11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(6.6%、7.2%)、甲状腺機能亢進症(3.5%、4.7%)、甲状腺炎(0.6%、0.6%)等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4参照]
- 11.1.4 下垂体機能障害

下垂体炎(0.1%、頻度不明)、下垂体機能低下症(0.1%、頻度不明)等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4参照]
- 11.1.5 副腎機能障害

副腎機能不全(0.1%、1.1%)等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4参照]
- 11.1.6 1型糖尿病

1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)(0.3%、0.3%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5参照]
- 11.1.7 腎障害

急性腎障害(1.1%、1.4%)、尿管管間質性腎炎(頻度不明、0.6%)等の腎障害があらわれることがある。[8.6参照]
- 11.1.8 筋炎(0.3%、頻度不明)、横紋筋融解症(頻度不明、頻度不明)

[8.7参照]
- 11.1.9 重症筋無力症(0.1%、頻度不明)

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8参照]
- 11.1.10 心筋炎(0.3%、頻度不明)、心膜炎(0.3%、0.6%)

[8.9参照]
- 11.1.11 Infusion reaction(5.2%、1.9%)

Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 11.1.12 大腸炎(1.5%、1.4%)、重度の下痢(0.4%、1.4%)

持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.13 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明、頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明、頻度不明)、多形紅斑(0.3%、1.1%)
- 11.1.14 類天疱瘡(頻度不明、頻度不明)

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。
- 11.1.15 神経障害

末梢性ニューロパシー(1.1%、22.4%)、ギラン・バレー症候群(頻度不明、頻度不明)等の神経障害があらわれることがある。
- 11.1.16 脳炎(0.1%、0.3%)、髄膜炎(頻度不明、頻度不明)
- 11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症(0.1%、頻度不明)、肺塞栓症(0.1%、0.3%)等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。
- 11.1.18 免疫性血小板減少症(頻度不明、頻度不明)
- ** 11.1.19 血管炎(頻度不明、頻度不明)

大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎[抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎、IgA血管炎、皮膚血管炎を含む]があらわれることがある。

注)「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用 (単独投与)				
	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症		肺炎、上気道感染、尿路感染		
血液およびリンパ系障害	貧血(18.0%)		血小板減少症	
免疫系障害				シエーグレン症候群
神経系障害		頭痛		
血管障害			高血圧	
代謝および栄養障害	食欲減退			
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、肺臓炎、咳嗽		
胃腸障害	悪心、便秘	腹痛、嘔吐、口内炎		胃炎

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
皮膚および皮下組織障害	発疹(19.0%)	そう痒症		光線角化症
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛(26.9%)		関節炎	筋力低下、リウマチ性多発筋痛
腎および尿路障害		腎炎		
眼障害				ぶどう膜炎
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(20.0%)、発熱	浮腫		
臨床検査		血中クレアチニン増加	血中甲状腺刺激ホルモン増加、トランスアミナーゼ上昇	血中甲状腺刺激ホルモン減少

注) 単独投与の副作用発現頻度は、「17. 臨床試験」の項に記載した1676試験、1624試験及び1622試験パート2コホートAの集計結果に基づき記載した。

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害	貧血(43.4%)、血小板減少症、好中球減少症			
代謝および栄養障害	食欲減退(18.8%)、高血糖(15.5%)	低アルブミン血症		
精神障害	不眠症			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	肺臓炎		
胃腸障害	悪心(25.7%)、便秘(18.5%)、嘔吐			
皮膚および皮下組織障害	発疹(19.1%)、脱毛症(34.8%)	そう痒症		
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛(29.6%)	関節炎		
腎および尿路障害		腎炎		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(22.9%)			
臨床検査	体重減少	血中クレアチニン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中甲状腺刺激ホルモン増加		

注) 併用投与の副作用発現頻度は、「17. 臨床試験」の項に記載した1622試験パート2コホートC及び16113試験パート2の集計結果に基づき記載した。

14. 適用上の注意
- 14.1 薬剤調製前の注意
- 14.1.1 バイアルは振盪しないこと。

14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄すること。
- 14.2 薬剤調製時の注意
- 14.2.1 必要量7mL(350mg)をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～20mg/mLとする。

14.2.2 点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく攪拌しないこと。

14.2.3 希釈液は凍結させないこと。

14.2.4 本剤は保存料を含まない。希釈液は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で8時間以内又は2～8℃で24時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.2.5 他剤との混注はしないこと。
- 14.3 薬剤投与時の注意
- 14.3.1 本剤の投与にあたっては0.2～5μmのインラインフィルターを使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意
- 15.1 臨床使用に基づく情報
- 15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。
20. 取扱い上の注意
- 20.1 凍結を避けること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。
21. 承認条件
- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
22. 包装
- 1バイアル(7mL)

- 「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂には十分ご留意ください。
- その他詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

**2026年7月改訂(第11版)
*2026年2月改訂(第10版)

製造販売元

リジェネロン・ジャパン株式会社
〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】

リジェネロン・ジャパン株式会社 メディカルインフォメーション
〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号
フリーダイヤル 0120-123-887 受付時間 9:00-17:00(土日祝日・弊社休業日を除く)

専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることによりPMDA
ホームページに掲載された電子化された添付文書、
電子化された本資料をご覧ください。



電子化された添付文書を閲覧する

➡専用アプリ「添文ナビ」を利用する

\ STEP /
1

専用アプリを
ダウンロードする



専用アプリ「添文ナビ」

ダウンロードはこちらから



\ STEP /
2

GS1バーコードを
読み取る



外箱のGS1バーコードは
このような形状です



\ STEP /
3

閲覧したい情報を
選ぶ



製造販売元

リジェネロン・ジャパン株式会社

〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

【文献請求先及び問い合わせ先】

リジェネロン・ジャパン株式会社 メディカルインフォメーション

〒105-5518 東京都港区虎ノ門二丁目6番1号

フリーダイヤル 0120-123-887 受付時間 9:00-17:00(土日祝日・弊社休業日を除く)