リブタヨ点滴静注 350mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

サノフィ株式会社

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 7

目　　次

セミプリマブ（遺伝子組換え） **1**

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 **1**

目　　次 **2**

図　目　次 **3**

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 **4**

2　　開発の経緯 **4**

2.1　　製剤開発の経緯 4

2.2　　非臨床開発の経緯 4

2.3　　臨床開発の経緯 4

2.4　　申請効能以外の開発状況 5

図　目　次

図 1　セミプリマブ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図 6

1　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

セミプリマブ（遺伝子組換え）（開発コード：REGN2810）（以下、セミプリマブ）は、薬理学的には免疫調節モノクローナル抗体に属し、Regeneron 社によって開発された。セミプリマブは、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あり、PD-1 とプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド 2（PD-L2）との相互作用を阻害することにより、PD-1 を介した免疫反応（抗腫瘍免疫反応を含む）の抑制を無効化する。世界的に、一次治療後の再発性又は転移性子宮頸癌患者は疾患による負担が非常に大きく、これらの患者に対して承認された免疫療法がないことから、極めてアンメットニーズが高い集団と考えられる。したがって、セミプリマブを化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発性又は転移性の子宮頸癌患者に対する治療に使用することを目的とし本申請を行うこととなった。

なお、再発性又は転移性子宮頸癌の治療を目的としたセミプリマブの臨床開発プログラムでは、医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）からの助言を取り入れた。本邦においては、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#P4481）にて提案した臨床データパッケージ（案）をもって、子宮頸癌に係る本剤単独投与の承認申請を行える可能性があると確認している。

2　開発の経緯

セミプリマブに係る開発の経緯図を図 1 に示す。

2.1　製剤開発の経緯

製造工程の開発の経緯を Module 2.3 [S.2.6 項]に、製剤開発の経緯を Module 2.3[P.2 項]に示す。

2.2　非臨床開発の経緯

Module 2.4 [1.3 項]に示す。

2.3　臨床開発の経緯

本申請で用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言を起源とする倫理原則に則り、また、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン及び適用される規制要件に準拠して実施された。臨床開発プログラム及び治験デザインに関しては、日本、米国及び欧州の規制当局と協議した。

セミプリマブは、現在複数の試験で評価されている。今回の申請には、再発性又は転移性子宮頸癌を対象としたピボタル試験である R2810-ONC-1676 試験及び考となる試験が含まれている。日本の臨床開発プログラムは、以下のとおり進められた。

- 国内第 1 相試験である R2810-ONC-1622 試験は、日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象とし、セミプリマブの安全性、忍容性、抗腫瘍活性及び薬物動態（PK）を評価するために 2017 年 6 月に開始された。治験開始後まもなく、海外（米国及び欧州を含む）で皮膚有棘細胞癌（CSCC）患者の治療薬としてセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与が承認された。したがって、セミプリマブの First-in-Human（FIH）試験である海外第 1 相試験（R2810-ONC-1423 試験）では大多数の被験者がセミプリマブ 1 mg/kg 又は 3 mg/kg（2 週ごとに 1 回［Q2W］又は 3 週ごとに 1 回［Q3W］）の投与を受けたが、1622 試験の Part 1 では、セミプリマブを 250 mg 又は 350 mg Q3W で静脈内投与する 2 つの用量コホートを設定し、日本人被験者におけるセミプリマブの安全性、忍容性、抗腫瘍活性及び PK を評価した。

- 1622 試験の Part 1 の安全性及び忍容性の結果に基づき、セミプリマブは、日本人でも海外と同じ用法・用量（350 mg Q3W の静脈内投与）で投与できると判断された。

- 1622 試験の Part 1 の結果及び PMDA からの助言に基づき、1676 試験への日本人患者の組入れを開始した。

- 1676 試験では、日本人患者におけるセミプリマブの有効性及び安全性が確認された。

本申請は、これらの臨床試験の結果に基づいて行うものである。

2.4 申請効能以外の開発状況

セミプリマブ（350 mg Q3W、30 分かけた静脈内投与）は、転移性 CSCC 患者又は根治手術若しくは放射線療法の対象とならない局所進行性 CSCC 患者の治療薬として、米国では 2018 年 9 月 28 日に、欧州連合では 2019 年 6 月 28 日に承認されており、その他にも世界の複数の国で承認されている。米国では、「cemiplimab-rwlc」という接尾語を付けた名称で承認されている。また、セミプリマブは、ヘッジホッグ伝達経路阻害剤による治療後の局所進行性及び転移性基底細胞癌（BCC）の治療や、PD-L1 高発現（Tumor Proportion Score 50%以上）の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の一次治療として、複数の国で承認されている。一方、日本では、セミプリマブはいずれの適応症についても承認されていない。

図 1　セミプリマブ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
セミプリマブ（遺伝子組換え） - 子宮頸癌



：国内試験

：外国試験

数字は開始及び終了月を示す。

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 2

1　外国での承認(許可)及び使用状況

セミプリマブ（350 mg Q3W、30 分かけた静脈内投与）は、転移性 CSCC 患者又は根治手術若しくは放射線療法の対象とならない局所進行性 CSCC 患者の治療薬として、米国では 2018 年 9 月 28 日に、欧州連合では 2019 年 6 月 28 日に承認されており、その他にも世界の複数の国で承認されている。米国では、「cemiplimab-rwlc」という接尾語を付けた名称で承認されている。また、セミプリマブは、ヘッジホッグ伝達経路阻害療法による治療後の局所進行性及び転移性 BCC の治療や、PD-L1 高発現（Tumor Proportion Score［TPS］50%以上）の局所進行性又は転移性 NSCLC の一次治療として、複数の国で承認されている。一方、日本では、セミプリマブはいずれの適応症についても承認されていない。

子宮頸癌の効能については、スイス、ブラジル、カナダ、オーストラリアは Project Orbis の参加国として 2021 年 8 月に承認申請し、ブラジル、カナダ、オーストラリアでは優先審査中である。欧州は 2021 年 11 月に承認申請中である。2022 年 2 月現在、いずれの規制当局からも製造販売承認は取得していない。米国では、2021 年 7 月に承認申請し優先審査中であったが、2022 年 1 月をもって自主的に取り下げを行った。

本剤の企業中核データシートを以下に添付する。

REGENERON

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

TRADENAME: LIBTAYO

CEMIPLIMAB

Version [redacted]

Confidential

*2~43頁は非公開のため削除した

Approval Date: [redacted]
Replaces Document Approved On: [redacted]

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

1.7 同種同効品一覧

＊最新の添付文書を参照すること

Total number of pages: 3

1.7 同種同効品一覧
セミプリマブ（遺伝子組換え） - 子宮頸癌

販売名	[リブタヨ点滴静注 350mg]	[キイトルーダ点滴静注 100mg]	[アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL]	[タキソール注射液 30mg タキソール注射液 100mg]
一般名	セミプリマブ（遺伝子組換え）	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	パクリタキセル
会社名	サノフィ株式会社	MSD 株式会社	中外製薬株式会社	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

1.7 同種同効品一覧
セミプリマブ（遺伝子組換え） - 子宮頸癌

販売名	[リブタヨ点滴静注 350mg]	[キイトルーダ点滴静注 100mg]	[アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL]	[タキソール注射液 30mg タキソール注射液 100mg]
効能又は効果	がん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の子宮頸癌	○悪性黒色腫 ○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 ○がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）注） ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 注）条件付き早期承認対象	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○手術不能又は再発乳癌 ○悪性神経膠腫 ○卵巣癌 ○進行又は再発の子宮頸癌 ○切除不能な肝細胞癌	卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫，進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍，卵巣腫瘍，性腺外腫瘍）
添付文書改訂日	—	2021 年 12 月	2020 年 9 月	2021 年 7 月

添付文書（案）
2022 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

＊最新の添付文書を参照すること

承認番号	XXXXXXXXXX
販売開始	20XX 年 XX 月

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36 箇月
生物由来製品、劇薬

―抗悪性腫瘍剤―
ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体
セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

リブタヨ®点滴静注 350mg
Libtayo® I.V. Infusion

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

販売名	リブタヨ®点滴静注 350mg
有効成分（1 バイアル中）	セミプリマブ（遺伝子組換え）350mg/7mL 注 1)
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 1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	リブタヨ®点滴静注 350mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約 1.2（生理食塩液対比）
性状	無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液。半透明～白色の微粒子を認めることがある。

4. 効能又は効果
がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

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

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度注)	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	・AST 又は ALT が基準値上限の 3～5 倍まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 甲状腺炎	Grade 3 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
副腎機能不全	Grade 2 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
下垂体炎	Grade 2 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
1 型糖尿病	Grade 3 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
皮膚障害	・1 週間以上続く Grade 2 の場合 ・Grade 3 の場合 ・Stevens-Johnson 症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）が疑われる場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade 4 の場合 ・SJS 又は TEN が確認された場合	本剤を中止する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5～3 倍まで増	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。

	加した場合	
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を 50% 減速する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]

8.4 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.3-11.1.5 参照]

8.5 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.6 参照]

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7 参照]

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.8 参照]

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。[11.1.9 参照]

8.9 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.10 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されている。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（1.7%）

[1.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

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

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.0%）、甲状腺機能亢進症（3.0%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.4 下垂体機能障害

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

11.1.5 副腎機能障害

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

11.1.6 1 型糖尿病

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

11.1.7 腎障害

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

11.1.8 筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）

[8.7 参照]

11.1.9 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8 参照]

11.1.10 心筋炎（頻度不明）、心膜炎（0.7%）

[8.9 参照]

11.1.11 Infusion reaction（6.7%）
Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
11.1.12 大腸炎（1.0%）、重度の下痢（0.3%）
持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
11.1.13 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）
11.1.14 類天疱瘡（頻度不明）
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。
11.1.15 神経障害
末梢性ニューロパチー（0.7%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。
11.1.16 脳炎（頻度不明）、髄膜炎（頻度不明）
11.1.17 静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症（頻度不明）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製前の注意
14.1.1 バイアルは振盪しないこと。
14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄すること。
14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 必要量 7mL（350mg）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～20mg/mL とする。
14.2.2 点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく撹拌しないこと。
14.2.3 希釈液は凍結させないこと。
14.2.4 本剤は保存料を含まない。希釈液は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で 8 時間以内又は 2～8℃で 24 時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。
14.2.5 他剤との混注はしないこと。
14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤の投与にあたっては 0.2～5μm のインラインフィルターを使用すること。
14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
日本人の進行固形癌患者に、本剤 350mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

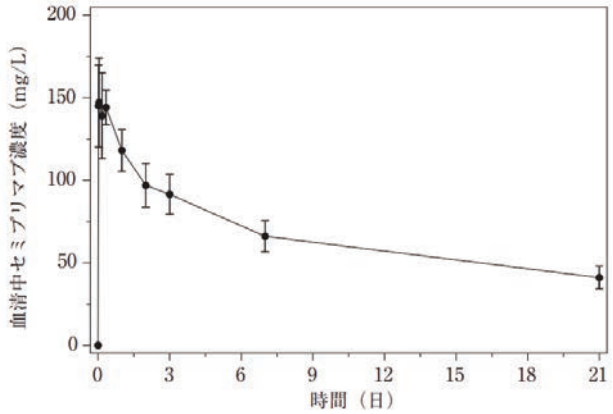


図 1 : 350mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後の血清中濃度推移（7 例、平均値±標準偏差）

表 1 : 350mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ

例数	C_{trough} (mg/L)	例数	C_{max} (mg/L)	例数	AUC_{3w} (mg・day/L)
6	41.0±6.91	7	157±21.9	6	1345±99.7

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与
化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者 295 例（日本人患者 28 例を含む）に、本剤 350mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの血清中濃度は下表のとおりであった（1 サイクル : 6 週間）[2)]。

表 2 : 350mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの血清中濃度

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

平均値±標準偏差

17 .臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676 試験）

化学療法歴[注1)]のある進行又は再発の子宮頸癌患者[注2)] 608 例（日本人患者 56 例を含む）を対象に、本剤 350mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法[注3)]（ペメトレキセドナトリウム水和物、ノギテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩）と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。主要評価項目である全生存期間（OS）は、化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した。本剤が投与された 300 例（日本人 29 例を含む）中、170 例（56.7 %）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労 32 例（10.7%）、悪心 28 例（9.3%）、無力症、貧血及び食欲減退各 22 例（7.3%）、下痢 20 例（6.7%）、甲状腺機能低下症 18 例（6.0%）、嘔吐及び関節痛各 17 例（5.7%）、そう痒症及び発疹各 15 例（5.0%）であった[3)]。

注1） ベバシズマブ（遺伝子組換え）による治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れられた。

注2） 扁平上皮癌及び腺癌（腺扁平上皮癌を含む）患者が組み入れられた。

注3） ペメトレキセドナトリウム水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩は、本邦において子宮頸癌の効能・効果では承認されていない。

表 3：有効性成績（R2810-ONC-1676 試験）

	本剤群 （304 例）	化学療法群 （304 例）
全生存期間[注1)]		
イベント数（%）	184（60.5）	211（69.4）
中央値［月］ （95%信頼区間）	12.0（10.3, 13.5）	8.5（7.5, 9.6）
ハザード比[注2)] （95%信頼区間）	0.685（0.560, 0.838）	
p 値[注3)]	0.00011	

注 1）中間解析時のデータ：2021 年 1 月 4 日

注 2）層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較

注 3）層別ログランク検定

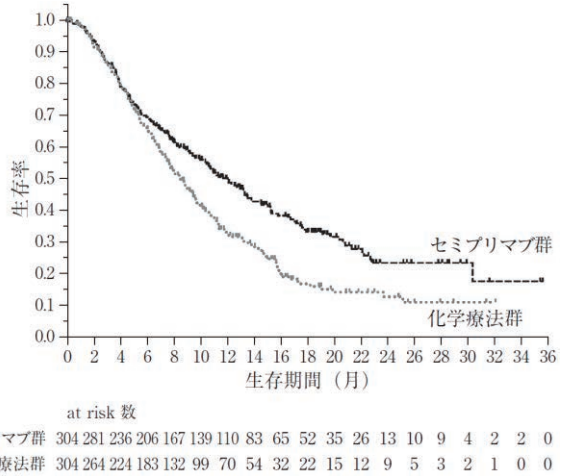


図 2：OS の Kaplan-Meier 曲線（R2810-ONC-1676 試験）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セミプリマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[4)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

分 子 量：約 147,000

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

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。

22. 包装

1 バイアル（7mL）

23. 主要文献

1) 社内資料：国内第 I 相試験（R2810-ONC-1622: CTD2.7.2.2, CTD5.3.5.2-2）

2) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676: M2.7.2.2）

3) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676: M2.7.4 – 2.1.3.1, M2.7.3 – 2.1.2.1）

4) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（CTD2.6.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社 コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号
電話：フリーダイヤル 0120-109-905
FAX：03-6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

がん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の子宮頸癌

[設定根拠]

セミプリマブ（遺伝子組換え）の効能・効果（案）は、主に日本を含む国際共同第 3 相試験である R2810-ONC-1676 試験（以下、1676 試験）の成績に基づき設定した。

1676 試験は、プラチナ製剤を用いた化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた子宮頸癌患者を対象とした初めてのランダム化比較試験である。全体集団の結果から、再発性又は転移性子宮頸癌患者に二次治療又は二次治療以降の治療としてセミプリマブを投与された被験者群では、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び客観的奏効率（ORR）が比較対照群である治験担当医師が選択した（IC）化学療法を受けた被験者と比較して有意に改善し、臨床的に極めて意味のある結果が示された。

- 全体集団の OS：セミプリマブ群の OS は IC 化学療法群と比較して有意に延長した（HR：0.685［95%信頼区間（CI）：0.560～0.838］、片側 p = 0.00011）。OS の推定中央値は、セミプリマブ群で 12.0 か月、IC 化学療法群で 8.5 か月であった。
- 全体集団の PFS：セミプリマブ群の PFS は IC 化学療法群と比較して有意に延長した（HR：0.745［95% CI：0.625～0.890］、片側 p = 0.00048）。PFS の推定中央値は、セミプリマブ群で 2.8 か月、IC 化学療法群で 2.9 か月であった。両群の PFS の K-M 曲線は中央値に達した後に分離しており、これが本試験で観察された全体的な PFS のベネフィットをもたらしていた。
- 全体集団の ORR：セミプリマブ群の ORR は IC 化学療法群と比較して有意に高く（片側 p = 0.00004）、それぞれ 16.4%及び 6.3%であった。

全体集団の部分集団解析では、フォレストプロットにより全ての部分集団で一貫した治療効果が示され、OS 中央値は IC 化学療法群に比べてセミプリマブ群でより延長し、全体集団での有効性の結果を裏付けた。具体的には、フォレストプロットにおいて、再発性又は転移性子宮頸癌に対する過去の全身療法のライン数（1 又は 2 以上）、ベバシズマブの投与歴の有無、並びに IC 化学療法の 4 種類の選択肢のいずれにおいても、セミプリマブ群に好ましい結果が示された。これらの結果は、化学療法に対するセミプリマブの有効性が、臨床的な部分集団の間で一貫していることを裏付けた。

セミプリマブの有効性のベネフィットは扁平上皮癌（SCC）及び腺癌／腺扁平上皮癌（AC）の両組織型で一貫していた。SCC 患者では、OS、PFS 及び ORR について、セミプリマブは IC 化学療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。

- SCC 患者における OS：セミプリマブ群の OS は IC 化学療法群と比較して有意に延長した（HR：0.727［95% CI：0.579～0.914］、片側 p = 0.00306）。OS の推定中央値は、セミプリマブ群で 11.1 か月、IC 化学療法群で 8.8 か月であった。
- SCC 患者における PFS：セミプリマブ群の PFS は IC 化学療法群と比較して有意に延長した（HR：0.705［95% CI：0.578～0.861］、片側 p = 0.00026）。PFS の推定中央値は、セミプリマブ群で 2.8 か月、IC 化学療法群で 2.9 か月であった。
- SCC 患者における ORR：セミプリマブ群の ORR（17.6%）は、IC 化学療法群（6.7%）と比較して有意に高かった（片側 p = 0.00014）。
- AC 患者における有効性仮説は正式には検定しなかったが、セミプリマブは AC 患者でも OS、PFS 及び ORR について臨床的に意味のある改善をもたらす傾向であった。
- AC 患者における OS：OS の推定中央値は、セミプリマブ群では 13.3 か月、IC 化学療法群で 7.0 か月であった（HR：0.556［95% CI：0.363～0.853］）。
- AC 患者における PFS：PFS の推定中央値は、セミプリマブ群で 2.7 か月、IC 化学療法群で 2.8 か月であった。
- AC 患者における ORR：ORR は、セミプリマブ群で 12.3%、IC 化学療法群で 4.5%であった。
- 患者報告による Global Health Status（GHS）／生活の質（QoL）及び身体機能の結果も、化学療法に対するセミプリマブの臨床的有用性を裏付けるものであった。質問票の入力完了率は両治療群ともに高く、非盲検試験による潜在的なバイアスの影響は小さいと考えられる。また、事前に規定した解析及び補足的解析データ全体から、患者報告アウトカム（PRO）において化学療法に対するセミプリマブのベネフィットが一貫して示された。
- SCC 患者の全サイクルを通じての GHS/QoL 及び身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均において、セミプリマブ群は IC 化学療法群に対して統計学的に有意な差を示した（GHS/QoL：差 = 8.49、p = 0.00025、身体機能：差 = 8.35、p = 0.00008）。
- 同様に、全体集団の全サイクルを通じての GHS/QoL 及び身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均でも、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間に差が認められた（GHS/QoL：差 = 7.81、名目上の p = 0.0004、身体機能：差 = 8.26、名目上の p = 0.00003）。
- GHS/QoL スコアのベースラインから Cycle 2 までの早期のベネフィットについては、SCC 患者及び全体集団において、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間に統計学的に有意な差はなかったが（SCC 患者：差 = 4.14、名目上の p = 0.03113、全体集団：差 = 3.25、名目上の p =

0.04632）、身体機能スコアのベースラインから Cycle 2 までの変化量の調整平均については、SCC 患者及び全体集団で IC 化学療法群に対するセミプリマブの早期のベネフィットが示された（SCC 患者：差 = 4.09、名目上の p = 0.01201、全体集団：差 = 4.16、名目上の p = 0.00406）。

- これらの解析結果は、パターン混合モデル、レスポンダー解析、明確な悪化までの時間、及び他の機能尺度・症状尺度の解析結果によって裏付けられており、PRO についてもセミプリマブは IC 化学療法に比べて優れたベネフィットを有することが示された。

探索的な解析では、治療前の腫瘍の免疫組織化学染色法（IHC）による PD-L1 発現レベル（総数［TC］スコア）が 1%以上の被験者及び 1%未満の被験者のいずれにおいても、全体集団（組織型：SCC＋AC）でセミプリマブの有効性が認められた。PD-L1 陰性の被験者でも、セミプリマブ群の OS は IC 化学療法群より数値的に大きく、明らかに劣ることはなかった。

- PD-L1 発現レベルが 1%以上：OS 中央値は、セミプリマブ群で 13.9 か月（95% CI：9.6 か月～NE）、IC 化学療法群で 9.3 か月（95% CI：7.0～11.4）であった。
- PD-L1 発現レベルが 1%未満：OS 中央値は、セミプリマブ群で 7.7 か月（95% CI：4.3～12.3 か月）、IC 化学療法群で 6.7 か月（95% CI：3.9～9.5 か月）であった。
- PD-L1 発現レベルが 1%以上及び 1%未満の被験者の両方で客観的奏効が認められた（セミプリマブ群の ORR はそれぞれ 18.3%［15/82 名］及び 11.4%［5/44 名］）。
- 本試験では、現在利用可能な治療法である実薬対照群（プラセボではない）に対するセミプリマブの OS のベネフィットが、PD-L1 発現状況にかかわらず示された。本試験では PD-L1 発現レベルが 1%未満の被験者においてもセミプリマブ投与時の OS が IC 化学療法より劣らなかった。これは、本試験が OS を評価した実薬対照試験であることを踏まえると、臨床的に意味のある結果であった。さらに、この集団で客観的奏効が報告されたことから、セミプリマブ単剤療法の臨床的活性の更なるエビデンスが示された。

結論として、再発性又は転移性子宮頸癌において、組織型や PD-L1 発現状況にかかわらず、免疫チェックポイント阻害剤が患者の OS を延長することが 1676 試験で初めて示された。また、本試験は、再発性又は転移性子宮頸癌に対する一次治療後の全身療法で OS のベネフィットを示した最初の試験でもあった。OS のベネフィットは、全体集団（組織型：SCC＋AC）でも各組織型集団でも認められた。副次評価項目に関しては、セミプリマブの方が化学療法に比べて PFS 及び ORR をより改善した。EORTC QLQ-C30 の評価では、ベースライン後の各来院での患者報告による GHS/QoL 及び身体機能において、セミプリマブを投与された被験者ではおおむねベースラインを維持又はベースラインから改善したが、化学療法を受けた被験者ではおおむね低下した。GHS/QoL 及び身体機能スコアの変化量の差はセミプリマブに有利であり、特に身体機能では Cycle 2 のような早期から潜在的な差

が認められた。セミプリマブの有効性の程度は PD-L1 発現レベルに関連すると考えられたが、ベースラインの PD-L1 発現状況に関係なく、セミプリマブによる臨床的有用性が観察された。1676 試験では、二次治療以降の全身療法を必要とする組織型が SCC 又は AC の子宮頸癌患者に対する、セミプリマブの臨床的に意味のある持続的な有効性のベネフィットが示された。

1676 試験に組み入れられた日本人患者について

1676 試験の日本の被験者は、全体集団と比較して観察期間の中央値が僅かに短かった（それぞれ 13.60 か月［範囲：6.0～25.3 か月］及び 18.18 か月［範囲：6.0～38.2 か月］）。それを踏まえても 1676 試験では、全体集団と同様に、日本の被験者においても IC 化学療法に対するセミプリマブの有効性のベネフィットが認められた。

- 日本の被験者では、主要評価項目である OS において IC 化学療法に対するセミプリマブのベネフィットが示され、HR は 0.855（95% CI：0.434～1.684）であった。OS 中央値はセミプリマブ群が 8.4 か月（95% CI：7.0 か月～NE）、IC 化学療法群が 9.4 か月（95% CI：5.4 か月～14.9）であった。OS の（HR における）良好な結果は、データカットオフ日時点で治験治療を継続していた被験者の割合がセミプリマブ群で高かったこと（セミプリマブ群：6 名［20.7%］、IC 化学療法群：2 名［7.4%］）、及びセミプリマブ群で打切りが多かったこと（セミプリマブ群：12 名［41.4%］、IC 化学療法群：10 名［37.0%］）によって裏付けられた。
- 副次的有効性評価項目は、日本の被験者における化学療法に対するセミプリマブの臨床的有用性のエビデンスを裏付ける結果を示した。
- PFS：日本の被験者において、PFS の IC 化学療法群に対するセミプリマブ群の HR は 0.896（95% CI：0.498～1.612）であった。PFS 中央値は、セミプリマブ群で 4.0 か月（95% CI：1.4～8.2 か月）、IC 化学療法群で 3.7 か月（95% CI：1.8～4.2 か月）であった。
- ORR：日本の被験者において、ORR（治験責任医師による評価）は、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群より 2 倍以上高かった（それぞれ 17.2%［95% CI：5.8%～35.8%］及び 7.4%［95% CI：0.9%～24.3%］）。オッズ比は 2.471（95% CI：0.436～13.990）であった。免疫療法による効果は臨床的に意味のある期間持続することが知られているが、日本の被験者における ORR の結果は、細胞傷害性化学療法に対するセミプリマブの明らかな有効性を裏付けるものであった。

日本の被験者における IC 化学療法に対するセミプリマブの奏効率、PFS、生存期間などの有効性のベネフィットは、全体集団にみられたベネフィットと傾向的に一致していた。

また、安全性についても、セミプリマブは IC 化学療法と比較して良好な安全性プロファイルを示した。

以上より、がん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の様々な背景を持つ子宮頸癌患者に対しセミプリマブを点滴静注することにより有効性が期待できると判断し、かつ安全性も良好であったことから本剤の申請効能・効果（案）を「がん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の子宮頸癌」と設定した。申請後の審査の過程における議論の結果、効能・効果を「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」に変更した。

6　「用法及び用量」（案）

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。

[設定根拠]

本剤の用法及び用量（案）は、First-in-Human の R2810-ONC-1423 試験（以下、1423 試験）の予備的な有効性データ、進行性皮膚有棘細胞癌（CSCC）の治療における有効性データ（R2810-ONC-1540 試験）、及びセミプリマブの臨床開発プログラム全体（1622 試験を除く）に参加した 1,116 名の被験者を統合した安全性データによって裏付けられている。

セミプリマブ 350 mg を 3 週ごとに 1 回（Q3W）で静脈内投与する用法・用量は、薬物動態（PK）モデルに基づいてセミプリマブの曝露量が 1423 試験で推奨用量と判断された 3 mg/kg Q2W の静脈内投与と同程度になる用量として、まず CSCC 患者で選択され、その後のセミプリマブの臨床開発プログラム全体で用いられた。同様に、ピボタル試験である 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における 350 mg Q3W の用法・用量も、1423 試験で 3 mg/kg 2 週ごとに 1 回（Q2W）の静脈内投与を受けた子宮頸癌患者における予備的な有効性（奏効率 10%）と、1423 試験の全コホートで蓄積された安全性データに基づいて設定された。また、日本人については、日本からの 1676 試験の参加に先立ち、日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象とした 1622 試験の用量漸増パート（Part 1）での結果に基づき、350 mg Q3W の静脈内投与の忍容性及び PK が検討された。この用量の忍容性は良好で、用量制限毒性（事前に規定した血液学的及び非血液学的毒性）は認められず、また、セミプリマブの PK プロファイルは明らかになっている。これらの追加情報については、Module 2.7.2 [1.8 項]に示した。

抗 PD-1 抗体薬は、活性化された T 細胞に作用し、必ずしもがん細胞への直接的な結合を伴わないことから、進行性 CSCC 患者で得られた抗 PD-1 抗体薬の用法・用量での安全性及び有効性のデータを、NSCLC、基底細胞癌（BCC）及び再発性又は転移性子宮頸癌などの異なるがん種に外挿することは妥当と考えられる。この作用機序に基づくと、抗 PD-1 抗体薬の有効性の用量－反応関係は、がん種によらず同じになると推測される。

上記の根拠に基づいて設定された 350 mg Q3W の静脈内投与を、ピボタル試験である 1676 試験を用いて、有効性、安全性を検討したところ、再発性又は転移性子宮頸癌患者において期待される有効性及び良好な安全性プロファイルが認められ、これらの結果はセミプリマブを 350 mg Q3W 静脈内投与の用法・用量の妥当性を裏付けるものであった。

以上より、セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与する用法・用量は、日本人のがん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の子宮頸癌に対して有用であり、安全性も管理可能であったことから、今回の申請における用法・用量として適切であると判断した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

7　用法及び用量に関連する使用上の注意

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

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

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

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

[設定根拠]

7.1： 申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

7.2： 本剤投与により副作用が発現した場合に推奨される対処方法について注意喚起するため、本剤の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）、及び、申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

8　重要な基本的注意

8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1 参照］

8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2 参照］

8.4 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.3-11.1.5 参照］

8.5 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.6 参照］

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.7 参照］

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.8 参照］

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.9 参照］

8.9 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.10 参照］

[設定根拠]

重要な基本的注意とし、それぞれの副作用の注意喚起と共に推奨される対処方法について CCDS、及び、申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

9　特定の背景を有する患者に関する注意

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。

[設定根拠]

9.1-3： 申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

9.4： 本剤の受胎能に対する影響は検討されておらず不明であり、CCDS の推奨事項に基づいて設定した。

9.5： 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されておらず不明であり、IgG4 モノクローナル抗体である本剤が胎盤を通過し、生殖発生毒性が認められる懸念があることから、CCDS の推奨事項に基づいて設定した。

9.6： IgG4 モノクローナル抗体である本剤が乳汁中に移行する可能性が考えられることから、CCDS の推奨事項に基づいて設定した。

9.7： 18 歳未満の患者における本剤の投与経験がないため、CCDS の推奨事項に基づいて設定した。

9.8： 申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

11　副作用

11.1　重大な副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（1.7%）

［1.2、8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

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

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.0%）、甲状腺機能亢進症（3.0%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.4 下垂体機能障害

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

11.1.5 副腎機能障害

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

11.1.6 1 型糖尿病

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

11.1.7 腎障害

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

11.1.8 筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）

［8.7 参照］

11.1.9 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。［8.8 参照］

11.1.10 心筋炎（頻度不明）、心膜炎（0.7%）

［8.9 参照］

11.1.11 Infusion reaction（6.7%）

Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.12 大腸炎（1.0%）、重度の下痢（0.3%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.13 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）

11.1.14 類天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.15 神経障害

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

11.1.16 脳炎（頻度不明）、髄膜炎（頻度不明）

11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（頻度不明）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

[設定根拠]

副作用に対する一般的な注意喚起として、申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

11.2　その他の副作用

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

[設定根拠]

本剤で特に注意を要する副作用について、申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

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

14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤の投与にあたっては 0.2～5μm のインラインフィルターを使用すること。
14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

[設定根拠]
本剤の投与時に必要な注意について CCDS、及び、申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

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。

[設定根拠]
臨床使用に基づく情報として CCDS に基づき設定した。

20　取り扱い上の注意

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。

[設定根拠]
必要な取扱い上の注意について CCDS 、及び、申請後の審査の過程における議論に基づき設定した。

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 2

1 JAN

令和 2 年 9 月 2 日付薬生薬審発 0902 第 1 号により以下のように通知された。

JAN:	(日本名)	セミプリマブ（遺伝子組換え）
	(英名)	Cemiplimab (Genetical Recombination)

2 INN

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 33 No. 1, 2019 (Recommended INN list 81) に以下の名称で掲載された。

INN: cemiplimab

薬生薬審発 0902 第１号
令 和 ２ 年 ９ 月 ２ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　30-2-B6

JAN（日本名）：シモクトコグ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Simoctocog Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTL

FVEFTDHLFN IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA

VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD

PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA

VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPGLIGCHR

KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL

MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDDL

TDSEMDVVRF DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL

APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG

PLLYGEVGDT LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD

FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSSFVNME RDLASGLIGP

LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG

VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS

VFFSGYTFKH KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR

GMTALLKVSS CDKNTGDYYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHQA

YRYRRG

L鎖

EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY

FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY

RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ

GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH

SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN

CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG

SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV

ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP

KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI

SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY

IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN

MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV

KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD

PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

H 鎖 N41，H 鎖 N239，L 鎖 N162，L 鎖 N470：糖鎖結合；

L 鎖 T5，L 鎖 T6，L 鎖 S9：糖鎖結合可能部位；

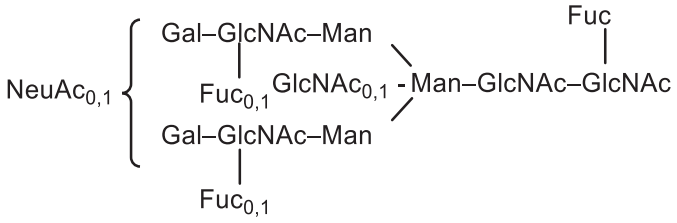
H 鎖 Y346，H 鎖 Y718，H 鎖 Y719，H 鎖 Y723，L 鎖 Y16，L 鎖 Y32：硫酸化

主な糖鎖の推定構造：

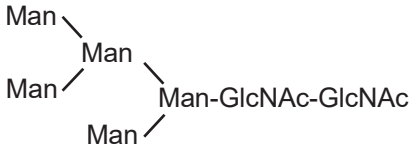
N 結合型糖鎖

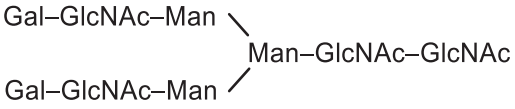
H 鎖

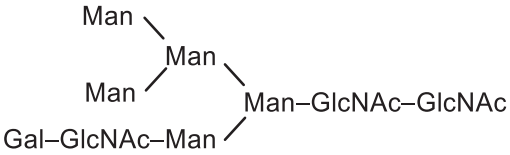
N41



N239

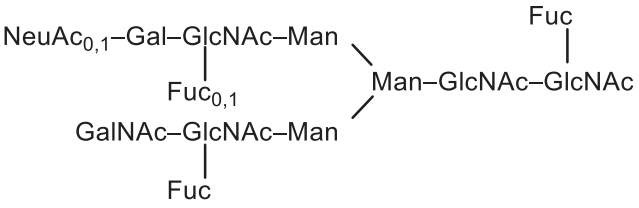


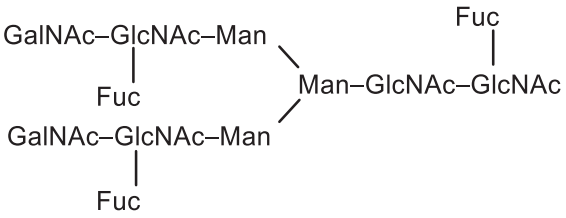




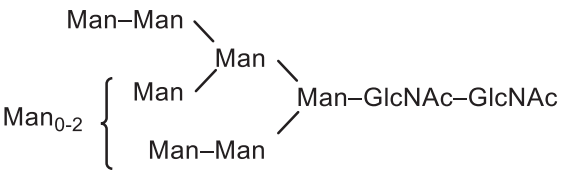
L 鎖

N162



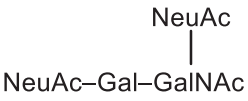


N470



O 結合型糖鎖

NeuAc–Gal–GalNAc



$C_{7459}H_{11340}N_{1992}O_{2171}S_{62}$（タンパク質部分，2 本鎖）

H 鎖　$C_{3906}H_{5940}N_{1036}O_{1145}S_{29}$

L 鎖　$C_{3553}H_{5400}N_{956}O_{1026}S_{33}$

シモクトコグ　アルファは，遺伝子組換えヒト血液凝固第 VIII 因子類縁体であり，ヒト血液凝固第 VIII 因子の 1～756 番目及び 1,649～2,332 番目のアミノ酸残基に相当する．シモクトコグ　アルファは，ヒト胎児由来腎細胞により産生される．シモクトコグ　アルファは，756 個のアミノ酸残基からなる H 鎖及び 684 個のアミノ酸残基からなる L 鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約 170,000）である．

Simoctocog Alfa is a recombinant human blood coagulation factor VIII analog corresponding to amino acid residues 1–756 and 1,649–2,332 of human blood coagulation factor VIII. Simoctocog Alfa is produced in human embryonic kidney cells. Simoctocog Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 170,000) composed of an H-chain consisting of 756 amino acid residues and an L-chain consisting of 684 amino acid residues.

登録番号　301-5-B14

JAN（日本名）：クロバリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Crovalimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SSLAWYQQKP GKAPKLLIYG
ASETESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQN TKVGSSYGNT
FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ
WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT
HQGLSSPVTK SFNRGEC
```

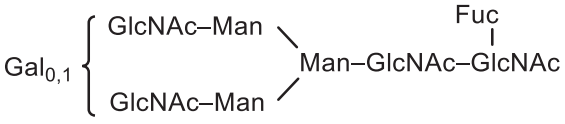
H鎖

```
QVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTVH SSYYMAWVRQ APGKGLEWVG
AIFTGSGAEY KAEWAKGRVT ISKDTSKNQV VLTMTNMDPV DTATYYCASD
AGYDYPTHAM HYWGQGTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKK VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL RRGPKVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVLHEALHA HYTRKELSLS
P
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N303：糖鎖結合

L 鎖 C217-H 鎖 C226，H 鎖 C232-H 鎖 C232，H 鎖 C235-H 鎖 C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6430}H_{9974}N_{1726}O_{2026}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2199}H_{3404}N_{588}O_{672}S_{17}$

L 鎖　$C_{1016}H_{1587}N_{275}O_{341}S_{6}$

クロバリマブは，遺伝子組換え抗ヒト補体 C5 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はウサギ抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．H 鎖の 241，242，245，333，336，337，434，440，444 及び 446 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Arg，Arg，Lys，Gly，Ser，Ser，Leu，Ala，Arg 及び Glu に置換されており，C 末端の Gly と Lys は除去されている．クロバリマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．クロバリマブは，451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Crovalimab is a recombinant anti-human complement C5 monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from rabbit antibody and other regions are derived from human IgG1. In the H-chain, the amino acid residues at positions 241, 242, 245, 333, 336, 337, 434, 440, 444 and 446 are substituted by Arg, Arg, Lys, Gly, Ser, Ser, Leu, Ala, Arg and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Crovalimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Crovalimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 217 amino acid residues each.

登録番号　301-5-B15

JAN（日本名）：オチリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Otilimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

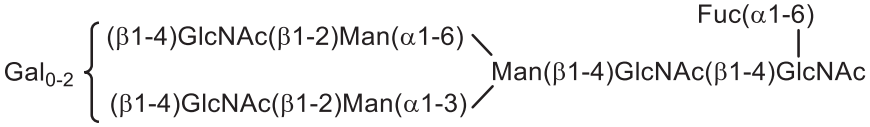
```
DIELTQPPSV SVAPGQTARI SCSGDSIGKK YAYWYQQKPG QAPVLVIYKK
RPSGIPERFS GSNSGNTATL TISGTQAEDE ADYYCSAWGD KGMVFGGGTK
LTVLGQPKAA PSVTLFPPSS EELQANKATL VCLISDFYPG AVTVAWKADS
SPVKAGVETT TPSKQSNNKY AASSYLSLTP EQWKSHRSYS CQVTHEGSTV
EKTVAPTECS
```

H鎖

```
QVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMNWVRQA PGKGLEWVSG
IENKYAGGAT YYAASVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR
GFGTDFWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC
NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング
L 鎖 C209 – H 鎖 C220，H 鎖 C226 – H 鎖 C226，H 鎖 C229 – H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6322}H_{9768}N_{1684}O_{1966}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2176}H_{3359}N_{581}O_{664}S_{16}$

L 鎖　$C_{985}H_{1529}N_{261}O_{319}S_{6}$

オチリマブは，遺伝子組換え抗ヒト顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）モノクローナル抗体で，ヒト IgG1 に由来する．オチリマブは，ヒト胚性網膜芽細胞により産生される．オチリマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 210 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 145,000）である．

Otilimab is a recombinant anti-human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) monoclonal antibody derived from human IgG1. Otilimab is produced in human embryonic retinoblast cells. Otilimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 145,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (λ-chains) consisting of 210 amino acid residues each.

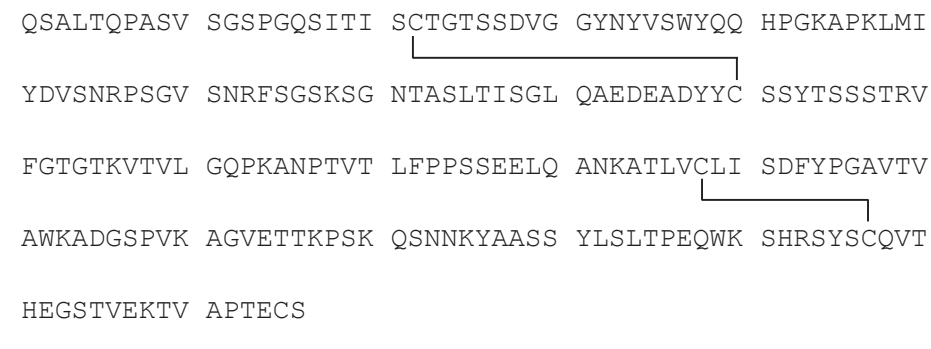
登録番号　301-6-B2

JAN（日本名）：ビントラフスプ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Bintrafusp Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

A鎖



B鎖

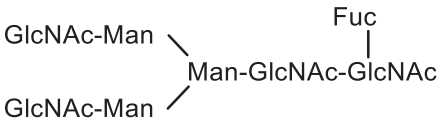


A 鎖 Q1，B 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；B 鎖 N300，B 鎖 N518，B 鎖 N542：糖鎖結合

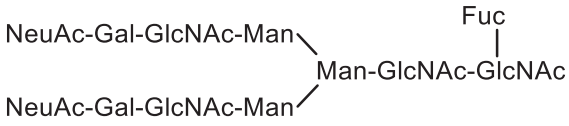
A 鎖 C215– B 鎖 C223，B 鎖 C229 – B 鎖 C229，B 鎖 C232 – B 鎖 C232：ジスルフィド結合

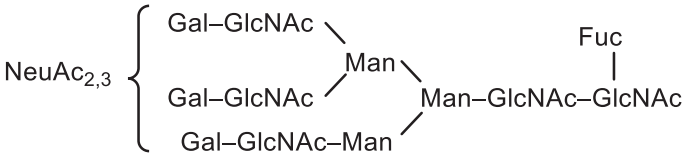
主な糖鎖の推定構造

N300

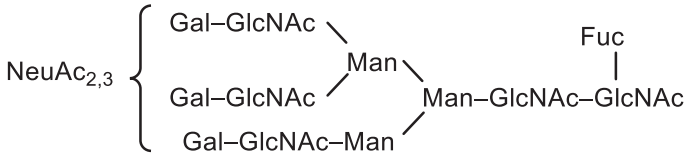


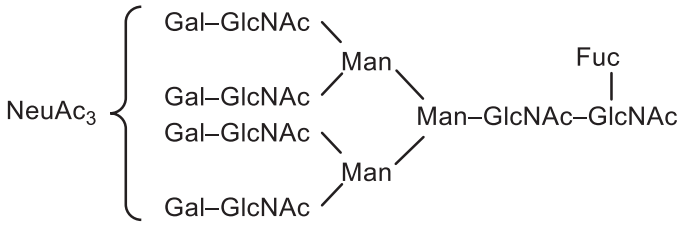
N518



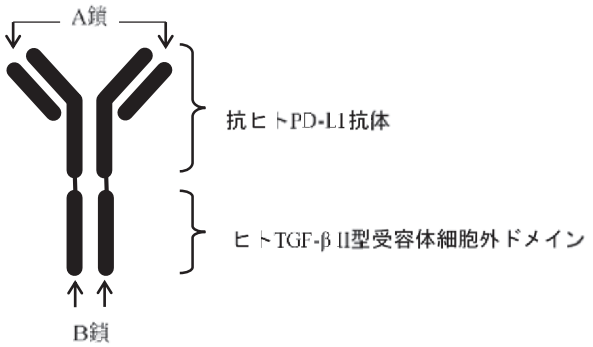


N542





模式図



$C_{7780}H_{12056}N_{2092}O_{2490}S_{78}$（タンパク質部分，4 本鎖）

A 鎖　$C_{993}H_{1543}N_{269}O_{335}S_{6}$

B 鎖　$C_{2897}H_{4489}N_{777}O_{910}S_{33}$

ビントラフスプ　アルファは，ヒト抗ヒト PD-L1 モノクローナル抗体及びヒト TGF-β II 型受容体の細胞外ドメインからなる遺伝子組換え融合糖タンパク質（分子量：約 177,000）である．ビントラフスプ　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ビントラフスプ　アルファは，216 個のアミノ酸残基からなる A 鎖 2 本及び 607 個のアミノ酸残基からなる B 鎖 2 本からなる．その A 鎖は抗ヒト PD-L1 抗体の L 鎖（λ 鎖）からなり，またその B 鎖の 1～449 番目，450～471 番目及び 472～607 番目は，それぞれ抗ヒト PD-L1 抗体の H 鎖（γ1 鎖），リンカー及びヒト TGF-β II 型受容体の細胞外ドメインからなる．

Bintrafusp Alfa is a recombinant fusion glycoprotein (molecular weight: ca. 177,000) composed of human anti-human PD-L1 monoclonal antibody and extracellular domain of the human TGF-β type II receptor. Bintrafusp Alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Bintrafusp Alfa is composed of 2 A-chains consisting of 216 amino acid residues each and 2 B-chains consisting of 607 amino acid residues each. The A-chain is the L-chain (λ-chain) of the anti-human PD-L1 antibody, and the amino acid residues at positions 1-449, 450-471, and 472-607 in the B-chains are composed of the H-chain (γ1-chain) of the anti-human PD-L1 antibody, a linker, and extracellular domain of the human TGF-β type II receptor, respectively.

登録番号　301-6-B4

JAN（日本名）：セミプリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Cemiplimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

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

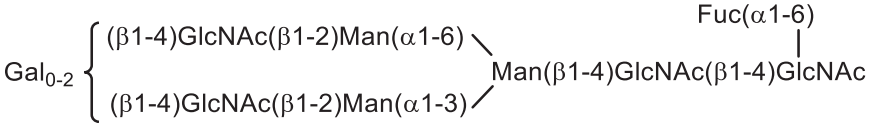
H鎖

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

H 鎖 E1: 部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N294：糖鎖結合；H 鎖 K444：部分的プロセシング

L 鎖 C214 – H 鎖 C131，H 鎖 C223 – H 鎖 C223，H 鎖 C226 – H 鎖 C226：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6392}H_{9832}N_{1692}O_{2002}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2173}H_{3341}N_{571}O_{668}S_{16}$

L 鎖　$C_{1023}H_{1579}N_{275}O_{333}S_{6}$

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

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

登録番号　301-6-B6

JAN（日本名）：ニルセビマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Nirsevimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

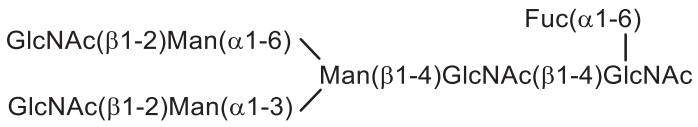
DIQMTQSPSS LSAAVGDRVT ITCQASQDIV NYLNWYQQKP GKAPKLLIYV
ASNLETGVPS RFSGSGSGTD FSLTISSLQP EDVATYYCQQ YDNLPLTFGG
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGSSVMV SCQASGGLLE DYIINWVRQA PGQGPEWMGG
IIPVLGTVHY GPKFQGRVTI TADESTDTAY MELSSLRSED TAMYYCATET
ALVVSETYLP HYFDNWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA
LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS
SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKRVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF
LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
KTTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
SLSPGK

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N306：糖鎖結合；H 鎖 K456：部分的プロセシング
L 鎖 C214 – H 鎖 C229，H 鎖 C235 – H 鎖 C235，H 鎖 C238 – H 鎖 C238：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6494}H_{10060}N_{1708}O_{2050}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2223}H_{3438}N_{582}O_{688}S_{17}$

L 鎖　$C_{1024}H_{1596}N_{272}O_{337}S_{6}$

ニルセビマブは，遺伝子組換え抗ヒト respiratory syncytial ウイルス（RSV）F タンパク質モノクローナル抗体であり，ヒト IgG1 に由来する． H 鎖の 261，263 及び 265 番目のアミノ酸残基は，それぞれ Tyr，Thr 及び Glu に置換されている．ニルセビマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ニルセビマブは，456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Nirsevimab is a recombinant anti-human respiratory syncytial virus (RSV) F protein monoclonal antibody derived from human IgG1. In the H-chain, amino acid residues at positions 261, 263 and 265 are substituted by Tyr, Thr and Glu, respectively. Nirsevimab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nirsevimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　301-6-B7

JAN（日本名）：アミバンタマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Amivantamab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

抗 EGFR-H 鎖



抗 MET-H 鎖



抗 EGFR-L 鎖

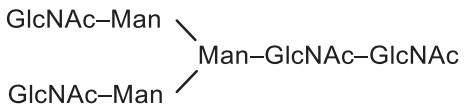
```
AIQLTQSPSS    LSASVGDRVT    ITCRASQDIS    SALVWYQQKP    GKAPKLLIYD
ASSLESGVPS    RFSGSESGTD    FTLTISSLQP    EDFATYYCQQ    FNSYPLTFGG
GTKVEIKRTV    AAPSVFIFPP    SDEQLKSGTA    SVVCLLNNFY    PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ    ESVTEQDSKD    STYSLSSTLT    LSKADYEKHK    VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN    RGEC
```

抗 MET-L 鎖

```
DIQMTQSPSS    VSASVGDRVT    ITCRASQGIS    NWLAWFQHKP    GKAPKLLIYA
ASSLLSGVPS    RFSGSGSGTD    FTLTISSLQP    EDFATYYCQQ    ANSFPITFGQ
GTRLEIKRTV    AAPSVFIFPP    SDEQLKSGTA    SVVCLLNNFY    PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ    ESVTEQDSKD    STYSLSSTLT    LSKADYEKHK    VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN    RGEC
```

抗 EGFR-H 鎖 Q1，抗 MET-H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；
抗 EGFR-H 鎖 N305，抗 MET-H 鎖 N299：糖鎖結合；
抗 EGFR-H 鎖 K455，抗 MET-H 鎖 K449：部分的プロセシング；
抗 EGFR-H 鎖 C228 – 抗 EGFR-L 鎖 C214，抗 MET-H 鎖 C222 – 抗 MET-L 鎖 C214，
抗 EGFR-H 鎖 C234 – 抗 MET-H 鎖 C228，抗 EGFR-H 鎖 C237 – 抗 MET-H 鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6472}H_{10014}N_{1730}O_{2023}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）
抗 EGFR-H 鎖　$C_{2229}H_{3450}N_{596}O_{679}S_{18}$
抗 MET-H 鎖　$C_{2195}H_{3388}N_{586}O_{678}S_{17}$
抗 EGFR-L 鎖　$C_{1024}H_{1593}N_{271}O_{337}S_{5}$
抗 MET-L 鎖　$C_{1024}H_{1591}N_{277}O_{329}S_{6}$

アミバンタマブは，ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）及びヒト肝細胞増殖因子受容体（MET）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 EGFR-H 鎖の 413 番目，及び，抗 MET-H 鎖の 411 番目のアミノ酸残基は，それぞれ Leu 及び Arg に置換されている．アミバンタマブは，フコシル化糖鎖含量の低い抗体を産生するチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．アミバンタマブは，455 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-H 鎖（γ1 鎖）1 本，449 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-H 鎖（γ1 鎖）1 本，214 個のアミノ酸残基からなる抗 EGFR-L 鎖（κ 鎖）1 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる抗 MET-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Amivantamab is a recombinant bispecific human IgG1 monoclonal antibody against human epidermal growth factor receptor (EGFR) and human hepatocyte growth factor receptor (MET) whose amino acid residues at positions 413 in the anti-EGFR-H-chain and 411 in the anti-MET-H-chain are substituted by Leu and Arg, respectively. Amivantamab is produced in Chinese hamster ovary cells that express antibody with low-fucosylated glycans. Amivantamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of an anti-EGFR-H-chain (γ1-chain) consisting of 455 amino acid residues, an anti-MET-H-chain (γ1-chain) consisting of 449 amino acid residues, an anti-EGFR-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues and an anti-MET-L-chain (κ-chain) consisting of 214 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
GKSNXSUICG"XMMRIUUXMX"UEMCUI[VHV"J[IOPYXTSC"RISINGYXIY" 72
XPV[VIGRV["CFFHMITNVH"VNFVUVUVC["OGNUUNTUGF"VCX[[EVTGI"322
GINIHIFYIS"IVVXVXUUCU"VMIRUXHRNC"RUUMUVUIIV"CCNIENXMF["372
HRGRXVXUYP"UICNVUIXJV"HRCXNSUUIN"[UNUUXXVXR"UUUNIVSV[K"422
EPXPJMRUPV"MXFMMXGRMU"EFMVJVERRE"RCRGCCIIRU"XHNHRRMRMF"472
VNOKUTVRGX"VEXXXFXUJG"FRGXMHPY[X"FIXGXJPCMV"MRTGGS[PUV"522
[TXXUXNVXN"JSFYNPIMG["MEMXUPMCNR"CRKGMVKUMC"MISRTGRSX["572
VNRRUTGGOV"MPSXUNVENX"MIH[RUFKCX"GYGUPISRGP"P[MVVRRXNF"622
UFIUHHN[UM"NVXFMUTYSS"IPXHUEUXOJ"GCNJPJ[VSM"UNUNURIM"  66:
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
FXXOVSURNU"NRXVRIGRCU"KUETUUSUKX"JUJIFV[NGY"[NSMRISURS" 72
NNK[MXUPTH"UIXRFTHUIU"IUIVFHVNMK"UTXGCGFXIX"[[EHSIUJKR"322
XVHISIVMNG"KMTVXCCRUX"HKHRRUFGSN"MUIVCUXXEN"NPPH[RTGCM"372
XSYMXFPCNS"UIPUSGUXVG"SFUMFUV[UN"UUVNVNUMCF"[GMJMX[CEG"422
XVJSINUURX"VMUHPTIGE"                                    43;
```

Post-translational modifications

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426
22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"

Intra-L (C23-C104) 23'-93' 139'-199'
23'"-93'" 139'"-199'"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-219' 221"-219'"

Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227'" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
298, 298"

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

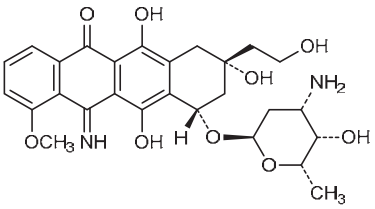
camsirubicinum

camsirubicin (8*R*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyethyl)-12-imino-1-methoxy-7,9,10,12-tetrahydrotetracen-5(8*H*)-one

camsirubicine (8*R*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(2-hydroxyéthyl)-12-imino-1-méthoxy-7,9,10,12-tétrahydrotétracén-5(8*H*)-one

camsirubicina (8*R*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-α-L-*lixo*-hexopiranosil)oxi]-6,8,11-trihidroxi-8-(2-hidroxietil)-12-imino-1-metoxi-7,9,10,12-tetrahidrotetracen-5(8*H*)-ona

$C_{27}H_{32}N_2O_9$



cemiplimabum #

cemiplimab immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma4 heavy chain (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), hinge S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ3*01 (75.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimer (223-223'':226-226'')-bisdisulfide

cémiplimab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), charnière S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ3*01 (75.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dimère (223-223'':226-226'')-bisdisulfure

cemiplimab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma4 (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (86.7%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (118-215), bisagra S10>P (225) (216-227), CH2 (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (86.3%) -IGKJ3*01 (75.0%)) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (153), V101 (191) (108'-214')]; dímero (223-223'':226-226'')-bisdisulfuro



cenupatidum

cenupatide

N^2-acetyl-L-arginyl-2-methylalanyl-L-arginyl-α-methyl-L-phenylalaninamide

cénupatide

N^2-acétyl-L-arginyl-2-méthylalanyl-L-arginyl-α-méthyl-L-phénylalaninamide

cenupatida

N^2-acetil-L-arginil-2-metilalanil-L-arginil-α-metil-L-fenilalaninamida

サノフィ株式会社

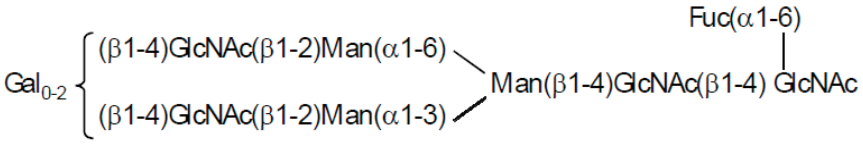
セミプリマブ（遺伝子組換え）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	セミプリマブは、遺伝子組換え抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体で、ヒト IgG4 に由来し、H 鎖の 225 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。セミプリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セミプリマブは、444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。 （別名：セミプリマブ（遺伝子組換え））
構造式	**L 鎖** DIQMTQSPSS LSASVGDSIT ITCRASLSIN TFLNWYQQKP GKAPNLLIYA ASSLHGGVPS RFSGSGSGTD FTLTIRTLQP EDFATYYCQQ SSNTPFTFGP GTVVDFRRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC **H 鎖** EVQLLESGGV LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NFGMTWVRQA PGKGLEWVSG ISGGGRDTYF ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLKGED TAVYYCVKWG NIYFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK H 鎖 E1: 部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N294：糖鎖結合；H 鎖 K444：部分的プロセシング L 鎖 C214 – H 鎖 C131、H 鎖 C223 – H 鎖 C223、H 鎖 C226 – H 鎖 C226：ジスルフィド結合

<table>
<tr><td></td><td>主な糖鎖の推定構造
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>リブタヨ点滴静注 350mg：
1 製剤（7ml）中にセミプリマブ（遺伝子組換え）を 350mg 含有する</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性（4 週間及び 26 週間反復投与試験の投与初日の成績を参考にした）：
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与経路</td><td>概略の致死量(mg/kg)</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静脈内</td><td>♂♀：＞50</td></tr>
</table>
亜急性：
<table>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量(mg/kg/週)</td><td>無毒性量(mg/kg/週)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>26 週間（週 1 回投与）</td><td>静脈内</td><td>0, 2, 10, 50</td><td>♂♀：50</td><td>セミプリマブを 50mg/kg/週までの用量でカニクイザルに静脈内投与したときの忍容性は概して良好であった。標的器官は特定されず、観察された投与反応及び途中死亡は抗セミプリマブ抗体形成に関連するものであったことから、ADA 形成非存在下での無毒性量は、最高投与量 50mg/kg/週と判断された。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>1676 試験において、化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発性又は転移性子宮頸癌患者に対して、セミプリマブは化学療法と比較して良好な安全性プロファイルを示した。1676 試験の安全性解析対象集団（SAF）には、ランダム化された全ての被験者のうち、いずれかの治験治療を少なくとも 1 回受けた被験者（合計 590 名［セミプリマブ群：300 名、IC 化学療法群：290 名］）が含まれた。1676 試験の SAF で、比較的多く認められた重症度を問わない TEAE（いずれかの治療群で 10%以上の PT）は、貧血（セミプリマブ群：25.0%、IC 化学療法</td></tr>
</table>

	群：44.5%、以下同順）、悪心（18.3%、33.4%）、疲労（16.7%、15.5%）、嘔吐（16.0%、23.4%）、便秘（15.0%、20.3%）、食欲減退（15.0%、15.9%）、発熱（11.7%、21.0%）、尿路感染（11.7%、8.6%）、無力症（11.0%、15.2%）、背部痛（11.0%、8.6%）、下痢（10.7%、13.4%）、関節痛（10.3%、2.8%）、腹痛（9.7%、11.4%）及び好中球減少症（2.0%、15.2%）であった。IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が高かった TEAE（差が 5%以上の PT）は、関節痛（10.3%、2.8%）及び甲状腺機能低下症（6.0%、0%）であった。
会社	サノフィ株式会社

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	セミプリマブ（遺伝子組換え）
販売名：	リブタヨ®点滴静注 350mg
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
用法・用量：	通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、 ☐製剤添加剤、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式２のとおり
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙２のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注1），注2）]	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、 □動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容[注3）]	宿主細胞（CHO 細胞）を用いてセミプリマブ（遺伝子組換え）産生細胞株を作製し、MCB 及び WCB を構築した。MCB に対し、in vivo 及び in vitro のウイルスアッセイ、げっ歯類、ウシ、ブタウイルス及びレトロウイルス汚染物質について試験を行い、外来性感染性物質の有無を確認した。また、マイコプラズマ、細菌及び真菌の試験が実施され、ウイルス又は微生物汚染は検出されなかった。WCB については、 in vitro のウイルスアッセイ、また、マイコプラズマ、細菌及び真菌の試験が実施され、ウイルス又は微生物汚染は検出されなかった。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注4）]	実施せず。
製造工程の概要（フローチャート）[注5），注6）] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙１のとおり

注１）　複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）　動物種、使用部位も記載する。
注３）　合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）　生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）　滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）　生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1

ウイルスクリアランス試験結果の概要

セミプリマブ（遺伝子組換え）の製造工程についてモデルウイルスによるクリアランスの評価を行った。ウイルスクリアランス試験結果の概要を下表に示す。

表 - ウイルスクリアランス試験の結果

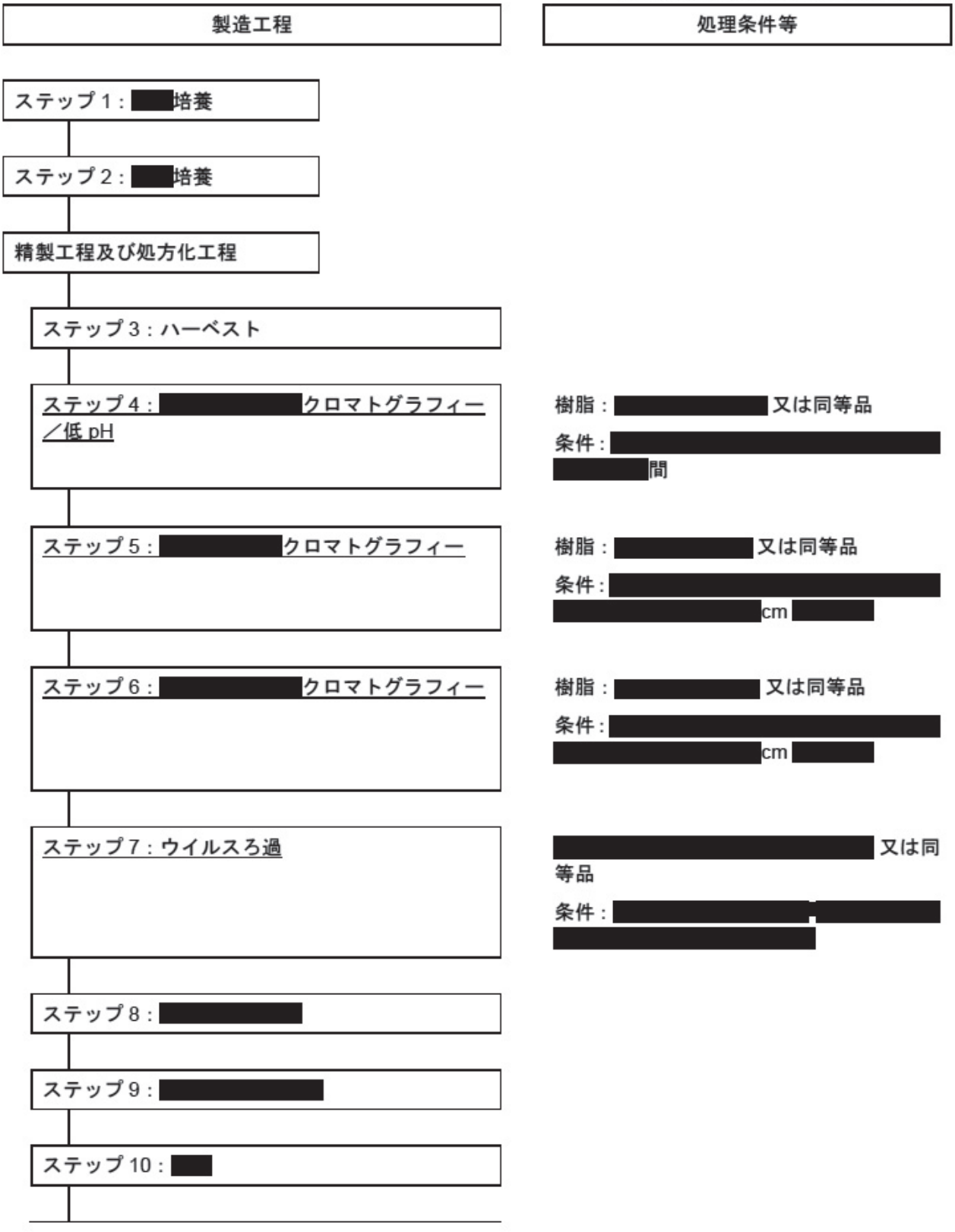
工程	ウイルスクリアランス指数（log10）			
	X-MuLV	MVM	Reo 3	PRV
[redacted]クロマトグラフィー				
未使用の樹脂	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
再利用樹脂	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
初回試行	[redacted]	[redacted]	[redacted]	>[redacted]
2 回目試行	[redacted]	[redacted]	[redacted]	>[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー				
未使用の樹脂	>[redacted]	>[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
再利用樹脂	>[redacted]	>[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー				
未使用の樹脂	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
再利用樹脂	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルスろ過				
初回試行	>[redacted]	[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
2 回目試行	>[redacted]	[redacted]	>[redacted]	>[redacted]
合計	>17.0	>13.7	>12.3	>17.1

以上の結果より、セミプリマブ（遺伝子組換え）の製造工程は十分なウイルスクリアランス能を有することが確認された。

別紙 2

セミプリマブ[redacted]製造工程のフロー図

下線部：ウイルスの不活化及び除去工程



別紙 2

製造工程	処理条件等
ステップ 11: [redacted]	
ステップ 12 : [redacted]及び試験	
ステップ 13 : [redacted]の分注、試験及び保管	

別紙 2

セミプリマブ [redacted] 製造工程のフロー図

下線部：ウイルスの不活化及び除去工程

製造工程	処理条件等
ステップ 1：[redacted]培養	
ステップ 2：[redacted]培養	
精製工程及び処方化工程	
ステップ 3：ハーベスト	
ステップ 4：[redacted]クロマトグラフィー／低 pH	樹脂：[redacted] 又は同等品 条件：[redacted]
ステップ 5：[redacted]クロマトグラフィー	樹脂：[redacted] 又は同等品 条件：[redacted] cm [redacted]
ステップ 6：[redacted]クロマトグラフィー	樹脂：[redacted] 又は同等品 条件：[redacted] cm [redacted]
ステップ 7：ウイルスろ過	[redacted] 又は同等品 条件：[redacted]
ステップ 8：[redacted]	
ステップ 9：[redacted]	
ステップ 10：[redacted] の分注、試験及び保管	

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

1.12　添付資料一覧

第3部の添付資料

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬（セミプリマブ(遺伝子組換え））
3.2.S.1 一般情報

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1.1	名称	―	―	評価資料
3.2.S.1.2	構造	―	―	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	―	―	評価資料

3.2.S.2 製造

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.2.1	製造業者	―	―	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	―	―	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	―	―	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	―	―	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	―	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Regeneron Ireland Designated Activity Company	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	―	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Regeneron Ireland Designated Activity Company	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	―	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	―	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Regeneron Ireland Designated Activity Company	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	―	―	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	―	―	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	―	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	―	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Regeneron Ireland Designated Activity Company	評価資料

3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	–	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Regeneron Ireland Designated Activity Company	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質	–	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.6	容器及び施栓系	–	–	評価資料

3.2.S.7 安定性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	–	–	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	–	–	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ	20■年■月～継続中	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Regeneron Ireland Designated Activity Company	評価資料

3.2.P 製剤（リブタヨ点滴静注350mg ）

3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1	製剤及び処方	–	–	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.2.1	製剤成分	–	–	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	–	–	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	–	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	–	–	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	–	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	–	–	評価資料

3.2.P.3 製造

1.12 添付資料一覧
セミプリマブ（遺伝子組換え）- 子宮頸癌

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	新規添加剤	—	—	評価資料

3.2.P.5 製剤の管理

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	—	—	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

1.12 添付資料一覧
セミプリマブ（遺伝子組換え）- 子宮頸癌

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	－	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	－	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	評価資料

3.2.P.8 安定性

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	－	－	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	－	－	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	20■年■月～継続中	Regeneron Pharmaceuticals Inc.	評価資料

3.2.A その他

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.A.1	製造施設及び設備	－	－	評価資料

3.2.A その他

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	－	Regeneron Pharmaceuticals Inc. / Regeneron Ireland Designated Activity Company	評価資料

3.2.A その他

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.A.3	添加剤	－	－	評価資料

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3 参考文献
該当資料なし

第4部の添付資料

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.1.1-1	REGN2810-MX-14078 - Determination of the Equilibrium Binding Constant for the Interactions of REGN2810 with PD-1 from Human and Non-Human Species	[redacted]	-20[redacted] (Report date)	[redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	REGN2810-MX-14079 - In Vitro Characterization of REGN2810	[redacted]	-20[redacted] (Report date)	[redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	REGN2810-MX-14080 - Evaluation of Fc Effector Functions of REGN2810	[redacted]	-20[redacted] (Report date)	[redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	REGN2810-MX-14082 - Evaluation of REGN2810 in Human Primary T cell Activation Bioassays	[redacted]	-20[redacted] (Report date)	[redacted]	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	REGN2810-MX-14081 - Effect of REGN2810 on MC38.Ova Mouse Colorectal Carcinoma Tumor Growth in PD-1 Humanized Mice	[redacted]	-20[redacted] (Report date)	[redacted]	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

該当資料なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

該当資料なし

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.1-1	REGN2810-AV-14064: Validation of a Bioanalytical Method for the Quantitative Measurement of REGN2810 in Monkey Serum	[redacted]	-20[redacted]	[redacted]	社内資料	評価資料

4.2.2.1-2	REGN2810-AV-14103: Validation of a Bioanalytical Method for Detection of Anti-REGN2810 Antibodies in Monkey Serum	[redacted]	-20[redacted]	[redacted]	社内資料	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	REGN2810-PK-14065: A Single Dose Intravenous Pharmacokinetic Study in Female Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	REGN2810-PK-14152: PK and Local Tolerability Following SC Administration to Female Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	社内資料	評価資料

4.2.2.3 分布
該当資料なし

4.2.2.4 代謝
該当資料なし

4.2.2.5 排泄
該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.2.2-1	REGN2810-PK-14065: A Single Dose Intravenous Pharmacokinetic Study in Female Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	REGN2810-PK-14152: PK and Local Tolerability Following SC Administration to Female Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	社内資料	評価資料

4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料

4.2.3.2-1	REGN2810-TX-14059 - REGN2810: 4-Week Intravenous Toxicology Study in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料
4.2.3.2-2	REGN2810-TX-14153 - REGN2810: A 26-Week Intravenous Toxicology Study in Cynomolgus Monkeys with a 12-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料

4.2.3.3遺伝毒性試験
4.2.3.3.1 In Vitro 試験
該当資料なし

4.2.3.3.2 In Vivo 試験
該当資料なし

4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験
該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.5.1-1	REGN2810-TX-15151 - REGN2810: A 13-Week Intravenous Toxicology Fertility Assessment Study in Sexually Mature Cynomolgus Monkeys With a 12-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted] USA	社内資料	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当資料なし

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料／参考資料
4.2.3.7.7-1	REGN2810-TX-14073 - A Tissue Cross-Reactivity Study of Biotinylated REGN2810 in Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	社内資料	評価資料

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. Nat Immunol. 2004;5:266-71.
4.3-2	Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer:current status and future directions. Cancer Immunol Immunother. 2017;66:551-64.
4.3-3	Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. Front Immunol. 2016;7:1-13.
4.3-4	Bersanelli M, Buti S. From targeting the tumor to targeting the immune system: Transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis. World J Clin Oncol. 2017;8:37-53.
4.3-5	Chamanza R, Marxfeld HA, Blanco AI, Naylor SW, Bradley AE. Incidences and range of spontaneous findings in control cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) used in toxicity studies. Toxicol Pathol. 2010;38:642-57.
4.3-6	Cheng X, Veverka V, Radhakrishnan A, Waters LC, Muskett FW, Morgan SH, et al. Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor. J Biol Chem. 2013;288:11771-85.
4.3-7	Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science. 2013;342:1432-3.
4.3-8	Freeman AN, Bridge JA, Maruthayanar P, Overgaard NH, Jung JW, Simpson F, et al. Comparative immune phenotypic analysis of cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Intraepidermal Carcinoma in immune-competent individuals: proportional representation of CD8+ T-cells but not FoxP3+ Regulatory T-cells is associated with disease stage. PloS ONE. 2014;9:e110928.

4.3-9	Gazzano-Santoro H, Ralph P, Ryskamp TC, Chen AB, Mukku VR. A non-radioactive complement-dependent cytotoxicity assay for anti-CD20 monoclonal antibody. J Immunol Meth. 1997;202:163-71.
4.3-10	Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, et al. A critical role for the programmed death-ligand 1 in fetomaternal tolerance. J Exp Med. 2005;202:231-7.
4.3-11	Habicht A, Dada S, Jurewicz M, Fife BT, Yagita H, Azuma M, et al. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. J Immunol. 2007;179:5211-9.
4.3-12	Hams E, McCarron MJ, Amu S, Yagita H, Azuma M, Chen L, Fallon PG. Blockade of B7-H1 (programmed death ligand 1) enhances humoral immunity by positively regulating the generation of T follicular helper cells. J Immunol. 2011;186:5648-55.
4.3-13	Hui E, Cheung J, Zhu J, Su X, Taylor MJ, Wallweber HA, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. Science. 2017;355:1428-33.
4.3-14	ICH S6 (R1) バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価, 2012.
4.3-15	ICH S9 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン, 2010.
4.3-16	Iwai Y, Okazaki T, Nishimura H, Kawasaki A, Yagita H, Honjo T. Microanatomical localization of PD-1 in human tonsils. Immunol Lett. 2002;83:215-20.
4.3-17	Janeway CJ, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: The immune system in health and disease. New York: Garland Science; 2001
4.3-18	Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Rs. 2007; 24:1759-71.
4.3-19	Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. Am J Gastroenterol. 2009;104:228-33.
4.3-20	Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol. 2008;26:677-704.
4.3-21	Kruger S, Legenstein ML, Rösgen V, Haas M, Modest DP, Westphalen CB, et al. Serum levels of soluble programmed death protein 1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1) in advanced pancreatic cancer. Oncoimmunol. 2017;6:e1310358.
4.3-22	Lazar-Molnar E, Yan Q, Cao E, Ramagopal U, Nathenson SG, Almo SC. Crystal structure of the complex between programmed death-1 (PD-1) and its ligand PD-L2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:10483-8.

4.3-23	Lee J, Su EW, Zhu C, Hainline S, Phuah J, Moroco JA, et al. Phosphotyrosine-dependent coupling of Tim-3 to T-cell receptor signaling pathways. Mol Cell Biol. 2011;31:3963-74.
4.3-24	Lesokhin AM, Callahan, MK, Postow MA, Wolchok JD. On being less tolerant: Enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. Sci Transl Med. 2015;7: 1-12.
4.3-25	Liu C, Jiang J, Gao L, Wang X, Hu X, Wu M, et al. Soluble PD-1 aggravates progression of collagen-induced arthritis through Th1 and Th17 pathways. Arthritis Res Ther. 2015;17:340.
4.3-26	Lohmueller J, Finn OJ. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs, and vaccines. Pharmacol Ther. 2017;178:31-47.
4.3-27	Macdonald LE, Karow M, Stevens S, Auerbach W, Poueymirou WT, Yasenchak J, et al, Precise and in situ genetic humanization of 6Mb of mouse immunoglobulin genes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111:5147-52.
4.3-28	Murphy AJ, Macdonald LE, Stevens S, Karow M, Dore AT, Pobursky K, et al. Mice with megabase humanization of their immunoglobulin genes generate antibodies as efficiently as normal mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111:5153-8.
4.3-29	Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. Nature Immunol. 2013;14:1212-8.
4.3-30	Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int Immunol. 2007;19:813-24.
4.3-31	Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: New insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res (Part B). 2009;86:328-44.
4.3-32	Petroff MG, Chen L, Phillips TA, Azzola D, Sedlmayr P, Hunt JS. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface. Biol Reprod. 2003;68:1496-504.
4.3-33	Petrovas C, Casazza JP, Brenchley JM, Price DA, Gostick E, Adams WC, et al. PD-1 is a regulator of virus-specific CD8+ T cell survival in HIV infection. J Exp Med. 2006;203:2281-92.
4.3-34	Poulet FM, Wolf JJ, Herzyk DJ, DeGeorge JJ. An Evaluation of the Impact of PD-1 Pathway Blockade on Reproductive Safety of Therapeutic PD-1 Inhibitors. Birth Defects Res (Part B). 2016;107:108-19.
4.3-35	Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015;348:124-8.
4.3-36	Rojko JL, Evans MG, Price SA, Han B, Waine G, DeWitte M, et al. Formation, clearance, deposition, pathogenicity, and identification of biopharmaceutical-related immune complexes: review and case studies. Toxicol Pathol. 2014;42:725-64.

4.3-37	Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, Higuma S, Shiozaki A, Saito S. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. Mol Hum Reprod. 2004;10:347-53.
4.3-38	Stebbings R, Findlay L, Edwards C, Eastwood D, Bird C, North D, et al. "Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics. J Immunol. 2007;179:3325-31.
4.3-39	Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeing? World J Gastroenterol. 2008;14:3085-7.
4.3-40	Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. AAPS J. 2010;12:33-43.
4.3-41	Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol. 2014;32:1020-30.
4.3-42	Tran E, Robbins PF, Rosenberg SA. Final common pathway' of human cancer immunotherapy: targeting random somatic mutations. Nature Immunol. 2017;18:255-62.
4.3-43	Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1255-8.
4.3-44	Velu V, Titanji K, Zhu B, Husain S, Pladevega A, Lai L, et al. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. Nature. 2009;458:206-10.
4.3-45	Wafula PO, Teles A, Schumacher A, Pohl K, Yagita H, Volk HD, et al. PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model. Am J Reprod Immunol. 2009;62:283-92.
4.3-46	Wang C, Hillsamer P, Kim CH. Phenotype, effector function, and tissue localization of PD-1-expressing human follicular helper T cell subsets. BMC Immunol. 2011;12:53.
4.3-47	Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med. 2013;369:122-33.
4.3-48	Yang X, Ambrogelly A. Enlarging the repertoire of therapeutic monoclonal antibodies platforms: domesticating half molecule exchange to produce stable IgG4 and IgG1 bispecific antibodies. Curr Opin Biotechnol. 2014;30:225–9.
4.3-49	Yarchoan M, Johnson III BA, Lutz ER, Laheru DA, Jaffee EM. Targeting neoantigens to augment antitumor immunity. Nat Rev Cancer. 2017;17:209-22.
4.3-50	Yervoy (Ipilimumab) FDA label 2014.

4.3-51	Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol. 2008;8:467-77.

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報
5.3.1 生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
該当資料なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	REGN2810-AV-14109-VA-01V2: Validation of a bioanalytical method for the quantitative measurement of functional REGN2810 in human serum	-20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-2	REGN2810-AV-17008-VA-01V2: Validation of a bioanalytical method for detection of anti-REGN2810 antibodies in human serum	-20[redacted]	無	参考資料
5.3.1.4-3	R2810-AV-17131-VA-01V1: Validation of a bioanalytical method for detection of anti-REGN2810 neutralizing antibodies in human serum	-20[redacted]	無	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.3.5-1	R2810-MX-18022-SR-01V1: Population Pharmacokinetics Analysis of Cemiplimab (PD-1) in Patients with Advanced Malignancies	-20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-2	R2810-MX-18022-SR-01V2: Supplemental Population Pharmacokinetics Analysis of Cemiplimab (PD-1) in Patients with Advanced Malignancies	-20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-3	R2810-PK-20038-SR-01V1: Population Pharmacokinetics Analysis Plan of REGN2810 (anti-PD-1 mAb) in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma and Advanced or Metastatic PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer	-20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-4	R2810-PK-20039-SR-01V1: Population Pharmacokinetics Analysis of REGN2810 (anti-PD-1 mAb) in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma and in Patients with Advanced or Metastatic PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer	-20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-5	R2810-PK-21055-SR-01V1: Population Pharmacokinetics Analysis Plan of Cemiplimab (anti-PD-1 mAb) in Recurrent/Metastatic Cervical Cancer (Study 1676)	-20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-6	R2810-PK-21056-SR-01V1: Population Pharmacokinetics Analysis of Cemiplimab (REGN2810) in Patients with Cervical Cancer	-20[redacted]	有	評価資料
5.3.3.5-7	R2810-PK-21057-SR-01V1: Exposure-Response Analysis Plan for Efficacy and Safety of Cemiplimab (anti-PD-1 mAb) in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma	-20[redacted]	無	参考資料
5.3.3.5-8	R2810-PK-21058-SR-01V1: Exposure-Response Analysis Report for Efficacy and Safety of Cemiplimab (anti-PD-1 mAb) in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma	-20[redacted]	有	評価資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	R2810-ONC-1676: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma (Primary Analysis CSR)	2017/9/5 - 2021/1/4	有	評価資料

5.3.5.1-2	R2810-ONC-1624: A Global, Randomized, Phase 3, Open-label Study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) Versus Platinum-based Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic PD-L1 + Non-Small Cell Lung Cancer (Primary Analysis CSR)	2017/5/29 - 2020/3/1	無	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.2-1	R2810-ONC-1423: A First-in-Human Study of Repeat Dosing with REGN2810, a Monoclonal, Fully Human Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), as Single Therapy and in Combination with Other Anti-Cancer Therapies, in Patients with Advanced Malignancies (Final CSR)	2015/2/2 - 2019/4/30	有	評価資料
5.3.5.2-2	R2810-ONC-1622: A Phase 1 Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of REGN2810 (Anti-PD-1) in Japanese Patients with Advanced Malignancies (Part 1 Interim CSR)	2017/6/21 - 2021/5/1	有	評価資料
5.3.5.2-3	R2810-ONC-1540: A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (Interim CSR)	2016/8/7 - 2018/10/10	有	参考資料
5.3.5.2-4	R2810-ONC-1620: A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1, in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy (Interim CSR)	2017/7/25 - 2020/2/17	無	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	–	有	–
5.3.5.3-2	Basal Cell Carcinoma Integrated Summary of Safety	–	無	–

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	2.7.4 Appendix	–	–	–

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.6-1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report - Cemiplimab	20[redacted] - 20[redacted]	無	–

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動発現症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5):365-376.
5.4-2	Afiyanti Y, Milanti A. Physical sexual and intimate relationship concerns among Indonesian cervical cancer survivors: A phenomenological study. Nurs Health Sci 2013; 15(2):151-156.
5.4-3	Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. Int J Cancer 2006; 118(6):1481-1495.
5.4-4	Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. J Clin Virol 2007; 38(3):189-197.
5.4-5	Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health 2020; 8(2):e191-e203.
5.4-6	Ashing-Giwa KT, Padilla GV, Bohórquez DE, Tejero JS, Garcia M, Meyers EA. Survivorship: A Qualitative Investigation of Latinas Diagnosed with Cervical Cancer. J Psychosoc Oncol 2006; 24(4):53-88.
5.4-7	Atkinson TM, Wagner JS, Basch E. Trustworthiness of Patient-Reported Outcomes in Unblinded Cancer Clinical Trials. JAMA Oncol 2017; 3(6):738-739.
5.4-8	Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. Cancer Immunol Immunother 2017; 66(5):551-564.
5.4-9	Bersanelli M, Buti S. From targeting the tumor to targeting the immune system: Transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis. World J Clin Oncol 2017; 8(1):37-53.
5.4-10	Binka C, Doku DT, Awusabo-Asare K. Experiences of cervical cancer patients in rural Ghana: An exploratory study. PLoS One 2017; 12(10):e0185829.
5.4-11	Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA. Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2000; 77(3):446-449.
5.4-12	Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. Lancet Oncol 2012; 13(8):790-801.

5.4-13	公益財団法人 がん研究振興財団、がんの統計2021. [Internet]. Available from: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2021/cancer_statistics_2021.pdf
5.4-14	Chakravarti PB, Basch EM, Hirshfield KM, King-Kallimanis B, Clark KJ, Strickland PO, et al. Exploring open-label bias in patient-reported outcome (PRO) emotional domain scores in cancer trials. J Clin Oncol 2018; 36(15_suppl):e18702.
5.4-15	Cheema PK,Burkes RL. Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. Curr Oncol 2013; 20(2):e150-160.
5.4-16	Choi MC, Kim YM, Lee JW, Lee YJ, Suh DH, Lee SJ, et al., Real-World Experience of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Recurrent or Persistent Cervical Cancer: A Korean Multi-Center Retrospective Study (KGOG1041). Cancers (Basel). 2020; 12(11):3188.
5.4-17	Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2019; 37(17):1470-1478.
5.4-18	Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, González-Martin A, Randall L, Cibula D, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer: Results from the phase II innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 study. Ann of Oncol 2020; 31(suppl_4):S1162-S1163.
5.4-19	Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. Gynecol Oncol 2012; 125(2):287-291.
5.4-20	Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385(20):1856-1867.
5.4-21	Corkum MT, Shaddick H, Jewlal E, Patil N, Leung E, Sugimoto A, et al. When Pap Testing Fails to Prevent Cervix Cancer: A Qualitative Study of the Experience of Screened Women Under 50 with Advanced Cervix Cancer in Canada. Cureus 2019; 11(1):e3950.
5.4-22	Dai HI, Vugmeyster Y, Mangal N. Characterizing Exposure-Response Relationship for Therapeutic Monoclonal Antibodies in Immuno-Oncology and Beyond: Challenges, Perspectives, and Prospects. Clin Pharmacol Ther 2020; 108(6):1156-1170.
5.4-23	Donovan KA, Donovan HS, Cella D, Gaines ME, Penson RT, Plaxe SC, et al. Recommended Patient-Reported Core Set of Symptoms and Quality-of-Life Domains to Measure in Ovarian Cancer Treatment Trials. J Natl Cancer Inst 2014; 106(7).
5.4-24	Ebina Y, Mikami M, Nagase S, Tabata T, Kaneuchi M, Tashiro H, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol 2019; 24(1):1-19.
5.4-25	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2):228-247.
5.4-26	European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.[Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatoryguidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf
5.4-27	European Medicines Agency (EMA). Guideline on Bioanalytical Method Validation. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf

5.4-28	European Medicines Agency (EMA). Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. European Medicines Agency: Science Medicines Health. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
5.4-29	Eskander RN, Tewari KS. Chemotherapy in the treatment of metastatic, persistent, and recurrent cervical cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2014; 26(4):314-321.
5.4-30	Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
5.4-31	US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/77832/download
5.4-32	US Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/71195/download
5.4-33	US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/119788/download
5.4-34	Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. Gynecol Oncol 2012; 124(3):389-394.
5.4-35	Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016; 375(19):1856-1867.
5.4-36	Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. Vaccine 2012; 30 Suppl 5:F12-F23.
5.4-37	Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev 2010; 236:219-242.
5.4-38	Gillison M, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L. Nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. 2016; Vol. Abstract CT099 AACR 2016 Annual Meeting.
5.4-39	Grossman JE, Vasudevan D, Joyce CE, Hildago M. Is PD-L1 a consistent biomarker for anti-PD-1 therapy? The model of balstilimab in a virally-driven tumor. Oncogene 2021; 40(8):1393-1395.
5.4-40	Harries J, Scott SE, Walter FM, Mwaka AD,Moodley J. Women's appraisal, interpretation and help-seeking for possible symptoms of breast and cervical cancer in South Africa: a qualitative study. BMC Womens Health 2020; 20(1):251.
5.4-41	Heeren AM, Punt S, Bleeker MCG, Gaarenstroom KN, van der Velden J, Kenter GG, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. Mod Pathol 2016; 29(7):753-763.
5.4-42	Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life—The components and means for management. Gynecol Oncol 2007; 107(3):572-577.

5.4-43	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) - questions and answers. EMA/CHMP/ICH/310133/2008. 2016.
5.4-44	James RM, Cruickshank ME,Siddiqui N. Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines. Bmj 2008; 336(7634):41-43.
5.4-45	Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. N Engl J Med 2015; 372(8):711-723.
5.4-46	Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Cervical Adenocarcinoma Has a Poorer Prognosis and a Higher Propensity for Distant Recurrence Than Squamous Cell Carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2017; 27(6):1228-1236.
5.4-47	Kastritis E, Bamias A, Bozas G, Koutsoukou V, Voulgaris Z, Vlahos G, et al. The impact of age in the outcome of patients with advanced or recurrent cervical cancer after platinum-based chemotherapy. Gynecol Oncol 2007; 104(2):372-376.
5.4-48	Keytruda [Prescribing Information]. 2021; Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ.
5.4-49	キイトルーダ®点滴静注［添付文書］. 2021; MSD株式会社.
5.4-50	Kirchheiner K, Nout RA, Czajka-Pepl A, Ponocny-Seliger E, Sturdza AE, Dimopoulos JC, et al. Health related quality of life and patient reported symptoms before and during definitive radio(chemo)therapy using image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer and early recovery - a mono-institutional prospective study. Gynecol Oncol 2015; 136(3):415-423.
5.4-51	Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015; 33(19):2129-2135.
5.4-52	Kitano S, Shimizu T, Koyama T, Ebata T, Iwasa S, Kondo S, et al. Dose exploration results from Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal programmed death (PD)-1 antibody, in Japanese patients with advanced malignancies. Cancer Chemother Pharmacol 2021; 87(1):53-64.
5.4-53	Kluetz PG, Slagle A, Papadopoulos EJ, Johnson LL, Donoghue M, Kwitkowski VE, et al. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Symptomatic Adverse Events, Physical Function, and Disease-Related Symptoms. Clin Cancer Res 2016; 22(7):1553-1558.
5.4-54	Larson HJ. Japan's HPV vaccine crisis: act now to avert cervical cancer cases and deaths. Lancet Public Health 2020; 5(4):e184-e185.
5.4-55	Liu C, Yu J, Li H, Liu J, Xu Y, Song P, et al. Association of Time-Varying Clearance of Nivolumab with Disease Dynamics and Its Implications on Exposure Response Analysis. Clin Pharmacol Ther 2017; 101(5):657-666.
5.4-56	Look KY, Blessing JA, Levenback C, Kohler M, Chafe W, Roman LD. A Phase II Trial of CPT-11 in Recurrent Squamous Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1998; 70(3):334-338.
5.4-57	Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Viganò R, Scalone S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Ann Oncol 2010; 21(1):61-66.

5.4-58	Marchand M, Zhang R, Chan P, Quarmby V, Ballinger M, Sternheim N, et al. Time-dependent population PK models of single-agent atezolizumab in patients with cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2021; 88(2):211-221.
5.4-59	Maree JE, Kaila I. Zambian Women's Experiences and Understanding of Cervical Cancer: A Qualitative Study. Int J Gynecol Cancer 2014; 24(6):1065-1071.
5.4-60	Maree JE, Langley G, Nqubezelo L. "Not a nice experience, not at all": Underprivileged women's experiences of being confronted with cervical cancer. Palliat Support Care 2015; 13(2):239-247.
5.4-61	Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl_4):iv72-iv83.
5.4-62	Martínez RG. "What's wrong with me?": cervical cancer in Venezuela—living in the borderlands of health, disease, and illness. Soc Sci Med 2005; 61(4):797-808.
5.4-63	Matsuo K, Shimada M, Matsuzaki S, Machida H, Nagase Y, Saito T, et al. Significance of Malignant Peritoneal Cytology on the Survival of Women with Early-Stage Cervical Cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group Study. J. Clin. Med. 2019, 8, 1822
5.4-64	McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore D. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006; 101(2):296-304.
5.4-65	Mesafint Z, Berhane Y, Desalegn D. Health Seeking Behavior of Patients Diagnosed with Cervical Cancer in Addis Ababa, Ethiopia. Ethiop J Health Sci 2018; 28(2):111-116.
5.4-66	Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, Bonebrake AJ, Schorge JO. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2008; 110(1):65-70.
5.4-67	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289(1-2):1-16.
5.4-68	Monk BJ, Huang HQ, Cella D, Long HJ 3rd. Quality of Life Outcomes From a Randomised Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Advanced Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clinl Oncol 2005; 23(21):4617-4625.
5.4-69	Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009; 27(28):4649-4655.
5.4-70	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19):1803-1813.
5.4-71	Mouillet G, Efficace F, Thiery-Vuillemin A, Charton E, Van Hemelrijck M, Sparano F, et al. Investigating the impact of open label design on patient-reported outcome results in prostate cancer randomized controlled trials. Cancer Med 2020; 9(20):7363-7374.
5.4-72	Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL, Jr. A Phase II Study of Topotecan in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2001; 81(2):213-215.

5.4-73	Muggia FM, Blessing JA, Method M, Miller DS, Johnson GA, Lee RB, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004; 92(2):639-643.
5.4-74	Muggia FM, Blessing JA, Waggoner S, Berek JS, Monk BJ, Sorosky J, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent nonsquamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2005; 96(1):108-111.
5.4-75	Mwaka AD, Okello ES, Wabinga H, Walter FM. Symptomatic presentation with cervical cancer in Uganda: a qualitative study assessing the pathways to diagnosis in a low-income country. BMC Womens Health 2015; 15:15.
5.4-76	Nagase S, Ohta T, Takahashi F, Yaegashi N. Annual report of the Committee on Gynecologic Oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Annual patient report for 2017 and annual treatment report for 2012. J Obstet Gynaecol Res 2021; 47(5):1631-1642.
5.4-77	Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol 2015; 26(12):2375-2391.
5.4-78	Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, Lopez-Picazo JM, Lao C, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358. Ann Oncol 2019; 30(suppl_5):v898-v899.
5.4-79	National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer. Version 1. 2017.NCCN.org. Published 2016. Updated 10 Oct 2016.
5.4-80	Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2016; 374(26):2542-2552.
5.4-81	Ochoa E, Carrillo GM, Sanabria D. Finding myself as a cervical cancer survivor: A qualitative study. Eur J Oncol Nurs 2019; 41:143-148.
5.4-82	O'Malley DM, Oaknin A, Monk BJ, Leary A, Selle F, Alexandre J, et al. Single-agent anti-PD-1 balstilimab or in combination with anti-CTLA-4 zalifrelimab for recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC): Preliminary results of two independent phase II trials. Ann Oncol 2020; 31(suppl_4):S1164-S1165.
5.4-83	Osann K, Hsieh S, Nelson EL, Monk BJ, Chase D, Cella D, et al. Factors associated with poor quality of life among cervical cancer survivors: implications for clinical care and clinical trials. Gynecol Oncol 2014; 135(2):266-272.
5.4-84	Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B,Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1):139-144.
5.4-85	Papadopoulos KP, Crittenden MR, Johnson ML, Lockhart AC, Moore KN, Falchook GS, et al. A first-in-human study of REGN2810, a monoclonal, fully human antibody to programmed death-1 (PD-1), in combination with immunomodulators including hypofractionated radiotherapy (hfRT). Journal of Clinical Oncology 2016; 34(15_suppl):3024-3024.
5.4-86	Papadopoulos K, Owonikoko T, Johnson M, Brana I, Gil-Martin M, Perez R, et al. REGN2810: A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) - Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. ASCO 2017 Annual Meeting. Abstract 9503 2017.
5.4-87	Papadopoulos KP, Johnson ML, Lockhart AC, Moore K, Falchook GS, Formenti SC, et al. First-In-Human Study of Cemiplimab Alone or In Combination with Radiotherapy and/or Low-dose Cyclophosphamide in Patients with Advanced Malignancies. Clin Cancer Res 2020; 26(5):1025-1033.

5.4-88	Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ, 3rd, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol 2015; 16(3):301-311.
5.4-89	Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. J Natl Cancer Inst 2014; 106(7).
5.4-90	Richman AR, Troutman JL,Torres E. Experiences of Cervical Cancer Survivors in Rural Eastern North Carolina: a Qualitative Assessment. J Cancer Educ 2016; 31(2):314-321.
5.4-91	Rischin D, Gil-Martin M, González-Martin A, Braña I, Hou JY, Cho D, et al. PD-1 blockade in recurrent or metastatic cervical cancer: Data from cemiplimab phase I expansion cohorts and characterization of PD-L1 expression in cervical cancer. Gynecol Oncol 2020; 159(2):322-328.
5.4-92	Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin, Cisplatin-Based Combination Chemotherapy, or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25(19):2804-2810.
5.4-93	Roydhouse JK, Fiero MH,Kluetz PG. Investigating Potential Bias in Patient-Reported Outcomes in Open-label Cancer Trials. JAMA Oncol 2019; 5(4):457-458.
5.4-94	Roydhouse JK, King-Kallimanis BL, Howie LJ, Singh H, Kluetz PG. Blinding and Patient-Reported Outcome Completion Rates in US Food and Drug Administration Cancer Trial Submissions, 2007-2017. J Natl Cancer Inst 2019; 111(5):459-464.
5.4-95	Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10(10):CD006469.
5.4-96	Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. J Natl Cancer Inst 2011; 103(5):368-383.
5.4-97	Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JS. Evaluation of Gemcitabine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2000; 76(2):204-207.
5.4-98	Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2005; 96(1):103-107.
5.4-99	Shrestha G, Mulmi R, Phuyal P, Thakur RK, Siwakoti B. Experiences of cervical cancer survivors in Chitwan, Nepal: A qualitative study. PLoS One 2020; 15(11):e0234834.
5.4-100	Scott N, Fayers P, Aaronson N, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values. EORTC Quality of Life Group. Available from: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf. Published 2008.
5.4-101	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008; 48(5):1267-81.
5.4-102	Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70(1):7-30.

5.4-103	Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. Lancet Oncol 2019; 20(3):394-407.
5.4-104	Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, He K, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. Oncologist 2016; 21(5):643-650.
5.4-105	Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71(3):209-249.
5.4-106	Takeuchi S, Dobashi K, Fujimoto S, Tanaka K, Suzuki M, Terashima Y, et al. [A late phase II study of CPT-11 on uterine cervical cancer and ovarian cancer. Research Groups of CPT-11 in Gynecologic Cancers]. Gan To Kagaku Ryoho 1991; 18(10):1681-89. Japanese.
5.4-107	Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. N Engl J Med 2014; 370(8):734-743.
5.4-108	Tewari KS, Monk BJ. New Strategies in Advanced Cervical Cancer: From Angiogenesis Blockade to Immunotherapy. Clin Cancer Res 2014; 20(21):5349-5358.
5.4-109	Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, Penson RT, Long HJ, 3rd, Poveda A, et al. Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. Clin Cancer Res 2015; 21(24):5480-5487.
5.4-110	Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Final Overall Survival of the Phase III Randomised Trial of Chemotherapy with and without Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Lancet 2017; 390(10103):1654-1663.
5.4-111	Tewari KS, Monk BJ. Evidence-Based Treatment Paradigms for Management of Invasive Cervical Carcinoma. J Clin Oncol 2019; 37(27):2472-2489.
5.4-112	Tewari K, Monk B, Vergote I, Miller A, de Melo A, Kim H, et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. Annals of Oncology 2021.
5.4-113	Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol 2014; 32(10):1020-1030.
5.4-114	Trivedi MS, Hoffner B, Winkelmann JL, Abbott ME, Hamid O, Carvajal RD. Programmed Death 1 Immune Checkpoint Inhibitors. Clin Adv Hematol Oncol 2015; 13(12):858-868.
5.4-115	Vermeer WM, Bakker RM, Kenter GG, Stiggelbout AM, ter Kuile MM. Cervical cancer survivors' and partners' experiences with sexual dysfunction and psychosexual support. Support Care Cancer 2016; 24(4):1679-1687.
5.4-116	Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, et al. Phase II Study of Irinotecan in Prior Chemotherapy-Treated Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. J Clin Oncol 1997; 15(2):625-631.
5.4-117	Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr., Devesa S. Cervical Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma Incidence Trends among White Women and Black Women in the United States for 1976-2000. Cancer 2004; 100(5):1035-1044.

5.4-118	Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. Oncologist 2016; 21(10):1230-1240.
5.4-119	Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. Gynecol Oncol 2005; 97(2):310-317.
5.4-120	Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013; 369(2):122-133.
5.4-121	Yang F, Paccaly AJ, Rippley RK, Davis JD, DiCioccio AT. Population pharmacokinetic characteristics of cemiplimab in patients with advanced malignancies. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2021;48(4):479-494.
5.4-122	Zeng YC, Ching SSY, Loke AY. Quality of life measurement in women with cervical cancer: implications for Chinese cervical cancer survivors. Health Qual Life Outcomes 2010; 8:30.
5.4-123	Zeng YC, Li D, Loke AY. Life after cervical cancer: Quality of life among Chinese women. Nurs Health Sci 2011; 13(3):296-302.
5.4-124	Zeng Y, Cheng AS, Liu X,Chan CC. Title: Cervical cancer survivors' perceived cognitive complaints and supportive care needs in mainland China: a qualitative study. BMJ Open 2017; 7(6):e014078.
5.4-125	Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer 2016; 60:210-225.
5.4-126	Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2008; 8(6):467-477.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部　CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3.R 各極の要求資料

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部　非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験 （In Vitro 試験、In Vivo試験）
4.2.3.4.1	がん原性試験　長期がん原性試験
4.2.3.4.2	がん原性試験　短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3	がん原性試験　その他の試験
4.2.3.5.2	生殖発生毒性試験　胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	生殖発生毒性試験　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	生殖発生毒性試験　新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	その他の毒性試験　抗原性試験
4.2.3.7.2	その他の毒性試験　免疫毒性試験
4.2.3.7.3	その他の毒性試験　毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	その他の毒性試験　依存性試験
4.2.3.7.5	その他の毒性試験　代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	その他の毒性試験　不純物の毒性試験

第5部　臨床試験報告書

CTD番号	項目名
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書