

審議結果報告書

令和 7 年 12 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジニイズ点滴静注500mg
[一 般 名] レチファンリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] インサイト・バイオサイエンス・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 11 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年11月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] ジニイズ点滴静注 500 mg
[一般名] レチファンリマブ（遺伝子組換え）
[申請者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和7年3月28日
[剤形・含量] 1バイアル（20 mL）中にレチファンリマブ（遺伝子組換え）500 mg を含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[本質] レチファンリマブは、遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG4 に由来する。H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S227P）され、C 末端の K446 は除去されている。レチファンリマブは、CHO 細胞により産生される。レチファンリマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 4 鎖）2 本及び 218 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。

Retifanlimab is a recombinant anti-PD-1 monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG4. In the H-chain, the amino acid residue is substituted at 1 position (S227P), and K446 at the C-terminus is deleted. Retifanlimab is produced in CHO cells. Retifanlimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 218 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEWIGV
IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH
YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG

L鎖

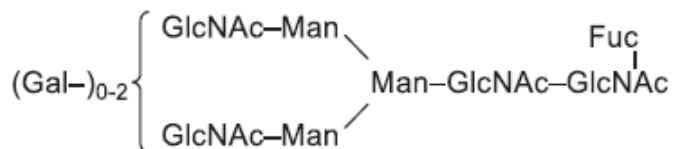
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QQKPGQPPKL
LIHAASNQGS GVPSRFGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVCLL NNFYPREAKV
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLV STLTLKADY EKHKVYACEV
THQGLSSPVT KSFNRGEC

鎖内ジスルフィド結合：実線鎖間ジスルフィド結合：H鎖 C133-L鎖 C218、H鎖 C225-H鎖 C225、H鎖 C228-H鎖 C228

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N296

主な糖鎖構造の推定構造



分子式：C₆₄₅₆H₉₉₃₄N₁₇₀₂O₂₀₃₂S₄₆ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量：約 148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7薬）第673号、令和7年2月28日付け医薬薬
審発0228第3号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌

[用法及び用量]

パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1回500mgを4週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和7年10月15日

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

申請品目

[販売名]	ザイニーズ点滴静注 500 mg
[一般名]	レチファンリマブ（遺伝子組換え）
[申請者]	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日]	令和7年3月28日
[剤形・含量]	1バイアル（20 mL）中にレチファンリマブ（遺伝子組換え）500 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌

[申請時の用法・用量]

パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、4週間に1回500 mgを30分間かけて点滴静注する。ただし、投与期間は12カ月間までとする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	17
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	72
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	72

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

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

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

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 MacroGenics 社により、2016 年 11 月より進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (101 試験) が実施された。その後、米国 Incyte Corporation 社により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (303 試験) が 2020 年 11 月から実施された。

米国及び EU では、303 試験を主要な臨床試験成績として、2024 年 12 月及び 2025 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2025 年 5 月に「ZYNZY is a programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated in combination with carboplatin and paclitaxel for the first-line treatment of adult patients with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC).」の効能・効果にて¹⁾ 承認され、EU では現在審査中である。

なお、米国を除き、2025 年 8 月時点において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC に係る効能・効果にて本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした国内第 I b 相 (104 試験) が 2019 年 7 月から実施された。また、303 試験への患者の組入れが 2021 年 4 月から開始された。

今般、303 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は 2025 年 2 月に「肛門管扁平上皮癌」を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R7 薬) 第 673 号)。

また、本薬は、「ザイニーズ点滴静注 500 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「ジニーズ点滴静注 500 mg」へ変更することとされた。

¹⁾ 米国では、202 試験成績に基づき、2025 年 5 月に「ZYNZY is a programmed death receptor-1 (PD-1)-blocking antibody indicated as a single agent for the treatment of adult patients with locally recurrent or metastatic SCAC with disease progression on or intolerance to platinum-based chemotherapy.」の効能・効果においても承認された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

レチファンリマブのアミノ酸配列情報に基づき合成した遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。MCB、WCB 及び EOPCB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB 及び WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアルの解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト、
クロマトグラフィー、ウイルス不活化、中和及びデプスろ過、
クロマトグラフィー、ろ過、
クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過、バルクロ過・充填・試験及び保管工程からなる。

重要工程は、
、
、
及び
工程とされている。

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

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

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

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
クロマトグラフィー				
ウイルス不活化				
クロマトグラフィー ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥19.15	≥15.99	≥16.00	≥10.59

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更において、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には、申請製法より前の製法（申請前製法）の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（酸化体、脱アミド化体、アスパラギン酸異性化体）、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性、遊離チオール
物理的・化学的性質	分子量、吸光係数、等電点、電荷バリエーション、サイズバリエーション
糖鎖構造	単糖組成分析、N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	PD-1 結合活性、PD-1 結合親和性、PD-1 結合阻害活性、FcRn 結合親和性、FcγR 結合親和性 (FcγR I、FcγR II a、FcγR II b/c、FcγR III a)、ADCC 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- PD-1 結合阻害活性は、XXXXXXXXXXに発現する PD-1 と XXXXXXXXXXに発現する PD-L1 との結合による XXXXXXXXXX を測定することにより評価され、本薬が PD-1 と PD-L1 の結合を阻害することが確認された。
- ヒト NK 細胞をエフェクター細胞とし、ヒト PD-1 を発現させた NS0 細胞、又は IL-2 存在下で抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激により活性化し PD-1 の発現を増加させた初代ヒト T 細胞を標的細胞として用いた測定において、ADCC 活性は認められなかった。
- IL-2 存在下で抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激により活性化し PD-1 の発現を増加させた初代ヒト T 細胞及びヒト補体を用いた測定において、CDC 活性は認められなかった。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」における特性解析結果等に基づき、*類縁物質A、*類縁物質B、*類縁物質C、*類縁物質D、*類縁物質E、*類縁物質F、*類縁物質G、*類縁物質H、*類縁物質I、*類縁物質J、*類縁物質K、*類縁物質L 及び *類縁物質M が目的物質関連物質とされた。*不純物A、*不純物B及び *不純物C が目的物質由来不純物とされ、いずれも原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、*不純物D、*不純物E、*不純物F、*不純物G、*不純物H 及び *不純物I が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、宿主細胞由来 DNA、HCP 及び *不純物D は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（cIEF 及び PD-1 結合阻害活性）、pH、浸透圧、純度試験（cIEF、SE-HPLC 及び CE-LDS（還元及び非還元））、プロテイン A、HCP、宿主細胞由

来 DNA、エンドトキシン、微生物限度、ポリソルベート 80、生物活性（PD-1 結合活性及び PD-1 結合阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	6	-60℃以下	60 カ月	
加速試験	申請前製法	6	5±3℃	6 カ月	
苛酷試験	申請前製法	3	25±2℃	3 カ月	バッグ

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、タンパク質含量及び浸透圧の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX バッグを用いて、-60℃以下で保存するとき、60 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（20 mL）に、内容液量 20 mL あたり本薬 500 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、酢酸、精製白糖、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、貯留及び混合、バイオバーデン低減ろ過、ろ過滅菌及び充填、打栓及びキャッピング、目視検査、保管並びに表示・包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の変更において、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には、申請前製法の原薬を用いて、申請製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（cIEF 及び PD-1 結合阻害活性）、pH、浸透圧、純度試験（cIEF、SE-HPLC 及び CE-LDS（還元及び非還元））、エンドトキシン、無菌、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、ポリソルベート 80、生物活性（PD-1 結合活性及び PD-1 結合阻害活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

また、XXXXXXXXXX までに XXXXXXXXXX ための XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX が行われる予定である。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法*1	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	2	5±3℃	36 カ月	ガラスバイアル 及び██████████ ██████████クロ ロブチルゴム栓
	申請製法	4		24 カ月*2	
加速試験	申請前製法	2	25±2℃	6 カ月	
	申請製法	4	25±2℃/60±5%RH		
苛酷試験	申請前製法	2	40±2℃	3 カ月	
	申請製法	4	40±2℃/75±5%RH		
光安定性	申請製法	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

*1：原薬の製法は申請前製法である、*2：██████カ月まで安定性試験継続中。1 ロットの一部の試験項目については 36 又は █████ 月まで実施済み

長期保存試験では、SE-HPLC における █████ の減少傾向及び █████ の増加傾向、CE-LDS（還元）における █████ 及び █████ の減少傾向、CE-LDS（非還元）における █████ の減少傾向、cIEF における █████ 及び █████ の減少傾向並びに █████ の増加傾向が認められた。申請前製法の 2 ロットにおいて、36 カ月時点で不溶性異物が認められた。

加速試験では、長期保存試験と同様の変化が認められ、cIEF の変化がより大きくなった。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化がさらに大きくなった。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び █████ クロブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、5±3℃で保存するとき、24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

原薬の CQA：高分子量体、断片体、HCP、宿主細胞由来 DNA、プロテイン A、生物活性、同一性、タンパク質含量、pH、浸透圧、外観、██████████、バイオバーデン、エンドトキシン、外来性ウイルス、マイコプラズマ

製剤の CQA：生物活性、同一性、タンパク質含量、pH、浸透圧、外観、██████████、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、エンドトキシン、バイオバーデン、無菌

- 工程の特性解析

工程のリスクアセスメント及び工程特性解析により、工程パラメータが CQA 又は工程性能に及ぼす影響が評価され、各工程パラメータの許容範囲の設定が行われた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PD-1 に対する結合性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

ヒト及びカニクイザルの PD-1 (組換えタンパク) に対する本薬の結合親和性が、表面プラズモン共鳴法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対する本薬の K_D 値 (平均値±標準偏差、 $n=3$) は、それぞれ 0.09 ± 0.009 及び 0.53 ± 0.068 $\mu\text{g/mL}$ であった。

ヒト PD-1 を発現させた NS0 細胞を用いて、ヒト PD-1 に対する本薬の結合性がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値 (平均値±標準偏差、 $n=4$) は 0.14 ± 0.09 $\mu\text{g/mL}$ であった。

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

ヒト PD-1 を発現させた NS0 細胞を用いて、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合に対する本薬の競合的阻害作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、PD-1 と PD-L1 との結合に対する本薬の IC_{50} 値 (平均値±標準誤差、 $n=3$) は 0.010 ± 0.001 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、PD-1 と PD-L2 との結合に対する本薬の IC_{50} 値 (平均値±標準誤差、 $n=3$) は 0.021 ± 0.001 $\mu\text{g/mL}$ であった。

3.1.3 免疫系に対する作用 (CTD 4.2.1.1-1)

本薬の免疫系に及ぼす影響について、以下の検討が行われた。

- ヒト PD-1 を発現させ、NFAT 応答性ルシフェラーゼ遺伝子を導入した CD3 陽性の Jurkat 細胞株と、ヒト PD-L1 及び抗 CD3 抗体を発現させた CHO 細胞との共培養において、CD3 刺激による TCR シグナル伝達に対する本薬の作用が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値 (平均値±標準誤差、 $n=3$) は 0.090 ± 0.008 $\mu\text{g/mL}$ であった。
- ヒト PBMC を用いて、SEB 刺激による IFN- γ 産生に対する本薬 (0.024~50 nmol/L) の作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬による IFN- γ 産生の増加が認められた。
- ヒト PBMC の増殖に対する本薬 0.625、2.5 及び 10.0 $\mu\text{g/mL}$ の作用が、 ^3H 標識したチミジンの取込み量を指標に検討された。その結果、いずれの濃度においても、本薬による細胞増殖の誘導は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 溶血活性 (CTD 4.2.1.2-3)

ヒト赤血球及び全血を用いて、本薬の溶血活性が、ヘモグロビン量を指標に検討された。その結果、本薬の溶血活性は認められなかった。

3.2.2 ADCC 及び CDC 活性 (CTD 4.2.1.2-2)

ヒト PD-1 を発現させた NS0 細胞及びヒト PBMC 由来 T 細胞²⁾ を用いて、本薬の ADCC 活性が、ヒト PBMC 由来 NK 細胞をエフェクター細胞として、LDH 活性を指標に検討された。その結果、いずれの細胞においても、ADCC 活性は認められなかった。

²⁾ 抗 CD3 抗体、抗 CD28 抗体及び IL-2 の添加により活性化された T 細胞

ヒト PBMC 由来 T 細胞²⁾ を用いて、本薬の CDC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、CDC 活性は認められなかった。

3.2.3 サイトカイン産生に対する作用

3.2.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.2-1)

ヒト PBMC を用いて、サイトカイン産生に対する可溶性の本薬及び培養プレートに固相化した本薬の作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬による IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 及び TNF- α の産生は認められなかった。

3.2.3.2 *in vivo*

カニクイザル（本薬群：4 例、対照（生理食塩液）群：2 例）を用いた 3 週間反復静脈内投与毒性試験において、本薬 1 又は 100 mg/kg が QW で静脈内投与され、サイトカイン産生に対する本薬の作用が検討された。その結果、本薬 100 mg/kg 群で IL-6 の産生が認められた。

カニクイザル（5 例/群）を用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬 5、20 又は 100 mg/kg が QW で静脈内投与され、サイトカイン産生に対する本薬の作用が検討された。その結果、すべての本薬群で IL-6 の産生が認められた。

申請者は、IL-6 は CYP の発現を抑制することが報告されているものの（Clin Pharmacol Ther 2009; 85: 434-8、Drug Metab Dispo 2011; 39: 1415-22 等）、本薬群で認められた IL-6 産生は一過性であったこと等を踏まえると、上記の所見が CYP の発現に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

なお、サイトカイン産生に関連する事象について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた注意喚起の必要性については、「7.R.3.3 infusion reaction」の項で引き続き議論する。

3.3 安全性薬理試験

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

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び SCAC に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

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

ヒト SCAC 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した試験成績等は得られていないものの、SCAC 患者の腫瘍組織において PD-L1 の発現が認められていること（Cancers(Basel) 2020; 12: 2516）等を考慮すると、抗ヒト PD-1 抗体である本薬は、上記の作用機序により、SCAC に対して有効性を示すと考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

SCAC に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は、本薬の作用機序の観点からは理解可能である。ただし、ヒト SCAC 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用を検討した非臨床試験成績等は得られておらず、本薬の有効性に影響を及ぼす因子については、現時点では不明な点が残されていると考える。当該情報については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

サル血清中の本薬の定量は ELISA 法により行われた（定量下限：9.775 又は 0.391 ng/mL³⁾）。また、サル血清中の抗レチファンリマブ抗体の検出は ELISA 法により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄サルに本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 5）。

表 5 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与）

性別	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
雄	203	36,237	64.2	0.276	89.0
雌	185	24,208	73.1	0.413	82.6

n=1

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 5、20 又は 100 mg/kg を QW で 13 週間反復静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 6）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。検討された用量範囲において、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加した。

抗レチファンリマブ抗体は 10/30 例で検出された。

³⁾ 単回静脈内投与試験における定量下限：9.775 ng/mL、13 週間反復静脈内投与試験における定量下限：0.391 ng/mL

表6 本薬のPKパラメータ（雌雄サル、13週間反復静脈内投与）

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	AUC* (µg·h/mL)
1	5	雄	5	120±8.4	9,477±338
		雌	5	114±8.7	8,709±762
	20	雄	5	467±44	35,157±5,004
		雌	5	497±70	36,608±2,344
	100	雄	5	2,525±152	195,165±6,032
		雌	5	2,545±128	179,059±12,029
22	5	雄	1	192	21,344
		雌	1	187	19,103
	20	雄	4	832±190	73,245±15,330
		雌	5	838±127	69,127±18,778
	100	雄	5	4,105±426	369,924±59,801
		雌	4	3,711±445	322,399±76,836
85	5	雄	1	307	16,860
		雌	1	304	17,183
	20	雄	3	968±341	50,618±23,347
		雌	4	953±93	53,082±7,882
	100	雄	5	5,243±224	267,361±23,071
		雌	5	4,520±1,196	206,563±36,012

平均値±標準偏差（n=1の場合は個別値）、第1及び22日目ではAUC_{0-167.5h}、第85日目ではAUC_{0-71.5h}

4.2 分布

雌雄サルに本薬1又は100 mg/kgをQWで3週間反復静脈内投与し、免疫組織化学染色により本薬の組織分布が検討された。その結果、本薬は血管内液及び血管周囲間質、並びにリンパ球の細胞膜及び細胞質に認められた。申請者は、当該結果から、本薬は主に循環血中及びPD-1を発現するリンパ球に分布すると考える旨を説明している。

また、申請者は、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒトIgGはFcRnを介して胎盤を通過する旨が報告されていること（Clin Dev Immunol 2012: 985646、Front Immunol 2020; 11: 1920）から、ヒトIgGモノクローナル抗体である本薬についても、胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝及び排泄

申請者は、本薬の代謝及び排泄について、以下のように説明している。

本薬は抗体医薬品であり、異化作用により消失すると考える。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒトIgGが乳汁中に排泄される旨が報告されていること（Pediatr Clin North Am 2013 ; 60: 49-74等）から、ヒトIgGモノクローナル抗体である本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある。

4.R 機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

ヒトとカニクイザルで PD-1 細胞外ドメインのアミノ酸配列に高い相同性が認められること、本薬はヒト及びカニクイザルの PD-1 に対して同程度の結合が認められたこと（3.1.1 参照）等から、毒性評価に適切な動物種としてカニクイザルが選択された。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回投与薬物動態試験（CTD4.2.3.1-1）並びに 4 及び 13 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）の初回投与後の結果に基づき、本薬の静脈内経路における概略の致死量及び急性毒性が評価された。カニクイザルに本薬 150 mg/kg まで投与した結果、死亡例は認められなかったことから、本薬のカニクイザルにおける概略の致死量は 150 mg/kg 超と判断された。急性毒性は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 7）。本薬投与後の主な所見として、複数臓器における免疫系細胞（単核細胞/混合細胞又はマクロファージ）のびまん性浸潤、血中サイトカイン濃度高値及び白血球系パラメータ低値が認められた。申請者は、いずれの所見についても所見の程度が軽度であり、関連する一般状態、臨床検査値又は病理組織学的所見の異常を伴っていなかったことから毒性学的意義は低く、いずれの試験についても評価された最高用量を無毒性量と判断している。カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験において、無毒性量（100 mg/kg）を投与したときの血中曝露量は 3.91 mg/mL (C_{max}) 及び 57.6 mg·day/mL ($AUC_{0-28day}$)（雌雄合算平均）であり、臨床曝露量⁴⁾のそれぞれ約 19 及び 23 倍であった。

なお、サイトカイン産生に関連する事象について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた注意喚起の必要性については、「7.R.3.3 infusion reaction」の項で引き続き議論する。

⁴⁾ 日本人患者に本剤 500 mg を Q4W で静脈内投与した際の C_{max} : 0.21 mg/mL 及び $AUC_{0-28day}$: 2.52 mg·day/mL

表 7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニク イザル	静脈内	4 週間 (QW) + 回復 10 週間	0*1、10、 40、150	≥10：リンパ球数低値、ADA 産生、白血球数・T 細胞数・ B 細胞数・NK 細胞数低値*2、単核細胞浸潤（投与部位・ 脳髄膜・脈絡叢・膀胱・心臓の血管周囲） ≥40：腸管壁・脂肪組織単核細胞/混合細胞浸潤*3 150：単核細胞/混合細胞浸潤（肺・脊髄の血管周囲）、混 合細胞浸潤（気管・甲状腺・心臓の脂肪組織） 回復期間終了時 ≥10：単核細胞浸潤（心臓・膀胱の血管周囲） 150：脳血管周囲単核細胞浸潤 40：単核細胞浸潤（腸管脂肪組織・脊髄血管周囲） 10：投与部位単核細胞浸潤	150	4.2.3.2-2
雌雄 カニク イザル	静脈内	13 週間 (QW)	0*1、5、20、 100	≥5：ADA 産生、単核細胞浸潤（脳・食道・心臓・投与部 位・腎臓・肝臓・乳腺*4・前立腺・唾液腺・骨格筋・舌・ 膀胱）、肺胞腔・甲状腺マクロファージ浸潤、IL-6 高値 ≥20：単核細胞浸潤（副腎、脾臓、上皮小体、甲状腺、子 宮） 100：平均単球絶対数低値、単核細胞浸潤（精巣上体、精 囊） 5：リンパ球数低値、フィブリノゲン高値*5 回復性あり	100	4.2.3.2-3

*1：生理食塩液、*2：投与終了後 23 時間で認められ、投与終了後 72 時間又は回復期間終了時までには回復した、*3：40 mg/kg 群を除く、*4：100 mg/kg 群を除く、*5：外来性タンパクである本薬に対する反応性変化と判断された

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、核膜を通過せず DNA 及び染色体と直接作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

カニクイザルを用いた 4 及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験において、雌雄生殖器への影響が評価され、異常所見は認められなかった（5.2 項）。これらの試験に用いられたカニクイザルは性成熟に達していなかったものの、申請者は、以下の点を踏まえると本薬が雌雄の受胎能に直接的な悪影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- カニクイザルを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験において、雌雄生殖器系に単核細胞浸潤が認められたが、いずれも所見の程度が軽度であり対照群でも認められたことを踏まえると、カニクイザルにおいて自然発生的に認められる背景所見（J Toxicol Pathol 2012; 25: 63-101）であると判断したこと
- 免疫チェックポイント阻害剤は広範な組織に免疫関連有害事象（irAE）を引き起こす可能性があるものの、生殖器系がその標的となることは稀であると考えられること（Cancer J 2018; 24: 36-40、Endocrine 2020; 69: 670-81）

本薬の胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。申請者は、以下の理由により、本薬が胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があると判断し、妊娠又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨並びに妊娠可能な女性には本薬投与中及び最終投与後 4 カ月間⁵⁾ は適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行う旨を説明している。

- PD-L1 は妊娠中のヒト胎盤並びにヒト胎児絨毛の栄養膜合体層及び栄養膜細胞層における母体-胎児界面に発現していること (Biol Reprod 2003; 68: 1496-504、Front Immunol 2019; 10: 846)
- ヒト IgG4 は胎盤を通過することが報告されていること (Clin Dev Immunol 2012: 985646、Front Immunol 2020; 11: 1-17)
- PD-L1 ホモ接合ノックアウトマウスでは、ヘテロ接合ノックアウトマウスと比較して吸収胚の発生率が増加したとの報告があること (J Exp Med 2005; 202: 231-7)
- PD-L1 発現 Treg (制御型 T 細胞) は母体の免疫寛容の誘導に関与することが示唆されており、妊娠マウスにおいて PD-1 の阻害により Treg の作用が抑制されることで流産率が増加したとの報告があること (Am J Reprod Immunol 2009; 62: 283-92、J Immunol 2007; 179: 5211-9)
- 妊娠カンクイザルに抗 PD-1 モノクローナル抗体医薬品であるニボルマブを器官形成期から分娩期まで投与したところ、流産及び新生児の死亡が認められたとの報告があること (Birth Def Res B Dev Reprod Toxicol 2016; 107: 108-19)

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 局所刺激性試験

カンクイザルを用いた 4 及び 13 週間反復静脈内投与毒性試験において、本薬の静脈内投与における局所刺激性が評価された (5.2 参照)。いずれの試験においても臨床投与時における本薬の濃度 (1.4~10 mg/mL) より高い濃度 (25.5 又は 25 mg/mL) で本薬を投与した際に、投与部位の血管周囲に単核細胞浸潤又は混合細胞浸潤が認められた (表 7)。当該所見について、申請者は、外来性タンパクである本薬への反応性変化であり、回復性を示したことから、本薬の臨床使用において問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

5.6.2 組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた免疫組織染色による組織交差反応性試験において、複数組織のリンパ球の細胞膜及び細胞質で本薬に特異的な染色が認められた (表 8)。申請者は、本試験において染色されたリンパ球はリンパ器官 (リンパ節、脾臓、扁桃) の胚中心で最も高頻度に認められ、PD-1 がリンパ器官濾胞内の T 細胞上に発現するとの報告 (J Exp Med 2000; 192: 1545-52、J Exp Med 2001; 193: 1373-81 等) と一致しており、想定外の染色は認められなかった旨を説明している。

⁵⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号) を踏まえ、ヒト血中における本薬 500 mg Q4W 投与時の半減期 (約 20 日) の 5 倍に相当する期間に基づき設定された。

表 8 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト正常組織	ヒト正常組織凍結切片にビオチンで標識した本薬 (0.25 又は 2.5 μ g/mL) を反応させた後、本薬の組織への結合を評価	以下の組織で陽性染色が認められた。 結腸、食道、小腸、腎臓、肺 (BALT)、リンパ節、前立腺、脾臓、胸腺、扁桃、尿管、子宮頸部、子宮を含む組織の単核細胞 (リンパ球) の細胞質及び細胞膜	4.2.3.7.1-1

5.6.3 T細胞依存性抗体産生試験

本薬が T 細胞依存性の抗体産生に及ぼす影響が評価された (表 9)。本薬は抗 KLH IgG 及び IgM の産生に影響を及ぼさなかったことから、申請者は、本薬が T 細胞を介した抗体産生に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

表 9 T細胞依存性抗体産生試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
カニクイザル	本薬 0 又は 20 mg/kg を QW で 9 週間反復静脈内投与されたカニクイザルに KLH を 2 回投与し、その後の免疫応答を抗 KLH IgG 及び IgM を測定することにより評価	抗 KLH IgM 及び IgG の産生に影響は認められなかった。	4.2.3.7.2-1

5.R 機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の本薬の定量は、①ELISA 法⁶⁾ 又は②ECL 法⁷⁾ により行われた (定量下限 : ①23.3 及び②200 ng/mL)。また、ヒト血清中の抗レチファンリマブ抗体及び抗レチファンリマブ中和抗体の検出は、それぞれ ELISA 法及びセルベース分析法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 104 試験 グループ 1 <2019 年 7 月~2021 年 12 月>)

進行固形癌患者 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、28 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目に本薬 500 mg を静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初回投与時における本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。また、第 3、4、5 及び 6 サイクル投与前の血清中本薬濃度 (平均値 \pm 標準偏差) は、それぞれ 67.3 \pm 20.2、69.0 \pm 18.8、82.1 \pm 21.3 及び 85.7 \pm 18.7 μ g/mL であった。

抗レチファンリマブ抗体が評価された 6 例において、抗レチファンリマブ抗体は検出されなかった。

⁶⁾ 101 試験で用いられた。

⁷⁾ 本承認申請で提出されたすべての臨床試験で用いられた。

表 10 本薬の PK パラメータ

C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _z (L)
209±17.7	1,930±301	21.7±5.29	0.172±0.0428	5.13±0.383

平均値±標準偏差、6 例

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 101 試験<2016 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日⁸⁾] >)

進行固形癌患者 315 例 (PK 解析対象は 311 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg を Q2W、本薬 3 若しくは 10 mg/kg を Q4W、本薬 375 mg を Q3W、又は本薬 500 若しくは 750 mg を Q4W で静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

初回投与時における本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。本薬 1、3 又は 10 mg/kg を Q2W で投与した際の曝露量は、概ね用量に比例して増加した。

抗レチファンリマブ抗体が評価された 315 例のうち、6 例で本薬投与後に抗レチファンリマブ抗体が検出され、うち 2 例で抗レチファンリマブ中和抗体が検出された。

表 11 本薬の PK パラメータ

投与間隔	投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)
Q2W	1 mg/kg	3	16.5±4.94	93.6±21.4	7.97±1.80
	3 mg/kg	131	62.9±20.5	369±102	7.65±2.10 ^{*1}
	10 mg/kg	7	208±55.2	1,140±300	9.35±2.27
Q3W	375 mg	15	115±32.2	806±224	13.1±3.55
Q4W	3 mg/kg	9	67.9±13.5	555±139	12.7±4.79
	10 mg/kg	5	225±41.7	1,920±308	15.6±5.82
	500 mg	97	192±144	1,430±395	15.6±6.68 ^{*2}
	750 mg	13	215±66.5	1,830±532	17.6±5.21

平均値±標準偏差、*1 : 124 例、*2 : 91 例

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (101 試験) のデータに基づき、血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、E_{max} モデルを含む非線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血清中本薬濃度の上昇に伴い ΔQTcF が延長する傾向が認められたものの、本薬 750 mg を Q4W で静脈内投与した際の、定常状態での C_{max} (幾何平均値 : 264 µg/mL) における ΔQTcF の 90%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.4 PPK 解析

本薬単独投与の臨床試験⁹⁾ 及び国際共同第 III 相試験 (303 試験) を統合したデータを用いて、本薬単独投与の臨床試験で得られた本薬の PK データに基づき構築された PPK モデルが更新された。以下には、更新された PPK モデルを用いた解析の概要を記載する。

⁸⁾ PK 及び免疫原性に係るデータカットオフ日

⁹⁾ 海外第 I 相試験 (101 試験)、海外第 II 相試験 (201 試験、202 試験、203 試験)、国内第 I b 相試験 (104 試験)

本薬の PK データ (788 例、8,540 測定時点)¹⁰⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM Version 7.5)。なお、本薬の PK は、線形 CL 及び時間依存性 CL を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL、②V_c、③V_p 及び④I_{max} に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン、腫瘍サイズ、ECOG PS (0 又は 1 以上) 及びがん種 (NSCLC 又はその他)、②体重、性別及びアルブミン、③体重、並びに④がん種 (子宮体癌又はその他) を組み込んだモデルを用いて、本薬の CL 及び I_{max} に対する共変量として、人種 (日本人又は日本人以外) 及び化学療法との併用の有無が検討された。その結果、本薬の CL 及び I_{max} に対する新たな共変量は選択されなかった。

申請者は、最終モデルに含まれた共変量のうち、体重、アルブミン、腫瘍サイズ、ECOG PS 及び性別が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的¹¹⁾ であったことから、当該共変量が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (303 試験) の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の曝露量は PPK 解析 (6.2.4 参照) により推定された。

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量 (初回投与後の C_{min}) と PFS 及び OS との関連について検討された。その結果、初回投与後の C_{min} の増加に伴い、PFS 及び OS が延長する傾向が認められた。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量 (初回投与後及び定常状態の C_{max}、AUC 及び C_{min}) と有害事象¹²⁾ の発現割合との関連について検討された。その結果、初回投与後の AUC の増加に伴い、錯感覚の発現割合が上昇する傾向が認められた。また、初回投与後の C_{min} の増加に伴い、グルコース減少、全副作用、副作用の好中球減少症、Grade 2 以上の白血球数減少、並びに全 Grade、Grade 2 以上及び Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合が上昇する傾向が認められた。また、定常状態の C_{min} とリンパ球数減少の発現割合との間にも同様の傾向が認められた。一方、検討された他の曝露量と有害事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

¹⁰⁾ 解析対象とされた患者の背景項目 (中央値 (最小値, 最大値)) 又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。
体重 : 70.1 (33.0, 133) kg、アルブミン : 40.0 (17.0, 54.4) g/L、腫瘍サイズ : 58.0 (0, 360) mm、人種 : 白人 640 例、アジア人 32 例 (うち日本人 13 例)、黒人又はアフリカ系アメリカ人 21 例、その他 79 例、不明 16 例、化学療法の併用 : あり 149 例、なし 639 例、性別 : 男性 306 例、女性 482 例、がん種 : SCAC 244 例、子宮体癌 134 例、メルケル細胞癌 106 例、NSCLC 60 例、その他 244 例、ECOG PS (0 : 343 例、1 : 439 例、2 : 4 例、不明 : 2 例)

¹¹⁾ ①体重、②腫瘍サイズ及び③アルブミンについて、それぞれの中央値の患者に対する 10 及び 90 パーセンタイル値の患者における AUC_{ss} の幾何平均比は、それぞれ①1.21 及び 0.813、②1.06 及び 0.948、並びに③0.858 及び 1.10 と推定された。また、ECOG PS 及び性別について、①ECOG PS 0 の患者に対する ECOG PS 1 以上の患者、及び②男性患者に対する女性患者における AUC_{ss} の幾何平均比は、それぞれ①0.944 及び②1.23 と推定された。

¹²⁾ 全副作用、Grade 3 以上の有害事象、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象、注目すべき有害事象 (免疫関連有害事象及び注入に伴う反応)、免疫関連有害事象、並びに発現割合が 10% 超の有害事象 (錯感覚等)、副作用 (好中球減少症等) 及び臨床検査値異常 (全 Grade のグルコース減少、全 Grade、Grade 2 以上及び Grade 3 以上の好中球数減少、白血球数減少及びリンパ球数減少等)

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

- 本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路を介してアミノ酸に分解され、消失すると考えること
- PPK 解析（6.2.4 参照）により、腎機能障害¹³⁾ 及び肝機能障害¹⁴⁾ は本薬の CL に明確な影響を及ぼさないと推定されたこと¹⁵⁾

6.2.7 本薬の PK の国内外差

申請者は、国内第 I b 相試験（104 試験）の日本人患者と海外第 I 相試験（101 試験）の外国人患者との間で、本薬 500 mg を Q4W で投与した際の曝露量に明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 12 に示す試験が提出された。

¹³⁾ eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

¹⁴⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

¹⁵⁾ 肝機能が正常な患者（692 例）に対する軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者（96 例（不明 2 例を含む））における CL の幾何平均比は 0.998 と推定された。また、腎機能が正常な患者（263 例）に対する①軽度の腎機能障害を有する患者（354 例）及び②中等度又は重度の腎機能障害を有する患者（171 例（不明 16 例を含む））における CL の幾何平均比は、それぞれ①0.934 及び②0.919 と推定された。

表 12 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	104	I b	進行固形癌患者	18 ①6 ②6 ③6	①パート1のグループ1： 本薬 500 mg を Q4W で静脈内投与 ②パート1のグループ2： INCB001158（本邦未承認）75 又は 100 mg を BID 経口投与 ③パート2のグループ3： 本薬 500 mg を Q4W で静脈内投与及び INCB001158（本邦未承認）100 mg を BID 経口投与	忍容性 安全性 PK
	国際共同	303	III	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者	308 ①154 ②154	①PTX/CBDCA との併用で本薬 500 mg を Q4W で静脈内投与 ②PTX/CBDCA との併用でプラセボを Q4W で静脈内投与	有効性 安全性
	海外	101	I	進行固形癌患者	262 ① 37 ②225	①用量漸増期： 本薬 1～10 mg/kg を Q2W、又は本薬 3 若しくは 10 mg/kg を Q4W で静脈内投与 ②コホート拡大期： 本薬 3 mg/kg を Q2W、本薬 375 mg を Q3W、又は本薬 500 若しくは 750 mg を Q4W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
参考	海外	201	II	根治切除不能なメルクセル細胞癌患者	107	本薬 500 mg を Q4W で静脈内投与	有効性 安全性
		202	II	白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある SCAC 患者	94	本薬 500 mg を Q4W で静脈内投与	有効性 安全性
		203	II	進行固形癌患者*	121	本薬 500 mg を Q4W で静脈内投与	有効性 安全性

*：PD-L1 陽性の NSCLC、PD-L1 陽性の尿路上皮癌、悪性黒色腫又は腎細胞癌のいずれかに該当する患者が対象とされた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、303 試験において併用された抗悪性腫瘍剤の用法・用量は、表 13 のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

表 13 303 試験において併用された抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
PTX	4 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に 80 mg/m ² を静脈内投与（最大 6 サイクル投与）
CBDCA	4 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1 日目に AUC 5 mg・min/mL 相当量（ただし、750 mg を超えない）を静脈内投与（最大 6 サイクル投与）

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I b 相試験（CTD 5.3.3.2-2：104 試験＜2019 年 7 月～2021 年 12 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：21 例）を対象に、本薬単独投与（グループ 1）、INCB001158（本邦未承認）単独投与（グループ 2）及び本薬と INCB001158（本邦未承認）との併用投与（グループ 3）の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで最長 2 年間継続することとされた。

- グループ 1：本薬 500 mg を Q4W で静脈内投与

- グループ 2 : INCB001158 (本邦未承認) 75 又は 100 mg を BID 経口投与
- グループ 3 : グループ 1 で選択された本薬の RP2D を Q4W で静脈内投与及び INCB001158 (本邦未承認) 100 mg BID 経口投与

本試験に登録された 18 例 (グループ 1 : 6 例、グループ 2 : 6 例 (各用量 3 例)、グループ 3 : 6 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、グループ 1 に登録された 6 例全例が DLT の解析対象とされた。

グループ 1 において、本薬の投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められず、日本人患者において本薬 500 mg Q4W 投与は忍容可能と判断された。

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中¹⁶⁾ の死亡はグループ 1 で 1/6 例 (16.7%)、グループ 2 で 2/6 例 (33.3%)、グループ 3 で 2/6 例 (33.3%) に認められ、死因はいずれも疾患進行であった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 303 試験<2020 年 11 月~実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 4 月 15 日] >)

化学療法歴¹⁷⁾ のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者¹⁸⁾ (目標症例数 : 300 例¹⁹⁾) を対象に、PTX/CBDCA 投与下で本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 13 の国又は地域、70 施設で実施された。

用法・用量は、PTX/CBDCA 投与 (表 13 参照) 下で、本薬 500 mg 又はプラセボを Q4W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで最大 13 サイクル継続することとされた。なお、プラセボ/PTX/CBDCA 群に割り付けられた患者は、BICR 判定により PD が確認された場合にはクロスオーバー期に移行し、本薬 500 mg Q4W の単独投与に切り替えることが可能とされた。

本試験に登録され無作為化²⁰⁾ された 308 例 (本薬/PTX/CBDCA 群 154 例、プラセボ/PTX/CBDCA 群 154 例) 全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/PTX/CBDCA 群 8 例、プラセボ/PTX/CBDCA 群 8 例)。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかったプラセボ/PTX/CBDCA 群 2 例を除く 306 例 (本薬/PTX/CBDCA 群 154 例、プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬/PTX/CBDCA 群 8 例、プラセボ/PTX/CBDCA 群 8 例)。なお、プラセボ/PTX/CBDCA 群に割り付けられた 154 例中 69 例 (44.8%) がクロスオーバー期に移行し、本薬が投与された。

¹⁶⁾ 本薬の最終投与後 90 日以内又は INCB001158 (本邦未承認) の最終投与後 30 日以内のいずれか遅い方

¹⁷⁾ 放射線療法と併用する化学療法又は登録の 6 カ月以上前に完了している術前若しくは術後補助療法は許容された。

¹⁸⁾ 切除不能な局所再発又は遠隔転移を有する患者が対象とされた。

¹⁹⁾ 主要評価項目とされた PFS について、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (InterAACT 試験、Ann Oncol 2018; 29: viii715-6) の結果から、プラセボ/PTX/CBDCA 群における中央値を 8 カ月、プラセボ/PTX/CBDCA 群に対する本薬/PTX/CBDCA 群のハザード比を 0.67 (本薬/PTX/CBDCA 群における中央値は 12 カ月) と仮定し、有意水準 (片側) 0.025、イベント数を 132 件とした場合の検出力は 83% と算出されたことから、観察期間等を考慮し、約 300 例と設定された。

²⁰⁾ 地域 (オーストラリア/EU/北米/英国、その他の地域)、PD-L1 の発現状況 (<1%、≥1%)、疾患の進行度 (局所再発、遠隔転移) を層別因子として、本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群に無作為化された。

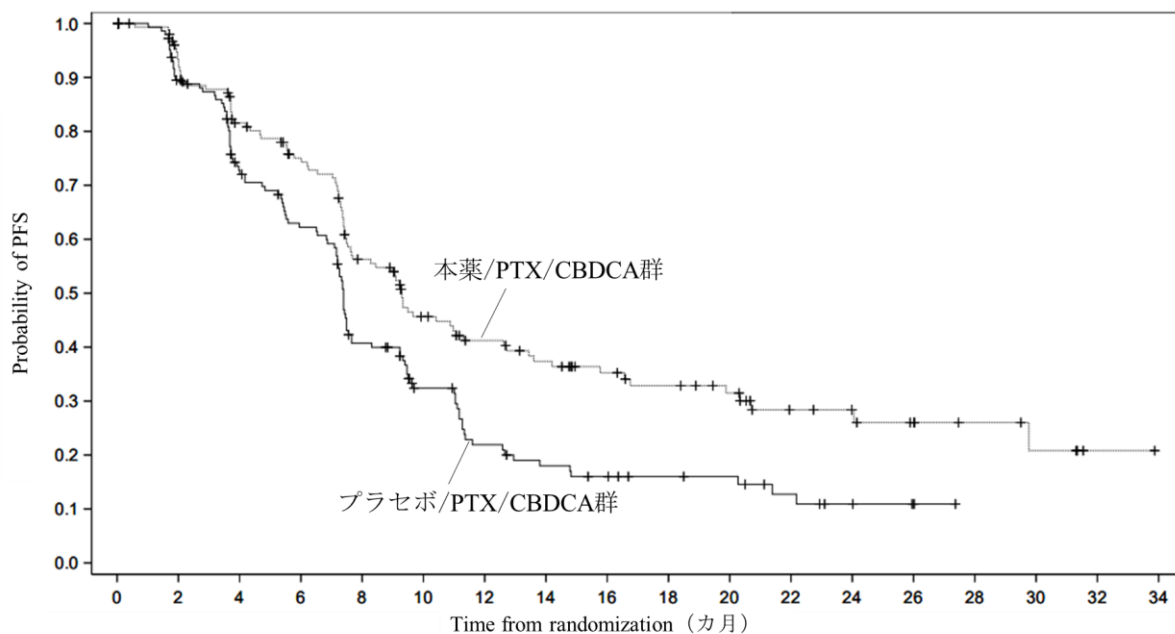
主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるPFS²¹⁾と設定された。試験開始時点では、約132件のPFSイベントが発生した時点で中間解析を実施することとされたものの、海外規制当局からの助言に基づき、中間解析は実施しないこととされた（治験実施計画書改訂第1版（2021年12月21日付け））。

有効性について、主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるPFSの主要解析（2024年4月15日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、表14及び図1のとおりであり、プラセボ/PTX/CBDCA群に対する本薬/PTX/CBDCA群の優越性が検証された。

表14 PFSの主要解析結果（BICR判定、FAS、2024年4月15日データカットオフ）

	本薬/PTX/CBDCA群	プラセボ/PTX/CBDCA群
例数	154	154
イベント数 (%)	92 (59.7)	110 (71.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	9.3 [7.5, 11.3]	7.4 [7.1, 7.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.63 [0.47, 0.84]	
p値 (片側) *2	0.0006	

*1：地域（オーストラリア/EU/北米/英国、その他の地域）、PD-L1の発現状況（<1%、≥1%）、疾患の進行度（局所再発、遠隔転移）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.025



本薬/PTX/CBDCA群	154	137	115	101	73	53	44	38	31	27	23	15	12	9	6	4	1	0
プラセボ/PTX/CBDCA群	154	126	98	82	52	35	23	18	15	12	11	7	4	2	0			

図1 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（BICR判定、FAS、2024年4月15日データカットオフ）

²¹⁾ 無作為化された日から、RECIST ver.1.1に基づく疾患進行又はあらゆる原因による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースラインでの画像評価が実施されていない患者は、無作為化された日
- ・ 最初の画像評価日までに死亡が認められず、ベースライン後の評価可能な画像がない患者は、無作為化された日
- ・ 疾患進行が認められなかった患者は、評価可能な最終画像評価日
- ・ 同意撤回により試験を中止した患者は、評価可能な最終画像評価日
- ・ 次の抗がん治療を開始した患者は、開始前の評価可能な最終画像評価日
- ・ 疾患進行又は死亡が認められたものの、2回以上連続して画像評価が実施されなかった患者は、画像評価が2回以上連続して実施されなかった前の評価可能な最終画像評価日

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中²²⁾の死亡は、本薬/PTX/CBDCA 群で 12/154 例 (7.8%)、プラセボ/PTX/CBDCA 群で 26/152 例 (17.1%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は、プラセボ/PTX/CBDCA 群 2 例)。疾患進行による死亡例 (本薬/PTX/CBDCA 群 8 例、プラセボ/PTX/CBDCA 群 24 例) を除く患者の死因は、本薬/PTX/CBDCA 群で肺炎、敗血症、全身状態の悪化に関連した敗血症及び汎血球減少症各 1 例、プラセボ/PTX/CBDCA 群で肺炎及び不明各 1 例であり、うち、本薬/PTX/CBDCA 群の汎血球減少症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人患者における死因はいずれも疾患進行であった。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 101 試験<2016 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 4 月 7 日] >)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 322 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 41 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増期では、本薬 1、3 若しくは 10 mg/kg を Q2W、又は本薬 3 若しくは 10 mg/kg を Q4W で静脈内投与、コホート拡大期では、本薬 3 mg/kg を Q2W、本薬 375 mg を Q3W、又は本薬 500 若しくは 750 mg を Q4W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験薬の投与中止基準に該当するまで最長 2 年間継続することとされた。

本試験に登録された 262 例 (用量漸増期 37 例、コホート拡大期 225 例) のうち、治験薬が投与されなかったコホート拡大期の 2 例を除く 260 例 (用量漸増期 37 例、コホート拡大期 223 例) が FAS とされ、安全性の解析対象とされた。

用量漸増期において、本薬の投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT 評価対象とされた 37 例全例で DLT は認められず、MTD には到達しなかった。コホート拡大期において、本薬 3 mg/kg Q2W 投与、375 mg Q3W 投与及び 500 mg Q4W 投与の PK 及び安全性プロファイルは類似していたこと等から、利便性を考慮して、本薬の RP2D として 375 mg Q3W 投与及び 500 mg Q4W 投与が選択された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、69/260 例 (26.5%) に認められた。疾患進行による死亡 61 例を除く患者の死因は、心不全/肺塞栓症、心血管不全、不全片麻痺、低血圧及び腎炎各 1 例、その他 3 例²³⁾ であり、うち、心不全/肺塞栓症、心血管不全、不全片麻痺、低血圧及び腎炎について、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、死因がその他の 3 例について、因果関係は評価されていない。

²²⁾ 本薬若しくはプラセボの最終投与後 90 日以内、又は PTX/CBDCA の最終投与後 30 日以内のいずれか遅い方

²³⁾ 安全性の追跡期間について、101 試験開始時点では治験薬投与終了後 30 日以内とされていたものの、治験実施計画書第 6 版 (20██年██月██日付け) において、治験薬投与終了後 90 日以内に変更された。当該治験実施計画書の変更前に、治験薬投与終了後 30 日を超えた時点で死亡した 3 例について、死因に関する情報は報告されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：201 試験＜2019 年 2 月～実施中 [データカットオフ日：20 年 月 日] >）

治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、13/107 例（12.1%）に認められた。疾患進行による死亡 8 例を除く患者の死因は、急性呼吸不全、無力症、随伴疾患進行、COVID-19 及び不明各 1 例であり、うち、随伴疾患進行 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：202 試験＜2018 年 10 月～2021 年 11 月>）

治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、19/94 例（20.4%）に認められた。疾患進行による死亡 12 例を除く患者の死因は、肺塞栓症、膵癌、ILD、腹膜炎、大腿骨骨折、骨盤内感染及び胸水各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.3 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：203 試験＜2019 年 1 月～2022 年 6 月>）

治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、28/121 例（23.1%）に認められた。疾患進行による死亡 18 例を除く患者の死因は、不明 2 例、COVID-19、出血、COVID-19 肺炎、死亡、全身健康状態悪化、敗血症、右室不全及び脳血管発作各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者における本薬の有効性及び安全性は、303 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、303 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者に対する本薬/PTX/CBDCA 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、303 試験における対照群について、以下のように説明している。

303 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.2.2019) において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者を対象とした臨床試験成績²⁴⁾に基づき、PTX/CBDCA 投与が標準的治療として推奨されていたことから、303 試験の対照群として、プラセボ/PTX/CBDCA 投与を設定した。

²⁴⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者を対象に、フルオロウラシルとシスプラチンとの併用投与と PTX/CBDCA 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅱ相試験（InterAACT 試験、Ann Oncol 2018; 29: viii715-6）

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、303 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること及び QOL を改善することが期待でき、臨床的意義があると考えことから、303 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

303 試験の対象患者における PFS の延長に臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であるものの、当該患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであること等を考慮し、OS の結果も確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、303 試験の結果に基づき、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者における本薬/PTX/CBDCA 投与の有効性について、以下のように説明している。

303 試験の主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、プラセボ/PTX/CBDCA 群に対する本薬/PTX/CBDCA 群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)²⁵⁾。

また、303 試験では、PFS について、プラセボ/PTX/CBDCA 群に対する本薬/PTX/CBDCA 群の優越性が検証された場合には、副次評価項目の一つとされた OS について検定を実施することとされた。OS の中間解析は PFS の主要解析時点、OS の最終解析は少なくとも 165 件の OS イベントが観察された時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

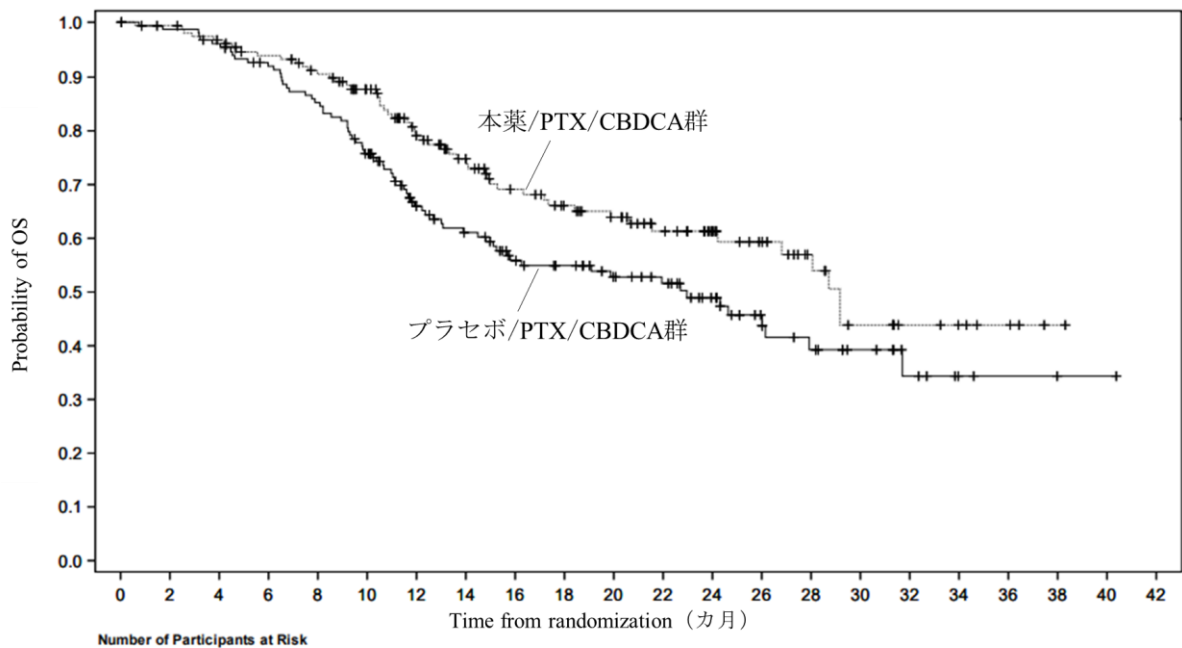
303 試験における OS の中間解析 (2024 年 4 月 15 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 15 及び図 2 のとおりであった。

表 15 OS の中間解析結果 (FAS、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
例数	154	154
イベント数 (%)	53 (34.4)	73 (47.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	29.2 [24.2, -]	23.0 [15.1, 27.9]
ハザード比 [95%CI] *1		0.70 [0.49, 1.01] *2
p 値 (片側) *3		0.0273

—: 推定不能、*1: 地域 (オーストラリア/EU/北米/英国、その他の地域)、PD-L1 の発現状況 (<1%、 \geq 1%)、疾患の進行度 (局所再発、遠隔転移) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 97.94%CI は [0.46, 1.08]、*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.0103

²⁵⁾ 治験担当医師判定による PFS について、本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における中央値 [95%CI] (カ月) はそれぞれ 9.2 [7.7, 10.9] 及び 7.4 [7.2, 9.1]、プラセボ/PTX/CBDCA 群に対する本薬/PTX/CBDCA 群のハザード比 [95%CI] は 0.72 [0.55, 0.95] であった。



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	
本薬/PTX/CBDCA群	154	151	145	138	130	117	96	82	70	62	56	44	34	27	19	12	8	6	4	1	0		
プラセボ/PTX/CBDCA群	154	150	145	136	126	110	82	73	61	56	48	43	33	23	17	12	7	3	2	1	1	0	

図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2024年4月15日データカットオフ)

加えて、303試験の日本人集団におけるPFSの主要解析(2024年4月15日データカットオフ)の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表16及び図3のとおりであった。

表16 日本人集団におけるPFSの主要解析結果 (BICR判定、FAS、2024年4月15日データカットオフ)

	本薬/PTX/CBDCA群	プラセボ/PTX/CBDCA群
例数	8	8
イベント数 (%)	2 (25.0)	7 (87.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [9.5, -]	5.2 [1.7, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.07 [0.01, 0.59]	

-: 推定不能、*: 地域 (オーストラリア/EU/北米/英国、その他の地域)、PD-L1の発現状況 (<1%、≥1%)、疾患の進行度 (局所再発、遠隔転移) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

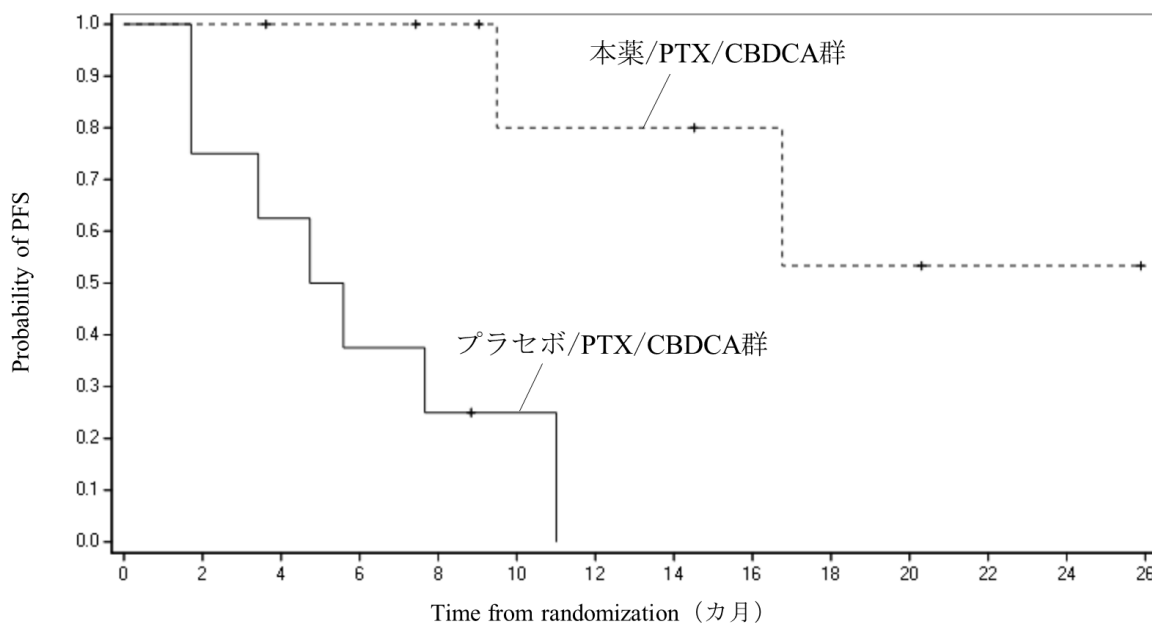


図3 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、FAS、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者に対する本薬/PTX/CBDCA 投与の有効性は示されたと判断した。

- 303 試験の主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、プラセボ/PTX/CBDCA 群に対する本薬/PTX/CBDCA 群の優越性が検証され、かつ、得られた結果には臨床的意義があると考えること
- 303 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、プラセボ/PTX/CBDCA 群と比較して本薬/PTX/CBDCA 群で短縮する傾向は認められなかったこと
- 303 試験における日本人の患者数は限られており、303 試験の日本人集団の結果に基づき日本人患者における本薬/PTX/CBDCA 投与の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても本薬/PTX/CBDCA 投与の有効性が示唆されたと考えること
 - 303 試験における日本人集団の PFS の結果について、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと
 - 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.7 参照)

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

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者に対する本薬/PTX/CBDCA 投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎、心筋炎、重度の皮膚障害、筋炎、内分泌障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、1 型糖尿病、膵炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、神経障害、重篤な血液

障害、ぶどう膜炎、重度の胃炎、硬化性胆管炎、心膜炎、重症筋無力症・横紋筋融解症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、静脈血栓塞栓症及び結核であると判断した。

また、機構は、本薬の投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬、PTX 又は CBDCA の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/PTX/CBDCA 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイル等について

申請者は、303 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/PTX/CBDCA 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

303 試験における安全性の概要は、表 17 のとおりであった。

表 17 安全性の概要 (2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例	プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例
全有害事象	154 (100)	152 (100)
Grade 3 以上の有害事象	128 (83.1)	114 (75.0)
死亡に至った有害事象	4 (2.6)	1 (0.7)
重篤な有害事象	73 (47.4)	59 (38.8)
投与中止に至った有害事象*1	27 (17.5)	11 (7.2)
本薬又はプラセボ	17 (11.0)	4 (2.6)
PTX 又は CBDCA	16 (10.4)	8 (5.3)
投与中断に至った有害事象*1, 2	21 (13.6)	19 (12.5)
本薬又はプラセボ	6 (3.9)	2 (1.3)
PTX 又は CBDCA	18 (11.7)	18 (11.8)
休薬に至った有害事象*1	115 (74.7)	117 (77.0)
本薬又はプラセボ	81 (52.6)	75 (49.3)
PTX 又は CBDCA	107 (69.5)	108 (71.1)
減量に至った有害事象*3	68 (44.2)	60 (39.5)

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2：有害事象とは別に治験薬の曝露状況に関する情報が収集され、曝露状況としては本薬又はプラセボの投与中断はいずれの群においても認められず、PTX 又は CBDCA の投与中断は、本薬/PTX/CBDCA 群で 16 例、プラセボ/PTX/CBDCA 群で 13 例に認められた、*3：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

303 試験において、プラセボ/PTX/CBDCA 群と比較して本薬/PTX/CBDCA 群で発現割合が一定以上高かった有害事象は、表 18 のとおりであった。プラセボ/PTX/CBDCA 群と比較して本薬/PTX/CBDCA 群で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 18 プラセボ/PTX/CBDCA 群と比較して本薬/PTX/CBDCA 群で発現割合が一定以上高かった*1有害事象
(2024年4月15日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例	プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例
全有害事象		
下痢	75 (48.7)	61 (40.1)
無力症	73 (47.4)	60 (39.5)
そう痒症	37 (24.0)	10 (6.6)
頭痛	25 (16.2)	17 (11.2)
発疹	24 (15.6)	12 (7.9)
甲状腺機能低下症	22 (14.3)	5 (3.3)
直腸出血	19 (12.3)	11 (7.2)
リンパ球減少症	17 (11.0)	9 (5.9)
粘膜の炎症	17 (11.0)	9 (5.9)
ALT 増加	16 (10.4)	7 (4.6)
甲状腺機能亢進症	13 (8.4)	1 (0.7)
副腎機能不全	8 (5.2)	0
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	54 (35.1)	45 (29.6)
好中球数減少	26 (16.9)	13 (8.6)
リパーゼ増加	5 (3.2)	0
ALT 増加	4 (2.6)	0
AST 増加	4 (2.6)	0
重篤な有害事象		
肺塞栓症	5 (3.2)	1 (0.7)
投与中断に至った有害事象*2		
好中球数減少	4 (2.6)	0
休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	28 (18.2)	16 (10.5)
貧血	26 (16.9)	18 (11.8)
白血球数減少	12 (7.8)	7 (4.6)
減量に至った有害事象*3		
好中球減少症	27 (17.5)	18 (11.8)
血小板数減少	4 (2.6)	0

*1: 全有害事象は 5%以上、それ以外は 2%以上プラセボ/PTX/CBDCA 群と比較して本薬/PTX/CBDCA 群で発現割合が高かった事象、*2: いずれかの治験薬の投与中断又は休薬に至った有害事象、*3: PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群において一定以上の発現が認められた有害事象については、本薬/PTX/CBDCA 投与時に発現する可能性が高いため、本薬/PTX/CBDCA 投与時には本薬、PTX 又は CBDCA との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。また、303 試験において、プラセボ/PTX/CBDCA 群と比較して本薬/PTX/CBDCA 群で発現割合が高かった死亡に至った有害事象は認められていないこと、及びプラセボ/PTX/CBDCA 群と比較して本薬/PTX/CBDCA 群で発現割合が高かった重篤な有害事象（肺塞栓症 5 例）はいずれも原疾患の影響が考えられ、治験薬との因果関係が否定されていることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬、PTX 又は CBDCA の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/PTX/CBDCA 投与は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、303 試験における安全性情報を基に、本薬/PTX/CBDCA 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 19 のとおりであった。

表 19 国内外の安全性の概要 (303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 8 例	外国人患者 146 例
全有害事象	8 (100)	146 (100)
Grade 3 以上の有害事象	6 (75.0)	122 (83.6)
死亡に至った有害事象	0	4 (2.7)
重篤な有害事象	4 (50.0)	69 (47.3)
投与中止に至った有害事象*1	1 (12.5)	26 (17.8)
本薬	1 (12.5)	16 (11.0)
PTX 又は CBDCA	0	16 (11.0)
投与中断に至った有害事象*1	1 (12.5)	20 (13.7)
本薬	0	6 (4.1)
PTX 又は CBDCA	1 (12.5)	17 (11.6)
休薬に至った有害事象*1	5 (62.5)	110 (75.3)
本薬	4 (50.0)	77 (52.7)
PTX 又は CBDCA	3 (37.5)	104 (71.2)
減量に至った有害事象*2	4 (50.0)	64 (43.8)

*1: いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2: PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 20 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高く、かつ 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 20 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象*1
(303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	日本人患者 8 例	外国人患者 146 例
全 Grade の有害事象		
貧血	7 (87.5)	95 (65.1)
脱毛症	6 (75.0)	73 (50.0)
好中球数減少	6 (75.0)	36 (24.7)
便秘	5 (62.5)	50 (34.2)
白血球数減少	5 (62.5)	19 (13.0)
食欲減退	4 (50.0)	33 (22.6)
そう痒症	4 (50.0)	33 (22.6)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (50.0)	13 (8.9)
副腎機能不全	4 (50.0)	4 (2.7)
頭痛	3 (37.5)	22 (15.1)
発熱	3 (37.5)	20 (13.7)
味覚不全	3 (37.5)	17 (11.6)
血小板数減少	3 (37.5)	17 (11.6)
背部痛	3 (37.5)	14 (9.6)
筋肉痛	3 (37.5)	9 (6.2)
リパーゼ増加	3 (37.5)	5 (3.4)
倦怠感	3 (37.5)	1 (0.7)
ALT 増加	2 (25.0)	14 (9.6)
湿疹	2 (25.0)	6 (4.1)
アミラーゼ増加	2 (25.0)	2 (1.4)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	2 (25.0)	28 (19.2)
好中球数減少	2 (25.0)	24 (16.4)
休薬に至った有害事象*2		
好中球数減少	2 (25.0)	26 (17.8)
副腎機能不全	2 (25.0)	0
減量に至った有害事象*3		
悪心	2 (25.0)	0

*1：全有害事象は外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 15%以上高かった事象、それ以外は日本人患者で発現割合が 5%以上高く、かつ 2 例以上に認められた事象、*2：いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象、*3：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

303 試験において本薬/PTX/CBDCA 投与がされた日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界がある。しかしながら、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.7 参照)、日本人患者において 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及びいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかったこと、並びに本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬/PTX/CBDCA 投与は忍容可能と判断した。

以下の項では、303 試験等における安全性の結果を基に、本薬/PTX/CBDCA 群で発現割合が高かった有害事象 (消化管障害、肝機能障害、皮膚障害、内分泌障害及び血液障害)、及び本薬と同様に PD-1 を標的とする薬剤 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ及びチスレリズマブ) において注意が必要とされている有害事象 (infusion reaction、ILD、心臓障害、筋骨格系及び結合組織障害、1 型糖尿病、膵炎、腎機能障害、中枢神経障害、末梢神経障害、静脈血栓塞栓症、結核、眼障害並びに移植関連の有害事象) に着目して検討を行った。

7.R.3.3 infusion reaction

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

303 試験における infusion reaction²⁶⁾ の発現状況は、表 21 及び表 22 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 6（1、170）及び 29（1、123）であった。

表 21 infusion reaction 等の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*	33 (21.4)	3 (1.9)	23 (15.1)	2 (1.3)
悪心	12 (7.8)	0	12 (7.9)	0
嘔吐	8 (5.2)	0	1 (0.7)	0
注入に伴う反応	5 (3.2)	1 (0.6)	8 (5.3)	1 (0.7)
薬物過敏症	3 (1.9)	0	1 (0.7)	0
紅斑	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
発熱	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
呼吸困難	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
多汗症	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
過敏症	2 (1.3)	1 (0.6)	0	0
頻呼吸	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
頻脈	1 (0.6)	0	0	0
低血圧	0	0	2 (1.3)	0
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
発疹	0	0	1 (0.7)	0

*：集計対象とされた事象の合計

²⁶⁾ MedDRA PT の「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様反応」、「サイトカイン放出症候群」、「薬物過敏症」、「過敏症」、「注入に伴う反応」、「血清病」、「血清病様反応」、「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様ショック」、「ショック」、「1 型過敏症」、「輸注関連過敏反応」、「発汗」、「呼吸困難」、「紅斑」、「潮紅」、「全身紅斑」、「低血圧」、「喉頭浮腫」、「喉頭痙攣」、「口唇浮腫」、「口唇腫脹」、「口腔腫脹」、「浮腫」、「口腔浮腫」、「口腔咽頭浮腫」、「口腔咽頭痙攣」、「口腔咽頭腫脹」、「そう痒症」、「アレルギー性そう痒症」、「全身性そう痒症」、「発熱」、「発疹」、「紅斑性皮疹」、「全身性皮疹」、「そう痒症性皮疹」、「呼吸停止」、「呼吸窮迫」、「呼吸不全」、「ショック症状」、「上気道性喘鳴」、「顔面腫脹」、「舌腫脹」、「頻脈」、「頻呼吸」、「舌浮腫」、「気管浮腫」、「気管閉塞」、「上気道閉塞」、「蕁麻疹」、「丘疹状蕁麻疹」、「喘鳴」、「アレルギー性皮膚炎」、「過敏性血管炎」、「斑状皮疹」、「腹痛」、「背部痛」、「胸痛」、「咳嗽」、「多汗症」、「悪心」、「皮膚反応」及び「嘔吐」に該当する事象のうち、治験薬投与当日又は翌日に発現した事象を集計した。

表 22 重篤な infusion reaction 等の発現状況 (303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	0	1 (0.7)
注入に伴う反応	0	1 (0.7)
投与中止に至った infusion reaction* ¹	2 (1.3)	1 (0.7)
呼吸困難	1 (0.6)	0
注入に伴う反応	1 (0.6)	0
薬物過敏症	0	1 (0.7)
投与中断に至った infusion reaction* ¹	7 (4.5)	9 (5.9)
注入に伴う反応	4 (2.6)	5 (3.3)
薬物過敏症	1 (0.6)	1 (0.7)
紅斑	1 (0.6)	0
過敏症	1 (0.6)	0
低血圧	0	2 (1.3)
アナフィラキシーショック	0	1 (0.7)
休薬に至った infusion reaction* ¹	1 (0.6)	2 (1.3)
紅斑	1 (0.6)	1 (0.7)
注入に伴う反応	0	1 (0.7)
減量に至った infusion reaction* ²	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない²⁷⁾ 重篤な infusion reaction を発現した患者の詳細は表 23 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction は認められなかった。

表 23 本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction 等を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
201	8■	男	500 mg Q4W	薬物過敏症	3	365	1	休薬	回復
203	8■	女	500 mg Q4W	注入に伴う反応	1	1	2	不変	回復

*：MedDRA ver.26.1

なお、303 試験において、本薬投与による infusion reaction の軽減等を目的として、以下のように規定していたものの、前投薬の実施に関する情報は収集していない。

- 治験実施医療機関の方針等により解熱剤（アセトアミノフェン等）及び抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）の前投薬を検討する。
- Grade 2 の infusion reaction が発現した場合、次回以降の投与では解熱剤及び抗ヒスタミン剤の前投薬を行う。
- Grade 3 以上の infusion reaction が発現した場合、本薬投与を中止する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

²⁷⁾ 以下に該当する事象

- 101 試験では、①ほぼ確実、②可能性大、③可能性小、④多分なし又は⑤関連なしのうち、治験担当医師により①～③と判断された事象
- 104 試験、201 試験、202 試験、203 試験及び 303 試験では、①関連あり又は②関連なしのうち、治験担当医師により①と判断された有害事象

上記の infusion reaction の発現状況にはアレルギー反応による事象も含まれると考えられるものの、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な注入に伴う反応が認められたこと、本薬は抗体医薬品であり infusion reaction の発現が想定されること等を考慮すると、本薬の投与に際して infusion reaction の発現に注意が必要である。したがって、infusion reaction の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

303 試験における ILD²⁸⁾ の発現状況は、表 24 及び表 25 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 75（75、75）及び 84（14、222）であった。

表 24 ILD の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	1 (0.6)	0	3 (2.0)	0
肺臓炎	1 (0.6)	0	3 (2.0)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 25 ILD 等の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例	プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例
死亡に至った ILD	0	0
重篤な ILD	0	0
投与中止に至った ILD ^{*1}	0	0
投与中断に至った ILD ^{*1}	0	1 (0.7)
肺臓炎	0	1 (0.7)
休薬に至った ILD ^{*1}	0	0
減量に至った ILD ^{*2}	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD は認められなかった。

²⁸⁾ MedDRA SMQ 「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

表 26 本薬との因果関係が否定できない重篤なILDを発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101	4	女	3 mg/kg Q2W	肺臓炎	3	141	72	中止	回復
	8	女	500 mg Q4W	肺臓炎	2	76	39	非該当*2	回復
	8	女	500 mg Q4W	ILD	3	189	9	非該当*2	回復
201	5	男	750 mg Q4W	肺臓炎	3	235	132	非該当*2	後遺症あり
	5	男	500 mg Q4W	肺臓炎	2	43	9	不変	回復
	8	男	500 mg Q4W	器質性肺炎	3	318	持続中	中止	軽快

*1：MedDRA ver.26.1、*2：当該事象の発現前に投与中止されていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが認められたこと、及び既承認のPD-1を標的とする薬剤においてILDは既知のリスクであることから、本薬の投与に際してILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）

申請者は、本薬投与による消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）について、以下のように説明している。

303試験における消化管障害²⁹⁾の発現状況は表27及び表28のとおりであった。303試験の本薬/PTX/CBDCA群及びプラセボ/PTX/CBDCA群における消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ6（1、345）及び3（1、143）であった。

表 27 消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）の発現状況（303試験、2024年4月15日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）*	135 (87.7)	25 (16.2)	133 (87.5)	22 (14.5)
悪心	87 (56.5)	3 (1.9)	87 (57.2)	6 (3.9)
下痢	75 (48.7)	8 (5.2)	61 (40.1)	9 (5.9)
便秘	55 (35.7)	1 (0.6)	61 (40.1)	1 (0.7)
嘔吐	38 (24.7)	4 (2.6)	31 (20.4)	6 (3.9)
直腸出血	19 (12.3)	2 (1.3)	11 (7.2)	0
腹痛	18 (11.7)	1 (0.6)	19 (12.5)	1 (0.7)
肛門周囲痛	15 (9.7)	3 (1.9)	19 (12.5)	1 (0.7)
上腹部痛	14 (9.1)	1 (0.6)	17 (11.2)	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で発現割合が10%以上の事象

²⁹⁾ MedDRA SOCの「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

表 28 重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）等の発現状況
 (303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）	0	0
重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*1}	16 (10.4)	15 (9.9)
下痢	4 (2.6)	4 (2.6)
嘔吐	4 (2.6)	3 (2.0)
悪心	3 (1.9)	0
直腸出血	2 (1.3)	0
腹痛	0	2 (1.3)
痔瘻	0	2 (1.3)
投与中止に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*2}	3 (1.9)	0
免疫性腸炎	2 (1.3)	0
悪心	1 (0.6)	0
投与中断に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*2}	1 (0.6)	1 (0.7)
下痢	1 (0.6)	1 (0.7)
休薬に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*1, 2}	17 (11.0)	13 (8.6)
下痢	5 (3.2)	4 (2.6)
嘔吐	3 (1.9)	4 (2.6)
悪心	3 (1.9)	2 (1.3)
腹痛	2 (1.3)	0
便秘	2 (1.3)	0
腸閉塞	2 (1.3)	0
減量に至った消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む） ^{*3}	5 (3.2)	1 (0.7)
下痢	3 (1.9)	1 (0.7)
悪心	2 (1.3)	0
嘔吐	1 (0.6)	0

*1：個別事象はいずれかの群で 2 例以上に認められた事象を記載、*2：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*3：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）を発現した患者の詳細は表 29 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）は認められなかった。

表 29 本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害（胃炎、大腸炎、下痢を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	4■	女	500 mg Q4W	免疫性腸炎	4	93	87	中止	回復
				免疫性腸炎	3	180	43	非該当*2	回復
				免疫性腸炎	3	223	持続中	非該当*2	未回復
6■	女	500 mg Q4W	下痢	3	221	8	非該当*2	回復	
			大腸炎	3	37	27	中止	回復	
101	3■	女	3 mg/kg Q2W	大腸炎	3	87	持続中	非該当*2	軽快
				大腸炎	3	66	7	中止	回復
5■	女	3 mg/kg Q2W	大腸炎	3	322	持続中	非該当*2	未回復	
			大腸炎	4	50	95	中止	回復	
6■	男	3 mg/kg Q2W	大腸炎	3	155	34	休薬	回復	
			下痢	3	155	34	休薬	回復	
7■	男	500 mg Q4W	胃出血	4	727	5	非該当*1	回復	
			大腸炎	2	197	9	休薬	回復	
201	8■	男	500 mg Q4W	大腸炎	2	197	9	休薬	回復
			500 mg Q4W	膵炎	3	29	9	中止	回復
7■	男	500 mg Q4W	腹痛	2	162	14	休薬	回復	
			6■	男	500 mg Q4W	免疫性腸炎	4	27	38

*1：MedDRA ver.26.1、*2：当該事象の発現前に投与中止されていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない大腸炎、小腸炎及び重度の下痢が認められたこと、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤において当該事象は既知のリスクであることを踏まえ、本薬の投与に際して大腸炎、小腸炎及び重度の下痢の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における大腸炎、小腸炎及び重度の下痢の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。一方、臨床試験において消化管出血（腸出血、胃出血を含む）及び悪心・嘔吐が認められているものの、消化管出血は大腸炎及び小腸炎に起因する事象であったこと、及び悪心・嘔吐は腸閉塞を併発する等の原疾患の影響が否定できない事象であったことから、これらの事象について、現時点で特段の注意喚起は必要ないと判断した。

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な胃炎は認められていないものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において胃炎は既知のリスクであることから、現時点において本薬による胃炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、胃炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）

申請者は、本薬投与による肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）について、以下のよう

に説明している。
303 試験における肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）³⁰⁾の発現状況は表 30 及び表 31 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 54（5、310）及び 63（15、419）であった。

³⁰⁾ MedDRA SMQ の「薬物に関連する肝障害－重症事象のみ（広域）」、「胆道障害（狭域）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）」に該当する事象を集計した。

表 30 肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）の発現状況
（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）*	19 (12.3)	6 (3.9)	15 (9.9)	3 (2.0)
低アルブミン血症	10 (6.5)	1 (0.6)	6 (3.9)	1 (0.7)
血中 ALP 増加	9 (5.8)	2 (1.3)	6 (3.9)	0
胆汁うっ滞	2 (1.3)	0	0	0
免疫性肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (0.6)	0	1 (0.7)	0
肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
免疫介在性胆管炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.6)	0	0	0
黄疸	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)

*：集計対象とされた事象の合計

表 31 重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）等の発現状況
（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例	プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例
	死亡に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）	0
重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）	3 (1.9)	2 (0.7)
免疫性肝炎	1 (0.6)	1 (0.7)
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0
免疫介在性胆管炎	1 (0.6)	0
黄疸	0	1 (0.7)
投与中止に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）*1	3 (1.9)	0
血中 ALP 増加	1 (0.6)	0
肝炎	1 (0.6)	0
免疫介在性胆管炎	1 (0.6)	0
投与中断に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）*1	1 (0.6)	0
血中 ALP 増加	1 (0.6)	0
休業に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）*1	4 (2.6)	0
血中 ALP 増加	1 (0.6)	0
免疫性肝炎	1 (0.6)	0
肝炎	1 (0.6)	0
胆汁うっ滞	1 (0.6)	0
減量に至った肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休業に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）が認められた患者の詳細は表 32 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害（自己免疫性肝炎、硬化性胆管炎を含む）は認められなかった。

表 32 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	6	男	500 mg Q4W	免疫介在性胆管炎	3	202	持続中	中止	軽快
	7	女	500 mg Q4W	免疫性肝炎	3	251	60	休薬	回復
	5	男	500 mg Q4W	胆汁うっ滞	2	229	持続中	休薬	未回復
101	5	女	500 mg Q4W	肝炎	3	533	10	中止	回復
	8	女	500 mg Q4W	自己免疫性肝炎	3	24	6	中止	回復
	5	女	500 mg Q4W	高ビリルビン血症	4	50	持続中	中止	未回復
201	6	男	500 mg Q4W	肝炎	3	580	87	中止	軽快
202	5	女	500 mg Q4W	肝炎	4	93	34	中止	回復

* : MedDRA ver.26.1

なお、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値に関する基準に該当する肝機能障害は、認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害及び肝炎が認められたことから、本薬の投与に際して肝機能障害及び肝炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害及び肝炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎は認められていないものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において硬化性胆管炎は既知のリスクであることから、現時点において本薬による硬化性胆管炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、硬化性胆管炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.7 心臓障害 (心筋炎、心膜炎を含む)

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

303 試験における心臓障害 (心筋炎、心膜炎を含む)³¹⁾ の発現状況は表 33 及び表 34 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における心臓障害 (心筋炎、心膜炎を含む) の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 38 (1、246) 及び 48.5 (1、235) であった。

³¹⁾ MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する事象を集計した。

表 33 心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群		プラセボ/PTX/CBDCA 群	
	154 例		152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*	17 (11.0)	4 (2.6)	8 (5.3)	1 (0.7)
頻脈	9 (5.8)	2 (1.3)	2 (1.3)	0
心房細動	3 (1.9)	1 (0.6)	0	0
洞性頻脈	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に認められた事象

表 34 重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）等の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）	0	0
重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）	2 (1.3)	2 (1.3)
心房細動	1 (0.6)	0
心筋梗塞	1 (0.6)	0
心房粗動	0	1 (0.7)
心不全	0	1 (0.7)
投与中止に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*1	0	0
投与中断に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*1	1 (0.6)	0
心房細動	1 (0.6)	0
休業に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*1	2 (1.3)	0
心筋梗塞	1 (0.6)	0
洞性頻脈	1 (0.6)	0
減量に至った心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休業に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心臓障害（心筋炎、心膜炎を含む）は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心筋炎は認められていないものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において心筋炎は既知のリスクであること、及び本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない心筋炎が認められたこと³²⁾を踏まえると、本薬の投与に際して心筋炎の発現に注意が必要と考える。したがって、臨床試験における心筋炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない心膜炎は認められていないものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において心膜炎は既知のリスクであることから、現時点において本薬による心膜炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、心膜炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。心筋炎及び心膜炎以外の心臓障害につい

³²⁾ 101 試験のコホート拡大期の本薬 3 mg/kg Q2W 群において、本薬との因果関係が否定できない心筋炎 1 例が認められた。

て、303 試験において頻脈等が一定の発現割合で認められたものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象は発現していないことを踏まえると、臨床試験における当該事象の発現状況に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点で特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.8 皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

303 試験における皮膚障害³³⁾の発現状況は表 35 及び表 36 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 22（1、305）及び 28（1、166）であった。

表 35 皮膚障害の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害*	111 (72.1)	11 (7.1)	97 (63.8)	7 (4.6)
脱毛症	79 (51.3)	4 (2.6)	75 (49.3)	4 (2.6)
そう痒症	37 (24.0)	1 (0.6)	10 (6.6)	0
発疹	24 (15.6)	1 (0.6)	12 (7.9)	1 (0.7)
皮膚乾燥	10 (6.5)	0	6 (3.9)	0
斑状丘疹状皮疹	9 (5.8)	1 (0.6)	6 (3.9)	0
湿疹	8 (5.2)	0	3 (2.0)	0
紅斑	7 (4.5)	0	3 (2.0)	0
多汗症	5 (3.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	0
爪毒性	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0
そう痒性皮疹	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0
褥瘡性潰瘍	3 (1.9)	0	1 (0.7)	0
爪の障害	3 (1.9)	0	1 (0.7)	0
爪変色	2 (1.3)	0	4 (2.6)	0
爪甲剥離症	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
皮膚潰瘍	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.0)	2 (1.3)
紅斑性皮疹	2 (1.3)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
爪破損	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	3 (2.0)	0
皮膚炎	0	0	2 (1.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

³³⁾ MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

表 36 重篤な皮膚障害等の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った皮膚障害	0	0
重篤な皮膚障害	3 (1.9)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.3)	0
腫瘍自潰創	1 (0.6)	0
投与中止に至った皮膚障害*1	2 (1.3)	0
そう痒症	1 (0.6)	0
発疹	1 (0.6)	0
投与中断に至った皮膚障害*1	3 (1.9)	0
皮膚乾燥	1 (0.6)	0
紅斑	1 (0.6)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	0
休薬に至った皮膚障害*1	4 (2.6)	4 (2.6)
紅斑	1 (0.6)	1 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6)	1 (0.7)
腫瘍自潰創	1 (0.6)	0
そう痒症	1 (0.6)	0
脱毛症	0	1 (0.7)
発疹	0	1 (0.7)
減量に至った皮膚障害*2	2 (1.3)	2 (1.3)
爪毒性	1 (0.6)	0
爪甲剥離症	1 (0.6)	0
脱毛症	0	1 (0.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.7)

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められた患者の詳細は表 37 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害は認められなかった。

表 37 本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	7■	女	500 mg Q4W	斑状丘疹状皮疹	2	443	5	非該当*2	回復
	6■	女	500 mg Q4W	斑状丘疹状皮疹	3	182	4	不変	回復
201	7■	女	500 mg Q4W	中毒性表皮壊死融解症	4	350	6	中止	後遺症あり

*1：MedDRA ver.26.1、*2：当該事象の発現前に投与中止されていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において重度の皮膚障害は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して重度の皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における重度の皮膚障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）

申請者は、本薬投与による筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）について、以下のように説明している。

303 試験における筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）³⁴⁾ の発現状況は表 38 及び表 39 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 36（1、304）及び 57（1、323）であった。

表 38 筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）の発現状況
（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*	72 (46.8)	6 (3.9)	63 (41.4)	1 (0.7)
関節痛	25 (16.2)	2 (1.3)	21 (13.8)	0
背部痛	17 (11.0)	1 (0.6)	20 (13.2)	0
筋肉痛	12 (7.8)	0	15 (9.9)	0
筋痙縮	11 (7.1)	1 (0.6)	11 (7.2)	0
四肢痛	11 (7.1)	1 (0.6)	10 (6.6)	0
鼠径部痛	4 (2.6)	1 (0.6)	9 (5.9)	0
関節炎	4 (2.6)	0	1 (0.7)	0
筋骨格系胸痛	3 (1.9)	0	4 (2.6)	0
頸部痛	3 (1.9)	0	3 (2.0)	0
四肢不快感	3 (1.9)	0	1 (0.7)	0
骨痛	3 (1.9)	0	0	0
筋骨格硬直	2 (1.3)	0	0	0
変形性関節症	2 (1.3)	0	0	0
脊椎痛	2 (1.3)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.6)	0	3 (2.0)	0
仙骨痛	1 (0.6)	0	3 (2.0)	0
関節腫脹	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
筋力低下	0	0	2 (1.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象

³⁴⁾ MedDRA SOC の「筋骨格系および結合組織障害」に該当する事象を集計した。

表 39 重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）等の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）	0	0
重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）	4 (2.6)	1 (0.7)
関節痛	1 (0.6)	0
背部痛	1 (0.6)	0
肩胛部痛	1 (0.6)	0
四肢痛	1 (0.6)	0
滑膜炎	0	1 (0.7)
投与中止に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*1	1 (0.6)	0
関節炎	1 (0.6)	0
投与中断に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*1	1 (0.6)	0
四肢痛	1 (0.6)	0
休薬に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*1	1 (0.6)	2 (1.3)
関節炎	1 (0.6)	0
関節痛	0	2 (1.3)
筋肉痛	0	1 (0.7)
滑膜炎	0	1 (0.7)
減量に至った筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）*2	2 (1.3)	1 (0.7)
関節炎	1 (0.6)	0
筋肉痛	1 (0.6)	1 (0.7)
関節痛	0	1 (0.7)

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA いずれかの化学療法の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）が認められた患者の詳細は表 40 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）は認められなかった。

表 40 本薬との因果関係が否定できない重篤な筋骨格系及び結合組織障害（筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	6■	男	500 mg Q4W	関節痛	3	275	2	不変	回復
101	8■	女	500 mg Q4W	筋炎	3	51	13	中止	回復
	8■	女	500 mg Q4W	関節炎	3	50	14	休薬	回復
201	7■	女	500 mg Q4W	好酸球性筋膜炎	3	181	2	中止	後遺症あり
				好酸球性筋膜炎	3	224	17	非該当*2	軽快

*1：MedDRA ver.26.1、*2：当該事象の発現前に投与中止されていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な筋炎が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において筋炎は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して筋炎の

発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における筋炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な横紋筋融解症及び重症筋無力症は認められていないものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において横紋筋融解症及び重症筋無力症は既知のリスクであることから、現時点において本薬による横紋筋融解症及び重症筋無力症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、横紋筋融解症及び重症筋無力症について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。筋炎、横紋筋融解症及び重症筋無力症以外の筋骨格系及び結合組織障害について、303 試験において関節痛、背部痛等が一定の発現割合で認められたものの、発現割合は本薬/PTX/CBDCA 群とプラセボ/PTX/CBDCA 群で同程度であったこと、及び本薬との因果関係が否定できない重篤な事象の発現は限られていることを踏まえると、臨床試験における当該事象の発現状況に関して添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点で特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.3.10 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）

申請者は、本薬投与による内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）について、以下のように説明している。

303 試験における内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）³⁵⁾ の発現状況は表 41 及び表 42 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 100（8、390）及び 198（29、342）であった。

表 41 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の発現状況
(303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*	37 (24.0)	5 (3.2)	6 (3.9)	0
甲状腺機能低下症	22 (14.3)	1 (0.6)	5 (3.3)	0
甲状腺機能亢進症	13 (8.4)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
副腎機能不全	8 (5.2)	2 (1.3)	0	0
下垂体炎	2 (1.3)	0	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.6)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

³⁵⁾ MedDRA SMQ の「甲状腺機能障害（狭域）」、MedDRA HLGT の「副腎障害」及び「視床下部および下垂体障害」並びに MedDRA PT の「甲状腺障害」に該当する事象を集計した。

表 42 重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）等の発現状況
（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例	プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例
死亡に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）	0	0
重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）	7 (4.5)	0
副腎機能不全	2 (1.3)	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.6)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.6)	0
下垂体炎	1 (0.6)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.6)	0
投与中止に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*1	2 (1.3)	0
副腎機能不全	1 (0.6)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0
投与中断に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*1	0	0
休薬に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*1	6 (3.9)	0
副腎機能不全	2 (1.3)	0
下垂体炎	2 (1.3)	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.6)	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.6)	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.6)	0
減量に至った内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害を含む）*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）が認められた患者の詳細は表 43 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）は認められなかった。

表 43 本薬との因果関係が否定できない
重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT ^{*1}	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	6	女	500 mg Q4W	甲状腺機能低下症	4	244	11	中止	回復
	6	女	500 mg Q4W	副腎機能不全	3	137	6	中止	回復
	6	女	500 mg Q4W	下垂体炎	2	90	持続中	休薬	軽快
	6	女	500 mg Q4W	自己免疫性甲状腺炎	2	34	10	休薬	回復
	6	女	500 mg Q4W	甲状腺機能亢進症	3	100	32	非該当 ^{*2}	回復
	5	女	500 mg Q4W	副腎機能不全	3	199	持続中	非該当 ^{*2}	未回復
	4	女	500 mg Q4W	続発性副腎皮質機能不全	3	302	6	休薬	回復
101	7	男	3 mg/kg Q2W	甲状腺機能低下症	3	344	49	休薬	回復
	3	女	750 mg Q4W	甲状腺炎	2	28	14	休薬	回復
201	7	男	500 mg Q4W	副腎機能不全	3	244	持続中	不変	未回復
202	5	男	500 mg Q4W	副腎機能不全	3	275	12	非該当 ^{*2}	回復
203	7	男	500 mg Q4W	下垂体炎	2	266	6	不変	回復

*1：303 試験、101 試験、201 試験及び 202 試験は MedDRA ver.26.1、203 試験は MedDRA ver.23.1、*2：当該事象の発現前に投与中止されていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害を含む）の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.11 1型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）

申請者は、本薬投与による 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）について、以下のように説明している。

303 試験において、1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）³⁶⁾の発現は認められなかった。本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）が認められた患者の詳細は表 44 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性高浸透圧性昏睡を含む）は認められなかった。

³⁶⁾ MedDRA PT の「糖尿病性高浸透圧性昏睡」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡」、「糖尿病性ケトアシドーシス」、「正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス」、「劇症 1 型糖尿病」、「成人潜在性自己免疫性糖尿病」、「1 型糖尿病」、「コントロール不良の糖尿病」、「糖尿病性眼病変」、「糖尿病性血管障害」及び「糖尿病性腎症」に該当する事象を集計した。

表 44 本薬との因果関係が否定できない重篤な 1 型糖尿病を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101	6	男	3 mg/kg Q2W	1 型糖尿病	3	29	6	中止	回復
201	7	男	500 mg Q4W	糖尿病性ケトアシドーシス	3	284	6	休薬	後遺症あり

* : MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における 1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.12 膵炎・膵酵素増加

申請者は、本薬投与による膵炎・膵酵素増加について、以下のように説明している。

303 試験における膵炎・膵酵素増加³⁷⁾ の発現状況は表 45 及び表 46 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における膵炎・膵酵素増加の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 197（29、310）及び 71.5（1、328）であった。

表 45 膵炎・膵酵素増加の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
膵炎・膵酵素増加*	11 (7.1)	5 (3.2)	6 (3.9)	2 (1.3)
リパーゼ増加	8 (5.2)	5 (3.2)	3 (2.0)	0
アミラーゼ増加	4 (2.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	0
高リパーゼ血症	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
急性膵炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

* : 集計対象とされた事象の合計

³⁷⁾ MedDRA HLT の「急性および慢性膵炎」並びに MedDRA PT の「膵酵素増加」、「リパーゼ増加」、「尿中リパーゼ増加」、「高リパーゼ血症」、「アミラーゼ増加」及び「高アミラーゼ血症」に該当する事象を集計した。

表 46 重篤な膵炎・膵酵素増加等の発現状況 (303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った膵炎・膵酵素増加	0	0
重篤な膵炎・膵酵素増加	2 (1.3)	1 (0.7)
リパーゼ増加	2 (1.3)	0
急性膵炎	0	1 (0.7)
投与中止に至った膵炎・膵酵素増加*1	0	0
投与中断に至った膵炎・膵酵素増加*1	0	0
休薬に至った膵炎・膵酵素増加*1	2 (1.3)	1 (0.7)
リパーゼ増加	2 (1.3)	0
高リパーゼ血症	0	1 (0.7)
減量に至った膵炎・膵酵素増加*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎・膵酵素増加が認められた患者の詳細は表 47 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎・膵酵素増加は認められなかった。

表 47 本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎・膵酵素増加を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	6■	女	500 mg Q4W	リパーゼ増加	4	147	32	非該当*2	回復
	4■	女	500 mg Q4W	リパーゼ増加	4	152	14	非該当*2	回復
201	7■	男	500 mg Q4W	アミラーゼ増加	4	254	32	休薬	回復
	5■	男	500 mg Q4W	リパーゼ増加	4	254	85	休薬	回復
	5■	男	500 mg Q4W	膵炎	3	29	9	中止	回復

*1：MedDRA ver.26.1、*2：当該事象の発現前に投与中止されていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において膵炎は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して膵炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における膵炎の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.13 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) について、以下のように説明している。

303 試験における腎機能障害³⁸⁾ の発現状況は表 48 及び表 49 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における腎機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、それぞれ 51.5 (1、338) 及び 59 (1、357) であった。

³⁸⁾ MedDRA SOC の「腎および尿路障害」に該当する事象を集計した。

表 48 腎機能障害の発現状況 (303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	24 (15.6)	4 (2.6)	26 (17.1)	5 (3.3)
排尿困難	6 (3.9)	0	5 (3.3)	0
頻尿	3 (1.9)	0	4 (2.6)	0
尿失禁	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0
急性腎障害	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
尿閉	2 (1.3)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
慢性腎臓病	2 (1.3)	0	0	0
血尿	1 (0.6)	0	4 (2.6)	0
水腎症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
着色尿	0	0	2 (1.3)	0
有痛性排尿困難	0	0	2 (1.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

表 49 重篤な腎機能障害等の発現状況 (303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	例数 (%)			
	154 例		152 例	
死亡に至った腎機能障害	0		0	
重篤な腎機能障害	4 (2.6)		5 (3.3)	
急性腎障害	2 (1.3)		2 (1.3)	
水腎症	1 (0.6)		2 (1.3)	
尿道瘻	1 (0.6)		0	
腎機能障害	0		1 (0.7)	
尿閉	0		1 (0.7)	
投与中止に至った腎機能障害*1	0		1 (0.7)	
急性腎障害	0		1 (0.7)	
投与中断に至った腎機能障害*1	0		1 (0.7)	
尿閉	0		1 (0.7)	
休業に至った腎機能障害*1	2 (1.3)		3 (2.0)	
慢性腎臓病	1 (0.6)		0	
腎不全	1 (0.6)		0	
急性腎障害	0		1 (0.7)	
腎機能障害	0		1 (0.7)	
尿閉	0		1 (0.7)	
減量に至った腎機能障害*2	1 (0.6)		2 (1.3)	
慢性腎臓病	1 (0.6)		0	
急性腎障害	0		1 (0.7)	
腎機能障害	0		1 (0.7)	

*1 : いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休業に至った有害事象、*2 : PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が認められた患者の詳細は表 50 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害は認められなかった。

表 50 本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101	6■	男	3 mg/kg Q2W	腎炎	3	120	持続中	中止	未回復
	7■	女	500 mg Q4W	尿細管間質性腎炎	3	288	8	中止	回復
203	8■	男	500 mg Q4W	急性腎障害	3	176	9	中止	後遺症あり

*：101 試験は MedDRA ver.26.1、203 試験は MedDRA ver.23.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.14 血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）

申請者は、本薬投与による血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）について、以下のように説明している。

303 試験における血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）³⁹⁾ の発現状況は表 51 及び表 52 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、15（1、166）及び15（1、185）であった。

³⁹⁾ MedDRA HLG T の「白血球障害」、「血小板障害」、「溶血およびそれに関連する病態」及び「血液学的障害 NEC」、並びに MedDRA PT の「白血球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「リンパ球数減少」、「ヘモグロビン減少」、「貧血」及び「汎血球減少症」に該当する事象を集計した。

表 51 血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）の
発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）*	130 (84.4)	97 (63.0)	129 (84.9)	82 (53.9)
貧血	102 (66.2)	30 (19.5)	106 (69.7)	31 (20.4)
好中球減少症	73 (47.4)	54 (35.1)	67 (44.1)	45 (29.6)
好中球数減少	42 (27.3)	26 (16.9)	34 (22.4)	13 (8.6)
白血球数減少	24 (15.6)	14 (9.1)	20 (13.2)	13 (8.6)
血小板減少症	22 (14.3)	4 (2.6)	31 (20.4)	5 (3.3)
白血球減少症	20 (13.0)	6 (3.9)	17 (11.2)	6 (3.9)
血小板数減少	20 (13.0)	2 (1.3)	15 (9.9)	2 (1.3)
リンパ球減少症	17 (11.0)	6 (3.9)	9 (5.9)	3 (2.0)
白血球増加症	6 (3.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
リンパ球数減少	5 (3.2)	3 (1.9)	5 (3.3)	3 (2.0)
発熱性好中球減少症	3 (1.9)	3 (1.9)	4 (2.6)	4 (2.6)
好酸球増加症	2 (1.3)	0	0	0
著明な白血球増多	2 (1.3)	0	0	0
単球減少症	2 (1.3)	0	0	0
単球増加症	2 (1.3)	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

表 52 重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）等の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）	1 (0.6)	0
汎血球減少症	1 (0.6)	0
重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）	7 (4.5)	4 (2.6)
貧血	3 (1.9)	2 (1.3)
発熱性好中球減少症	2 (1.3)	2 (1.3)
好中球数減少	1 (0.6)	0
汎血球減少症	1 (0.6)	0
温式自己免疫性溶血性貧血	1 (0.6)	0
白血球数減少	1 (0.6)	0
投与中止に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）*1	3 (1.9)	2 (1.3)
貧血	1 (0.6)	1 (0.7)
血小板数減少	1 (0.6)	0
温式自己免疫性溶血性貧血	1 (0.6)	0
好中球数減少	0	1 (0.7)
投与中断に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）*1	7 (4.5)	2 (1.3)
好中球数減少	4 (2.6)	0
好中球減少症	2 (1.3)	0
貧血	1 (0.6)	1 (0.7)
血小板数減少	1 (0.6)	1 (0.7)
白血球数減少	1 (0.6)	0
休業に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）*1	86 (55.8)	74 (48.7)
好中球減少症	48 (31.2)	47 (30.9)
好中球数減少	28 (18.2)	16 (10.5)
貧血	26 (16.9)	18 (11.8)
白血球数減少	12 (7.8)	7 (4.6)
血小板減少症	8 (5.2)	12 (7.9)
血小板数減少	8 (5.2)	5 (3.3)
白血球減少症	4 (2.6)	4 (2.6)
発熱性好中球減少症	2 (1.3)	1 (0.7)
白血球増加症	1 (0.6)	0
リンパ球減少症	1 (0.6)	0
汎血球減少症	0	1 (0.7)
減量に至った血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）*2	51 (33.1)	39 (25.7)
好中球減少症	27 (17.5)	18 (11.8)
好中球数減少	12 (7.8)	10 (6.6)
貧血	12 (7.8)	9 (5.9)
血小板減少症	8 (5.2)	5 (3.3)
白血球数減少	5 (3.2)	5 (3.3)
血小板数減少	4 (2.6)	0
白血球減少症	2 (1.3)	2 (1.3)
発熱性好中球減少症	1 (0.6)	3 (2.0)
リンパ球数減少	1 (0.6)	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休業に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）が認められ

た患者の詳細は表 53 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）は認められなかった。

表 53 本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、血球貪食症候群及び赤芽球癆を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	6■	女	貧血	3	78	14	不変	回復
	5■	女	温式自己免疫性溶血性貧血	3	115	19	中止	回復
	5■	女	貧血	2	148	2	不変	回復
	6■	男	汎血球減少症	5	14	5	不変	死亡

* : MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害が認められていること、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤において重篤な血液障害は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して重篤な血液障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における重篤な血液障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.15 眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）

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

303 試験における眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）⁴⁰⁾ の発現状況は表 54 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 82（1、370）及び 69.5（24、316）であった。

表 54 眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 152 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 154 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）*	13 (8.4)	0	12 (7.9)	0
霧視	4 (2.6)	0	0	0
ドライアイ	0	0	2 (1.3)	0
光視症	0	0	2 (1.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

303 試験において、死亡に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）、重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）、いずれかの治験薬の投与中止に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）、いずれかの治験薬の投与中断に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）、いずれかの治験薬の休薬に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）及び PTX 又は CBDCA の減量に至った眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）は認められなかった。

⁴⁰⁾ MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）が認められた患者の詳細は表 55 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）は認められなかった。

表 55 本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎及び角膜炎を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101	6■	女	500 mg Q4W	ぶどう膜炎	3	626	5	中止	回復

* : MedDRA ver.26.1

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なぶどう膜炎が認められたこと、及び既承認の PD-1 を標的とする薬剤においてぶどう膜炎は既知のリスクであることから、本薬の投与に際してはぶどう膜炎の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるぶどう膜炎の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.16 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）

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

303 試験における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）⁴¹⁾ の発現状況は表 56 及び表 57 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 26.5（1、281）及び 42（1、351）であった。

表 56 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*	122 (79.2)	13 (8.4)	112 (73.7)	13 (8.6)
無気力	73 (47.4)	6 (3.9)	60 (39.5)	5 (3.3)
末梢性ニューロパチー	46 (29.9)	5 (3.2)	46 (30.3)	2 (1.3)
錯感覚	25 (16.2)	1 (0.6)	18 (11.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	17 (11.0)	0	15 (9.9)	1 (0.7)
神経毒性	9 (5.8)	0	13 (8.6)	3 (2.0)
感覚鈍麻	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
平衡障害	2 (1.3)	0	0	0
歩行障害	2 (1.3)	0	0	0
筋力低下	0	0	2 (1.3)	0

* : 集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

⁴¹⁾ MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（広域）」及び「ギラン・バレー症候群（広域）」に該当する事象を集計した。

表 57 重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）等の発現状況
（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	0	0
重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）	2 (1.3)	3 (2.0)
無力症	1 (0.6)	1 (0.7)
顔面麻痺	1 (0.6)	0
運動失調	0	1 (0.7)
中枢神経系病変	0	1 (0.7)
投与中止に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*1	5 (3.2)	4 (2.6)
末梢性ニューロパチー	3 (1.9)	0
錯感覚	1 (0.6)	2 (1.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.6)	0
運動失調	0	1 (0.7)
神経毒性	0	1 (0.7)
投与中断に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*1	0	0
休業に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*1	14 (9.1)	13 (8.6)
無力症	9 (5.8)	8 (5.3)
末梢性ニューロパチー	4 (2.6)	2 (1.3)
平衡障害	1 (0.6)	0
歩行障害	1 (0.6)	0
錯感覚	1 (0.6)	0
神経毒性	0	2 (1.3)
感覚鈍麻	0	1 (0.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.7)
減量に至った末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）*2	17 (11.0)	20 (13.2)
無力症	7 (4.5)	6 (3.9)
末梢性ニューロパチー	6 (3.9)	7 (4.6)
錯感覚	3 (1.9)	3 (2.0)
神経毒性	1 (0.6)	3 (2.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (1.3)

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休業に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）が認められた患者の詳細は表 58 のとおりであった。

表 58 本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	7■	女	500 mg Q4W	無力症	3	82	15	非該当*2	回復
101	7■	女	3 mg/kg Q4W	失語症	2	6	15	非該当*2	回復
201	6■	男	500 mg Q4W	脱髄性多発ニューロパチー	3	16	持続中	中止	軽快
	7■	女	500 mg Q4W	神経根障害	3	20	持続中	中止	未回復
海外の 製造販売後	3■	男	不明	末梢性ニューロパチー	不明	不明	不明	不変	回復

*1：303 試験、101 試験及び 201 試験は MedDRA ver.26.1、海外の製造販売後試験は MedDRA ver.27.1、*2：当該事象の発現前に投与中止されていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害が認められたこと、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤において末梢神経障害は既知のリスクであることから、本薬の投与に際して末梢神経障害の発現に注意が必要である。したがって、

臨床試験における末梢神経障害の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.17 中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）

申請者は、本薬投与による中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）について、以下のように説明している。

303 試験における中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）⁴²⁾ の発現状況は表 59 及び表 60 のとおりであった。303 試験の本薬/PTX/CBDCA 群及びプラセボ/PTX/CBDCA 群における中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 59（1、308）及び 45（1、306）であった。

表 59 中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*	82 (53.2)	7 (4.5)	71 (46.7)	7 (4.6)
頭痛	25 (16.2)	0	17 (11.2)	1 (0.7)
錯感覚	25 (16.2)	1 (0.6)	18 (11.8)	0
味覚不全	20 (13.0)	0	13 (8.6)	0
浮動性めまい	12 (7.8)	1 (0.6)	10 (6.6)	0
神経毒性	9 (5.8)	0	13 (8.6)	3 (2.0)
坐骨神経痛	4 (2.6)	0	2 (1.3)	0
神経痛	4 (2.6)	1 (0.6)	0	0
失神	2 (1.3)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.7)
感覚鈍麻	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
失神寸前の状態	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
平衡障害	2 (1.3)	0	0	0
傾眠	1 (0.6)	0	2 (1.3)	0
味覚障害	0	0	5 (3.3)	0
知覚過敏	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
嗜眠	0	0	2 (1.3)	0

*：集計対象とされた事象の合計、個別事象はいずれかの群で 2 例以上に発現した事象

⁴²⁾ MedDRA HLGT の「末梢性ニューロパチー」を除く MedDRA SOC の「神経系障害」に該当する事象を集計した。

表 60 重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）等の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）	0	0
重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）	6 (3.9)	3 (2.0)
浮動性めまい	1 (0.6)	0
脳症	1 (0.6)	0
顔面麻痺	1 (0.6)	0
筋無力症候群	1 (0.6)	0
神経痛	1 (0.6)	0
失神	1 (0.6)	0
運動失調	0	1 (0.7)
中枢神経系病変	0	1 (0.7)
頭痛	0	1 (0.7)
知覚過敏	0	1 (0.7)
投与中止に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*1	3 (1.9)	4 (2.6)
脳症	1 (0.6)	0
筋無力症候群	1 (0.6)	0
錯感覚	1 (0.6)	2 (1.3)
運動失調	0	1 (0.7)
神経毒性	0	1 (0.7)
投与中断に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*1	1 (0.6)	0
振戦	1 (0.6)	0
休薬に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*1	6 (3.9)	3 (2.0)
平衡障害	1 (0.6)	0
頭痛	1 (0.6)	0
神経痛	1 (0.6)	0
錯感覚	1 (0.6)	0
失神	1 (0.6)	0
振戦	1 (0.6)	0
神経毒性	0	2 (1.3)
感覚鈍麻	0	1 (0.7)
減量に至った中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪、視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）*2	4 (2.6)	6 (3.9)
錯感覚	3 (1.9)	3 (2.0)
味覚不全	1 (0.6)	0
神経毒性	1 (0.6)	3 (2.0)

*1：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は投与中断に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）が認められた患者の詳細は表 61 のとおりであった。海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）は認められなかった。

表 61 本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害（脳炎、髄膜炎、脊髄炎、多発性硬化症の増悪及び視神経脊髄炎スペクトラム障害を含む）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の 用法・用量	MedDRA PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
303	5■	女	500 mg Q4W	脳症	3	192	23	中止	回復
	7■	女	500 mg Q4W	筋無力症候群	3	55	68	非該当*2	回復
	6■	女	500 mg Q4W	失神	3	154	14	休薬	回復
101	7■	女	3 mg/kg Q2W	失語症	2	6	15	非該当*2	回復
201	7■	女	500 mg Q4W	神経根障害	3	20	持続中	中止	未回復

*1：MedDRA ver.26、*2：当該事象の発現前に投与中止されていた

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な脳炎、髄膜炎及び脊髄炎は認められていないものの、既承認のPD-1を標的とする薬剤において脳炎、髄膜炎及び脊髄炎は既知のリスクであることから、現時点において本薬による脳炎、髄膜炎及び脊髄炎の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、脳炎、髄膜炎及び脊髄炎について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.18 静脈血栓塞栓症

申請者は、本薬投与による静脈血栓塞栓症について、以下のように説明している。

303試験における静脈血栓塞栓症⁴³⁾の発現状況は表62及び表63のとおりであった。303試験の本薬/PTX/CBDCA群及びプラセボ/PTX/CBDCA群における静脈血栓塞栓症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ114.5（12、340）及び108.5（20、338）であった。

表 62 静脈血栓塞栓症の発現状況（303試験、2024年4月15日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
静脈血栓塞栓症*	10 (6.5)	5 (3.2)	14 (9.2)	6 (3.9)
肺塞栓症	8 (5.2)	5 (3.2)	7 (4.6)	5 (3.3)
深部静脈血栓症	2 (1.3)	0	5 (3.3)	1 (0.7)
骨盤静脈血栓症	1 (0.6)	0	0	0
表在性静脈血栓症	0	0	2 (1.3)	0
大静脈血栓症	0	0	1 (0.7)	0

*：集計対象とされた事象の合計

⁴³⁾ MedDRA SMQ「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 63 重篤な静脈血栓塞栓症等の発現状況（303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ）

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/PTX/CBDCA 群	プラセボ/PTX/CBDCA 群
	154 例	152 例
死亡に至った静脈血栓塞栓症	0	0
重篤な静脈血栓塞栓症	5 (3.2)	1 (0.7)
肺塞栓症	5 (3.2)	1 (0.7)
投与中止に至った静脈血栓塞栓症*1	0	0
投与中断に至った静脈血栓塞栓症*1	0	0
休薬に至った静脈血栓塞栓症*1	1 (0.6)	1 (0.7)
肺塞栓症	1 (0.6)	1 (0.7)
減量に至った静脈血栓塞栓症*2	0	0

*1：いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象、*2：PTX 又は CBDCA の減量に至った有害事象

本承認申請において提出された本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない²⁷⁾ 重篤な静脈血栓塞栓症は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

303 試験においてプラセボ/PTX/CBDCA 群と比較して本薬/PTX/CBDCA 群において静脈血栓塞栓症の発現割合が高い傾向は認められていないこと、及び本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な静脈血栓塞栓症は認められていないものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において静脈血栓塞栓症は既知のリスクであることから、現時点において本薬による静脈血栓塞栓症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、静脈血栓塞栓症について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.19 結核

申請者は、本薬投与による結核について、以下のよう説明している。

303 試験において、結核⁴⁴⁾ の発現は認められなかった。また、本承認申請において提出された本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な結核は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において結核の発現は認められていないものの、既承認の PD-1 を標的とする薬剤において結核は既知のリスクであることから、現時点において本薬による結核の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、結核について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.20 移植関連の有害事象

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

⁴⁴⁾ MedDRA HLT の「結核感染」に該当する事象を集計した。

本薬の臨床試験では移植歴のある患者は除外されていたため、移植関連の有害事象の発現は認められなかった。また、海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な移植関連の有害事象は認められなかった。ただし、既承認の PD-1 を標的とする薬剤での報告を考慮すると、臓器移植歴のある患者に本薬を投与した際に移植臓器拒絶反応が発現する可能性はあると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬との因果関係が否定できない移植関連の有害事象は認められていないものの、他の PD-1 を標的とする薬剤において移植関連の有害事象は既知のリスクであることから、現時点において本薬による移植関連の有害事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、移植関連の有害事象について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は下表のように設定されていた。また、本承認申請後に、効能・効果に関連する注意を、下表のように設定する旨が説明された。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」と設定することが適切と判断した。また、効能・効果に関連する注意の項における注意喚起は不要と判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁴⁵⁾における、切除不能な進行・再発の SCAC に係る本薬に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2025)
 - 遠隔転移を有する肛門管癌患者に対して、本薬/PTX/CBDCA 投与が推奨される。
 - 免疫チェックポイント阻害剤以外の化学療法歴のある遠隔転移を有する肛門管癌患者に対して、本薬単独投与が推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

303 試験の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者に対する本薬/PTX/CBDCA 投与の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢と

⁴⁵⁾ NCCN ガイドライン (v.4.2025)、NCI-PDQ (2025 年 2 月 12 日版)、ESMO ガイドライン (2021 年版) 及び国内診療ガイドライン (2024 年版)

して位置付けられると考える。また、本薬/PTX/CBDCA 投与の適応患者の選択にあたっては、303 試験に組み入れられた患者の背景、303 試験の結果等を十分に理解する必要があると考える。

本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に組み入れられた患者について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、効能・効果に関連する注意の項に設定されていた、「臨床試験」の項の内容を熟知した上で適応患者の選択を行う旨の注意喚起については、特記して注意喚起すべき内容はないことから、設定不要と判断した。また、国内診療ガイドラインにおいて、SCAC に対する術後補助療法は推奨されている治療法ではないことから、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起は不要と判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項における注意喚起は不要であり、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」と整備して設定することが適切と判断した。

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

機構は、本薬が抗体医薬品であることから、本薬の標的である PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の本薬/PTX/CBDCA 投与の有効性及び安全性、並びに本薬/PTX/CBDCA 投与の投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

303 試験において、VENTANA 社の「VENTANA PD-L1 (SP263) assay」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況が解析可能であった患者集団（両群で 298 例（96.8%））における PD-L1 発現状況別⁴⁶⁾（カットオフ値：1 及び 5%）の本薬/PTX/CBDCA 投与の①有効性及び②安全性は下記のとおりであった。

① 有効性：

303 試験における PD-L1 発現状況別の PFS の主要解析（2024 年 4 月 15 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 64 及び図 4 のとおりであった。

⁴⁶⁾ 腫瘍細胞全体における細胞膜に染色が認められる腫瘍細胞の割合（TC）並びに腫瘍組織内及び腫瘍組織の辺縁部に局在する腫瘍関連免疫細胞における染色細胞の割合（IC）が算出され、いずれも 1%未満の場合は PD-L1 発現率は 0%とされ、いずれかが 1%以上の場合は PD-L1 発現率としてはいずれか大きい方の値が採用された。

表 64 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析結果 (BICR 判定、FAS、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PD-L1 発現 ^{*1}	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比 ^{*2} [95%CI]	交互作用の p 値 ^{*3}
<1%	本薬/PTX/CBDCA 群	11	6 (54.5)	7.5 [1.9, -]	0.59 [0.17, 2.08]	0.1746
	プラセボ/PTX/CBDCA 群	7	6 (85.7)	7.0 [1.0, -]		
≥1%かつ <5%	本薬/PTX/CBDCA 群	17	12 (70.6)	7.4 [2.2, 13.6]	1.36 [0.59, 3.13]	
	プラセボ/PTX/CBDCA 群	19	12 (63.2)	7.5 [7.1, 12.9]		
≥5%	本薬/PTX/CBDCA 群	123	71 (57.7)	9.3 [8.4, 15.8]	0.59 [0.43, 0.81]	
	プラセボ/PTX/CBDCA 群	121	86 (71.1)	7.4 [7.2, 9.2]		

ー：推定不能、*1：PD-L1 発現状況が測定不能であった患者は除外された、*2：地域（オーストラリア/EU/北米/英国、その他の地域）、疾患の進行度（局所再発、遠隔転移）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：地域（オーストラリア/EU/北米/英国、その他の地域）、疾患の進行度（局所再発、遠隔転移）を層別因子とし、①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルと③を含まないモデルを比較した尤度比検定

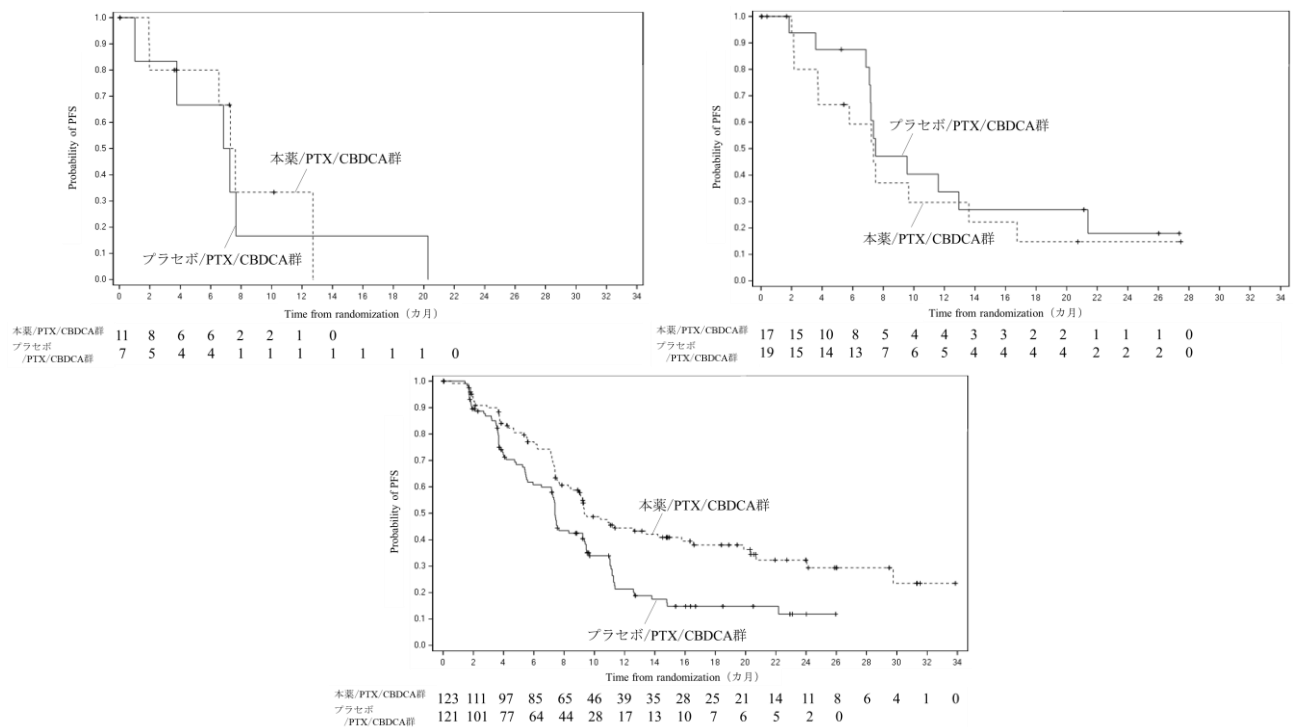


図 4 PD-L1 発現状況別の PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線

(BICR 判定、FAS、2024 年 4 月 15 日データカットオフ) (左上図：<1%、右上図：1% ≤ かつ <5%、下図：≥5%)

また、PD-L1 発現状況別の OS の中間解析 (2024 年 4 月 15 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 65 及び図 5 のとおりであった。

表 65 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析結果 (303 試験、2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

PD-L1 発現*1	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]	交互作用の p 値*3
<1%	本薬/PTX/CBDCA 群	11	7 (63.6)	13.0 [2.6, -]	1.54 [0.37, 6.42]	0.2571
	プラセボ/PTX/CBDCA 群	7	3 (42.9)	- [3.2, -]		
≥1%かつ<5%	本薬/PTX/CBDCA 群	17	4 (23.5)	- [15.3, -]	0.58 [0.16, 2.12]	
	プラセボ/PTX/CBDCA 群	19	7 (36.8)	22.7 [13.1, -]		
≥5%	本薬/PTX/CBDCA 群	123	40 (32.5)	28.7 [24.2, -]	0.65 [0.43, 0.98]	
	プラセボ/PTX/CBDCA 群	121	58 (47.9)	24.3 [13.9, 27.9]		

- : 推定不能、*1 : PD-L1 発現状況が測定不能であった患者は除外された、*2 : 地域 (オーストラリア/EU/北米/英国、その他の地域)、疾患の進行度 (局所再発、遠隔転移) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3 : 地域 (オーストラリア/EU/北米/英国、その他の地域)、疾患の進行度 (局所再発、遠隔転移) を層別因子とし、①投与群、②PD-L1 発現状況及び③投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルと③を含まないモデルを比較した尤度比検定

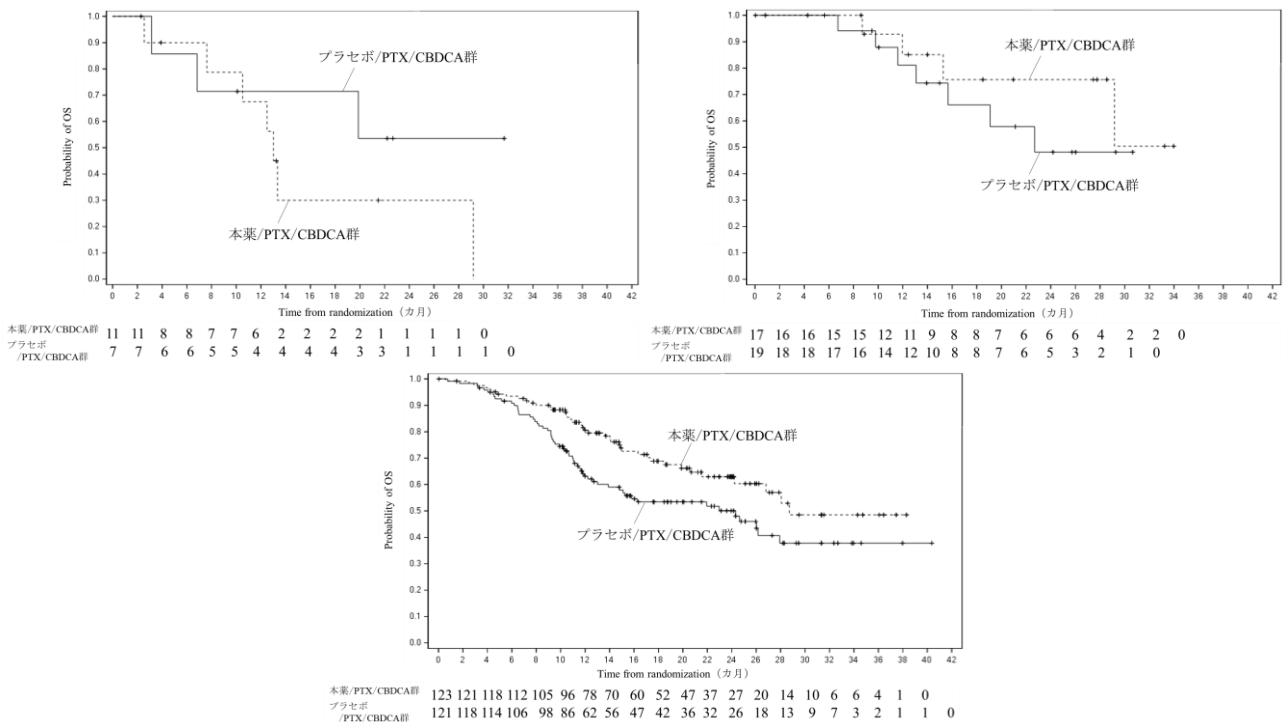


図 5 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、2024 年 4 月 15 日データカットオフ) (左上図 : <1%、右上図 : 1% ≤ PD-L1 < 5%、下図 : ≥5%)

303 試験における PD-L1 発現状況別の有効性の結果について、1% ≤ PD-L1 < 5% の部分集団における PFS 及び PD-L1 < 1% の部分集団における OS については、それぞれ全体集団の結果と異なる傾向が認められたものの、当該部分集団における患者数及びイベント数は限られていたこと等を踏まえると、PD-L1 の発現状況が本薬の効果予測因子であるとは結論付けられず、本薬/PTX/CBDCA 投与の対象を PD-L1 発現状況に基づき選択する必要はないと考える。

② 安全性 :

本薬/PTX/CBDCA 群における PD-L1 発現状況別の安全性の概要は、表 66 のとおりであった。PD-L1 発現状況別の部分集団間で本薬/PTX/CBDCA 投与の安全性に明確な差異は認められなかった。

表 66 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (2024 年 4 月 15 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	<1% 11 例	1% ≤かつ<5% 17 例	≥5% 123 例
全有害事象	11 (100)	17 (100)	123 (100)
Grade 3 以上の有害事象	11 (100)	13 (76.5)	102 (82.9)
死亡に至った有害事象	1 (9.1)	0	3 (2.4)
重篤な有害事象	6 (54.5)	5 (29.4)	61 (49.6)
投与中止に至った有害事象*	3 (27.3)	3 (17.6)	21 (17.1)
投与中断に至った有害事象*	3 (27.3)	3 (17.6)	15 (12.2)
休薬に至った有害事象*	5 (45.5)	13 (76.5)	94 (76.4)

*: いずれかの治験薬の投与中止、投与中断又は休薬に至った有害事象

上記①及び②の検討結果から、303 試験の対象患者に対して PD-L1 の発現状況によらず本薬/PTX/CBDCA 投与が推奨されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

PD-L1 発現状況別の部分集団における PFS 及び OS について、1% ≤PD-L1 <5% の部分集団における PFS 及び PD-L1 <1% の部分集団における OS はそれぞれ全体集団の結果と異なる傾向が認められたものの、上記の申請者の説明に加えて下記の点も考慮すると、PD-L1 の発現状況に基づき本薬の投与対象を選択する必要性は低いと判断した。

- 1% ≤PD-L1 <5% の部分集団における OS 及び PD-L1 <1% の部分集団における PFS については、いずれも全体集団の結果と異なる傾向は認められておらず、PD-L1 の発現状況と有効性との間に一貫した傾向は認められなかったこと

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は下表のように設定されていた。また、本承認申請後に、用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、4 週間に 1 回 500 mg を 30 分間かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。	<ul style="list-style-type: none"> • カルボプラチン及びパクリタキセルと併用する場合、通常、成人には、カルボプラチンは投与 1 日目に 1 回 AUC 5mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、パクリタキセルは投与 1 日目、8 日目及び 15 日目に 1 回 80 mg/m² を 1 時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。 • パクリタキセル及びカルボプラチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 • 副作用発現時の用量調節基準について (7.R.5.2 参照)

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のとおり設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1回 500 mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。	<ul style="list-style-type: none"> カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、28 日間を 1 サイクルとして、カルボプラチンは 1 日目に 1 回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、パクリタキセルは 1、8 及び 15 日目に、1 回 80 mg/m² を 1 時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

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

下記の点等を考慮して用法・用量が設定された 303 試験において、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、303 試験の設定に基づき本薬の用法・用量を設定した。なお、本薬の投与期間について、303 試験では、PD-1 を標的とする他の抗体医薬品の臨床試験を参考に約 1 年間（最大 13 サイクル）と設定した。化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者に対して本薬を 14 サイクル以上投与した臨床試験成績は得られていないことを踏まえ、本薬の投与期間は 12 カ月までとする旨を用法・用量において設定することが適切と考える。

- 101 試験の用量漸増期において DLT は認められず、本薬の RP2D として 500 mg Q4W 投与が選択されたこと（7.1.3.1 参照）
- 104 試験において、日本人患者における本薬 500 mg Q4W 投与の忍容性が確認されたこと（7.1.1.1 参照）

また、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者に対して本薬と PTX/CBDCA 以外の抗悪性腫瘍剤を併用した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と PTX/CBDCA 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、4 週間に 1 回 500 mg を 30 分間かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 カ月間までとする。」と設定した。

- パクリタキセル及びカルボプラチン以外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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量に関する上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の投与対象は進行癌患者であり、他の治療選択肢が限られていることを考慮し、303 試験における本薬の投与期間については添付文書の臨床成績の項において情報提供することが適切と判断した。

また、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた PTX 及び CBDCA 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起について、本薬を PTX 及び CBDCA と併用することは用法・用量において明確であることから、設定不要と判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項における注意喚起を設定することなく、本薬の用法・用量を「パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝

子組換え)として、1回 500 mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。」と整備して設定することが適切と判断した。

7.R.5.2 PTX 及び CBDCA の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者に対する本薬/PTX/CBDCA 投与時の PTX 及び CBDCA の用法・用量について、以下のように説明している。

303 試験では、各国又は地域における各薬剤の添付文書の規定等に基づき、4 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1、8 及び 15 日目に PTX 80 mg/m² を、第 1 日目に CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量を最大 6 サイクル静脈内投与することとされた(表 13)。なお、各薬剤の投与時間は添付文書等を参照することとされ、具体的な時間を規定していなかったものの、本邦では、各薬剤の既承認の用法・用量に準じて、CBDCA は概ね 30 分以上、PTX は概ね 1 時間かけて投与されていた。PTX 及び CBDCA は本邦において SCAC に係る効能・効果で承認されていないことから、SCAC 患者に対して本薬/PTX/CBDCA 投与する際の PTX 及び CBDCA の用法・用量については、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」(令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号)に基づき、303 試験における設定等を参考に、本薬の用法・用量に関連する注意の項において下記のように設定する。

- CBDCA 及び PTX と併用する場合、通常、成人には、CBDCA は投与 1 日目に 1 回 AUC 5mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、PTX は投与 1 日目、8 日目及び 15 日目に 1 回 80 mg/m² を 1 時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

機構は申請者の説明を了承し、PTX 及び CBDCA の用法・用量に係る用法・用量に関連する注意について、以下のように整備して設定することが適切と判断した。

- CBDCA 及び PTX との併用に際しては、通常、成人には、28 日間を 1 サイクルとして、CBDCA は 1 日目に 1 回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、PTX は 1、8 及び 15 日目に、1 回 80 mg/m² を 1 時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

7.R.5.3 休薬・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・中止の目安について、以下のように説明している。

303 試験では、副作用が発現した際の本薬の休薬・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、303 試験の設定に下記の変更を加えた本薬の休薬・中止の目安を設定した。

- ① 303 試験では、Grade 2 の肺臓炎が認められた場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨を規定していたものの、長期にわたる休薬により治療継続の判断が困難となることを防ぐ目的で、12 週以内に回復しない場合には投与中止する旨を設定した。また、303 試験では、Grade 2 の肺臓炎が再発した場合には投与中止する旨を規定していたものの、個々の患者の状況を踏まえた判断が可能となるよう、当該規定は設定しなかった。
- ② 303 試験では、Grade 2 又は 3 の大腸炎が認められた場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨を規定していたものの、長期にわたる休薬により治療継続の判断が困難となることを防ぐ目的で、12 週間以内に回復しない場合には投与中止する旨を設定した。また、303 試験では、Grade 3 の大腸

炎が再発した場合には投与中止する旨を規定していたものの、個々の患者の状況を踏まえた判断が可能となるよう、当該規定は設定しなかった。

- ③ 303 試験では、肝機能障害について、肝悪性腫瘍の有無にかかわらず同一の用量調節基準を設定していたものの、AST 及び ALT 増加は無症候性の副作用であることを考慮し、肝悪性腫瘍がある場合は、より厳しい基準を設定した。その上で、(i) 肝悪性腫瘍を有しない患者において AST 又は ALT が基準値上限の 5~8 倍に増加した場合及び (ii) 肝悪性腫瘍を有し、ベースラインで Grade 2 の AST 又は ALT 増加が認められた患者において、AST 又は ALT が 1.5 倍に増加し 1 週間以上持続する場合、303 試験では投与中止する旨が規定されていたものの、本薬投与によるリスク・ベネフィットを考慮し、当該規定は設定しなかった。
- ④ 303 試験では、Grade 2 の副腎機能不全又は下垂体炎が認められた場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する旨を規定していた。しかしながら、免疫関連有害事象の管理に関するガイドライン (Ann Oncol 2022; 33: 1217-38 等) において、当該事象が発現した場合には休薬を考慮するものの、一律に休薬を必須とするものではない旨が記載されていることから、当該規定は設定しなかった。
- ⑤ 303 試験では、Grade 3 の腎炎が認められた場合には投与中止する旨が規定されていたものの、303 試験において Grade 3 の腎炎により投与中止に至った症例は認められなかったこと等から、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、12 週間以内に回復しない場合には投与中止する旨を設定した。
- ⑥ 303 試験では、Grade 3 以上の心筋炎が認められた場合に投与中止する旨を規定していたものの、当該事象の重篤化のリスクを踏まえると保守的な対応が適切と考え、Grade 2 以上の場合に投与中止する旨を設定した。
- ⑦ 303 試験では、Grade 1 の infusion reaction が認められた場合には、臨床的に安定するまでバイタルのモニタリングを綿密に行う旨を規定していたものの、患者の安全性を考慮し、休薬又は注入速度を減速する設定とした。また、Grade 3 又は 4 の infusion reaction が認められた場合には投与を中断し、適切な処置を行う規定であったものの、患者の安全性を考慮し、投与中止する旨を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記⑥及び⑦に関する申請者の説明を了承した。一方で、上記①~⑤については、それぞれ以下のよう考える。

- ① 303 試験において、Grade 2 の肺臓炎が再発し休薬した後に本薬の投与を再開した患者はなく、再開した場合の安全性は不明と考えることから、303 試験の設定に基づき、Grade 2 の肺臓炎が再発した場合は投与中止する旨を設定することが適切と考える。
- ② 303 試験において、Grade 3 の大腸炎が再発し休薬した後に本薬の投与を再開した患者はなく、再開した場合の安全性は不明と考えることから、303 試験の設定に基づき、Grade 3 の大腸炎が再発した場合は投与中止する旨を設定することが適切と考える。
- ③ 肝機能障害について、303 試験において、上記 (i) 又は (ii) に該当し休薬した後に本薬の投与を再開した患者は (i) 1 例のみであり、再開した場合の安全性は不明と考えることから、303 試験の規定に基づき、上記 (i) 及び (ii) に該当する事象が認められた場合には投与中止する旨を設定することが適切と考える。
- ④ 303 試験において本薬との因果関係が否定できない Grade 2 の副腎機能不全又は下垂体炎により本薬を休薬した症例が認められていること (7.R.3.10 参照) から、303 試験の規定に基づき、Grade 2 の副腎機能不全又は下垂体炎が認められた場合には休薬する旨を設定することが適切と考える。

- ⑤ 303 試験において、Grade 3 の腎炎により休薬した後に本薬の投与を再開した患者はなく、再開した場合の安全性は不明と考えることから、303 試験の規定に基づき、Grade 3 の腎炎が認められた場合には投与中止する旨を設定することが適切と考える。

以上より、既承認の PD-1 を標的とする薬剤の休薬・中止の目安等も踏まえ、副作用発現時における本薬の休薬・中止の目安を下記のように整備して設定することが適切と判断した。

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

副作用発現時における本薬の休薬等の目安

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3、4 又は再発性の Grade 2 の場合	投与を中止する。
大腸炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	投与を中止する。
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有さない患者)	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有する患者)	ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 1~3 倍であり、かつ基準値上限の 5~10 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍であり、かつベースラインの 1.5 倍以上に増加した状態が 1 週間以上持続する場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。
内分泌障害	・Grade 2 の副腎機能不全 ・Grade 2 の下垂体炎 ・Grade 3 又は 4 の場合	臨床的に安定するまで休薬又は投与を中止する。
腎炎	血清クレアチニンが Grade 2 に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	血清クレアチニンが Grade 3 又は 4 に増加した場合	投与を中止する。
皮膚障害	・Grade 3 の場合 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合 ・薬剤性過敏症症候群が疑われる場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・Grade 4 の場合 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症と診断された場合 ・薬剤性過敏症症候群と診断された場合	投与を中止する。
心筋炎	Grade 2~4 の場合	投与を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。

副作用	程度*	処置
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	投与を中断する。休薬又は投与速度を 50% 減速して再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合 	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

7.R.6 RMP (案) について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定されることとなる。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP (案) について、表 67 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 67 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> Infusion reaction ILD 大腸炎、小腸炎、重度の下痢 肝機能障害、肝炎 心筋炎 重度の皮膚障害 筋炎 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） 1 型糖尿病 膵炎 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等） 神経障害 重篤な血液障害 ぶどう膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> 重度の胃炎 硬化性胆管炎 心膜炎 重症筋無力症、横紋筋融解症 脳炎、髄膜炎、脊髄炎 静脈血栓塞栓症 結核 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、本薬に係る安全性検討課題はなく、現時点では、日本人の切除不能な進行・再発の SCAC 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 本薬の安全性プロファイルと既承認の PD-1 を標的とする薬剤の安全性プロファイルとの間に明確な差異は認められておらず、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されていないこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を考慮すると、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に特に注意を要する事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策の実施が確実に行われることにより、切除不能な進行・再発の SCAC 患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低いと判断した。

- 本薬の臨床試験及び海外製造販売後の情報から、本薬投与時に特に注意を要する有害事象（7.R.3 参照）はいずれも、既承認の PD-1 を標的とする薬剤における既知のリスクであり、現時点で本薬に特有の安全性の懸念は確認されていないと考えること
- 既承認の PD-1 を標的とする薬剤について、製造販売後の一定の使用実績があり⁴⁷⁾、日本人患者に対する安全性プロファイルは明らかになっていると考えること

ただし、本薬の製造販売後に、新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、該当がない場合には記載を省略する。

7.3.1 国内第 I b 相試験（104 試験）

有害事象は、①グループ 1 で 6/6 例（100%）、②グループ 2 で 5/6 例（83.3%）、③グループ 3 で 6/6 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①4/6 例（66.7%）、②2/6 例（33.3%）、③4/6 例（66.6%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①発疹 3 例（50.0%）、便秘、発熱、アミラーゼ増加及びそう痒症各 2 例（33.3%）、②腫瘍疼痛 3 例（50.0%）、③発疹 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①3/6 例（50.0%）、②1/6 例（16.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国際共同第 III 相試験（303 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬/PTX/CBDCA 群で 153/154 例（99.4%）、プラセボ/PTX/CBDCA 群で 149/152 例（98.0%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は表 68 のとおりであった。

⁴⁷⁾ ニボルマブ：①切除不能な進行・再発の NSCLC 患者全例を対象とした製造販売後調査、②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者全例を対象とした製造販売後調査、③再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌患者全例を対象とした製造販売後調査、④治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした製造販売後調査等（安全性解析対象集団として、それぞれ①3,606、②555、③608 及び④650 例）の調査結果報告書が提出され、2023 年 5 月に既承認の効能効果（希少疾病用医薬品に係る効能・効果以外）に対する再審査結果が通知された。

ペムプロリズマブ：①NSCLC 患者全例を対象とした製造販売後調査、②古典的ホジキンリンパ腫患者全例を対象とした製造販売後調査、③尿路上皮癌患者全例を対象とした製造販売後調査等（安全性解析対象集団として、それぞれ①2,767、②128 及び③1,316 例）の調査結果報告書が提出され、2024 年 3 月に既承認の効能効果（希少疾病用医薬品に係る効能・効果以外）に対する再審査結果が通知された。

表 68 いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	154 (100)	128 (83.1)	152 (100)	114 (75.0)
血液およびリンパ系障害				
貧血	102 (66.2)	30 (19.5)	106 (69.7)	31 (20.4)
好中球減少症	73 (47.4)	54 (35.1)	67 (44.1)	45 (29.6)
血小板減少症	22 (14.3)	4 (2.6)	31 (20.4)	5 (3.3)
胃腸障害				
悪心	87 (56.5)	3 (1.9)	87 (57.2)	6 (3.9)
下痢	75 (48.7)	8 (5.2)	61 (40.1)	9 (5.9)
便秘	55 (35.7)	1 (0.6)	61 (40.1)	1 (0.7)
嘔吐	38 (24.7)	4 (2.6)	31 (20.4)	6 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	73 (47.4)	6 (3.9)	60 (39.5)	5 (3.3)
疲労	45 (29.2)	3 (1.9)	50 (32.9)	6 (3.9)
臨床検査				
好中球数減少	42 (27.3)	26 (16.9)	34 (22.4)	13 (8.6)
代謝および栄養障害				
食欲減退	37 (24.0)	3 (1.9)	39 (25.7)	3 (2.0)
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	46 (29.9)	5 (3.2)	46 (30.3)	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	79 (51.3)	4 (2.6)	75 (49.3)	4 (2.6)
そう痒症	37 (24.0)	1 (0.6)	10 (6.6)	0

重篤な有害事象は本薬/PTX/CBDCA 群で 73/154 例 (47.4%)、プラセボ/PTX/CBDCA 群で 59/152 例 (38.8%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 69 のとおりであった。

表 69 いずれかの群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/PTX/CBDCA 群 154 例		プラセボ/PTX/CBDCA 群 152 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定できない有害事象
全有害事象	73 (47.4)	36 (23.4)	59 (38.8)	22 (14.5)
肺塞栓症	5 (3.2)	0	1 (0.7)	0
敗血症	5 (3.2)	1 (0.6)	4 (2.6)	1 (0.7)
下痢	4 (2.6)	3 (1.9)	4 (2.6)	4 (2.6)
嘔吐	4 (2.6)	3 (1.9)	3 (2.0)	2 (1.3)
尿路感染	2 (1.3)	0	5 (3.3)	0
肺炎	1 (0.6)	0	4 (2.6)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬/PTX/CBDCA 群で 27/154 例 (17.5%)、プラセボ/PTX/CBDCA 群で 11/152 例 (7.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.3 海外第Ⅰ相試験（101 試験）

7.3.3.1 用量漸増期

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1 mg/kg Q2W 群で 2/3 例（66.7%）、②3 mg/kg Q2W 群で 9/10 例（90.0%）、③10 mg/kg Q2W 群で 5/8 例（62.5%）、④3 mg/kg Q4W 群で 5/10 例（50.0%）、⑤10 mg/kg Q4W 群で 5/6 例（83.3%）に認められた。各群で発現割合が 50% 以上の有害事象は、①貧血、リンパ球減少症、悪心及びそう痒症各 2 例（66.7%）、④疲労 6 例（60.0%）、⑤疲労 4 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は、①2/3 例（66.7%）、②3/10 例（30.0%）、③1/8 例（12.5%）、④4/10 例（40.0%）、⑤3/6 例（50.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は④肺炎 2 例（20.0%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3.2 コホート拡大期

有害事象は、①3 mg/kg Q2W 群で 125/134 例（93.3%）、②375 mg Q3W 群で 14/15 例（93.3%）、③500 mg Q4W 群で 48/59 例（81.4%）、④750 mg Q4W 群で 14/15 例（93.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①76/134 例（56.7%）、②9/15 例（60.0%）、③29/59 例（49.2%）、④7/15 例（46.7%）に認められた。各群で発現割合が 15%以上の有害事象は、①疲労 23 例（17.2%）、下痢 21 例（15.7%）、②血中 ALP 増加、AST 増加及び腫瘍疼痛各 3 例（20.0%）、③疲労 10 例（16.9%）、貧血 9 例（15.3%）、④貧血 6 例（40.0%）、悪心及び嘔吐各 4 例（26.7%）、甲状腺機能低下症、疲労、関節痛及び咳嗽各 3 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は、①42/134 例（31.3%）、②6/15 例（40.0%）、③10/59 例（16.9%）、④4/15 例（26.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①大腸炎及び急性腎障害各 4 例（3.0%）、尿路感染及び肺塞栓症各 3 例（2.2%）、下痢、腎盂腎炎、呼吸困難及び胸水各 2 例（1.5%）、②腫瘍疼痛 2 例（13.3%）であり、うち、①大腸炎 4 例、胸水 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①19/134 例（14.2%）、②1/15 例（6.7%）、③4/59 例（6.8%）、④1/15 例（6.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中断に至った有害事象は、①大腸炎 4 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第Ⅱ相試験（201 試験）

有害事象は 97/107 例（90.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 72/107 例（67.3%）に認められた。発現割合が 15%以上の有害事象は、無力症 24 例（22.4%）、下痢 20 例（18.7%）、関節痛 19 例（17.8%）であった。

重篤な有害事象は 28/107 例（26.2%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、COVID-19 4 例（3.7%）。無力症 3 例（2.8%）、心房細動、骨痛、肺臓炎及び尿路感染各 2 例（1.9%）であり、うち、肺臓炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 22/107 例（20.6%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.5 海外第Ⅱ相試験（202 試験）

有害事象は 90/94 例 (95.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 55/94 例 (58.5%) に認められた。発現割合が 15% 以上の有害事象は、無力症 23 例 (24.5%)、下痢 21 例 (22.3%)、貧血 19 例 (20.2%)、疲労 18 例 (19.1%)、悪心 15 例 (16.0%) であった。

重篤な有害事象は 50/94 例 (53.2%) に認められた。3 例以上に認められた重篤な有害事象は、腹痛、貧血及び骨盤痛各 4 例 (4.3%)、発熱及び尿路感染各 3 例 (3.2%) であり、うち、腹痛 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 9/94 例 (9.6%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.6 海外第Ⅱ相試験（203 試験）

有害事象は 110/121 例 (90.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 72/121 例 (59.5%) に認められた。発現割合が 15% 以上の有害事象は、下痢 47 例 (38.8%)、無力症 24 例 (19.8%)、関節痛 22 例 (18.2%)、そう痒症 20 例 (16.5%)、食欲減退 19 例 (15.7%) であった。

重篤な有害事象は 36/121 例 (29.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 6 例 (5.0%)、慢性閉塞性肺疾患 4 例 (3.3%)、敗血症 3 例 (2.5%)、肝細胞損傷及び肺塞栓症各 2 例 (1.7%) であり、うち、肝細胞損傷 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 16/121 例 (13.2%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、敗血症 2 例 (1.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-L 領域）に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 11 月 18 日

申請品目

[販 売 名] ジニイズ点滴静注 500 mg
[一 般 名] レチファンリマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (303 試験) において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、プラセボ/PTX/CBDCA 群に対する本薬/PTX/CBDCA 群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬/PTX/CBDCA 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者に対する本薬/PTX/CBDCA 投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、肝機能障害・肝炎、心筋炎、重度の皮膚障害、筋炎、内分泌障害 (甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害)、1 型糖尿病、膵炎、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等)、神経障害、重篤な血液障害、ぶどう膜炎、重度の胃炎、硬化性胆管炎、心膜炎、重症筋無力症・横紋筋融解症、脳炎・髄膜炎・脊髄炎、静脈血栓塞栓症及び結核であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬、PTX 又は CBDCA の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/PTX/CBDCA 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬の効能・効果を「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」と設定することが適切と判断した。また、効能・効果に関連する注意の項における注意喚起は不要と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のとおり設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1回 500 mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、28 日間を 1 サイクルとして、カルボプラチンは 1 日目に 1 回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、パクリタキセルは 1、8 及び 15 日目に、1 回 80 mg/m² を 1 時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬の休薬等を考慮すること。

副作用発現時における本薬の休薬等の目安

副作用	程度*	処置
ILD	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3、4 又は再発性の Grade 2 の場合	投与を中止する。
大腸炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	投与を中止する。
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有さない患者)	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。

副作用	程度*	処置
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有する患者)	ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 1~3 倍であり、かつ基準値上限の 5~10 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍であり、かつベースラインの 1.5 倍以上に増加した状態が 1 週間以上持続する場合 AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超に増加した場合 総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合 	投与を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 の副腎機能不全 Grade 2 の下垂体炎 Grade 3 又は 4 の場合 	臨床的に安定するまで休薬又は投与を中止する。
腎炎	血清クレアチニンが Grade 2 に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	血清クレアチニンが Grade 3 又は 4 に増加した場合	投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 の場合 スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合 薬剤性過敏症症候群が疑われる場合 	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 の場合 スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症と診断された場合 薬剤性過敏症症候群と診断された場合 	投与を中止する。
心筋炎	Grade 2~4 の場合	投与を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	投与を中断する。休薬又は投与速度を 50% 減速して再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合 	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE v5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.5 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、本申請に係る本薬の RMP (案) について表 70 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 70 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • Infusion reaction • ILD • 大腸炎、小腸炎、重度の下痢 • 肝機能障害、肝炎 • 心筋炎 • 重度の皮膚障害 • 筋炎 • 内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） • 1型糖尿病 • 膵炎 • 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等） • 神経障害 • 重篤な血液障害 • ぶどう膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> • 重度の胃炎 • 硬化性胆管炎 • 心膜炎 • 重症筋無力症、横紋筋融解症 • 脳炎、髄膜炎、脊髄炎 • 静脈血栓塞栓症 • 結核 • 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、切除不能な進行・再発のSCAC患者を対象とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はなく、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において、本薬投与時に注意を要する事象に関する医療現場への情報提供、本薬に関する安全性情報の収集、並びにこれまでに得られている情報及び今後得られる情報に基づく適切な安全対策を確実に行うことで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬のRMP(案)について、表71に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 71 RMP (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年と判断する。

[効能・効果]

切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌

[用法・用量]

パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1回 500 mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与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有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関連する注意]

1. カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、28 日間を 1 サイクルとして、カルボプラチンは 1 日目に 1 回 AUC 5 mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、パクリタキセルは 1、8 及び 15 日目に、1 回 80 mg/m² を 1 時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3、4 又は再発性の Grade 2 の場合	投与を中止する。
大腸炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	投与を中止する。
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有さない患者)	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 1.5~3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。

副作用	程度*	処置
肝機能障害 (肝悪性腫瘍を有する患者)	ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 1~3 倍であり、かつ基準値上限の 5~10 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 3~5 倍であり、かつベースラインの 1.5 倍以上に増加した状態が 1 週間以上持続する場合 AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超に増加した場合 総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合 	投与を中止する。
内分泌障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 の副腎機能不全 Grade 2 の下垂体炎 Grade 3 又は 4 の場合 	臨床的に安定するまで休薬又は投与を中止する。
腎炎	血清クレアチニンが Grade 2 に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	血清クレアチニンが Grade 3 又は 4 に増加した場合	投与を中止する。
皮膚障害	<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 の場合 スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合 薬剤性過敏症症候群が疑われる場合 	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 の場合 スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症と診断された場合 薬剤性過敏症症候群と診断された場合 	投与を中止する。
心筋炎	Grade 2~4 の場合	投与を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。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、投与を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	投与を中断する。休薬又は投与速度を 50% 減速して再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10 mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合 	投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 に準じる。

以上

略語	英語	日本語
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH Q5A (R2) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審第 0109 第 3 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IFN-γ	interferon-γ	インターフェロン-γ
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
I _{max}	maximum time effect on central clearance	中心クリアランスへの最大時間効果
KLH	keyhole limpet hemocyanin	スカシガイ由来ヘモシアニン
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Anal Carcinoma	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NS0 細胞	murine myeloma cells	マウスミエローマ細胞
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球

略語	英語	日本語
PD	progressive disease	疾患進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死 1
PD-L1	programmed cell death-ligand-1	プログラム細胞死-リガンド 1
PD-L2	programmed cell death-ligand-2	プログラム細胞死-リガンド 2
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
PTX	paclitaxel	パクリタキセル
PTX/CBDCA		PTX と CBDCA との併用
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
Δ QTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験以降の推奨用量
SCAC	squamous carcinoma of the anal canal	肛門管扁平上皮癌
SEB	<i>Staphylococcal</i> Enterotoxin B	ブドウ球菌エンテロトキシン B
SE-HPLC	size exclusion high-performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
Treg	regulatory T cells	制御性 T 細胞
V_c	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_p	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V_z	volume of distribution	分布容積
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
101 試験		INCMGA 0012-101 試験
104 試験		INCMGA 0012-104 試験
201 試験		INCMGA 0012-201 試験
202 試験		INCMGA 0012-202 試験
203 試験		INCMGA 0012-203 試験
303 試験		INCMGA 0012-303 試験
セミプリマブ		セミプリマブ (遺伝子組換え)

略語	英語	日本語
チスレリズマブ		チスレリズマブ (遺伝子組換え)
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
プラセボ /PTX/CBDCA		プラセボ、PTX 及び CBDCA の併用
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		レチファンリマブ (遺伝子組換え)
本薬 / INCB001158 (本邦未承認)		本薬と INCB001158 (本邦未承認) との併用
本薬/PTX/CBDCA		本薬、PTX 及び CBDCA の併用