ジニイズ点滴静注 500 ㎎
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はインサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社

目次

略号一覧 2
1. 起源又は発見の経緯 4
2. 肛門管扁平上皮癌（SCAC）の疫学と治療 4
3. 開発の経緯 6
3.1. 品質に関する経緯 6
3.2. 非臨床開発の経緯 6
3.2.1. 薬理試験 6
3.2.2. 安全性薬理試験 7
3.2.3. 薬物動態試験 7
3.2.4. 毒性試験 8
3.3. 臨床開発の経緯 9
3.3.1. 海外の臨床試験の概要 9
3.3.1.1. 第 1 相試験（INCMGA 0012-101）（評価資料） 9
3.3.1.2. 国際共同第 3 相試験（INCMGA 0012-303）（評価資料） 10
3.3.1.3. 第 2 相試験（INCMGA 0012-202）（参考資料） 11
3.3.2. 国内の臨床試験の概要 12
3.3.2.1. 第 1 相試験（INCMGA 0012-104）（評価資料） 12
3.3.3. その他の臨床試験の概要 12
3.3.3.1. 第 2 相試験（INCMGA 0012-201）（参考資料） 12
3.3.3.2. 第 2 相試験（INCMGA 0012-203）（参考資料） 13
3.4. 規制当局との治験相談 14
4. 進行中及び計画中の臨床試験 14
4.1. 進行中の臨床試験 14
4.2. 計画中の臨床試験 14
4.3. 小児開発計画 15
5. 効能・効果及び用法・用量 15
6. 参考文献 15

表一覧

Table 1: 進行中の臨床試験 14

図一覧

Figure 1: 肛門管の上皮性腫瘍の年齢階級別罹患率（2016～2018） 4
Figure 2: 開発の経緯図 6

略号一覧

略号	定義	
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AUC	area under the plasma concentration	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time = 0 to the last measurable concentration at time = t	0 時間から最終測定可能時間（t 時間）までの血中濃度-時間曲線下面積
BID	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最小血中濃度
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of overall response	奏効期間
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%効果濃度
Fc	fragment crystallizable	フラグメント結晶化可能
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GLP	good laboratory practice	医薬品の非臨床試験の安全性に関する信頼性を確保するための基準
HR	hazard ratio	ハザード比
IC_{50}	mean half-maximal inhibitory concentration	平均 50%阻害濃度
IFN	interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IV	intravenous(ly)	静脈内
kDa	kilodalton	キロダルトン
MCC	Merkel Cell Carcinoma	メルケル細胞癌
NCA	non-compartmental analysis	ノンコンパートメント解析
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	NCCN
NE	not estimable	推定不能

略号	定義	
ORR	overall response rate	全奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク 1
PD-L1/2	programmed cell death ligand 1/2	プログラム細胞死リガンド 1/2
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
SCAC	squamous cell carcinoma of the anal carnal	肛門管扁平上皮癌
SEB	staphylococcal enterotoxin B	ブドウ球菌エンテロトキシン B
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与後に認められた有害事象
T_{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
Vd	volume of distribution	分布容積
irAE	immune-related adverse event	免疫関連有害事象
$t_{½}$	disposition half-life	消失半減期

1. 起源又は発見の経緯

レチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、ヒンジ結合により安定化させたヒト化免疫グロブリン G4κ（IgG4κ）からなるモノクローナル抗体（mAb）であり、プログラム細胞死受容体 1（PD-1）に結合し、そのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との相互作用を阻害する。PD-1－PD-L1/PD-L2 抑制性シグナル伝達経路は、癌細胞の、特に腫瘍抗原に特異的な T 細胞に対する免疫回避／抵抗性の主な機序である。本薬は、PD-1 に結合して PD-1－PD-L1/L2 抑制性シグナル伝達経路を調節することで、免疫系による腫瘍細胞の認識及び排除を促進するように設計されている。

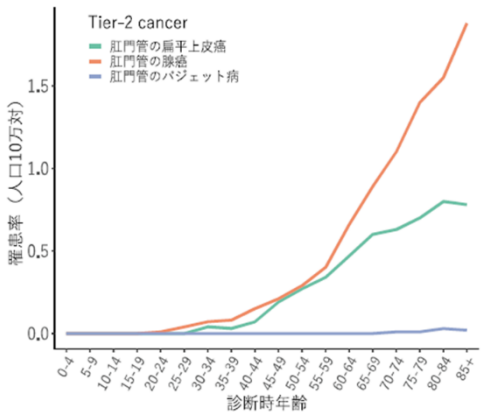
本薬の臨床開発プログラムは、2016 年に MacroGenics, Inc.（MacroGenics 社）により開始され、2017 年 12 月に MacroGenics 社から Incyte corporation（インサイト社）に承継され、インサイト社により開発が行われた。

2. 肛門管扁平上皮癌（SCAC）の疫学と治療

肛門管は、直腸と皮膚をつなぐ 3～4 cm 程度の管で、この部分と肛門周囲から発生する癌を「肛門癌」、あるいは「肛門管癌」と呼んでいる。大腸の一部である直腸とつながっているが、大腸癌とは別の癌に分類されている。

米国では、2021 年に約 81,779 人が肛門管癌に罹患していると推定され、2024 年の新規症例数は 10,540 例、死亡例数は 2,190 例と推定されている（SEER 2024）。欧州では、年間約 2,000 人の男性及び約 2,300 人の女性が肛門管癌と診断されている（Glynne-Jones et al 2014）。European Cancer Information System（ECIS）によると、2022 年に EU-27（欧州連合 27 カ国）で約 10,198 件の肛門管癌の新規症例が診断されており、これは 10 万人あたり 2.2 の粗罹患率に相当する（ECIS 2022）。欧州諸国では、発生率は英国の 10 万人あたり 1 人からスイスの 10 万人あたり 3 人までと地域によって異なる（Pessia et al 2020）。肛門管癌の発生率は、恐らく性的パートナーの増加に起因して増加しており、それはヒトパピローマウイルス（HPV）の自然クリアランスの減少につながる可能性がある。欧州を含む肛門管癌の発生率の上昇は、HIV 感染男性で特に顕著である（Abramowitz et al 2009、Piketty et al 2012、Moureau-Zabotto et al 2017）。日本における粗罹患率は人口 10 万人あたり扁平上皮癌で 0.28、腺癌で 0.48 である（希少がんデータブック 2022）。厚生労働省の人口動態統計に基づくと、2021 年の肛門管癌による死亡者数は計 513 人であり、男性 265 人、女性 248 人と男女間で大きな差はない。全国がん登録 2016～2018 年の集計による年齢階級別罹患数は、高齢になるほど高くなり（希少がんデータブック 2022）、29 歳以下の発症例はなく、29 歳以下の年齢階級別の罹患率は 0.00%である。

Figure 1:　肛門管の上皮性腫瘍の年齢階級別罹患率（2016～2018）



欧米諸国において肛門管から発生する癌で最も一般的な病理学的タイプは扁平上皮癌であり、全症例の約 85%を占め（Hoff et al 2017、Nelson et al 2013）、一部の症例は前癌病変（すなわち、肛門上皮内病変又は扁平上皮内病変；Fléjou 2015）から進行する症例も存在する。残りの組織型は、肛門腺癌（10%）及びその他の型（5%）である。肛門管扁平上皮癌は消化器系癌の約 3%を占める（Ghosn et al 2015）。全世界で毎年約 27,000 例が新たに診断されている（De Martel et al 2012）。一方、日本では、大腸癌研究会が実施した調査によると、1991 年から 2015 年までに治療をおこなった肛門管癌患者計 1,781 例のうち、扁平上皮癌（基底細胞癌を含む）が 428 例（24.0%）、腺癌が 1260 例（70.7%）、その他が 70 例（3.9%）であり、腺癌が肛門管癌の大半を占める（Yamada et al 2022）。2016 年～2018 年の全国がん登録の集計に基づくと、肛門管の上皮性腫瘍の罹患数は 3 年合計で 3,204 人、年平均で 1,068 人であり、このうち扁平上皮癌は 3 年合計で 1,065 人、年平均 355 人と報告されている（希少がんデータブック 2022）。肛門管扁平上皮癌の粗罹患率（人口 10 万対）は 0.28 と低く、希少がんの一つとなっている。

SCAC 疾患の治療

NCCN ガイドラインで、遠隔転移を認めない局所疾患に対する標準治療は 5-フルオロウラシル（5-FU）及びマイトマイシンによる化学療法と放射線療法の併用であり、その場合の 5 年無病生存率は約 60%である（Flam et al 1996、Bartelink et al 1997、Ajani et al 2008）。このレジメンでは永久的結腸瘻造設を必要とせずに外科手術と同等の生存率を達成できるため、現在では一般に外科手術が主要な治療選択肢として採用されることはなくなっている（Nigro et al 1983、Glynne-Jones 2014、NCCN 2025）。ほとんどの患者の病変は、初診時では局所のみに留まっているが、患者の約 10%～25%には全身転移が生じ、転移した患者の 5 年生存率は低い（Johnson and Eng 2017）。手術不能の局所再発例の予後は不良であり、5 年相対生存率はわずか 30%である（Sclafani and Rao 2018）。これらの局所進行又は転移性 SCAC に対する標準治療の第一選択はプラチナ製剤を含む化学療法である（Giani et al 2013、Glynne-Jones et al 2014、Moureau-Zabotto et al 2017、NCCN 2025）。最近実施された第 2 相 InterAACT 試験により、カルボプラチンとパクリタキセルの週 1 回投与が推奨治療として確立された（NCCN 2025、Rao et al 2020）。このような進歩にもかかわらず、無増悪生存期間（PFS）は 8.1 ヵ月、全生存期間（OS）は 20 ヵ月と依然として短い。

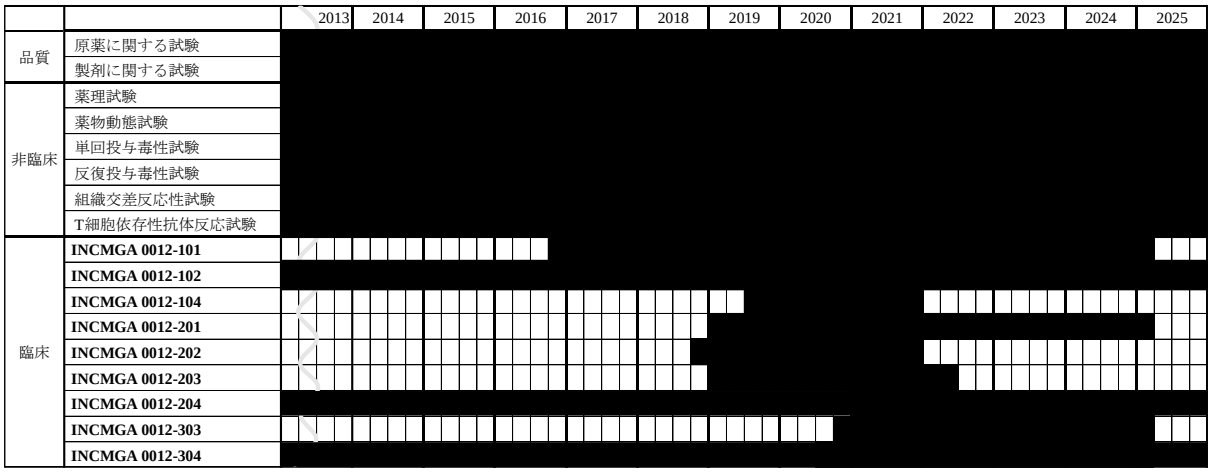
国内では SCAC を効能・効果として正式に承認された抗悪性腫瘍剤はない。最近改訂された大腸癌治療ガイドライン 2024 年版（大腸癌研究会 2024）では、遠隔転移を有さない SCAC に対して 5-FU とマイトマイシンを用いた化学放射線療法が推奨され、マイトマイシンの使用が困難な場合に 5-FU とシスプラチンを使用することを許容しているが、薬事上の承認はない。さらに、治癒切除不能な局所再発又は転移性（ステージ IV）の SCAC 患者の治療に関して、日本人でのエビデンスは得られておらず、ガイドラインの記載はない。海外のガイドラインを参考に、カルボプラチンとパクリタキセルの併用による治療が試みられていると考えられるが、いずれも SCAC に対する国内での承認は得られていない。よって、本邦においては SCAC に対して新たな治療法を必要とするアンメット・メディカル・ニーズが存在する。

このような中で、2024 年 12 月に NCCN ガイドライン 2025 年版に本薬とカルボプラチン及びパクリタキセルの併用療法が SCAC に対する一次治療の標準治療の一つとして追加された（NCCN 2025）。

本製造販売承認申請により、海外の標準治療が導入され、日本の SCAC 患者の治療に寄与できることが期待される。

3. 開発の経緯

Figure 2:　開発の経緯図



原薬及び製剤の安定性試験は継続中

3.1. 品質に関する経緯

本薬は、有効成分として 1 バイアル中にレチファンリマブ（遺伝子組換え）を 500 mg 含有する溶液製剤（注射剤）である。

原薬及び製剤の安定性試験は、ICH ガイドライン生物薬品（バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品）の安定性試験（ICH Q5C 1995）及び安定性試験ガイドライン（ICH Q1A(R2) 2003）に準拠して、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験が実施された。得られた結果から、原薬は保存条件-60℃以下で保存するとき、有効期間を 48 ヵ月と設定した。製剤は保存条件 5℃±3℃で保存するとき、有効期間を 24 ヵ月と設定した。

3.2. 非臨床開発の経緯

3.2.1. 薬理試験

本薬の非臨床薬理試験として効力を裏付ける試験（*in vitro* 薬理試験）及び副次的薬理試験（*in vitro* 薬理試験及び *in vivo* 薬理試験）を実施した。

効力を裏付ける試験では、ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対する本薬の結合能の解析、並びに本薬の生物学的活性の評価として、PD-1 発現細胞に対する結合能、PD-1 の結合の阻害、PD-1/PD-L1 シグナル伝達の阻害、及びブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）再刺激後のインターフェロン（IFN）-γ の分泌増強の評価が行われた。本薬はカニクイザル及びアカゲザルの抗原と交差反応性を示すが、マウス、ラット又はイヌの PD-1 タンパクとは交差反応性を示さない。ヒトの PD-1 に対する結合親和性はカニクイザルの PD-1 に対する結合親和性の約 6 倍であった。フローサイトメトリー解析により、ヒト末梢血単核球（PBMC）、T 細胞（CD4 陽性及び CD8 陽性の両方）、ヒト PD-1 を異所的に発現するよう設計した NS0 細胞及びカニクイザル PBMC の表面に対する本薬の結合能を確認したところ、本薬の細胞表面結合特性は、ニボルマブ及びペムブロリズマブのレプリカと同等であった。本薬は、その特異的結合特性及び作用機序と一致して、細胞表面に発現した PD-1 とリガンドである PD-L1 及び PD-L2 の結合を阻害した。本薬は PD-1/PD-L1［平均 50%阻害濃度（IC_{50}）= 0.010 μg/mL］及び PD-1/PD-L2（IC_{50} = 0.021 μg/mL）の相互作用を強力に阻害した。更に、本薬を介した阻害は、ニボルマブ（PD-L1 及び PD-L2 でそれぞれ IC_{50} = 0.016 及び 0.028 μg/mL）及びペムブロリズマブ（PD-L1 及び PD-L2 でそれぞれ IC_{50} = 0.014 及び 0.028 μg/mL）のレプリカを介した阻害と同等であった。

また、本薬により、PD-1 又は PD-L1 を発現するよう設計した共培養細胞株間の PD-1/PD-L1 の遮断が阻害された。このことは、T 細胞受容体（TCR）を介した活性化 T 細胞核内因子（NFAT）によるルシフェラーゼシグナルが PD-1 発現細胞株により増強されたことで確認された。本薬によるこの抑制系の阻害能［50%効果濃度（EC_{50}）= 0.090 μg/mL］も、ニボルマブ（EC_{50} = 0.171 μg/mL）及びペムブロリズマブ（EC_{50} = 0.103 μg/mL）のレプリカと同等であった。最後に、本薬により、SEB の刺激を受けたヒト PBMC における IFN-γ 分泌が用量依存的に増強し、この活性はニボルマブ及びペムブロリズマブのレプリカで認められた活性と同等であった。

副次的薬理試験では、本薬の安全性プロファイルに影響を及ぼす可能性のある機能活性がないことを確認するため、一連の実験で本薬を評価した。IgG4 ベースの抗体と同様に、本薬は PD-1 発現 NS0/PDCD1 細胞又は活性化ヒト初代 T 細胞に対する抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性や補体依存性細胞傷害（CDC）活性を仲介しなかったため、*in vivo* で本薬により PD-1 発現細胞が排除される可能性は低いことが示された。本薬は、2 日間の培養中に新たに単離した PBMC の増殖を誘導しなかったことから、内因性のマイトジェン活性がないことが示された。本薬の臨床での予定投与経路は IV 投与であることを考慮し、本薬が溶血性を示さないことを確認するための試験を実施した。*In vitro* では、健康人提供者の精製赤血球（RBC）又は全血を本薬で処理したところ、溶血は認められなかった。*In vitro* で可溶性の本薬又はドライコート又はウェットコート処理によるプレート固定した本薬を用いて、健康人提供者のヒト PBMC で、本薬を介したサイトカイン産生を評価した。検討した全条件で、サイトカイン［IFN-γ、腫瘍壊死因子（TNF）-α、IL-2、IL-4、IL-6 及び IL-10］産生は認められなかった。カニクイザルに本薬を IV 投与した後、*in vivo* でサイトカイン産生を評価したが、本薬と関連した顕著なサイトカイン産生は認められなかった。

3.2.2.　安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験は実施しなかった。安全性薬理試験の評価項目は毒性試験及び／又は薬力学試験に含めており、その計画はバイオ医薬品に関する ICH S6 (R1)（2011）及び ICH S7A（2000）の両ガイドラインの推奨事項に沿っている。カニクイザルを用いた 4 週間の GLP 毒性試験において、中枢神経系（CNS）、心血管系及び呼吸器系の安全性薬理コアバッテリー評価に関連する項目として、神経学的検査（一般的態度、行動、運動機能、脳神経、固有受容及び姿勢反射並びに脊髄神経）、体温、血圧、心拍数、心電図及び呼吸数の評価並びに臨床所見、肉眼所見及び組織学的所見が含まれた。CNS、心血管系又は呼吸系に対する有害作用を示唆するような、本薬と関連する所見は、評価したどの用量（10～150 mg/kg）でも認められなかった。

3.2.3.　薬物動態試験

毒性試験の一環として、カニクイザルを用いて本薬の薬物動態（PK）を評価した。サルを用いた試験ではいずれも、本薬を IV 投与した。

2 つの非 GLP 毒性試験及び 2 つの GLP 毒性試験で検討した 1～150 mg/kg の用量全域で、最高血清中濃度（C_{max}）及び血中濃度-時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増加し、クリアランス（CL）及び分布容積（V_d）を含む主要な PK パラメータは用量に依存しなかった。そのため、本薬の PK は、検討した用量範囲では線形を示している。全試験で得られた本薬の PK パラメータはいずれも、雌雄のサルの間で差が 1.5 倍以内であったことから、サルに本薬を IV 投与した場合の性差は軽微である。全試験を対象にノンコンパートメント解析（NCA）により求めた平均 CL 値は 0.213～0.345 mL/h/kg であり、カニクイザルの糸球体濾過量（GFR）（約 125 mL/h/kg）よりも大幅に低かったが、このことは分子量の大きいタンパク質（約 145 kDa）について予測されるように、尿中クリアランスが軽微であることを示している。全試験を対象に NCA により求めた定常状態での分布容積（V_{ss}）の平均は 54.2～85.8 mL/kg であった。この値は血漿空間（約 45 mL/kg）の約 1 倍から 2 倍であるが、本薬の血管コンパートメントから組織の

細胞外腔への浸出及び／又は細胞又は組織への結合を示唆するものである。全試験を対象にNCA により求めた平均滞留時間（MRT）は、216～335 時間（約 9～14 日間）であった。

ヒト化タンパク質をヒト以外の霊長類に投与する場合、反復投与後に本薬に対する中等度の抗薬物抗体（ADA）反応が検出される。本薬を投与したサルにおける全体的な ADA 陽性の発現割合は、3 週間投与の非 GLP 試験、4 週間投与の GLP 試験及び 13 週間投与の GLP 試験でそれぞれ 38%（3/8）、47%（14/30）及び 33%（10/30）であった。一部の動物では、ADA 評価のための検体採取時に高濃度の本薬の存在により干渉を受け、生成した ADA が検出されなかった可能性がある点に注意が必要である。

非 GLP 反復投与試験においてカニクイザルから採取された特定の組織を用いて、限定的な薬物分布試験を実施した。血管内液及び血管周囲間質中に本薬が検出された。本薬は、リンパ節、脾臓、扁桃、胸腺等、検討したリンパ組織にあるリンパ球の細胞膜及び細胞質でも検出された。

本薬の代謝を評価するための試験は行われていない。本薬はヒト IgG4 の Fc 領域を有し、分子量は約 148 kDa である。一般に免疫グロブリンの代謝は、ピノサイトーシス又は受容体を介したエンドサイトーシスによる非特異的取込み後の、細胞内異化作用によって行われると考えられている（Lobo et al 2004）。

本薬の排泄を評価するための試験は行われていない。カニクイザルにおける本薬の平均 CL は 0.213～0.345 mL/h/kg であった。これはカニクイザルの GFR（約 125 mL/h/kg）よりも低いが、このことは本抗体の分子量（約 148 kDa）から予測されたように、腎排泄が本薬の主なクリアランス経路でないことを示している。

3.2.4.　毒性試験

本薬の非臨床毒性プログラムは、ICH S9（2009）及び ICH S6(R1)（2011）ガイドラインに従い実施した。本申請を支持する主要な反復投与毒性試験は、カニクイザルを用いた 10 週間の回復期間を設けた 4 週間反復投与 GLP 試験及び 13 週間反復投与 GLP 試験である。更に、2 つの非 GLP 試験（カニクイザルを用いて限定的な毒性評価項目を検討した単回投与 PK 試験及びカニクイザルを用いた 3 週間反復投与パイロット毒性試験）を行った。また、組織交差反応性試験及び T 細胞依存性抗体産生試験を実施した。

単回投与毒性試験では、カニクイザル（1 例/性）に 10 mg/kg の本薬を単回 IV 投与し、ペムブロリズマブとニボルマブのレプリカと比較した。3 つの抗体は忍容性が良好で、臨床的徴候並びに体重、摂餌量、又は免疫細胞に変化はなかった。本薬とニボルマブのレプリカはサイトカインに影響を与えなかったが、ペムブロリズマブは IL-5 を増加させた。本薬とペムブロリズマブは PD-1 への結合時間を延長したが、ニボルマブのレプリカは結合時間を短縮した。抗体の血清中濃度は PD-1 への結合と関連し、本薬とペムブロリズマブの濃度-時間プロファイルは類似していたが、ニボルマブのレプリカは C_{max} が低く、クリアランスが速かった。

カニクイザルに対する本薬のピボタル反復投与毒性試験は、4 週間投与と 13 週間投与の 2 つの試験で実施され、週 1 回の IV 投与が行われた。4 週間投与試験では、用量は 0、10、40、又は 150 mg/kg であり、13 週間投与試験では 0、5、20、又は 100 mg/kg が使用された。両試験ともに本薬の忍容性は良好であり、臨床的徴候、体重、摂餌量、眼所見、又は心電図に有害な影響は認められなかった。4 週間投与試験では神経学的及び呼吸器系の評価でも影響は見られなかった。13 週間投与試験では、サイトカインの明らかな変化はなく（過半数が定量下限未満）、数例に測定可能濃度の IL-6 が散見されたが、用量反応性はなかった。両試験とも投与 2 日目にはリンパ球の一過性の減少が見られ、4 週間投与試験では免疫細胞集団の評価と相関し、総白血球、T 細胞、B 細胞及び NK 細胞の一過性の用量非依存的な低下が確認された。13 週間投与試験ではフィブリノゲンの軽微から中等度の増加が見られたが、外来性タンパクへの非特異的反応と考えられた。4 週間投与試験では、抗ヒト IgG4 抗体を用いて T 細胞占有率が評価され、PD-1

陽性／CD4 陽性細胞及び PD-1 陽性／CD8 陽性細胞への本薬の結合が確認された。4 週間投与試験では、本薬と関連する顕微鏡的変化が IV 投与部位に認められたが、その変化は表皮内血管周囲の微小な多巣性単核細胞浸潤であった。この所見は外来性タンパクの反復投与で予想される反応である。予備的な 3 週間の用量設定試験では、脾臓重量の増加と赤脾髄のリンパ組織球性浸潤が見られたが、長期試験では同様の所見は確認されなかった。4 週間投与及び 13 週間投与試験の動物に ADA が確認され、ADA の存在は血清中濃度の低下と関連し、曝露量が ADA 検出に干渉した可能性が考えられた。

トキシコキネティクスの性差は軽微であり、曝露量は用量に比例し、推定半減期は約 8 日であった。曝露量又は分布に明白な性差は認められなかった。

最長 13 週間の本薬の IV 投与で無毒性量（NOAEL）は 100 mg/kg とされ、忍容性は良好であったと結論付けられる。

組織交差反応性試験では、ビオチン化したレチファンリマブ（レチファンリマブ-Bio）を用いて、広範なヒト組織パネルに対する特異的結合を免疫組織化学的に評価した。染色は主に血漿と単核細胞（リンパ球）の細胞質に限定され、リンパ器官の胚中心で高頻度に見られた。T 細胞依存性抗体産生試験では、カニクイザルに本薬を投与し、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）免疫後の抗体産生への影響を調べた。結果、本薬は一次及び二次免疫応答に影響を与えず、T 細胞依存性の抗体産生に変化は見られなかった。また、ADA 陽性反応も認められなかった。

3.3.　臨床開発の経緯

本薬の臨床試験は、2016 年より米国で開始され、2025 年 1 月現在までに国内及び海外で 16 試験（5 試験が完了、11 試験が進行中）が行われている。このうち本薬を主たる治験薬として 9 試験が実施された。

3.3.1.　海外の臨床試験の概要

3.3.1.1.　第 1 相試験（INCMGA 0012-101）（評価資料）

INCMGA 0012-101 試験は、進行性固形癌患者を対象に本薬の安全性、忍容性、PK を検討する第 1 相試験である。この試験は 13 ヵ国 41 施設で行われた。用量漸増期では、標準的な 3 + 3 デザインを用いて、1 mg/kg から 10 mg/kg の範囲で本薬を 2 週間に 1 回（Q2W）又は 4 週間に 1 回（Q4W）IV 投与し、安全性及び忍容性を確認した。コホート拡大期では、3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W、又は 375 mg 3 週間に 1 回（Q3W）の用量で、子宮内膜癌、子宮頸癌、軟部組織肉腫、非小細胞肺癌（NSCLC）等の患者に本薬を IV 投与し、安全性、PK、薬力学及び免疫原性を評価した。データカットオフ（2020 年 4 月 7 日）時点で、安全性及び有効性評価対象が各 260 例、免疫原性評価対象が 247 例であった。

用量漸増期では、奏効が複数の前治療歴を持つ被験者で確認され、マイクロサテライト安定性の子宮内膜癌、NSCLC、MSI-H の結腸直腸癌で奏効が見られ、奏効期間（DOR）はそれぞれ 7.7 ヵ月、3.7 ヵ月、20.3 ヵ月であった。コホート拡大期では、3 mg/kg Q2W を投与された進行性子宮内膜癌、子宮頸癌、軟部組織肉腫及び NSCLC の患者で奏効が確認され、全奏効率（ORR）はそれぞれ 13.8%（95% CI：3.9%～31.7%）、20.0%（95% CI：8.4%～36.9%）、2.9%（95% CI：0.1%～14.9%）及び 14.3%（95% CI：4.8%～30.3%）であった。固定用量を投与されたトリプルネガティブ乳癌（500 mg Q4W）の 1 例、上咽頭扁平上皮癌（750 mg Q4W）の 1 例、及びマイクロサテライト安定性の子宮内膜癌（750 mg Q4W）の 1 例に奏効が確認された。

安全性の結果、用量漸増期（37 例）とコホート拡大期（223 例）を通じて、安全性プロファイルは許容範囲内であり、用量漸増期では用量制限毒性（DLT）は認められず、最大耐用量（MTD）に達しなかった。用量漸増期では、全被験者で TEAE が認められ、最も多かった

TEAE は疲労（16 例、43.2%）であった。コホート拡大期では、201 例（90.1%）の被験者に TEAE が認められ、最も多く認められた TEAE は疲労（38 例、17.0%）であった。用量漸増期では、重篤な TEAE は 13 例（35.1%）に認められ、2 例以上に発現した重篤な TEAE は肺炎（2 例、5.4%）のみであった。コホート拡大期では、重篤な TEAE は 62 例（27.8%）に認められた。最も発現割合が高かった重篤な TEAE は急性腎障害（5 例、2.2%）であったが、本薬と関連ありとは判断されなかった。死亡に至った TEAE はコホート拡大期において 5 例（2.2%）に認められ、その内訳は心不全及び肺塞栓症が同一の 1 例、心血管不全、不全片麻痺、低血圧及び腎炎が各 1 例であったが、いずれの TEAE も本薬と関連ありとは判断されなかった。さらに、免疫関連有害事象（irAE）は用量漸増期で 7 例（18.9%）及びコホート拡大期で 57 例（25.6%）の被験者に見られ、最も多かった irAE は甲状腺機能低下症［それぞれ 4 例（10.8%）及び 20 例（9.0%）］であった。本薬は 260 例に計 2358 回 IV 投与され、このうち 20 回の IV 投与で注入に伴う反応が認められたが、次の IV 投与が困難となるような注入に伴う反応は認められなかった。

PK の結果、初回投与時の T_{max} の中央値は約 1.2 時間であり、CL の平均値は用量漸増期で 0.427 ± 0.124 L/日、コホート拡大期で 0.371 ± 0.156 L/日であった。本薬の V_d の平均値は、用量漸増期で 6.30 ± 2.35 L、コホート拡大期で 5.41 ± 1.85 L であった。初回投与時の消失半減期（$t_{½}$）の平均値は約 7.6～17.6 日の範囲であった。全ての用量レジメンでサイクル 6 以内に定常状態に達した。3 mg/kg Q2W、375 mg Q3W 及び 500 mg Q4W 投与での定常状態時のトラフ濃度は同様であり、それぞれ 44.0 ± 18.8 mg/L、43.0 ± 15.0 mg/L 及び 55.4 ± 27.3 mg/L であった。

全体として、本薬は複数の癌種において一定の有効性を示し、安全性も許容範囲内であることが確認された。特に、500 mg Q4W と 375 mg Q3W の固定用量は、3 mg/kg Q2W と類似した PK を示し、DLT が発現しなかったため、次試験の推奨用量として選択された。

3.3.1.2.　国際共同第 3 相試験（INCMGA 0012-303）（評価資料）

INCMGA 0012-303 試験は、全身化学療法の治療歴がない切除不能な局所再発性又は転移性の SCAC 患者を対象とした第 3 相国際共同試験である。この試験は 13 ヵ国 70 施設で実施され、カルボプラチン＋パクリタキセル（化学療法）と本薬の併用療法の有効性と安全性が評価された。主要評価項目は PFS とし、OS 及びその他の有効性、安全性、PK 及び免疫原性が評価された。被験者はカルボプラチン［投与 1 日目に AUC 5 mg·min/mL］及びパクリタキセル（投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2）の投与と同時に、本薬 500 mg Q4W 又はプラセボ Q4W の IV 投与を最大 6 サイクル（24 週間）継続した。疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けた全ての治験薬投与の早期中止又は他の理由がない限り、本薬又はプラセボは最大 13 サイクル（1 年間）まで単剤で投与を継続した。プラセボ＋化学療法群で進行が確認された場合は本薬の単剤療法にクロスオーバーすることを可能とした。約 300 例の被験者が 1:1 の比でランダム化され、データカットオフ（2024 年 4 月 15 日）時点で 308 例が登録された。計 16 例の日本人被験者が、本薬＋化学療法群（8 例）又はプラセボ＋化学療法群（8 例）にランダム化された。

有効性の結果、本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して統計学的に有意な PFS の延長が認められた（HR：0.63、95% CI：0.47～0.84、p = 0.0006）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.3 ヵ月（95% CI：7.5～11.3）、プラセボ＋化学療法群で 7.4 ヵ月（95% CI：7.1～7.7）であった。中間解析の結果、本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群に比べて臨床的に意味のある OS の延長が認められた（HR：0.70、95% CI：0.49～1.01、p = 0.0273）。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で 29.2 ヵ月［95% CI：24.2～推定不能（NE）］、プラセボ＋化学療法群で 23.0 ヵ月（95% CI：15.1～27.9）であった。日本人集団でも、PFS と OS の延長が本薬＋化学療法群で認められた。PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：9.5～NE）、プラセボ＋化学療法群で 5.2 ヵ月（95% CI：7.1～NE）であった。OS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：NE～NE）、プラセボ＋化学療法群で 17.7 ヵ月（95% CI：3.2～NE）であった。

安全性の結果、以下の TEAE の発現割合はプラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群で高く、PD-1/PD-L1 阻害薬で過去に報告されたデータと一致していた。治験薬と関連のある TEAE（本薬＋化学療法群 89.6% vs プラセボ＋化学療法群 77.6%、以下、同順）、重篤な TEAE（47.4% vs 38.8%）、治験薬と関連のある重篤な TEAE（16.2% vs 6.6%）、グレード 3 以上の TEAE（83.1% vs 75.0%）、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE（34.4% vs 25.7%）及び治験薬の投与中止に至った TEAE（11.0% vs 2.6%）において、本薬＋化学療法群の発現割合が高かった。発現割合が高かった TEAE のうち、本薬＋化学療法群で発現割合が高かった TEAE は、下痢（48.7% vs 40.1%）、無力症（47.4% vs 39.5%）、そう痒症（24.0% vs 6.6%）、頭痛（16.2% vs 11.2%）及び発疹（15.6% vs 7.9%）であった。本薬＋化学療法群の 3%超に発現した重篤な TEAE は、敗血症及び肺塞栓症の各 5 例（3.2%）であった。死亡に至った TEAE は、本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群ともに発現割合が低く（2.6% vs 0.7%）、本薬と関連ありと判断された死亡に至った TEAE は汎血球減少症の 1 件のみであった。irAE の発現割合もプラセボ＋化学療法群より本薬＋化学療法群で高く、主に甲状腺機能低下症（14.3% vs 3.3%）、大腸炎（10.4% vs 3.9%）、甲状腺機能亢進症（8.4% vs 0.7%）及び副腎機能不全（5.8% vs 0.0%）が報告された。注入に伴う反応を発現した被験者の割合は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で同程度であった。日本人被験者（16 例）の安全性プロファイルは全体集団と同様であった。また、日本人集団での各投与群の安全性プロファイルも概して同様であった。全体として、PD-1/PD-L1 阻害薬で過去に報告されたデータと一致しており、安全性プロファイルは許容可能で管理可能であった。

本試験の結果から、本薬は SCAC 患者に対する新たな治療選択肢となる可能性が示された。

3.3.1.3.　第 2 相試験（INCMGA 0012-202）（参考資料）

INCMGA 0012-202 試験は、プラチナ製剤による化学療法後に進行した SCAC 患者を対象に、本薬の有効性と安全性を評価する第 2 相試験である。この試験は 9 ヵ国 40 施設で実施され、本薬は 500 mg 4QW を IV 投与し、投与は最長 2 年間とされた。主要目的は ORR の評価であり、副次目的には DOR、病勢コントロール率（DCR）、PFS、OS、安全性及び PK の評価が含まれた。データカットオフ（2021 年 11 月 10 日）時点で、94 例の被検者が登録され、全例が有効性と安全性の解析対象となった。

有効性の結果、ORR は 13.8%（13/94 例、95% CI：7.6%～22.5%）であった。最良総合効果として完全奏効（CR）が 1 例（1.1%）、部分奏効（PR）が 12 例（12.8%）に認められた。DOR の中央値は 9.5 ヵ月（95% CI：4.4～NE）で、DCR は 48.9%（95% CI：38.5%～59.5%）であった。PFS の中央値は 2.3 ヵ月（95% CI：1.9～3.6）であり、OS の中央値は 10.1 ヵ月（95% CI：7.9～NE）であった。

安全性の結果、TEAE が 90 例（95.7%）に認められた。発現割合が高かった TEAE は、無力症（22 例、23.4%）、貧血及び下痢（各 19 例、20.2%）、疲労（17 例、18.1%）、悪心及び嘔吐（各 15 例、16.0%）、便秘、食欲減退、呼吸困難及び発熱（各 13 例、13.8%）、咳嗽及びそう痒症（各 11 例、11.7%）並びに腹痛及び尿路感染症（各 10 例、10.6%）であった。重篤な TEAE は 50 例（53.2%）に認められ、発現割合が高かった重篤な TEAE は、腹痛、貧血及び尿路感染（各 4 例、4.3%）であった。死亡に至った TEAE は 10 例（10.6%）に認められたが、癌性リンパ管症（1 例）を除いて本薬との関連はないと判断された。irAE は 24 例（25.5%）に認められ、主な irAE は甲状腺機能低下症及び皮膚反応（各 8 例、8.5%）並びに甲状腺機能亢進症及び肺臓炎（各 4 例、4.3%）であった。注入に伴う反応は 4 例（4.3%）に認められた。

本試験の結果、本薬 500 mg Q4W の IV 投与はプラチナ製剤不応性 SCAC 患者に対して臨床的に意味のある抗腫瘍効果を示した。忍容性は概して良好であり、PD-1/PD-L1 阻害剤と一貫する許容可能な安全性プロファイルを示した。

3.3.2. 国内の臨床試験の概要

3.3.2.1. 第 1 相試験（INCMGA 0012-104）（評価資料）

INCMGA 0012-104 試験は、進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、本薬とアルギナーゼ阻害剤 INCB001158 の単剤療法及び併用療法の安全性、忍容性、PK、及び探索的な臨床効果を評価することを目的とした第 1b 相試験である。この試験は日本の 2 施設で実施された。本試験のパート 1 では、本薬は 500 mg Q4W を IV 投与し、INCB001158 は 75 mg から 100 mg まで用量を漸増して 1 日 2 回経口投与した。パート 2 では、パート 1 で選択された推奨用量（RP2D）での本薬と INCB001158 との併用療法を評価した。投与サイクルは 28 日間で、最大 2 年間の投与が可能とされた。計 18 例が登録され、本薬の 500 mg Q4W 単剤療法が 6 例、INCB001158 の 75 mg BID 単剤療法が 3 例、INCB001158 の 100 mg BID 単剤療法が 3 例、本薬（500 mg Q4W）と INCB001158（100 mg BID）の併用療法が 6 例であった。全 18 例が安全性、有効性及び PK の解析対象となった。

有効性の結果、本薬単剤療法（6 例）では、ORR は 33.3%（95% CI：4.3～77.7）であり、最良総合効果は CR が 1 例（マイクロサテライト安定性の子宮内膜癌）、PR が 1 例（NSCLC）であった。

安全性の結果、本薬の単剤療法において、DLT は認められず、RP2D は 500 mg Q4W に決定された。全 6 例で TEAE が認められ、2 例以上に発現した TEAE は発疹（3 例、50%）、便秘、発熱、アミラーゼ増加及びそう痒症（各 2 例、33.3%）であった。死亡や投与中止に至った TEAE はなく、重篤な TEAE は（3 例、50%）に認められ、腎盂腎炎及びイレウスが同一の 1 例、大腿骨頚部骨折及び心筋炎が各 1 例であった。irAE として心筋炎が 1 例に認められた。注入に伴う反応は 1 例に 2 件認められたが、投与中止には至らなかった。

本薬 500 mg Q4W（IV 投与）を受けた日本人被験者 6 例では、初回投与後の C_{max} の幾何平均値は 209 mg/L、C_{min} の幾何平均値は 33.9 mg/L、t_{max} の中央値は 1.9 時間、AUC_{0-t} の幾何平均値は 1910 mg· day/L、t½の幾何平均値は 21.2 日であった。CL の幾何平均値は 0.167 L/day、分布容積の幾何平均値は 5.12 L であった。サイクル 1 からサイクル 7 まで C_{min} は増加したものの、ADA は認められなかった。

本試験の結果、進行性又は転移性の固形癌を有する日本人被験者での本薬単剤療法の忍容性はおおむね良好であった。日本人被験者での本薬の PK プロファイルは非日本人集団と類似していることが確認された。

3.3.3. その他の臨床試験の概要

3.3.3.1. 第 2 相試験（INCMGA 0012-201）（参考資料）

INCMGA 0012-201 試験は、化学療法未治療の進行性又は転移性のメルケル細胞癌（MCC）患者を対象に、本薬の有効性と安全性を評価する第 2 相試験である。この試験は 11 ヵ国 34 施設で実施された。主要目的は ORR の評価であり、副次目的には DOR、DCR、PFS、OS、安全性、PK の評価が含まれた。試験は非盲検、単群、多施設共同で行われ、本薬は 500 mg Q4W を IV 投与し、投与は最長 2 年間とされた。データカットオフ（20■年▮月■日）時点で登録された被験者 107 例全例が有効性及び安全性の解析対象とされた。このうち化学療法未治療例の被験者は 101 例であった。

有効性の結果、化学療法未治療の MCC 患者（101 例）に対する本薬の ORR は 53.5%（95% CI：43.3%～63.5%）であり、CR が 17 例（16.8%）、PR が 37 例（36.6%）に認められた。DOR の中央値は 25.26 ヵ月（95% CI：14.19～NE）であった。DCR は 59.4%（95% CI：49.2%～69.1%）であった。PFS の中央値は 12.65 ヵ月（95% CI：7.33～24.87）であり、OS の中央値は未達で、約 2 年間の観察後に Kaplan-Meier 曲線はプラトーに達した。高齢者を含む全ての注目すべき部分集

団で腫瘍縮小効果が確認され、化学療法に不応な被験者（6 例）でも同様の効果が持続していた。

安全性の結果、化学療法未治療例（101 例）のうち 92 例（91.1%）に TEAE が認められ、主な TEAE は無力症及びそう痒症（各 22 例、21.8%）、下痢（19 例、18.8%）、関節痛（17 例、16.8%）、COVID-19（14 例、13.9%）、便秘（12 例、11.9%）及び発熱（11 例、10.9%）であった。重篤な TEAE は 26 例（25.7%）の被験者に発現し、COVID-19（4 例、4.0%）、無力症（3 例、3.0%）、並びに心房細動、骨痛、肺臓炎及び尿路感染（各 2 例、2.0%）が主なものであった。死亡に至った TEAE が 4 例（4.0%）に認められ、急性呼吸不全、無力症、随伴疾患進行及び COVID-19 が各 1 例（1.0%）に発現した。irAE は 35 例（34.7%）の被験者に発現し、皮膚反応（10 例、9.9%）、甲状腺機能低下症（8 例、7.9%）、甲状腺機能亢進症（6 例、5.9%）及び肺臓炎（5 例、5.0%）が見られた。注入に伴う反応は 5 例（5.0%）の被験者に発現した。全体として、本薬は許容可能で管理可能な安全性プロファイルを示し、PD-1/PD-L1 阻害剤の過去のデータと一致していた。

本試験の結果、本薬は進行性又は再発性の MCC に対して臨床的に有意義な活性を持つことが示された。

3.3.3.2.　第 2 相試験（INCMGA 0012-203）（参考資料）

INCMGA 0012-203 試験は、PD-1 阻害剤の有効性が既に示されている進行性固形癌患者を対象に、本薬の有効性と安全性を評価する第 2 相試験である。この試験は 8 ヵ国 34 施設で実施された。主要目的は ORR の評価であり、副次目的は DOR、DCR、PFS、OS、安全性、PK、免疫原性の評価であった。本薬は 500 mg Q4W を IV 投与し、投与は最長 2 年間とされた。データカットオフ（2021 年 4 月 15 日）時点で、121 例が組み入れられ、全例が有効性及び安全性解析対象となった。121 例のうち、35 例が黒色腫、34 例が腎細胞癌、23 例が NSCLC、29 例が尿路上皮癌であった。

有効性の結果、黒色腫患者では ORR が 40.0%（95% CI：23.9%～57.9%）、DCR が 54.3%（95% CI：36.6%～71.2%）、PFS の中央値が 3.6 ヵ月（95% CI：1.8～NE）、OS の中央値が 14.7 ヵ月（95% CI：8.7～NE）であった。NSCLC 患者では ORR が 34.8%（95% CI：16.4%～57.3%）、DCR が 65.2%（95% CI：42.7%～83.6%）、PFS の中央値が 4.4 ヵ月（95% CI：1.8～NE）であり、OS の中央値は未達であった。尿路上皮癌患者では ORR が 37.9%（95% CI：20.7%～57.7%）、DCR が 55.2%（95% CI：35.7%～73.6%）、PFS の中央値が 5.7 ヵ月（95% CI：1.8～13.6）、OS の中央値が 15.2 ヵ月（95% CI：7.7～NE）であった。腎細胞癌患者では ORR が 23.5%（95% CI：10.7%～41.2%）、DCR が 64.7%（95% CI：46.5%～80.3%）、PFS の中央値が 5.4 ヵ月（95% CI：2.3～11.4）であり、OS の中央値は未達であった。

安全性の結果、110 例（90.9%）の被験者に TEAE が認められ、発現割合が高かった（10%超）TEAE は、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%）、下痢（16 例、13.2%）、貧血及び尿路感染（各 15 例、12.4%）、発熱及び発疹（各 14 例、11.6%）並びに便秘及び肺炎（各 13 例、10.7%）であった。重篤な TEAE は 36 例（29.8%）に認められ、2 例以上に認められた重篤な TEAE 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%）並びに肝細胞損傷及び肺塞栓症（各 2 例、1.7%）であった。死亡に至った TEAE は 7 例（5.8%）に認められ、右室不全、死亡、全身健康状態悪化、COVID-19 肺炎、敗血症、脳血管発作及び出血（各 1 例、0.8%）であったが、いずれも本薬との関連性は否定された。irAE は 29 例（24.0%）の被験者に認められた。注入に伴う反応は 8 例（6.6%）に 10 件認められた。

本試験の結果、本薬は特定の固形癌患者に対して有効性を示し、安全性プロファイルも許容可能であることが確認された。

3.4. 規制当局との治験相談

医薬品[redacted]相談

本薬の日本での臨床開発に当たって、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）との医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]に対する助言を求めた。[redacted]の助言があった【モジュール 1.13.2 議事録】。

医薬品[redacted]相談

[redacted]に対する助言を得るため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに医薬品[redacted]相談を実施した。[redacted]と助言があった。また、[redacted]との助言を得た【モジュール 1.13.2 議事録】。

医薬品[redacted]相談

INCMGA 0012-303 試験の 2024 年 4 月 15 日時点のカットオフデータを踏まえて、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに医薬品[redacted]相談を実施し、[redacted]について助言を求めた。その結果、[redacted]との助言を得た。また、[redacted]との助言を得た【モジュール 1.13.2 議事録】。

4. 進行中及び計画中の臨床試験

4.1. 進行中の臨床試験

2025 年 1 月現在、（第 3.3 項）に記載した臨床試験以外に、本薬を主たる治験薬として国内外で実施中の試験を以下の Table 1 に記載した。

Table 1: 進行中の臨床試験

試験名	例数	実施地域
INCMGA 0012-204 An Umbrella Study of INCMGA00012 Alone and in Combination With Other Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Endometrial Cancer Who Have Progressed on or After Platinum-Based Chemotherapy (POD1UM-204)	300	米国、欧州
INCMGA 0012-304 A Randomized, Double Blind, Phase 3 Study of Platinum-Based Chemotherapy With or Without INCMGA00012 in First-Line Metastatic Squamous and Nonsquamous Non‑Small Cell Lung Cancer (POD1UM-304)	600	米国、南米、欧州、アジア（日本以外）、ロシア、アフリカ

4.2. 計画中の臨床試験

2025 年 1 月現在、Table 1 に記載した試験以外に実施計画中の臨床試験はない。

4.3. 小児開発計画

肛門管扁平上皮癌の 20 歳未満の発症例の報告はない（希少がんデータブック 2022）。そのため肛門管扁平上皮癌を対象とした本薬の小児開発の計画はない。

5. 効能・効果及び用法・用量

効能又は効果

切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌

申請後の審査における議論の結果、効能又は効果を「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」に変更した。

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、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 ヵ月間までとする。

申請後の審査における議論の結果、用法及び用量を「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。」に変更した。

6. 参考文献

Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug 15;30(4): 414-421.

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299(16):1914-1921.

Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15(5):2040-2049.

De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13:607‑615.

European Cancer Information System (ECIS). Estimates of cancer incidence and mortality in 2022, for all countries. 2022. Available at: https://ecis.jrc.ec.europa.eu.

Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996;14(9):2527-2539.

Fléjou JF. An update on anal neoplasia. Histopathology 2015;66(1):147-160.

Ghosn M, Kourie HR, Abdayem P, Antoun J, Nasr D. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. World J Gastroenterol 2015;21:2294-2302.

Giani I, Mistrangelo M, Fucini C, Italian Society of Colo-Rectal Surgery. The treatment of squamous anal carcinoma: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery. Tech Coloproctol 2013;17:171-179.

Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. Anal cancer: ESMO‐ESSO‐ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Radiotherapy and Oncology 2014;111:330-339.

Hoff PM, Coudry R, Moniz CM. Pathology of Anal Cancer. Surg Oncol Clin N Am 2017;26(1):57-71.

International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 29 October 2009.

International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 12 June 2011.

International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. 8 November 2000.

International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. 30 Nov 1995.

International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. 6 Feb 2003.

Johnson B; Eng C. The promise of immunotherapy in anal squamous cell carcinoma: a novel approach for an orphan disease. Clinical Advances in Hematology and Cancer 2017:15:12;968-976.

Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci 2004;93(11):2645-2668.

Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). Dig Liver Dis. 2017 Aug;49(8):831-840.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Anal Carcinoma (Version 1.2025). https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf

Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, Smith DD, Lai LL. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. J Clin Oncol. 2013 Apr 20;31(12):1569-1575.

Nigro ND, Seydel HG, Considine B, et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983;51(10):1826-1829.

Pessia B, Romano L, Giuliani A, et al. Squamous cell anal cancer: Management and therapeutic options. Ann Med Surg (Lond) 2020;55:36-46.

Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the French hospital database on HIV. J Clin Oncol 2012;30(35):4360-4366.

Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal INCMGA00012 Cancer: InterAAct. J Clin Oncol 2020 Jun 12;JCO1903266. doi: 10.1200/JCO.19.03266. Online ahead of print.

Sclafani F, Rao S. Systemic therapies for advanced squamous cell anal cancer. Curr Oncol Rep 2018;20:53.

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) - Anal Cancer 2024. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html.

Yamada K, Saiki Y, Komori K, et al. Characteristics of anal canal cancer in Japan. Cancer Medicine. 2022; 11:2735‐2743.

希少がんデータブック. 日本の住民ベースがん登録に基づく. 日本がん登録協議会, 2022.11.

大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版. 金原出版株式会社 2024;137-140.

1.　外国における使用状況の概要

外国におけるジニイズ®点滴静注 500mg の承認取得状況を Table 1 に示した。

外国での承認取得等の状況（2025 年 9 月調査）

Table 1:　外国での承認取得等の状況（2025 年 9 月調査）

承認国	販売名	承認年月日／効能・効果	販売年月	備考
米国	ZYNYZ®	2023 年 3 月 22 日　承認 転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌の成人患者の治療	2023 年 3 月	
		2025 年 5 月 15 日　承認 転移性又は手術不能な局所再発性の肛門管扁平上皮癌の成人患者に対する一次治療としてのカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用療法 白金製剤を含む化学療法に対して進行又は不耐容の局所再発性又は転移性の肛門管扁平上皮癌の成人患者に対する単剤療法		
欧州	ZYNYZ®	2024 年 4 月 19 日　承認 根治的手術又は放射線療法の適応とならない転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌の成人患者に対する一次治療としての単剤療法	2024 年 4 月	
		202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　申請済み 転移性又は手術不能な局所再発性の肛門管扁平上皮癌の成人患者に対する一次治療としてのカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用療法		審査中
カナダ	ZYNYZ®	2025 年 2 月 6 日　承認 根治的手術又は放射線療法が適応とならない転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌の成人患者に対する一次治療としての単剤療法	2025 年 2 月	
		202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　申請済み 転移性又は手術不能な局所再発性の肛門管扁平上皮癌の成人患者に対する一次治療としてのカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用療法		審査中
豪州	ZYNYZ®	202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　申請済み 転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌の成人患者の治療		審査中

承認国	販売名	承認年月日／効能・効果	販売年月	備考
		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日　申請済み 転移性又は手術不能な局所再発性の肛門管扁平上皮癌の成人患者に対する一次治療としてのカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用療法 白金製剤を含む化学療法に対して進行又は不耐容の局所再発性又は転移性の肛門管扁平上皮癌の成人患者に対する単剤療法		審査中
イスラエル	ZYNYZ®	202[redacted]年[redacted]月[redacted]日　申請済み 転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌の成人患者の治療		審査中
		202[redacted]年[redacted]月[redacted]日　申請済み 転移性又は手術不能な局所再発性の肛門管扁平上皮癌の成人患者に対する一次治療としてのカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用療法 白金製剤を含む化学療法に対して進行又は不耐容の局所再発性又は転移性の肛門管扁平上皮癌の成人患者に対する単剤療法		審査中

外国における添付文書として、米国添付文書を 2 項に、最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を 3 項に示す。

2. 米国添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ZYNYZ safely and effectively. See full prescribing information for ZYNYZ.

ZYNYZ® (retifanlimab-dlwr) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2023

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.1)	5/2025
Dosage and Administration (2.1)	5/2025
Warnings and Precautions (5.1)	5/2025

INDICATIONS AND USAGE

ZYNYZ is a programmed death receptor-1 (PD-1)–blocking antibody indicated:

Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal (SCAC)

- 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). (1.1)
- 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. (1.1)

Merkel Cell Carcinoma (MCC)

- for the treatment of adult patients with metastatic or recurrent locally advanced Merkel cell carcinoma (MCC). (1.2)

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1.2, 14.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dosage of ZYNYZ is 500 mg as an intravenous infusion over 30 minutes every 4 weeks. (2.1)

See full prescribing information for dosage modifications for adverse reactions (2.2) and preparation and administration instructions. (2.3)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 500 mg/20 mL (25 mg/mL) solution in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Immune-Mediated Adverse Reactions (5.1)
  - Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue, including the following: immune-mediated pneumonitis, immune-mediated colitis, immune-mediated hepatitis, immune-mediated endocrinopathies, immune-mediated nephritis with renal dysfunction, and immune-mediated dermatologic adverse reactions, and solid organ transplant rejection.
  - Monitor for early identification and management. Evaluate liver enzymes, creatinine, and thyroid function at baseline and periodically during treatment.
  - Withhold or permanently discontinue ZYNYZ and administer corticosteroids based on the severity of reaction. (2.2)
- Infusion-Related Reactions: Interrupt, slow the rate of infusion, or permanently discontinue ZYNYZ based on severity of reaction. (2.2, 5.2)
- Complications of Allogeneic HSCT: Fatal and other serious complications can occur in patients who receive allogeneic HSCT before or after being treated with a PD-1/PD-L1–blocking antibody. (5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception. (5.4, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel

- In patients with SCAC, the most common (≥ 20%) adverse reactions are fatigue, peripheral neuropathy, nausea, alopecia, diarrhea, musculoskeletal pain, constipation, hemorrhage, rash, vomiting, decreased appetite, pruritis, and abdominal pain. (6.1)

ZYNYZ as a Single Agent

- In patients with SCAC, the most common (≥ 10%) adverse reactions are fatigue, musculoskeletal pain, diarrhea, non-urinary tract infections, perineal pain, hemorrhage, urinary tract infection, rash, nausea, decreased appetite, constipation, abdominal pain, dyspnea, pyrexia, vomiting, cough, pruritus, hypothyroidism, headache, and decreased weight. (6.1)
- In patients with MCC, the most common (≥ 10%) adverse reactions are fatigue, musculoskeletal pain, pruritus, diarrhea, rash, pyrexia, and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Incyte Corporation at 1-855-463-3463 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 **for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.**

Revised: 5/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal
- 1.2 Merkel Cell Carcinoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.3 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions
- 5.2 Infusion-Related Reactions
- 5.3 Complications of Allogeneic HSCT
- 5.4 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trial Experience

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal (SCAC)
- 14.2 Merkel Cell Carcinoma (MCC)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal

- ZYNYZ, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of adult patients with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC).
- ZYNYZ, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with locally recurrent or metastatic SCAC with disease progression on or intolerance to platinum-based chemotherapy.

1.2 Merkel Cell Carcinoma

ZYNYZ is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or recurrent locally advanced Merkel cell carcinoma (MCC).

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials *[see Clinical Studies (14.2)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosages of ZYNYZ are provided in Table 1.

Administer ZYNYZ as an intravenous infusion after dilution, over 30 minutes, as recommended *[*see *Dosage and Administration (2.3)]*.

Table 1: Recommended Dosage of ZYNYZ

Indication	Recommended Dosage of ZYNYZ	Duration of Treatment
Combination Therapy[a]		
Adult patients with inoperable locally recurrent or metastatic SCAC in combination with carboplatin and paclitaxel	500 mg every 4 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 12 months
Monotherapy		
Adult patients with locally recurrent or metastatic SCAC with disease progression on or intolerance to platinum-based chemotherapy	500 mg every 4 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months

Adult patients with metastatic or recurrent locally advanced MCC	500 mg every 4 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months

[a] Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with ZYNYZ for recommended dosing information, as appropriate.

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reduction of ZYNYZ is recommended. In general, withhold ZYNYZ for severe (Grade 3) immune-mediated adverse reactions. Permanently discontinue ZYNYZ for life-threatening (Grade 4) immune-mediated adverse reactions, recurrent severe (Grade 3) immune-mediated reactions that require systemic immunosuppressive treatment, or an inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg or less of prednisone equivalent per day within 12 weeks of initiating steroids.

Dosage modifications for ZYNYZ for adverse reactions that require management different from these general guidelines are summarized in Table 2.

Table 2: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Severity**[a]	**ZYNYZ Dosage Modifications**
Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*		
Pneumonitis	Grade 2	Withhold[b]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Colitis	Grade 2 or 3	Withhold[b]
	Grade 4	Permanently discontinue
Hepatitis with no tumor involvement of the liver	AST or ALT greater than 3 but no more than 8 times ULN OR Total bilirubin increases to more than 1.5 and up to 3 times ULN	Withhold[b]
	AST or ALT increases to more than 8 times ULN OR Total bilirubin greater than 3 times ULN	Permanently discontinue
Hepatitis with tumor involvement of the liver[c]	Baseline AST or ALT is more than 1 and up to 3 times ULN and increases more than 5 and up to 10 times ULN OR Baseline AST or ALT is more than 3 and up to 5 times ULN and increases more than 8 and up to 10 times ULN	Withhold[b]

Adverse Reaction	Severity[a]	ZYNYZ Dosage Modifications
	AST or ALT increases to more than 10 times ULN OR Total bilirubin increases to more than 3 times ULN	Permanently discontinue
Endocrinopathies[d]	Grade 3 or 4	Withhold until clinically stable or permanently discontinue depending on severity
Nephritis with renal dysfunction	Grade 2 or 3 increased blood creatinine	Withhold[b]
	Grade 4 increased blood creatinine	Permanently discontinue
Exfoliative dermatologic conditions	Grade 3 or suspected SJS, TEN, or DRESS	Withhold[b]
	Grade 4 or confirmed SJS, TEN, or DRESS	Permanently discontinue
Myocarditis	Grade 2, 3, or 4	Permanently discontinue
Neurological toxicities	Grade 2	Withhold[b]
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue
Other Adverse Reactions		
Infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 1 or 2	Interrupt or slow the rate of infusion
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue

AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; DRESS = drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis; ULN = upper limit of normal.

[a] Toxicity graded per National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.

[b] Resume in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) after corticosteroid taper. Permanently discontinue if no resolution within 12 weeks of initiating steroids or inability to reduce prednisone to less than 10 mg/day (or equivalent) within 12 weeks of initiating steroids.

[c] If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline in patients with liver involvement, withhold or permanently discontinue ZYNYZ based on recommendations for hepatitis with no liver involvement.

[d] Depending on clinical severity, consider withholding for Grade 2 endocrinopathy until symptom improvement with hormone replacement. Resume once acute symptoms have resolved.

2.3 Preparation and Administration

Visually inspect the vial for particulate matter and discoloration prior to administration. ZYNYZ is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution and is free of particles. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored, or contains particulate matter.

Do not shake the vial.

Preparation

1. Withdraw 20 mL (500 mg) of ZYNYZ from one vial and discard vial with any unused portion.
2. Dilute ZYNYZ with either 0.9% Sodium Chloride Injection or 5% Dextrose Injection to a final concentration between 1.4 mg/mL and 10 mg/mL. Use polyvinylchloride (PVC) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP), polyolefin copolymer, polyolefin with polyamide, or ethylene vinyl acetate infusion bags.
3. Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake.
4. Visually inspect the infusion bag for particulate matter and discoloration prior to administration. Discard if the solution is discolored or contains particulate matter.

Storage of diluted ZYNYZ solution

Protect the diluted ZYNYZ solution from light during storage.

Store diluted ZYNYZ solution:

- At room temperature [up to 25°C (77°F)] for no more than 8 hours from the time of preparation to the end of the infusion.

  OR

- Under refrigeration at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 24 hours from the time of preparation to the end of the infusion. If refrigerated, allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration. The diluted solution must be administered within 4 hours (including infusion time) once it is removed from the refrigerator.

Do not freeze or shake diluted solution.

Administration

- Administer diluted ZYNYZ solution by intravenous infusion over 30 minutes through a polyethylene, polyurethane, or PVC with DEHP intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding polyethersulfone, polyvinylidene fluoride, or cellulose acetate 0.2 micron to 5 micron in-line or add-on filter or 15 micron mesh in-line or add-on filter. Do NOT administer ZYNYZ as an intravenous push or bolus injection.
- Do not co-administer other drugs through the same infusion line.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 500 mg/20 mL (25 mg/mL), clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions

ZYNYZ is a monoclonal antibody that belongs to a class of drugs that binds to either the programmed death receptor-1 (PD-1) or the PD-ligand 1 (PD-L1), blocking the PD-1/PD-L1 pathway, thereby removing inhibition of the immune response with the potential for breaking of peripheral tolerance and induction of immune-mediated adverse reactions. Important immune-mediated adverse reactions listed under Warnings and Precautions may not be inclusive of all possible severe and fatal immune-mediated reactions.

Immune-mediated adverse reactions, which may be severe or fatal, can occur in any organ system or tissue. Immune-mediated adverse reactions can occur at any time after starting treatment with a PD-1/PD-L1–blocking antibody. While immune-mediated adverse reactions usually manifest during treatment with PD-1/PD-L1–blocking antibodies, immune-mediated adverse reactions can also manifest after discontinuation of PD-1/PD-L1–blocking antibodies. Immune-mediated adverse reactions affecting more than one body system can occur simultaneously.

Early identification and management of immune-mediated adverse reactions are essential to ensure safe use of PD-1/PD-L1–blocking antibodies. Monitor patients closely for symptoms and signs that may be clinical manifestations of underlying immune-mediated adverse reactions. Evaluate liver enzymes, creatinine, and thyroid function at baseline and periodically during treatment. In cases of suspected immune-mediated adverse reactions, initiate appropriate workup to exclude alternative etiologies, including infection. Institute medical management promptly, including specialty consultation as appropriate.

Withhold or permanently discontinue ZYNYZ depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*. In general, if ZYNYZ requires interruption or discontinuation, administer systemic corticosteroid therapy (1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent) until improvement to Grade 1 or less. Upon improvement to Grade 1 or less, initiate corticosteroid taper and continue to taper over at least 1 month. Consider administration of other systemic immunosuppressants in patients whose immune-mediated adverse reactions are not controlled with corticosteroids.

Toxicity management guidelines for adverse reactions that do not necessarily require systemic steroids (e.g., endocrinopathies and dermatologic reactions) are discussed below.

Immune-Mediated Pneumonitis

ZYNYZ can cause immune-mediated pneumonitis. In patients treated with other PD-1/PD-L1–blocking antibodies, the incidence of pneumonitis is higher in patients who have received prior thoracic radiation.

Immune-mediated pneumonitis occurred in 3% (13/440) of patients receiving ZYNYZ, including 1 (0.2%) patient with fatal pneumonitis, Grade 3 (0.9%), and Grade 2 (1.4%). Pneumonitis led to permanent discontinuation of ZYNYZ in 1 patient and withholding of ZYNYZ in 0.9% of patients.

Systemic corticosteroids were required in 77% (10/13) of patients with pneumonitis. Pneumonitis resolved in 10 of the 13 patients. Of the 4 patients in whom ZYNYZ was withheld

for pneumonitis, 3 reinitiated ZYNYZ after symptom improvement; of these, 1 had recurrence of pneumonitis.

Immune-Mediated Colitis

ZYNYZ can cause immune-mediated colitis. Cytomegalovirus infection/reactivation have occurred in patients with corticosteroid-refractory immune-mediated colitis treated with PD-1/PD-L1–blocking antibodies. In cases of corticosteroid-refractory colitis, consider repeating infectious workup to exclude alternative etiologies.

ZYNYZ as a Single Agent: Immune-mediated colitis occurred in 1.6% (7/440) of patients receiving ZYNYZ, including Grade 4 (0.2%), Grade 3 (0.2%), and Grade 2 (0.7%). Colitis led to permanent discontinuation of ZYNYZ in 1 patient and withholding of ZYNYZ in 0.9% of patients. Systemic corticosteroids were required in 71% (5/7) of patients. Colitis resolved in 4 of the 7 patients. Of the 4 patients in whom ZYNYZ was withheld for colitis, 1 reinitiated ZYNYZ after symptom improvement; this patient did not have recurrence of colitis.

ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel: Immune-mediated colitis occurred in 10% (16/154) of patients receiving ZYNYZ in combination with carboplatin and paclitaxel, including Grade 4 (0.6%), Grade 3 (2.6%), and Grade 2 (3.2%). Colitis led to permanent discontinuation of ZYNYZ in 2 patients and withholding of ZYNYZ in 2 patients. Systemic corticosteroids were required in 94% (15/16) of patients. Colitis resolved in 15 of the 16 patients. Of the 2 patients in whom ZYNYZ was withheld for colitis, both reinitiated ZYNYZ after symptom improvement; neither patient had a recurrence of colitis.

Immune-Mediated Hepatitis

ZYNYZ can cause immune-mediated hepatitis.

Immune-mediated hepatitis occurred in 3% (13/440) of patients receiving ZYNYZ, including Grade 4 (0.2%), Grade 3 (2.3%), and Grade 2 (0.5%). Hepatitis led to permanent discontinuation of ZYNYZ in 1.4% of patients and withholding of ZYNYZ in 0.9% of patients.

Systemic corticosteroids were required in 85% (11/13) of patients. Hepatitis resolved in 6 of the 13 patients. Of the 4 patients in whom ZYNYZ was withheld for hepatitis, 2 reinitiated ZYNYZ after symptom improvement; of these, 1 had recurrence of hepatitis.

Immune-Mediated Endocrinopathies

Adrenal Insufficiency

ZYNYZ can cause primary or secondary adrenal insufficiency. For Grade 2 or higher adrenal insufficiency, initiate symptomatic treatment per institutional guidelines, including hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue ZYNYZ depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

ZYNYZ as a Single Agent: Adrenal insufficiency occurred in 0.7% (3/440) of patients receiving ZYNYZ, including Grade 3 (0.5%) and Grade 2 (0.2%). Adrenal insufficiency did not lead to permanent discontinuation of ZYNYZ. ZYNYZ was withheld for 1 patient with adrenal insufficiency. All patients required systemic corticosteroids. Adrenal insufficiency resolved in 1 of the 3 patients.

ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel: Adrenal insufficiency occurred in 5.8% (9/154) of patients receiving ZYNYZ in combination with carboplatin and paclitaxel, including Grade 3 and Grade 2 (1.9% each). Adrenal insufficiency led to permanent discontinuation of ZYNYZ in 1 patient and withholding of ZYNYZ in 3 patients. All patients required systemic corticosteroids. Adrenal insufficiency resolved in 4 of the 9 patients.

Hypophysitis

ZYNYZ can cause immune-mediated hypophysitis. Hypophysitis can present with acute symptoms associated with mass effect such as headache, photophobia, or visual field cuts. Hypophysitis can cause hypopituitarism. Initiate hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue ZYNYZ depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Hypophysitis occurred in 0.5% (2/440, both Grade 2) of patients receiving ZYNYZ. No patients discontinued or withheld ZYNYZ due to hypophysitis. All patients required systemic steroids. Hypophysitis resolved in 1 of the 2 patients.

Thyroid Disorders

ZYNYZ can cause immune-mediated thyroid disorders. Thyroiditis can present with or without endocrinopathy. Hypothyroidism can follow hyperthyroidism. Initiate hormone replacement or medical management of hyperthyroidism as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue ZYNYZ depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Thyroiditis occurred in 0.7% (3/440, all Grade 1) of patients receiving ZYNYZ. No patients discontinued or withheld ZYNYZ due to thyroiditis. Thyroiditis resolved in 1 of the 3 patients.

Hypothyroidism

Hypothyroidism occurred in 10% (42/440) of patients receiving ZYNYZ, including Grade 2 (4.8%). No patients discontinued ZYNYZ due to hypothyroidism. Hypothyroidism led to withholding of ZYNYZ in 0.5% of patients. Systemic corticosteroids were required for 1 patient and 79% (33/42) of patients received endocrine therapy.

Hyperthyroidism

Hyperthyroidism occurred in 6% (24/440) of patients receiving ZYNYZ, including Grade 2 (2.5%). No patients discontinued ZYNYZ due to hyperthyroidism. Hyperthyroidism led to withholding of ZYNYZ in 1 patient. Systemic corticosteroids were required for 13% (3/24) of patients and 46% (11/24) of patients received endocrine therapy.

Type 1 Diabetes Mellitus, Which Can Present with Diabetic Ketoacidosis

Monitor patients for hyperglycemia or other signs and symptoms of diabetes. Initiate treatment with insulin as clinically indicated. Withhold ZYNYZ depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Type 1 diabetes mellitus occurred in 0.2% (1/440) of patients receiving ZYNYZ, including Grade 3 (0.2%) adverse reactions. Type 1 diabetes mellitus led to withholding of ZYNYZ in 1 patient. This event led to ZYNYZ being withheld and did not lead to permanent discontinuation of ZYNYZ. The patient received insulin.

Immune-Mediated Nephritis with Renal Dysfunction

ZYNYZ can cause immune-mediated nephritis.

Immune-mediated nephritis occurred in 1.6% (7/440) of patients receiving ZYNYZ, including Grade 4 (0.5%), Grade 3 (0.7%), and Grade 2 (0.5%). Nephritis led to permanent discontinuation of ZYNYZ in 0.9% of patients and withholding of ZYNYZ in 1 patient.

Systemic corticosteroids were required in 57% (4/7) of patients. Nephritis resolved in 3 of the 7 patients. The 1 patient in whom ZYNYZ was withheld for immune-mediated nephritis had ZYNYZ reinitiated after symptom improvement and did not have recurrence of immune-mediated nephritis.

Immune-Mediated Dermatologic Adverse Reactions

ZYNYZ can cause immune-mediated rash or dermatitis. Bullous and exfoliative dermatitis, including Stevens-Johnson syndrome (SJS), drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and toxic epidermal necrolysis (TEN), has occurred with PD-1/PD-L1–blocking antibodies. Topical emollients and/or topical corticosteroids may be adequate to treat mild to moderate non-exfoliative rashes. Withhold or permanently discontinue ZYNYZ depending on severity *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Immune-mediated skin reactions occurred in 8% (36/440) of patients receiving ZYNYZ, including Grade 3 (1.1%) and Grade 2 (7%). Immune-mediated dermatologic adverse reactions led to permanent discontinuation of ZYNYZ in 1 patient and withholding of ZYNYZ in 2.3% of patients.

Systemic corticosteroids were required in 25% (9/36) of patients. Immune-mediated dermatologic adverse reactions resolved in 75% (27/36) of patients. Of the 10 patients in whom ZYNYZ was withheld for immune-mediated dermatologic adverse reactions, 7 reinitiated ZYNYZ after symptom improvement; of these, 1 had recurrence of immune-mediated dermatologic adverse reactions.

Other Immune-Mediated Adverse Reactions

The following clinically significant immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of < 1% in 440 patients who received ZYNYZ *[see Adverse Reactions (6.1)]* or were reported with the use of other PD-1/PD-L1–blocking antibodies, including severe or fatal cases.

Cardiac/vascular: myocarditis, pericarditis, vasculitis

Gastrointestinal: pancreatitis, to include increases in serum amylase and lipase levels, gastritis, duodenitis

Musculoskeletal: myositis/polymyositis, rhabdomyolysis (and associated sequelae, including renal failure), arthritis, polymyalgia rheumatica

Neurological: meningitis, encephalitis, myelitis and demyelination, myasthenic syndrome/myasthenia gravis (including exacerbation), Guillain-Barré syndrome, nerve paresis, autoimmune neuropathy

Ocular: uveitis, iritis, and other ocular inflammatory toxicities. Some cases can be associated with retinal detachment. Various grades of visual impairment to include blindness can occur. If uveitis occurs in combination with other immune-mediated adverse reactions, consider a

Vogt-Koyanagi-Harada–like syndrome, as this may require treatment with systemic steroids to reduce the risk of permanent vision loss.

Endocrine: hypoparathyroidism

Other (Hematologic/Immune): hemolytic anemia, aplastic anemia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, systemic inflammatory response syndrome, histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lymphadenitis), sarcoidosis, immune thrombocytopenic purpura, solid organ transplant rejection, other transplant (including corneal graft) rejection.

5.2 Infusion-Related Reactions

A severe infusion-related reaction (Grade 3) occurred in 4 (0.7%) of 594 patients receiving ZYNYZ *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Monitor patients for signs and symptoms of infusion-related reactions. Interrupt or slow the rate of infusion or permanently discontinue ZYNYZ based on severity of reaction *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Consider premedication with an antipyretic and/or an antihistamine for patients who have had previous systemic reactions to infusions of therapeutic proteins.

5.3 Complications of Allogeneic HSCT

Fatal and other serious complications can occur in patients who receive allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) before or after being treated with a PD-1/PD-L1–blocking antibody. Transplant-related complications include hyperacute graft-versus-host disease (GVHD), acute GVHD, chronic GVHD, hepatic veno-occlusive disease after reduced intensity conditioning, and steroid-requiring febrile syndrome (without an identified infectious cause). These complications may occur despite intervening therapy between PD-1/PD-L1 blockade and allogeneic HSCT.

Follow patients closely for evidence of transplant-related complications and intervene promptly. Consider the benefit versus risks of treatment with a PD-1/PD-L1–blocking antibody prior to or after an allogeneic HSCT.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, ZYNYZ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus, resulting in fetal death. Advise women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZYNYZ and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling.

- Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Infusion-Related Reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Complications of Allogeneic HSCT *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety population described in Warnings and Precautions reflects exposure to ZYNYZ 500 mg as an intravenous infusion every 4 weeks in combination with carboplatin and paclitaxel in 154 patients with SCAC enrolled in the POD1UM-303 trial, and as a single agent in 94 patients with SCAC in the POD1UM-202 trial, 105 patients with MCC in the POD1UM-201 trial, and 241 patients with other solid tumors. All patients received ZYNYZ until disease progression or unacceptable toxicity; those in the POD1UM-202 and POD1UM-201 trials received ZYNYZ for up to 24 months and those in the POD1UM-303 trial received ZYNYZ for up to 12 months. The median duration of exposure of the pooled monotherapy population was 4.6 months (range: 1 day to 27 months).

Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal (SCAC)

Inoperable Locally Recurrent or Metastatic SCAC: ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel

The safety of ZYNYZ in patients with inoperable locally recurrent or metastatic SCAC was evaluated in 154 patients enrolled in the POD1UM-303 trial *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received ZYNYZ 500 mg or placebo intravenously every 4 weeks in combination with carboplatin and paclitaxel for 6 cycles followed by ZYNYZ 500 mg or placebo every 4 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Among patients who received ZYNYZ, the median duration of exposure was 7.4 months (range: 1 day to 14.6 months).

Serious adverse reactions occurred in 47% of patients receiving ZYNYZ in combination with carboplatin and paclitaxel. The most frequent serious adverse reactions (≥ 2% of patients) were sepsis (3.2%), pulmonary embolism (3.2%), diarrhea (2.6%), and vomiting (2.6%).

In patients receiving ZYNYZ in combination with carboplatin and paclitaxel, ZYNYZ was permanently discontinued due to an adverse reaction in 11% of patients. Adverse reactions that resulted in permanent discontinuation of ZYNYZ included immune-mediated enterocolitis (2 patients), warm autoimmune hemolytic anemia, hepatitis, adrenal insufficiency, blood bilirubin increased, AST increased, blood alkaline phosphatase increased, arthritis, encephalopathy, peripheral sensorimotor neuropathy, hypothyroidism, immune-mediated cholangitis, pruritus, malaise, and rash (1 patient each).

Dosage interruptions due to an adverse reaction, excluding temporary interruptions due to infusion-related reactions, occurred in 55% of patients who received ZYNYZ in combination with carboplatin and paclitaxel. Adverse reactions that resulted in dosage interruptions in ≥ 2% of patients were neutropenia, anemia, thrombocytopenia, leukopenia, fatigue, COVID-19, and urinary tract infection.

The most common (≥ 20%) adverse reactions were fatigue, peripheral neuropathy, nausea, alopecia, diarrhea, musculoskeletal pain, constipation, hemorrhage, rash, vomiting, decreased appetite, pruritus, and abdominal pain.

Table 3 and Table 4 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, that occurred in POD1UM-303.

Table 3: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with Inoperable Locally Recurrent or Metastatic SCAC Receiving ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel with a Difference Between Arms of ≥ 5% for All Grades or ≥ 2% for Grades 3 or 4 vs Placebo in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in POD1UM-303

Adverse Reaction	ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel (N = 154)		Placebo in Combination with Carboplatin and Paclitaxel (N = 152)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea[a]	49	5	41	7
Stomatitis[b]	18	0	11	0
Nervous system disorders				
Peripheral neuropathy[c]	56	5	52	2.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[d]	40	2.6	34	0
Vascular disorders				
Hemorrhage[e]	29	3.2	21	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[f]	29	1.3	16	0.7
Pruritus	24	0.6	7	0
Endocrine disorders				
Hypothyroidism	14	0.6	3.3	0

Graded according to NCI CTCAE v5.0.

[a] Includes diarrhea, colitis, and frequent bowel movements.

[b] Includes stomatitis, aphthous ulcer, cheilitis, mouth ulceration, and mucosal inflammation.

[c] Includes peripheral neuropathy, paresthesia, peripheral sensory neuropathy, neuralgia, hypoesthesia, peripheral sensorimotor neuropathy, dysesthesia, peripheral motor neuropathy, and hyperesthesia.

[d] Includes arthralgia, arthritis, back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal stiffness, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, pain in extremity, and spinal pain.
[e] Includes hemorrhage, anal hemorrhage, anal ulcer hemorrhage, conjunctival hemorrhage, epistaxis, gastrointestinal hemorrhage, genital hemorrhage, hematuria, hemoptysis, hemorrhoidal hemorrhage, lower gastrointestinal hemorrhage, lymph node hemorrhage, rectal hemorrhage, stoma site hemorrhage, tumor hemorrhage, urinary bladder hemorrhage, uterine hemorrhage, vaginal hemorrhage, and wound hemorrhage.
[f] Includes rash, eczema, dermatitis acneiform, dermatitis, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, and rash pruritic.

Table 4: Laboratory Abnormalities that Worsened from Baseline to Grade 3 or 4 Occurring in ≥ 1% of Patients with Inoperable Locally Recurrent or Metastatic SCAC Receiving ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in POD1UM-303

Laboratory abnormality	ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel[a]		Placebo in Combination with Carboplatin and Paclitaxel[a]	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hematology				
Decreased hemoglobin	91	20	92	24
Decreased leukocytes	88	44	90	40
Decreased neutrophils	79	52	78	39
Decreased lymphocytes	77	40	69	38
Decreased platelets	55	6	52	4
Chemistry				
Decreased albumin	37	2	29	1.3
Increased alanine aminotransferase	35	3.9	23	0.7
Increased aspartate aminotransferase	26	3.9	16	0
Increased alkaline phosphatase	26	2	25	0
Decreased potassium	24	5	16	2.6
Increased calcium	23	2	20	1.3
Increased lipase	18	4.9	15	0.7
Increased bilirubin	10	1.3	4.6	1.3

Graded according to NCI CTCAE v5.0.
[a] The denominator used to calculate the rate varied from 142 to 153 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Platinum-refractory Intolerant Locally Recurrent or Metastatic SCAC: ZYNYZ as a Single Agent

The safety of ZYNYZ in patients with platinum-refractory intolerant locally recurrent or metastatic SCAC was evaluated in 94 patients in the POD1UM-202 trial *[see Clinical Studies (14.1)]*. Patients received ZYNYZ 500 mg intravenously every 4 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months. The median duration of exposure was 2.8 months (range: 1 day to 27.1 months).

Serious adverse reactions occurred in 40% of patients receiving ZYNYZ. The most frequent serious adverse reactions (≥ 2% of patients) were non-urinary tract infection, perineal pain, abdominal pain, anemia, hemorrhage, diarrhea, pyrexia, urinary tract infection, musculoskeletal pain, and dyspnea.

Permanent discontinuation of ZYNYZ due to an adverse reaction occurred in 4.3% of patients. These adverse reactions included diarrhea, non-urinary tract infection, perineal pain, and rash.

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 21% of patients who received ZYNYZ. Adverse reactions that resulted in dose delay in ≥ 2% of patients who received ZYNYZ were non-urinary tract infection, rash, diarrhea, abdominal pain, hemorrhage, musculoskeletal pain, pyrexia, and urinary tract infection.

The most common (≥ 10%) adverse reactions that occurred in patients receiving ZYNYZ were fatigue, musculoskeletal pain, diarrhea, non-urinary tract infections, perineal pain, hemorrhage, urinary tract infection, rash, nausea, decreased appetite, constipation, abdominal pain, dyspnea, pyrexia, vomiting, cough, pruritus, hypothyroidism, headache, and decreased weight.

Table 5 and Table 6 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, that occurred in POD1UM-202.

Table 5: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with Platinum-Refractory Locally Recurrent or Metastatic SCAC Receiving ZYNYZ in POD1UM-202

Adverse Reaction	ZYNYZ (N = 94)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[a]	42	7
Pyrexia	14	2.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[b]	27	2.1
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea[c]	23	2.1
Nausea	16	0
Constipation	15	0
Abdominal pain[d]	14	3.2

Adverse Reaction	ZYNYZ (N = 94)	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Vomiting	14	1.1
Infections and infestations		
Non-urinary tract infections[e]	21	12
Urinary tract infection[f]	17	2.1
Reproductive system and breast disorders		
Perineal pain[g]	19	7
Vascular disorders		
Hemorrhage[h]	19	3.2
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[i]	16	2.1
Pruritus	12	0
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite[j]	15	2.1
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea	14	3.2
Cough[k]	13	0
Endocrine disorders		
Hypothyroidism	10	0
Nervous system disorders		
Headache	10	0
Investigations		
Decreased weight	10	0

Graded according to NCI CTCAE v5.0.

[a] Includes fatigue and asthenia.

[b] Includes arthralgia, back pain, bone pain, musculoskeletal chest pain, myalgia, non-cardiac chest pain, osteoarthritis, pain in extremity, and spinal pain.

[c] Includes diarrhea, gastroenteritis, and immune-mediated enterocolitis.

[d] Includes abdominal pain, abdominal discomfort, and abdominal pain upper.

[e] Includes anal abscess, cellulitis, cholangitis, cholecystitis, cholecystitis acute, device related infection, herpes zoster, Lyme disease, pelvic infection, peritonitis, Pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, postoperative wound infection, pseudomonas infection, sepsis, skin infection, stoma site infection, and wound infection bacterial.

[f] Includes urinary tract infection, cystitis, escherichia urinary tract infection, and pyelonephritis.

[g] Includes anorectal discomfort, pelvic pain, proctalgia, and vulvovaginal discomfort.

[h] Includes epistaxis, hematochezia, hematuria, proctitis hemorrhagic, rectal hemorrhage, stoma site hemorrhage, and vaginal hemorrhage.

[i] Includes rash, dermatitis, dermatitis acneiform, eczema, erythema, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash erythematous, and rash maculo-papular.
[j] Includes decreased appetite and hypophagia.
[k] Includes cough and productive cough.

Table 6: Laboratory Abnormalities that Worsened from Baseline to Grade 3 or 4 Occurring in ≥ 1% of Patients with Platinum-Refractory Locally Recurrent or Metastatic SCAC Receiving ZYNYZ in POD1UM-202

Laboratory abnormality	ZYNYZ[a]	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hematology		
Decreased hemoglobin	35	2.3
Decreased lymphocytes	33	6
Chemistry		
Decreased albumin	36	1.2
Increased aspartate aminotransferase	28	1.1
Decreased sodium	24	1.2
Increased triglycerides	19	3.4
Increased lipase	17	1.3
Increased alanine aminotransferase	16	1.1
Increased bilirubin	8	2.3

Graded according to NCI CTCAE v5.0.
[a] The denominator used to calculate the rate varied from 59 to 87 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Merkel Cell Carcinoma (MCC)

Metastatic or Recurrent Locally Advanced MCC: ZYNYZ as a Single Agent

The safety of ZYNYZ was evaluated in 105 patients enrolled in the POD1UM-201 trial with metastatic or recurrent locally advanced MCC *[see Clinical Studies (14.2)]*. Patients received ZYNYZ 500 mg intravenously every 4 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months. The median duration of exposure was 5.6 months (range: 1 day to 23 months).

Serious adverse reactions occurred in 22% of patients receiving ZYNYZ. The most frequent serious adverse reactions (≥ 2% of patients) were fatigue, arrhythmia, and pneumonitis.

Permanent discontinuation of ZYNYZ due to an adverse reaction occurred in 11% of patients. These included asthenia, atrial fibrillation, concomitant disease progression of chronic lymphocytic leukemia, demyelinating polyneuropathy, eosinophilic fasciitis, increased transaminases, infusion-related reaction, lung disorder, pancreatitis, polyarthritis, and radiculopathy (1 patient each).

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 25% of patients who received ZYNYZ. Adverse reactions or laboratory abnormalities that required dosage interruption in ≥ 2% of patients who received ZYNYZ were increased transaminases, increased lipase, increased amylase, pneumonitis, and pyrexia.

The most common (≥ 10%) adverse reactions that occurred in patients receiving ZYNYZ were fatigue, musculoskeletal pain, pruritus, diarrhea, rash, pyrexia, and nausea.

Table 7 and Table 8 summarize adverse reactions and laboratory abnormalities, respectively, that occurred in POD1UM-201.

Table 7: Adverse Reactions in ≥ 10% of Patients with Metastatic or Recurrent Locally Advanced MCC Receiving ZYNYZ in POD1UM-201

	ZYNYZ (N = 105)	
Adverse Reaction	**All Grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[a]	28	1
Pyrexia	10	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[b]	22	2.9
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Pruritus	18	0
Rash[c]	11	1
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	15	0
Nausea	10	0

Graded according to NCI CTCAE v5.0.

[a] Includes fatigue and asthenia.

[b] Includes arthralgia, back pain, bone pain, pain in extremity, neck pain, and myalgia.

[c] Includes rash, dermatitis, dermatitis bullous, rash erythematous, rash maculo-papular, rash papular, and rash pruritic.

Table 8: Laboratory Abnormalities that Worsened from Baseline to Grade 3 or 4 Occurring in ≥ 1% of Patients with Metastatic or Recurrent Locally Advanced MCC Receiving ZYNYZ in POD1UM-201

	ZYNYZ[a]	
Laboratory Abnormality	**All Grades (%)[a]**	**Grades 3-4 (%)[a]**
Hematology		
Decreased hemoglobin	38	1.1
Decreased lymphocytes	29	10
Decreased neutrophils	13	3.3
Decreased leukocytes	12	1.1
Chemistry		
Increased lipase	30	3.4
Decreased sodium	23	3.3
Increased aspartate aminotransferase	23	2.2
Increased alanine aminotransferase	21	3.3
Increased alkaline phosphatase	20	1.1
Increased amylase	19	1.2
Decreased potassium	9	1.1
Increased calcium	8	1.1

Graded according to NCI CTCAE v5.0.

[a] The denominator used to calculate the rate varied from 86 to 92 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, ZYNYZ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of ZYNYZ in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death (*see Data*). Human IgG4 immunoglobulins (IgG4) are known to cross the placenta; therefore, retifanlimab-dlwr has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with ZYNYZ to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signaling has been shown to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering ZYNYZ during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1/PD-L1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to retifanlimab-dlwr may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of retifanlimab-dlwr in human milk, or its effects on the breastfed child or on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to ZYNYZ are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment and for 4 months after the last dose of ZYNYZ.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

ZYNYZ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating ZYNYZ *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZYNYZ and for 4 months after the last dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ZYNYZ have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In Combination with Carboplatin and Paclitaxel

Of the 154 patients with inoperable locally recurrent or metastatic SCAC treated with ZYNYZ in combination with carboplatin and paclitaxel in POD1UM-303, 38% were 65 years or older, and

9% were 75 years or older *[see Clinical Studies (Section 14.1)]*. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

As a Single Agent

Of the 94 patients with locally recurrent or with metastatic SCAC treated with ZYNYZ in POD1UM-202, 49% were 65 years or older, and 11% were 75 years or older *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Of the 65 patients with metastatic or recurrent locally advanced MCC treated with ZYNYZ in POD1UM-201, 79% were 65 years or older, and 37% were 75 years or older *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Clinical studies of ZYNYZ as a single agent did not include sufficient numbers of younger adult patients to determine if patients 65 years of age and older respond differently than younger adult patients.

11 DESCRIPTION

Retifanlimab-dlwr is a programmed death receptor-1 (PD-1)–blocking antibody. Retifanlimab-dlwr is a humanized IgG4 kappa monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary cells. Retifanlimab-dlwr has an approximate molecular weight of 148 kDa.

ZYNYZ (retifanlimab-dlwr) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution for intravenous use. The solution is free from visible particles.

Each single-dose vial contains 500 mg of retifanlimab-dlwr in 20 mL of solution. Each mL contains 25 mg of retifanlimab-dlwr, glacial acetic acid (0.18 mg), polysorbate 80 (0.1 mg), sodium acetate (0.57 mg), sucrose (90 mg), and Water for Injection, USP. The pH is 5.1.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Binding of the PD-1 ligands, PD-L1 and PD-L2, to the PD-1 receptor found on T cells, inhibits T-cell proliferation and cytokine production. Upregulation of PD-1 ligands occurs in some tumors, and signaling through this pathway can contribute to inhibition of active T-cell immune surveillance of tumors.

Retifanlimab-dlwr binds to the PD-1 receptor, blocks interaction with its ligands PD-L1 and PD-L2, and potentiates T-cell activity.

12.2 Pharmacodynamics

The exposure-response relationship and time course of pharmacodynamic response for safety and effectiveness of retifanlimab-dlwr have not been fully characterized.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of retifanlimab-dlwr were evaluated in patients with various solid tumors, including patients with SCAC and patients with MCC. Retifanlimab-dlwr exposures (maximum concentration [C_{max}] and area under the curve [AUC]) increased proportionally over a dosage range from 375 mg to 750 mg (0.75- to 1.5-fold of the approved recommended dose).

Following administration of retifanlimab-dlwr at 500 mg every 4 weeks, steady-state concentrations were achieved at Cycle 6 (approximately 6 months) and systemic accumulation was 1.3-fold.

Distribution

The geometric mean volume of distribution at steady state for retifanlimab-dlwr is 6.0 L (coefficient of variation [CV]: 20%).

Elimination

The elimination half-life of retifanlimab-dlwr at steady state is 19 days (CV: 30%). Clearance of retifanlimab-dlwr after the first dose was 0.3 L/day (CV: 38%) and decreased over time by approximately 23%, resulting in a steady-state clearance of 0.23 L/day.

Specific Populations

The following factors have no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of retifanlimab-dlwr: age (18 to 94 years), sex, body weight (33 to 133 kg), race (White, Black, Asian), albumin level (17 to 54 g/L), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score (0 to 2), tumor burden (sum of the target lesion diameters: 0 to 360 mm), HIV status, renal function (estimated glomerular filtration rate $\geq$ 26 mL/min/1.73 m^2), or mild hepatic impairment (total bilirubin less than or equal to the ULN and AST greater than ULN or total bilirubin greater than ULN and less than or equal to 1.5 times ULN and any AST). The pharmacokinetics of retifanlimab-dlwr have not been studied in patients with moderate or severe hepatic impairment.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADAs) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADAs in the studies described below with the incidence of ADAs in other studies, including those of ZYNYZ or of other retifanlimab products.

ADAs were tested in 153 patients with SCAC who received ZYNYZ in POD1UM-303 and 94 patients with SCAC who received ZYNYZ in POD1UM-202. The incidence of retifanlimab treatment-emergent ADAs was determined using a bridging enzyme-linked immunosorbent assay following a median exposure time of 226 days in POD1UM-303 and 85 days in POD1UM-202. None of the patients in POD1UM-303 or POD1UM-202 tested positive for retifanlimab treatment-emergent ADAs.

ADAs were tested in 104 patients with MCC who received ZYNYZ in POD1UM-201. The incidence of retifanlimab treatment-emergent ADAs was 2.9% (3/104) using a bridging enzyme-linked immunosorbent assay following a median exposure time of 169 days. Neutralizing antibodies were detected in 2 of 3 patients with treatment-emergent ADAs. The

effect of these antibodies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and/or effectiveness of retifanlimab products is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No studies have been performed to assess the potential of retifanlimab-dlwr for carcinogenicity or genotoxicity.

In 1-month and 3-month repeat-dose toxicology studies in monkeys, there were no notable effects in the male and female reproductive organs; however, most animals in these studies were not sexually mature.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In animal models, inhibition of PD-L1/PD-1 signaling increased the severity of some infections and enhanced inflammatory responses. *Mycobacterium tuberculosis*–infected PD-1 knockout mice exhibit markedly decreased survival compared with wild-type controls, which correlated with increased bacterial proliferation and inflammatory responses in these animals. PD-1 blockade using a primate anti–PD-1 antibody was also shown to exacerbate *M. tuberculosis* infection in rhesus macaques. PD-L1 and PD-1 knockout mice and mice receiving PD-L1 blocking antibody have also shown decreased survival following infection with lymphocytic choriomeningitis virus.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal (SCAC)

ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel for the Treatment of Inoperable Locally Recurrent or Metastatic SCAC

The efficacy of ZYNYZ in combination with carboplatin and paclitaxel was evaluated in study POD1UM-303/InterAACT 2 (NCT04472429), a randomized, multicenter, double-blind study in 308 patients with chemotherapy-naïve inoperable locally recurrent or metastatic SCAC. Patients with active autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression, severe hepatic or renal impairment, clinically significant cardiac disease, history of organ transplant, or Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score (PS) ≥ 2 were ineligible. Patients who had not received prior systemic therapy other than a radiosensitizing agent or neoadjuvant or adjuvant therapy completed > 6 months prior to study entry were eligible, as were patients who were HIV-positive if they had an undetectable viral load, a CD4+ count ≥ 200 cells/microliter, and were receiving antiretroviral therapy. The study did not enroll patients who received prior treatment with PD-(L)1-directed therapies.

Patients were randomized (1:1) to receive either:

- ZYNYZ 500 mg intravenously every 4 weeks on Day 1, carboplatin AUC of 5 on Day 1, and paclitaxel 80 mg/m^2 on Days 1, 8, and 15 for 6 cycles followed by ZYNYZ 500 mg intravenously every 4 weeks, or
- Placebo intravenously every 4 weeks on Day 1, carboplatin AUC 5 mg/mL on Day 1, and paclitaxel 80 mg/m^2 on Days 1, 8, and 15 for 6 cycles followed by placebo 500 mg intravenously every 4 weeks.

Randomization was stratified by PD-L1 expression (< 1% versus ≥ 1%), region, and extent of disease (locally recurrent versus metastatic). Treatment with ZYNYZ continued until disease progression, unacceptable toxicity, death, or withdrawal of consent, for up to 12 months. Tumor response assessments were performed every 8 weeks throughout the treatment period. Patients randomized to the placebo arm were offered ZYNYZ as a single agent at the time of disease progression.

The major efficacy outcomes were progression-free survival (PFS) as assessed by a blinded independent central review (BICR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 and overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures included objective response rate (ORR) and duration of response (DOR), as assessed by BICR.

Among the 308 patients evaluated, the median age was 62 years (range: 29-86); 72% female, 87% White, 1.6% Black, 6% Asian, 3.2% race unknown or not reported; 7% were Hispanic or Latino, 85% were not Hispanic or Latino, 8% ethnicity unknown or not reported; 55% had an ECOG performance status (PS) of 0 and 45% had an ECOG PS of 1; 3.6% were HIV-positive and 96% had unknown or negative HIV status. Thirty-five percent of patients had prior surgery, and 71% of patients had prior radiotherapy. Eighty-three percent of patients had metastatic disease at baseline. PD-L1 expression of ≥ 1% was present in 91% of tumors. Of the 199 patients with tumor tissue available for central review, 150 (75%) were positive for human papillomavirus P16 protein expression.

Efficacy results of the final analysis of PFS and interim analysis of OS are summarized in Table 9 and Figure 1. There were 69 patients (45%) from the placebo arm who received ZYNYZ as a single agent after disease progression. OS results were not statistically significant at this interim analysis.

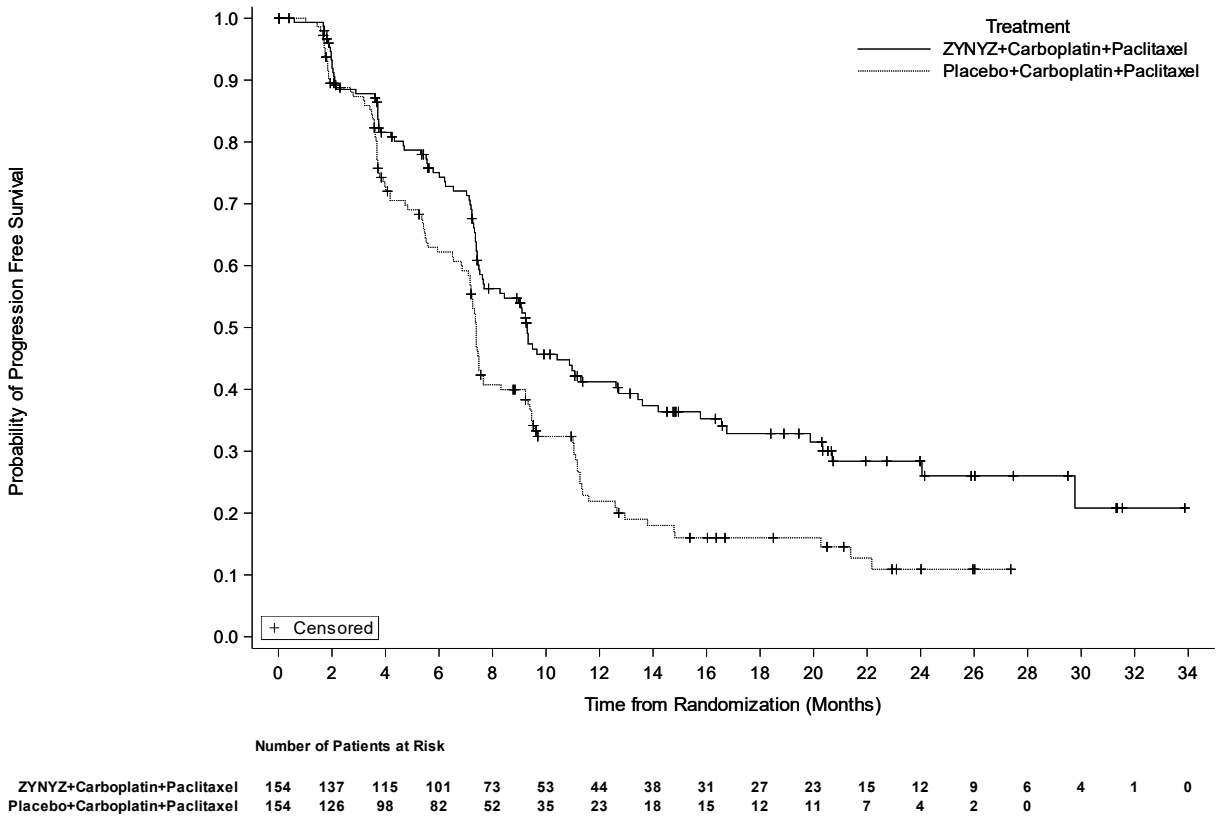
Table 9: Efficacy Results from Study POD1UM-303/InterAACT 2

Endpoint	**ZYNYZ in Combination with Carboplatin and Paclitaxel (N = 154)**	**Placebo in Combination with Carboplatin and Paclitaxel (N = 154)**
Progression-free survival		
Events, n (%)	92 (60)	110 (71)
Median (months) (95% CI)	9.3 (7.5, 11.3)	7.4 (7.1, 7.7)
Hazard ratio[a] (95% CI)	0.63 (0.47, 0.84)	
p-value[b]	0.0006	

Overall survival		
Deaths, n (%)	53 (34)	73 (47)
Median (months) (95% CI)	29.2 (24.2, NE)	23 (15.1, 27.9)
Hazard ratio[a] (95% CI)	0.70 (0.49, 1.01)	
Objective response rate		
Objective response rate (%) (95% CI)	56 (48, 64)	44 (36, 52)
Complete response, n (%)	34 (22)	21 (14)
Partial response, n (%)	52 (34)	47 (31)
Median duration of response, in months (95% CI)	14.0 (8.6, 22.2)	7.2 (5.6, 9.3)

CI = confidence interval; NE = not evaluable.
[a] Based on stratified Cox model.
[b] One-sided p-value based on stratified log-rank test.

Figure 1: Kaplan-Meier Curves for PFS in POD1UM-303/InterAACT 2



Study POD1UM-202: As a Single Agent for the Treatment of Platinum-refractory or Intolerant Locally Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal

The efficacy of ZYNYZ was evaluated in study POD1UM-202 (NCT03597295), an open-label, multicenter, single-arm study in 94 patients with locally recurrent or metastatic SCAC who progressed on or were intolerant of platinum-based chemotherapy. Patients with active

autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression or ECOG PS ≥ 2 were ineligible. Patients who were HIV-positive, had an undetectable viral load, a CD4+ count ≥ 300 cells/microliter, and were receiving antiretroviral therapy were eligible.

Patients received ZYNYZ 500 mg intravenously every 4 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months. Tumor response assessments were performed every 8 weeks throughout the treatment period.

The major efficacy outcomes were ORR and DOR as assessed by an independent central review committee (IRC) according to RECIST v1.1.

The median age of enrolled patients was 64 years (range: 37-94); 49% ≥ 65 years; 65% female, 77% White, 1.1% Black, 22% race unknown or not reported; 4.3% were Hispanic or Latino, 52% were not Hispanic or Latino, 44% ethnicity unknown or not reported; 42% had an ECOG PS of 0 and 59% had an ECOG PS of 1; 10% were HIV-positive. Forty-six percent of patients had prior surgery and 87% of patients had prior radiotherapy. Eighty-one percent of patients had metastatic disease at baseline. Of the 58 patients with tumor tissue available for review, 54 (93%) were positive for HPV.

Efficacy results from POD1UM-202 are summarized in Table 10.

Table 10: Efficacy Results from Study POD1UM-202

Endpoint	**ZYNYZ (N = 94)**
Objective Response Rate (95% CI)	14% (8, 23)
Complete response, n (%)	1 (1.1)
Partial response, n (%)	12 (13)
Duration of Response	
Median, months	9.5 (4.4, NE)
Patients with DOR ≥ 6 months (95% CI)	65% (31, 85)
Patients with DOR ≥ 12 months (95% CI)	41% (11, 69)

CI = confidence interval; DOR = duration of response; NE = not evaluable.

14.2 Merkel Cell Carcinoma (MCC)

The efficacy of ZYNYZ was evaluated in study POD1UM-201 (NCT03599713), an open-label, multiregional, single-arm study in 65 patients with metastatic or recurrent locally advanced MCC who had not received prior systemic therapy for their advanced disease. Patients with active autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression were ineligible. Patients who were HIV-positive, with an undetectable viral load, a CD4+ count ≥ 300 cells/microliter and receiving antiretroviral therapy were eligible.

Patients received ZYNYZ 500 mg intravenously every 4 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months. Tumor response assessments were performed every 8 weeks for the first year of therapy and 12 weeks thereafter.

The major efficacy outcomes were ORR and DOR as assessed by an IRC according to RECIST v1.1.

The median age of enrolled patients was 71 years (range: 44-90); 37% were ≥ 75 years; 65% of patients were male; 78% of patients were White, 20% were race unknown or not reported, 2% were Asian; 74% had an ECOG PS of 0 and 26% had an ECOG PS of 1; 98% were HIV-negative. Seventy-two percent of patients had prior surgery and 38% of patients had prior radiotherapy. Eighty-eight percent of patients had metastatic disease at baseline. Tumor samples were evaluated for Merkel cell polyomavirus (MCPyV): 71% were positive, 23% negative, 2% equivocal, and 5% missing.

Efficacy results are summarized in Table 11.

Table 11: Efficacy Results from Study POD1UM-201

Endpoint	**ZYNYZ (N = 65)**
Objective Response Rate (95% CI)	52% (40, 65)
Complete responses, n (%)	12 (18)
Partial responses, n (%)	22 (34)
Duration of Response	**N = 34**
Range, months	1.1 to 24.9+
Patients with DOR ≥ 6 months, n (%)	26 (76)
Patients with DOR ≥ 12 months, n (%)	21 (62)

CI = confidence interval; DOR = duration of response; + denotes ongoing response.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ZYNYZ (retifanlimab-dlwr) injection is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution. It is supplied in a carton containing one single-dose vial of:

- 500 mg/20 mL (25 mg/mL) (NDC 50881-006-03)

Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light. Do not freeze or shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Immune-Mediated Adverse Reactions

Advise patients that ZYNYZ can cause immune-mediated adverse reactions, including the following *[see Warnings and Precautions (5.1)]*:

- Pneumonitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of pneumonitis, including new or worsening symptoms of cough, chest pain, or shortness of breath.
- Colitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of colitis, including diarrhea, blood or mucus in stools, or severe abdominal pain.

- Hepatitis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hepatitis.
- Endocrinopathies: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, or type 1 diabetes mellitus.
- Nephritis: Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of nephritis.
- Dermatologic Adverse Reactions: Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they develop a new rash.
- Other immune-mediated adverse reactions:
  - Advise patients that immune-mediated adverse reactions can occur and may involve any organ system, and to contact their healthcare provider immediately for any new or worsening signs or symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
  - Advise patients of the risk of solid organ transplant rejection and other transplant (including corneal graft) rejection *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Infusion-Related Reactions

Advise patients to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of infusion-related reactions *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Complications of Allogeneic HSCT or Solid Organ Transplant Rejection

Advise patients to contact their healthcare provider immediately if they develop signs or symptoms of post-allogeneic HSCT complications. *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential that ZYNYZ can cause harm to a fetus and to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 4 months after the last dose of ZYNYZ *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

Advise female patients not to breastfeed while taking ZYNYZ and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Incyte Corporation
Wilmington, DE 19803
U.S. License No. 2228

ZYNYZ and the ZYNYZ logo are registered trademarks of Incyte.
Patent Information: www.incyte.com/patents
© 2025 Incyte Corporation. All rights reserved.

米国添付文書（和訳）

全処方情報

1.　効能又は効果

1.1.　肛門管扁平上皮癌

- 本剤は、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用により、転移性又は手術不能な局所再発の肛門管扁平上皮癌（SCAC）の成人患者の一次治療を適応する。
- 本剤は、単剤療法として、白金製剤を含む化学療法中に病勢進行が認められた、又は白金製剤を含む化学療法に不耐容であった局所再発性又は転移性の SCAC の成人患者の治療を適応とする。

1.2.　メルケル細胞癌

本剤は、転移性又は再発局所進行性メルケル細胞癌（MCC）の成人患者の治療を適応とする。

この適応症は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認された。検証的試験において臨床的利益が検証され、明らかにされることを条件に、本適応症の承認が継続される［*臨床試験（14）参照*］。

2.　用法及び用量

2.1.　推奨用量

本剤の推奨用量は、Table 1 に示す。

本剤は希釈して、30 分以上かけて点滴静注すること［*調整及び投与（2.3）参照*］。

Table 1:　推奨用量

適応症	推奨用量	投与期間
併用療法 [a]		
カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用による転移性又は手術不能な局所再発の肛門管扁平上皮癌（SCAC）の成人患者	4 週毎に 500 mg	病勢進行、許容できない毒性の発現、又は最長 12 ヵ月のいずれか早い時期まで
単剤療法		
白金製剤を含む化学療法中に病勢進行が認められた、又は白金製剤を含む化学療法に不耐容であった局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）の成人患者	4 週毎に 500 mg	病勢進行、許容できない毒性の発現、又は最長 24 ヵ月のいずれか早い時期まで
転移性又は再発局所進行性メルケル細胞癌（MCC）の成人患者	4 週毎に 500 mg	病勢進行、許容できない毒性の発現、又は最長 24 ヵ月のいずれか早い時期まで

a 本剤と併用される薬剤の推奨用量については、各薬剤の添付文書を参照すること。

2.2. 副作用に対する用量調節

本剤の減量は推奨されない。一般的に、重度（グレード 3）の免疫性副作用が発現した場合は、本剤の投与を休薬する。生命を脅かす（グレード 4）免疫性副作用が発現した場合、免疫抑制剤の全身投与を必要とする重度（グレード 3）の免疫性副作用が再発した場合、又はステロイドの投与開始から 12 週間以内に副腎皮質ステロイドの用量をプレドニゾン換算で 10 mg/日以下に減量できない場合は、本剤の投与を永続的に中止する。

これらの一般的なガイドラインとは異なる管理が必要な副作用に対する本剤の用量調節については、Table 2 にまとめた。

Table 2:　　副作用に対して推奨される用量調節

副作用	重症度	本剤の用量調節
免疫性副作用［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］		
肺臓炎	グレード 2	休薬する [b]
	グレード 3 又は 4	投与を中止する。
大腸炎	グレード 2 又は 3	休薬する [b]
	グレード 4	投与を中止する。
肝臓の腫瘍浸潤を伴わない肝炎	AST 又は ALT が ULN の 3 倍超 8 倍以下に増加した場合 又は 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 3 倍以下に増加した場合	休薬する [b]
	AST 又は ALT が ULN の 8 倍超に増加した場合 又は 総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。
肝臓の腫瘍浸潤を伴う肝炎 [c]	ベースライン時の AST 又は ALT が ULN の 1～3 倍であり、ULN の 5～10 倍に増加した場合 又は ベースライン時の AST 又は ALT が ULN の 3～5 倍であり、ULN の 8～10 倍に増加した場合	休薬する [b]
	AST 又は ALT が ULN の 10 倍超に増加した場合 又は 総ビリルビンが ULN の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する
内分泌障害 [d]	グレード 3 又は 4	重症度に応じて、臨床的に安定するまで投与を休薬するか、投与を永続的に中止する
腎機能障害を伴う腎炎	グレード 2 又は 3 の血中クレアチニン増加	休薬する [b]
	グレードの血中クレアチニン増加	投与を中止する
剥脱性皮膚疾患	グレード 3 又は SJS、TEN もしくは DRESS の疑い	休薬する [b]
	グレード 4 又は確認された SJS、TEN 又は DRESS	投与を中止する
心筋炎	グレード 2、3 又は 4	投与を中止する
神経毒性	グレード 2	休薬する [b]
	グレード 3 又は 4	投与を中止する
その他の副作用		
Infusion reaction ［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］	グレード 1 又は 2	注入を休薬するか、注入速度を遅くする
	グレード 3 又は 4	投与を中止する

AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ；DRESS=好酸球増加と全身症状を伴う薬疹；SJS=スティーブンス・ジョンソン症候群；TEN=中毒性表皮壊死融解症；ULN=基準値上限。

a 米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）v5 に従ってグレード分類した毒性。

b 副腎皮質ステロイドの漸減後、完全又は部分的な回復（グレード 0～1）が認められた患者で再開する。ステロイドの開始から 12 週間以内に回復しない場合、又はステロイドの開始から 12 週間以内にプレドニゾンを 10 mg/日未満（又は相当量）に減量できない場合は、投与を永続的に中止する。

c 肝障害のある患者でベースライン時の AST 及び ALT が ULN 以下の場合は、肝障害のない肝炎に対する推奨事項に基づいて、本剤の投与を休薬するか、永続的に中止すること。

d 臨床的重症度に応じて、グレード 2 の内分泌障害が発現した場合は、ホルモン補充療法により症状が改善するまで投与休薬を検討する。急性症状が消失したら再開する。

2.3. 調製及び投与

投与前に、粒子状物質及び変色についてバイアルを目視検査すること。本剤は無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある液体で、微粒子は含まない。溶液が濁っていたり、変色していたり、粒子状物質が含まれていた場合は、バイアルを廃棄すること。

バイアルを振盪しないこと。

調製

1. 本剤 20 mL（500 mg）を抜き取り、残液は廃棄する。
2. 本剤を 0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）又は 5%ブドウ糖注射液（USP）で希釈し、最終濃度が 1.4 mg/mL～10 mg/mL となるようにする。ポリ塩化ビニル（PVC）及びフタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）、ポリオレフィン共重合体、ポリアミド含有ポリオレフィン又はエチレン酢酸ビニルの輸液バッグを使用する。
3. 希釈液を静かに転倒混和する。振盪しないこと。
4. 投与前に輸液バッグに粒子状物質や変色がないか目視検査する。溶液が変色している場合や粒子状物質が含まれている場合は廃棄すること。

本剤希釈液の保管

保存中は本剤希釈液を遮光すること。

本剤希釈液の保管：

- 調製時から投与終了まで室温［最高 25°C（77°F）］で保存する場合は 8 時間以内とすること。

又は

- 調製時から点滴終了まで 2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保存する場合は 24 時間を超えないこと。冷蔵保存した場合、投与前に希釈液を室温に戻すこと。冷蔵庫から取り出した後、4 時間以内（注入時間を含む）に投与すること。

希釈液は凍結又は振盪しないこと。

投与

- 滅菌済みの発熱性物質を含まないタンパク結合性の低いポリエーテルスルホン、ポリフッ化ビニリデン又は酢酸セルロースを含有するポリエチレン製又は PVC 製の DEHP 静脈ラインを用いて、0.2～5 μm のインラインフィルター又はアドオンフィルター、あるいは 15 μm メッシュのインラインフィルター又はアドオンフィルターを用いて、希釈した本剤を 30 分かけて静脈内投与する。本剤を急速静注又はボーラス投与しないこと。
- 同じ点滴ラインから他の薬剤を同時投与しないこと。

3. 剤形・含量

注射剤：単回投与用バイアルに入った 500 mg/20 mL（25 mg/mL）の無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある溶液。

4. 禁忌

なし。

5. 警告及び使用上の注意

5.1. 重度及び致死的な免疫性副作用

本剤は、プログラム細胞死受容体 1（PD-1）又は PD リガンド 1（PD-L1）のいずれかに結合し、PD-1/PD-L1 経路を阻害することによって免疫応答の抑制を解除する薬剤クラスに属するモノクローナル抗体であり、末梢性免疫寛容を破綻させるため、免疫性副作用を誘発する可能性がある。警告及び使用上の注意に記載されている重要な免疫性副作用には、重度及び致死的な免疫性反応のすべてが含まれているわけではない。

免疫性副作用は、重度又は致死的となる場合があり、いずれの器官系又は組織でも発現する可能性がある。PD-1/PD-L1 阻害抗体の投与開始後、免疫性副作用はいつでも発現する可能性がある。免疫性副作用は通常、PD-1/PD-L1 阻害抗体の投与中に発現するが、PD-1/PD-L1 阻害抗体の投与中止後にも発現する可能性がある。複数の器官系に影響を及ぼす免疫性副作用が同時に発現する可能性がある。

PD-1/PD-L1 阻害抗体を安全に使用するためには、免疫性副作用の早期特定及び管理が不可欠である。免疫性副作用の臨床症状の可能性のある症状及び徴候について、患者を注意深くモニタリングすること。ベースライン時及び投与中は定期的に肝酵素、クレアチニン及び甲状腺機能を評価すること。免疫性副作用が疑われる場合は、感染症などの別の原因を除外するために適切な精密検査を開始する。必要に応じて専門科を受診するなど、医学的管理を速やかに開始する。

重症度に応じて、本剤の投与を休薬又は永続的に中止すること［*用法・用量（2.2）参照*］。通常、本剤の投与を休薬又は中止する場合には、グレード 1 以下に改善するまで全身性副腎皮質ホルモン剤（プレドニゾン換算で 1～2 mg/kg/日）を投与する。グレード 1 以下に改善したら、副腎皮質ステロイドの漸減を開始し、1 ヵ月以上かけて漸減を継続する。副腎皮質ステロイドで免疫性副作用をコントロールできない患者には、他の全身性免疫抑制剤の投与を検討する。

ステロイドの全身投与が必ずしも必要ではない副作用（例：内分泌障害及び皮膚反応）に対する毒性管理ガイドラインを以下に示す。

<u>免疫性肺臓炎</u>

本剤は免疫性肺臓炎を引き起こす可能性がある。PD-1/PD-L1 阻害抗体による治療を受けた患者では、肺臓炎の発現率は胸部照射の治療歴のある患者でより高い。

免疫性肺臓炎は本剤を投与した患者の 3%（13/440 例）に発現し、その内訳は致死的な肺臓炎 1 例（0.2%）、グレード 3（0.9%）及びグレード 2（1.4%）であった。肺臓炎により 1 例が本剤の投与を中止し、0.9%が本剤の投与を中断した。

肺臓炎が認められた患者の 77%（10/13 例）は、副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となった。肺臓炎は 13 例中 10 例が改善した。肺臓炎のために本剤の投与を休薬した 4 例のうち、3 例は症状の改善後に本剤の投与を再開した。このうち 1 例は肺臓炎の再発であった。

<u>免疫性大腸炎</u>

本剤は免疫性大腸炎を引き起こす可能性がある。PD-1/PD-L1 阻害抗体を投与した副腎皮質ステロイド抵抗性の免疫性大腸炎患者において、サイトメガロウイルスの感染/再活性化が認められている。副腎皮質ステロイド抵抗性大腸炎の症例では、感染症の精密検査を再度実施し、別の原因を除外することを検討する。

単剤投与：免疫性大腸炎は本剤投与患者の 1.6%（7/440 例）に発現し、その内訳はグレード 4（0.2%）、グレード 3（0.2%）及びグレード 2（0.7%）であった。大腸炎により 1 例が本剤の投与を中止し、0.9%が本剤の投与を中断した。

副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となった患者は 71%（5/7 例）であった。大腸炎は 7 例中 4 例で改善した。大腸炎のために本剤の投与を休薬した 4 例のうち、1 例は症状の改善後に本剤の投与を再開した。この患者は大腸炎の再発はなかった。

カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与：免疫性大腸炎は、カルボプラチン及びパクリタキセルと本剤を併用投与された患者の 10%（16/154 例）に発生した。その内訳は、グレード 4（0.6%）、グレード 3（2.6%）及びグレード 2（3.2%）であった。大腸炎により 2 例で本剤の投与が中止となり、2 例で本剤の投与が一時中断された。大腸炎に対しては 94%（15/16 例）の患者で全身性副腎皮質ステロイドの投与が必要であった。大腸炎は 16 例中 15 例で回復した。大腸炎のために本剤の投与が一時中断された 2 例は、症状改善後に本剤の投与を再開し、いずれの症例も大腸炎の再発は認められなかった。

免疫性肝炎

本剤は免疫性肝炎を引き起こす可能性がある。

免疫性肝炎は本剤投与患者の 3%（13/440 例）で発現し、その内訳はグレード 4（0.2%）、グレード 3（2.3%）、及びグレード 2（0.5%）であった。肝炎により 1.4%の患者が本剤の投与を中止し、患者は 0.9%の患者が本剤の投与を中断した。

副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となった患者は 85%（11/13 例）であった。肝炎は 13 例中 6 例で改善した。肝炎のために本剤を休薬した 4 例のうち、2 例は症状の改善後に本剤の投与を再開した。このうち 1 例で肝炎が再発した。

免疫性内分泌障害

副腎機能不全

本剤は原発性又は続発性の副腎機能不全を引き起こす可能性がある。グレード 2 以上の副腎機能不全の場合、臨床的に必要であればホルモン補充を含め、実施医療機関のガイドラインに従って対症療法を開始する。重症度に応じて、本剤を休薬又は投与中止すること［*用法・用量（2.2）参照*］。

単剤投与：副腎機能不全は本剤投与患者の 0.7%（3/440 例）に発現し、その内訳はグレード 3（0.5%）及びグレード 2（0.2%）であった。副腎機能不全による本剤の永続的な投与中止はなかった。副腎機能不全患者 1 例が本剤を休薬した。全患者が全身性副腎皮質ステロイドを必要とした。副腎機能不全は 3 例中 1 例で回復した。

カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与：副腎機能不全は、カルボプラチン及びパクリタキセルと本剤を併用投与された患者の 5.8%（9/154 例）に発生した。グレード 3 及びグレード 2 がそれぞれ 1.9%であった。副腎機能不全により 1 例で本剤の投与が中止となり、3 例で本剤の投与が一時中断された。全患者で全身性副腎皮質ステロイドの投与が必要であった。副腎機能不全は 9 例中 4 例で回復した。

下垂体炎

本剤は免疫性下垂体炎を引き起こす可能性がある。下垂体炎は、頭痛、羞明又は視野欠損などの腫瘤効果に関連する急性症状を呈することがある。下垂体炎は下垂体機能低下症を引き起こすことがある。臨床的に必要であればホルモン補充療法を開始する。重症度に応じて、本剤を休薬又は投与中止すること［*用法・用量（2.2）参照*］。

下垂体炎は本剤投与患者の 0.5%（2/440 例、いずれもグレード 2）に発現した。下垂体炎により本剤の投与を中止又は休薬した患者はいなかった。全患者が全身性ステロイドを必要とした。下垂体炎は 2 例中 1 例で改善した。

甲状腺疾患

本剤は免疫性甲状腺疾患を引き起こす可能性がある。甲状腺炎は内分泌障害を伴うことも伴わないこともある。甲状腺機能亢進症に続いて、甲状腺機能低下症が起こりうる。臨床的に必要であれば、ホルモン補充療法又は甲状腺機能亢進症の医学的管理を開始する。重症度に応じて、本剤を休薬又は投与中止すること［*用法・用量（2.2）参照*］。

甲状腺炎は本剤投与患者の 0.7%（3/440 例、すべてグレード 1）に発現した。甲状腺炎により本剤の投与を中止又は休薬した患者はいなかった。甲状腺炎は 3 例中 1 例で改善した。

甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症は本剤投与患者の 10%（42/440 例）に発現し、グレード 2（4.8%）であった。甲状腺機能低下症により本剤の投与を中止した患者はいなかった。甲状腺機能低下症により本剤の投与休薬に至った患者は 0.5%であった。副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となった患者は 1 例であり、79%（33/42）が内分泌療法を受けた。

甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症は本剤投与患者の 6%（24/440 例）に発現し、グレード 2（2.5%）であった。甲状腺機能亢進症により本剤の投与を中止した患者はいなかった。甲状腺機能亢進症により本剤の休薬に至った患者は 1 例であった。副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となった患者は 13%（3/24 例）であり、46%（11/24 例）が内分泌療法を受けた。

糖尿病性ケトアシドーシスを伴う I 型糖尿病

高血糖又は糖尿病の症状又はその他の徴候について患者をモニタリングすること。臨床的に必要であればインスリンの投与を開始する。重症度に応じて本剤を休薬すること［*用法・用量（2.2）参照*］。

I 型糖尿病は本剤投与患者の 0.2%（1/440 例）に発現し、グレード 3（0.2%）であった。I 型糖尿病により本剤の休薬に至った患者は 1 例であった。この事象により、本剤の投与は休薬されたが、永続的な投与中止には至らなかった。患者はインスリンの投与を受けた。

腎機能障害を伴う免疫性腎炎

本剤は免疫性腎炎を引き起こす可能性がある。

免疫性腎炎は本剤投与患者の 1.6%（7/440 例）で発現し、その内訳はグレード 4（0.5%）、グレード 3（0.7%）、及びグレード 2（0.5%）であった。腎炎により本剤の中止に至った患者は 0.9%であり、休薬に至った患者は 1 例であった。

副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となった患者は 57%（4/7 例）であった。7 例中 3 例で腎炎が改善した。免疫性腎炎により本剤を休薬した 1 例は、症状改善後に本剤の投与を再開し、免疫性腎炎の再発は認められなかった。

免疫性皮膚副作用

本剤は免疫性の発疹又は皮膚炎を引き起こす可能性がある。PD-1/PD-L1 阻害抗体の投与に伴い、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹（DRESS）、及び中毒性表皮壊死融解症（TEN）を含む水疱性及び剥脱性皮膚炎が発現している。軽度から中等度の非剥脱性発疹の治療には、局所皮膚軟化剤及び/又は局所副腎ステロイドが適切な場合がある。重症度に応じて本剤を休薬又は中止すること［*用法・用量（2.2）参照*］。

免疫性皮膚反応は本剤投与患者の 8%（36/440 例）に発現し、その内訳はグレード 3（1.1%）及びグレード 2（7%）であった。免疫性の皮膚の副作用により本剤の中止に至った患者は 1 例であり、休薬に至った患者は 2.3%であった。

副腎皮質ステロイドの全身投与が必要となった患者は 25%（9/36 例）であった。75%（27/36 例）の患者で免疫性の皮膚の副作用が改善した。免疫性の皮膚副作用のために本剤の投与を休薬した 10 例の患者のうち、7 例が症状の改善後に本剤の投与を再開した。このうち 1 例では免疫性の皮膚副作用が再発した。

その他の免疫性副作用

以下に示す臨床的に重要な免疫性副作用は、本剤の投与を受けた患者 440 例の 1%未満（発現率）に発現したもの［*副作用（6.1）参照*］、又は他の PD-1/PD-L1 阻害抗体の使用により報告されたものであり、重度又は死亡例も含まれている。

心臓／血管系：心筋炎、心膜炎、血管炎

消化器系：膵炎（血清アミラーゼ及びリパーゼ増加を含む）、胃炎、十二指腸炎

筋・骨格系：筋炎／多発性筋炎、横紋筋融解症（及び腎不全を含む関連する続発症）、関節炎、リウマチ性多発筋痛症

神経系：髄膜炎、脳炎、脊髄炎及び脱髄、筋無力症候群／重症筋無力症（増悪を含む）、ギラン・バレー症候群、神経不全麻痺、自己免疫性ニューロパチー

眼：ぶどう膜炎、虹彩炎及びその他の眼の炎症性毒性。網膜剥離を伴うことがある。失明を含む様々なグレードの視力障害が起こりうる。ぶどう膜炎が他の免疫性副作用と併発した場合は、フォークト・小柳・原田病を検討し、永久的な視力喪失のリスクを軽減するためにステロイドの全身投与が必要となる可能性がある。

内分泌：副甲状腺機能低下症

その他（血液／免疫）：溶血性貧血、再生不良性貧血、血球貪食性リンパ組織球症、全身性炎症反応症候群、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池リンパ節炎）、サルコイドーシス、免疫性血小板減少性紫斑病、固形臓器移植拒絶反応、その他の移植（角膜移植を含む）拒絶反応。

5.2. Infusion reaction

重度の Infusion reaction（グレード 3）が本剤を投与した 594 例中 4 例（0.7%）に認められた［*副作用（6.1）参照*］。Infusion reaction の徴候及び症状について患者をモニタリングすること。反応の重症度に応じて、休薬もしくは投与速度を減速するか、又は投与を中止すること。［*用法・用量（2.2）参照*］。治療用タンパクの注入に対する全身性反応の既往がある患者には、解熱薬及び／又は抗ヒスタミン薬の前投薬を検討すること。

5.3. 同種造血幹細胞移植の合併症

PD-1/PD-L1 阻害抗体の投与前又は投与後に同種造血幹細胞移植（HSCT）を受けた患者では、致死的及びその他の重篤な合併症が発現する可能性がある。移植関連合併症には、超急性移植片対宿主病（GVHD）、急性 GVHD、慢性 GVHD、強度減弱前処置後の肝静脈閉塞性疾患、及びステロイドを必要とする熱性症候群（感染性の原因が特定されていないもの）がある。これらの合併症は、PD-1/PD-L1 阻害療法と同種 HSCT の間に介入治療を行っても発現する可能性がある。

移植関連合併症の徴候がないか患者を注意深く観察し、速やかに介入治療を行うこと。PD-1/PD-L1 阻害抗体を同種 HSCT の前後に投与する場合は、ベネフィットとリスクを考慮すること。

5.4.　胚・胎児毒性

作用機序から、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。動物試験では、PD-1/PD-L1 経路の阻害により、発育中の胎児に対する免疫性拒絶反応のリスクが上昇し、胎児死亡に至る可能性があることが示されている。女性には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠可能な女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること［*特別な集団への投与（8.1、8.3）参照*］。

6.　副作用

以下の副作用は添付文書の他の項に記載されている。

- 重度及び致死的な免疫性副作用［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］
- Infusion reaction［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］
- 同種 HSCT に伴う合併症［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］

6.1.　臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、又臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

「警告及び使用上の注意」に記載されている安全性集団は、POD1UM-303 試験に登録された SCAC 患者 154 例（本剤 500 mg をカルボプラチン及びパクリタキセルと併用し、4 週間ごとに静脈内投与）、又 POD1UM-202 試験の SCAC 患者 94 例、POD1UM-201 試験の MCC 患者 105 例、その他の固形腫瘍患者 241 例（いずれも本剤単剤投与）における曝露を反映している。全ての患者は、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで本剤の投与を受けた。POD1UM-202 試験及び POD1UM-201 試験の患者は最大 24 ヵ月間、POD1UM-303 試験の患者は最大 12 ヵ月間本剤が投与された。単剤投与集団の投与期間の中央値は 4.6 ヵ月（範囲：1 日～27 ヵ月）であった。

肛門管扁平上皮癌（SCAC）

転移性又は切除不能な局所再発性の SCAC：本剤をカルボプラチン及びパクリタキセルと併用

転移性又は切除不能な局所再発性の SCAC 患者における本剤の安全性は、POD1UM-303 試験に登録された 154 例で評価された［*臨床試験（14.1）参照*］。患者は、本剤 500 mg 又はプラセボをカルボプラチン及びパクリタキセルと併用し、4 週間ごとに 6 サイクル静脈内投与された後、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤 500 mg 又はプラセボを 4 週間ごとに投与された。本剤を投与された患者における曝露期間の中央値は 7.4 ヵ月（範囲：1 日～14.6 ヵ月）であった。

カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用で本剤を投与された患者の 47%に重篤な有害事象が発現した。最も頻度の高い重篤な有害事象（患者の 2%以上）は、敗血症（3.2%）、肺塞栓症（3.2%）、下痢（2.6%）、及び嘔吐（2.6%）であった。

カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用で本剤を投与された患者のうち、11%で有害事象により本剤の投与が中止された。本剤の中止に至った有害事象には、免疫介在性腸炎（2 例）、温式自己免疫性溶血性貧血、肝炎、副腎不全、血中ビリルビン増加、AST 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、関節炎、脳症、末梢感覚運動ニューロパチー、甲状腺機能低下症、免疫介在性胆管炎、掻痒、倦怠感、及び発疹（各 1 例）が含まれた。

有害事象による投与中断（infusion-related reactions による一時的な中断を除く）は、カルボプラチン及びパクリタキセルと併用して本剤を投与された患者の 55%に発生した。投与中断に至った有害事象で、患者の 2%以上に認められたものは、好中球減少、貧血、血小板減少、白血球減少、疲労、COVID-19、及び尿路感染症であった。

最も頻度の高い（20%以上）有害事象は、疲労、末梢神経障害、悪心、脱毛、下痢、筋骨格痛、便秘、出血、発疹、嘔吐、食欲減退、掻痒、及び腹痛であった。

Table 3 及び Table 4 に、POD1UM-303 試験で発現した有害事象及び臨床検査値異常をそれぞれまとめている。

Table 3:　POD1UM-303 試験において、転移性又は切除不能な局所再発性の SCAC 患者に対し、カルボプラチン及びパクリタキセルと併用して本剤を投与した群で、全グレードで両群間の差が 5%以上、又はグレード 3 又は 4 で 2%以上の差が認められた有害事象（発現率 10%以上）

副作用	カルボプラチン及びパクリタキセルとジニイズ併用 (N = 154)		カルボプラチン及びパクリタキセルとプラセボ併用 (N = 152)	
	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
胃腸障害				
下痢 [a]	49	5	41	7
口内炎 [b]	18	0	11	0
神経系障害				
末梢神経障害 [c]	56	5	52	2.6
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格疼痛 [d]	40	2.6	34	0
血管障害				
出血 [e]	29	3.2	21	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [f]	29	1.3	16	0.7
掻痒	24	0.6	7	0
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	14	0.6	3.3	0

a 下痢、大腸炎、頻回の排便を含む。
b 口内炎、アフタ性潰瘍、口唇炎、口腔潰瘍、粘膜炎を含む。
c 末梢神経障害、感覚異常、末梢感覚神経障害、神経痛、感覚鈍麻、末梢感覚運動神経障害、異常感覚、末梢運動神経障害、感覚過敏を含む。
d 関節痛、関節炎、背部痛、骨痛、筋骨格系胸痛、筋骨格系不快感、筋骨格系こわばり、筋肉痛、頸部痛、非心臓性胸痛、四肢の痛み、脊椎痛を含む。
e 出血、肛門出血、肛門潰瘍出血、結膜出血、鼻出血、消化管出血、性器出血、血尿、喀血、痔出血、下部消化管出血、リンパ節出血、直腸出血、ストーマ部出血、腫瘍出血、膀胱出血、子宮出血、膣出血、創部出血を含む。
f 発疹、湿疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎、紅斑性発疹、紅斑丘疹性発疹、丘疹性発疹、膿疱性発疹、掻痒性発疹を含む。

Table 4:　POD1UM 303 試験において、転移性又は切除不能な局所再発性の SCAC 患者が本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルの併用療法を受けた際に、ベースラインからグレード 3 又は 4 に悪化し、1%以上の患者に発生した臨床検査値異常

臨床検査値異常	カルボプラチン及びパクリタキセルとジニイズ併用 [a]		カルボプラチン及びパクリタキセルとプラセボ併用 [a]	
	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
血液学検査				
ヘモグロビン減少	91	20	92	24
白血球減少	88	44	90	40
好中球減少	79	52	78	39
リンパ球減少	77	40	69	38
血小板減少	55	6	52	4
生化学検査				
アルブミン減少	37	2	29	1.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35	3.9	23	0.7
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26	3.9	16	0
アルカリホスファターゼ増加	26	2	25	0
カリウム減少	24	5	16	2.6
カルシウム増加	23	2	20	1.3
リパーゼ増加	18	4.9	15	0.7
ビリルビン増加	10	1.3	4.6	1.3

白金製剤抵抗性又は不耐容の局所再発又は転移性肛門管扁平上皮癌（SCAC）：単剤投与

白金製剤抵抗性又は不耐容の局所再発又は転移性 SCAC 患者における本剤の安全性は、POD1UM 202 試験において 94 例の患者を対象に評価された［*臨床試験（14.1）参照*］。患者は、病勢進行、不耐容な毒性、又は最長 24 ヵ月のいずれか早い時期まで、本剤 500 mg を 4 週間ごとに静脈内投与された。曝露期間の中央値は 2.8 ヵ月（範囲：1 日～27.1 ヵ月）であった。

本剤を投与された患者の 40%に重篤な有害事象が発生した。最も頻度の高い重篤な有害事象（患者の 2%以上）は、非尿路感染症、会陰部痛、腹痛、貧血、出血、下痢、発熱、尿路感染症、筋骨格痛、呼吸困難であった。

4.3%の患者が有害事象により本剤の投与が中止となった。これらの有害事象には、下痢、非尿路感染症、会陰部痛、発疹が含まれる。

有害事象による投与中断は、本剤を投与された患者の 21%で発生した。本剤投与患者の 2%以上で投与遅延の原因となった有害事象は、非尿路感染症、発疹、下痢、腹痛、出血、筋骨格痛、発熱、尿路感染症であった。

本剤を投与された患者に最も多く見られた（10%以上）有害事象は、疲労、筋骨格痛、下痢、非尿路感染症、会陰部痛、出血、尿路感染症、発疹、悪心、食欲減退、便秘、腹痛、呼吸困難、発熱、嘔吐、咳、掻痒症、甲状腺機能低下症、頭痛、体重減少であった。

Table 5 及び Table 6 は、それぞれ POD1UM-202 で発生した有害事象及び臨床検査値異常をまとめた。

Table 5:　POD1UM-202 試験において白金製剤抵抗性の局所再発又は転移性 SCAC 患者で本剤を投与された患者の 10%以上に認められた有害事象

副作用	ジニイズ (N = 94)	
	全グレード (%)	グレード 3〜4 (%)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労感 [a]	42	7
発熱	14	2.1
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛 [b]	27	2.1
胃腸障害		
下痢 [c]	23	2.1
悪心	16	0
便秘	15	0
腹痛 [d]	14	3.2
嘔吐	14	1.1
感染症及び寄生虫症		
非尿路感染 [e]	21	12
尿路感染 [f]	17	2.1
生殖系及び乳房障害		
会陰通 [g]	19	7
血管障害		
出血 [h]	19	3.2
皮膚及び皮下組織障害		
皮疹 [i]	16	2.1
そう痒症	12	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退 [j]	15	2.1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	14	3.2
咳嗽 [k]	13	0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	10	0
神経系障害		
頭痛	10	0
臨床検査		
体重減少	10	0

NCI CTCAE v5.0 に基づきグレード分類。
a 疲労及び無力症を含む。
b 関節痛、背部痛、骨痛、筋骨格胸痛、筋痛、非心臓性胸痛、変形性関節症、四肢の痛み、脊椎痛を含む。
c 下痢、胃腸炎、免疫介在性大腸炎を含む。
d 腹痛、腹部不快感、上腹部痛を含む。
e 肛門周囲膿瘍、蜂巣炎、胆管炎、胆嚢炎、急性胆嚢炎、デバイス関連感染症、帯状疱疹、ライム病、骨盤内感染症、腹膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、術後創部感染、緑膿菌感染、敗血症、皮膚感染症、ストーマ部感染、細菌性創傷感染を含む。
f 尿路感染症、膀胱炎、大腸菌性尿路感染症、腎盂腎炎を含む。
g 肛門直腸部不快感、骨盤痛、直腸痛、外陰膣部不快感を含む。
h 鼻出血、下血、血尿、出血性直腸炎、直腸出血、ストーマ部出血、膣出血を含む。
i 発疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、湿疹、紅斑、手掌・足底発赤落屑症候群、紅斑性発疹、紅斑丘疹性発疹を含む。
j 食欲減退及び摂食量減少を含む。
k 咳嗽及び湿性咳嗽を含む。

Table 6:　POD1UM-202 試験において白金製剤抵抗性の局所再発又は転移性 SCAC 患者で本剤を投与された患者の 1%以上に認められ、ベースラインからグレード 3 又は 4 に悪化した臨床検査値異常

臨床検査値異常	ジニイズ [a]	
	全グレード (%)	グレード 3～4 (%)
血液学検査		
ヘモグロビン減少	35	2.3
リンパ球減少	33	6
生化学検査		
アルブミン減少	36	1.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	28	1.1
ナトリウム減少	24	1.2
トリグリセリド増加	19	3.4
リパーゼ増加	17	1.3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	1.1
ビリルビン増加	8	2.3

NCI CTCAE v5.0 に基づきグレード分類。
a 率の算出に用いた分母は、ベースライン値及び少なくとも 1 回の治療後値を有する患者数に基づき、59 から 87 の範囲で変動した。

メルケル細胞癌（MCC）

転移性又は発性局所進行メルケル細胞癌：単剤療法

本剤 500 mg を単剤として 4 週毎に点滴静注された PODIUM-201 試験に登録された 105 例の MCC 患者及び他の固形癌患者 335 例の安全性併合集団を、警告及び使用上の注意に記載した。すべての患者が疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで本剤の投与を受けた（PODIUM-201 試験の患者には、最長 24 ヵ月間にわたり本剤を投与した）。併合集団の投与期間の中央値は 4.6 ヵ月（範囲：1 日～27 ヵ月）であった。

PODIUM-201 試験に登録された転移性又は再発性の局所進行性 MCC 患者 105 例を対象に、本剤の安全性を評価した［*臨床試験（14）参照*］。患者は本剤 500 mg を 4 週間間隔で静脈内投与され、疾患進行、許容できない毒性の発現又は最長 24 ヵ月まで投与を継続した。投与期間の中央値は 5.6 ヵ月（範囲：1 日～23 ヵ月）であった。本剤の投与を受けた患者の年齢の中央値は 71 歳（範囲：38～90 歳）であった。74%が>65 歳、68%が男性、79%が白人、20%が人種不明又は報告なし、1%がアジア人であった。

重篤な副作用は本剤投与例の 22%に発現した。主な重篤な副作用（患者の 2%超）は、疲労、不整脈及び肺臓炎であった。

副作用により本剤の投与を中止した患者は 11%であった。その内訳は、無力症、心房細動、慢性リンパ性白血病の併発疾患進行、脱髄性多発ニューロパチー、好酸球性筋膜炎、トランスアミナーゼ上昇、Infusion reaction、肺障害、膵炎、多発性関節炎及び神経根障害（各 1 例）であった。

副作用による休薬は、本剤を投与した患者の 25%に認められた。本剤を投与した患者の 2%超で休薬を要した副作用又は臨床検査値異常は、トランスアミナーゼ上昇、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、肺臓炎及び発熱であった。

本剤を投与した患者で最も高頻度（10%超）に発現した副作用は、疲労、筋骨格痛、そう痒症、下痢、発疹、発熱及び悪心であった。

PODIUM-201 試験で発現した副作用及び臨床検査値異常を Table 7 及び Table 8 にそれぞれ要約する。

Table 7:　PODIUM-201 試験で本剤を投与した転移性又は再発性局所進行 MCC 患者の 10%超に発現した副作用

副作用	ジニイズ（N=105）	
	全グレード（%）	グレード 3～4（%）
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労 [a]	28	1
発熱	10	0
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格痛 [b]	22	2.9
皮膚及び皮下組織障害		
そう痒症	18	0
発疹 [c]	11	1
胃腸障害		
下痢	15	0
悪心	10	0

グレードは NCI CTCAE v5.0 に基づいて判定した。
a 疲労及び無力症を含む。
b 関節痛、背部痛、骨痛、四肢痛、頚部痛及び筋肉痛を含む。
c 発疹、皮膚炎、水疱性皮膚炎、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹を含む。

Table 8:　PODIUM-201 試験で本剤を投与した転移性又は再発性局所進行 MCC 患者の 1%超に発現したベースラインからグレード 3 又は 4 に増悪した臨床検査値異常

臨床検査	ジニイズ（N=105）	
	全グレード（%） [a]	グレード 3~4（%） [a]
血液学検査		
ヘモグロビン減少	38	1.1
リンパ球減少	29	10
好中球減少	13	3.3
白血球減少	12	1.1
生化学検査		
リパーゼ増加	30	3.4
ナトリウム減少	23	3.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23	2.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21	3.3
アルカリホスファターゼ増加	20	1.1
アミラーゼ増加	19	1.2
カリウム減少	9	1.1
カルシウム増加	8	1.1

グレードは NCI CTCAE v5.0 に基づいて判定した。
a 発現率の算出に使用した分母は、ベースラインの患者数に基づき 86 から 92 まで変動した値及び 1 つ以上の投与後の値。

8. 特別な集団への投与

8.1. 妊娠

リスクの概要

作用機序から、妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす恐れがある［*臨床薬理（12.1）参照*］。本剤の妊婦への投与に関するデータは得られていない。動物実験において、PD-1/PD-L1 経路の阻害により、胎児発生に対する免疫性の拒絶反応のリスクが上昇し、胎児が死亡に至る可能性のあることが示されている（*データ参照*）。ヒト IgG4 免疫グロブリン（IgG4）は胎盤を通過することが知られている。したがって、本剤は母体から発育中の胎児に移行する可能性がある。女性には胎児への潜在的リスクについて説明すること。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

本剤の生殖及び胎児発生への影響を評価するための動物の生殖毒性試験は実施されていない。PD-1/PD-L1 経路の中心的機能は、胎児に対する母体免疫寛容を維持することにより妊娠を維持することである。妊娠マウスモデルでは、PD-L1 シグナル伝達の阻害により胎児に対する免疫寛容が破綻し、胎児の死亡が増加することが示されている。したがって、妊娠中に本剤を投与することの潜在的リスクには、流産又は死産の発現率が上昇することである。文献で報告されているように、これらの動物の出生児に PD-1/PD-L1 シグナル伝達の阻害に関連する奇形は認められなかった。しかし、PD-1 及び PD-L1 ノックアウトマウスでは免疫性疾患が認められた。その作用機序に基づき、胎児が本剤に曝露すると、免疫性疾患の発現又は正常な免疫応答の変化のリスクが上昇する可能性がある。

8.2. 授乳婦

リスクの概要

本剤のヒト乳汁中への移行、並びに授乳児及び乳汁産生に対する影響に関する情報はない。母体の IgG はヒト乳汁中に移行することが知られている。授乳児における消化管への局所曝露及び全身への限定的な曝露の影響は不明である。授乳児に重篤な副作用が発現する恐れがあることから、本剤の投与期間中及び最終投与後 4 ヵ月間は授乳しないよう患者に指導すること。

8.3. 生殖能を有する者

妊婦に投与すると本剤は胎児に悪影響を及ぼす恐れがある［*特別な集団への投与（8.1）参照*］。

妊娠検査

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与開始前に妊娠の有無を確認すること［*特別な集団への投与（8.1）参照*］。

避妊

妊娠可能な女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

8.4.　小児等への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

8.5.　高齢者への投与

カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用

POD1UM-303 において、転移性又は切除不能な局所再発性の SCAC 患者 154 例がカルボプラチン及びパクリタキセルと併用して本剤の投与を受け、このうち 38%が 65 歳以上、9%が 75 歳以上であった［*臨床成績（14.1）参照*］。これらの患者と若年患者との間で安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

単剤療法

POD1UM-202 において、転移性又は局所再発性の SCAC 患者 94 例が本剤の投与を受け、このうち 49%が 65 歳以上、11%が 75 歳以上であった［*臨床成績（14.1）参照*］。

POD1UM-201 において、転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌患者 65 例が本剤の投与を受けたうち、79%が 65 歳以上、37%が 75 歳以上であった［*臨床成績（14.2）参照*］。

本剤の単剤療法に関する臨床試験では、65 歳未満の成人患者数が十分ではなかったため、65 歳以上の患者が若年成人患者と異なる反応を示すかどうかは判断できなかった。

本剤の投与を受けた転移性又は再発性局所進行 MCC 患者 65 例のうち、79%が 65 歳以上であり、37%が 75 歳以上であった。本剤の臨床試験には、十分な数の若年成人患者を組み入れられなかったため、65 歳以上の患者と若年成人患者とで反応が異なるかどうかを明らかにすることはできなかった。

11.　組成・性状

レチファンリマブ（遺伝子組換え）はプログラム細胞死受容体-1（PD-1）阻害抗体である。レチファンリマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されるヒト化 IgG4 κ モノクローナル抗体である。レチファンリマブ（遺伝子組換え）の分子量は約 148 kDa である。

本剤［レチファンリマブ（遺伝子組換え）］の注射剤は、無菌、保存剤無添加、無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある静脈内投与用の溶液である。溶液に目に見える粒子がない。

各単回投与バイアルは、溶液 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。1 mL 中に 25 mg のレチファンリマブ（遺伝子組換え）、氷酢酸（0.18 mg）、ポリソルベート 80（0.1 mg）、酢酸ナトリウム（0.57 mg）、精製白糖（90 mg）、及び注射用水（USP）を含有する。pH は 5.1 である。

12.　臨床薬理

12.1.　作用機序

PD-1 リガンドである PD-L1 及び PD-L2 が T 細胞上の PD-1 受容体に結合すると、T 細胞の増殖及びサイトカイン産生が阻害される。一部の腫瘍では PD-1 リガンドのアップレギュレーションが生じており、この経路を介したシグナル伝達が腫瘍に対する T 細胞の能動的な免疫監視機構の阻害に寄与している可能性がある。

本剤は、PD-1 受容体に結合し、そのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との相互作用を阻害し、T 細胞の活性を増強する。

12.2. 薬力学

本剤の安全性及び有効性に関する曝露量-反応関係及び薬力学的反応の経時変化は十分に明らかにされていない。

12.3. 薬物動態

MCC 患者を含む多様な固形がん患者を対象に、本剤の薬物動態を評価した。本剤の曝露量［最高血漿中濃度（C_{max}）及び血中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）］は、375 mg～750 mg の用量範囲（承認されている推奨用量の 0.75～1.5 倍）で用量に比例して増加した。

本剤を 500 mg の用量で 4 週間ごとに投与したとき、定常状態の血漿中濃度はサイクル 6（約 6 ヵ月間）で定常状態に達し、全身累積率は 1.3 倍であった。

分布

本剤の定常状態における分布容積の幾何平均値は 6.0 L（変動係数（CV）：20%）である。

排泄

定常状態における本剤の消失半減期は 19 日である（CV：29%）。初回投与後の本剤のクリアランスは 0.31 L/日（CV：36%）であり、経時的に約 23%低下して定常状態のクリアランスは 0.24 L/日であった。

特別な集団

以下の因子は、本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさない：年齢（18～94 歳）、性別、体重（35～133 kg）、人種（白人、黒人、アジア人）、アルブミン値（21～54 g/L）、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコア（0～2）、腫瘍量（標的病変の腫瘍径和：10～360 mm）、HIV の状態、腎機能（推算糸球体濾過量>26 mL/min/1.73 m^2）、軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超、又は総ビリルビンが ULN 超かつ AST の値を問わず ULN の 1.5 倍以下）。中等度又は重度の肝機能障害を有する患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

12.4. 免疫原性

観察される抗薬物抗体（ADA）の発現率は測定法の感度及び特異度に大きく依存する。測定法が異なるため、以下に記載する試験における ADA の発現率と本剤又は他のレチファンリマブ製剤を使用した他の試験における ADA の発現率との意味のある比較はできない。

POD1UM-303 で本剤を投与された SCAC 患者 153 例及び POD1UM-202 で本剤を投与された SCAC 患者 94 例において、ADA の検査が実施された。レチファンリマブ治療誘発 ADA の発現率は、POD1UM-303 では中央値 226 日、POD1UM-202 では中央値 85 日の曝露期間後に、ブリッジング酵素免疫測定法を用いて判定された。POD1UM-303 及び POD1UM-202 のいずれの患者においても、レチファンリマブ治療誘発 ADA 陽性は認められなかった。

本剤を投与した MCC 患者 104 例で ADA を検討した。曝露期間中央値 169 日の時点で、ブリッジング酵素免疫測定法を用いたところ、本剤投与下に発現した ADA の発現率は 2.9%（3/104 例）であった。ADA が発現した 3 例中 2 例で中和抗体が検出された。これらの抗体がレチファンリマブ製剤の薬物動態、薬力学、安全性及び/又は有効性に及ぼす影響は不明である。

13.　非臨床毒性

13.1.　がん原性、変異原性、受胎能障害

本剤のがん原性又は遺伝毒性の可能性を評価する試験は実施されていない。

サルを用いた 1 ヵ月間及び 3 ヵ月間の反復投与毒性試験では、雌雄の生殖器に特記すべき影響は認められなかった。しかし、これらの試験のほとんどの動物は性的に成熟していなかった。

13.2.　動物における毒性及び/又は薬理

動物モデルでは、PD-L1/PD-1 シグナル伝達の阻害により一部の感染症の重症度が上昇し、炎症反応が増強した。結核菌感染 PD-1 ノックアウトマウスでは、野生型対照と比較して生存率が顕著に低下し、これは細菌の増殖及び炎症反応の亢進と相関していた。霊長類の抗 PD-1 抗体を用いて PD-1 を阻害した場合も、アカゲザルの結核菌感染症を悪化させることが示されている。PD-L1 及び PD-1 ノックアウトマウス並びに PD-L1 阻害抗体を投与したマウスでは、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染後の生存率低下も認められている。

14.　臨床試験

14.1.　肛門管扁平上皮癌（SCAC）

転移性又は切除不能な局所再発性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）の治療におけるカルボプラチン及びパクリタキセルとの併用

本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルの併用療法の有効性は、POD1UM-303/InterAACT 2 試験（NCT04472429）において評価した。本試験は、化学療法未施行の転移性又は切除不能な局所再発性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）患者 308 例を対象とした、無作為化、多施設、二重盲検試験である。

活動性自己免疫疾患又は免疫抑制を要する医学的状態、重度の肝機能障害又は腎機能障害、臨床的に重大な心疾患、臓器移植の既往、又は Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンススコア（PS）2 以上の患者は不適格とした。

放射線増感剤以外の全身療法歴がなく、又は新補助療法又は補助療法を試験登録前 6 ヵ月超前に完了していた患者は適格とした。また、HIV 陽性患者については、ウイルス量が検出限界未満であり、CD4 陽性細胞数が 200 細胞/マイクロリットル以上、かつ抗レトロウイルス療法を受けている場合は適格とした。

本試験では、PD-(L)1 標的治療歴のある患者は登録されていない。

患者は無作為に（1:1 の割合で）以下のいずれかの治療群に割り付けられた。

- 本剤（ジニイズ）500 mg を 4 週ごとに 1 日目に静脈内投与、カルボプラチン AUC 5 を 1 日目に投与、パクリタキセル 80 mg/m²を 1 日目、8 日目、15 日目に投与する治療を 6 サイクル行い、その後本剤 500 mg を 4 週ごとに静脈内投与する群
- プラセボを 4 週ごとに 1 日目に静脈内投与、カルボプラチン AUC 5 mg/mL を 1 日目に投与、パクリタキセル 80 mg/m²を 1 日目、8 日目、15 日目に投与する治療を 6 サイクル行い、その後プラセボ 500 mg を 4 週ごとに静脈内投与する群

無作為化は、PD-L1 発現率（<1%又は≥1%）、地域、疾患の進展度（局所再発又は転移性）で層別化された。本剤による治療は、病勢進行、不耐容な毒性、死亡、又は同意撤回のいずれかが生じるまで、最長 12 ヵ月間継続された。腫瘍の有効性評価は治療期間中 8 週ごとに実施され

た。プラセボ群に割り付けられた患者は、病勢進行時に本剤の単剤投与を受けることができた。

主要な有効性評価項目は、固形腫瘍の効果判定基準（RECIST）v1.1 に基づき、盲検下独立中央判定（BICR）によって評価された無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）とした。追加の有効性評価項目には、BICR による客観的奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）が含まれる。

評価対象となった 308 例の患者年齢の中央値は 62 歳（範囲：29～86 歳）、女性が 72%、白人が 87%、黒人が 1.6%、アジア人が 6%、人種不明又は未報告が 3.2%であった。ヒスパニック又はラテン系が 7%、非ヒスパニック又は非ラテン系が 85%、民族不明又は未報告が 8%であった。ECOG パフォーマンスステータス（PS）は 0 が 55%、1 が 45%である。HIV 陽性は 3.6%、HIV 陰性又は不明は 96%であった。35%の患者が手術歴を、71%が放射線治療歴を有していた。ベースライン時に 83%の患者が転移性疾患を有していた。PD-L1 発現が 1%以上の腫瘍は 91%であった。中央判定用の腫瘍組織が得られた 199 例のうち、150 例（75%）がヒトパピローマウイルス P16 タンパク発現陽性であった。

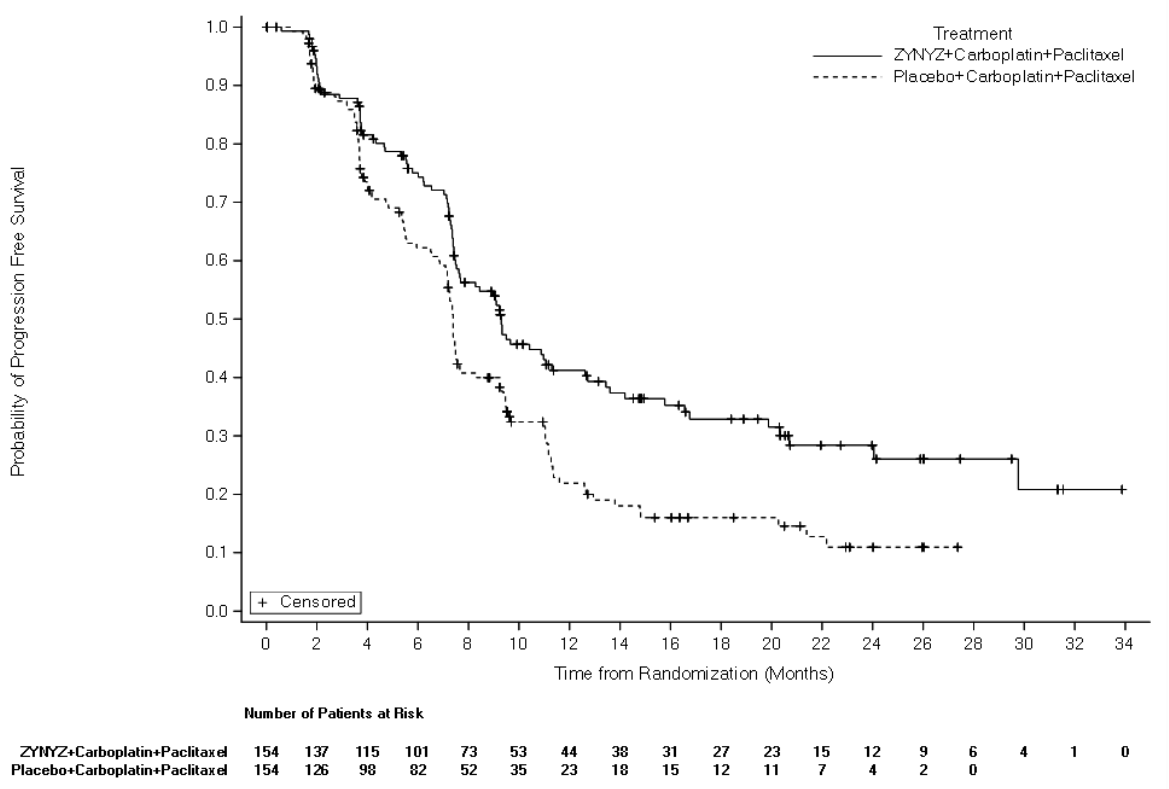
PFS の最終解析及び OS の中間解析の有効性の結果は、Table 9 及び Figure 1 にまとめた。プラセボ群のうち 69 例（45%）は、病勢進行後に本剤の単剤投与を受けている。OS の結果は本中間解析時点では統計学的有意差は認められなかった。

Table 9:　　POD1UM 303/InterAACT 2 試験における有効性の結果

評価項目	カルボプラチン及びパクリタキセルとジニイズ併用 (N = 154)	カルボプラチン及びパクリタキセルとプラセボ併用 (N = 154)
無増悪生存期間（Progression-free survival）		
イベント、n (%)	92 (60)	110 (71)
中央値 (月) (95% 信頼区間)	9.3 (7.5, 11.3)	7.4 (7.1, 7.7)
ハザード比 [a] (95% 信頼区間)	0.63 (0.47, 0.84)	
p-値 [b]	0.0006	
全生存期間（Overall survival）		
死亡、n (%)	53 (34)	73 (47)
中央値 (月) (95% 信頼区間)	29.2 (24.2, NE)	23 (15.1, 27.9)
ハザード比 [a] (95% 信頼区間)	0.70 (0.49, 1.01)	
客観的奏効率（Objective response rate）		
客観的奏効率 (%) (95% 信頼区間)	56 (48, 64)	44 (36, 52)
完全奏功、n (%)	34 (22)	21 (14)
部分奏功、n (%)	52 (34)	47 (31)
奏功期間中央値、月 (95% 信頼区間)	14.0 (8.6, 22.2)	7.2 (5.6, 9.3)

CI = 信頼区間（confidence interval）；NE = 評価不能（not evaluable）。
a 層別 Cox モデルに基づく。
b 層別 log-rank 検定による片側 p 値。

Figure 1:　　POD1UM-303/InterAACT 2 における PFS（無増悪生存期間）のカプラン・マイヤー曲線



POD1UM-202 試験：白金製剤抵抗性又は不耐容の局所再発又は転移性肛門管扁平上皮癌に対する単剤療法

本剤単剤療法の有効性は、POD1UM-202 試験（NCT03597295）において評価された。この試験は、白金製剤を含む化学療法で進行又は不耐容となった局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）患者 94 例を対象とした、非盲検、多施設、単群試験である。活動性自己免疫疾患を有する患者、免疫抑制を必要とする疾患を有する患者、又は ECOG PS（パフォーマンスステータス）が 2 以上の患者は不適格とした。HIV 陽性でウイルス量が検出限界未満、CD4 陽性細胞数が 300 個/μL 以上、かつ抗レトロウイルス療法を受けている患者は適格とされた。

患者は、病勢進行、不耐容な毒性、又は最長 24 ヵ月のいずれか早い時点まで、本剤 500 mg を 4 週間ごとに静脈内投与された。腫瘍の有効性評価は治療期間中 8 週間ごとに実施された。

主要な有効性評価項目は、独立中央判定委員会（IRC）が RECIST v1.1 に基づき評価した奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）であった。

登録患者の年齢中央値は 64 歳（範囲：37～94 歳）、49%が 65 歳以上、65%が女性、77%が白人、1.1%が黒人、22%が人種不明又は未報告であった。4.3%がヒスパニック又はラテン系、52%が非ヒスパニック又は非ラテン系、44%が民族不明又は未報告であった。42%が ECOG PS 0、59%が ECOG PS 1、10%が HIV 陽性であった。46%の患者が手術歴、87%が放射線治療歴を有していた。81%の患者はベースライン時に転移性疾患を有していた。腫瘍組織が評価可能であった 58 例中 54 例（93%）が HPV 陽性であった。

POD1UM-202 の有効性結果は Table 10 にまとめた。

Table 10:　　POD1UM-202 における有効性の結果

評価項目	ジニイズ (N = 94)
奏効率（95% 信頼区間）	14%（8, 23）
完全奏功、n（%）	1（1.1）
部分奏功、n（%）	12（13）
奏功期間	
中央値、月	9.5（4.4, NE）
DOR が 6 ヵ月以上 (95% 信頼区間)	65%（31, 85）
DOR が 12 ヵ月以上 (95% 信頼区間)	41%（11, 69）

CI = 信頼区間；DOR = 奏効期間；NE = 評価不能。

14.2.　　メルケル細胞癌（MCC）

PODIUM-201 試験（NCT03599713）は、進行癌に対する全身療法歴のない転移性又は再発性局所進行 MCC 患者 65 例を対象とした非盲検、国際共同、単群試験であり、本剤の有効性が評価された。活動性の自己免疫疾患又は免疫抑制を必要とする疾患を有する患者は不適格とした。CD4HIV 陽性で、ウイルス量が検出不能、CD4 陽性細胞数が 300/μL 以上、抗レトロウイルス療法を受けている患者を適格とした。

患者は本剤 500 mg を 4 週間間隔で静脈内投与され、疾患進行、許容できない毒性の発現又は最長 24 ヵ月まで投与を継続した。腫瘍縮小効果の評価は、治療の最初の 1 年間は 8 週間ごと、その後は 12 週間ごとに実施した。

有効性の主要評価項目は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST）第 1 版に基づく独立中央判定委員会（IRC）判定による客観的奏効率（ORR）及び奏効期間（DOR）とした。

登録患者の年齢の中央値は 71 歳（範囲：44～90）であり、75 歳超が 37%、男性が 65%、白人が 78%、人種不明又は報告なしが 20%、アジア人は 2%、ECOG パフォーマンスステータス 0 が 74%、ECOG パフォーマンスステータス 1 が 26%、HIV 陰性は 98%であった。患者の 72%に手術歴があり、38%に放射線療法歴があった。ベースライン時に転移が認められた患者は 88%であった。腫瘍検体についてメルケル細胞ポリオーマウイルス（MCPyV）を評価したところ、71%が陽性、23%が陰性、2%が不確か、5%が欠測であった。

Table 11 に有効性の結果を要約した。

Table 11:　　PODIUM-201 試験の有効性の結果

評価項目	ジニイズ（N=65）
奏効率（95% CI）	52%（40、65）
完全奏効、n（%）	12（18）
部分奏効、n（%）	22（34）
奏効期間	34 例
範囲（月）	1.1 以上 24.9 未満
DOR が 6 ヵ月超の患者、n（%）	26（76）
DOR が 12 ヵ月超の患者、n（%）	21（62）

CI=信頼区間；DOR=奏効期間；+は継続中を示す。

16.　包装・保存及び取扱い上の注意

ジニイズ［レチファンリマブ（遺伝子組換え）］注射液は、無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある液体である。以下の単回投与バイアル 1 本が入った箱で提供される。

- 500 mg/20 mL（25 mg/mL）（NDC 50881-006-03）

遮光のため、元の箱に入れたまま 2°C～8°C（36°F~46°F）で冷蔵保存すること。凍結させたり振盪したりしないこと。

17.　患者への情報提供

FDA 承認済みの患者向け情報（患者向け医薬品ガイド）を読むよう患者に指導すること。

免疫性副作用

ジニイズが以下を含む免疫性副作用を引き起こす可能性があることを患者に説明すること［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］

- 肺臓炎：咳嗽、胸痛、息切れの症状が新たに発現又は悪化した場合など、肺臓炎の徴候又は症状が発現した場合は、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること。
- 大腸炎：下痢、血便、粘液便、重度の腹痛などの大腸炎の徴候又は症状が発現した場合は、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること。
- 肝炎：肝炎の徴候又は症状が発現した場合は、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること。
- 内分泌障害：甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全、下垂体炎又は 1 型糖尿病の徴候又は症状が発現した場合は、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること。
- 腎炎：腎炎の徴候又は症状が発現した場合は、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること。
- 皮膚の副作用：新たな発疹が発現した場合、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること。
- その他の免疫性副作用：
  - 免疫性副作用が発現する可能性があること、またいずれの器官系でも発現する可能性があることを患者に説明し、徴候や症状が新たに発現した場合や悪化した場合は、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.1）参照*］。

Infusion reaction

Infusion reaction の徴候又は症状が発現した場合は、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］。

同種 HSCT 又は固形臓器移植拒絶反応の合併症

同種 HSCT 後の合併症又は実質臓器移植拒絶反応の徴候又は症状が発現した場合は、直ちにかかりつけの医療提供者に連絡するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.1、5.3）参照*］。

胚・胎児毒性

妊娠可能な女性患者には、本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを説明し、妊娠が判明した又は疑われる場合にはかかりつけの医療提供者に報告するよう患者を指導すること［*警告及び使用上の注意（5.4）及び特別な患者集団への投与（8.1、8.3）参照*］。

妊娠可能な女性には、本剤投与期間中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること［*特別な患者集団への投与（8.3）参照*］。

授乳婦

女性患者には、本剤の投与期間中及び最終投与後 4 ヵ月間は授乳しないよう指導すること［*特別な患者集団への投与（8.2）参照*］。

製造元:

インサイトコーポレーション

ウィルミントン、デラウェア州 19803

米国許可番号 2228

3. 最新の企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）

COMPANY CORE DATA SHEET

Retifanlimab

[redacted]

[redacted]

2ページから24ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

1. 同種同効薬一覧表

肛門管扁平上皮癌に対する効能・効果を有する医薬品はない。そのため同種同効薬は存在しない。

目次

添付文書（案）.....2
1. 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠.....6
1.1. 効能又は効果、及びその設定根拠.....6
1.1.1. 効能又は効果.....6
1.1.2. 効能又は効果の設定根拠.....6
1.1.3. 効能又は効果に関連する注意とその設定根拠.....7
1.2. 用法及び用量.....8
1.2.1. 用法及び用量の設定根拠.....10
1.2.2. 用法及び用量に関連する注意の設定根拠.....10
2. 使用上の注意の設定根拠.....13
3. 参考文献.....18

最新の添付文書を参照すること

XXXX年X月作成（第１版）

貯法：2～8℃保存
有効期間：2年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	XXXXXXXXXXXXXXX
販売開始	XXXX年X月

抗悪性腫瘍剤、ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）
レチファンリマブ（遺伝子組換え）製剤

ジニイズ® 点滴静注500mg

ZYNYZ® for Intravenous Infusion 500mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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。

1.2 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。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ジニイズ点滴静注500mg
有効成分	レチファンリマブ（遺伝子組換え）注）
分量/用量（1バイアル中）	500mg/20mL
添加剤	酢酸ナトリウム水和物（19mg）、酢酸（3.6mg）、精製白糖（1800mg）、ポリソルベート80（2mg）

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

3.2 製剤の性状

販売名	ジニイズ点滴静注500mg
剤型	注射剤（バイアル）
pH	5.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある液体

4．効能又は効果

切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌

6．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。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 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 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1、8及び15日目に、1回80mg/m^{2}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。

7.2 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。
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	血中クレアチニンが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。
	血中クレアチニンがGrade 3又は4に増加した場合	投与を中止する。

副作用	程度*	処置
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。
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。
	・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10mg/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。

8. 重要な基本的注意

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

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（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、必要に応じて血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]

8.4 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

8.5 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.5-11.1.7 参照]

8.6 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。[11.1.8 参照]

8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.14 参照]

8.8 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。[11.1.15 参照]

8.9 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.12 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者
結核を発症するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGはヒト乳汁中に排出されることが知られている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1.1 間質性肺疾患（0.6%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.2 大腸炎（1.3%）、**小腸炎**（頻度不明）、**重度の下痢**（0.6%）
持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には本剤を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害
AST（6.5%）、ALT（5.2%）、γ-GTP（3.9%）、ビリルビン（1.3%）等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎（1.3%）があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 腎障害
尿細管間質性腎炎（頻度不明）、腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 副腎機能障害
副腎機能不全（4.5%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.6 下垂体機能障害
下垂体炎（1.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.7 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（13.0%）、甲状腺機能亢進症（7.8%）、甲状腺炎（0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.5 参照]

11.1.8 1型糖尿病
1型糖尿病（頻度不明）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。[8.6 参照]

11.1.9 重度の皮膚障害
中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、斑状丘疹状皮疹（1.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.10 重篤な血液障害
溶血性貧血（0.6%）、貧血（1.3%）、汎血球減少症（0.6%）、免疫性血小板減少症（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.11 神経障害
末梢性ニューロパチー（3.9%）、末梢性感覚ニューロパチー（0.6%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（0.6%）、脱髄性ニューロパチー（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.12 筋炎（頻度不明）
［8.9 参照］
11.1.13 膵炎（頻度不明）
11.1.14 ぶどう膜炎（頻度不明）
［8.7 参照］
11.1.15 心筋炎（頻度不明）
［8.8 参照］
11.1.16 Infusion reaction（頻度不明）
Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系	好中球減少症、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	単球減少症	白血球増加症、単球増加症、赤血球数減少、好中球数増加	
心臓			心房細動、心嚢液貯留、頻脈	
耳および迷路			回転性めまい、中耳滲出液、耳鳴	
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン減少		
眼			霧視	
胃腸	悪心、下痢（25.3%）、便秘、嘔吐	上腹部痛、腹痛、口内乾燥、口内炎	口角口唇炎、胃食道逆流性疾患、アフタ性潰瘍、腹部膨満、下腹部痛、腸閉塞、口腔内痛、直腸出血	
一般・全身および投与部位の状態	無力症（33.1%）、疲労	粘膜の炎症、末梢性浮腫、発熱、乾燥症、歩行障害	全身性浮腫、浮腫、疼痛、分泌物分泌	
肝胆道系		胆汁うっ滞、血中アルカリホスファターゼ増加	免疫介在性胆管炎、血中乳酸脱水素酵素増加	
免疫系			薬物過敏症、過敏症	サルコイドーシス
感染症および寄生虫症		結膜炎	肛門直腸感染、細菌感染、感染、インフルエンザ、大腸感染、肺炎、皮膚感染、扁桃炎	脳炎
代謝および栄養	食欲減退、高リパーゼ血症	低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低ナトリウム血症、高血糖、アミラーゼ増加	低アルブミン血症、細胞死、痛風、高リン血症、低蛋白血症	
筋骨格系および結合組織	関節痛	筋肉痛、筋痙縮、関節炎	四肢痛、背部痛、変形性関節症	
神経系		錯感覚、頭痛、味覚不全、神経毒性	浮動性めまい、平衡障害、灼熱感、脳症、過眠症、筋無力症候群、神経痛、傾眠、失神	
呼吸器、胸郭および縦隔		呼吸困難、鼻出血、肺塞栓症	咳嗽、発声障害、鼻乾燥、口腔咽頭痛、胸水	
皮膚および皮下組織	そう痒症、脱毛症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、そう痒性皮疹	湿疹、多汗症、過角化、爪ジストロフィー、皮膚障害、皮膚色素減少、皮膚潰瘍、蕁麻疹	
血管			潮紅、末梢血管塞栓症	
	5%以上	1%以上5%未満	1%未満	頻度不明
その他		血中クレアチニン増加	消化管ストーマ合併症、不眠症、重度月経出血、心電図QT延長	

14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製前の注意
14.1.1 バイアルを振盪しないこと。
14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。溶液が濁っている、変色している、又は目に見える粒子がある場合は、バイアルを破棄すること。
14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 バイアルから本剤20mL（500mg）を取り出し、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った輸液バッグに移し、最終濃度が1.4～10mg/mLとなる希釈液を調製する。
14.2.2 希釈液を軽く反転させて混合し、輸液バッグは振らないこと。
14.2.3 希釈液は直ちに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で8時間以内又は2～8℃で24時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に輸液バッグを室温に戻すこと。一度冷蔵庫から取り出した希釈液は、4時間以内に使用すること。
14.2.4 希釈液は凍結させないこと。
14.2.5 他剤との混注はしないこと。
14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤の投与にあたっては、0.2～5ミクロンのインラインフィルタを使用すること。

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

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
国内第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-104試験）で、日本人の進行固形癌患者にレチファンリマブ500mgを4週間間隔で60分間かけて静脈内投与したときの、初回投与後の血清中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。

図1：日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準誤差）

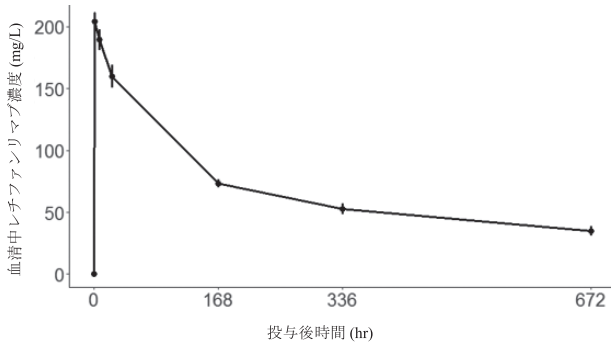


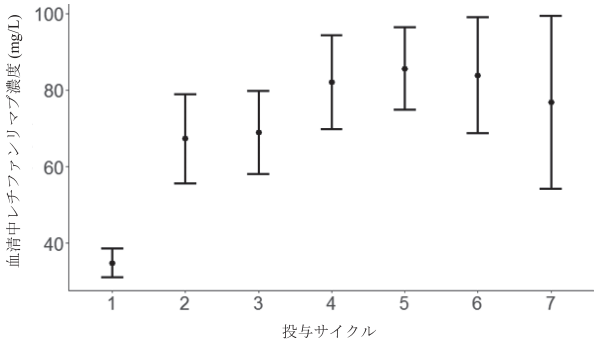
表1：日本人患者の薬物動態パラメータ

N	C_{max} (mg/L)	C_{trough} (mg/L)	T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (day・mg/L)	$AUC_{0-\infty}$ (day・mg/L)	$t_{1/2}$ (day)	Cl (L/day)	V_z (L)
6	209 ±17.7 (209)	34.8 ±9.31 (33.9)	1.9 (1.1, 7.1)	1930 ±301 (1910)	3080 ±858 (2990)	21.7 ±5.29 (21.2)	0.172 ±0.0428 (0.167)	5.13 ±0.383 (5.12)

注：値は平均値±SD（幾何平均値）、T_{max}は中央値（最小値、最大値）

16.1.2 反復投与
国内第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-104試験）で、日本人の進行固形癌患者に4週間を1サイクルとして、レチファンリマブ500mgを4週間間隔で静脈内投与したときのサイクル7までの血清中トラフ濃度を図2に示す。

図2：日本人患者のサイクル7までの血清中トラフ濃度（平均値±標準誤差）



17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303試験）

化学療法歴のない[注1)] 切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌患者[注2)] 308例（日本人16例を含む）を対象にカルボプラチンとパクリタキセルとの併用投与下で本剤（154例）とプラセボ（154例）の有効性及び安全性を検討した[注3)]。

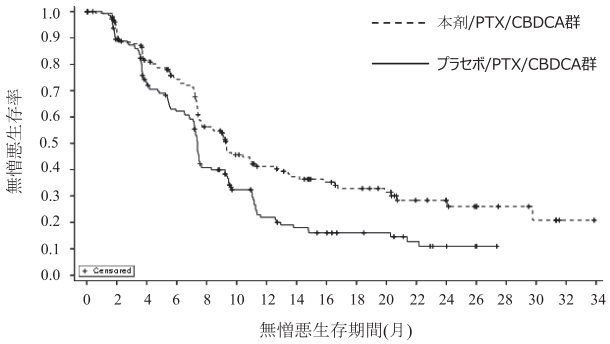
主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく盲検下独立中央判定による無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤、パクリタキセル及びカルボプラチンの併用（本剤/PTX/CBDCA）群で9.3［7.5～11.3］カ月、プラセボ、パクリタキセル及びカルボプラチンの併用（プラセボ/PTX/CBDCA）群で7.4［7.1～7.7］カ月であり、本剤/PTX/CBDCA群はプラセボ/PTX/CBDCA群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［95%信頼区間：0.47～0.84］、（p=0.0006［層別log-rank検定］、有意水準（片側）0.025、2024年4月15日データカットオフ）[1)、2)]。

注1）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。

注2）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。

注3）4週間を1サイクルとして、本剤500mg又はプラセボを第1日目に、カルボプラチンAUC5mg・min/mL相当量を第1日目に、パクリタキセル80mg/m^{2}を第1、8及び15日目に最大6サイクル投与後、4週間間隔で本剤500mg又はプラセボを単独で投与した。本薬又はプラセボの投与期間は最大13サイクルとした。なお、プラセボ/PTX/CBDCA群に割り付けられた患者は、盲検下独立中央判定により疾患進行が確認された場合にはクロスオーバー期に移行し、本薬500mgを4週間間隔で投与することが可能とされた。

PFSのKaplan-Meier曲線



また、安全性評価対象154例中138例（89.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、無力症51例（33.1%）、下痢39例（25.3%）、貧血28例（18.2%）、疲労27例（17.5%）、悪心27例（17.5%）、そう痒症24例（15.6%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

レチファンリマブはヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、がん抗原特異的なT細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[3)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：レチファンリマブ（遺伝子組換え）
（Retifanlimab（Genetical Recombination））

分子量：約148,000

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、チャイニーズハムスター卵巣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（γ4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である。

20．取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

1バイアル（20mL）

23．主要文献

1）社内資料：INCMGA 0012-303試験［202x年xx月承認、CTD2.7.6］
2）Rao S. et al. Lancet. 2025；405：2144-2152
3）社内資料：非臨床薬理試験［202x年xx月承認、CTD2.6.2.1］

24．文献請求先及び問い合わせ先

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
メディカルインフォメーションセンター
〒100-0006東京都千代田区有楽町1-1-2
東京ミッドタウン日比谷12階
電話：0120-094-139

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
東京ミッドタウン日比谷

1. 効能又は効果、用法及び用量の設定の根拠

1.1. 効能又は効果、及びその設定の根拠

1.1.1. 効能又は効果

切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌

〈効能又は効果に関連する注意〉

1. 臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分 に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

1.1.2. 効能又は効果の設定の根拠

カルボプラチン＋パクリタキセルにレチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を併用する治療法は、切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）患者に対して臨床的に有意なベネフィットをもたらすことが示された。

INCMGA 0012-303 試験は、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者を対象に、カルボプラチン＋パクリタキセル（以下、化学療法）及び本薬又はプラセボの併用を検討する第 3 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験として設計された。被験者は、化学療法と本薬又はプラセボを併用する群にランダムに割り付け（1：1）られ、最大 6 サイクル（24 週間）までカルボプラチン［投与 1 日目に血中濃度-時間曲線下面積（AUC）5 mg/min/mL］及びパクリタキセル（投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2）を投与すると同時に、本薬 500 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回（Q4W）静脈内（IV）投与した。疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けた全ての治験薬投与の早期中止又は他の理由がない限り、本薬又はプラセボを最大 13 サイクル（1 年間）まで投与した。プラセボと化学療法を併用した被験者では、盲検独立中央判定（BICR）により進行（PD）が確認された場合、クロスオーバー期に非盲検下で本薬の単剤療法を実施した。データカットオフ時点でランダム化された 308 例を有効性の解析対象とし、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者 306 例を安全性及び免疫原性の解析対象とした。

本試験の主要目的である無増悪生存期間（PFS）において、本薬＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群と比較して統計学的に有意な延長を示した［ハザード比（HR）：0.63、95%信頼区間（CI）：0.47～0.84、p = 0.0006］。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.3 ヵ月（95% CI：7.5～11.3）であり、プラセボ＋化学療法群の 7.4 ヵ月（95% CI：7.1～7.7）を上回った。さらに、重要な副次評価項目である全生存期間（OS）においても、本薬＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群に比べて臨床的に意味のある延長を示した（HR：0.70、95% CI：0.49～1.01、p = 0.0273）。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で 29.2 ヵ月［95% CI：24.2～推定不能（NE）］であり、プラセボ＋化学療法群の 23.0 ヵ月（95% CI：15.1～27.9）を上回った。日本人集団においても、プラセボ＋化学療法群に比べて本薬＋化学療法群での PFS の延長が認められ、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：9.5～NE）であり、プラセボ＋化学療法群の 5.2 ヵ月（95% CI：7.1～NE）を上回った。OS に関しても、本薬＋化学療法群では追跡期間中に死亡した被験者がいなかったことから、生存期間の延長の上乗せ効果が示された。

安全性に関して、治験薬と関連のある有害事象（TEAE）（本薬＋化学療法群 89.6% vs プラセボ＋化学療法群 77.6%、以下、同順）、重篤な TEAE（47.4% vs 38.8%）、治験薬と関連のある重篤な TEAE（16.2% vs 6.6%）、グレード 3 以上の TEAE（83.1% vs 75.0%）、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE（34.4% vs 25.7%）及び治験薬の投与中止に至った TEAE（11.0% vs 2.6%）のいずれにおいても、プラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群で発現割合が高かった。発現割合が高かった TEAE のうち、プラセボ＋化学療法群より本薬＋化学療法群で発現割合が高かった TEAE は、下痢（48.7% vs 40.1%）、無力症（47.4% vs 39.5%）、そう痒症（24.0% vs 6.6%）、頭痛（16.2% vs 11.2%）及び発疹（15.6% vs 7.9%）であった。本薬＋化学療法群（154 例）の 3%超に発現した重篤な TEAE は、敗血症及び肺塞栓症の各 5 例（3.2%）であった。死亡に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群で 2.6%（4/154 例）、プラセボ＋化学療法群で 0.7%（1/154 例）と低く、本薬と関連ありと判断された死亡に至った TEAE は汎血球減少症の 1 件のみであった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群で 11.0%（17/154 例）であり、プラセボ＋化学療法群で 2.6%（4/154 例）であった。免疫性腸炎が本薬の投与中止に至った TEAE として報告された。本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群に比べて免疫関連有害事象（irAE）の発現割合が高く、特に重篤な irAE や治験薬と関連のある irAE の割合が高かった。大部分の irAE は軽度（グレード 1 又は 2）で、治療の中断や中止、死亡に至ることはなかった。特に、甲状腺機能低下症（14.3% vs 3.3%）、甲状腺機能亢進症（8.4% vs 0.7%）、大腸炎（10.4% vs 3.9%）、副腎機能不全（5.8% vs 0.0%）がプラセボ＋化学療法群よりも本薬＋化学療法群で高頻度に発現した。注入に伴う反応は両群で同程度であり、主に化学療法の IV 投与に関連していた。これらの結果は、治療の忍容性が概して良好であり、忍容可能で管理可能な安全性プロファイルを示していることが示唆された。日本人被験者（16 例）の安全性プロファイルは全体集団と同様であった。また、日本人集団での各投与群の安全性プロファイルも概して同様であった。

これらの結果から、カルボプラチン＋パクリタキセルに本薬を併用する治療法は、切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者に対する新たな治療選択肢としての可能性を示しており、臨床的に有意なベネフィットを提供することが期待されることから、効能・効果として設定した。

1.1.3. 効能又は効果に関する注意とその設定の根拠

INCMGA 0012-303 試験の結果は、カルボプラチン＋パクリタキセル（化学療法）に本薬を併用した治療法が、切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者に対して有意な臨床的ベネフィットを提供することを示した。本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して、PFS が統計学的に有意に延長され、OS においても臨床的に意味のある延長が確認された。これらの結果は、日本人患者集団においても同様の傾向が見られ、治療の有効性が示された。安全性に関して、本薬＋化学療法の忍容性は全体的に良好であり、許容可能で管理可能な安全性プロファイルを示した。特に、本薬と関連のある TEAE 及び irAE の発現は、既承認の PD-1/PD-L1 阻害薬で報告された結果と類似しており、予測可能な範囲内で管理可能であることが確認された。

これらの試験結果に基づき、本薬は切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者に対する新たな治療選択肢としての可能性を有している。しかし、治療の適応を決定する際には、臨床試験に組み入れられた患者の病期や特性、並びに本薬の有効性及び安全性を十分に理解することが不可欠と考える。医療従事者は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、患者の個別の状況を考慮した上で、適切な患者選択を行うことができるように、「臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分 に理解した上で、適応患者の選択を行うこと」の記載を設定した。これにより、患者に対して最適な治療を提供し、治療効果を最大限に引き出すことが可能と考える。

また、INCMGA 0012-303 試験の対象は、全身化学療法の治療歴がなく、手術不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者であり、術後補助療法の対象となる患者とは異なる集団であった。したがって、術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は、本試験の結果からは直接的に評価

されていない。そのため、類薬と同様に「本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない」と規定することが適切と考えた。

申請後の審査の過程において、効能又は効果を以下の通り変更した。

効能又は効果

切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌

また、効能又は効果に関連する注意の設定は不要とした。

1.2. 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、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 ヵ月間までとする。

〈用法及び用量に関連する注意〉

1. パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用に際しては「17. 臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の投与期間、用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。
2. 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。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度	処置
免疫性副作用		
肺臓炎	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤を中止する。
大腸炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 の場合	本剤を中止する。
肝臓への腫瘍浸潤を伴わない肝炎	AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～8 倍又は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、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	AST 若しくは ALT が基準値上限の 8 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	本剤を中止する。
肝臓への腫瘍浸潤を伴う肝炎	ベースライン時の AST 又は ALT が基準値上限の 1～3 倍であり、かつ基準値上限の 5～10 倍に増加した場合又はベースライン時の AST 又は ALT が基準値上限の 3～5 倍であり、かつ基準値上限の 8～10 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。

副作用	程度	処置
	AST 又は ALT が基準値上限の 10 倍超又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	本剤を中止する。
内分泌障害	Grade 3 又は 4 の場合	重症度に応じて、臨床的に安定するまで投与を休薬するか、本剤を中止する。
腎機能障害のある腎炎	血中クレアチニンが Grade 2 又は 3 に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	血中クレアチニンが Grade 4 に増加した場合	本剤を中止する。
剥脱性皮膚障害	Grade 3 又はスティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、又は好酸球増加と全身症状を伴う薬疹が疑われる場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又はスティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、又は好酸球増加と全身症状を伴う薬疹と診断された場合	本剤を中止する。
心筋炎	Grade 2、3 又は 4 の場合	本剤を中止する。
神経毒性	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで、本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤を中止する。
その他の副作用		
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を休薬するか、注入速度を減速する。
	Grade 3 又は 4 の場合	本剤を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	上記の場合を除き、Grade 1 以下に回復するまで、休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
	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 10mg/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	

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

1.2.1. 用法及び用量の設定の根拠

本薬の申請用法及び用量は、切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者における有効性及び安全性が確認された INCMGA 0012-303 試験の設定に基づいて設定した。

INCMGA 0012-303 試験で選択された本薬の用法・用量 500◦mg の 4 週間に 1 回（Q4W）静脈内（IV）投与は、当初、進行性固形癌患者を対象とした INCMGA 0012-101 試験で実施された広範な用量設定及び薬理学的特性評価に基づき選択された。日本人癌患者における本薬 500 mg Q4W IV 投与の忍容性は、INCMGA 0012-104 試験において確認されている。INCMGA 0012-303 試験の結果から、SCAC 患者［本薬＋化学療法の併用療法（N◦=◦154）、本薬単剤療法（N◦=◦94）及びプラセボから本薬へのクロスオーバー（N◦=◦69）］に対する PD-1/PD-L1 阻害剤としての本薬の臨床的有効性及び安全性は十分に明らかである。本薬の PK プロファイルも十分に特徴づけられており、SCAC 患者での推奨用法・用量（本薬 500◦mg を Q4W で 30 分かけて IV 投与）を支持している。また、本薬 500◦mg Q4W の投与レジメンは、欧米で承認された転移性又は局所再発の進行性メルケル細胞癌（MCC）を有する成人患者に対する本薬単剤療法の投与レジメンと同じである。これまで実施された臨床試験では、いずれの部分集団に対しても本薬の用量変更は必要なかった。

パクリタキセル及びカルボプラチンの投与レジメンは、第 2 相 InterAACT 試験の結果により新たな標準療法（SOC）として欧米で確立されたレジメンと同一であり、毒性が低く、生存期間を延長することが示されている（Rao et al 2020）。本薬と併用時のパクリタキセルの用法・用量は、80 mg/m^2 の週 1 回投与 3 週連続投与であり、本邦の既承認用法・用量の E 法と一致する。カルボプラチンの用法・用量も同様に、併用時の用法・用量である AUC 5 の 1 日目の投与及び 4 週間の休薬は、本邦の既承認用法・用量である 1 日 1 回 300～400 mg/m^2（体表面積）投与、4 週間休薬の範囲である。最大 6 サイクルの化学療法の投与期間は、InterAACT 試験での曝露量の中央値に相当する。また、本薬の Q4W 投与は、PK 及び安全性データを考慮し、Q4W の化学療法サイクルと一致する。他の PD-1/PD-L1 阻害剤と化学療法の併用に関する広範な経験に基づいて、本薬の全用量を化学療法と併用することは可能であると考えた（Borghaei et al 2018、Borghaei et al 2019、Gandhi et al 2018、Jotte et al 2020、Paz-Ares et al 2018、Socinski et al 2018）。

INCMGA 0012-303 試験では、本薬＋化学療法の併用を 6 サイクル継続後に、本薬の単独投与を最大 13 サイクル（1 年間）まで投与したことから、本薬の投与期間を 12 ヵ月と設定した。

申請後の審査の過程において、用法及び用量を以下の通り変更した。

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 500 mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

1.2.2. 用法及び用量に関する注意の設定根拠

INCMGA 0012-303 試験では、SCAC 患者にカルボプラチン（投与 1 日目に AUC 5 mg/min/mL）及びパクリタキセル（投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2）を投与すると同時に、本薬 500 mg 又はプラセボの Q4W IV 投与を最大 6 サイクル（24 週間）投与した。疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けた全ての治験薬投与の早期中止又は他の理由がない限り、本薬又はプラセボを最大 13 サイクル（1 年間）まで投与した。この用法及び用量により、PFS 及び OS の延長において統計学的に有意な改善が認められた。したがって、本薬とこれらの抗悪性腫瘍剤を併用する際には、試験で用いられた投与期間、用法及び用量を十分に理解し、適切に管理することが重要と考え、「パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用に際しては「17. 臨床成績」の項の内容、特に、併用する抗悪性腫瘍剤の投与期間、用法及び用量を十分に理解した上で投与すること」を設定した。また、本薬の有効性及び安全性の結果は、カルボプラチンとパクリタキセルの特定の用法及び用量に基づくものであり、他の薬剤との併用に関するデータは得られていない。したがって、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関しては、有効性及び安全性が確立されておらず、慎重な判断が求められるため、「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」を設定した。

副作用が発現した場合の本剤の休薬等の目安は、本薬の CCDS 及び類薬の記載を基に設定した。

申請後の審査の過程において、用法及び用量に関連する注意を以下の通り変更した。

- 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/m^2 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。
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。

副作用	程度＊	処置
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	血中クレアチニンが 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。
	血中クレアチニンが 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。
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。
	• 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。

2. 使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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。 1.2 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。［8.2、9.1.2、11.1.1 参照］	1.1 本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤について十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師により使用されるべきである。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから設定した。 1.2 本剤の臨床試験において、本剤投与後に間質性肺疾患が発現したため、早期検出及び処置に関する注意喚起を行うため設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の T 細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。 過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（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、必要に応じて血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1. 1 参照］ 8.3 肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3 参照］ 8.4 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］ 8.5 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5, 11.1.6, 11.1.7 参照］ 8.6 1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.8 参照］ 8.7 ぶどう膜炎があらわれることがあるので、眼の異常の有無を定期的に確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［11.1.14 参照］ 8.8 心筋炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.15 参照］ 8.9 筋炎があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］	8.1 本剤投与後に異常が認められた場合には、過度の免疫反応に起因するものの可能性を考慮した上で、適切に鑑別診断を行うことが必要である。また過度の免疫反応が原因と疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等による対処を行うことが重要であることから設定した。 8.2 本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患を早期に検出し、重症化を防止するため、初期症状の確認や胸部画像検査を実施することが重要であることから設定した。 8.3 本剤投与後に発現するおそれのある肝機能障害、肝炎を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施することが重要であることから設定した。 8.4 本剤投与後に発現するおそれのある腎障害関連事象を早期に検出し、重症化を防止するため、定期的な検査を実施することが重要であることから設定した。 8.5 本剤投与後に発現するおそれのある内分泌関連事象を早期に検出し、重症化を防止することが重要であることから設定した。 8.6 本剤の投与後に 1 型糖尿病が発現することがあるので、患者の自他覚症状及び臨床検査値を十分観察することが重要であることから設定した。 8.7 本剤投与後にぶどう膜炎等の重篤な眼障害が発現することがあるため、

使用上の注意（案）	設定の根拠
	定期的に眼の異常の有無を確認し、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する必要があることから設定した。 8.8 本剤投与後に発現するおそれのある心筋炎を早期に検出し、重症化を防止するため、患者の自覚症状や臨床検査値の異常に十分注意することが重要であることから設定した。 8.9 本剤投与後に、筋炎が発現することがあるため、筋炎の徴候の確認や観察を十分に行う必要があるため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。 9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1 参照］ 9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者 本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。 9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者 結核を発症するおそれがある。 9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。［9.4 参照］ 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが知られている。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.1,1 免疫関連と考えられる副作用が認められているため、本剤の投与に際しては、自己免疫疾患 の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があるため注意喚起した。 9.1.2 間質性肺疾患の副作用が認められているため、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の 現病歴及び既往歴に十分注意する必要があるため注意喚起した。 9.1.3 本剤の投与に際して移植関連の報告はないが、PD-1 阻害剤を投与された患者において、固形臓器移植における拒絶反応が報告されている。本剤による治療も、固形臓器移植レシピエントの拒絶反応のリスクを高める可能性があるため注意喚起した。 9.1.4 本剤投与後に結核を発症した報告はないが、PD-1 阻害剤で報告があることから注意喚起した。 9.4 妊娠する可能性のある女性に対しては、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤の投与中及び投与後の避妊について注意する必要があることから設定した。 9.5 ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られており、妊娠している患者では、本剤の投与により流産等が生じる可能性があるため設定した。 9.6 ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが報告されており、本剤も移行する可能性があるため設定した。 9.7 小児等での使用経験がなく、安全性及び有効性が確立していないため設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
11. 副作用 11.1 重大な副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1.1 間質性肺疾患（0.6%） ［1.2、8.2、9.1.2 参照］ 11.1.2 大腸炎（1.3%）、小腸炎（頻度不明）、重度の下痢（0.6%） 持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には本剤を中止する等の適切な処置を行うこと。 11.1.3 肝機能障害 AST（6.5%）、ALT（5.2%）、γ-GTP（3.9%）、ビリルビン（1.3%）等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎（1.3%）があらわれることがある。［8.3 参照］ 11.1.4 腎障害 尿細管間質性腎炎（頻度不明）、腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。［8.4 参照］ 11.1.5 副腎機能障害 副腎機能不全（4.5%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.5 参照］ 11.1.6 下垂体機能障害 下垂体炎（1.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.5 参照］ 11.1.7 甲状腺機能障害 甲状腺機能低下症（13.0%）、甲状腺機能亢進症（7.8%）、甲状腺炎（0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.5 参照］ 11.1.8 1 型糖尿病 1 型糖尿病（頻度不明）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。［8.6 参照］ 11.1.9 重度の皮膚障害 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、斑状丘疹状皮疹（1.3%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。 11.1.10 重篤な血液障害 溶血性貧血（0.6%）、貧血（1.3%）、汎血球減少症（0.6%）、免疫性血小板減少症（頻度不明）等があらわれることがある。 11.1.11 神経障害 末梢性ニューロパチー（3.9%）、末梢性感覚ニューロパチー（0.6%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（0.6%）、脱髄性ニューロパチー（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。 11.1.12 筋炎（頻度不明）［8.9 参照］ 11.1.13 膵炎（頻度不明） 11.1.14 ぶどう膜炎（頻度不明） ［8.7 参照］ 11.1.15 心筋炎（頻度不明） ［8.8 参照］ 11.1.16 Infusion reaction（頻度不明） Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。	11.1 臨床試験にて発現した副作用のうち、特に注意が必要なものについて記載した。発現頻度は、国際共同第III相試験（INCMGA0012-303）結果に基づき記載した。 CCDS 及びその他の臨床試験結果に基づき記載した副作用は、頻度不明とした。

使用上の注意（案）	設定の根拠
11.2 その他の副作用	11.2 国際共同第III相試験（INCMGA0012-303）結果及び CCDS に基づき記載した。

	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明
血液およびリンパ系	好中球減少症、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症	単球減少症	白血球増加症、単球増加症、赤血球数減少、好中球数増加	
心臓			心房細動、心嚢液貯留、頻脈	
耳および迷路			回転性めまい、中耳滲出液、耳鳴	
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン減少		
眼			霧視	
胃腸	悪心、下痢（25.3%）、便秘、嘔吐	上腹部痛、腹痛、口内乾燥、口内炎	口角口唇炎、胃食道逆流性疾患、アフタ性潰瘍、腹部膨満、下腹部痛、腸閉塞、口腔内痛、直腸出血	
一般・全身および投与部位の状態	無力症（33.1%）、疲労	粘膜の炎症、末梢性浮腫、発熱、乾燥症、歩行障害	全身性浮腫、浮腫、疼痛、分泌物分泌	
肝胆道系		胆汁うっ滞、血中アルカリホスファターゼ増加	免疫介在性胆管炎、血中乳酸脱水素酵素増加	
免疫系			薬物過敏症、過敏症	サルコイドーシス
感染症および寄生虫症		結膜炎	肛門直腸感染、細菌感染、感染、インフルエンザ、大腸感染、肺炎、皮膚感染、扁桃炎	脳炎
代謝および栄養	食欲減退、高リパーゼ血症	低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低ナトリウム血症、高血糖、高血糖、アミラーゼ増加	低アルブミン血症、細胞死、痛風、高リン血症、低蛋白血症	
筋骨格系および結合組織	関節痛	筋肉痛、筋痙縮、関節炎	四肢痛、背部痛、変形性関節症	

<table>
<tr><th colspan="2">使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td colspan="2">
<table>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>錯感覚、頭痛、味覚不全、神経毒性</td><td>浮動性めまい、平衡障害 、灼熱感、脳症、過眠症、筋無力症候群、神経痛、傾眠、失神</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔</td><td></td><td>呼吸困難、鼻出血、肺塞栓症</td><td>咳嗽、発声障害、鼻乾燥、口腔咽頭痛、胸水</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織</td><td>そう痒症、脱毛症、発疹</td><td>皮膚乾燥、紅斑、そう痒性皮疹</td><td>湿疹、多汗症、過角化、爪ジストロフィー、皮膚障害 、皮膚色素減少、皮膚潰瘍、蕁麻疹</td><td></td></tr>
<tr><td>血管</td><td></td><td></td><td>潮紅、末梢血管塞栓症</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td><td>消化管ストーマ合併症、不眠症、重度月経出血、心電図ＱＴ延長</td><td></td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製前の注意
14.1.1 バイアルを振盪しないこと。
14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。溶液が濁っている、変色している、又は目に見える粒子がある場合は、バイアルを破棄すること。
14.2 薬剤調製時の注意
14.2.1 バイアルから本剤 20 mL（500 mg）を取り出し、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液が入った輸液バッグに移し、最終濃度が 1.4～10 mg/mL となる希釈液を調製する。
14.2.2 希釈液を軽く反転させて混合し、輸液バッグは振らないこと。
14.2.3 希釈液は直ちに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で 8 時間以内又は 2～8℃で 24 時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に輸液バッグを室温に戻すこと。一度冷蔵庫から取り出した希釈液は、4 時間以内に使用すること。
14.2.4 希釈液は凍結させないこと。
14.2.5 他剤との混注はしないこと。
14.3 薬剤投与時の注意
14.3.1 本剤の投与にあたっては、0.2～5 ミクロンのインラインフィルタを使用すること。</td><td>14. CCDS に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。</td><td>15. CCDS の記載に基づき設定した。</td></tr>
</table>

3. 参考文献

Borghaei H, Hellmann MD, Paz-Ares LG, et al. Nivolumab (nivo) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: results from CheckMate 227. J Clin Oncol 2018;36:9001.

Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14:124-129.

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092.

Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. J Thorac Oncol. 2020 Aug;15(8):1351-1360.

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-2051.

Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAAct. J Clin Oncol 2020;38:2510-2518.

Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-2301.

1.　一般的名称（JAN）

本薬の一般的名称（JAN）は、レチファンリマブ（遺伝子組換え）［英名：Retifanlimab (Genetical Recombination)］と決定され、「医薬品の一般的名称について」（令和 6 年 9 月 30 日付、医薬薬審発 0930 第 4 号）にて通知された。

日本名：レチファンリマブ（遺伝子組換え）

英　名：Retifanlimab (Genetical Recombination)

2.　国際一般名（INN）

国際一般名（INN）は Recommended INN : List 83, WHO Drug Information, Vol.34, No.1,2020 に Retifanlimab として掲載された。

添付資料

1. 医薬品の一般的名称について（令和 6 年 9 月 30 日付、医薬薬審発 0930 第 4 号）
2. Recommended INN : List 83, WHO Drug Information, Vol.34, No.1,2020

写

医薬薬審発 0930 第４号
令 和 ６ 年 ９ 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

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

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

登録番号 305-7-B4

JAN（日本名）：レチファンリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Retifanlimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEWIGV   50
IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH  100
YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD  150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY  200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL  250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR  300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL  350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD  400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG       445
```

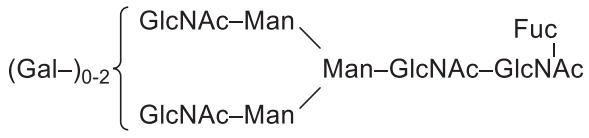
L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QQKPGQPPKL   50
LIHAASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY  100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV  150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV  200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                     218
```

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N296：糖鎖結合

H 鎖 C133 – L 鎖 C218，H 鎖 C225 – H 鎖 C225，H 鎖 C228 – H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6456}H_{9934}N_{1702}O_{2032}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2188}H_{3361}N_{573}O_{677}S_{16}$

L 鎖　$C_{1040}H_{1610}N_{278}O_{339}S_{7}$

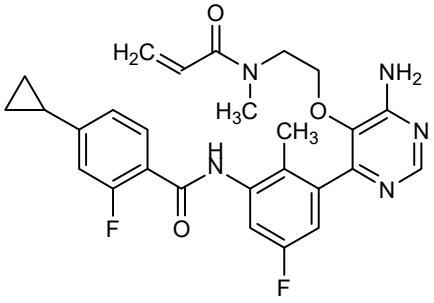
レチファンリマブは，遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG4 に由来する．H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S227P）され，C 末端の K446

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（γ4 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 (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 218 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

$C_{27}H_{27}F_2N_5O_3$



retifanlimabum #

retifanlimab — immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (programmed cell death 1, PD-1, PD1, CD279)], monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain humanized (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (120-217), hinge 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS K2>del (445)) (120-445)], (133-218')-disulfide with kappa light chain chimeric (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-2*01 (80.8%) -IGKJ2 (91.7%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*02 (77.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimer (225-225":228-228")-bisdisulfide, produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cell line, glycoform alfa

rétifanlimab — immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (protéine 1 de mort cellulaire programmée, PD-1, PD1, CD279)], anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma4 humanisée (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (120-217), charnière 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS K2>del (445)) (120-445)], (133-218')-disulfure avec la chaîne légère kappa chimérique (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-2*01 (80.8%) -IGKJ2 (91.7%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*02 (77.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure, produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), glycoforme alfa

retifanlimab — inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* PDCD1 (proteína 1 de muerte celular programada, PD-1, PD1, CD279)], anticuerpo monoclonal;
cadena pesada gamma4 humanizada (1-445) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (81.6%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (92.9%)) [8.8.12] (1-119) -*Homo sapiens* IGHG4*01 (CH1 (120-217), bisagra 1-12 S10>P (227) (218-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS K2>del (445)) (120-445)], (133-218')-disulfuro con la cadena ligera kappa quimérica (1'-218') [V-KAPPA (*Mus musculus* IGKV3-2*01 (80.8%) -IGKJ2 (91.7%)/*Homo sapiens* IGKV3D-11*02 (77.7%) -IGKJ4*01 (100%)) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (157), V101 (195) (112'-218')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro, producido en las células ováricas de hamster chino (CHO), glicoforma alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEWIGV  50
IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH 100
YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY 200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG      445
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QQKPGQPPKL  50
LIHAASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 260-320 366-424
22"-96" 146"-202" 260"-320" 366"-424"
Intra-L (C23-C104) 23'-92' 138'-198'
23'"-92'" 138'"-198'"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 133-218' 133"-218'"
Inter-H-H (h 8, h 11) 225-225" 228-228"

N-terminal glutaminyl cyclization to pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl)
H VH Q1:
1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

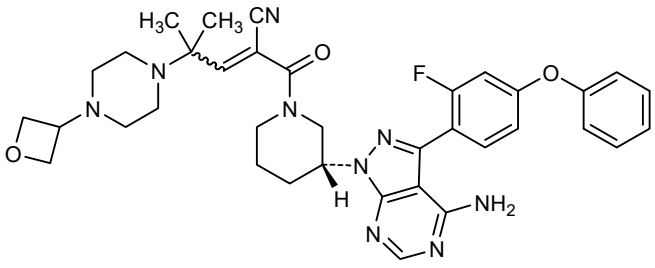
rilzabrutinibum

rilzabrutinib — (4Ξ,7^{3}*R*)-8^{4}-amino-9^{2}-fluoro-3,3-dimethyl-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidina-2(1,4)-piperazina-7(1,3)-piperidina-1(3)-oxetana-9(1,4),11(1)-dibenzenaundecaphan-4-ene-5-carbonitrile

rilzabrutinib — (4Ξ,7^{3}*R*)-8^{4}-amino-9^{2}-fluoro-3,3-diméthyl-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidina-2(1,4)-pipérazina-7(1,3)-pipéridina-1(3)-oxétana-9(1,4),11(1)-dibenzénaundécaphan-4-ène-5-carbonitrile

rilzabrutinib — (4Ξ,7^{3}*R*)-8^{4}-amino-9^{2}-fluoro-3,3-dimetil-6-oxo-10-oxa-8(1,3)-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-2(1,4)-piperazina-7(1,3)-piperidina-1(3)-oxetana-9(1,4),11(1)-dibencenaundecafan-4-eno-5-carbonitrilo

$C_{36}H_{40}FN_9O_3$



rimtuzalcapum

rimtuzalcap — *N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-2-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-amine

rimtuzalcap — *N*-(4,4-difluorocyclohexyl)-2-(3-méthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-amine

rimtuzalcap — *N*-(4,4-difluorociclohexil)-2-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-amina

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>レチファンリマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え抗ヒト 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ヒト PD-1 モノクローナル抗体に由来し、その他はヒト IgG4 に由来する。H 鎖の 227 番目の Ser 残基が Pro に、L 鎖 26 番目の Asn 残基が Ser に、それぞれ置換されている。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（γ4 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。</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙のとおり</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：レチファンリマブ（遺伝子組換え）
製剤：ジニイズ®点滴静注 500mg（1 バイアル 20mL 中にレチファンリマブ（遺伝子組換え）として 500mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>概略の致死量
（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注</td><td>1 雄/1 雌</td><td>10</td><td>>150 (4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験の結果を参照)</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路
投与期間
投与頻度</th><th>性及び動物数／群</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>無毒性量
（mg/kg）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注
3 週間
週 1 回</td><td>2 雄/2 雌</td><td>0（溶媒）、1、100</td><td>100</td><td>赤脾髄における軽度から中等度のリンパ組織球性浸潤；脾臓重量の増加と相関。</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注
4 週間
週 1 回</td><td>5 雄/5 雌</td><td>0（溶媒）、10、40、150</td><td>150</td><td>循環リンパ球の一過性の減少。</td></tr>
</table>
慢性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路
投与期間
投与頻度</th><th>性及び動物数／群</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>無毒性量
（mg/kg）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>静注
13 週間
週 1 回</td><td>5 雄/5 雌</td><td>0（溶媒）、5、20、100</td><td>100</td><td>5 mg/kg 以上を投与した雄の投与 2 日目における、用量反応性ではない、僅か又は軽度で一過性のリンパ球減少。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率　138/154 例（89.6%）（レチファンリマブ（遺伝子組換え）、パクリタキセル及びカルボプラチンを併用した場合）
副作用の種類
無力症　51 例（33.1%）
下痢　39 例（25.3%）
貧血　28 例（18.2%）
疲労　27 例（17.5%）
悪心　27 例（17.5%）
そう痒症　24 例（15.6%）</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYSFT SYWMNWVRQA PGQGLEWIGV   50
IHPSDSETWL DQKFKDRVTI TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREH  100
YGTSPFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD  150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY  200
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL  250
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR  300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL  350
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD  400
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG       445
```

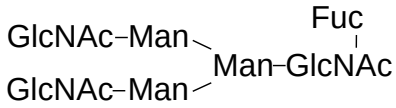
L 鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASESVD NYGMSFMNWF QQKPGQPPKL   50
LIHAASNQGS GVPSRFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY FCQQSKEVPY  100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV  150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV  200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                     218
```

H 鎖 N296：糖鎖結合

H 鎖 C133－L 鎖 C218，H 鎖 C225－H 鎖 C225，H 鎖 C228－H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	レチファンリマブ（遺伝子組換え）
販売名：	ジニイズ®点滴静注 500mg
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
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 500mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；CHO 細胞
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、□その他（ ）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙 3 参照
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	CHO 細胞（チャイニーズハムスター卵巣細胞）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　）、□製剤添加物、□その他（　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	マスター・セル・バンク（MCB）、ワーキング・セル・バンク（WCB）及び最終製造セル・バンク（EOPCB）の宿主細胞である CHO 細胞は、MCB、WCB 及び EOPCB の特性評価により問題無いことを確認している（別紙 1 参照）
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	別紙 1 参照
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別紙 3 参照

別紙 1

レチファンリマブの一貫した生産を確保するために、マスター・セル・バンク（MCB）とワーキング・セル・バンク（WCB）のセルバンキングシステムが確立された。MCB 及び WCB の製造には、動物由来の成分は使用されていない。さらに、プロセス性能資格（PPQ）から最終製造セル・バンク（EOPCB ID [redacted]）が設定された。セル・バンクの特性評価と試験結果（EOPCB を含む）は、Table 1 に示す。

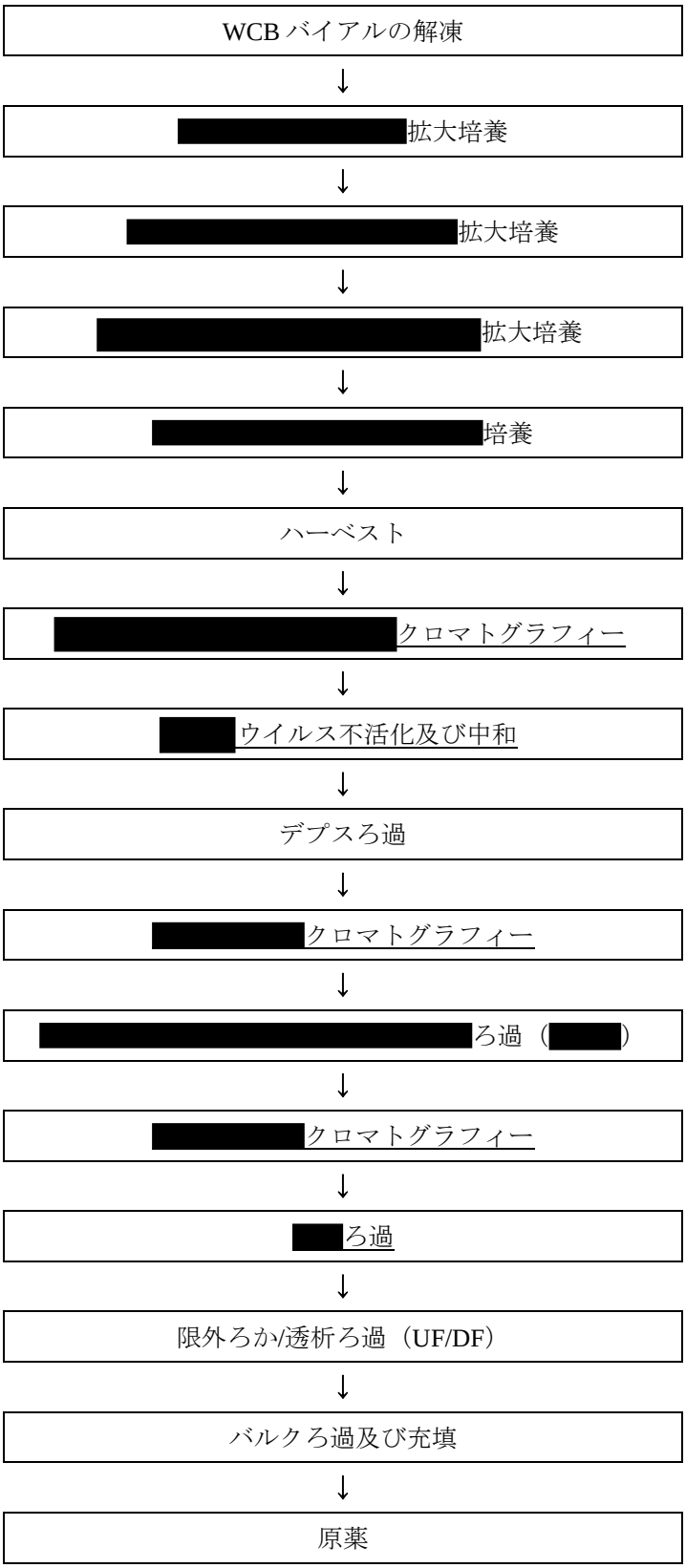
Table 1:　　セル・バンクの特性評価と試験

試験	受入基準	MCB ロット [redacted]	WCB ロット [redacted]	EOPCB (ID [redacted])
非ウイルス性外来性感染性物質試験				
[redacted]	増殖なし（陰性）	陰性　合格	陰性　合格	陰性　合格
	陰性	陰性　合格	陰性　合格	陰性　合格
ウイルス安全性試験				
[redacted]	陰性	陰性 合格	陰性 合格	陰性 合格
	陰性	陰性 合格	陰性 合格	陰性 合格
	陰性	陰性 合格	N/A[a]	検出されず
	陰性	陰性 合格	N/A	N/A
	陰性	陰性 合格	N/A	N/A
	陰性	陰性 合格	N/A	陰性 合格
	陰性	陰性 合格	N/A	N/A
	陰性	陰性 合格	N/A	N/A
	陰性	陰性 合格	N/A	陰性 合格
	A 型または C 型レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子の検出なし。	レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子の検出なし。 合格。	N/A	レトロウイルス様粒子以外のウイルス粒子の検出なし。
確認試験				
[redacted]	培養細胞の起源種はチャイニーズハムスター	合格	合格	合格

a Not available.

別紙 2

原薬製造工程のフロチャートを下記に示す。ウイルス不活化／除去工程には下線を示す。



別紙 3

レチファンリマブの製造中、未処理のハーベストバルク（プレハーベスト）検体に対して、*in vitro* 外来性ウイルス及びマウス微小ウイルス（MVM）の試験を定期的に実施している。ウイルス性外来性感染性物質の試験は全て陰性であった。

4 種類のモデルウイルス、異種指向性マウス白血病ウイルス（xMuLV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo3）及びマウス微小ウイルス（MVM）を用いてウイルスクリアランス試験を実施した。これらのモデルウイルスは、広範なウイルス型及び特性を代表するものとして、ICH Q5A ガイドラインに基づいて選択した。レチファンリマブ（遺伝子組換え）原薬の精製工程のウイルスクリアランス能を評価するため、予定している実生産工程を適切にスケールダウンしたモデルを用いた実験を実施した。[redacted]及びウイルスろ過は、精製工程中のウイルス不活化及び除去を保証する。また、製造工程の[redacted]クロマトグラフィー及び[redacted]クロマトグラフィー工程は全体のウイルスクリアランスに寄与している。小スケールモデルのウイルスクリアランス試験では、実生産スケールの製造工程で得られた出発物質を使用した。ウイルスクリアランス試験は、実生産スケールの工程で得られた工程パラメーターに対して事前に設定した許容範囲に合わせて実施した。

結果の概要を以下の Table 2 に示す。

Table 2:　レチファンリマブ（遺伝子組換え）の原薬製造工程のウイルスクリアランス概要（Log_{10}減少量）

Step	Run #	XMuLV	PRV	Reo3	MVM
[redacted] Chromatography	1	[redacted]			
	2				
	3 (aged resin)				
[redacted] Virus Inactivation	1				
	2				
[redacted] Chromatography	1				
	2				
Nanofiltration	1				
	2				
Worst Case Cumulative Reduction		**≥ 19.15**	**≥ 15.99**	**≥ 16.00**	**≥ 10.59**

要約すると、ウイルスバリデーション試験で得られたデータにより、製造中のレチファンリマブ（遺伝子組換え）原薬のウイルス安全性が十分に保証されていることが確認された。

ウイルスクリアランス試験から、レチファンリマブの製造工程における累積 log_{10} ウイルス減少係数（LRV）は、xMuLV で 19.15 以上、PRV で 15.99 以上、Reo 3 で 16.00 以上、MVM で 10.59 以上であることが示された。

レチファンリマブ(遺伝子組換え)
添付資料一覧

インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社

第3部　品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
3.2.S.1　一般情報								
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2　製造								
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.3	Control of Materials	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.4	Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.3　特性								
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4　原薬の管理								
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.4.5	Justification of Specification	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.5　標準品又は標準物質								
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.7.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.S.7.3	Stability Data	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
3.2.P.1　製剤及び処方								
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1-1	Pharmaceutical Development - Overview	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.1-2	Components of the Drug Product	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.2	Drug Product	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.4	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	Specifications	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.4.6	Novel Excipients	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	Specification(s)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-1	Summary of Analytical Method Sterility	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-2	Summary of Analytical Method Appearance	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-3	Summary of Analytical Method Subvisible Particulates	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-4	Summary of Analytical Method Extractable Volume	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-5	Summary of Analytical Method Endotoxin	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-6	Summary of Analytical Method CCIT (Stability Only)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.2-7	Summary of Analytical Method Bioburden	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-1	Summary of Analytical Method Validation Sterility	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-2	Summary of Analytical Method Validation Appearance	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-3	Summary of Analytical Method Subvisible Particulates	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-4	Summary of Analytical Method Validation Extractable Volume	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-5	Summary of Analytical Method Endotoxin	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-6	Summary of Analytical Method Validation CCIT	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-7	Summary of Analytical Method Validation Bioburden	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-8	Summary of Analytical Method Validation Protein Conc.	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-9	Summary of Analytical Method Validation cIEF	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.P.5.3-10	Summary of Analytical Method Validation PD-1 Binding ELISA	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-11	Summary of Analytical Method Validation PD-1 Blockade Bioasay	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-12	Summary of Analytical Method Validation SE-HPLC	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-13	Summary of Analytical Method Validation Reduced CE-LDS	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-14	Summary of Analytical Method Validation Non Reduced CE-LDS	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.3-15	Summary of Analytical Method Validation PS80	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.4	Batch Analyses	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	Container Closure System	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.8.2	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.P.8.3	Stability Data	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	—	—	—	海外	—	評価	—
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	—	海外	—	評価	—

3.2.R　各極の要求資料

該当なし

3.3 参考文献

添付資料番号	著者・表題・出典
3.3-1	Apostol I, Kelner D, Jiang XG, et al. Uncertainty estimates of purity measurements based on current information: toward a “live validation” of purity methods. Pharm Res 2012;29:3404-3419.
3.3-2	Barton C, Vigor K, Scott R, Jones P, Lentfer H, Bax HJ, et al. Beta-glucan contamination of pharmaceutical products: How much should we accept? Cancer Immunol Immunother. 2016;65(11):1289-301.
3.3-3	Best Practices Guide for Evaluating Leachables Risk From Polymeric Single-Use Systems Used in Biopharmaceutical Manufacturing Biophorum Operations Group (BPOG) 2017:1-36.
3.3-4	Burgess-Cassler, A, Johansen, J, Santek, D, Ide J, and Kendrick N. Computerized Quantitative Analysis of Coomassie-Blue-Stained Serum Proteins Separated by Two-Dimensional Electrophoresis. Clin Chem. 1989;35:2297.
3.3-5	Ciccarone V, Chu Y, Schifferli K, et al. Focus 1999;21:54-55.
3.3-6	Gates T, Lyu YF, Fang X, Liao X. Clearance of solvents and small molecule impurities in antibody drug conjugates via ultrafiltration and diafiltration operation, Biotechnol Prog. 2020;36:e2923. doi: 10.1002/btpr.2923.
3.3-7	Guynn JB, Poretz DM, Duma RJ. Growth of various bacteria in a variety of intravenous fluids. Am J Hosp Pharm 1973;30(4):321-325.
3.3-8	Hugbo PG, Mendie UE, Nasipuri RN. Kinetics of growth characteristics of micro-organisms in dextrose infusion solutions. Int J Pharm 1998;167(1-2):1-6.
3.3-9	Jenke DR, Stults CLM, Paskiet DM, Ball DJ, Nagao LM. Materials in Manufacturing and Packaging Systems as Sources of Elemental Impurities in Packaged Drug Products: A Literature Review. PDA J Pharm Sci.and Tech 2015;69(1):1-48.
3.3-10	Kabat EA, Wu TT, Perry HM, Gottesman KS, Foeller C. Sequences of Proteins of Immunological Interest. U S Department of Health and Human Services, National Institute of Health 1991.
3.3-11	Kendrick N, Darie CC, Hoelter M, Powers G, Johansen J. 2D SDS PAGE in Combination with Western Blotting and Mass Spectrometry Is a Robust Method for Protein Analysis with Many Applications. Adv Exp Med Biol 2019;1140: 563-574.
3.3-12	Magarian N, Lee K, Nagpal K, Skidmore K, Mahajan E. Clearance of extractables and leachables from single-use technologies via ultrafiltration/ diafiltration operations. Biotechnol Prog. 2016;32(3): 718-724.
3.3-13	Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. Surgery 1962;51(2):224-32.
3.3-14	O'Farrell PH. High Resolution Two-Dimensional Electrophoresis of Proteins. J Biol Chem 1975;250:4007-4021.
3.3-15	Pace N, Vajdos F, Fee L, Grimsley G, Gray T. How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein. Protein Sci 1995;4:2411-2423.
3.3-16	Paskiet, 2013 - PDA J Pharm Sci and Tech
3.3-17	Ph. Eur. 2008 Monoclonal Antibodies for Human Use, 2031. Ph. Eur. p. 01/2012:31

3.3-18	Puck TT, Cieciura SJ, Robinson A. Genetics of Somatic Mammalian Cells. III. J Exp Med 1958;108(6):945-56.
3.3-19	Rosenberg AS. Effects of protein aggregates: an immunologic perspective. AAPS J 2006(8):E501-E507.
3.3-20	Rosenberg AS, Verthelyi D, Cherney BW. Managing uncertainty: a perspective on risk pertaining to product quality attributes of therapeutics. J Pharm Sci 2012;101(10):3560-3567.
3.3-21	Sandle T. Pharmaceutical Product Impurities: Considering Beta Glucans. American Pharmaceutical Review [Internet]. 2013. Available from: http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/152953-Pharmaceutical-Product-Impurities-Considering-Beta-Glucans/.
3.3-22	Schifferli K, Jesse J, Ciccarone V. Focus 1999;21:16.
3.3-23	USP-NF ⟨1663⟩ Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems.
3.3-24	Venyaminov SY and Yang JT. Determination of protein secondary structure. In Fasman GD, ed. Circular Dichroism and the Conformational Analysis of Biomolecules. Determination of Protein Secondary Structure. 1st ed. Springer US,1996:69-107.
3.3-25	Zhou S, Schoneich C, Sing SK. Biologics Formulation Factors Affecting Metal Leachables from Stainless Steel. AAPS Pharm Sci Tech 2011;12(1):441-421.

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-1	IN VITRO-20.06: Characterization of MGA012 Biological Activity In Vitro (MGA012-15-1001)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	—	評価	無
4.2.1.1-2	IN VITRO-20.05: Analysis of Binding of MGA012 to Human and Cynomolgus Monkey PD-1 (MGA012-15-1002)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	—	評価	無

4.2.1.2　副次的薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.1.2-1	IN VITRO-20.09: MGA012-mediated Cytokine Induction in PBMCs from Normal Human Donors (MGA012-15-1003)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	—	評価	無
4.2.1.2-2	IN VITRO-20.08: Evaluation of MGA012 Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity, and Complement-dependent Cytotoxicity (MGA012-15-1006)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	—	評価	無
4.2.1.2-3	IN VITRO-20.07: Hemocompatibility Testing of MGA012 (MGA012-15-1007)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	—	評価	無

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当なし

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用

該当なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.2.1-1	DMB-20.143: Pre-study Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method for the Quantification of MGA012 in Cynomolgus Monkey Serum (SOP [redacted]) (RPT-18-064; R1-MTV-15-007)	MacroGenics, Inc.	[redacted]20[redacted] - [redacted] 20[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	—	評価	無

4.2.2.2 吸収

該当なし

4.2.2.3 分布

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.2.3-1	DMB-20.45: MGA012 Drug Distribution Immunohistochemistry (IHC) Study in Selected Cynomolgus Monkey Tissues (MGA012-15-1008)	MacroGenics, Inc.	[redacted]20[redacted] - [redacted] 20[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	—	評価	無

4.2.2.4 代謝

該当なし

4.2.2.5 排泄

該当なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当なし

4.2.3　毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.3.1-1	T15-06-12: Pharmacokinetics Study of AEX1188, AEX1197, MK-3475, AEX1214 and AEX1228 Following Single Dose Intravenous Infusion in Cynomolgus Monkeys (20077288)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	[redacted]	海外	—	評価	無

4.2.3.2　反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.3.2-1	T15-08-05: A Non-GLP Exploratory Toxicology Study of AEX1188 and AEX1236 by Intravenous Infusion in Cynomolgus Monkeys (20079545)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	[redacted]	海外	—	評価	無
4.2.3.2-2	T19-01-03: A Repeat-Dose Toxicity Study with Toxicokinetic and Pharmacodynamic Endpoints to Evaluate MGA012 Administered by Intravenous Infusion for 4 Weekly Doses in Cynomolgus Monkeys with a 10-Week Recovery Period (20082892)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	[redacted]	海外	—	評価	無
4.2.3.2-3	T18-02-10: A Toxicity and Toxicokinetic Study following 13 Weekly Intravenous Administrations of INCMGA00012 in Cynomolgus Monkeys (GLP)	Incyte Corporation	[redacted]	[redacted]	海外	—	評価	無

4.2.3.3　遺伝毒性試験

4.2.3.3.1　In Vitro試験

該当なし

4.2.3.3.2　In Vivo試験

該当なし

4.2.3.4　がん原性試験

4.2.3.4.1　長期がん原性試験

該当なし

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験

該当なし

4.2.3.4.3　その他の試験
該当なし

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

4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験
該当なし

4.2.3.5.3　出生前及び出世後の発生並びに母体の機能に関する試験
該当なし

4.2.3.5.4　新生児を用いた試験
該当なし

4.2.3.6　局所刺激性試験
該当なし

4.2.3.7　その他の毒性試験
4.2.3.7.1　抗原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.1-1	T16-02-22: A Tissue Cross-Reactivity Study of MGA012 in Normal Human Tissues	MacroGenics, Inc.	[redacted]	[redacted]	海外	—	評価	無

4.2.3.7.2　免疫毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.2-1	T22-05-01: T-cell-dependent Antibody Response Study with Weekly Intravenous Infusion of INCMGA00012 (Retifanlimab) in the Cynomolgus Monkey	Incyte Corporation	[redacted]	[redacted]	海外	—	評価	無

4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
該当なし

4.2.3.7.4　依存性試験
該当なし

4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
該当なし

4.2.3.7.6　不純物の毒性試験
該当なし

4.2.3.7.7　その他の試験
該当なし

第4部　非臨床試験報告書

4.3　参考文献

添付資料番号	著者・表題・出典
4.3-1	Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;372(4):311-9.
4.3-2	Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature. 2006;439(7077):682-7.
4.3-3	Baumeister SH, Freeman GJ, Dranoff G, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. Annu Rev Immunol. 2016;34:539-73.
4.3-4	Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, Polley A, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. Nat Immunol. 2009;10(1):29-37.
4.3-5	Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.
4.3-6	Breitfeld D, Ohl L, Kremmer E, Ellwart J, Sallusto F, Lipp M, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. J Exp Med 2000 Dec 4;192(11):1545-52.
4.3-7	Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013;39(1):1-10.
4.3-8	Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat Rev Immunol. 2013;13(4):227-42.
4.3-9	Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(9):4275-80.
4.3-10	Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. May 2018.
4.3-11	Food and Drug Administration (FDA). Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations. Guidance for Industry. May 2019.
4.3-12	Fourcade J, Sun Z, Benallaoua M, Guillaume P, Luescher IF, Sander C, et al. Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8+ T cell dysfunction in melanoma patients. J Exp Med 2010 Sep 27;207(10):2175-86.
4.3-13	Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med. 2000;192(7):1027-1034.
4.3-14	Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. Annu Rev Immunol. 2005;23:515-548.
4.3-15	Gros A, Robbins PF, Yao X, Li YF, Turcotte S, Tran E, et al. PD-1 identifies the patient-specific CD8(+) tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. J Clin Invest. 2014;124(5):2246-59.
4.3-16	Guleria, I, A Khosroshahi, MJ Ansari, A Habicht, M Azuma, H Yagita, RJ Noelle, A Coyle, AL Mellor, SJ Khoury, and MH Sayegh, 2005, A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance, J Exp Med, 202(2):231-237.

添付資料番号	著者・表題・出典
4.3-17	Habicht, A, S Dada, M Jurewicz, BT Fife, H Yagita, M Azuma, MH Sayegh, and I Guleria, 2007, A Link between PDL1 and T Regulatory Cells in Fetomaternal Tolerance, J Immunol, 179(8):5211-5219.
4.3-18	Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.
4.3-19	Herzyk DJ, Haggerty HG. Cancer Immunotherapy: Factors Important for the Evaluation of Safety in Nonclinical Studies. AAPS J. 2018 Feb 7;20(2):28.
4.3-20	Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.
4.3-21	International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 12 June 2011.
4.3-22	International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. 8 November 2000.
4.3-23	International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. 29 October 2009.
4.3-24	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. 11 June 2009.
4.3-25	Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992;11(11):3887-95.
4.3-26	Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. Int Immunol. 2005;17(2):133-44.
4.3-27	Kabat EA, Wu TT, Perry HM, Gottessmann KS, Foeller C. Sequences of Proteins of Immunological Interest. Fifth Edition: US Department of Health and Human Services; National Institutes of Health Publication No. 91-3242; 1991.
4.3-28	Kim CH, Rott LS, Clark-Lewis I, Campbell DJ, Wu L, Butcher EC. Subspecialization of CXCR5+ T cells: B helper activity is focused in a germinal center-localized subset of CXCR5+ T cells. J Exp Med 2001 Jun 18;193(12):1373-81.
4.3-29	Krakauer T. Immune response to staphylococcal superantigens. Immunol Res. 1999;20(2):163-73.
4.3-30	La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. Immunol Lett. 2014 Nov;162(1 Pt A):41-8.
4.3-31	Latchman Y, Wood CR, Chernova T, Chaudhary D, Borde M, Chernova I, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. Nat Immunol. 2001;2(3):261-8.
4.3-32	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68.

添付資料番号	著者・表題・出典
4.3-33	McMahan RH, Golden-Mason L, Nishimura MI, McMahon BJ, Kemper M, Allen TM, et al. Tim-3 expression on PD-1+ HCV-specific human CTLs is associated with viral persistence, and its blockade restores hepatocyte-directed in vitro cytotoxicity. J Clin Invest 2010 Dec;120(12):4546-57.
4.3-34	Miko E, Meggyes M, Doba K, Barakonyi A, Szereday L Immune Checkpoint Molecules in Reproductive Immunology. Front Immunol. 2019 Apr 18;10:846.
4.3-35	Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-1813.
4.3-36	Muhlbauer M, Fleck M, Schutz C, Weiss T, Froh M, Blank C, et al. PD-L1 is induced in hepatocytes by viral infection and by interferon-alpha and -gamma and mediates T cell apoptosis. J Hepatol. 2006;45(4):520-528.
4.3-37	Norde WJ, Maas F, Hobo W, Korman A, Quigley M, Kester MG, et al. PD-1/PD-L1 interactions contribute to functional T-cell impairment in patients who relapse with cancer after allogeneic stem cell transplantation. Cancer Res. 2011;71(15):5111-5122.
4.3-38	Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. Trends Immunol. 2006;27(4):195-201.
4.3-39	Okazaki, T and T Honjo, 2007, PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application, Int Immunol, 2007;19:813-824.
4.3-40	Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
4.3-41	Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol Cell Biol. 2005;25(21):9543-53.
4.3-42	Pentcheva-Hoang T, Corse E, Allison JP. Negative regulators of T-cell activation: potential targets for therapeutic intervention in cancer, autoimmune disease, and persistent infections. Immunol Rev. 2009;229(1):67-87.
4.3-43	Petroff, MG, L Chen, TA Phillips, D Azzola, P Sedlmayr, and JS Hunt, 2003, B7 Family Molecules are Favorably Positioned at the Human Maternal-Fetal Interface, Biol Reprod, 68(5):1496-14504.
4.3-44	Pilon-Thomas S, Mackay A, Vohra N, Mule JJ. Blockade of programmed death ligand 1 enhances the therapeutic efficacy of combination immunotherapy against melanoma. J Immunol. 2010;184(7):3442-9.
4.3-45	Poulet FM, Wolf JJ, Herzyk DJ, DeGeorge JJ. An evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors. Birth Def Res (Part B) 2016; 107:108-19.
4.3-46	Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014;515(7528):558-62.
4.3-47	Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE‐002): a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):908-18.
4.3-48	Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science. 2015;348(6230):124-8.
4.3-49	Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2015;16(3):257-65.

添付資料番号	著者・表題・出典
4.3-50	Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-30.
4.3-51	Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015;372(26):2521-32.
4.3-52	Schaerli P, Willimann K, Lang AB, Lipp M, Loetscher P, Moser B. CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. J Exp Med 2000 Dec 4;192(11):1553-62.
4.3-53	Selenko-Gebauer N, Majdic O, Szekeres A, Hofler G, Guthann E, Korthauer U, et al. B7-H1 (programmed death-1 ligand) on dendritic cells is involved in the induction and maintenance of T cell anergy. J Immunol. 2003;170(7):3637-44.
4.3-54	Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. Science. 2015;348(6230):56-61.
4.3-55	Stebbings R, Findlay L, Edwards C, Eastwood D, Bird C, North D, et al. "Cytokine storm" in the phase I trial of monoclonal antibody TGN1412: better understanding the causes to improve preclinical testing of immunotherapeutics. J Immunol. 2007;179(5):3325-31.
4.3-56	Sun L, Zhang L, Yu J, et al. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2020;10(1):2083
4.3-57	Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. Cancer Cell. 2015;27(4):450-61.
4.3-58	Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, Said EA, Gimmig S, Bessette B, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. Nat Med 2006 Oct;12(10):1198-202.
4.3-59	Tripathi S, Guleria I Role of PD1/PDL1 pathway, and TH17 and treg cells in maternal tolerance to the fetus. Biomed J. 2015 Jan-Feb;38(1):25-31.
4.3-60	Wafula, PO, A Teles, A Schumacher, K Pohl, H Yagita, HD Volk, and AC Zenclussen, 2009, PD-1 but not CTLA-4 Blockade Abrogates the Protective Effect of Regulatory T Cells in a Pregnancy Murine Model, Am J Reprod Immunol, 62(5):283-292.
4.3-61	Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. Cancer Immunol Res 2014; 2:846-856.
4.3-62	Wong RM, Scotland RR, Lau RL, Wang C, Korman AJ, Kast WM, et al. Programmed death-1 blockade enhances expansion and functional capacity of human melanoma antigen-specific CTLs. Int Immunol. 2007;19(10):1223-34.
4.3-63	Yang ZZ, Grote DM, Ziesmer SC, Xiu B, Novak AJ, Ansell SM. PD-1 expression defines two distinct T-cell sub-populations in follicular lymphoma that differentially impact patient survival. Blood Cancer J 2015;5:e281.
4.3-64	Yao S, Zhu Y, Chen L. Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. Nat Rev Drug Discov. 2013;12(2):130-46.
4.3-65	Zhang L, Gajewski TF, Kline J. PD-1/PD-L1 interactions inhibit antitumor immune responses in a murine acute myeloid leukemia model. Blood. 2009;114(8):1545-52.

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	－	－	－	－	－	－	－

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当なし

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

該当なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-1	DMB-18.85: Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitation of INCMGA00012 in Human Serum from 23.275 to 625 ng/mL (12814.051518)	[redacted]	－	[redacted]	海外	－	参考	無
5.3.1.4-2	DMB-19.155: Validation of an Electrochemiluminescence Assay for the Quantitation of INCMGA00012 in Normal Human Serum (13609.092418)	[redacted]	－	[redacted]	海外	－	参考	無
5.3.1.4-3	DMB-19.156: Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method to Detect Anti-INCMGA00012 Antibodies in Human Serum (13120.111718)	[redacted]	－	[redacted]	海外	－	参考	無

5.3.1.4-4	DMB-19.168: Pharmacokinetics Assay Validation Report Amendment 1 - Pre-Study and In-Study Validation of an ELISA method for the Quantification of MGA012 in Human Serum (Method BAA-002) (R1-MTV-001 / RPT-17-031)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	－	参考	無
5.3.1.4-5	DMB-19.169: Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Method for Detection of Anti-MGA012 Antibodies in Human Serum (RPT-18-111 / MTV-004)	MacroGenics, Inc.	[redacted]	MacroGenics, Inc.	海外	－	参考	無
5.3.1.4-6	DMB-21.111: Validation of a Cell-Based Assay to Detect Anti-Retifanlimab Neutralizing Antibody (NAB) in Human Serum (15846.220320)	[redacted]	－	[redacted]	海外	－	参考	無
5.3.1.4-7	DMB-24.122: Determination of INCMGA00012 in Human Serum Samples from Incyte Study INCMGA 0012-303	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	－	参考	無
5.3.1.4-8	DMB-24.123: The Detection of Anti-INCMGA00012 (Retifanlimab) Antibodies in Human Serum from Incyte Study INCMGA 0012-303	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	－	参考	無
5.3.1.4-9	DMB-21.124: Detection of Anti-Retifanlimab Neutralizing Antibodies to Retifanlimab In Human Serum (INCMGA 0012-101, 0012-201, 0012-202, 0012-203)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	－	参考	無
5.3.1.4-10	DMB-24.126: The Detection Of Anti-Retifanlimab Neutralizing Antibodies In Human Serum From Clinical Study INCMGA 0012-303	[redacted]	[redacted]	[redacted]	海外	－	参考	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.2-1	INCMGA 0012-101: A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of INCMGA00012 (formerly MGA012) in Patients with Advanced Solid Tumors (POD1UM-101)	Incyte Cooporation	[redacted] NOV 2016 - [redacted] 20[redacted]	Incyte Cooporation	海外	－	評価	有
5.3.3.2-2	INCMGA 0012-104: A Phase 1b Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor), INCB001158 (Arginase Inhibitor), and the Combination in Japanese Participants With Advanced Solid Tumors	Incyte Biosciences Japan GK	22 JUL 2019 - 14 DEC 2021	Incyte Biosciences Japan GK	国内	－	評価	有

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-1	CPP-24.08: Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analysis of INCMGA00012 or Placebo in Participants With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	評価	有
5.3.3.5-2	DMB-22.69: Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Safety Analysis of Retifanlimab in Participants With Advanced Malignancies and Exposure-Efficacy Analysis in Participants With Merkel Cell Carcinoma	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無
5.3.3.5-3	DMB-20.61: Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Retifanlimab, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Participants with Advanced Malignancies	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無
5.3.3.5-4	DMB-20.42: Population Pharmacokinetic Analysis, Exposure-Response Analysis, and Immunogenicity Assessment of Retifanlimab in Participants With Anal Cancer	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-1	INCMGA 0012-303: A Phase 3 Global, Multicenter, Double-Blind Randomized Study of Carboplatin-Paclitaxel With INCMGA00012 or Placebo in Participants With Inoperable Locally Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal Not Previously Treated With Systemic Chemotherapy (POD1UM-303/InterAACT 2)	Incyte Cooporation	[redacted] NOV 2020 - 15 APR 2024	Incyte Cooporation	海外	－	評価	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	INCMGA 0012-201: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Metastatic Merkel Cell Carcinoma (POD1UM-201)	Incyte Cooporation	25 FEB 2019 - [redacted] 20[redacted]	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無
5.3.5.2-2	INCMGA 0012-202: A Phase 2 Study of INCMGA00012 in Participants With Squamous Carcinoma of the Anal Canal Who Have Progressed Following Platinum-Based Chemotherapy (POD1UM-202)	Incyte Cooporation	08 OCT 2018 - 10 NOV 2021	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無
5.3.5.2-3	INCMGA 0012-203: A Phase 2 Study of INCMGA00012 (PD-1 Inhibitor) in Participants 2wth Selected Solid Tumors (POD1UM-203)	Incyte Cooporation	09 JAN 2019 - 28 JUN 2022	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.3-1	Statistical Analysis Plan: Retifanlimab (INCMGA00012) for Squamous Carcinoma of the Anal Canal - Summary of Clinical Safety	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無
5.3.5.3-2	Safety Update Report (MCC)	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Immunogenicity Retifanlimab	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

該当なし

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

該当なし

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内、海外）	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出有無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	Incyte Cooporation	－	Incyte Cooporation	海外	－	参考	無

第5部　臨床試験報告書

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-1	Abbas A, Nehme E, Fakih M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. Anticancer Res 2011;31:4637-4640.
5.4-2	Abramowitz L, Mathieu N, Roudot-Thoraval F, et al. Epidermoid anal cancer prognosis comparison among HIV+ and HIV- patients. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug 15;30(4): 414-421.
5.4-3	Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299(16):1914-1921.
5.4-4	Andersen AS, Koldjaer Sølling AS, Ovesen T, Rusan M. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2014;134:2755-2763.
5.4-5	Bai S, Jorga K, Xin Y, et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2012;51:119-135.
5.4-6	Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15(5):2040-2049.
5.4-7	Borghaei H, Hellmann MD, Paz-Ares LG, et al. Nivolumab (nivo) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: results from CheckMate 227. J Clin Oncol 2018;36:9001.
5.4-8	Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019;14:124-9.
5.4-9	Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer 2021;9:e002435.
5.4-10	Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36:1714-1768.
5.4-11	Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics 1982;38:29-41.
5.4-12	Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10212):1915-1928.
5.4-13	Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, Ciccolini J, van Hasselt JGC. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. Clin Pharmacokinet 2019;58:835-857.
5.4-14	Chen X, Wang P, Kaul S, et al. Assessment of Flat Dosing Strategy for INCMGA00012 in Patients with Advanced Tumors. Presented at: AACR Annual Meeting; March 29-April 1, 2019; Atlanta, GA. Abstract LB268.
5.4-15	Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). J Immunother Cancer 2019;7(1):184.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-16	Colón-López V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. J Clin Oncol. 2018;36(1):68-75.
5.4-17	Condamine T, Owens S, Feldman P, et al. Pharmacodynamic correlates in a phase I study of INCMGA00012, a PD-1 antagonistic monoclonal antibody. Presented at: AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA. Abstract CT085.
5.4-18	Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: a systematic review. JAMA Oncol 2019;5:1049-1054.
5.4-19	Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer. 2004;101(2):270-280.
5.4-20	D'Angelo SP, Lebbé C, Mortier L, et al. First-line avelumab treatment in patients with metastatic Merkelcell carcinoma: primary analysis after ≥15 months of follow-up from JAVELIN Merkel 200, a registrational phase 2 trial. J Immunother Cancer 2019;7(suppl 1):282 [abstr P362].
5.4-21	De Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. Cancer Res 2004;64:5449-5455.
5.4-22	Del Muro GX, López-Bravo DP, Cuéllar-Rivas MA, et al, Retifanlimab in Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma: The Phase 2 ORPHEUS Study. Eur Urol Oncol. 2024 May 14:S2588-9311(24)00114-7. Epub ahead of print. PMID: 38749903.
5.4-23	de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13:607-615.
5.4-24	Di Giacomo AM, Schenker M, Medioni J, et al. A phase II study of retifanlimab, a humanized anti-PD-1 monoclonal antibody, in patients with solid tumors (POD1UM-203). ESMO Open. 2024 Feb 23;9(3):102387.
5.4-25	Efron B. The efficiency of Cox likelihood function for censored data. J Am Stat Assoc 1977;72(359):557-565.
5.4-26	Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247.
5.4-27	Eng C. Anal cancer: Current and future methodology. Cancer Invest 2006;24:535-544.
5.4-28	Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Oncotarget 2014;5:11133-11142.
5.4-29	European Cancer Information System (ECIS). Estimates of cancer incidence and mortality in 2022, for all countries. 2022. Accessed November 6, 2024. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/en
5.4-30	European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2009.
5.4-31	European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. 2012.
5.4-32	European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins. 2017.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-33	European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 22 September 2017.
5.4-34	Feun LG, Li YY, Wu C, et al. Phase 2 study of pembrolizumab and circulating biomarkers to predict anticancer response in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2019;125:3603-3614.
5.4-35	Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996;14(9):2527-2539.
5.4-36	Fléjou JF. An update on anal neoplasia. Histopathology 2015;66(1):147-160.
5.4-37	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format. 2006.
5.4-38	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins. 2023.
5.4-39	Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. December 2018.
5.4-40	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.
5.4-41	Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.
5.4-42	Freshwater T, Kondic A, Ahamadi A, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. J Immunother Cancer 2017;5:43.
5.4-43	Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med 1997;337(19):1350-1358.
5.4-44	Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;378:2078-2092.
5.4-45	Ghosn M, Kourie HR, Abdayem P, Antoun J, Nasr D. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. World J Gastroenterol 2015;21:2294-2302.
5.4-46	Giani I, Mistrangelo M, Fucini C; Italian Society of Colo-Rectal Surgery. The treatment of squamous anal carcinoma: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery. Tech Coloproctol 2013;17(2):171-179.
5.4-47	Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et el. Anal cancer: ESMO–ESSO–ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Radiother Oncol 2014;111:330-339.
5.4-48	Gollins S, Moran B, Adams R, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Multidisciplinary Management. Colorectal Dis. 2017 Jul;19 Suppl 1:37-66.
5.4-49	Goodman KA, Julie D, Cercek A, et al. Capecitabine with mitomycin reduces acute hematologic toxicity and treatment delays in patients undergoing definitive chemoradiation using intensity modulated radiation therapy for anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98(5):1087-1095.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-50	Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. J Clin Oncol. 2012;30(35):4344-4351.
5.4-51	Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl 4):iv119-iv142.
5.4-52	Haddad RI, Harrington K, Tahara M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: the final results of CheckMate 651. J Clin Oncol 2023;41:2166-2180.
5.4-53	Hoff PM, Coudry R, Moniz CM. Pathology of Anal Cancer. Surg Oncol Clin N Am 2017;26(1):57-71.
5.4-54	International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products. 30 Nov 1995.
5.4-55	International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. 6 Feb 2003.
5.4-56	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E14 Guideline: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs—Questions and Answers (R3). 2015.
5.4-57	Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. Kidney Int 2004;66:532-541.
5.4-58	Johnson B, Eng C. The promise of immunotherapy in anal squamous cell carcinoma: a novel approach for an orphan disease. Clin Adv Hematol Oncol 2017;15(12):968 976.
5.4-59	Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: primary PFS and safety analysis of a randomized Phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. J Clin Oncol 2018;36(suppl):LBA9000.
5.4-60	Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. J Thorac Oncol. 2020 Aug;15(8):1351-1360.
5.4-61	Kang C. Retifanlimab: first approval. Drugs 2023;83:731-737.
5.4-62	Kang Y-J, Smith M, Canfell K. Anal cancer in high-income countries: increasing burden of disease. PLoS One 2018;13: e0205105.
5.4-63	Kim TJ, Jin HT, Hur SY, et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. Nat Commun 2014;5:5317.
5.4-64	Klein JP, Moeschberger ML. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. New York: Springer-Verlag; 1997.
5.4-65	Kommu S, Carter C, Whitfield P. Adverse Drug Reactions. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
5.4-66	Lakhani N, Cosman R, Banerji U, Rasco D, Tomaszewska-Kiecana M, Garralda E, Kornacki D, Li J, Tian C, Bourayou N, Powderly J. A first-in-human phase I study of the PD-1 inhibitor, retifanlimab (INCMGA00012), in patients with advanced solid tumors (POD1UM-101). ESMO Open. 2024 Apr;9(4):102254.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-67	Lakhani N, Mehnert JM, Rasco D, et al. A phase 1 study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of MGA012 (anti-PD-1 antibody) in patients with advanced solid tumors. Poster presented at: 32nd Congress of the Society for Immunotherapy of Cancer; November 8 12, 2017; National Harbor, MD. Abstract P249.
5.4-68	Leeds IL, Alturki H, Canner JK, et al. Outcomes of abdominoperineal resection for management of anal cancer in HIV-positive patients: a national case review. World J Surg Oncol 2016;14(1):208.
5.4-69	Matsuo N, Azuma K, Hattori S, et al. Association between soluble immune mediators and tumor responses in patients with nonsmall cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitor. Int J Cancer 2019;144:1170-1179.
5.4-70	Medford RJ, Salit IE. Anal cancer and intraepithelial neoplasia: epidemiology, screening and prevention of a sexually transmitted disease. CMAJ 2015;187:111-115.
5.4-71	Mehnert JJ, Joshua A, Lakhani N, et al. First-in-human Phase 1 study of INCMGA00012 in patients with advanced solid tumors: Interim results of the cohort expansion phase. Presented at: SITC 33rd Annual Meeting; November 7-11, 2018; Washington, DC. Abstract P669.
5.4-72	Mehnert JJ, Paz Ares L, Pikiel J, et al. A Phase 1 study of INCMGA00012, a PD-1 inhibitor, in patients with advanced solid tumors: Preliminary results for patients with advanced cervical cancer (POD1UM-101). Journal for ImmunoTherapy of Cancer. Presented at: SITC 34th Annual Meeting; November 6-10, 2019; Baltimore, MD. Abstract P394.
5.4-73	Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-line pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Final overall survival results of KEYNOTE-826. J Clin Oncology 2023:41: 5505-5511.
5.4-74	Morris VK, Rashid A, Rodriguez-Bigas M, et al. Clinicopathologic features associated with human papillomavirus/p16 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Oncologist 2015;20(11):1247-1252.
5.4-75	Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18:446-453.
5.4-76	Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. Curr Probl Cancer 2018;42(5):486-492.
5.4-77	Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). Dig Liver Dis 2017;49(8):831-840.
5.4-78	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer in People with HIV (Version 1.2025).
5.4-79	National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Anal Carcinoma (Version 1.2025).
5.4-80	National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Anal carcinoma (Version 1.2020 – May 6, 2020).
5.4-81	Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, et al. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. J Clin Oncol 2013;31:1569–1575.
5.4-82	Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med 2016;374:2542-52.
5.4-83	Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy. J Clin Oncol 2019;37:693-702.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-84	Nigro ND, Vaitkevocol's VK, et al., Combined Therapy for Cancer of the Anal Canal: A Preliminary Report Combined Therapy for Cancer of the Anal Canal: A Preliminary Report. Diseases of the Colon & Rectum 1974;17 (3) : 354-356.
5.4-85	Nigro ND, Seydel HG, Considine B, Vaitkevicius VK, Leichman L, Kinzie JJ. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983;51(10):1826-1829.
5.4-86	Norén GN, Edwards IR. Modern methods of pharmacovigilance: detecting adverse effects of drugs. Clin Med (Lond) 2009;9:486-489.
5.4-87	Otter S, Whitaker S, Chatterjee J, Stewart A. The human papillomavirus as a common pathogen in oropharyngeal, anal and cervical cancers. Clin Oncol 2019;31(2):81-90.
5.4-88	Pan YB, Maeda Y, Wilson A, Glynne-Jones R, Vaizey CJ. Late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for anal cancer: a systematic literature review. Acta Oncol 2018;57:1427.
5.4-89	Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non- small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379:2040-51.
5.4-90	Pessia B, Romano L, Giuliani A, Lazzarin G, Carlei F, Schietroma M. Squamous cell anal cancer: management and therapeutic options. Ann Med Surg (Lond) 2020;55:36-46.
5.4-91	Phuong L, Rajdev L. Immunotherapy in anal cancer. Curr Oncol Rep 2020;22:94.
5.4-92	Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the French hospital database on HIV. J Clin Oncol 2012;30(35):4360-4366.
5.4-93	Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer 2017;5:95.
5.4-94	Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. InterAACT, a multicenter open label randomised Phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5 fluorouracil (5FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease – an International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. Ann Oncol 2018;29:vii715-viii716 [abstrP669].
5.4-95	Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International Rare Cancers Initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAAct. J Clin Oncol 2020;38(22):2510-2518.
5.4-96	Rao S, Guren MG, Khan K, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32:1087-1100.
5.4-97	Rao S, Jones M, Bowman J, Tian C, Spano JP. POD1UM-303/InterAACT 2: A phase III, global, randomized, double-blind study of retifanlimab or placebo plus carboplatin-paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic squamous cell anal carcinoma. Front Oncol 2022;12:935383.
5.4-98	Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, et al: POD1UM-303/InterAACT 2: Phase III study of retifanlimab with carboplatin-paclitaxel (c-p) in patients (Pts) with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC) not previously treated with systemic chemotherapy (Chemo). Ann Oncol 2024: 35 (suppl_2): 1217: LBA2 .
5.4-99	Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS clinical trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. Biometrics 2000;56:779-88.
5.4-100	Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. Epidemiology 2000;11:550-60.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-101	Robins JM, Tsiatis AA. Correction for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat Theory Methods 1991;20:2609-31.
5.4-102	Saint A, Evesque L, Falk AT, et al. Mitomycin and 5-fluorouracil for second-line treatment of metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal. Cancer Med. 2019;8:6853-6859.
5.4-103	Saint A, Evesque L, François É. Les carcinomes épidermoïdes métastatiques du canal anal: prise en charge actuelle et perspectives [Metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal: Current management and prospects]. Bull Cancer 2020;107(7-8):792-799.
5.4-104	Salem ME, Puccini A, Grothey A, et al. Landscape of tumor mutation load, mismatch repair deficiency, and PD-L1 expression in a large patient cohort of gastrointestinal cancers. Mol Cancer Res 2018;16(5):805-812.
5.4-105	Sclafani F, Rao S. Systemic Therapies for Advanced Squamous Cell Anal Cancer. Curr Oncol Rep 2018;20:1-11.
5.4-106	Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol 2014;32(17):1812-1817.
5.4-107	Sheng J, Srivastava S, Sanghavi K, et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. J Clin Pharmacol 2017;57(suppl 10):S26–S42.
5.4-108	Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. Oncologist 2019;24:735-742.
5.4-109	Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018;378:2288-2301.
5.4-110	Song P, Zhang D, Cui X, Zhang L. Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. Thorac Cancer 2020;11:2406-2430.
5.4-111	Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, et al; Prepared on Behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for Anal Squamous Cell Cancers (Revised 2018). Dis Colon Rectum 2018;61(7):755-774.
5.4-112	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) - Anal Cancer 2024. Accessed November 3, 2024. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html
5.4-113	Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. N Engl J Med 2022;386:544-555.
5.4-114	Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. J Clin Pharmacol 2009;49:1012-24.
5.4-115	Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-related adverse events associated with anti PD 1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. Front Pharmacol 2017;8:730.
5.4-116	Wang CJ, Palefsky JM. HPV-associated anal cancer in the HIV/AIDS patient. Cancer Treat Res 2019;177:183-209.
5.4-117	World Health Organization. Clinical guidelines: Antiretroviral Therapy. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Recommendations for a Public Health Approach. 2nd ed. World Health Organization; 2016.

添付資料番号	著者・表題・出典
5.4-118	Yamada K, Saiki Y, Komori K, et al. Characteristics of anal canal cancer in Japan. Cancer Medicine. 2022; 11:2735–2743.
5.4-119	Zhou X, Yao Z, Bai H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2021;22:1265-1274.
5.4-120	Zynyz (retifanlimab) [summary of product characteristics]. Incyte Corporation; February 2024.
5.4-121	Zynyz (retifanlimab-dlwr) injection [prescribing information]. Incyte Corporation; April 2024.
5.4-122	希少がんデータブック. 日本の住民ベースがん登録に基づく. 日本がん登録協議会, 2022.11
5.4-123	総務省統計局．統計名：患者調査 令和2年患者調査 全国編　報告書第37表　総患者数，性・年齢階級（5歳）×傷病小分類別
5.4-124	大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン医師用2024年版. 金原出版株式会社 2024;137-140.