リブタヨ点滴静注 350mg に関する資料

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

リジェネロン・ジャパン株式会社

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

当該内容については、［2.5.1 項］参照のこと。

本承認申請に関わる開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1: セミプリマブ（遺伝子組換え）に係る開発の経緯図

試験項目	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	2025年
海外第II相試験 R2810-ONC-1540試験	8								1	
国際共同第III相試験 R2810-ONC-1788試験				6						（継続中）

1.　外国での承認（許可）及び使用状況

本剤は局所進行性又は転移性有棘細胞癌に対する治療薬として、米国において 2018 年 9 月に承認され、2026 年 5 月時点で、米国及び EU を含む 39 の国又は地域で承認されている。

また、有棘細胞癌術後補助療法に対する治療薬として、米国において 2025 年 10 月に承認され、2026 年 5 月時点で、米国及び EU を含む 31 ヵ国で承認されている。

外国における本剤の使用状況を Table 1 に示す。

Table 1:　外国における本剤の使用状況

承認する薬剤の欧米 6 カ国（米・英・独・仏・加・豪）の承認状況 ＜局所進行性又は転移性有棘細胞癌＞	すべて承認取得済み
承認する薬剤の欧米 6 カ国（米・英・独・仏・加・豪）の承認状況 ＜有棘細胞癌術後補助療法＞	米、英、独、仏：承認取得済み

本剤の代表的な外国添付文書等に関する資料として、米国添付文書、欧州製品概要及び企業中核データシートを添付する。

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

LIBTAYO® (cemiplimab-rwlc) injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2018

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.1)	10/2025
Dosage and Administration (2.2)	10/2025

INDICATIONS AND USAGE

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

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC)

- for the treatment of adult patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC) or locally advanced CSCC (laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation. (1.1)
- for the adjuvant treatment of adult patients with CSCC at high risk of recurrence after surgery and radiation. (1.1, 14.1)

Basal Cell Carcinoma (BCC)

- for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic BCC (laBCC or mBCC) who have been previously treated with a hedgehog pathway inhibitor or for whom a hedgehog pathway inhibitor is not appropriate. (1.2)

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

- in combination with platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations and is:
  - locally advanced where patients are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation or
  - metastatic. (1.3)
- as single agent for the first-line treatment of adult patients with NSCLC whose tumors have high PD-L1 expression [Tumor Proportion Score (TPS) ≥50%] as determined by an FDA-approved test, with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, and is:
  - locally advanced where patients are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation or
  - metastatic. (1.3, 2.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administer LIBTAYO as an intravenous infusion over 30 minutes after dilution. (2.2)

- Metastatic and locally advanced CSCC and BCC: 350 mg every 3 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months. (2.2)
- Adjuvant treatment of CSCC at high risk of recurrence after surgery and radiation:
  - 350 mg every 3 weeks for 12 weeks followed by 700 mg every 6 weeks until disease recurrence, unacceptable toxicity, or up to 48 weeks of total therapy, or
  - 350 mg every 3 weeks until disease recurrence, unacceptable toxicity, or up to 48 weeks of total therapy. (2.2)
- NSCLC: 350 mg every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 350 mg/7 mL (50 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 dermatologic adverse reactions, immune-mediated nephritis and renal dysfunction, 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 LIBTAYO based on the severity of reaction. (2.3)
- Infusion-Related Reactions: Interrupt, slow the rate of infusion, or permanently discontinue based on severity of reaction. (2.3, 5.2)
- Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (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

Most common adverse reactions (≥15%):

LIBTAYO as a single agent in mCSCC or laCSCC, mBCC or laBCC, and NSCLC with high PD-L1 expression:

- Fatigue, musculoskeletal pain, rash, diarrhea, and anemia. (6.1)

LIBTAYO as a single agent in adjuvant CSCC at high risk of recurrence:

- Rash and pruritus. (6.1)

LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy in NSCLC:

- Alopecia, musculoskeletal pain, nausea, fatigue, peripheral neuropathy, and decreased appetite. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Regeneron at 1-877-542-8296 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: 10/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Cutaneous Squamous Cell Carcinoma
1.2 Basal Cell Carcinoma
1.3 Non-Small Cell Lung Cancer
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection for NSCLC
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 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 Trials 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 Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC)
14.2 Basal Cell Carcinoma (BCC)
14.3 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)
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 Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

LIBTAYO is indicated for the treatment of adult patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC) or locally advanced CSCC (laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.

LIBTAYO is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with CSCC at high risk of recurrence *[see Clinical Studies (14.1)]* after surgery and radiation.

1.2 Basal Cell Carcinoma

LIBTAYO is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (laBCC or mBCC) who have been previously treated with a hedgehog pathway inhibitor or for whom a hedgehog pathway inhibitor is not appropriate.

1.3 Non-Small Cell Lung Cancer

LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations and is:

- locally advanced where patients are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation or
- metastatic.

LIBTAYO as a single agent is indicated for the first-line treatment of adult patients with NSCLC whose tumors have high PD-L1 expression [Tumor Proportion Score (TPS) ≥50%] as determined by an FDA-approved test *[see Dosage and Administration (2.1)]*, with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, and is:

- locally advanced where patients are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation or
- metastatic.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection for NSCLC

Select patients with locally advanced or metastatic NSCLC for treatment with LIBTAYO as a single agent based on PD-L1 expression on tumor cells *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Information on FDA-approved tests for the detection of PD-L1 expression is available at: http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosages of LIBTAYO are presented in Table 1.

Refer to the Prescribing Information for the agents administered in combination with LIBTAYO for recommended dosing information, as appropriate.

Table 1: Recommended Dosages of LIBTAYO as a Single Agent or in Combination with Other Agents

Indication	**Recommended dosage of LIBTAYO as an intravenous infusion**	**Duration of Treatment**
Adults with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC) or locally advanced CSCC (laCSCC)	350 mg every 3 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months.
Adjuvant treatment of adult patients with CSCC at high risk of recurrence after surgery and radiation	350 mg every 3 weeks for 12 weeks, followed by 700 mg every 6 weeks Or 350 mg every 3 weeks	Until disease recurrence, unacceptable toxicity, or up to 48 weeks.
Adults with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) or metastatic BCC (mBCC)	350 mg every 3 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months.
Adults with non-small cell lung cancer (NSCLC)*	350 mg every 3 weeks	Until disease progression or unacceptable toxicity.

*Single-agent or in combination with platinum-based chemotherapy

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

No dose reduction for LIBTAYO is recommended. In general, withhold LIBTAYO for severe (Grade 3) immune-mediated adverse reactions. Permanently discontinue LIBTAYO 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 LIBTAYO 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]	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 increases to more than 3 and up to 8 times ULN or Total bilirubin increases to more than 1.5 and up to 3 times the ULN	Withhold[b]
	AST or ALT increases to more than 8 times the ULN or Total bilirubin increases to more than 3 times the 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 to 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 to more than 8 and up to 10 times ULN	Withhold[b]
	AST or ALT increases to more than 10 times ULN or Total bilirubin increases to more than 3 times ULN	Permanently discontinue
Endocrinopathies	Grade 3 or 4	Withhold until clinically stable or permanently discontinue depending on severity

Adverse Reaction	Severity[a]	Dosage Modifications
Nephritis with Renal Dysfunction	Grade 2 or 3 increased blood creatinine	Withhold[b]
	Grade 4 increased blood creatinine	Permanently discontinue
Exfoliative Dermatologic Conditions	Suspected SJS, TEN, or DRESS	Withhold[b]
	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

ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, ULN=upper limit of normal, SJS=Stevens-Johnson Syndrome, TEN=toxic epidermal necrolysis, DRESS=Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

a. Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0
b. Resume in patients with complete or partial resolution (Grade 0 to 1) after corticosteroid taper. Permanently discontinue if no complete or partial resolution within 12 weeks of initiating steroids or inability to reduce prednisone to less than 10 mg per day (or equivalent) within 12 weeks of initiating steroids.
c. If AST and ALT are less than or equal to ULN at baseline, withhold or permanently discontinue LIBTAYO based on recommendations for hepatitis with no liver involvement

2.4 Preparation and Administration

- Visually inspect for particulate matter and discoloration prior to administration. LIBTAYO is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution that may contain trace amounts of translucent to white particles. Discard the vial if the solution is cloudy, discolored or contains extraneous particulate matter other than trace amounts of translucent to white particles.

Preparation

- Do not shake the vial(s).
- Withdraw the required volume from the vial(s) of LIBTAYO and transfer into an intravenous (IV) bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP to a final concentration between 1 mg/mL to 20 mg/mL.
- Mix diluted solution by gentle inversion. Do not shake.

- Discard any unused portion left in the vial(s).

Storage of Diluted Solution

- Store 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 10 days from the time of preparation to the end of infusion.
- Allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration.
- Do not freeze.

Administration

- Administer by intravenous infusion over 30 minutes through an intravenous line containing a sterile, in-line or add-on 0.2-micron to 5-micron filter.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 350 mg/7 mL (50 mg/mL), clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution that may contain trace amounts of translucent to white particles in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Severe and Fatal Immune-Mediated Adverse Reactions

LIBTAYO is a monoclonal antibody that belongs to a class of drugs that bind to either the programmed death receptor-1 (PD-1) or PD-ligand 1 (PD-L1), blocking the PD-1/PD-L1 pathway, thereby removing inhibition of the immune response, potentially breaking peripheral tolerance and inducing immune-mediated adverse reactions. Important immune-mediated adverse reactions listed under Warnings and Precautions may not include all possible severe and fatal immune-mediated reactions.

The incidence and severity of immune-mediated adverse reactions were similar when LIBTAYO was administered as a single agent or in combination with chemotherapy.

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 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 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 LIBTAYO depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*. In general, if LIBTAYO 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

LIBTAYO can cause immune-mediated pneumonitis. The definition of immune-mediated pneumonitis included the required use of systemic corticosteroids or other immunosuppressants and the absence of a clear alternate etiology. 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 2.6% (33/1281) of patients receiving LIBTAYO, including Grade 4 (0.3%), Grade 3 (0.6%), and Grade 2 (1.6%) adverse reactions. Pneumonitis led to permanent discontinuation of LIBTAYO in 1.3% of patients and withholding of LIBTAYO in 1.4% of the patients.

Systemic corticosteroids were required in all patients with pneumonitis. Pneumonitis resolved in 61% of the 33 patients. Of the 18 patients in whom LIBTAYO was withheld for pneumonitis, 10 reinitiated LIBTAYO after symptom improvement; of these, 4/10 (40%) had recurrence of pneumonitis.

Immune-Mediated Colitis

LIBTAYO can cause immune-mediated colitis. The definition of immune-mediated colitis included the required use of systemic corticosteroids or other immunosuppressants and the absence of a clear alternate etiology. The primary component of the immune-mediated colitis was diarrhea. Cytomegalovirus (CMV) infection/reactivation has been reported 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.

Immune-mediated colitis occurred in 2% (25/1281) of patients receiving LIBTAYO, including Grade 3 (0.8%) and Grade 2 (0.9%) adverse reactions. Colitis led to permanent discontinuation of LIBTAYO in 0.4% of patients and withholding of LIBTAYO in 1.2% of patients.

Systemic corticosteroids were required in all patients with colitis. Colitis resolved in 56% of the 25 patients. Of the 16 patients in whom LIBTAYO was withheld for colitis, 6 reinitiated LIBTAYO after symptom improvement; of these, 4/6 (67%) had recurrence of colitis.

Immune-Mediated Hepatitis

LIBTAYO can cause immune-mediated hepatitis. The definition of immune-mediated hepatitis included the required use of systemic corticosteroids or other immunosuppressants and the absence of a clear alternate etiology.

Immune-mediated hepatitis occurred in 2.4% (31/1281) of patients receiving LIBTAYO, including fatal (< 0.1%), Grade 4 (0.3%), Grade 3 (1.6%), and Grade 2 (0.2%) adverse reactions. Hepatitis led to permanent discontinuation of LIBTAYO in 1.4% of patients and withholding of LIBTAYO in 0.7% of patients.

Systemic corticosteroids were required in all patients with hepatitis. Thirteen percent (13%) of these patients (4/31) required additional immunosuppression with mycophenolate. Hepatitis resolved in 39% of the 31 patients. Of the 9 patients in whom LIBTAYO was withheld for hepatitis, 5 patients reinitiated LIBTAYO after symptom improvement; of these, 1/5 (20%) had recurrence of hepatitis.

Immune-Mediated Endocrinopathies

Adrenal Insufficiency

LIBTAYO can cause primary or secondary adrenal insufficiency. For Grade 2 or higher adrenal insufficiency, initiate symptomatic treatment, including hormone replacement as clinically indicated. Withhold LIBTAYO depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Adrenal insufficiency occurred in 0.5% (6/1281) of patients receiving LIBTAYO, including Grade 3 (0.5%) adverse reactions. Adrenal insufficiency led to permanent discontinuation of LIBTAYO in 1 (< 0.1%) patient. LIBTAYO was withheld in 1 (< 0.1%) patient due to adrenal insufficiency and not reinitiated. Systemic corticosteroids were required in 83% (5/6) patients with adrenal insufficiency; of these, the majority remained on systemic corticosteroids. Adrenal insufficiency resolved in 17% of the 6 patients.

Hypophysitis

LIBTAYO can cause immune-mediated hypophysitis. Hypophysitis can present with acute symptoms associated with mass effect such as headache, photophobia, or visual field defects. Hypophysitis can cause hypopituitarism. Initiate hormone replacement as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue LIBTAYO depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Hypophysitis occurred in 0.5% (7/1281) of patients receiving LIBTAYO, including Grade 3 (0.2%) and Grade 2 (0.3%) adverse reactions. Hypophysitis led to permanent discontinuation of LIBTAYO in 1 (< 0.1%) patient and withholding of LIBTAYO in 2 (0.2%) patients. Systemic corticosteroids were required in 86% (6/7) patients with hypophysitis. Hypophysitis resolved in 14% of the 7 patients. Of the 2 patients in whom LIBTAYO was withheld for hypophysitis, none of the patients reinitiated.

Thyroid Disorders

LIBTAYO can cause immune-mediated thyroid disorders. Thyroiditis can present with or without endocrinopathy. Hypothyroidism can follow hyperthyroidism. Initiate hormone

replacement or medical management as clinically indicated. Withhold or permanently discontinue LIBTAYO depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Thyroiditis: Thyroiditis occurred in 0.6% (8/1281) of patients receiving LIBTAYO, including Grade 2 (0.3%) adverse reactions. No patient discontinued LIBTAYO due to thyroiditis. Thyroiditis led to withholding of LIBTAYO in 1 (< 0.1%) patient. Systemic corticosteroids were not required in any patient with thyroiditis. Thyroiditis resolved in 13% of the 8 patients.

Blood thyroid stimulating hormone increased and blood thyroid stimulating hormone decreased have also been reported.

Hyperthyroidism: Hyperthyroidism occurred in 3% (39/1281) of patients receiving LIBTAYO, including Grade 3 (< 0.1%) and Grade 2 (0.9%) adverse reactions. No patient discontinued treatment due to hyperthyroidism. Hyperthyroidism led to withholding of LIBTAYO in 7 (0.5%) patients.

Systemic corticosteroids were required in 8% (3/39) of patients with hyperthyroidism. Hyperthyroidism resolved in 56% of the 39 patients. Of the 7 patients in whom LIBTAYO was withheld for hyperthyroidism, 2 patients reinitiated LIBTAYO after symptom improvement; of these, none had recurrence of hyperthyroidism.

Hypothyroidism: Hypothyroidism occurred in 7% (87/1281) of patients receiving LIBTAYO, including Grade 3 (< 0.1%) and Grade 2 (6%) adverse reactions. Hypothyroidism led to permanent discontinuation of LIBTAYO in 3 (0.2%) patients. Hypothyroidism led to withholding of LIBTAYO in 9 (0.7%) patients.

Systemic corticosteroids were required in 1.1% (1/87) of patients. Hypothyroidism resolved in 6% of the 87 patients. The majority of patients with hypothyroidism required long-term thyroid hormone replacement.

Of the 9 patients in whom LIBTAYO was withheld for hypothyroidism, 1 reinitiated LIBTAYO after symptom improvement and did not have recurrence of hypothyroidism.

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 LIBTAYO depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Type 1 diabetes mellitus occurred in < 0.1% (1/1281) of patients (Grade 4). No patient discontinued treatment due to type 1 diabetes mellitus. Type 1 diabetes mellitus led to withholding of LIBTAYO in 0.1% of patients, treatment was reinitiated after symptom improvement. Patient received long-term insulin therapy.

Immune-Mediated Nephritis with Renal Dysfunction

LIBTAYO can cause immune-mediated nephritis. The definition of immune-mediated nephritis included the required use of systemic corticosteroids or other immunosuppressants and the absence of a clear alternate etiology.

Immune-mediated nephritis occurred in 0.7% (9/1281) patients receiving LIBTAYO, including fatal (< 0.1%), Grade 3 (< 0.1%) and Grade 2 (0.5%) adverse reactions. Nephritis led to

permanent discontinuation of LIBTAYO in 0.2% of patients and withholding of LIBTAYO in 0.4% of patients.

Systemic corticosteroids were required in all patients with nephritis. Nephritis resolved in 78% of the 9 patients. Of the 5 patients in whom LIBTAYO was withheld for nephritis, 4 reinitiated LIBTAYO after symptom improvement; of these, 1/4 (25%) had recurrence of nephritis.

Immune-Mediated Dermatologic Adverse Reactions

LIBTAYO can cause immune-mediated rash or dermatitis. The definition of immune-mediated dermatologic adverse reaction included the required use of systemic corticosteroids or other immunosuppressants and the absence of a clear alternate etiology. Exfoliative dermatitis, including Stevens-Johnson Syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), 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 LIBTAYO depending on severity *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Immune-mediated dermatologic adverse reactions occurred in 1.9% (24/1281) of patients receiving LIBTAYO, including Grade 3 (0.9%) and Grade 2 (0.8%) adverse reactions. Dermatologic adverse reactions led to permanent discontinuation of LIBTAYO in 0.2% of patients and withholding of LIBTAYO in 1.3% of patients.

Systemic corticosteroids were required in all patients with immune-mediated dermatologic adverse reactions. Immune-mediated dermatologic adverse reactions resolved in 71% of the 24 patients. Of the 17 patients in whom LIBTAYO was withheld for dermatologic adverse reaction, 13 reinitiated LIBTAYO after symptom improvement; of these 5/13 (38%) had recurrence of the dermatologic adverse reaction.

Other Immune-Mediated Adverse Reactions

The following clinically significant immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of <1% in 1281 patients who received LIBTAYO or were reported with the use of other PD-1/PD-L1 blocking antibodies. Severe or fatal cases have been reported for some of these adverse reactions.

Cardiac/Vascular: Myocarditis, pericarditis, vasculitis

Nervous System: Meningitis, encephalitis, myelitis and demyelination, myasthenic syndrome/myasthenia gravis (including exacerbation), Guillain-Barre 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

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

Musculoskeletal and Connective Tissue: Myositis/polymyositis/dermatomyositis, rhabdomyolysis and associated sequelae including renal failure, arthritis, polymyalgia rheumatica

Endocrine: Hypoparathyroidism

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

5.2 Infusion-Related Reactions

Severe or life-threatening infusion-related reactions occurred in 0.2% of patients receiving LIBTAYO as a single agent. Monitor patients for signs and symptoms of infusion-related reactions. Common symptoms of infusion-related reaction include nausea, pyrexia, and vomiting.

Interrupt or slow the rate of infusion or permanently discontinue LIBTAYO based on severity of reaction *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

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 (VOD) 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, LIBTAYO 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 LIBTAYO and for at least 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious 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 Trials 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 data described in Warnings and Precautions reflect exposure to LIBTAYO as a single agent in 1281 patients with advanced cancers in three open-label, single-arm, multicohort studies, and two open-label randomized multi-center studies. These studies included 384 patients with advanced CSCC (Studies 1540 and 1423), 138 patients with advanced BCC (Study 1620), 355 patients with NSCLC (Study 1624), and 404 patients with other advanced solid tumors. LIBTAYO was administered intravenously at doses of 3 mg/kg every 2 weeks (n=235), 350 mg every 3 weeks (n=1014), or other doses (n=32). Among the 1281 patients, 53% were exposed for 6 months or longer and 26% were exposed for one year or longer. In this pooled safety population, the most common adverse reactions (≥15%) were fatigue, musculoskeletal pain, rash, diarrhea, and anemia. The most common Grade 3-4 laboratory abnormalities (≥2%) were lymphopenia, anemia, hyponatremia, hypophosphatemia, increased aspartate aminotransferase, hypokalemia, hyperkalemia, and increased alanine aminotransferase.

The data below also reflect exposure to LIBTAYO as a single agent (either 350 mg every 3 weeks for 12 weeks followed by 700 mg every 6 weeks for 36 weeks or 350 mg every 3 weeks for 48 weeks) in the adjuvant setting in 205 patients with CSCC at high risk of recurrence after treatment with surgery and radiation (C-POST study), and LIBTAYO 350 mg every 3 weeks in combination with platinum-based chemotherapy in 312 patients with NSCLC enrolled in a randomized, active controlled trial (Study 16113).

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC)

Study 1540

The safety of LIBTAYO was evaluated in 358 patients with advanced CSCC (metastatic or locally advanced disease) in Study 1540 *[see Clinical Studies (14.1)]*. Of these 358 patients, 213 had mCSCC (nodal or distant) and 145 had laCSCC. Patients received LIBTAYO 3 mg/kg every 2 weeks (n=137) or 350 mg every 3 weeks (n=221) as an intravenous infusion until disease progression, unacceptable toxicity, or completion of planned treatment. The median duration of exposure was 40 weeks (1 week to 109 weeks).

Serious adverse reactions occurred in 41% of patients. Serious adverse reactions that occurred in at least 2% of patients were pneumonia (3.6%), skin infection (3.6%), and pneumonitis (2.8%). Fatal adverse reactions occurred in 5% of patients who received LIBTAYO, including deaths due to infections (2.2%).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 12% of patients. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation in at least 2 patients were pneumonitis, rash, confusional state, general physical health deterioration, hemorrhage, liver function test abnormalities, and musculoskeletal pain.

Dosage interruptions of LIBTAYO due to an adverse reaction occurred in 36% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥2% of patients included diarrhea,

infusion-related reaction, upper respiratory tract infection, liver function test abnormalities, musculoskeletal pain, pneumonitis, and rash.

The most common (≥20%) adverse reactions were fatigue, rash, musculoskeletal pain, diarrhea, pruritus, and nausea. The most common Grade 3 or 4 adverse reactions (≥2%) were hypertension, skin infection, pneumonia, anemia, fatigue, musculoskeletal pain, and pneumonitis. The most common (≥4%) Grade 3 or 4 laboratory abnormalities worsening from baseline were lymphopenia, hyponatremia, anemia, and hypophosphatemia.

Table 3 summarizes the adverse reactions that occurred in ≥10% of patients and Table 4 summarizes Grade 3 or 4 laboratory abnormalities worsening from baseline in ≥1% of patients receiving LIBTAYO.

Table 3: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with Advanced CSCC Receiving LIBTAYO in Study 1540

Adverse Reactions	LIBTAYO N = 358	
	All Grades %	Grades 3-4 %
General and Administration Site		
Fatigue[a]	38	2.2
Skin and Subcutaneous Tissue		
Rash[b]	34	1.7
Pruritus[c]	22	0.3
Actinic keratosis	10	0
Musculoskeletal and Connective Tissue		
Musculoskeletal pain[d]	33	2.5
Gastrointestinal		
Diarrhea[e]	26	1.1
Nausea	21	0
Constipation	13	0.3
Vomiting[f]	11	0.6
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection[g]	14	1.1
Skin infection[h]	11	4.5
Respiratory		
Cough[i]	12	0
Metabolism and Nutrition		
Decreased appetite	11	0.6
Nervous system disorders		
Headache[j]	10	0
Dizziness[k]	10	0.3

Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v.4.03

a. Fatigue is a composite term that includes fatigue and asthenia

b. Rash is a composite term that includes rash, rash maculo-papular, dermatitis, erythema, eczema, dermatitis bullous, rash erythematous, dermatitis acneiform, psoriasis, dermatitis contact, blister, pemphigoid, rash papular, hand dermatitis, skin exfoliation, autoimmune dermatitis, rash pruritic, rash macular, rash pustular,

urticaria, dermatitis atopic, drug eruption, eczema asteatotic, skin reaction, dermatitis psoriasiform, eczema nummular, exfoliative rash, and immune-mediated dermatitis

c. Pruritus is a composite term that includes pruritus and pruritus allergic

d. Musculoskeletal pain is a composite term that includes arthralgia, back pain, myalgia, polyarthritis, pain in extremity, neck pain, non-cardiac chest pain, arthritis, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, musculoskeletal stiffness, bone pain, immune-mediated arthritis, and spinal pain

e. Diarrhea is a composite term that includes diarrhea, colitis, and autoimmune colitis

f. Vomiting is a composite term that includes hematemesis and vomiting

g. Upper respiratory tract infection is a composite term that includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, influenza-like illness, rhinitis, influenza, viral upper respiratory tract infection, respiratory tract infection, influenza A virus test positive, and pharyngitis

h. Skin infection is a composite term that includes skin infection, cellulitis, fungal skin infection, and staphylococcal skin infection

i. Cough is a composite term that includes cough, productive cough, and upper airway cough syndrome

j. Headache is a composite term that includes headache, sinus headache, and migraine

k. Dizziness is a composite term that includes dizziness, vertigo, vertigo positional, and dizziness postural

Table 4: Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline in ≥1% of Patients with Advanced CSCC Receiving LIBTAYO in Study 1540

Laboratory Abnormality	Grade 3-4 (%)[a]
Hematology	
Lymphopenia	7.0
Anemia	4.1
Electrolytes	
Hyponatremia	4.9
Hypophosphatemia	4.1
Hypercalcemia	2.0
Hypokalemia	1.5
Coagulation	
Increased INR	2.9
Chemistry	
Increased aspartate aminotransferase	1.5
Hypoalbuminemia	1.2

Toxicity graded per NCI CTCAE v. 4.03

a. Percentages are based on the number of patients with at least 1 post-baseline value available for that parameter

Study 1423

In 26 patients with advanced CSCC treated with LIBTAYO in Study 1423 *[see Clinical Studies (14.1)]*, safety data were consistent with those described above from Study 1540.

Adjuvant treatment of CSCC at high risk of recurrence

C-POST study

The safety of LIBTAYO was evaluated in patients with CSCC at high-risk of recurrence after surgery and radiation in the C-POST study *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Patients were assigned to receive:

- LIBTAYO 350 mg (n=140) or placebo (n=140) intravenously every 3 weeks for 12 weeks, followed by 700 mg LIBTAYO or placebo intravenously every 6 weeks for an additional 36 weeks, or
- LIBTAYO 350 mg every 3 weeks (n=65) or placebo (n=64) for up to 48 weeks.

Treatment continued until disease recurrence, unacceptable toxicity, or up to 48 weeks.

The median duration of exposure was 48 weeks (range: 3 weeks to 52 weeks) in LIBTAYO-treated patients.

Serious adverse reactions occurred in 18% of patients who received LIBTAYO. Serious adverse reactions that occurred in ≥1% of patients in the LIBTAYO arm were pneumonia (1.5%), rash (1.5%), diarrhea (1.5%), adrenal insufficiency (1%), and arrhythmia (1%).

Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 10% of patients who received LIBTAYO. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation in ≥1% of patients were alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, and adrenal insufficiency.

Dosage interruptions due to an adverse reaction occurred in 22% of patients who received LIBTAYO. Adverse reactions leading to interruptions in ≥1% of patients included COVID-19, diarrhea, alanine aminotransferase increased, urinary tract infection, upper respiratory tract infection, aspartate aminotransferase increased, edema, dyspnea, pneumonitis, pneumonia, and rash.

Table 5 summarizes the adverse reactions that occurred in ≥10% of patients and Table 6 summarizes Grade 3 or 4 laboratory abnormalities worsening from baseline in ≥1% of patients receiving LIBTAYO.

Table 5: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with CSCC at High Risk of Recurrence in the Adjuvant Setting Receiving LIBTAYO with a Difference Between Arms of ≥3% Compared to Placebo in C-POST study

Adverse reactions*	**LIBTAYO N=205**		**Placebo N=204**	
	All Grades %	**Grades 3-4 %**	**All Grades %**	**Grades 3-4 %**
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[a]	37	2	21	0
Pruritus	16	0.5	12	0
Endocrine disorders				
Hypothyroidism	12	0.5	2.9	0

* Toxicity graded per NCI CTCAE v. 5.

[a.] Includes multiple related terms

Table 6: Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline in ≥1% of Patients with CSCC at High Risk of Recurrence in the Adjuvant Setting Receiving LIBTAYO in C-POST Study

Laboratory Abnormality	LIBTAYO	Placebo
	Grade 3-4 (%)[a]	
Hematology		
Lymphocyte count decreased	6	3
Chemistry		
Alanine aminotransferase increased	3.9	0
Aspartate aminotransferase increased	3	0.5
Alkaline phosphatase increased	1.5	0
Albumin decreased	1	0
Electrolytes		
Calcium decreased	1	1
Potassium decreased	1	0.5

Toxicity graded per NCI CTCAE v. 5

[a.] The denominator used to calculate the rate varied from 201 to 203 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

Basal Cell Carcinoma (BCC)

The safety of LIBTAYO was evaluated in 138 patients with advanced BCC (mBCC N=54, laBCC N=84) in an open-label, single-arm trial (Study 1620) *[see Clinical Studies (14.2)]*. Patients received LIBTAYO 350 mg every 3 weeks as an intravenous infusion for up to 93 weeks or until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of exposure was 45 weeks (range: 2.1 weeks to 98 weeks).

Serious adverse reactions occurred in 34% of patients. Serious adverse reactions that occurred in > 1.5% were diarrhea (3.6%), urinary tract infection (3.6%), pneumonia (2.9%), and hemorrhage (2.2%). Fatal adverse reactions occurred in 4.3% of patients who received LIBTAYO, including acute kidney injury (0.7%) and cachexia worsening due to colitis (0.7%).

Permanent discontinuation of LIBTAYO due to an adverse reaction occurred in 14% of patients. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation of LIBTAYO in at least 2 patients were diarrhea, acute kidney injury, general physical health deterioration, and hepatitis.

Dosage interruptions of LIBTAYO due to an adverse reaction occurred in 40% of patients. Adverse reactions which required dosage interruptions in > 2% of patients included diarrhea, musculoskeletal pain, acute kidney injury, fatigue, fall, headache, infusion-related reaction, hemorrhage, pneumonitis, upper respiratory tract infection, and urinary tract infection.

The most common adverse reactions reported in at least 15% of patients were fatigue, musculoskeletal pain, diarrhea, rash, upper respiratory tract infection, pruritus, hemorrhage, and hypertension.

The most common Grade 3 or 4 adverse reactions (> 2%) were hypertension, diarrhea, fatigue, musculoskeletal pain, hypokalemia, hyponatremia, pneumonia, urinary tract infection, visual

impairment, and weight decreased. The most common (> 2%) laboratory abnormalities worsening from baseline to Grade 3 or 4 were lymphopenia and hyponatremia.

Table 7 summarizes the adverse reactions that occurred in ≥10% of patients and Table 8 summarizes Grade 3 or 4 laboratory abnormalities worsening from baseline in ≥1% of patients receiving LIBTAYO.

Table 7: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with Advanced BCC Receiving LIBTAYO in Study 1620

Adverse Reactions	LIBTAYO N = 138	
	All Grades %	Grades 3-4 %
General disorders and administration site conditions		
Fatigue[a]	50	4.3
Edema[b]	10	0.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain[c]	36	2.9
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea[d]	33	4.3
Nausea	13	0.7
Abdominal pain[e]	12	1.4
Constipation	12	0.7
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash[f]	30	0.7
Pruritus	19	0
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection[g]	22	0
Urinary tract infection[h]	13	2.2
Vascular disorders		
Hemorrhage[i]	18	0.7
Hypertension[j]	17	9
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	14	1.4
Blood and lymphatic system disorders		
Anemia	14	0.7
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Dyspnea[k]	14	0
Renal and urinary disorders		
Acute kidney injury[l]	14	0
Nervous system disorders		
Headache	13	1.4
Dizziness[m]	12	0
Peripheral neuropathy[n]	11	0
Endocrine disorders		
Hypothyroidism[o]	12	0
Investigations		
Liver function test abnormalities[p]	10	1.4

Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v.4.03

a. Fatigue is a composite term that includes fatigue, asthenia, and malaise
b. Edema is a composite term that includes peripheral edema, peripheral swelling, and face swelling
c. Musculoskeletal pain is a composite term that includes arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, non-cardiac chest pain, arthritis, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal discomfort, and spinal pain
d. Diarrhea is a composite term that includes diarrhea, colitis, autoimmune colitis, and enterocolitis
e. Abdominal pain is a composite term that includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, and gastrointestinal pain
f. Rash is a composite term that includes rash maculo-papular, eczema, rash, dermatitis, erythema, dermatitis acneiform, rash pruritic, rash pustular, dermatitis bullous, dyshidrotic eczema, pemphigoid, rash erythematous, urticaria, nodular rash, and skin exfoliation
g. Upper respiratory tract infection is a composite term that includes upper respiratory tract infection, influenza-like illness, nasopharyngitis, rhinitis, sinusitis, viral rhinitis, pharyngitis, laryngitis, respiratory tract infection, influenza, viral upper respiratory tract infection, and influenza A virus test positive
h. Urinary tract infection is a composite term that includes urinary tract infection, cystitis, and urosepsis
i. Hemorrhage is a composite term that includes tumor hemorrhage, hematuria, epistaxis, eye hemorrhage, hemoptysis, hemorrhage intracranial, hemorrhagic diathesis, postmenopausal hemorrhage, rectal hemorrhage, skin hemorrhage, skin neoplasm bleeding, ulcer hemorrhage, vaginal hemorrhage, wound hemorrhage, and subcutaneous hematoma
j. Hypertension is a composite term that includes hypertension, blood pressure increased, and hypertensive crisis
k. Dyspnea is a composite term that includes dyspnea and dyspnea exertional
l. Acute kidney injury is a composite term that includes blood creatinine increased, acute kidney injury, renal failure, renal impairment, glomerular filtration rate decreased, and nephropathy toxic
m. Dizziness is a composite term that includes dizziness and vertigo
n. Peripheral neuropathy is a composite term that includes paresthesia, dysesthesia, hypoesthesia, peripheral motor neuropathy, burning sensation, neuralgia, and peripheral sensory neuropathy
o. Hypothyroidism is a composite term that includes hypothyroidism, blood thyroid stimulating hormone increased, and immune-mediated hypothyroidism
p. Liver function test abnormalities is a composite term that includes alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, bilirubin conjugated increased, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased, and gamma-glutamyl transferase increased

Table 8: Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline in ≥1% of Patients with Advanced BCC Receiving LIBTAYO in Study 1620

Laboratory Abnormality	**Grade 3-4 (%)[a]**
Hematology	
Lymphopenia	2.9
Electrolytes	
Hyponatremia	2.9
Hypokalemia	1.5
Coagulation	
Activated partial thromboplastin time prolonged	1.9

Toxicity graded per NCI CTCAE v. 4.03

a. Percentages are based on the number of patients with at least 1 post-baseline value available for that parameter

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

First-line treatment of NSCLC with LIBTAYO in Combination with Platinum-based Chemotherapy

The safety of LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy was evaluated in 465 patients with locally advanced or metastatic NSCLC in Study 16113 *[see Clinical Studies (14.3)]*. Patients received LIBTAYO 350 mg every 3 weeks plus platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles (n=312), or placebo every 3 weeks plus platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles (n=153).

Among patients who received LIBTAYO, 70% were exposed for 6 months or longer and 35% were exposed for greater than one year. The safety population characteristics were: median age of 63 years (25 to 82 years), 41% of patients 65 or older, 86% male, 86% White, 14% Asian, 86% had metastatic disease and 14% had locally advanced disease and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) of 0 (16%) and 1 (83%).

Serious adverse reactions occurred in 25% of patients. The most frequent serious adverse reactions that occurred in at least 2% of patients were pneumonia, anemia, and neutropenia. Fatal adverse reactions occurred in 6% of patients who received LIBTAYO in combination with chemotherapy, including death not otherwise specified (2.9%), sudden death (1.0%), acute hepatitis (0.3%), acute respiratory distress syndrome (0.3%), mesenteric artery thrombosis (0.3%), pneumonia (0.3%), pneumonitis (0.3%), and pulmonary hemorrhage (0.3%). LIBTAYO was permanently discontinued due to adverse reactions in 5% of patients. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation in at least 2 patients were increased alanine aminotransferase and anemia.

Dosage interruptions of LIBTAYO due to an adverse reaction occurred in 33% of patients. Adverse reactions which required dosage interruptions in at least 2% of patients were anemia, pneumonia, neutropenia, thrombocytopenia, fatigue, COVID-19 infection, and pyrexia.

The most common (≥15%) adverse reactions were alopecia, musculoskeletal pain, nausea, fatigue, peripheral neuropathy, and decreased appetite. The most common Grade 3-4 laboratory abnormalities (≥2%) were anemia, neutropenia, lymphopenia, leukopenia, hyponatremia, thrombocytopenia, hyperglycemia, hypophosphatemia, increased alanine aminotransferase, hypocalcemia, hyperkalemia, hypermagnesemia, hypokalemia, and increased creatinine.

Table 9 summarizes the adverse reactions that occurred in ≥10% of patients and Table 10 summarizes Grade 3 or 4 laboratory abnormalities in patients receiving LIBTAYO and chemotherapy.

Table 9: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with Locally Advanced or Metastatic NSCLC Receiving LIBTAYO and Chemotherapy in Study 16113

Adverse Reactions	LIBTAYO and Chemotherapy (N=312)		Placebo and Chemotherapy (N=153)	
	All Grades %	Grades 3 or 4 %	All Grades %	Grades 3 or 4 %
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	37	0	43	0
Rash[a]	13	1.3	6	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[b]	30	1.6	36	0

Gastrointestinal disorders				
Nausea	25	0	16	0
Constipation	14	0.3	11	0
Vomiting	12	0	10	0
Diarrhea	11	1.3	7	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[c]	23	3.8	18	2
Nervous system disorders				
Peripheral neuropathy[d]	23	0	19	0
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	17	1	12	0
Investigations				
Weight decreased	11	1.3	8	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Dyspnea[e]	13	2.2	7	0.7
Psychiatric disorders				
Insomnia	11	0	7	0

Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v. 4.03

a. Rash is a composite term that includes rash, rash maculo-papular, dermatitis, psoriasis, rash papular, urticaria, dermatitis allergic, erythema, lichen planus, rash macular, rash pruritic, skin reaction, skin toxicity, skin exfoliation, and dermatitis acneiform

b. Musculoskeletal pain is a composite term that includes arthralgia, back pain, pain in extremity, non-cardiac chest pain, myalgia, bone pain, musculoskeletal pain, neck pain, musculoskeletal chest pain, arthritis, and spinal pain

c. Fatigue is a composite term that includes asthenia, fatigue, and malaise

d. Peripheral neuropathy is a composite term that includes peripheral sensory neuropathy, peripheral neuropathy, paresthesia, polyneuropathy, hypoesthesia, peripheral sensorimotor neuropathy, neuralgia, polyneuropathy in malignant disease, and toxic neuropathy

e. Dyspnea is a composite term that includes dyspnea and dyspnea exertional

Table 10: Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline in ≥1% of Patients with Locally Advanced or Metastatic NSCLC Receiving LIBTAYO and Chemotherapy in Study 16113

Laboratory Abnormality	**LIBTAYO and Chemotherapy**	**Placebo and Chemotherapy**
	Grades 3 or 4 (%)[a]	
Chemistry		
Hyperglycemia	4	1.5
Increased alanine aminotransferase	3	2.1
Increased creatinine	2	1.4
Hypoalbuminemia	1	0
Hematology		
Anemia	10	7

Neutrophil count decreased	10	8
Lymphocyte count decreased	7	8
White blood cell decreased	6	4.1
Platelet count decreased	4.7	0.7
Electrolytes		
Hyponatremia	6	4.1
Hypophosphatemia	3.4	7
Hypocalcemia	3	2.1
Hyperkalemia	2.7	2.7
Hypermagnesemia	2.4	2.8
Hypokalemia	2.3	1.4
Hypercalcemia	1.7	0.7
Hypernatremia	1	0

Toxicity graded per NCI CTCAE v. 4.03

[a.] The denominator used to calculate the rate varied from 134 to 299 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

First-line treatment of NSCLC with LIBTAYO as a single agent

The safety of LIBTAYO was evaluated in 355 patients with locally advanced or metastatic NSCLC in Study 1624 *[see Clinical Studies (14.3)]*. Patients received LIBTAYO 350 mg every 3 weeks (n=355) or investigator's choice of chemotherapy (n=342), consisting of paclitaxel plus cisplatin or carboplatin; gemcitabine plus cisplatin or carboplatin; or pemetrexed plus cisplatin or carboplatin followed by optional pemetrexed maintenance. The median duration of exposure was 27.3 weeks (9 days to 115 weeks) in the LIBTAYO group and 17.7 weeks (18 days to 86.7 weeks) in the chemotherapy group. In the LIBTAYO group, 54% of patients were exposed to LIBTAYO for ≥6 months and 22% were exposed for ≥12 months.

The safety population characteristics were: median age of 63 years (31 to 79 years), 44% of patients 65 or older, 88% male, 86%White, 82% had metastatic disease and 18% had locally advanced disease, and ECOG performance score (PS) of 0 (27%) and 1 (73%).

LIBTAYO was permanently discontinued due to adverse reactions in 6% of patients; adverse reactions resulting in permanent discontinuation in at least 2 patients were pneumonitis, pneumonia, ischemic stroke, and increased aspartate aminotransferase. Serious adverse reactions occurred in 28% of patients. The most frequent serious adverse reactions in at least 2% of patients were pneumonia and pneumonitis.

Table 11 summarizes the adverse reactions that occurred in ≥10% of patients and Table 12 summarizes Grade 3 or 4 laboratory abnormalities in patients receiving LIBTAYO.

Table 11: Adverse Reactions in ≥10% of Patients with Locally Advanced or Metastatic NSCLC Receiving LIBTAYO in Study 1624

Adverse Reactions	LIBTAYO N=355		Chemotherapy N=342	
	All Grades %	Grades 3-4 %	All Grades %	Grades 3-4 %
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Musculoskeletal pain[a]	26	0.6	27	1.5
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash[b]	15	1.4	6	0
Blood and lymphatic system disorders				
Anemia	15	3.4	50	16
General disorders and administration site conditions				
Fatigue[c]	14	1.1	26	2
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	12	0.6	18	0.3
Infections and infestations				
Pneumonia[d]	11	5	12	5
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders				
Cough[e]	11	0	8	0.3

Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v.4.03

a. Musculoskeletal pain is a composite term that includes back pain, arthralgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, musculoskeletal chest pain, bone pain, myalgia, neck pain, spinal pain, and musculoskeletal stiffness

b. Rash is a composite term that includes rash, dermatitis, urticaria, rash maculo-papular, erythema, rash erythematous, rash pruritic, psoriasis, autoimmune dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, dermatitis atopic, dermatitis bullous, drug eruption, dyshidrotic eczema, lichen planus, and skin reaction

c. Fatigue is a composite term that includes fatigue, asthenia, and malaise

d. Pneumonia is a composite term that includes atypical pneumonia, embolic pneumonia, lower respiratory tract infection, lung abscess, paracancerous pneumonia, pneumonia, pneumonia bacterial, and pneumonia klebsiella

e. Cough is a composite term that includes cough and productive cough

Table 12: Grade 3 or 4 Laboratory Abnormalities Worsening from Baseline in ≥1% of Patients with Locally Advanced or Metastatic NSCLC Receiving LIBTAYO in Study 1624

Laboratory Abnormality	LIBTAYO N=355	Chemotherapy N=342
	Grades 3-4[a] %	
Chemistry		
Increased aspartate aminotransferase	3.9	1.2
Increased alanine aminotransferase	2.7	0.3
Increased alkaline phosphatase	2.4	0.3
Increased blood bilirubin	2.1	0.3
Hypoalbuminemia	1.8	1.3
Increased creatinine	1.2	1.6
Hematology		
Lymphopenia	7	9
Anemia	2.7	16
Electrolytes		
Hyponatremia	6	7
Hyperkalemia	4.2	1.9
Hypocalcemia	3.9	3.4
Hypophosphatemia	2.4	4.1
Hypermagnesemia	2.1	1.6
Hypokalemia	1.5	2.2
Hypercalcemia	1.2	2.2

Toxicity graded per NCI CTCAE v. 4.03

a. Percentages are based on the number of patients with at least 1 post-baseline value available for that parameter

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, LIBTAYO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available data on the use of LIBTAYO 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, LIBTAYO 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 LIBTAYO 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 LIBTAYO 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 cemiplimab-rwlc 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 cemiplimab-rwlc in human milk, or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment and for at least 4 months after the last dose of LIBTAYO.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

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

Contraception

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

Females

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

8.4 Pediatric Use

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

The safety and efficacy of LIBTAYO as a single agent (Part 1, N=25) or in combination with radiation therapy (Part 2, N=22) were evaluated but not established in a two-part, open-label, multi-center trial (Study 1690, NCT03690869) in pediatric patients (birth to < 17 years) with relapsed or refractory solid tumors (Part 1) or relapsed or refractory CNS tumors (Parts 1 and 2) or newly diagnosed CNS tumors (Part 2). No new safety signals were observed in these pediatric patients.

Cemiplimab exposure in 46 pediatric patients aged 1 to < 17 years was within the range of values previously observed in adults given a similar dose based on body weight.

8.5 Geriatric Use

LIBTAYO as a Single Agent

Of the 1281 patients with advanced cancers who received LIBTAYO as a single agent in clinical studies, 26% were 65 years up to 75 years and 22% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

Of the 358 patients with mCSCC or laCSCC who received LIBTAYO as a single agent in Study 1540, 30% were 65 years up to 75 years and 48% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

Of the 205 adult patients with CSCC at high-risk of recurrence who received LIBTAYO as a single agent in the C-POST study, 39% were 65 years up to 75 years and 35% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

Of the 138 patients with BCC who received LIBTAYO as a single agent in Study 1620, 27% were 65 years up to 75 years, and 31% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

LIBTAYO in Combination with Platinum-based Chemotherapy

Of the 312 patients with NSCLC who received LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy in Study 16113, 35% were 65 years up to 75 years and 6% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

11 DESCRIPTION

Cemiplimab-rwlc is a human programmed death receptor-1 (PD-1) blocking antibody. Cemiplimab-rwlc is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody that binds to PD-1 and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2. Cemiplimab-rwlc is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cell suspension culture. Cemiplimab-rwlc has an approximate molecular weight of 146 kDa.

LIBTAYO (cemiplimab-rwlc) injection for intravenous use is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution with a pH of 6. The solution may contain trace amounts of translucent to white particles.

Each vial contains 350 mg of cemiplimab-rwlc. Each mL contains cemiplimab-rwlc 50 mg, L-histidine (0.74 mg), L-histidine monohydrochloride monohydrate (1.1 mg), sucrose (50 mg), L-proline (15 mg), polysorbate 80 (2 mg), and Water for Injection, USP.

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.

Cemiplimab-rwlc is a recombinant human immunoglobulin G4 (IgG4) monoclonal antibody that binds to PD-1 and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2, releasing PD-1 pathway-mediated inhibition of the immune response, including the anti-tumor immune response. In syngeneic mouse tumor models, blocking PD-1 activity resulted in decreased tumor growth.

12.2 Pharmacodynamics

Cemiplimab exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic response are not fully characterized.

12.3 Pharmacokinetics

Cemiplimab-rwlc pharmacokinetics were observed at steady state in patients with various solid tumors and are presented as mean (% coefficient of variation) unless otherwise specified. The pharmacokinetics of cemiplimab-rwlc increase in a dose proportional manner over the dose range of 1 mg/kg to 10 mg/kg (0.2 to 2 times the highest recommended approved dose; assuming a 70 kg patient) administered intravenously every 2 weeks.

At a dosing regimen of 350 mg every 3 weeks, cemiplimab-rwlc minimum concentration is 59 mg/L (47%) and maximum concentration is 171 mg/L (27%). Steady-state is reached in about 4 months.

At a dosing regimen of 350 mg every 3 weeks for 12 weeks followed by 700 mg every 6 weeks, cemiplimab-rwlc minimum concentration after 30 weeks is 50 mg/L (32%).

Distribution

The volume of distribution of cemiplimab-rwlc is 5.9 L (29%).

Elimination

Cemiplimab-rwlc clearance after the first dose is 0.25 L/day (41%) and decreases over time by 11%, resulting in a steady-state clearance of 0.22 L/day (44%). The elimination half-life is 22 days (42%).

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of cemiplimab-rwlc were observed based on age (27 to 96 years), race [White (N=932), Asian (N=47), Black (N=21)], sex, body weight (31 to 172 kg), cancer type, albumin level (20 to 93 g/L), renal function (creatinine clearance determined by Cockcroft-Gault) and hepatic function (total bilirubin ≥1 to 3x ULN). The effect of severe hepatic impairment (total bilirubin 3x ULN) on the pharmacokinetics of cemiplimab-rwlc is unknown.

12.6 Immunogenicity

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

During a treatment period ranging from 8 to 19 months in 5 clinical studies, 2% (22/1029) of LIBTAYO-treated patients developed anti-cemiplimab-rwlc antibodies.

There was no clinically significant effect of anti-cemiplimab-rwlc antibodies on PK of cemiplimab-rwlc. Because of the low occurrence of anti-drug antibodies, the effect of these antibodies on the pharmacodynamics, safety, and/or effectiveness of cemiplimab products is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

In a 3-month repeat-dose toxicology study in sexually mature cynomolgus monkeys, there were no cemiplimab-rwlc-related effects on fertility parameters (menstrual cycle, semen analysis, or testicular measurements) or in male or female reproductive organs at doses up to the highest dose tested, 50 mg/kg/week (approximately 5.5 to 25.5 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 350 mg once every 3 weeks).

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. *M. 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-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 Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC)

Advanced CSCC

The efficacy of LIBTAYO in patients with metastatic (nodal or distant) cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC) or locally advanced CSCC (laCSCC) who were not candidates for curative surgery or curative radiation was evaluated in two open-label, multi-center, non-randomized, multicohort studies: Study 1423 (NCT02383212) and Study 1540 (NCT02760498). Both studies excluded patients with autoimmune disease that required systemic therapy with immunosuppressant agents within 5 years; history of solid organ transplant; prior treatment with anti–PD-1/PD-L1 blocking antibodies or other immune checkpoint inhibitor therapy; infection with HIV, hepatitis B or hepatitis C; or ECOG PS ≥2.

Patients received LIBTAYO 3 mg/kg intravenously every 2 weeks for up to 48 weeks in Study 1423 or up to 96 weeks (Groups 1 and 2), or 350 mg every 3 weeks for up to 54 weeks (Group 3) in Study 1540. Treatment continued until progression of disease, unacceptable toxicity, or completion of planned treatment. Tumor response assessments were performed every 8 or 9 weeks. The major efficacy outcome measures were confirmed objective response rate (ORR), defined as complete response (CR) plus partial response (PR) as assessed by independent central review (ICR), and ICR-assessed duration of response (DOR). For patients with mCSCC without externally visible target lesions, ORR was determined by Response Evaluation Criteria

in Solid Tumors (RECIST 1.1). For patients with externally visible target lesions (laCSCC and mCSCC), ORR was determined by a composite endpoint that integrated ICR assessments of radiologic data (RECIST 1.1) and digital medical photography (WHO criteria).

Study 1540

In the efficacy analysis of 193 patients with advanced CSCC enrolled in Study 1540 who received LIBTAYO at either 3 mg/kg every 2 weeks or 350 mg every three weeks, 115 had mCSCC and 78 had laCSCC. The median age was 72 years (38 to 96 years); 83% were male; 97% were White, 2% were Asian, 1% were Black or African American, and 1% were race unknown; 45% had ECOG PS 0 and 55% had ECOG PS 1; 34% received at least one prior anti-cancer systemic therapy; 81% received prior cancer-related surgery; and 68% received prior radiotherapy. Among patients with mCSCC, 77% had distant metastases and 23% had only nodal metastases.

For the responding patients presented in Table 13 below, the median time to response was 2.1 months (range: 1.7 to 22.8 months).

Efficacy results based on the final analysis of Study 1540 are presented in Table 13.

Table 13: Efficacy Results for Study 1540 in Advanced CSCC

Efficacy Endpoints[a]	**Metastatic CSCC LIBTAYO 3 mg/kg every 2 weeks (Group 1)**	**Locally Advanced CSCC LIBTAYO 3 mg/kg every 2 weeks (Group 2)**	**Metastatic CSCC LIBTAYO 350 mg every 3 weeks (Group 3)**	**Combined CSCC**
	N = 59	**N = 78**	**N = 56**	**N = 193**
Confirmed Objective Response Rate (ORR) (%)				
ORR (95% CI)	51 (37, 64)	45 (34, 57)	46 (33, 60)	47 (40, 54)
Complete response rate[b]	20	13	20	17
Partial response rate	31	32	27	30
Duration of Response (DOR)				
Number of Responders	N = 30	N = 35	N = 26	N = 91
Median DOR in months[c] (Range)	NR (2.8 – 38.9)	42 (1.9 – 54.6)	41 (4.2 – 46.3)	41 (1.9 – 54.6)
Patients with observed DOR ≥6 months, n (%)[d]	28 (93%)	31 (89%)	25 (96%)	84 (92%)
Patients with observed DOR ≥12 months, n (%)[d]	23 (77%)	24 (69%)	23 (88%)	70 (77%)

CI: confidence interval; NR: not reached

a. Median duration of follow up: mCSCC 3 mg/kg every 2 weeks: 18.5 months; laCSCC 3 mg/kg every 2 weeks: 15.5 months; mCSCC 350 mg every 3 weeks: 17.3 months; combined CSCC: 15.7 months

b. Only includes patients with complete healing of prior cutaneous involvement; laCSCC patients in Study 1540 required biopsy to confirm CR
c. Based on Kaplan-Meier estimate
d. The numerator includes the number of patients whose observed DOR reached at least the specified times of 6 or 12 months. Patients who did not have the opportunity to reach the specified timepoint were included in the denominator only

Study 1423

Among 26 CSCC patients in Study 1423, 16 had mCSCC and 10 had laCSCC. The median age was 73 years (52 to 88 years); 81% of patients were male; 92% of patients were White; the ECOG PS was 0 (38%) and 1 (62%); 58% of patients had received at least 1 prior anti-cancer systemic therapy; 92% of patients had received prior cancer-related surgery and 81% had received prior radiotherapy. One patient in the mCSCC group was dosed at 1 mg/kg. The rest received 3 mg/kg every 2 weeks.

With a median duration of follow-up of 13.3 months, the confirmed ORR was 50% (95% CI: 30, 70); all responses were PRs. The median time to response was 1.9 months (range: 1.7 to 7.3 months) and 85% of responders had a DOR ≥6 months.

Adjuvant treatment of CSCC at high risk of recurrence after surgery and radiation.

The efficacy of LIBTAYO was evaluated in the C-POST study (NCT03969004), a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial in 415 patients with CSCC at high risk of recurrence after surgery and radiation. Patients were required to complete adjuvant radiation therapy within 2 to 10 weeks of randomization. High risk of recurrence was defined as at least one of the following features:

- Nodal Features:
    - Extracapsular extension (ECE) with ≥1 node ≥20 mm, or
    - ≥3 involved lymph nodes regardless of ECE
- Non-Nodal Features:
    - In-transit metastases (skin or subcutaneous metastases > 2 cm from the primary lesion but not beyond the regional nodal basin),
    - Invasion of the skeleton or base of the skull (T4 Lesion),
    - Perineural Invasion, or
    - Locally recurrent tumor with ≥1 additional adverse feature listed below:
        - Multiple ipsilateral nodes
        - ≥T3 (≥4 cm diameter or bone erosion or invasion >6 mm)
        - Poorly differentiated histology and recurrent lesion ≥20 mm diameter

The study excluded patients with autoimmune disease that required systemic therapy with immunosuppressant agents within 5 years; history of solid organ transplant; prior allogeneic or autologous stem cell transplantation; uncontrolled HIV, hepatitis B or hepatitis C infection; or ECOG PS ≥2.

Patients were randomized 1:1 to receive LIBTAYO (N=209) or placebo (n=206). In the LIBTAYO arm, 171 patients received 350 mg LIBTAYO intravenously every 3 weeks for 12 weeks, followed by 700 mg LIBTAYO intravenously every 6 weeks for an additional 36 weeks, and 38 patients received 350 mg LIBTAYO intravenously every 3 weeks for up to 48 weeks. Treatment continued until disease recurrence, unacceptable toxicity, or up to 48 weeks.

The major efficacy outcome measure was disease-free survival (DFS) defined as time from randomization to the first documented disease recurrence by investigator assessment or death due to any cause. Overall survival was an additional outcome measure.

The median age was 71 years (range: 33 to 95); 84% were male; 91% were White, 3.1% were Asian, 5.4% were unknown or not reported, 0.5% were other; 9.4% were Hispanic or Latino, 83.4% were not Hispanic or Latino, 7% were unknown or not reported; 64% had ECOG PS of 0 and 36% had ECOG PS of 1. The location of tumor was head and neck (HN) in 83% of patients and non-HN in 17% of patients. The high-risk of recurrence feature was nodal in 58% of patients and non-nodal in 42% of patients.

A statistically significant improvement in DFS was demonstrated in patients randomized to LIBTAYO compared with placebo. Improvement in DFS was similar in both dosage regimens. Efficacy results in C-POST study are summarized in Table 14 and Figure 1.

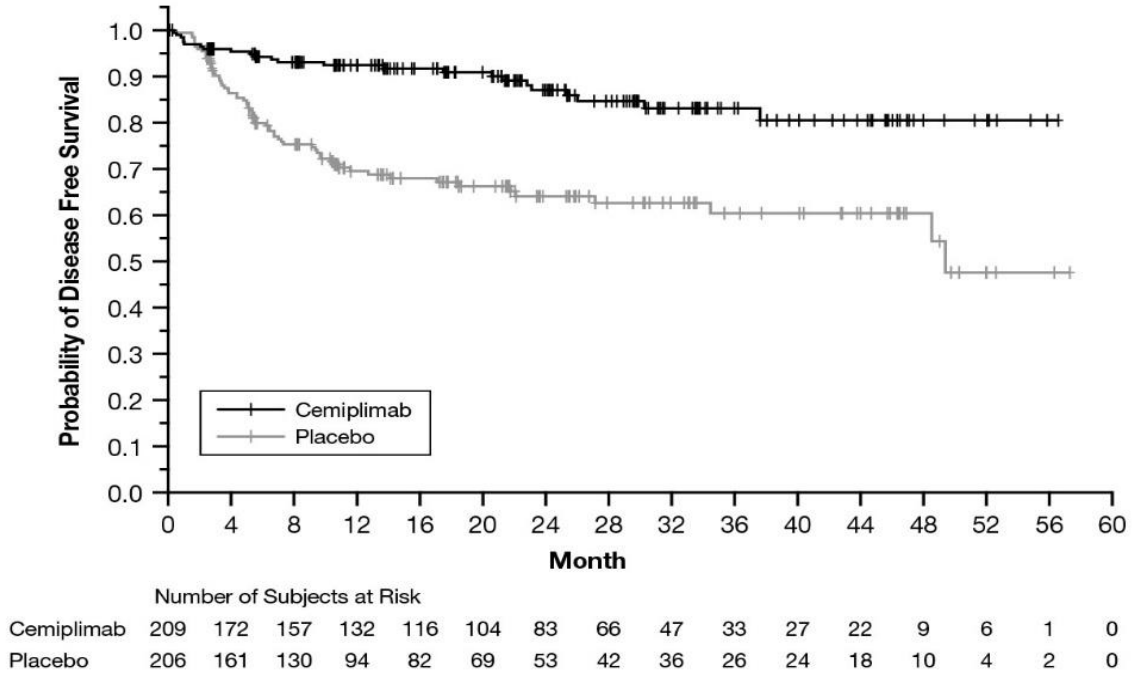
Table 14: Efficacy Results for the C-POST Study in Patients with CSCC at High Risk of Recurrence in the Adjuvant Setting

Efficacy Endpoints	**LIBTAYO**	**Placebo**
	N = 209	**N = 206**
Disease-Free Survival (DFS)		
Number of events, n (%)	24 (12%)	65 (32%)
Disease recurrences, n (%) • Distant recurrence, n (%) • Locoregional recurrence, n (%)	18 (9%) 10 (4.8%) 8 (3.8%)	61 (30%) 26 (13%) 35 (17%)
Deaths, n (%)	6 (2.9%)	4 (1.9%)
Median (95% CI) in months[a]	NR (NE, NE)	49.4 (48.5, NE)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.32 (0.20, 0.51)	
p-value[c]	<0.0001	

CI: confidence interval; NE: not evaluable; NR: not reached

a. Based on Kaplan-Meier method
b. Based on stratified proportional hazards model
c. Based on a two-sided stratified log-rank test

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of DFS in the C-POST study



14.2 Basal Cell Carcinoma (BCC)

The efficacy of LIBTAYO in 138 patients with advanced basal cell carcinoma (BCC) [unresectable locally advanced (laBCC) or metastatic (nodal or distant) (mBCC)] who had progressed on hedgehog pathway inhibitor (HHI) therapy, had not had an objective response after 9 months on HHI therapy, or were intolerant of prior HHI therapy was evaluated in Study 1620 (NCT03132636), an open-label, multi-center, non-randomized study. The study excluded patients with autoimmune disease that required systemic therapy with immunosuppressant agents within 5 years; history of solid organ transplant; prior treatment with anti–PD-1/PD-L1 therapy or other immune checkpoint inhibitor therapy; infection with HIV, hepatitis B or hepatitis C; or ECOG performance score (PS) ≥2.

Patients received LIBTAYO 350 mg every 3 weeks for up to 93 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or completion of planned treatment. Tumor assessments were performed every 9 weeks for the first 45 weeks of treatment and every 12 weeks thereafter. The major efficacy outcome measures were confirmed objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) as assessed by independent central review (ICR). For patients with mBCC without externally visible target lesions, ORR was determined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). For patients with externally visible target lesions (laBCC and mBCC), ORR was determined by a composite endpoint that integrated ICR assessments of radiologic data (RECIST 1.1) and digital medical photography (WHO criteria).

A total of 138 patients with advanced BCC were included in the efficacy analysis of Study 1620. Of these, 39% had mBCC and 61% had laBCC. In patients with laBCC, the median age was 70 years (42 to 89 years); 67% were male; 68% were White and 32% were race not reported/unknown; 61% had ECOG PS 0 and 39% had ECOG PS 1; 83% had received at least 1 prior cancer-related surgery; and 50% had received prior radiotherapy. In patients with mBCC,

the median age was 63.5 years (38 to 90 years); 70% were male; 87% were White and 13% were race not reported/unknown; 67% had ECOG PS 0 and 33% had ECOG PS 1; 85% had received at least 1 prior cancer-related surgery; and 59% had received prior radiotherapy. Among patients with mBCC, 35% had distant metastases only, 9% had nodal disease only, and 54% had both distant and nodal disease.

Efficacy results are presented in Table 15. For the responding patients, the median time to response was 3.1 months (range 2 to 10.5 months) for the mBCC group and 4.3 months (range 2.1 to 21.4 months) for the laBCC group.

Table 15: Efficacy Results for Study 1620 in BCC

Efficacy Endpoints[a]	**Metastatic BCC**	**Locally Advanced BCC**
	N = 54	**N = 84**
Confirmed Objective Response Rate (ORR) (%)		
ORR (95% CI)	22 (12, 36)	32 (22, 43)
Complete response rate	1.9	7
Partial response rate	20	25
Duration of Response		
Number of Responders	N = 12	N = 27
Median DOR in months[b] (Range)	16.7 (9.0 – 25.8+)	NR (2.1 – 36.8+)
Patients with observed DOR ≥6 months, n (%)	12 (100%)	23 (85%)

CI: confidence interval; NR: not reached; +: denotes ongoing at last assessment

a. Median duration of follow up: mBCC 8.4 months; laBCC 15.9 months

b. Based on Kaplan-Meier estimate

14.3 Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

First-line treatment of NSCLC with LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy

The efficacy of LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy was evaluated in Study 16113 (NCT03409614), a randomized, multi-center, double-blind, active-controlled trial in 466 patients with locally advanced NSCLC who were not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation or with metastatic NSCLC who had not previously received systemic treatment for metastatic NSCLC. Patients were eligible regardless of tumor PD-L1 expression status.

Patients with EGFR, ALK or ROS1 genomic tumor aberrations; a medical condition that required systemic immunosuppression; or ongoing or recent autoimmune disease that required systemic therapy were ineligible. Patients with a history of brain metastases were eligible if they had been adequately treated and had neurologically returned to baseline for at least 2 weeks prior to randomization.

Randomization was stratified by histology (non-squamous vs squamous) and PD-L1 expression (<1% versus 1% to 49% versus ≥50%) according to the VENTANA PD-L1 (SP263) assay. Patients were randomized (2:1) to receive either:

- LIBTAYO 350 mg intravenously (IV) every 3 weeks for 108 weeks plus platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles, or
- placebo IV every 3 weeks for 108 weeks plus platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles.

Platinum-based chemotherapy in either arm consisted of carboplatin AUC of 5 or 6 and paclitaxel 200 mg/m^2; cisplatin 75 mg/m^2 and paclitaxel 200 mg/m^2; carboplatin AUC of 5 or 6 and pemetrexed 500 mg/m^2; or cisplatin 75 mg/m^2 and pemetrexed 500 mg/m^2. Maintenance pemetrexed was mandatory for patients with non-squamous NSCLC who received a pemetrexed-containing chemotherapy regimen in the first 4 treatment cycles.

Study treatment continued until RECIST 1.1-defined progressive disease, unacceptable toxicity, or 108 weeks. Assessment of tumor status was performed every 9 weeks during year 1 and every 12 weeks after year 1. The major efficacy outcome measure was overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures were progression-free survival (PFS) and overall response rate (ORR) as assessed by blinded independent central review (BICR).

The study population characteristics were: median age of 63 years (range: 25 to 84), 40% age 65 or older; 84% male; 87% White, 13% Asian. Fifteen percent had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 and 84% had ECOG PS 1; 85% had metastatic disease and 15% had stage IIIB or IIIC disease and were not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation per investigator assessment; 57% had non-squamous and 43% had squamous histology; and 7% had history of treated brain metastases at baseline.

The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS for patients randomized to LIBTAYO in combination with chemotherapy compared with placebo in combination with chemotherapy.

Efficacy results are presented in Table 16 and Figure 2.

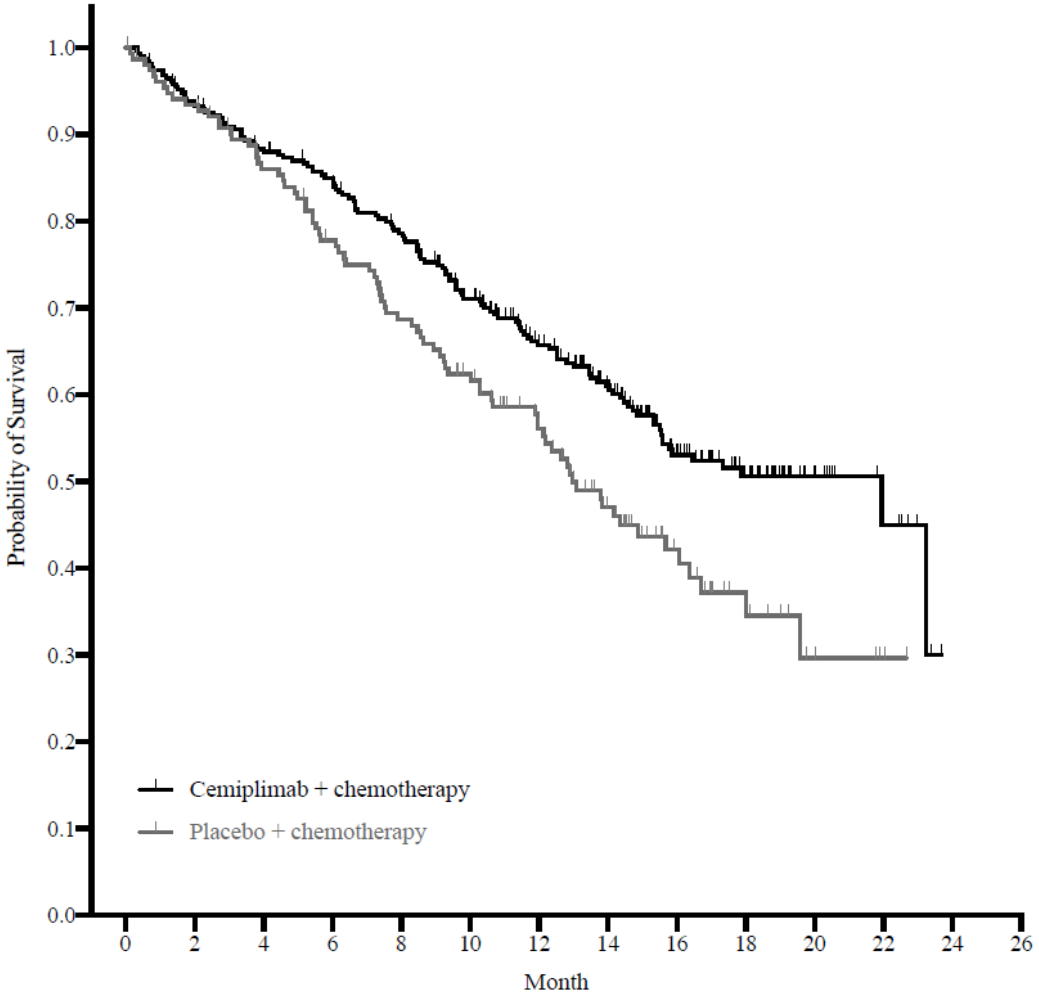
Table 16: Efficacy Results from Study 16113 in Non-Small Cell Lung Cancer

Endpoints	**LIBTAYO and Chemotherapy N=312**	**Placebo and Chemotherapy N=154**
Overall Survival		
Deaths, n (%)	132 (42)	82 (53)
Median in months (95% CI)[a]	21.9 (15.5, NE)	13.0 (11.9, 16.1)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.71 (0.53, 0.93)	
p-value[c]	0.0140	
Progression-free Survival per BICR		
Events, n (%)	204 (65)	122 (79)
Median in months (95% CI)[a]	8.2 (6.4, 9.3)	5.0 (4.3, 6.2)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.56 (0.44, 0.70)	
p-value[c]	<0.0001	
Overall Response Rate per BICR (%)		
ORR (95% CI)[d]	43 (38, 49)	23 (16, 30)
Complete response (CR) rate	2.6	0
Partial response (PR) rate	41	23
p-value[c]	<0.0001	
Duration of Response per BICR		
Median in months[a] (range)	15.6 (1.7, 18.7+)	7.3 (1.8, 18.8+)

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; NE: not evaluable; +: ongoing response

a. Based on Kaplan-Meier method
b. Based on stratified proportional hazards model
c. Based on a two-sided p-value
d. Clopper-Pearson exact confidence interval

Figure 2: Kaplan-Meier Curve for OS from Study 16113



Number of Subjects at Risk

Cemiplimab + chemotherapy	312	289	269	256	233	199	162	131	86	52	18	8	0	0
Placebo + chemotherapy	154	141	126	112	98	85	65	46	26	14	5	2	0	0

First-line treatment of NSCLC with LIBTAYO as a single agent

The efficacy of LIBTAYO was evaluated in Study 1624 (NCT03088540), a randomized, multi-center, open-label, active-controlled trial in 710 patients with locally advanced NSCLC who were not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation, or with metastatic NSCLC.

Only patients whose tumors had high PD-L1 expression [Tumor Proportion Score (TPS) ≥50%] as determined by an immunohistochemistry assay using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx kit and who had not received prior systemic treatment for metastatic NSCLC were eligible.

Patients with EGFR, ALK or ROS1 genomic tumor aberrations; a medical condition that required systemic immunosuppression; autoimmune disease that required systemic therapy within 2 years of treatment; or who had never smoked were ineligible. Patients with a history of brain metastases were eligible if they had been adequately treated and had neurologically returned to baseline for at least 2 weeks prior to randomization.

Randomization was stratified by histology (non-squamous vs squamous) and geographic region (Europe vs Asia vs Rest of world). Patients were randomized (1:1) to receive LIBTAYO 350 mg intravenously (IV) every 3 weeks for up to 108 weeks or a platinum-doublet chemotherapy regimen for 4 to 6 cycles followed by optional pemetrexed maintenance for patients with non-squamous histology who received a pemetrexed containing regimen.

Treatment with LIBTAYO continued until RECIST 1.1-defined progressive disease, unacceptable toxicity, or up to 108 weeks. Patients who experienced IRC-assessed RECIST 1.1-defined progressive disease on LIBTAYO therapy were permitted to continue treatment with LIBTAYO (up to an additional 108 weeks) with the addition of 4 cycles of histology-specific chemotherapy until further progression was observed. Of the 203 patients randomized to receive chemotherapy who had IRC-assessed RECIST 1.1- defined disease progression, 150 (74%) patients crossed over to treatment with LIBTAYO. Assessment of tumor status was performed every 9 weeks. The major efficacy outcome measures were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). An additional efficacy outcome measure was overall response rate (ORR).

The study population characteristics were: median age of 63 years (range: 31 to 84), 45% age 65 or older; 85% male; 86% White, 11% Asian, and 0.6% Black. Nine percent were Hispanic or Latino. Twenty-seven percent had ECOG PS 0 and 73% had ECOG PS 1; 84% had metastatic disease and 16% had stage IIIB or IIIC disease and were not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation per investigator assessment; 56% had non-squamous and 44% had squamous histology; and 12% had history of treated brain metastases at baseline.

The trial demonstrated a statistically significant improvement in OS and PFS for patients randomized to LIBTAYO as compared with chemotherapy.

Efficacy results are presented in Table 17 and Figure 3.

Table 17: Efficacy Results from Study 1624 in Non-Small Cell Lung Cancer

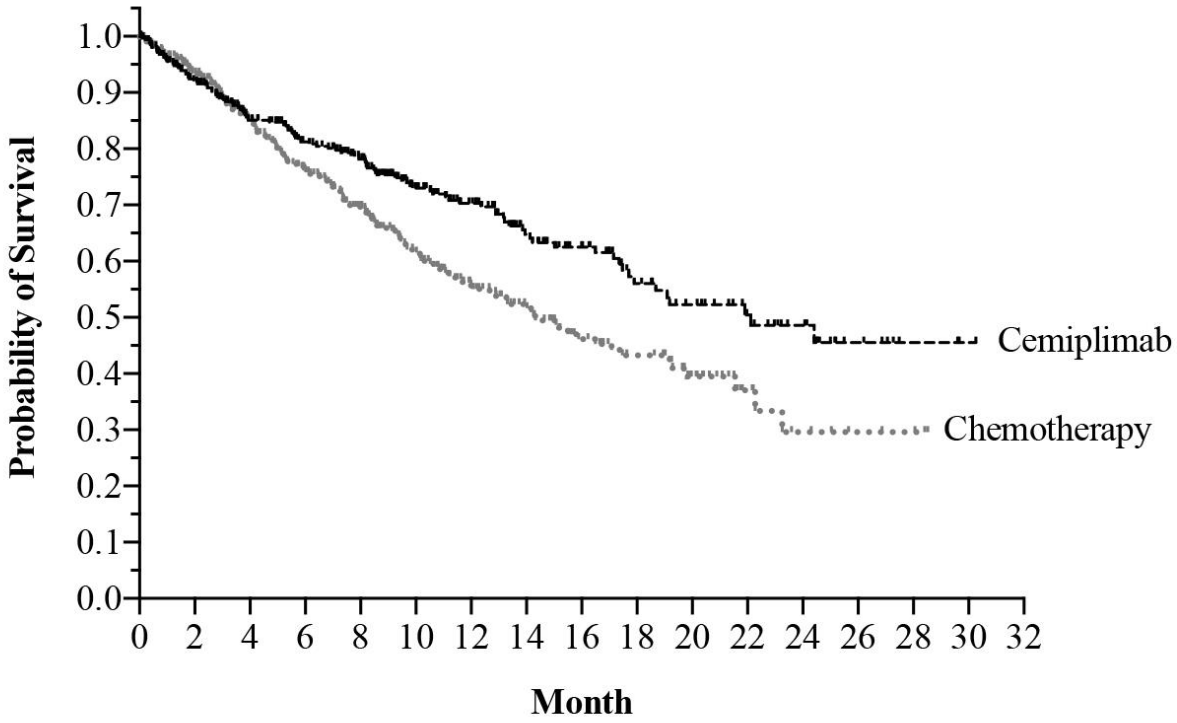
Endpoints	**LIBTAYO N=356**	**Chemotherapy N=354**
Overall Survival		
Number of deaths (%)	108 (30)	141 (40)
Median in months (95% CI)[a]	22.1 (17.7, NE)	14.3 (11.7, 19.2)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.68 (0.53, 0.87)	
p-value	0.0022	
Progression-free Survival per BICR		
Number of events (%)	201 (57)	262 (74)
Median in months (95% CI)[a]	6.2 (4.5, 8.3)	5.6 (4.5, 6.1)
Hazard ratio (95% CI)[b]	0.59 (0.49, 0.72)	
p-value	<0.0001	
Overall Response Rate per BICR (%)[c]		
ORR (95% CI)	37 (32, 42)	21 (17, 25)
Complete response (CR) rate	3	1

Partial response (PR) rate	33	20
Duration of Response per BICR		
Median in months (range)	21.0 (1.9+, 23.3+)	6.0 (1.3+, 16.5+)

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; NE: not evaluable; +: ongoing response

a. Based on Kaplan-Meier method
b. Based on stratified proportional hazards model
c. Clopper-Pearson exact confidence interval

Figure 3: Kaplan-Meier Curve for OS from Study 1624



Number of Subjects at Risk

Cemiplimab	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0
Chemotherapy	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LIBTAYO (cemiplimab-rwlc) injection is a clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow solution that may contain trace amounts of translucent to white particles. It is supplied in a carton containing 1 single-dose vial of:

- 350 mg/7 mL (50 mg/mL) (NDC 61755-008-01)

Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton. 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 LIBTAYO 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 and to contact their healthcare provider immediately for signs or symptoms of organ transplant 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

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 LIBTAYO 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 at least 4 months after the last dose of LIBTAYO *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Lactation

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

REGENERON

Manufactured by:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591-6707
U.S. License No. 1760

Marketed by:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY 10591)
©2025 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

All rights reserved.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LIBTAYO 350 mg concentrate for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One ml of concentrate contains 50 mg of cemiplimab.

Each vial contains 350 mg of cemiplimab in 7 ml.

Cemiplimab is produced by recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cell suspension culture.

Excipients with known effect

Each 7 ml vial contains 105 mg of L-proline and 14 mg of polysorbate 80.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate).

Clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow solution with a pH of 6.0 and osmolality between 300 and 360 mmol/kg. The solution may contain trace amounts of translucent to white particles in a single-use vial.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cutaneous Squamous Cell Carcinoma
LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC or laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.

LIBTAYO as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with CSCC at high risk of recurrence after surgery and radiation (see section 5.1 for selection criteria).

Basal Cell Carcinoma
LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (laBCC or mBCC) who have progressed on or are intolerant to a hedgehog pathway inhibitor (HHI).

Non-Small Cell Lung Cancer
LIBTAYO as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) expressing PD-L1 (in ≥ 50% tumour cells), with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have:

- locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation, or
- metastatic NSCLC.

LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with NSCLC expressing PD-L1 (in ≥ 1% of tumour cells), with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have:

- locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation, or
- metastatic NSCLC.

Cervical Cancer
LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with recurrent or metastatic cervical cancer and disease progression on or after platinum-based chemotherapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.

PD-L1 testing for patients with NSCLC
Patients with NSCLC should be evaluated for treatment based on the tumour expression of PD-L1 confirmed by a validated test (see section 5.1).

Posology

Recommended dose

Locally advanced or metastatic CSCC, NSCLC, BCC and recurrent or metastatic cervical cancer

The recommended dose is 350 mg cemiplimab every 3 weeks (Q3W) administered as an intravenous infusion over 30 minutes.

Treatment may be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Adjuvant treatment of high-risk CSCC

The recommended dose of cemiplimab administered as an intravenous infusion over 30 minutes is:

- 350 mg every 3 weeks for 12 weeks followed by 700 mg every 6 weeks, or
- 350 mg every 3 weeks.

Treatment may be continued until disease recurrence, unacceptable toxicity, or up to 48 weeks of total therapy.

Dose modifications
No dose reductions are recommended. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability. Recommended modifications to manage adverse reactions are provided in Table 1.

Detailed guidelines for the management of immune-mediated adverse reactions are described in Table 1 (see also sections 4.4 and 4.8).

Table 1: Recommended treatment modifications

Adverse reaction[a]	**Severity**[b]	**Dose modification**	**Additional intervention**
Immune-mediated adverse reactions			
Pneumonitis	Grade 2	Withhold LIBTAYO	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper

		Resume LIBTAYO if pneumonitis improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent	
	Grade 3 or 4 or recurrent Grade 2	Permanently discontinue	Initial dose of 2 to 4 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
Colitis	Grade 2 or 3	Withhold LIBTAYO	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
		Resume LIBTAYO if colitis or diarrhoea improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent	
	Grade 4 or recurrent Grade 3	Permanently discontinue	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
Hepatitis	Grade 2 with AST or ALT > 3 and ≤ 5 × ULN or total bilirubin > 1.5 and ≤ 3 × ULN	Withhold LIBTAYO	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
		Resume LIBTAYO if hepatitis improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent or returns to baseline AST or ALT after completion of corticosteroid taper	
	Grade ≥ 3 with AST or ALT > 5 × ULN or total bilirubin > 3 × ULN	Permanently discontinue	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
Hypothyroidism	Grade 3 or 4	Withhold LIBTAYO	Initiate thyroid hormone replacement as clinically indicated
		Resume LIBTAYO when hypothyroidism returns to Grade 0 to 1 or is otherwise clinically stable	
Hyperthyroidism	Grade 3 or 4	Withhold LIBTAYO	Initiate symptomatic management
		Resume LIBTAYO when hyperthyroidism returns to Grade 0 to 1 or is otherwise clinically stable	
Thyroiditis	Grade 3 to 4	Withhold LIBTAYO	Initiate symptomatic management
		Resume LIBTAYO when thyroiditis returns to Grade 0 to 1 or is otherwise clinically stable	
Hypophysitis	Grade 2 to 4	Withhold LIBTAYO	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper and hormone replacement as clinically indicated

		Resume LIBTAYO if hypophysitis improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent or is otherwise clinically stable	
Adrenal insufficiency	Grade 2 to 4	Withhold LIBTAYO	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper and hormone replacement as clinically indicated
		Resume LIBTAYO if adrenal insufficiency improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤10 mg/day prednisone or equivalent or is otherwise clinically stable	
Type 1 diabetes mellitus	Grade 3 or 4 (hyperglycaemia)	Withhold LIBTAYO	Initiate treatment with anti-hyperglycaemics as clinically indicated
		Resume LIBTAYO when diabetes mellitus returns to Grade 0 to 1 or is otherwise clinically stable	
Skin adverse reactions	Grade 2 lasting longer than 1 week, Grade 3 or suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN)	Withhold LIBTAYO	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
		Resume LIBTAYO if skin reaction improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent	
	Grade 4 or confirmed SJS or TEN	Permanently discontinue	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
Immune-mediated skin reaction or other immune-mediated adverse reactions in patients with prior treatment with idelalisib	Grade 2	Withhold LIBTAYO	Initiate management immediately, including initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
		Resume LIBTAYO if skin reaction or other immune-mediated adverse reaction improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent	
	Grade 3 or 4 (excluding endocrinopathies) or recurrent Grade 2	Permanently discontinue	Initiate management immediately, including initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
Nephritis with renal dysfunction	Grade 2 creatinine increased	Withhold LIBTAYO	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper
		Resume LIBTAYO if nephritis improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent	
	Grade 3 or 4 creatinine increased	Permanently discontinue	Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent followed by a taper

<table>
<tr><td rowspan="4">Other immune-mediated adverse reactions

(including but not limited to paraneoplastic encephalomyelitis, meningitis, myositis, solid organ transplant rejection, graft-vs-host disease, Guillain-Barre syndrome, central nervous system inflammation, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, encephalitis, myasthenia gravis, neuropathy peripheral, myocarditis, pericarditis, immune thrombocytopaenia, vasculitis, arthralgia, arthritis, muscular weakness, myalgia, polymyalgia rheumatica, Sjogren’s syndrome, pruritus, keratitis, immune-mediated gastritis, stomatitis and haemophagocytic lymphohistiocytosis)</td><td rowspan="2">Grade 2 or 3 based on type of reaction</td><td>Withhold LIBTAYO</td><td>Initiate symptomatic management including initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent as clinically indicated followed by a taper</td></tr>
<tr><td colspan="2">Resume LIBTAYO if other immune-mediated adverse reaction improves and remains at Grade 0 to 1 after corticosteroid taper to ≤ 10 mg/day prednisone or equivalent</td></tr>
<tr><td>– Grade 3 based on type of reaction or Grade 4 (excluding endocrinopathies)

– Grade 3 or 4 neurologic toxicity

– Grade 3 or 4 myocarditis or pericarditis

– Confirmed haemophagocytic lymphohistiocytosis

– Recurrent Grade 3 immune-mediated adverse reaction

– Persistent Grade 2 or 3 immune-mediated adverse reactions lasting 12 weeks or longer (excluding endocrinopathies)

– Inability to reduce corticosteroid dose to 10 mg or less of prednisone or equivalent per day within 12 weeks</td><td>Permanently discontinue</td><td>Initial dose of 1 to 2 mg/kg/day prednisone or equivalent as clinically indicated followed by a taper</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td colspan="4">Infusion-related reactions[a]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Infusion-related reaction</td><td>Grade 1 or 2</td><td>Interrupt or slow rate of infusion</td><td rowspan="2">Initiate symptomatic management</td></tr>
<tr><td>Grade 3 or 4</td><td>Permanently discontinue</td></tr>
</table>

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal.

a. See also sections 4.4 and 4.8

b. Toxicity should be graded with the current version of National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE).

Patient Card

All prescribers of LIBTAYO should be familiar with the educational materials and inform the patients about the Patient Card explaining what to do should they experience any symptom of immune-mediated adverse reactions and infusion-related reactions. The physician will provide the Patient Card to each patient.

Special populations

Paediatric population
The safety and efficacy of LIBTAYO in children and adolescents below the age of 18 years have not been established.
Currently available data are described in sections 5.1 and 5.2 but no recommendation on posology can be made.

Elderly
No dose adjustment is recommended for elderly patients. Cemiplimab exposure is similar across all age groups (see sections 5.1 and 5.2). Data are limited in patients ≥ 75 years on cemiplimab monotherapy.

Renal impairment
No dose adjustment of LIBTAYO is recommended for patients with renal impairment. There are limited data for LIBTAYO in patients with severe renal impairment CLcr 15 to 29 ml/min (see section 5.2).

Hepatic impairment
No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment. LIBTAYO has not been studied in patients with severe hepatic impairment. There are insufficient data in patients with severe hepatic impairment for dosing recommendations (see section 5.2).

Method of administration

LIBTAYO is for intravenous use. It is administered by intravenous infusion over 30 minutes through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding, in-line or add-on filter (0.2 micron to 5 micron pore size).

Other medicinal products should not be co-administered through the same infusion line.

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Immune-mediated adverse reactions
Severe and fatal immune-mediated adverse reactions have been observed with cemiplimab (see section 4.2 and section 4.8). These immune-mediated reactions may involve any organ system. Immune-mediated reactions can manifest at any time during treatment with cemiplimab; however, immune-mediated adverse reactions can occur after discontinuation of cemiplimab.

The guidance for immune-mediated adverse reactions applies to cemiplimab whether administered as monotherapy or in combination with chemotherapy.

Immune-mediated adverse reactions affecting more than one body system can occur simultaneously, such as myositis and myocarditis or myasthenia gravis, in patients treated with cemiplimab or other PD-1/PD-L1 inhibitors.

Monitor patients for signs and symptoms of immune-mediated adverse reactions. Immune-mediated adverse reactions should be managed with cemiplimab treatment modifications, hormone replacement therapy (if clinically indicated), and corticosteroids. For suspected immune-mediated adverse reactions, patients should be evaluated to confirm an immune-mediated adverse reaction and to exclude other possible causes, including infection. Depending upon the severity of the adverse reaction, cemiplimab should be withheld or permanently discontinued (see section 4.2).

In patients with pre-existing autoimmune disease (AID), data from observational studies suggest that the risk of immune-mediated adverse reactions following immune checkpoint inhibitor therapy may be increased as compared with the risk in patients without pre-existing AID. In addition, flares of the underlying AID were frequent, but the majority were mild and manageable.

Immune-mediated pneumonitis
Immune-mediated pneumonitis, defined as requiring use of corticosteroids with no clear alternate aetiology, including fatal cases, has been observed in patients receiving cemiplimab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of pneumonitis and causes other than immune-mediated pneumonitis should be ruled out. Patients with suspected pneumonitis should be evaluated with radiographic imaging as indicated based on clinical evaluation and managed with cemiplimab treatment modifications and corticosteroids (see section 4.2).

Immune-mediated colitis
Immune-mediated diarrhoea or colitis, defined as requiring use of corticosteroids with no clear alternate aetiology, has been observed in patients receiving cemiplimab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of diarrhoea or colitis and managed with cemiplimab treatment modifications, anti-diarrhoeal agents, and corticosteroids (see section 4.2).

Immune-mediated hepatitis
Immune-mediated hepatitis, defined as requiring use of corticosteroids with no clear alternate aetiology, including fatal cases, has been observed in patients receiving cemiplimab (see section 4.8). Patients should be monitored for abnormal liver tests prior to and periodically during treatment as indicated based on clinical evaluation and managed with cemiplimab treatment modifications and corticosteroids (see section 4.2).

Immune-mediated endocrinopathies
Immune-mediated endocrinopathies, defined as treatment-emergent endocrinopathies with no clear alternate aetiology, have been observed in patients receiving cemiplimab (see section 4.8).

Thyroid disorders (Hypothyroidism/Hyperthyroidism/Thyroiditis)
Immune-mediated thyroid disorders have been observed in patients receiving cemiplimab. Thyroiditis can present with or without an alteration in thyroid function tests. Hypothyroidism can follow hyperthyroidism. Thyroid disorders can occur at any time during the treatment. Patients should be monitored for changes in thyroid function at the start of treatment and periodically during the treatment as indicated based on clinical evaluation (see section 4.8). Patients should be managed with hormone replacement therapy (if indicated) and cemiplimab treatment modifications. Hyperthyroidism should be managed according to standard medical practice (see section 4.2).

Hypophysitis
Immune-mediated hypophysitis has been observed in patients receiving cemiplimab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of hypophysitis and managed with cemiplimab treatment modifications, corticosteroids and hormone replacement, as clinically indicated (see section 4.2).

Adrenal insufficiency
Adrenal insufficiency has been observed in patients receiving cemiplimab (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of adrenal insufficiency during and after treatment and

managed with cemiplimab treatment modifications, corticosteroids and hormone replacement, as clinically indicated (see section 4.2).

Type 1 Diabetes mellitus
Immune-mediated type 1 diabetes mellitus, including diabetic ketoacidosis, has been observed in patients receiving cemiplimab (see section 4.8). Patients should be monitored for hyperglycaemia and signs and symptoms of diabetes as indicated based on clinical evaluation and managed with oral anti-hyperglycaemics or insulin and cemiplimab treatment modifications (see section 4.2).

Immune-mediated skin adverse reactions
Immune-mediated skin adverse reactions, defined as requiring use of systemic corticosteroids with no clear alternate aetiology, including severe cutaneous adverse reactions (SCARs), such as Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) (some cases with fatal outcome), and other skin reactions such as rash, erythema multiforme, pemphigoid, have been reported in association with cemiplimab treatment (see section 4.8).

Patients should be monitored for evidence of suspected severe skin reactions and exclude other causes. Patients should be managed with cemiplimab treatment modifications and corticosteroids (see section 4.2). For symptoms or signs of SJS or TEN, refer the patient for specialised care for assessment and treatment and manage patient with treatment modifications (see section 4.2).

Cases of SJS, fatal TEN and stomatitis occurred following 1 dose of cemiplimab in patients with prior exposure to idelalisib, who were participating in a clinical trial evaluating cemiplimab in Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), and who had recent exposure to sulfa containing antibiotics (see section 4.8). Patients should be managed with cemiplimab treatment modifications and corticosteroids as described above (see section 4.2).

Immune-mediated nephritis
Immune-mediated nephritis, defined as requiring use of corticosteroids with no clear alternate aetiology, including a fatal case, has been observed in patients receiving cemiplimab (see section 4.8). Monitor patients for changes in renal function. Patients should be managed with cemiplimab treatment modifications and corticosteroids (see section 4.2).

Other immune-mediated adverse reactions
Other fatal and life-threatening immune-mediated adverse reactions have been observed in patients receiving cemiplimab including paraneoplastic encephalomyelitis, meningitis, myositis, myocarditis, and pancreatitis (see section 4.8 for other immune-mediated adverse reactions).
Noninfective cystitis has been reported with other PD-1/PD-L1 inhibitors.

Evaluate suspected immune-mediated adverse reactions to exclude other causes. Patients should be monitored for signs and symptoms of immune-mediated adverse reactions and managed with cemiplimab treatment modifications and corticosteroids as clinically indicated (see section 4.2 and section 4.8).

Solid organ transplant rejection has been reported in the post-marketing setting in patients treated with PD-1 inhibitors. Treatment with cemiplimab may increase the risk of rejection in solid organ transplant recipients. The benefit of treatment with cemiplimab versus the risk of possible organ rejection should be considered in these patients. Cases of graft-versus-host disease have been reported in the post-marketing setting in patients treated with other PD-1/PD-L1 inhibitors in association with allogeneic haematopoietic stem cell transplant.

Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) has been reported in patients receiving cemiplimab (see section 4.8). Patients should be monitored for clinical signs and symptoms of HLH. If HLH is confirmed, administration of cemiplimab should be discontinued and treatment for HLH initiated (see section 4.2).

Infusion-related reactions
Cemiplimab can cause severe or life-threatening infusion-related reactions (see section 4.8). Patients should be monitored for signs and symptoms of infusion-related reactions and managed with cemiplimab treatment modifications and corticosteroids. Cemiplimab should be interrupted or the rate of infusion slowed for mild or moderate infusion-related reactions. The infusion should be stopped and cemiplimab should be permanently discontinued for severe (Grade 3) or life-threatening (Grade 4) infusion-related reactions (see section 4.2).

Patients excluded from clinical studies
Patients that had active infections, were immunocompromised, had a history of autoimmune diseases, ECOG PS ≥ 2 or a history of interstitial lung disease were not included. For a full list of patients excluded from clinical studies, see section 5.1.

In the absence of data, cemiplimab should be used with caution in these populations after careful evaluation of the balance of benefits and risks for the patient.

Excipients

Each 7 ml vial contains 105 mg of L-proline and 14 mg of polysorbate 80.

L-proline may be harmful for patients with hyperprolinaemia type I or type II.

This medicinal product contains polysorbate 80, which may cause allergic reactions.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No pharmacokinetic (PK) drug-drug interaction studies have been conducted with cemiplimab.
The use of systemic corticosteroids or immunosuppressants before starting cemiplimab, except for physiological doses of systemic corticosteroid ($\leq$ 10 mg/day prednisone or equivalent), should be avoided because of their potential interference with the pharmacodynamic activity and efficacy of cemiplimab. However, systemic corticosteroids or other immunosuppressants can be used after starting cemiplimab to treat immune-mediated adverse reactions (see section 4.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential
Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with cemiplimab and for at least 4 months after the last dose of cemiplimab.

Pregnancy
Animal reproduction studies have not been conducted with cemiplimab. There are no available data on the use of cemiplimab 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 foetus resulting in foetal death (see section 5.3).

Human IgG4 is known to cross the placental barrier and cemiplimab is an IgG4; therefore, cemiplimab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. Cemiplimab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception unless the clinical benefit outweighs the potential risk.

Breast-feeding
It is unknown whether cemiplimab is secreted in human milk. It is known that antibodies (including IgG4) are secreted in human milk; a risk to the breast-feeding newborn/infant cannot be excluded.

If a woman chooses to be treated with cemiplimab, she should be instructed not to breast-feed while being treated with cemiplimab and for at least 4 months after the last dose.

Fertility
No clinical data are available on the possible effects of cemiplimab on fertility. No effects on fertility assessment parameters or in the male and female reproductive organs were observed in a 3-month repeat dose fertility assessment study with sexually mature cynomolgus monkeys.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Cemiplimab has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Fatigue has been reported following treatment with cemiplimab (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Immune-mediated adverse reactions can occur with cemiplimab. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of cemiplimab (see "Description of selected adverse reactions" below).

Cemiplimab as monotherapy
The safety of cemiplimab as monotherapy has been evaluated in 1281 patients with advanced solid malignancies who received cemiplimab monotherapy in 5 clinical studies. The median duration of exposure to cemiplimab was 28 weeks (range: 2 days to 144 weeks).

Immune-mediated adverse reactions occurred in 21% of patients treated with cemiplimab in clinical trials including Grade 5 (0.3%), Grade 4 (0.6%), Grade 3 (5.7%), and Grade 2 (11.2%). Immune-mediated adverse reactions led to permanent discontinuation of cemiplimab in 4.6% of patients. The most common immune-mediated adverse reactions were hypothyroidism (6.8%), hyperthyroidism (3.0%), immune-mediated pneumonitis (2.6%), immune-mediated hepatitis (2.4%), immune-mediated colitis (2.0%), and immune-mediated skin adverse reactions (1.9%) (see "Description of selected adverse reactions" below, Special warnings and precautions for use in section 4.4 and Recommended treatment modifications in section 4.2).

Adverse events were serious in 32.4% of patients.

Adverse events led to permanent discontinuation of cemiplimab in 9.4% of patients.

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) have been reported in association with cemiplimab treatment (see section 4.4).

Cemiplimab in the adjuvant CSCC setting

The safety of cemiplimab as monotherapy in the adjuvant treatment of patients with CSCC at high risk of recurrence was evaluated in 205 patients in the C-POST study. The median duration of exposure was 47.9 weeks (range: 3 weeks to 52 weeks) in the cemiplimab group.

The safety profile of cemiplimab in the adjuvant setting in the C-POST study is consistent with the known safety profile for cemiplimab monotherapy in advanced cancers. The incidence of immune-mediated adverse reactions of cemiplimab as monotherapy in the C-POST study was 22.9% compared to 20.8% in the monotherapy population with advanced solid malignancies.

Adverse events were serious in 17.6% of patients.

Adverse events led to permanent discontinuation of cemiplimab in 9.8% of patients.

Cemiplimab in combination with platinum-based chemotherapy

The safety of cemiplimab in combination with platinum-based chemotherapy has been evaluated in a clinical study of 465 patients with locally advanced or metastatic NSCLC. The median duration of exposure was 38.5 weeks (10 days to 102.6 weeks) in the cemiplimab and chemotherapy group, and 21.3 weeks (4 days to 95 weeks) in the chemotherapy group.

Immune-mediated adverse reactions occurred in 18.9% of patients including Grade 5 (0.3%), Grade 3 (2.6%), and Grade 2 (7.4%). Immune-mediated adverse reactions led to permanent discontinuation of cemiplimab in 1.0% of patients. The most common immune-mediated adverse reactions were hypothyroidism (7.7%), hyperthyroidism (5.1%), increased blood thyroid stimulating hormone (4.2%), immune-mediated skin reaction (1.9%), immune-mediated pneumonitis (1.9%), and decreased blood thyroid stimulating hormone (1.6%) (see "Description of selected adverse reactions" below, Special warnings and precautions for use in section 4.4 and Recommended treatment modifications in section 4.2).

Adverse events were serious in 25.3% of patients.

Adverse events led to permanent discontinuation of cemiplimab in 5.1% of patients.

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 lists the incidence of adverse reactions in the monotherapy safety dataset and in patients treated with cemiplimab in combination with chemotherapy. Adverse reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from available data).

Adverse reactions known to occur with cemiplimab or combination therapy components given alone may occur during treatment with these medicinal products in combination.

Table 2: Tabulated list of adverse reactions in patients treated with cemiplimab monotherapy and cemiplimab in combination with chemotherapy

	Cemiplimab Monotherapy			**Cemiplimab in Combination with Chemotherapy**		
System organ class Preferred term	Any Grade %		Grade 3-5 (%)	Any Grade %		Grade 3-5 (%)
Infections and infestations						
Upper respiratory tract infection[a]	Very common	10.9	0.4			
Urinary tract infection[b]	Common	8.4	2.3			
Blood and lymphatic system disorders						
Anaemia	Very common	15.0	5.2	Very common	43.6	9.9
Neutropaenia				Very common	15.4	5.8
Thrombocytopaenia				Very common	13.1	2.6
Haemophagocytic lymphohistiocytosis[d]	Not Known	--	--			
Immune system disorders						
Infusion-related reaction	Common	3.3	< 0.1	Uncommon	0.3	0
Thrombocytopaenia[c]	Uncommon	0.9	0			
Sjogren's syndrome	Uncommon	0.2	0			
Solid organ transplant rejection[d]	Not known	--	--			
Endocrine disorders						
Hypothyroidism[e]	Common	6.8	< 0.1	Common	7.7	0.3
Hyperthyroidism	Common	3.0	< 0.1	Common	5.1	0
Thyroiditis[f]	Uncommon	0.6	0	Uncommon	0.6	0
Hypophysitis[g]	Uncommon	0.5	0.2			
Adrenal insufficiency	Uncommon	0.5	0.5			
Type 1 diabetes mellitus[h]	Rare	< 0.1	< 0.1	Uncommon	0.3	0
Nervous system disorders						
Headache	Common	8.0	0.3			
Peripheral neuropathy[i]	Common	1.3	< 0.1	Very common	21.2	0

Meningitis[j]	Rare	< 0.1	< 0.1			
Encephalitis	Rare	< 0.1	< 0.1			
Myasthenia Gravis	Rare	< 0.1	0			
Paraneoplastic encephalomyelitis	Rare	< 0.1	< 0.1			
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	Rare	< 0.1	0			
Eye disorders						
Keratitis	Rare	< 0.1	0			
Uveitis	Rare	< 0.1	< 0.1			
Cardiac disorders						
Myocarditis[k]	Uncommon	0.5	0.3			
Pericarditis[l]	Uncommon	0.3	0.2			
Vascular disorders						
Hypertension[m]	Common	5.7	2.6			
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	Very common	13.0	0.6	Very common	17.0	1.0
Hyperglycaemia				Very common	17.6	1.9
Hypoalbuminaemia				Very common	10.3	0.6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Cough[n]	Very common	10.8	0.2			
Dyspnoea[o]	Common	9.7	1.2	Very common	12.8	2.2
Pneumonitis[p]	Common	3.3	1.1	Common	4.2	0.6
Gastrointestinal disorders						
Nausea	Very common	14.7	0.2	Very common	25.0	0
Diarrhoea	Very common	16.3	0.7	Very common	10.6	1.3
Constipation	Very common	12.3	0.2	Very common	13.8	0.3
Abdominal pain[q]	Very common	11.5	0.7			
Vomiting	Common	9.9	0.2	Very common	12.2	0
Colitis[r]	Common	2.0	0.8	Common	1.0	0.3
Stomatitis	Common	1.8	< 0.1			
Gastritis[s]	Uncommon	0.2	0			
Pancreatitis[t]	Uncommon	0.2	0.2			
Hepatobiliary disorders						
Hepatitis[u]	Common	2.7	1.8			
Psychiatric Disorders						
Insomnia				Very common	10.9	0
Skin and subcutaneous skin disorders						
Rash[v]	Very common	21.4	1.6	Very common	12.5	1.3
Pruritus[w]	Very common	12.7	0.2	Common	3.5	0
Actinic keratosis	Common	3.7	0			
Alopecia				Very common	36.9	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Musculoskeletal pain[x]	Very common	28.3	1.8	Very common	26.9	1.3
Arthritis[y]	Uncommon	0.9	0.2	Common	1.0	0
Myositis[z]	Uncommon	0.3	< 0.1			
Muscular weakness	Uncommon	0.2	0			
Polymyalgia rheumatica	Uncommon	0.2	0			
Renal and urinary disorders						
Nephritis[aa]	Common	1.2	0.2	Common	2.6	0
Noninfective cystitis	Not known	--	--			
General disorders and administration site conditions						
Fatigue[bb]	Very common	29.9	2.6	Very common	23.4	3.8
Pyrexia[cc]	Common	8.7	0.2			
Oedema[dd]	Common	7.9	0.4			
Investigations						
Alanine aminotransferase increased	Common	4.6	0.5	Very common	16.3	2.2

Aspartate aminotransferase increased	Common	4.4	0.7	Very common	14.7	0.3
Blood alkaline phosphatase increased	Common	1.9	0.2	Common	4.5	0
Blood creatinine increased	Common	1.6	0	Common	8.7	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	Uncommon	0.8	0	Common	4.2	0
Transaminases increased	Uncommon	0.4	< 0.1			
Blood bilirubin increased	Uncommon	0.4	< 0.1	Common	1.6	0.3
Blood thyroid stimulating hormone decreased	Rare	< 0.1	0	Common	1.6	0
Weight decreased				Very common	11.2	1.3
Gamma-glutamyltransferase increased				Uncommon	0.6	0.3

Version 4.03 of NCI CTCAE was used to grade toxicity.

a. *Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, respiratory tract infection, rhinitis, viral upper respiratory tract infection, viral respiratory tract infection, pharyngitis, laryngitis, viral rhinitis, acute sinusitis, tonsillitis, and tracheitis.*
b. *Urinary tract infection includes urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, kidney infection, pyelonephritis acute, urosepsis, bacterial cystitis, escherichia urinary tract infection, pyelocystitis, bacterial urinary tract infection, and urinary tract infection pseudomonal.*
c. *Thrombocytopaenia includes thrombocytopaenia and immune thrombocytopaenia.*
d. *Post-marketing event.*
e. *Hypothyroidism includes hypothyroidism and immune-mediated hypothyroidism.*
f. *Thyroiditis includes thyroiditis, autoimmune thyroiditis, and immune-mediated thyroiditis.*
g. *Hypophysitis includes hypophysitis and lymphocytic hypophysitis.*
h. *Type 1 diabetes mellitus includes diabetic ketoacidosis and Type 1 diabetes mellitus.*
i. *Peripheral neuropathy includes peripheral sensory neuropathy, peripheral neuropathy, paraesthesia, polyneuropathy, neuritis, and peripheral motor neuropathy.*
j. *Meningitis includes aseptic meningitis.*
k. *Myocarditis includes myocarditis, autoimmune myocarditis, and immune-mediated myocarditis.*
l. *Pericarditis includes autoimmune pericarditis and pericarditis.*
m. *Hypertension includes hypertension and hypertensive crisis.*
n. *Cough includes cough, productive cough, and upper-airway cough syndrome.*
o. *Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.*
p. *Pneumonitis includes pneumonitis, immune-mediated lung disease, interstitial lung disease, and pulmonary fibrosis.*
q. *Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal distension, abdominal pain lower, abdominal discomfort, and gastrointestinal pain.*
r. *Colitis includes colitis, autoimmune colitis, enterocolitis, and immune-mediated enterocolitis.*
s. *Gastritis includes gastritis and immune-mediated gastritis.*
t. *Pancreatitis (acute pancreatitis and immune-mediated pancreatitis) was not observed in the studies included in the monotherapy pool (n=1281) and frequency is based on exposure in patients treated in relevant studies with cemiplimab monotherapy*.
u. *Hepatitis includes autoimmune hepatitis, immune-mediated hepatitis, hepatitis, hepatotoxicity, hyperbilirubinemia, hepatocellular injury, hepatic failure, and abnormal hepatic function.*
v. *Rash includes rash, rash maculo-papular, dermatitis, erythema, rash pruritic, urticaria, rash erythematous, dermatitis bullous, dermatitis acneiform, rash macular, psoriasis, rash papular, dyshidrotic eczema, pemphigoid, autoimmune dermatitis, dermatitis allergic, atopic dermatitis, drug eruption, erythema nodosum, skin reaction, skin toxicity, dermatitis exfoliative, dermatitis exfoliative generalised, dermatitis psoriasiform, erythema multiforme, exfoliative rash, immune-mediated dermatitis, lichen planus, and parapsoriasis.*
w. *Pruritus includes pruritus and allergic pruritus.*
x. *Musculoskeletal pain includes arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, musculoskeletal chest pain, bone pain, musculoskeletal pain, spinal pain, musculoskeletal stiffness, and musculoskeletal discomfort.*
y. *Arthritis includes arthritis, polyarthritis, autoimmune arthritis, and immune-mediated arthritis.*
z. *Myositis includes myositis and dermatomyositis.*
aa. *Nephritis includes acute kidney injury, renal impairment, immune-mediated nephritis, nephritis, renal failure, tubulointerstitial nephritis, and nephropathy toxic.*
bb. *Fatigue includes fatigue, asthenia, and malaise.*
cc. *Pyrexia includes pyrexia, hyperthermia, and hyperpyrexia.*

dd. Oedema includes peripheral oedema, face oedema, peripheral swelling, face swelling, localised oedema, generalised oedema, and swelling.

Description of selected adverse reactions
The selected adverse reactions described below are based on safety of cemiplimab in 1281 patients in clinical studies in monotherapy.

These selected adverse reactions were consistent when cemiplimab was administered as monotherapy in patients with advanced solid malignancies, as monotherapy in the adjuvant setting, or in combination with chemotherapy.

Immune-mediated adverse reactions (see section 4.2 and section 4.4)

Immune-mediated pneumonitis
Immune-mediated pneumonitis occurred in 33 (2.6%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 4 (0.3%) patients with Grade 4, and 8 (0.6%) patients with Grade 3 immune-mediated pneumonitis. Immune-mediated pneumonitis led to permanent discontinuation of cemiplimab in 17 (1.3%) of 1281 patients. Among the 33 patients with immune-mediated pneumonitis, the median time to onset was 2.7 months (range: 7 days to 22.2 months) and the median duration of pneumonitis was 1.1 months (range: 5 days to 16.9 months). Twenty-seven of the 33 patients (81.8%) received high-dose corticosteroids for a median of 15 days (range: 1 day to 5.9 months). Resolution of pneumonitis had occurred in 20 (60.6%) of the 33 patients at the time of data cutoff.

Immune-mediated colitis
Immune-mediated diarrhoea or colitis occurred in 25 (2.0%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 10 (0.8%) with Grade 3 immune-mediated diarrhoea or colitis. Immune-mediated diarrhoea or colitis led to permanent discontinuation of cemiplimab in 5 (0.4%) of 1281 patients. Among the 25 patients with immune-mediated diarrhoea or colitis, the median time to onset was 3.8 months (range: 1 day to 16.6 months) and the median duration of immune-mediated diarrhoea or colitis was 2.1 months (range: 4 days to 26.8 months). Nineteen of the 25 patients (76.0%) with immune-mediated diarrhoea or colitis received high-dose corticosteroids for a median of 22 days (range: 2 days to 5.2 months). Resolution of immune-mediated diarrhoea or colitis had occurred in 14 (56.0%) of the 25 patients at the time of data cutoff.

Immune-mediated hepatitis
Immune-mediated hepatitis occurred in 31 (2.4%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 1 (< 0.1%) patient with Grade 5, 4 (0.3%) patients with Grade 4, and 21 (1.6%) patients with Grade 3 immune-mediated hepatitis. Immune-mediated hepatitis led to permanent discontinuation of cemiplimab in 18 (1.4%) of 1281 patients. Among the 31 patients with immune-mediated hepatitis, the median time to onset was 2.8 months (range: 7 days to 22.5 months) and the median duration of hepatitis was 2.3 months (range: 5 days to 8.7 months). Twenty-seven of the 31 patients (87.1%) with immune-mediated hepatitis received high-dose corticosteroids for a median of 24 days (range: 2 days to 3.8 months). Resolution of hepatitis had occurred in 12 (38.7%) of the 31 patients at the time of data cutoff.

Immune-mediated endocrinopathies
Hypothyroidism occurred in 87 (6.8%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 1 (< 0.1%) patient with Grade 3 hypothyroidism. Three (0.2%) of 1281 patients discontinued cemiplimab due to hypothyroidism. Among the 87 patients with hypothyroidism, the median time to onset was 4.0 months (range: 15 days to 18.9 months) with a median duration of 9.2 months (range: 1 day to 37.1 months). Resolution of hypothyroidism had occurred in 5 (5.7%) of the 87 patients at the time of data cutoff.

Hyperthyroidism occurred in 39 (3.0%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 1 (< 0.1%) patient with Grade 3 and 11 (0.9%) patients with Grade 2 hyperthyroidism. No patient discontinued cemiplimab due to hyperthyroidism. Among the 39 patients with hyperthyroidism, the median time to onset was 1.9 months (range: 20 days to 23.8 months) and the median duration was 1.9 months (range:

9 days to 32.7 months). Resolution of hyperthyroidism had occurred in 22 (56.4%) of the 39 patients at the time of data cutoff.

Thyroiditis occurred in 8 (0.6%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 4 (0.3%) patients with Grade 2 thyroiditis. No patient discontinued cemiplimab due to thyroiditis. Resolution of thyroiditis had occurred in 1 (12.5%) of the 8 patients at the time of data cutoff.

Adrenal insufficiency occurred in 6 (0.5%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 6 (0.5%) patients with Grade 3 adrenal insufficiency. One (< 0.1%) of 1281 patients discontinued cemiplimab due to adrenal insufficiency. Among the 6 patients with adrenal insufficiency, the median time to onset was 7.5 months (range: 4.2 months to 18.3 months) and the median duration was 2.9 months (range: 22 days to 6.1 months). Two of the 6 patients (33.3%) received high-dose corticosteroids. Resolution of adrenal insufficiency had occurred in 1 (16.7%) of 6 patients at the time of data cutoff.

Immune-mediated hypophysitis occurred in 7 (0.5%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 3 (0.2%) patients with Grade 3 immune-mediated hypophysitis. One (< 0.1%) of 1281 patients discontinued cemiplimab due to hypophysitis. Among the 7 patients with hypophysitis, the median time to onset was 7.4 months (range: 2.5 months to 10.4 months) with a median duration of 2.7 months (range: 9 days to 34.9 months). Three of the 7 patients (42.9%) received high-dose corticosteroids. Resolution of hypophysitis had occurred in 1 (14.3%) of 7 patients at the time of data cutoff.

Type 1 diabetes mellitus without an alternative aetiology occurred in 1 (< 0.1%) of 1281 patients (Grade 4).

Immune-mediated skin adverse reactions
Immune-mediated skin adverse reactions occurred in 24 (1.9%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 11 (0.9%) patients with Grade 3 immune-mediated skin adverse reactions. Immune-mediated skin adverse reactions led to permanent discontinuation of cemiplimab in 3 (0.2%) of 1281 patients. Among the 24 patients with immune-mediated skin adverse reactions, the median time to onset was 2.0 months (range: 2 days to 17.0 months) and the median duration was 2.9 months (range: 8 days to 38.8 months). Seventeen of the 24 patients (70.8%) with immune-mediated skin adverse reactions received high-dose corticosteroids for a median of 10 days (range: 1 day to 2.9 months). Resolution of skin reaction had occurred in 17 (70.8%) of 24 patients at the time of data cutoff.

Immune-mediated nephritis
Immune-mediated nephritis occurred in 9 (0.7%) of 1281 patients receiving cemiplimab, including 1 (< 0.1%) patient with Grade 5, and 1 (< 0.1%) patient with Grade 3 immune-mediated nephritis. Immune-mediated nephritis led to permanent discontinuation of cemiplimab in 2 (0.2%) of 1281 patients. Among the 9 patients with immune-mediated nephritis, the median time to onset was 2.1 months (range: 14 days to 12.5 months) and the median duration of nephritis was 1.5 months (range: 9 days to 5.5 months). Six of the 9 patients (66.7%) with immune-mediated nephritis received high-dose corticosteroids for a median of 18 days (range: 3 days to 1.3 months). Resolution of nephritis had occurred in 7 (77.8%) of the 9 patients at the time of data cutoff.

Other immune-mediated adverse reactions
The following clinically significant, immune-mediated adverse reactions occurred at an incidence of less than 1% (unless otherwise noted) of 1281 patients treated with cemiplimab monotherapy. The events were Grade 3 or less unless stated otherwise:

Nervous system disorders: Aseptic meningitis, paraneoplastic encephalomyelitis (Grade 5), chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, encephalitis, myasthenia gravis, peripheral neuropathy[a]
Cardiac Disorders: Myocarditis[b] (Grade 5), pericarditis[c]
Immune system disorders: Immune thrombocytopaenia

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia (1.2%), arthritis[d], muscular weakness, myalgia, myositis[e] (Grade 4), polymyalgia rheumatica, Sjogren's syndrome
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus
Eye disorders: Keratitis, Uveitis[f] (Grade 4)
Gastrointestinal disorders: Stomatitis, immune-mediated gastritis, pancreatitis (Grade 4)
[a.] includes neuritis, peripheral neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and polyneuropathy
[b.] includes autoimmune myocarditis, immune-mediated myocarditis, and myocarditis
[c.] includes autoimmune pericarditis and pericarditis
[d.] includes arthritis, immune-mediated arthritis, and polyarthritis
[e] includes myositis and dermatomyositis
[f.] reported in clinical studies outside the pooled dataset

The following additional immune-mediated adverse reactions were observed in patients receiving combination therapy in clinical trials: vasculitis, Guillain-Barre syndrome, central nervous system inflammation, and meningitis (Grade 4), each with the frequency of rare.

Immune checkpoint inhibitor class effects

There have been cases of the following adverse reactions reported during treatment with other immune checkpoint inhibitors, which might also occur during treatment with cemiplimab: coeliac disease, pancreatic exocrine insufficiency.

Infusion-related reactions
Infusion-related reactions occurred in 94 (7.3%) of 1281 patients treated with cemiplimab monotherapy including 2 (0.2%) patients with Grade 3 or 4 infusion-related reactions. Infusion-related reaction led to permanent discontinuation of cemiplimab in 1 (< 0.1%) patient. Common symptoms of infusion-related reaction include nausea, pyrexia, and vomiting. Ninety-three of 94 (98.9%) patients recovered from the infusion-related reaction at the time of data cutoff.

Immunogenicity
As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity with cemiplimab. In clinical studies with 1029 patients treated with cemiplimab, 2.1% of patients developed treatment-emergent antibodies, with approximately 0.3% exhibiting persistent antibody responses. No neutralising antibodies have been observed. There was no evidence of an altered pharmacokinetic or safety profile with anti-cemiplimab antibody development.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, and appropriate symptomatic treatment instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, PD-1/PD-L1 (Programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors. ATC code: L01FF06

Mechanism of action
Cemiplimab is a fully human immunoglobulin G4 (IgG4) monoclonal antibody that binds to the programmed cell death-1 (PD-1) receptor and blocks its interaction with its ligands PD-L1 and

PD-L2. Engagement of PD-1 with its ligands PD-L1 and PD-L2, which are expressed by antigen presenting cells and may be expressed by tumour cells and/or other cells in the tumour microenvironment, results in inhibition of T cell function such as proliferation, cytokine secretion, and cytotoxic activity. Cemiplimab potentiates T cell responses, including anti-tumour responses, through blockade of PD-1 binding to PD-L1 and PD-L2 ligands.

Clinical efficacy and safety

CSCC

Advanced CSCC

The efficacy and safety of cemiplimab in patients with mCSCC (nodal or distant) or laCSCC who were not candidates for curative surgery or curative radiation were studied in clinical trial R2810-ONC-1540 (Study 1540). Study 1540 was a phase 2, open-label, multi-centre study that enrolled 193 patients with mCSCC or laCSCC in Groups 1 to 3 with a combined median follow-up time of 15.7 months total. Median duration of follow-up was 18.5 months for the mCSCC 3 mg/kg every 2 weeks (Q2W) group (Group 1), 15.5 months for the laCSCC 3 mg/kg Q2W group (Group 2), 17.3 months for the mCSCC 350 mg Q3W group (Group 3). In an additional cohort of 165 advanced CSCC patients (mCSCC and laCSCC) dosed at 350 mg Q3W, the median duration of follow-up was 8.7 months (Group 6).

Patients with any of the following were excluded: autoimmune disease that required systemic therapy with immunosuppressant agents within 5 years; history of solid organ transplant; history of pneumonitis within the last 5 years; prior treatment with anti-PD-1/PD-L1 or other immune checkpoint inhibitor therapy; active infection requiring therapy, including known infection with human immunodeficiency virus (HIV), or active infection with hepatitis B or hepatitis C virus; chronic lymphocytic leukaemia (CLL); brain metastases or Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score (PS) ≥ 2.

In Study 1540, patients received cemiplimab intravenously until progression of disease, unacceptable toxicity or completion of planned treatment [3 mg/kg Q2W for 96 weeks (Groups 1 and 2) or 350 mg Q3W for 54 weeks (Group 3)]. If patients with locally advanced disease showed sufficient response to treatment, surgery with curative intent was permitted. Tumour response assessments were performed every 8 or 9 weeks (for patients receiving 3 mg/kg Q2W or 350 mg Q3W, respectively). The primary efficacy endpoint of Study 1540 was confirmed objective response rate (ORR), as assessed by independent central review (ICR). For patients with mCSCC without externally visible target lesions, ORR was determined by Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST 1.1). For patients with externally visible target lesions (laCSCC and mCSCC), ORR was determined by a composite endpoint that integrated ICR assessments of radiologic data (RECIST 1.1) and digital medical photography (WHO criteria). The key secondary endpoint was duration of response (DOR) by ICR. Other secondary endpoints included ORR and DOR by investigator assessment (IA), progression-free survival (PFS) by ICR and IA, overall survival (OS), complete response rate (CR) by ICR, and change in scores in patient reported outcomes on the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30).

In the efficacy analysis of 193 patients with advanced CSCC from Study 1540 Groups 1 to 3, 115 had mCSCC and 78 had laCSCC. The median age was 72 years (range: 38 to 96): Seventy-eight (40.4%) patients were 75 years or older, 66 patients (34.2%) were 65 to less than 75 years, and 49 patients (25.4%) were less than 65 years. A total of 161 (83.4 %) patients were male, and 187 (96.9%) patients were White; the ECOG PS was 0 (44.6%) and 1 (55.4%). Thirty-three and 7/10 percent (33.7%) of patients had received at least 1 prior anti-cancer systemic therapy, 81.3% of patients had received prior cancer related surgery, and 67.9% of patients had received prior radiotherapy. Among patients with mCSCC, 76.5% had distant metastases, and 22.6% had only nodal metastases.

Efficacy results based on the final analysis of Study 1540 Groups 1 to 3 are presented in Table 3.

Table 3: Efficacy results – Study 1540 – metastatic CSCC by dosing group, locally advanced CSCC

Efficacy endpoints	**mCSCC cemiplimab: 3 mg/kg every 2 weeks (Group 1) (N=59)**	**laCSCC cemiplimab: 3 mg/kg every 2 weeks (Group 2) (N=78)**	**mCSCC cemiplimab: 350 mg every 3 weeks (Group 3) (N=56)**
	ICR	ICR	ICR
Confirmed objective response rate (ORR)[a]			
ORR	50.8%	44.9%	46.4%
95% CI for ORR	(37.5, 64.1)	(33.6, 56.6)	(33.0, 60.3)
Complete response (CR)[b]	20.3%	12.8%	19.6%
Partial response (PR)	30.5%	32.1%	26.8%
Stable disease (SD)	15.3%	34.6%	14.3%
Progressive disease (PD)	16.9%	12.8%	25.0%
Duration of response (DOR)			
Median[c] (months) (95% CI)	NR (20.7, NE)	41.9 (20.5, 54.6)	41.3 (40.8, 46.3)
Range (months)	2.8-38.9	1.9-54.6	4.2-46.3
Patients with DOR ≥ 6 months, %	93.3%	88.6%	96.2%
Time to response (TTR)			
Median (months) range (min:max)	1.9 (1.7: 21.8)	2.1 (1.8: 8.8)	2.1 (2.0: 22.8)
Progression-free survival (PFS)[a, c]			
6 months (95% CI)	66.4% (52.5, 77.1)	72.4% (60.1, 81.5)	60.7% (46.7, 72.1)
12 months (95% CI)	53.8% (40.0, 65.8)	60.8% (47.8, 71.5)	53.4% (39.5, 65.4)
Overall survival (OS)[a, c]			
12 months (95% CI)	81.3% (68.7, 89.2)	91.8% (82.6, 96.2)	72.5% (58.6, 82.5)

CI: Confidence interval; ICR: Independent Central Review; NR: Not reached; NE: Not evaluable.

a. In Groups 1, 2, and 3, median durations of follow-up were 18.5, 15.5, and 17.3 months, respectively.

b. Only includes patients with complete healing of prior cutaneous involvement; laCSCC patients in Study 1540 required biopsy to confirm CR.

c. Based on Kaplan Meier estimates.

Efficacy and PD-L1 status

Clinical activity was observed regardless of tumour PD-L1 expression status.

Adjuvant treatment of high-risk CSCC

The efficacy of cemiplimab was evaluated for the adjuvant treatment of patients with CSCC at high risk of recurrence after surgery followed by radiotherapy in the C-POST study, a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 study. Study participants were at high risk of recurrence due to nodal features (extracapsular extension or ≥ 3 involved lymph nodes) and/or non-nodal features (in-transit metastases, T4 lesion, perineural invasion, or locally recurrent tumour with ≥ 1 additional adverse feature), and completed adjuvant radiation therapy within 2 to 10 weeks of randomisation.

The study excluded patients with autoimmune disease that required systemic therapy with immunosuppressant agents within 5 years; history of solid organ transplant; prior allogeneic or autologous stem cell transplantation; uncontrolled HIV, hepatitis B or hepatitis C infection, or ECOG PS ≥ 2. Patients with CLL were eligible if they had not required systemic therapy for CLL within 6 months.

In the C-POST study, 415 patients were randomised 1:1 to cemiplimab (N=209) or placebo (N=206). In Part 1, 334 patients were assigned to receive 350 mg cemiplimab (N=171) or placebo (N=163) intravenously every 3 weeks for 12 weeks, followed by 700 mg cemiplimab or placebo intravenously every 6 weeks for an additional 36 weeks, and 81 patients were assigned to receive 350 mg cemiplimab (N=38) or placebo (N=43) intravenously every 3 weeks for up to 48 weeks. Treatment continued until disease recurrence, unacceptable toxicity or up to 48 weeks.

In Part 2 of the study, which was open label and optional, patients who had a disease recurrence at any time during the study and were in the placebo arm had the option to receive subsequent treatment with cemiplimab at 350 mg intravenously every 3 weeks. Patients who had a disease recurrence ≥3 months after completing 48 weeks of planned cemiplimab treatment and were in the cemiplimab arm had the option to receive cemiplimab at 350 mg intravenously every 3 weeks. Patients could be treated for up to 96 weeks in Part 2.

The primary endpoint was disease-free survival (DFS) defined as time from randomisation to the first documented disease recurrence by investigator assessment or death due to any cause. Imaging assessments were performed at the end of each 12-week cycle during the 48 weeks. During the follow-up period, imaging was conducted every 4 months during the first 2 years of planned follow-up and every 6 months thereafter until recurrence.

The study population characteristics were: median age of 71 years (range: 33 to 95); 83.9% male; 91.1% White, 3.1% Asian; 63.6% had ECOG PS 0 and 36.4% had ECOG PS 1. The location of tumour was head and neck (HN) in 82.7 % and non-HN in 17.3% of patients. The high-risk feature was nodal in 58.3% of patients and exclusively non-nodal in 41.7% of patients.

Efficacy results for C-POST study are shown in Table 4 and Figure 1.

Table 4: Efficacy results for the C-POST study in high-risk CSCC in the adjuvant setting-primary analysis

Efficacy Endpoints[a]	**Cemiplimab**	**Placebo**
	N = 209	**N = 206**
Disease-Free Survival (DFS)		
Number of events, n (%)	24 (11.5%)	65 (31.6%)
Disease recurrences, n (%)	18 (8.6%)	61 (29.6%)
Deaths, n (%)[b]	6 (2.9%)	4 (1.9%)
Median (95% CI) in months[c]	NR (NE, NE)	49.4 (48.5, NE)
Hazard ratio (95% CI)[d]	0.32 (0.20, 0.51)	
p-value[e]	<0.0001	

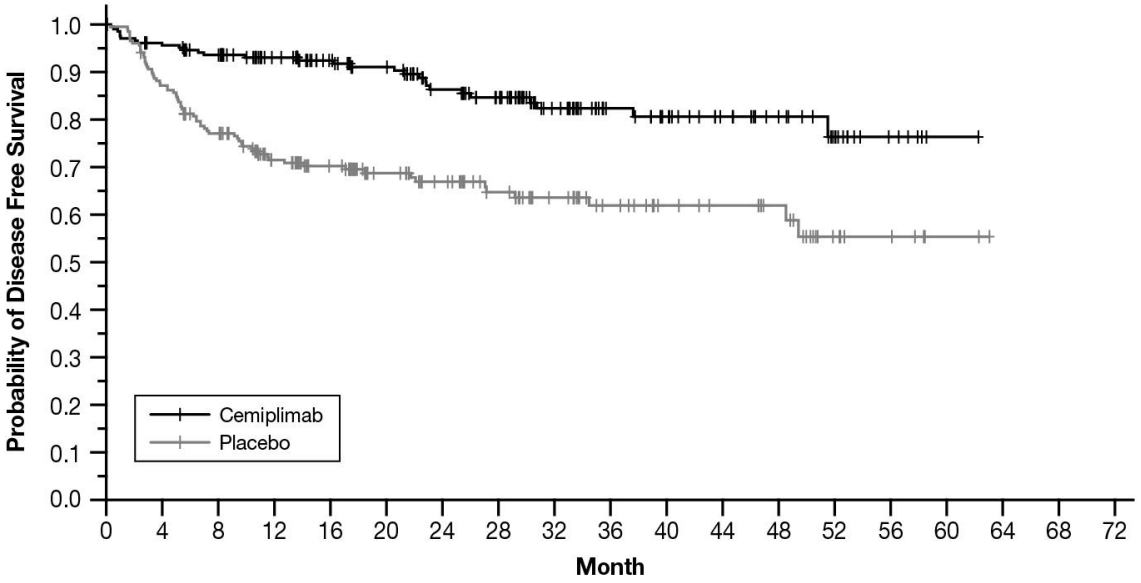
CI: Confidence interval; NE: Not evaluable; NR: Not reached (Data cutoff-Oct 4, 2024)

a. Median duration of follow-up: cemiplimab: 24.5 months; placebo: 23.8 months
b. Deaths that were counted as DFS events as assessed by investigator; does not include deaths in patients who previously had recurrence
c. Based on Kaplan-Meier method
d. Based on stratified proportional hazards model
e. Based on a two-sided p-value

At the time of the updated analysis (data cutoff Apr 07, 2025), 29 (13.9%) DFS events in the cemiplimab group and 68 (33.0%) DFS events in the placebo group were reported at a median

follow-up of 31 months in the cemiplimab group and 30 months in the placebo group (HR 0.35; 95% CI 0.23, 0.55). OS results were not mature at the time of pre-specified primary analysis.

Figure 1: DFS in the C-POST study in high-risk CSCC in the adjuvant setting-updated analysis[a]



Number of Subjects at Risk

Cemiplimab	209	193	184	160	138	125	105	94	67	47	39	30	24	15	6	1	0	0	0
Placebo	206	176	149	116	101	81	70	58	46	35	27	24	20	9	6	2	0	0	0

[a] Based on updated analysis (Data cutoff Apr 07, 2025)

BCC

The efficacy and safety of cemiplimab in patients with laBCC or mBCC who had progressed on HHI therapy, were intolerant of prior HHI therapy, or had no better than SD after 9 months on HHI therapy (exclusive of treatment breaks), were evaluated in Study 1620, an open-label, multi-centre, non-randomised study. The study excluded patients with autoimmune disease that required systemic therapy with immunosuppressant agents within 5 years; history of solid organ transplant; prior treatment with anti-PD-1/PD-L1 therapy or other immune checkpoint inhibitor therapy; infection with HIV, hepatitis B or hepatitis C; or ECOG performance score (PS) ≥ 2.

Patients received cemiplimab 350 mg intravenously every 3 weeks for 5 cycles of 9 weeks followed by 4 cycles of 12 weeks up to 93 weeks of treatment. Treatment continued until disease progression, unacceptable toxicity or completion of planned treatment. Tumour assessments were performed every 9 weeks during cycles 1 to 5 and every 12 weeks during cycles 6 to 9. The major efficacy endpoints were confirmed ORR and DOR as assessed by ICR. Secondary efficacy outcomes included ORR and DOR by IA, PFS, OS, CR by ICR, and time to response. For patients with mBCC without externally visible target lesions, ORR was determined by RECIST 1.1. For patients with externally visible target lesions (laBCC and mBCC), ORR was determined by a composite endpoint that integrated ICR assessments of radiologic data (RECIST 1.1) and digital medical photography (WHO criteria).

A total of 138 patients with advanced BCC were included in the efficacy analysis of Study 1620, 84 patients with laBCC and 54 patients with mBCC.

In the laBCC group, the median age was 70.0 years (range: 42 to 89): 31 (37%) patients were <65 years old and 53 (63%) were 65 years or older. A total of 56 (67%) were male and 57 (68%) were White; the ECOG PS was 0 (61%) and 1 (39%); Eighty-three per cent (83%) of patients had received at least 1 prior cancer-related surgery and 35% of patients had > 3 prior cancer-related surgeries (median: 3.0 surgeries, range: 1 to 43); 50% of patients had received at least 1 prior anti-cancer radiotherapy (RT) (median: 1.0 RT, range: 1 to 6).

In the mBCC group, the median age was 63.5 years (range: 38 to 90): 27 (50%) patients were < 65 years old and 27 (50%) were 65 years or older. A total of 38 (70%) were male and 47 (87%) were White; the ECOG PS was 0 (67%) and 1 (33%); Eighty-five per cent (85%) of patients had received at least 1 prior cancer-related surgery and 28% of patients had > 3 prior cancer-related surgeries (median: 2.0 surgeries, range: 1 to 8); 59% of patients had received at least 1 prior anti-cancer radiotherapy (RT) (median: 1.0 RT, range: 1 to 4).

All 138 patients were previously treated with a HHI, and 12% (16/138) of patients were previously treated with both vismodegib and sonidegib (as separate lines of therapy). Of the 84 laBCC patients, 71% (60/84) of patients discontinued HHI therapy due to disease progression, 38% (32/84) of patients discontinued HHI therapy due to intolerance and 2% (2/84) discontinued solely due to lack of response. Of the 54 mBCC patients, 76% (41/54) of patients discontinued HHI therapy due to disease progression, 33% (18/54) of patients discontinued HHI therapy due to intolerance, and 6% (3/54) discontinued solely due to lack of response. Investigators could select more than one reason for discontinuation of prior HHI therapy for an individual patient.

Efficacy results are presented in Table 5.

Table 5: Efficacy results for Study 1620 in locally advanced and metastatic basal cell carcinoma

Efficacy endpoints	**laBCC** **cemiplimab 350 mg every 3 weeks**	**mBCC** **cemiplimab 350 mg every 3 weeks**
	N=84	N=54
	ICR	**ICR**
Best overall response (BOR)[a, b, c]		
Objective response rate (ORR: CR+ PR) (95% CI)	27 (32.1%) (22.4, 43.2)	12 (22.2%) (12.0, 35.6)
Complete response (CR) rate[d] (95 % CI)	6 (7.1%) (2.7, 14.9)	1 (1.9%) (0.0, 9.9)
Partial response (PR) rate	21 (25.0%)	11 (20.4%)
Progressive disease (PD) rate	9 (10.7%)	16 (29.6%)
Duration of response (DOR)	N=27 responders	N=12 responders
Median[e] (months) (95% CI)	NR (15.5, NE)	16.7 (9.8, NE)
Range (observed) (months)	2.1 - 36.8+	9.0 - 25.8+
Patients with DOR ≥ 6 months, %[e] (95% CI)	88.5% (68.4, 96.1)	100.0% (100, 100)
Time to response (TTR)	N=27 responders	N=12 responders
Median (months) (Range)	4.3 (2.1 - 21.4)	3.1 (2.0 - 10.5)

CI: Confidence interval; +: Denotes ongoing at last assessment; ICR: Independent Central Review; NR: Not reached; NE: Not evaluable

a. Median duration of follow-up: laBCC: 15.9 months, mBCC: 8.4 months.
b. Includes 2 laBCC patients who met the inclusion criteria solely on the basis of "No better than stable disease (SD) after 9 months on HHI therapy". BOR results by ICR were SD for 1 patient and NE for 1 patient.
c. Includes 3 mBCC patients who met the inclusion criteria solely on the basis of "No better than SD after 9 months on HHI therapy". BOR results by ICR were PR for 1 patient and SD for 2 patients.
d. Locally advanced BCC patients in Study 1620 required biopsy to confirm complete response.
e. Based on Kaplan Meier estimates.

Efficacy and PD-L1 status

Clinical activity was observed regardless of tumour PD-L1 expression status.

NSCLC

First-line treatment of NSCLC with cemiplimab as monotherapy

The efficacy and safety of cemiplimab compared with platinum-doublet chemotherapy in patients with locally advanced NSCLC who were not candidates for definitive chemoradiation, or with metastatic NSCLC who had tumour PD-L1 expression ≥ 50% using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay were evaluated in Study 1624, a randomised, open-label, multi-centre study.

A total of 710 patients were enrolled.

The study excluded patients with EGFR, ALK or ROS1 genomic tumour aberrations, ECOG performance score (PS) ≥ 2, medical conditions that required systemic immunosuppression, uncontrolled infection with hepatitis B or hepatitis C or HIV, history of interstitial lung disease, who were never smokers or who had an autoimmune disease that required systemic therapy within 2 years of treatment. Treatment of brain metastases was permitted, and patients could be enrolled if they had been adequately treated and had neurologically returned to baseline for at least 2 weeks prior to randomisation. Radiological confirmation of stability or response was not required.

Randomisation was stratified by histology (non-squamous vs squamous) and geographic region (Europe, Asia, or Rest of World). Patients were randomised (1:1) to receive cemiplimab 350 mg intravenously every 3 weeks for up to 108 weeks or investigator's choice of the following platinum-doublet chemotherapy regimens for 4 to 6 cycles: paclitaxel + cisplatin or carboplatin; gemcitabine + cisplatin or carboplatin; or pemetrexed + cisplatin or carboplatin followed by optional pemetrexed maintenance (This regimen was not recommended for patients with squamous NSCLC).

Treatment with cemiplimab continued until RECIST 1.1-defined progressive disease, unacceptable toxicity, or up to 108 weeks. Patients who experienced independent review committee (IRC)-assessed RECIST 1.1-defined progressive disease on cemiplimab therapy were permitted to continue treatment with cemiplimab with an addition of 4 cycles of histology-specific chemotherapy until further progression was observed. Patients who experienced IRC-assessed RECIST 1.1-defined progressive disease on chemotherapy treatment were permitted to receive cemiplimab treatment until further progression, unacceptable toxicity or up to 108 weeks. Of the 203 patients randomised to receive chemotherapy who had IRC-assessed RECIST 1.1-defined disease progression, 150 (73.9%) patients crossed over to treatment with cemiplimab. Assessment of tumour status was performed every 9 weeks. The primary efficacy endpoints were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) as assessed by blinded IRC using RECIST 1.1. A key secondary endpoint was objective response rate (ORR).

Among the 710 patients, baseline characteristics were: median age 63 years (45% were 65 or older), 85% male, 86% White, an ECOG performance score 0 and 1 in 27% and 73% respectively, and 12% with history of brain metastasis. Disease characteristics were locally advanced (16%), metastatic (84%), squamous (44%) and non-squamous (56%).

The study showed statistically significant improvement in OS for patients randomised to cemiplimab as compared with chemotherapy.

Efficacy results are presented in Table 6, Figure 2 and Figure 3.

Table 6: Efficacy results for Study 1624 in non-small cell lung cancer

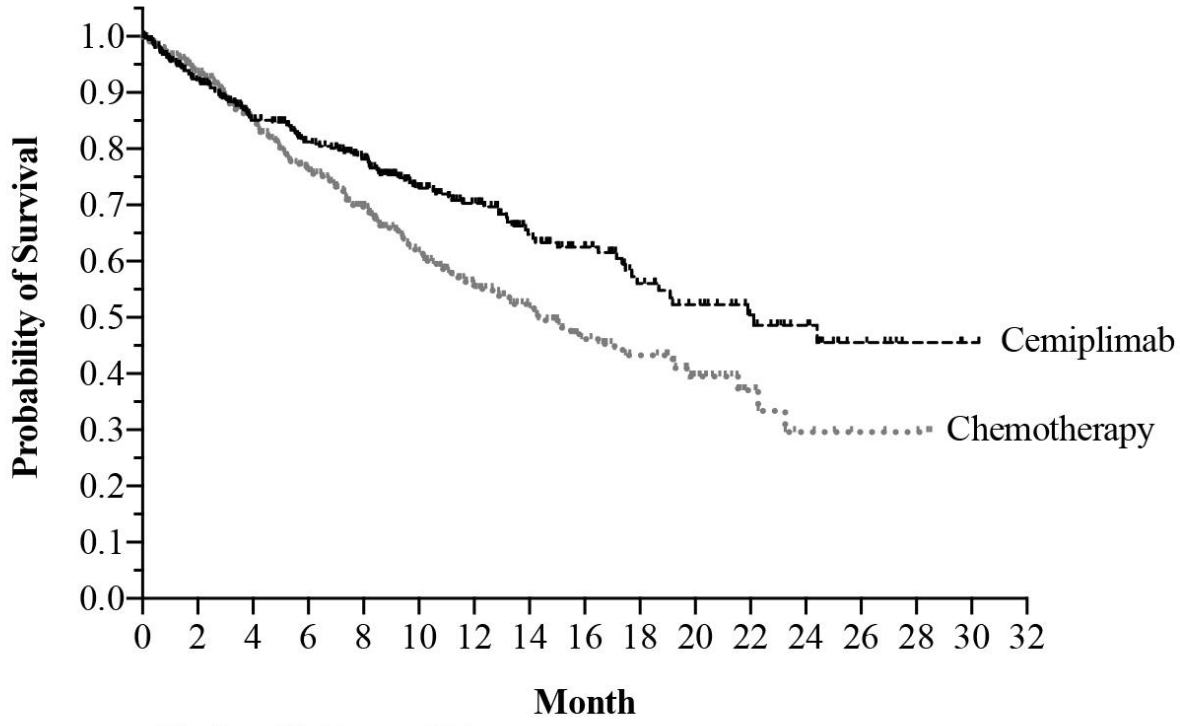
Efficacy endpoints[a]	Cemiplimab 350 mg every 3 weeks N=356	Chemotherapy N=354
Overall survival (OS)		
Deaths n(%)	108 (30.3)	141 (39.8)
Median in months (95% CI)[b]	22.1 (17.7, NE)	14.3 (11.7, 19.2)
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.68 (0.53, 0.87)	
p-Value[d]	0.0022	
OS rate at 12 months (95% CI)[b]	70% (64, 75)	56% (49, 62)
Progression-free survival (PFS)		
Events n(%)	201 (56.5)	262 (74.0)

Median in months (95% CI)[b]	6.2 (4.5, 8.3)	5.6 (4.5, 6.1)
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.59 (0.49, 0.72)	
PFS rate at 12 months (95% CI)[b]	38% (32, 44)	7% (4, 11)
Objective response rate (%)[e]		
ORR (95% CI)	36.5 (31.5, 41.8)	20.6 (16.5, 25.2)
Complete response (CR) rate	3.1	0.8
Partial response (PR) rate	33.4	19.8
Duration of response	N=130 responders	N=73 responders
Median (months)[b]	21.0	6.0
Range (months)	(1.9 +, 23.3+)	(1.3+, 16.5+)
Patients with observed DOR ≥ 6 months, %	69%	41%

CI: Confidence interval; NE: Not evaluable; +: Ongoing response

a. Median duration of follow-up: cemiplimab: 13.1 months; chemotherapy: 13.1 months
b. Based on Kaplan-Meier estimates
c. Based on stratified proportional hazards model
d. Based on a two-sided p-value
e. Based on Clopper-Pearson exact confidence interval

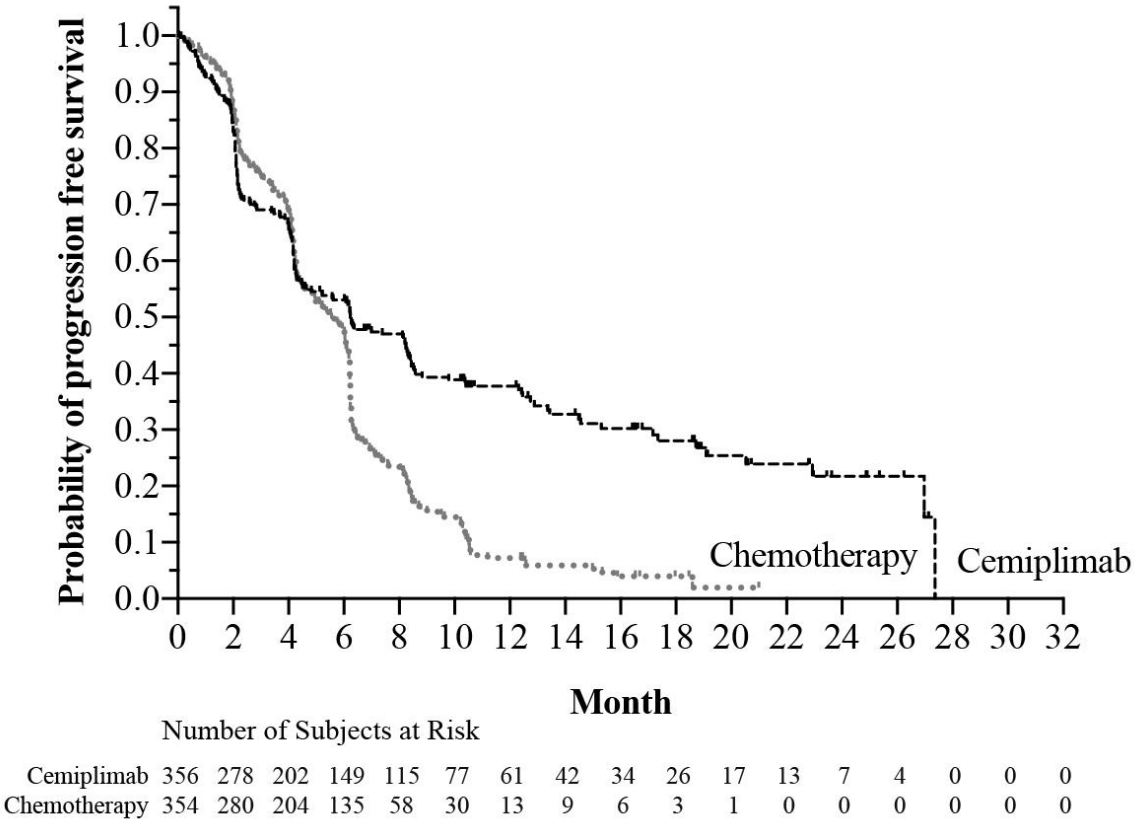
Figure 2: OS in Study 1624 in NSCLC



Number of Subjects at Risk

Cemiplimab	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0
Chemotherapy	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

Figure 3: PFS in Study 1624 in NSCLC



First-line treatment of NSCLC with cemiplimab in combination with platinum-based chemotherapy

The efficacy and safety of cemiplimab in combination with platinum-based chemotherapy were evaluated in Study 16113, a randomised, multi-centre, double-blind, active-controlled trial in 466 patients with locally advanced NSCLC who were not candidates for definitive chemoradiation, or with metastatic NSCLC, regardless of tumour PD-L1 expression status and who had not previously received systemic treatment for metastatic NSCLC. Testing for genomic tumour aberrations other than EGFR, ALK or ROS1 was not mandatory for enrolment in Study 16113.

Patients with EGFR, ALK or ROS1 genomic tumour aberrations; a medical condition that required systemic immunosuppression; active infection with hepatitis B or hepatitis C , uncontrolled HIV, or ongoing or recent autoimmune disease that required systemic therapy were ineligible. Patients with a history of brain metastases were eligible if they had been adequately treated and had neurologically returned to baseline for at least 2 weeks prior to randomisation. Radiological confirmation of stability or response was not required.

Randomisation was stratified by histology (non-squamous vs squamous) and PD-L1 expression (< 1% versus 1% to 49% versus ≥ 50%) according to the VENTANA PD-L1 (SP263) assay. Patients were randomised (2:1) to receive either cemiplimab 350 mg intravenously every 3 weeks for 108 weeks plus platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles or placebo intravenously every 3 weeks for 108 weeks plus platinum-based chemotherapy every 3 weeks for 4 cycles.

Treatment with cemiplimab or placebo was continued until RECIST 1.1-defined progressive disease, unacceptable toxicity, or up to 108 weeks. Treatment with chemotherapy was given for 4 cycles followed by maintenance of pemetrexed as clinically indicated or until RECIST 1.1-defined progressive disease or unacceptable toxicity. Chemotherapy in Study 16113 consisted of carboplatin or cisplatin combined with paclitaxel or pemetrexed with mandatory maintenance for pemetrexed regimens. Assessment of tumour status was performed every 9 weeks beginning at week 9 during year 1 and every 12 weeks beginning at week 55 during year 2. The primary efficacy endpoint was overall

survival (OS). Key secondary endpoints as assessed by blinded IRC using RECIST 1.1, were progression-free survival (PFS), and objective response rate (ORR).

Among the 466 patients, 327 (70%) had tumours expressing PD-L1 (in ≥ 1% of tumour cells). Of these, 217 patients were in the cemiplimab and chemotherapy group and 110 patients were in the placebo and chemotherapy group. The baseline characteristics of the 327 patients with tumours expressing PD-L1 in ≥ 1% of tumour cells were: median age 62 years (38% were 65 or older), 83% male, 87% White, an ECOG performance score 0 and 1 in 16% and 83% respectively, and 6% with history of brain metastasis; 51% of patients were current smokers, 34% were past smokers and 15% had never smoked (less than 100 cigarettes a lifetime). Disease characteristics were locally advanced (14%), metastatic (86%), squamous histology (45%), and non-squamous histology (55%).

At the primary analysis in the overall population with a median follow-up time of 16.4 months, the study showed a statistically significant improvement in OS for patients randomised to cemiplimab in combination with chemotherapy compared with placebo in combination with chemotherapy.

Efficacy results in patients whose tumours expressed PD-L1 ≥ 1% are presented in Table 7, Figure 4, and Figure 5.

Table 7: Efficacy results for Study 16113 in non-small cell lung cancer (patients with PD-L1 expression ≥ 1%)[a]

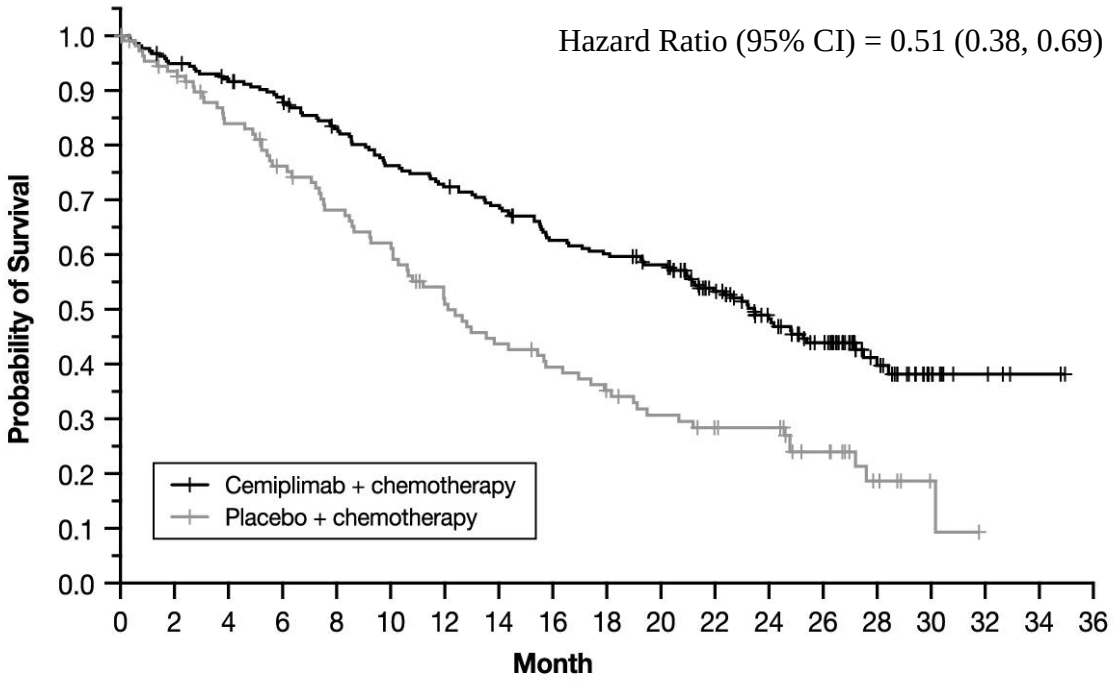
Endpoints[a]	**cemiplimab and chemotherapy N=217**	**placebo and chemotherapy N=110**
Overall Survival (OS)		
Deaths, n (%)	78 (35.9)	55 (50.0)
Median in months (95% CI)[b]	21.9 (17.3, NE)	12.6 (10.3, 16.4)
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.55 (0.39, 0.78)	
Progression-free Survival (PFS)		
Events, n (%)	134 (61.8)	86 (78.2)
Median in months (95% CI)[b]	8.5 (6.7, 10.7)	5.5 (4.3, 6.2)
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.48 (0.36, 0.63)	
Objective Response Rate (ORR) (%)		
ORR (95% CI)[d]	47.9 (41.1, 54.8)	22.7 (15.3, 31.7)
Complete response (CR) rate	2.8	0
Partial response (PR) rate	45.2	22.7
Duration of Response (DOR)		
Median in months[b] (range)	15.6 (1.7, 18.7+)	4.9 (1.9, 18.8+)

CI: confidence interval; NE: Not evaluable; +: Ongoing response (Data cutoff – Jun 14, 2021)

a. Median duration of follow up: cemiplimab and chemotherapy: 15.9 months, placebo and chemotherapy: 16.1 months
b. Based on Kaplan-Meier method
c. Based on stratified proportional hazards model
d. Clopper-Pearson exact confidence interval

At the time of the pre-specified final analysis, patients whose tumours expressed PD-L1 ≥ 1% randomised to cemiplimab in combination with chemotherapy, at a median duration of follow-up of 27.9 months, continued to show a clinically meaningful survival and progression free survival benefit compared to chemotherapy alone.

Figure 4: OS in Study 16113 in NSCLC (patients with PD-L1 expression ≥ 1%) – (Final analysis)[a]

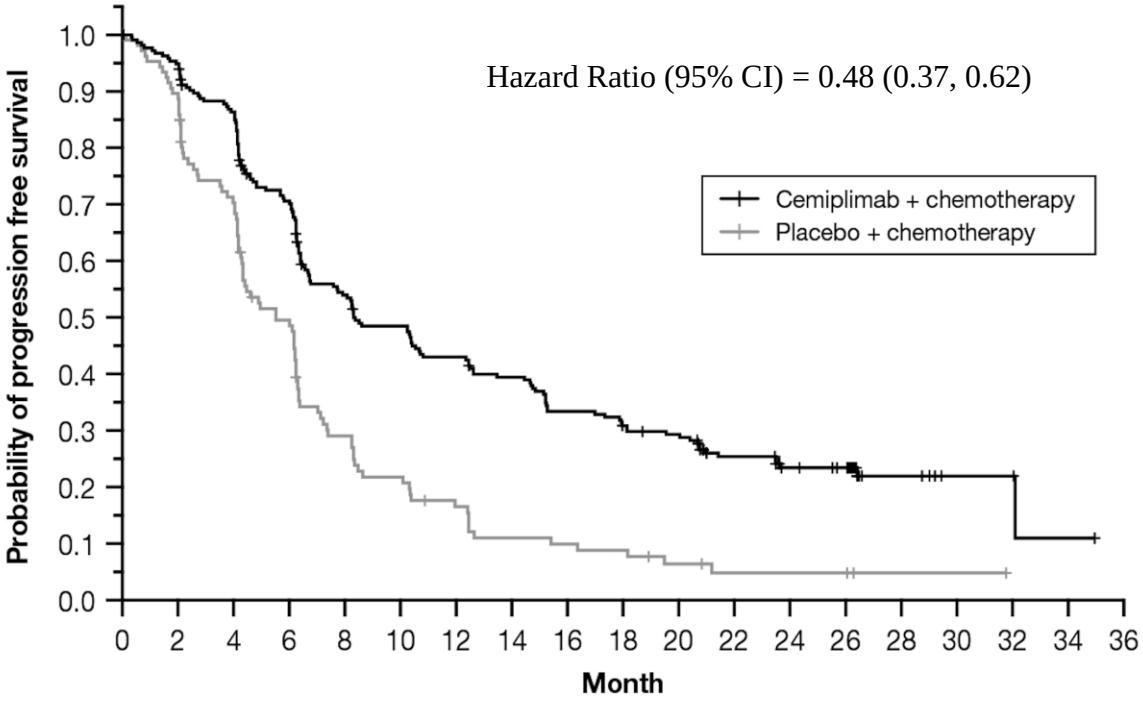


Number of Subjects at Risk

Cemiplimab + chemotherapy	217	204	196	187	172	158	150	142	127	122	115	92	70	54	27	11	5	2	0
Placebo + chemotherapy	110	100	87	77	68	62	49	42	37	32	27	23	22	14	6	2	0	0	0

[a] Based on final OS analysis (Data cutoff Jun 14, 2022)

Figure 5: PFS in Study 16113 in NSCLC (patients with PD-L1 expression ≥ 1%) – (Final analysis)[a]



Number of Subjects at Risk

Cemiplimab + chemotherapy	217	203	182	146	109	97	86	78	66	60	56	41	32	29	10	3	3	1	0
Placebo + chemotherapy	110	95	72	49	28	21	15	10	9	8	5	3	3	3	1	1	0	0	0

[a] Based on final PFS analysis (Data cutoff Jun 14, 2022)

Cervical Cancer

The efficacy and safety of cemiplimab were evaluated in patients with recurrent or metastatic cervical cancer whose tumours progressed on or after platinum-based chemotherapy, with or without bevacizumab in Study 1676, a randomised, open-label, multi-centre study. Patients were enrolled regardless of PD-L1 tumour expression status. The study excluded patients with autoimmune disease that required systemic therapy with immunosuppressant agents within 5 years and prior treatment with anti-PD-1/PD-L1 therapy.

The stratification factors for the efficacy analysis were geographic region (North America, Asia, Rest of World) and histology [squamous histology (SCC), adenocarcinoma / adenosquamous histologies (AC)]. Randomisation was also stratified by whether or not patients had received prior bevacizumab treatment and their ECOG performance status. Patients were randomised (1:1) to receive cemiplimab 350 mg intravenously every 3 weeks or investigator's choice of intravenous chemotherapy among pemetrexed, topotecan, irinotecan, gemcitabine, or vinorelbine, for up to 96 weeks.

Treatment continued until disease progression, unacceptable toxicity, or completion of planned treatment. Tumour assessments were performed every 6 weeks for the first 24 weeks and every 12 weeks thereafter. The primary efficacy endpoint was OS in SCC followed by the total population. Secondary endpoints included PFS, ORR according to RECIST 1.1, and DOR by investigator assessment.

The median age was 51 years (22 to 87 years); 63% were White, 29% Asian, 3.5% Black; 49% received prior bevacizumab treatment, 47% had ECOG PS 0 and 53% had ECOG PS 1; 78% had SCC and 22% had AC, 94% had metastatic disease; 57% had 1 prior line of treatment in the recurrent or

metastatic setting and 43% had > 1 prior line of treatment in the recurrent or metastatic setting. The median duration of follow-up for the primary analysis in the total population was 18.2 months.

Cemiplimab showed a statistically significant improvement in OS in both SCC and total population compared to chemotherapy.

Efficacy results are presented in Table 8, Figure 6, and Figure 7.

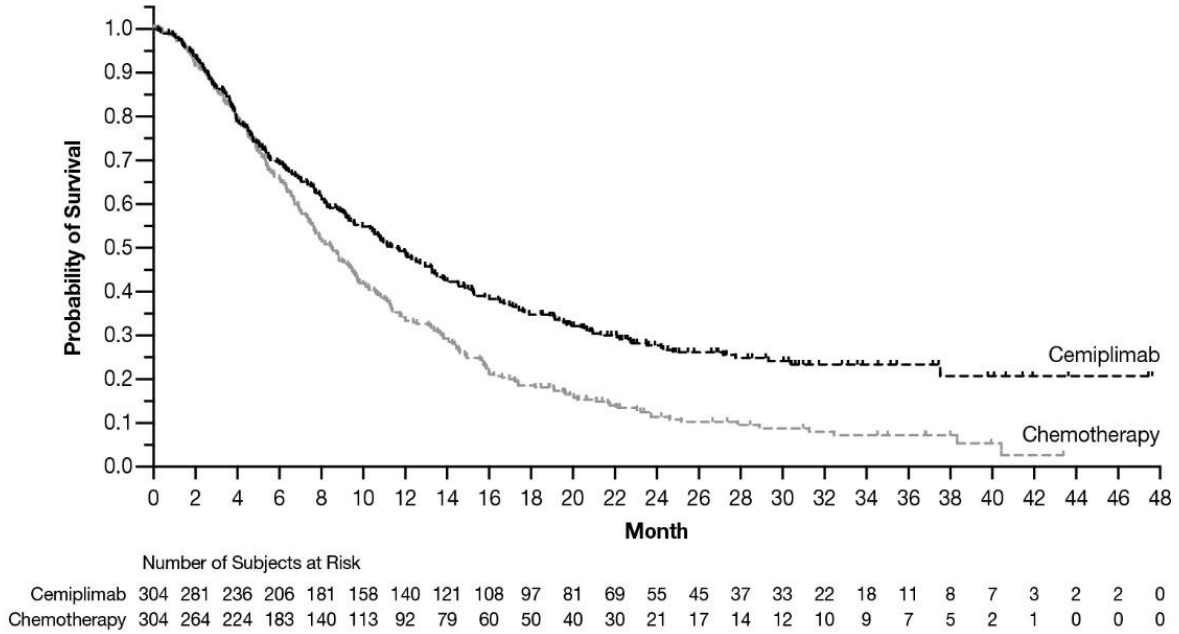
Table 8: Efficacy results for Study 1676 in cervical cancer

	Squamous histology (SCC) (N=477)		**Total population (N=608)**	
Efficacy endpoints	**cemiplimab 350 mg every 3 weeks (n=239)**	**chemotherapy (n=238)**	**cemiplimab 350 mg every 3 weeks (n=304)**	**chemotherapy (n=304)**
Overall survival (OS)[a]				
Deaths, n (%)	143 (59.8%)	161 (67.6%)	184 (60.5%)	211 (69.4%)
Median in months (95% CI)[b]	11.1 (9.2, 13.4)	8.8 (7.6, 9.8)	12.0 (10.3, 13.5)	8.5 (7.5, 9.6)
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.73 (0.58, 0.91)		0.69 (0.56, 0.84)	
p-value[d]	0.00306		0.00011	
Progression-free survival (PFS) [a]				
Events, n (%)	197 (82.4%)	214 (89.9%)	253 (83.2%)	269 (88.5%)
Median in months (95% CI)[b]	2.8 (2.6, 4.0)	2.9 (2.7, 3.9)	2.8 (2.6, 3.9)	2.9 (2.7, 3.4)
Hazard ratio (95% CI)[c]	0.71 (0.58, 0.86)		0.75 (0.62, 0.89)	
p-value[d]	0.00026		0.00048	
Objective response rate (%)[a]				
ORR (95% CI)[e]	17.6 (13.0, 23.0)	6.7 (3.9, 10.7)	16.4 (12.5,21.1)	6.3 (3.8, 9.6)
Duration of Response (DOR)[a]	N=42	N=16	N=50	N=19
Median (months)[b] (95% CI)	16.4 (12.4, NE)	6.9 (4.2, 7.7)	16.4 (12.4, NE)	6.9 (5.1, 7.7)

a. Median follow-up: 18.2 months. (Data cutoff - Jan 04, 2021)
b. Based on Kaplan-Meier estimates.
c. Based on stratified proportional hazards model stratified by histology and geographic region.
d. One-sided p-value based on stratified proportional hazards model (cemiplimab vs. chemotherapy).
e. Based on Clopper-Pearson exact confidence interval.

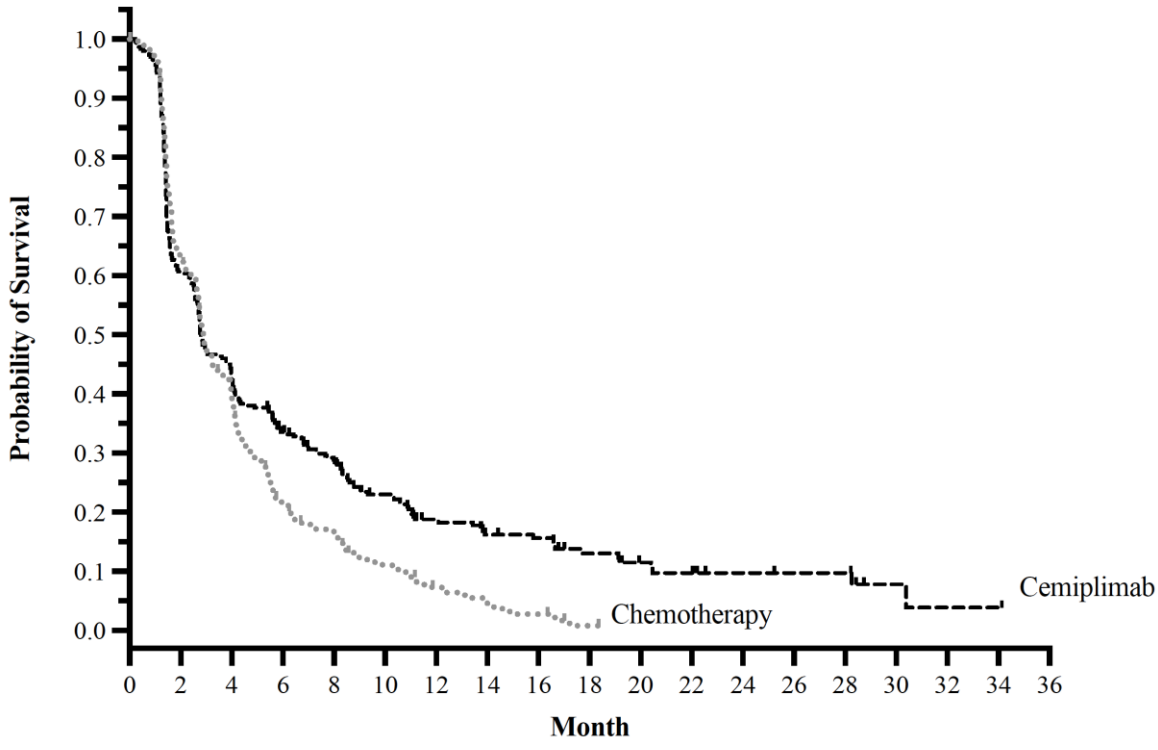
In an updated OS analysis (data cutoff Jan 04, 2022), at a median duration of follow-up of 30.2 months, cemiplimab showed a continued survival benefit compared to chemotherapy (Hazard Ratio (HR): 0.66, 95% CI [0.55, 0.79]) (see Figure 6).

Figure 6: OS in Study 1676 in cervical cancer – Total population (Updated analysis)[a]



[a.] Based on results from an updated OS analysis which was conducted one year after the primary analysis.

Figure 7: PFS in Study 1676 in cervical cancer – Total population (Primary Analysis)



Subgroup analyses:

In a subgroup analysis of overall survival by histology based on the updated exploratory OS analysis. the HR for the SCC group was 0.69 (95% CI: 0.56, 0.85) and the HR for the AC group was 0.55 (95% CI: 0.36, 0.81).

An exploratory subgroup analysis was conducted on survival by tumour PD-L1 Tumour Cell (TC) expression status using a clinical trial assay (VENTANA PD-L1 SP263 Assay). Of the 608 enrolled patients, 42% of patients had samples that were tested for PD-L1. Among these samples, 64% were PD-L1 ≥ 1% and 36% were PD-L1 < 1%. At the updated exploratory OS analysis, with median duration of follow-up of 30.2 months, the HR for the PD-L1 ≥ 1% group was 0.70 (95% CI: 0.48, 1.01) and the HR for the PD-L1 < 1% group was 0.85 (95% CI: 0.53, 1.36).

Elderly population

Monotherapy
Of the 1281 patients treated with cemiplimab monotherapy in clinical studies, 52.2% (669/1281) were less than 65 years, 25.9% (332/1281) were 65 to less than 75 years, and 21.9% (280/1281) were 75 years or older.

No overall differences in efficacy were observed between elderly patients and younger patients. There was a trend towards a higher frequency of serious adverse events and discontinuations due to adverse events in patients 65 years and older compared with patients aged less than 65 years treated with cemiplimab monotherapy.

Combination therapy
Of the 312 patients treated with cemiplimab in combination with chemotherapy, 59% (184/312) were less than 65 years, 35.3% (110/312) were 65 to less than 75 years, and 5.8% (18/312) were 75 years or older.

No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients and younger patients treated with cemiplimab in combination with platinum-based chemotherapy.

Paediatric population
The efficacy, safety and pharmacokinetics of cemiplimab were evaluated in 57 paediatric and young adult patients with relapsed or refractory solid and CNS tumours, newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG), newly diagnosed high-grade glioma (HGG) or recurrent HGG in Study 1690. The study, an open-label, multi-centre study, consisted of two phases, Phase 1 and Efficacy phase, conducted in parallel.

In Phase 1, the safety and pharmacokinetics of cemiplimab monotherapy were evaluated in 25 patients (0 to less than 18 years): 8 patients with relapsed or refractory solid tumours and 17 patients with relapsed or refractory CNS tumours. Sixteen patients with solid or CNS tumour received a cemiplimab dose of 3 mg/kg every 2 weeks and 9 patients with CNS tumours received a cemiplimab dose of 4.5 mg/kg every 2 weeks. In Efficacy phase, the efficacy and safety of cemiplimab in combination with radiotherapy were evaluated in 32 patients (3 to 25 years) with CNS tumours: 11 patients with newly diagnosed DIPG, 12 patients with newly diagnosed HGG and 9 patients with recurrent HGG. All patients 12 years and older received a cemiplimab dose of 3 mg/kg and patients aged 3 to less than 12 years received a cemiplimab dose of 4.5 mg/kg every 2 weeks. Cemiplimab was administered via a 30-minute intravenous infusion.

Efficacy of cemiplimab in combination with radiotherapy was not established in studied populations as an improvement in OS or PFS was not demonstrated over historical data.

No new risks or safety signals were identified.

5.2 Pharmacokinetic properties

Concentration data from 1063 patients with various solid tumours who received intravenous cemiplimab were combined in a population PK analysis.

At 350 mg Q3W, the mean cemiplimab concentrations at steady-state ranged between a C_{trough} of 59 mg/l and a concentration at end of infusion (C_{max}) of 171 mg/l. Steady-state exposure is achieved after approximately 4 months of treatment.

Cemiplimab exposure at steady-state in patients with solid tumours is similar at 350 mg Q3W and at 3 mg/kg Q2W.

In patients with high risk CSCC, the mean simulated concentrations were generated using an updated population PK model and 1000 virtual patients per regimen. In these patients, at 350 mg Q3W for 12 weeks followed by 700 mg Q6W for 36 additional weeks, the mean cemiplimab concentrations at steady-state ranged between a C_{trough} of 52.5 mg/l and a concentration at end of infusion (C_{max}) of 233 mg/l while at 350 mg Q3W for 48 weeks, the mean cemiplimab concentrations at steady-state ranged between a C_{trough} of 66.3 mg/l and a concentration at end of infusion (C_{max}) of 154 mg/l.

Absorption
Cemiplimab is administered via the intravenous route and hence is completely bioavailable.

Distribution
Cemiplimab is primarily distributed in the vascular system with a volume of distribution at steady-state (V_{ss}) of 5.9 l. Median T_{max} occurs at the end of the 30-minute infusion.

Biotransformation
Specific metabolism studies were not conducted because cemiplimab is a protein. Cemiplimab is expected to degrade to small peptides and individual amino acids.

Elimination
Clearance of cemiplimab is linear at doses of 1 mg/kg to 10 mg/kg every two weeks. Cemiplimab clearance after the first dose is approximately 0.25 l/day. The total clearance appears to decrease by approximately 11% over time, resulting in a steady-state clearance (CLss) of 0.22 l/day; the decrease in CL is not considered clinically relevant. The within dosing interval half-life at steady-state is 22 days.

Linearity/non-linearity
At the dosing regimens of 1 mg/kg to 10 mg/kg every two weeks, pharmacokinetics of cemiplimab were linear and dose proportional, suggesting saturation of the systemic target-mediated pathway.

Special populations
A population PK analysis suggests that the following factors have no clinically significant effect on the exposure of cemiplimab: age, gender, body weight, race, cancer type, albumin level, renal impairment, and mild to moderate hepatic impairment.

Paediatric population
Pharmacokinetics in paediatric patients were estimated based on an updated population PK model containing PK data from 1227 adults with various solid tumours who received intravenous cemiplimab monotherapy pooled with PK data from 55 paediatric to young adult patients aged 1 to 24 years who received cemiplimab intravenously at 3 mg/kg or 4.5 mg/kg every 2 weeks, with or without radiotherapy. The exposure in paediatric patients was comparable to that in adults receiving cemiplimab intravenously 350 mg every 3 weeks, with slightly higher exposure seen for paediatric patients 0 to less than 12 years old receiving 4.5 mg/kg every 2 weeks. Overall, the lowest predicted median $C_{trough,ss}$ and highest $C_{max,ss}$ for all paediatric patients was within the observed range for adult patients receiving 350 mg intravenously every 3 weeks.

Renal impairment
The effect of renal impairment on the exposure of cemiplimab was evaluated by a population PK analysis in patients with mild (CLcr 60 to 89 ml/min; n= 396), moderate (CLcr 30 to 59 ml/min; n= 166), or severe (CLcr 15 to 29 ml/min; n= 7) renal impairment. No clinically important differences in the exposure of cemiplimab were found between patients with renal impairment and patients with normal renal function. Cemiplimab has not been studied in patients with CLcr < 21 ml/min (see section 4.2).

Hepatic impairment
The effect of hepatic impairment on the exposure of cemiplimab was evaluated by population PK analysis in patients with mild hepatic impairment (n= 22) (total bilirubin [TB] greater than 1.0 to 1.5 times the upper limit of normal [ULN] and any aspartate aminotransferase [AST]) and patients with moderate hepatic impairment (n=3) (total bilirubin > 1.5 times ULN up to 3.0 times ULN) and any AST; no clinically important differences in the exposure of cemiplimab were found compared to patients with normal hepatic function. Cemiplimab has not been studied in patients with severe hepatic impairment. There are insufficient data in patients with severe hepatic impairment for dosing recommendations (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

No studies have been performed to test the potential of cemiplimab for carcinogenicity or genotoxicity. Animal reproduction studies have not been conducted with cemiplimab (see section 4.6). As reported in the literature, PD-1/PD-L1 signalling pathway plays a role in sustaining pregnancy by maintaining immunological tolerance and studies have shown that PD-1 receptor blockade results in early termination of pregnancy. The increase of spontaneous abortion and/or resorption in animals with restricted PD-L1 expression (knock-out or anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies) has been shown in both mice and monkeys. These animal species have similar maternal-foetal interface to that in humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

L-histidine
L-histidine monohydrochloride monohydrate
Sucrose
L-proline
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

Unopened vial
4 years.

After opening
Once opened, the medicinal product should be diluted and infused immediately (see section 6.6 for instructions on dilution of the medicinal product before administration).

After preparation of infusion

From a microbiological point of view the prepared solution for infusion should be used immediately. If diluted solution is not administered immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated as follows:

- at room temperature up to 25°C for no more than 8 hours from the time of infusion preparation to the end of infusion.
  Or
- under refrigeration at 2°C to 8°C for no more than 10 days from the time of infusion preparation to the end of infusion. Allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration.

Do not freeze.

6.4 Special precautions for storage

Unopened vial
Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

For storage conditions after first opening or dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

LIBTAYO is provided in a 10 ml clear Type 1 glass vial, with a grey chlorobutyl stopper with FluroTec coating and seal cap with a flip-off button.

Each carton contains 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Preparation and administration

- Visually inspect medicinal product for particulate matter and discoloration prior to administration. LIBTAYO is a clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow solution that may contain trace amounts of translucent to white particles.
- Discard the vial if the solution is cloudy, discoloured or contains extraneous particulate matter other than a few translucent to white particles.
- Do not shake the vial.
- Withdraw 7 ml (350 mg) from the vial of LIBTAYO and transfer into an intravenous infusion bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/ml (5%) solution for injection. Mix the diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution. The final concentration of the diluted solution should be between 1 mg/ml to 20 mg/ml. Use 2 vials for doses of 700 mg.
- LIBTAYO is administered by intravenous infusion over 30 minutes through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding, in-line or add-on filter (0.2 micron to 5 micron pore size).
- Do not co-administer other medicinal products through the same infusion line.

LIBTAYO is for single use only. Dispose of any unused medicinal product or waste material in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1376/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 28 June 2019
Date of latest renewal: 01 July 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, NY 12144
United States

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ireland

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ireland

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Additional risk minimisation measures**

Prior to launch of LIBTAYO in each Member State, the MAH must agree about the content and format of the educational programme, including communication media, distribution modalities, and any other aspects of the programme, with the National Competent Authority.

The MAH shall ensure that in each Member State where LIBTAYO is marketed, all healthcare professionals and patients/carers who are expected to prescribe and use LIBTAYO have access to/are provided with the following educational package:

- A patient card

- **The patient card** shall contain the following key messages:

    - A warning message for health care professionals treating the patient at any time, including in conditions of emergency, that the patient is treated with LIBTAYO.
    - Description of the main signs or symptoms of the immune-mediated adverse reactions (pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathies, immune-mediated skin adverse reactions, nephritis and other imARs) and infusion-related reactions, and the importance of notifying their treating physician immediately if symptoms occur.
    - The contact details of their LIBTAYO prescriber.
    - The importance of not attempting to self-treat any symptoms without consulting their healthcare professional first.
    - The importance of carrying the Patient Card at all times and to show it at all medical visits to healthcare professionals other than the prescriber (e.g. emergency healthcare professionals).
    - A reminder that all known or suspected adverse drug reactions (ADRs) can also be reported to local regulatory authorities.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

LIBTAYO 350 mg concentrate for solution for infusion
cemiplimab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One ml contains 50 mg of cemiplimab.
Each vial contains 350 mg of cemiplimab in 7 ml.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-proline, polysorbate 80, sucrose, and water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

concentrate for solution for infusion
350 mg/7 ml

1 vial

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intravenous use
For single use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP:

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Regeneron Ireland DAC
One Warrington Place
Dublin 2, D02 HH27, Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1376/001

13. BATCH NUMBER

Lot:

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

LIBTAYO 350 mg sterile concentrate
cemiplimab
IV

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

350 mg/7 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

LIBTAYO 350 mg concentrate for solution for infusion

cemiplimab

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- It is important that you keep the Patient Card with you during treatment.
- If you have any further questions, ask your doctor.
- If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What LIBTAYO is and what it is used for
2. What you need to know before you are given LIBTAYO
3. How you are given LIBTAYO
4. Possible side effects
5. How to store LIBTAYO
6. Contents of the pack and other information

1. What LIBTAYO is and what it is used for

LIBTAYO is an anti-cancer medicine that contains the active substance cemiplimab, which is a monoclonal antibody.

LIBTAYO is used in adults to treat:

- a type of skin cancer called advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)
- a type of skin cancer called advanced basal cell carcinoma (BCC) for which you have received treatment with a hedgehog pathway inhibitor and this treatment did not work well or was not well tolerated.
- a type of lung cancer called advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).
- a type of cancer called cervical cancer that has worsened on or after chemotherapy.

LIBTAYO is used after surgery to remove CSCC to help prevent the cancer from coming back (adjuvant therapy).

LIBTAYO may be given in combination with chemotherapy for NSCLC. It is important that you also read the package leaflets for the specific chemotherapy you may be receiving. If you have any questions about these medicines, ask your doctor.

LIBTAYO works by helping your immune system fight your cancer.

2. What you need to know before you are given LIBTAYO

You should not be given LIBTAYO if:

- you are allergic to cemiplimab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you think you may be allergic, or you are not sure, talk to your doctor before you are given LIBTAYO.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or nurse before you are given LIBTAYO if:

- you have an autoimmune disease (a condition where the body attacks its own cells)
- you have had an organ transplant, or you have received or plan to receive a bone marrow transplant using bone marrow from another person (allogeneic haematopoietic stem cell transplant)
- you have lung or breathing problems
- you have liver problems
- you have kidney problems
- you have diabetes
- you have any other medical conditions.

LIBTAYO acts on your immune system. It may cause inflammation in parts of your body. Your risk of these side effects may be higher if you already have an autoimmune disease (a condition where the body attacks its own cells). You may also experience frequent flares of your autoimmune disease, which in the majority of cases are mild.

If any of the above apply to you, or you are not sure, talk to your doctor or nurse before you are given LIBTAYO.

Look out for side effects
LIBTAYO can cause some serious side effects that you need to tell your doctor about immediately. These problems may happen anytime during treatment or even after your treatment has ended. You may have more than one side effect at the same time.

These serious side effects include:

- Skin problems
- Lung problems (pneumonitis)
- Gut problems (colitis)
- Liver problems (hepatitis)
- Hormone gland problems - especially thyroid, pituitary, adrenal glands and the pancreas
- Type 1 diabetes, including diabetic ketoacidosis (acid in the blood produced from diabetes)
- Kidney problems (nephritis and kidney failure)
- Central nervous system problems (such as meningitis)
- Infusion-related reactions
- Muscle problems (inflammation of the muscles called myositis)
- Inflammation of the heart muscle (myocarditis)
- A disease where the immune system makes too many of otherwise normal infection-fighting cells called histiocytes and lymphocytes that may cause various symptoms (haemophagocytic lymphohistiocytosis) (see ‘Possible side effects’ for the list of signs and symptoms)
- Inflammation of the pancreas, which may include abdominal pain, nausea and vomiting (pancreatitis)
- Problems in other parts of the body (see ‘Possible side effects’)

Look out for these side effects while you are receiving LIBTAYO. See ‘Possible side effects’ section in section 4. If you have any of these effects, talk to your doctor immediately.
Your doctor may give you other medicines in order to stop more severe reactions and reduce your symptoms. Your doctor also may delay your next dose of LIBTAYO or stop your treatment.

Children and adolescents
LIBTAYO should not be used in children and adolescents below 18 years of age.

Other medicines and LIBTAYO
Tell your doctor if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

In particular, tell your doctor if you are taking or have ever taken any of the following medicines:

- a cancer medicine called idelalisib
- medicines that make your immune system weak – examples include corticosteroids, such as prednisone. These medicines may interfere with the effect of LIBTAYO. However, once you are treated with LIBTAYO, your doctor may give you corticosteroids to reduce the side effects that you may have with LIBTAYO.

Pregnancy
If you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before you are given this medicine.

- LIBTAYO can harm your unborn baby.
- Tell your doctor immediately if you become pregnant while you are being treated with LIBTAYO.
- If you are able to become pregnant, you must use an effective method of contraception to avoid becoming pregnant:
  – while you are being treated with LIBTAYO and
  – for at least 4 months after the last dose.
- Talk to your doctor about the contraception methods that you must use during this time.

Breast-feeding

- If you are breast-feeding or plan to breast-feed, ask your doctor for advice before you are given this medicine.
- Do not breast-feed while you are being treated with LIBTAYO and for at least 4 months after the last dose.
- It is not known if LIBTAYO passes into your breast milk.

Driving and using machines

LIBTAYO has no or minor influence on your ability to drive and use machines. If you feel tired, do not drive or use machines until you feel better.

Libtayo contains L-proline
This medicine contains 105 mg of L-proline in each 7 ml vial which is equivalent to 15 mg/ml. L-proline may be harmful for patients with hyperprolinaemia, a rare genetic disorder in which L-proline builds up in the body. If you have hyperprolinaemia, do not use this medicine unless your doctor has recommended it.

Libtayo contains polysorbate 80
This medicine contains 14 mg of polysorbate 80 in each 7 ml vial which is equivalent to 2 mg/ml. Polysorbates may cause allergic reactions. Tell your doctor if you have any known allergies.

3. How you are given LIBTAYO

- LIBTAYO will be given to you in a hospital or clinic - supervised by a doctor experienced in cancer treatment.
- LIBTAYO is given as a drip into a vein (intravenous infusion).
- The infusion will last about 30 minutes.

How much you will receive

LIBTAYO is usually given at a dose of 350 mg every 3 weeks.

When given to help prevent CSCC from coming back after surgery, treatment may be given as 350 mg every 3 weeks for 48 weeks, or 350 mg every 3 weeks for 12 weeks followed by 700 mg every 6 weeks for a total 48weeks.

Your doctor will decide how much LIBTAYO you will receive and how many treatments you will need.

Your doctor will test your blood for certain side effects during your treatment.

If you miss an appointment
Call your doctor as soon as possible to make another appointment. It is very important that you do not miss a dose of this medicine.

If you stop receiving LIBTAYO
Do not stop treatment of LIBTAYO unless you have discussed this with your doctor. This is because stopping your treatment may stop the effect of the medicine.

Patient Card
The information in this Package Leaflet can be found in the Patient Card you have been given by your doctor. It is important that you keep this Patient Card and show it to your partner or caregivers.

If you have any questions about your treatment, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Your doctor will discuss these with you and will explain the risks and benefits of your treatment.

LIBTAYO acts on your immune system and may cause inflammation in parts of your body (see the conditions listed in 'Look out for side effects' in section 2). Inflammation may cause serious damage to your body and may need treatment or require you to stop treatment with LIBTAYO. Some inflammatory conditions may also lead to death.

Seek urgent medical attention if you have any of the following signs or symptoms, or if they get worse:

- **Skin problems** such as rash or itching, skin blistering or ulcers in mouth or other mucous membrane.
- **Lung problems (pneumonitis)** such as new or worsening cough, being short of breath or chest pain.
- **Gut problems (colitis)** such as frequent diarrhoea often with blood or mucus, more bowel movements than usual, stools that are black or tarry, and severe stomach (abdomen) pain or tenderness.
- **Liver problems (hepatitis)** such as yellowing of your skin or the whites of your eyes, severe nausea or vomiting, pain on right side of your stomach (abdomen), feeling sleepy, dark urine (the colour of tea), bleeding or bruising more easily than normal and feeling less hungry than usual.
- **Hormone gland problems** such as headache that will not go away or unusual headaches, fast heartbeat, increased sweating, feeling more cold or hot than usual, very tired, dizzy or fainting, weight gain or weight loss, feeling more hungry or thirsty than usual, hair loss, constipation, your voice gets deeper, very low blood pressure, passing water more often than usual, nausea or vomiting, stomach (abdomen) pain, changes in mood or behaviour (such as decreased sex drive, being irritable or forgetful).
- **Symptoms of type 1 diabetes or diabetic ketoacidosis** such as feeling more hungry or thirsty than usual, needing to urinate more often, weight loss, feeling tired or feeling sick,

stomach pain, fast and deep breathing, confusion, unusual sleepiness, a sweet smell to your breath, a sweet or metallic taste in your mouth, or a different odour to your urine or sweat.

- **Kidney problems (nephritis and kidney failure)** such as passing water less often than usual, passing blood, swollen ankles and feeling less hungry than normal.
- **Infusion-related reactions (sometimes can be severe or life-threatening)** such as chills, shaking or fever, itching or rash, flushing or swollen face, being short of breath or wheezing, feeling dizzy or feel like passing out and back or neck pain, nausea, vomiting or abdominal pain.
- **Problems in other parts of the body** such as:
  - **Nervous system problems** such as headache or stiff neck, fever, feeling tired or weak, chills, vomiting, confusion, memory problems or feeling sleepy, fits (seizures), seeing or hearing things that are not really there (hallucinations), severe muscle weakness, tingling, numbness, weakness or burning pain in arms or legs, paralysis in the extremities
  - **Muscle and joint problems** such as joint pain or swelling, muscle pain, weakness or stiffness
  - **Eye problems** such as changes in eyesight, eye pain or redness, sensitivity to light
  - **Heart and circulatory problems** such as changes in heartbeat, heart beating fast, seeming to skip a beat or pounding sensation, chest pain, shortness of breath
  - **Other:** dryness in many parts of the body from mouth to eyes, nose, throat and the top layers of skin, bruises on the skin or bleeding, enlarged liver and/or spleen, lymph node enlargement.

The following side effects have been reported in clinical trials of patients treated with cemiplimab alone:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- feeling tired
- muscle pain or bone pain
- rash
- diarrhoea (loose stools)
- decreased number of red blood cells
- nausea
- feeling less hungry
- itching
- constipation
- cough
- stomach pain (abdominal pain)
- upper respiratory tract infection.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- vomiting
- shortness of breath
- fever
- urinary tract infection
- headache
- swelling (oedema)
- thyroid gland problems (hyperthyroidism and hypothyroidism)
- high blood pressure
- increased liver enzymes in blood
- patches of thick, scaly, or crusty skin (actinic keratosis)
- cough, inflammation of the lungs

- infusion-related reactions
- inflammation of the liver
- inflammation of the intestines (diarrhoea, more bowel movements than usual, stools that are black or tarry, severe stomach (abdomen) pain or tenderness)
- inflammation of the mouth
- abnormal kidney function test
- inflammation of the nerves causing tingling, numbness, weakness or burning pain of the arms or legs
- inflammation of the kidneys.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- joint pain, swelling, polyarthritis and joint effusion
- bruises on the skin or bleeding
- inflammation of the thyroid
- inflammation of the heart muscle, which may present as shortness of breath, irregular heartbeat, feeling tired or chest pain
- decreased secretion of hormones produced by the adrenal glands
- muscle weakness
- inflammation of the pituitary gland situated at the base of the brain
- inflammation of the covering of the heart
- dryness in many parts of the body, from mouth to eyes, nose, throat and the top layers of skin
- inflammation of the muscles which may include muscle pain or weakness (myositis) and could be associated with a rash (dermatomyositis)
- inflammation of the stomach lining
- muscle pain or stiffness (polymyalgia rheumatica)
- inflammation of the pancreas (pancreatitis). Signs and symptoms may include stomach (abdomen) pain, nausea and vomiting.

Rare (may affect up to 1 in 1000 people):

- inflammation of brain and spinal cord membranes, which can be caused by infection
- type 1 diabetes that may include feeling more hungry or thirsty than usual, needing to urinate more often, weight loss, and feeling tired, or diabetic ketoacidosis
- eye pain, irritation, itchiness or redness, inflammation, blurred vision, uncomfortable sensitivity to light (uveitis and keratitis)
- a temporary inflammation of the nerves that causes pain, weakness, and paralysis in the extremities
- a condition in which the muscles become weak and tire easily, muscle pain.

Other side effects that have been reported (frequency not known):

- organ transplant rejection
- inflammation of the bladder. Signs and symptoms may include frequent and/or painful urination, urge to pass urine, blood in urine, pain or pressure in the lower abdomen
- haemophagocytic lymphohistiocytosis. A disease in which your immune system makes too many of otherwise normal infection fighting cells called histiocytes and lymphocytes. Symptoms may include enlarged liver and/or spleen, skin rash, lymph node enlargement, breathing problems, easy bruising, kidney and heart problems
- coeliac disease (characterized by symptoms such as stomach pain, diarrhoea, and bloating after consuming gluten-containing foods)
- lack or reduction of digestive enzymes made by the pancreas (pancreatic exocrine insufficiency).

The following side effects have been reported in clinical trials of patients treated with cemiplimab in combination with chemotherapy:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- decreased number of red blood cells
- hair loss
- muscle pain or bone pain
- nausea
- feeling tired
- inflammation of the nerves causing tingling, numbness, weakness or burning pain of the arms or legs
- high blood sugar
- feeling less hungry
- increased liver enzymes in blood
- decrease in the number of white blood cell (neutrophils)
- constipation
- decrease in the number of platelets
- shortness of breath
- rash
- vomiting
- weight loss
- trouble sleeping
- diarrhoea (loose stools)
- low levels in the blood of a protein called 'albumin'.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- abnormal kidney function test
- thyroid gland problems (hyperthyroidism and hypothyroidism)
- cough, inflammation of the lungs
- itching
- inflammation of the kidneys
- inflammation of the intestines (diarrhoea, more bowel movements than usual, stools that are black or tarry, severe stomach (abdomen) pain or tenderness)
- joint pain, swelling, polyarthritis and joint effusion.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- inflammation of the thyroid
- infusion-related reactions
- type 1 diabetes that may include feeling more hungry or thirsty than usual, needing to urinate more often, weight loss, and feeling tired.

Other side effects that have been reported (frequency not known):

- coeliac disease (characterized by symptoms such as stomach pain, diarrhoea, and bloating after consuming gluten-containing foods)
- lack or reduction of digestive enzymes made by the pancreas (pancreatic exocrine insufficiency).

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store LIBTAYO

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).

Do not freeze.

Store in the original container in order to protect from light.

From a microbiological point of view the prepared solution for infusion should be used immediately. If diluted solution is not administered immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated as follows:

- at room temperature up to 25°C for no more than 8 hours from the time of infusion preparation to the end of infusion.
  Or
- under refrigeration at 2°C to 8°C for no more than 10 days from the time of infusion preparation to the end of infusion. Allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration.

Do not store any unused portion of the infusion solution for re-use. Any unused portion of the infusion solution should not be re-used and should be disposed in accordance with local requirements.

6. Contents of the pack and other information

What LIBTAYO contains

The active substance is cemiplimab:

- One ml of concentrate contains 50 mg of cemiplimab.
- Each vial contains 350 mg cemiplimab in 7 ml of concentrate.

The other ingredients are L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-proline, sucrose, polysorbate 80 and water for injections.

What LIBTAYO looks like and contents of the pack

LIBTAYO concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) is supplied as a clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow sterile solution that may contain trace amounts of translucent to white particles.

Each carton contains 1 glass vial with 7 ml of concentrate.

Marketing Authorisation Holder
Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
One Warrington Place,

Dublin 2, D02 HH27
Ireland

Manufacturer
Regeneron Ireland DAC
Raheen Business Park
Limerick
Ireland

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 0800 89383

България
Medison Pharma Bulgaria Ltd.
Тел.: 008002100419

Česká republika
Medison Pharma s.r.o.
Tel: 800 050 148

Danmark
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 80 20 03 57

Deutschland
Regeneron GmbH
Tel.: 0800 330 4267

Eesti
Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: 800 004 4845

Ελλάδα
ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε.
Τηλ: 00800 44146336

España
Regeneron Spain S.L.U.
Tel: 900031311

France
Regeneron France SAS
Tél: 080 554 3951

Hrvatska
Medison Pharma d.o.o.
Tel: 0800 787 074

Ireland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 1800800920

Lietuva
Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: 8 800 33598

Luxembourg/Luxemburg
Regeneron Ireland DAC
Tél/Tel: 8007-9000

Magyarország
Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: 06-809-93029

Malta
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: 80065169

Nederland
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0800 020 0943

Norge
Regeneron Ireland DAC
Tlf: 8003 15 33

Österreich
Regeneron Ireland DAC
Tel: 01206094094

Polska
Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: 800 080 691

Portugal
Regeneron Ireland DAC
Tel: 800783394

România
Medison Pharma SRL
Tel: 0800 400670

Slovenija
Medison Pharma d.o.o.
Tel: 0800 83155

Ísland
Regeneron Ireland DAC
Sími: 800 4431

Italia
Regeneron Italy S.r.l.
Tel: 800180052

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: 800 925 47

Latvija
Medison Pharma Latvia SIA
Tel: 8000 5874

Slovenská republika
Medison Pharma s.r.o.
Tel: 0800 123 255

Suomi/Finland
Regeneron Ireland DAC
Puh/Tel: 0800 772223

Sverige
Regeneron Ireland DAC
Tel: 0201 604786

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu

---

The following information is intended for healthcare professionals only:

Instructions for use

Preparation

- Visually inspect the medicinal product for particulate matter and discoloration prior to administration. LIBTAYO is a clear to slightly opalescent, colourless to pale yellow solution that may contain trace amounts of translucent to white particles.
- Discard the vial if the solution is cloudy, discoloured or contains extraneous particulate matter other than trace amounts of translucent to white particles.
- Do not shake the vial.
- Withdraw 7 ml (350 mg) from the vial of LIBTAYO and transfer into an intravenous infusion bag containing sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/ml (5%) solution for injection. Mix the diluted solution by gentle inversion. Do not shake the solution. The final concentration of the diluted solution should be between 1 mg/ml to 20 mg/ml. Use 2 vials for doses of 700 mg.
- LIBTAYO is for single use only. Dispose of any unused medicinal product or waste material in accordance with local requirements.

Storage of diluted solution

LIBTAYO does not contain a preservative.

From a microbiological point of view the prepared solution for infusion should be used immediately. If diluted solution is not administered immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated as follows:

- at room temperature up to 25°C for no more than 8 hours from the time of infusion preparation to the end of infusion.
  Or
- under refrigeration at 2°C to 8°C for no more than 10 days from the time of infusion preparation to the end of infusion. Allow the diluted solution to come to room temperature prior to administration.

Do not freeze.

Administration

- LIBTAYO is for intravenous use. It is administered by intravenous infusion over 30 minutes through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding, in-line or add-on filter (0.2 micron to 5 micron pore size).
- Do not co-administer other medicines through the same infusion line.

REGENERON

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

TRADENAME: LIBTAYO

CEMIPLIMAB

Version [redacted]

Confidential

*2～63頁は未公開のため削除した。

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

1. 同種同効品一覧

申請薬剤のセミプリマブ（遺伝子組換え）、並びにその同種同効品のニボルマブ（遺伝子組換え）、イリノテカン塩酸塩水和物の添付文書（2026 年 5 月時点の最新版）の概要を Table 1 に示す。

Table 1　同種同効能品一覧表

販売名	リブタヨ®点滴静注液 350 mg	オプジーボ®点滴静注 20 mg オプジーボ®点滴静注 100 mg オプジーボ®点滴静注 120 mg オプジーボ®点滴静注 240 mg	イリノテカン塩酸塩 点滴静注液 40 mg「NK」 イリノテカン塩酸塩 点滴静注液 100 mg「NK」
一般名	セミプリマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）	イリノテカン塩酸塩水和物
会社名	リジェネロン・ジャパン株式会社	小野薬品工業株式会社	ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
効能又は効果	○ がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌 ○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○ 根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌 ○ 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	○ 悪性黒色腫 ○ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○ 非小細胞肺癌における術前補助療法 ○ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ○ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ○ 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○ 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ○ 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） ○ 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 ○ 根治切除不能な進行・再発の食道癌 ○ 食道癌における術後補助療法 ○ 原発不明癌 ○ 尿路上皮癌における術後補助療法 ○ 根治切除不能な尿路上皮癌 ○ 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍 ○ 切除不能な肝細胞癌	小細胞肺癌 非小細胞肺癌 子宮頸癌 卵巣癌 胃癌（手術不能又は再発） 結腸・直腸癌（手術不能又は再発） 乳癌（手術不能又は再発） 有棘細胞癌 悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫） 小児悪性固形腫瘍 治癒切除不能な膵癌
添付文書改定日	－	2026 年 4 月改訂	2025 年 12 月改訂

下線：今回の申請における効能又は効果（案）

**2026年4月改訂（第27版、再審査結果）
*2025年9月改訂

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号874291		
	承認番号	販売開始
20mg	22600AMX00768000	2014年 9月
100mg	22600AMX00769000	
120mg	30200AMX00925000	2020年11月
240mg	23000AMX00812000	2018年11月

―抗悪性腫瘍剤―
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
ニボルマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

オプジーボ®点滴静注20mg
オプジーボ®点滴静注100mg
オプジーボ®点滴静注120mg
オプジーボ®点滴静注240mg

OPDIVO® I.V. Infusion

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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1. 2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、疲労等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8. 2、9. 1. 2、11. 1. 1参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3. 1 組成

販売名		オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注120mg	オプジーボ点滴静注240mg
有効成分		ニボルマブ（遺伝子組換え）注1)			
含量／容量注2)（1バイアル中）		20mg/2mL	100mg/10mL	120mg/12mL	240mg/24mL
添加剤	D-マンニトール	60mg	300mg	360mg	720mg
	クエン酸ナトリウム水和物	11.76mg	58.8mg	70.6mg	141mg
	塩化ナトリウム	5.84mg	29.2mg	35.0mg	70.1mg
	ジエチレントリアミン五酢酸	0.01576mg	0.0788mg	0.0946mg	0.189mg
	ポリソルベート80	0.4mg	2mg	2.4mg	4.8mg
	pH調節剤　2成分	適量	適量	適量	適量

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）本品は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は各々22mg/2.2mL、105mg/10.5mL、126mg/12.6mL、246mg/24.6mLである。

3. 2 製剤の性状

販売名	オプジーボ点滴静注20mg	オプジーボ点滴静注100mg	オプジーボ点滴静注120mg	オプジーボ点滴静注240mg
剤　　形	注射剤（バイアル）			
pH	5.5～6.5			
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）			
性　　状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液。微粒子をわずかに認めることがある。			

4. 効能又は効果

○悪性黒色腫
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○非小細胞肺癌における術前補助療法
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
○再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌
○治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
○悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）
○治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌
○根治切除不能な進行・再発の食道癌
○食道癌における術後補助療法
○原発不明癌
○尿路上皮癌における術後補助療法
○根治切除不能な尿路上皮癌
○根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍
○切除不能な肝細胞癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈悪性黒色腫〉
5. 1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.8参照］
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
5. 2 臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10-17.1.12参照］
〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉
5. 3 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。[17.1.13参照]

5. 4 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。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5. 5 化学療法未治療患者に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合、IMDC[注)]リスク分類がintermediate又はpoorリスクの患者を対象とすること。

5. 6 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。

5. 7「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.14-17.1.16参照]

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

5. 8「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.17-17.1.19参照]

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

5. 9 プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5. 10 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。

5. 11「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.20参照]

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5. 12 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

5. 13 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

5. 14 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5. 15 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対して、本剤を単独投与する場合は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.27参照]

5. 16 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。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

5. 17「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.29、17.1.30参照]

〈食道癌における術後補助療法〉

5. 18 術前補助療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。

5. 19 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5. 20 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、pCRの定義等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.31参照]

〈原発不明癌〉

5. 21「原発不明がん診療ガイドライン」（日本臨床腫瘍学会）等の最新の情報を参考に、適切な全身検索及び病理学的検査を実施した上で、原発臓器が不明な上皮性悪性腫瘍と診断され、かつ、腫瘍の局在・組織型等に基づいて推奨される治療法のない患者であることを確認すること。

5. 22「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.32参照]

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

5. 23 シスプラチン等のプラチナ製剤による治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

5. 24 本剤の有効性は、原発部位により異なる傾向が示唆されている。原発部位ごとの結果について、「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、腎盂・尿管癌においては、術前補助療法歴も踏まえ、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.33参照]

5. 25 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。[17.1.33参照]

5. 26 本剤の術前補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

5. 27 メルケル細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5. 28 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.35参照]

〈切除不能な肝細胞癌〉

5. 29 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5. 30 臨床試験に組み入れられた患者の肝機能障害の程度等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.36参照]

注）International Metastatic RCC Database Consortium

6. 用法及び用量

〈悪性黒色腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、悪性黒色腫における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。
根治切除不能な悪性黒色腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。ただし、投与回数は3回までとする。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
カボザンチニブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボル

マブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、原発不明癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対して、ニボルマブ（遺伝子組換え）を単独投与する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈食道癌における術後補助療法、尿路上皮癌における術後補助療法〉

通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、投与期間は12ヵ月間までとする。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

ゲムシタビン塩酸塩及び白金系抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回360mgを3週間間隔で6回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

〈切除不能な肝細胞癌〉

イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7. 1 本剤は、30分以上かけて点滴静注すること。

〈悪性黒色腫〉

7. 2 根治切除不能な悪性黒色腫に対して、イピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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、併用の必要性について慎重に判断すること。また、イピリムマブ（遺伝子組換え）の上乗せによる延命効果は、PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（PD-L1発現率）により異なる傾向が示唆されている。イピリムマブ（遺伝子組換え）との併用投与に際してPD-L1発現率の測定結果が得られ、PD-L1発現率が高いことが確認された患者においては、本剤単独投与の実施についても十分検討した上で、慎重に判断すること。［17.1.6参照］

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7. 3 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7. 4 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、臨床試験において検討された患者のPD-L1発現率を考慮した上で選択すること。［17.1.11参照］

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

7. 5 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.13参照］

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

7. 6 化学療法未治療患者及びサイトカイン製剤のみの治療歴を有する患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

7. 7 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

7. 8 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7. 9 本剤単独投与の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7. 10 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合には、HER2陰性の患者に投与すること。

7. 11 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（CPS）により異なる傾向が示唆されている。CPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を併用する必要性について慎重に判断すること。［17.1.22参照］

7. 12 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.22、17.1.23参照］

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

7. 13 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

7. 14 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

7. 15 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

7. 16 化学療法未治療患者に対する本剤単独投与の有効性及び安全性は確立していない。

7. 17 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1発現率（TPS）により異なる傾向が示唆されている。TPSについて、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.30参照］

7. 18 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。［17.1.30参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

7. 19 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈原発不明癌〉

7. 20 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

7. 21 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

7. 22 併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。[17.1.34参照]

7. 23 ゲムシタビン塩酸塩及びシスプラチンとの併用において治療を開始すること。

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

7. 24 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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、本剤の投与にあたっては、臨床症状（呼吸困難、咳嗽、発熱、肺音の異常（捻髪音）等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。[1.2、9.1.2、11.1.1参照]

8. 3 重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害、CK上昇、心電図異常、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。[11.1.2参照]

8. 4 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。[11.1.4参照]

8. 5 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、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。[11.1.6参照]

8. 6 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副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内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。[11.1.7、11.1.8、11.1.11参照]

8. 7 腎障害があらわれることがあるので、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。[11.1.10参照]

8. 8 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。また、2回目以降の本剤投与時にInfusion reactionがあらわれることもあるので、本剤投与中及び本剤投与終了後はバイタルサインを測定するなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.15参照]

8. 9 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。[11.1.20参照]

＊8. 10 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.21参照]

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

8. 11 本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を併用投与する際には、発熱性好中球減少症があらわれることがあるので、必要に応じて血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

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。[11.1.17参照]

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5ヵ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。妊娠サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、10mg/kgの週2回投与（AUC比較で臨床曝露量の約6倍に相当する）により妊娠末期における胚・胎児死亡率あるいは出生児死亡率の増加が認められたが、催奇形性は認められなかった。また、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。なお、本剤は出生児の血清中で認められている。[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は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9. 7 小児等

〈悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、非小細胞肺癌における術前補助療法、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）、治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、根治切除不能な進行・再発の食道癌、食道癌における術後補助療法、原発不明癌、尿路上皮癌における術後補助療法、根治切除不能な尿路上皮癌、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍、切除不能な肝細胞癌〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9. 8 高齢者

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

10. 相互作用

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 弱毒生ワクチン 不活化ワクチン	接種したワクチンに対する過度な免疫応答に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行うこと。	本剤のT細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと[1)]。

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 間質性肺疾患

肺臓炎、肺浸潤、肺障害等の間質性肺疾患（3.3%、5.4%）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、8.2、9.1.2参照］

11. 1. 2 重症筋無力症（0.1%未満、0.1%）、**心筋炎**（0.2%、0.3%）、**筋炎**（0.2%、0.4%）、**横紋筋融解症**（0.1%未満、0.1%未満）

これらを合併したと考えられる症例も報告されている。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。［8.3参照］

11. 1. 3 大腸炎（1.2%、3.0%）、**小腸炎**（0.1%未満、0.2%）、**重度の下痢**（0.8%、3.1%）

腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11. 1. 4 1型糖尿病

1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（0.2%、0.4%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがある。1型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.4参照］

＊＊＊**11. 1. 5 重篤な血液障害**

免疫性血小板減少症（頻度不明、0.1%未満）、溶血性貧血（頻度不明、0.1%未満）、無顆粒球症（頻度不明、頻度不明）、発熱性好中球減少症（0.1%未満、1.7%）、汎血球減少症（頻度不明、頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがある。また、本剤とカルボプラチン、パクリタキセル及びベバシズマブ（遺伝子組換え）との併用において、発熱性好中球減少症（15.8%[注1]）があらわれることがある。［8.11参照］

注1）発現頻度はONO-4538-52試験から集計した。

11. 1. 6 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎

劇症肝炎（頻度不明、頻度不明）、肝不全（0.1%未満、0.1%）、AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害（0.9%、4.2%）、肝炎（0.4%、1.7%）、硬化性胆管炎（頻度不明、頻度不明）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（8.0%、12.6%）、甲状腺機能亢進症（4.2%、6.6%）、甲状腺炎（0.9%、1.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11. 1. 8 下垂体機能障害

下垂体炎（0.4%、2.0%）、下垂体機能低下症（0.2%、0.9%）、副腎皮質刺激ホルモン欠損症（0.1%未満、0.1%）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.6参照］

11. 1. 9 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.2%、16.5%）、多発ニューロパチー（0.1%未満、0.3%）、自己免疫性ニューロパチー（0.1%未満、頻度不明）、ギラン・バレー症候群（0.1%未満、0.1%未満）、脱髄（0.1%未満、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11. 1. 10 腎障害

腎不全（0.5%、2.2%）、尿細管間質性腎炎（0.1%、0.1%）、糸球体腎炎（頻度不明、0.1%未満）等の腎障害があらわれることがある。［8.7参照］

11. 1. 11 副腎障害

副腎機能不全（0.8%、3.2%）等の副腎障害があらわれることがある。［8.6参照］

11. 1. 12 脳炎、髄膜炎、脊髄炎

脳炎（0.1%未満、0.2%）、髄膜炎（0.1%未満、0.1%）、脊髄炎（頻度不明、0.1%未満）があらわれることがある。また、視神経脊髄炎スペクトラム障害（頻度不明、頻度不明）も報告されている。

11. 1. 13 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、0.1%未満）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満、0.1%未満）、類天疱瘡（0.1%未満、0.1%未満）、多形紅斑（0.1%、0.4%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11. 1. 14 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%未満、0.3%）、肺塞栓症（0.1%未満、0.4%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11. 1. 15 Infusion reaction

アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含むInfusion reaction（3.5%、6.5%）があらわれることがある。重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止して適切な処置を行うとともに、全ての徴候及び症状が完全に回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.8参照］

11. 1. 16 血球貪食症候群（頻度不明、頻度不明）

11. 1. 17 結核（頻度不明、頻度不明）［9.1.4参照］

11. 1. 18 膵炎（0.4%、0.8%）

11. 1. 19 重度の胃炎

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（0.1%未満、0.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11. 1. 20 ぶどう膜炎（0.3%、0.3%）［8.9参照］

＊**11. 1. 21 腫瘍崩壊症候群**（頻度不明、頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）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。［8.10参照］

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11. 2 その他の副作用

11. 2. 1 単独投与[注2)]

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症	リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少	単球数減少、好酸球数減少
心臓障害			徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心不全	心肥大、急性心不全、心膜炎
耳及び迷路障害			回転性めまい、耳不快感、難聴	
内分泌障害			尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性	
眼障害			眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害	フォークト・小柳・原田病
胃腸障害	下痢、悪心	腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘	消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血	
全身障害	疲労（19.6%）、無力症	倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患	口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛	
免疫系障害			リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス	リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症			癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染	
代謝及び栄養障害	食欲減退	高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、高リパーゼ血症	糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、高リン血症、低クロール血症、高マグネシウム血症	代謝性アシドーシス、総蛋白減少
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	筋肉痛、関節炎	四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頚部痛、腱炎、関節硬直	
精神・神経系障害		味覚異常、浮動性めまい、頭痛	不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯感覚	
腎及び尿路障害		高クレアチニン血症	頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症（15.2%）、発疹	皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮疹、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎	蕁麻疹、中毒性皮疹、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘤、皮膚病変、白斑、酒さ	
血管障害			潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎	
その他		体重減少、血中CK増加	硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、組織球性壊死性リンパ節炎	

注2)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち単独投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

11. 2. 2 併用投与[注3)]

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	好中球減少症（19.9%）、貧血（16.4%）、血小板減少症、白血球減少症	リンパ球減少症	リンパ節症、白血球増加症、好酸球増加症、ヘマトクリット減少、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、ヘモグロビン減少、赤血球減少症	
心臓障害			頻脈、不整脈、心不全、心房細動、徐脈、動悸、心電図QT延長	
耳及び迷路障害			回転性めまい、難聴、耳鳴、耳不快感	
内分泌障害			性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、尿中ブドウ糖陽性	
眼障害		眼乾燥	霧視、視力障害、硝子体浮遊物、複視、角膜障害、上強膜炎、流涙増加、フォークト・小柳・原田病	
胃腸障害	悪心（26.6%）、下痢（24.6%）、嘔吐、便秘、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥	腹部膨満、腹部不快感、胃炎、放屁、胃腸障害、口腔知覚不全、口腔障害、腹水、腸管穿孔、口唇炎、嚥下障害、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、消化管出血、歯肉出血、口腔内痛、舌痛、痔核、胃食道逆流性疾患、流涎過多、口の感覚鈍麻、胃潰瘍	
全身障害	疲労（20.5%）、発熱、無力症、倦怠感	浮腫、粘膜の炎症、悪寒	顔面浮腫、口渇、疼痛、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、胸痛、インフルエンザ様疾患	
免疫系障害			リウマチ因子増加、サルコイドーシス、補体因子増加	
感染症		肺感染	気管支炎、気道感染、蜂巣炎、歯肉炎、帯状疱疹、尿路感染、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、歯周炎、爪感染、結膜炎、中耳炎	
代謝及び栄養障害	食欲減退（19.5%）、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症	高血糖、低ナトリウム血症、脱水、低カリウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低カルシウム血症	糖尿病、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高ナトリウム血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、脂質異常症、低クロール血症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症、総蛋白減少、高リン血症、高マグネシウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	関節炎、背部痛、四肢痛、筋痙縮、筋肉痛	筋骨格痛、筋骨格硬直、関節腫脹、頚部痛、脊椎関節障害、側腹部痛、筋固縮、関節硬直、リウマチ性多発筋痛、腱炎、顎骨壊死、開口障害、筋力低下	シェーグレン症候群
精神・神経系障害	味覚異常	浮動性めまい、錯感覚、頭痛、感覚鈍麻	失神、不安、うつ病、傾眠、嗜眠、記憶障害、感情障害、リビドー減退、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺、不眠症	
腎及び尿路障害		蛋白尿、血中クレアチニン増加	頻尿、血尿、血中尿素増加、膀胱炎	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難、しゃっくり、鼻出血、発声障害	肺出血、気道の炎症、胸水、喉頭痛、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、低酸素症、サーファクタントプロテイン増加、口腔咽頭痛	
皮膚及び皮下組織障害	発疹（17.7%）、そう痒症（17.5%）、丘疹性皮疹、脱毛症	皮膚炎、皮膚病変、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、手足症候群	白斑、中毒性皮疹、乾癬、皮膚色素減少、毛髪変色、苔癬様角化症、爪の障害、皮膚腫瘤、紫斑、湿疹、寝汗、多汗症、尋常性白斑、皮膚色素過剰	
血管障害		高血圧	潮紅、ほてり、血管炎、血栓症、低血圧	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
その他		体重減少	血中LDH増加、CRP増加、血中CK増加、体重増加、細胞マーカー増加、瘻孔、乳頭痛	

注3)「17.臨床成績」の項に記載した臨床試験のうち併用投与における発現頻度の集計に基づき記載した。

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製時の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪せず、激しく撹拌しないこと。

14. 1. 2 本剤は日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に希釈する。なお、1回240mg、360mg又は480mg投与時の総液量は体重30kg以上の患者には150mL以下、体重30kg未満の患者には100mL以下とする。

3mg/kg投与時は最終濃度が0.35mg/mL以上となるように希釈する。

14. 1. 3 添加後は静かに混和し、急激な振盪は避けること。

14. 1. 4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後も残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14. 1. 5 希釈後の最終濃度0.35mg/mL未満では、本剤の点滴溶液中の安定性が確認されていない。

14. 1. 6 他剤との混注はしないこと。

14. 2 薬剤投与時の注意

本剤の投与にあたっては、インラインフィルター（0.2又は0.22μm）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

15. 1. 1 国内外において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15. 1. 2 海外臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた[2,3]。

15. 2 非臨床試験に基づく情報

サルに本剤50mg/kgを週1回、4週間反復投与した結果、脈絡叢へのリンパ球及び形質細胞浸潤が認められたとの報告がある。

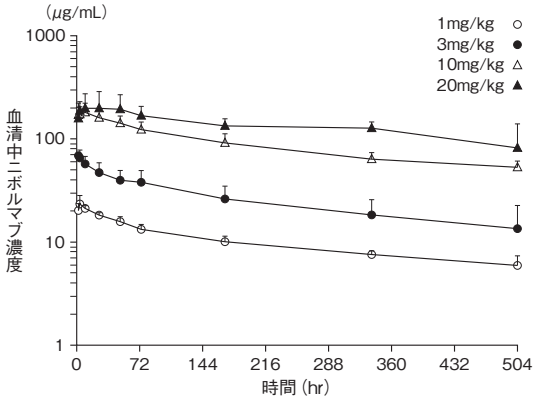
16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

日本人悪性腫瘍患者に本剤1～20mg/kgを1時間以上かけて単回静脈内持続投与[注)]したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。全身クリアランス（CL）は投与量間で概ね同様の値を示し、分布容積（Vss）は体重あたりの血漿量（約50mL/kg）に近い値を示した[4]。

（平均値+標準偏差、1mg/kg：n=3、3mg/kg：n=5、10mg/kg：n=6、20mg/kg：n=3）



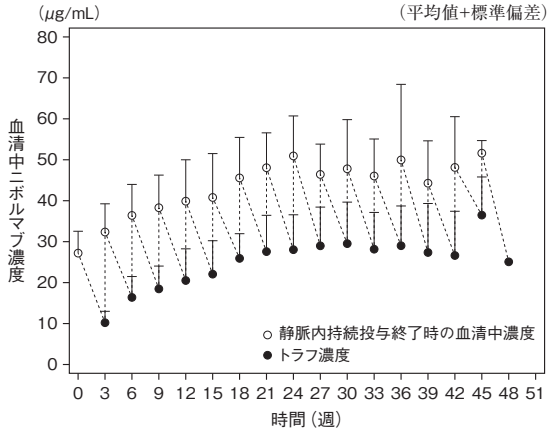
投与量	1mg/kg (n=3)	3mg/kg (n=5)	10mg/kg (n=6)	20mg/kg (n=3)
Cmax (μg/mL)	24.4±4.5	68.8±10.9	192±36	214±68
Tmax (hr)	3.0 (1.0-9.0)	1.0 (1.0-3.0)	3.0 (1.0-9.0)	9.0 (3.0-25)
$AUC_{0\text{-}504}$ (μg·hr/mL)	4950±580	12300±4500	43900±7200	67400±15500
$T_{1/2}$ (hr)	360±10	320±170	520±270	410±230
CL (mL/hr/kg)	0.127±0.020	0.210±0.152	0.126±0.027	0.206±0.143
Vss (mL/kg)	64.6±6.7	69.7±10.2	83.6±27.4	96.8±12.1

平均値±標準偏差、Tmax：中央値（範囲）

16. 1. 2 反復投与

〈悪性黒色腫〉

日本人悪性黒色腫患者に本剤2mg/kgを3週間に1回反復静脈内持続投与[注)]したときの投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度の推移を以下に示す。投与終了時の血清中濃度及びトラフ濃度は投与18週以降概ね一定に推移し、投与18週目には定常状態に達した[5]。



〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

日本人悪性胸膜中皮腫患者に本剤240mgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、投与後2週、4週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ20.5±6.02μg/mL、38.4±12.5μg/mL及び60.9±27.2μg/mLであった。

16. 1. 3 母集団薬物動態解析

国内外の臨床試験24試験で得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。この解析に含まれた日本人患者420例について、本剤240mgを2週間間隔（Q2W）又は480mgを4週間間隔（Q4W）で投与した際の薬物動態パラメータ（推定値）は、表のとおりであった。

	用法・用量	Cmax (μg/mL)	Cavg (μg/mL)	Cmin (μg/mL)
初回投与後	240mgQ2W	72.6 (21.9)	43.7 (20.6)	37.8 (26.9)
	480mgQ4W	145 (21.9)	52.9 (21.7)	28.3 (31.7)
定常状態	240mgQ2W	161 (27.5)	108 (34.7)	84.7 (40.9)
	480mgQ4W	218 (24.3)	108 (34.7)	67.6 (46.7)

幾何平均値（変動係数%）、Cavg：平均血清中濃度

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 小児等

日本人の1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫の小児患者及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者に本剤3mg/kgを2週間に1回反復静脈内持続投与したとき、単回投与時のCmaxは46.4±8.7μg/mL、$AUC_{0\text{-}336}$は7,224±1,635μg·hr/mL及び$T_{1/2}$は347±108hrであった（n=26）。また、投与後2週、4週、8週、12週及び18週の血清中トラフ濃度の平均値±標準偏差は、それぞれ15.6±3.4μg/mL、27.7±7.2μg/mL、41.7±12.7μg/mL、51.1±17.6μg/mL及び57.4±24.7μg/mLであった（n=7～24）。

16. 8 その他

本剤の有効性及び安全性に対する曝露－反応解析の結果、本剤240mgをQ2Wで投与した際と本剤480mgをQ4Wで投与した際の

有効性及び安全性に明確な差異はないと予測された。

注）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

〈悪性黒色腫〉

17. 1. 1 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-02試験）（単独投与）

ダカルバジンによる化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者35例を対象に、本剤2mg/kgを3週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は22.9%（90%信頼区間：13.4～36.2%[*1]）であった。なお、事前に設定した閾値は12.5%であった。また、安全性評価対象35例中30例（85.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症11例（31.4%）、遊離T3減少8例（22.9%）、血中TSH増加7例（20.0%）、白血球数減少6例（17.1%）、遊離T4減少6例（17.1%）、白斑6例（17.1%）であった[5)]。［5.1参照］

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（2.9）
部分奏効（PR）	7（20.0）
安　　定（SD）	15（42.9）
進　　行（PD）	11（31.4）
評価不能	1（2.9）

*1：Wilsonのスコア法を用いた近似法により求めた信頼区間。一方、二項分布の確率計算に基づく正確法により求めた90%信頼区間は11.9～37.5%であった。

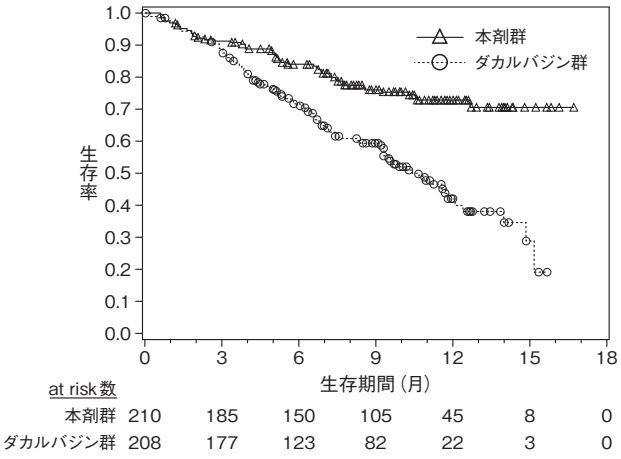
17. 1. 2 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-08試験）（単独投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者24例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.2%（90%信頼区間：16.7～45.9%）であった。なお、事前に設定した閾値は6.0%であった。また、安全性評価対象24例中18例（75.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症6例（25.0%）、白斑5例（20.8%）、そう痒症5例（20.8%）、倦怠感4例（16.7%）であった[6)]。［5.1参照］

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	7（29.2）
安　　定（SD）	9（37.5）
進　　行（PD）	7（29.2）
評価不能	1（4.2）

17. 1. 3 海外第Ⅲ相試験（CA209066試験）（単独投与）

BRAF V600変異のない化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者418例（本剤群210例、ダカルバジン群208例）を対象に、ダカルバジンを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群でNE[*2]［NE～NE］ヵ月、ダカルバジン群で10.84［9.33～12.09］ヵ月であり、本剤はダカルバジンに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.42［99.79%信頼区間：0.25～0.73］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2014年6月24日データカットオフ）。また、安全性評価対象206例中153例（74.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労41例（19.9%）、そう痒症35例（17.0%）、悪心34例（16.5%）、下痢33例（16.0%）、発疹31例（15.0%）であった[7)]。［5.1参照］



*2：NEは推定不能

17. 1. 4 海外第Ⅲ相試験（CA209037試験）（単独投与）

イピリムマブ（遺伝子組換え）又はBRAF阻害剤を含む化学療法歴を有する根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者405例（本剤群272例、化学療法（ダカルバジン又はカルボプラチンとパクリタキセルとの併用）群133例）を対象に、化学療法を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）について本剤が投与された最初の120例を解析対象集団として中間解析を行った結果、本剤群で31.7%（95%信頼区間：23.5～40.8%、2014年3月10日データカットオフ）であった。なお、事前に奏効率の閾値は設定していなかった。もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）について182例のイベント（死亡）数にて中間解析を行った結果、本剤群で15.47［12.39～NE[*3]］ヵ月、化学療法群で13.67［11.50～NE[*3]］ヵ月であり、本剤は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.93［95%信頼区間：0.68~1.26］、p=0.6299［層別log-rank検定］、2014年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象268例中199例（74.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労82例（30.6%）、そう痒症51例（19.0%）、下痢42例（15.7%）、発疹34例（12.7%）、悪心33例（12.3%）であった[8,9)]。［5.1参照］

	例数（%）
完全奏効（CR）	4（3.3）
部分奏効（PR）	34（28.3）
安　　定（SD）	28（23.3）
進　　行（PD）	42（35.0）
評価不能	12（10.0）

*3：NEは推定不能

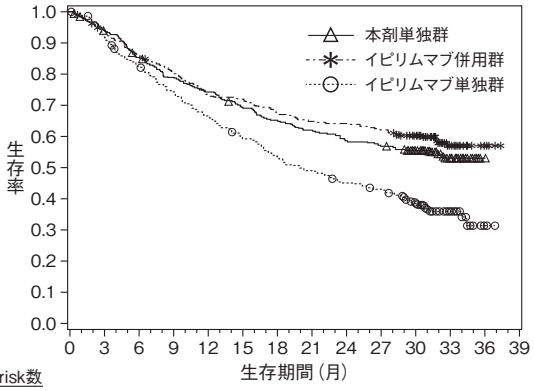
17. 1. 5 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-17試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期／Ⅳ期又は再発の悪性黒色腫患者30例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した[*4]。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は33.3%（95%信頼区間：17.3～52.8%）であった。なお、事前に設定した閾値は23.8%であった。また、安全性評価対象30例中30例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹18例（60.0%）、下痢16例（53.3%）、発熱12例（40.0%）、リパーゼ増加12例（40.0%）、ALT増加11例（36.7%）、AST増加11例（36.7%）、そう痒症10例（33.3%）、食欲減退8例（26.7%）、倦怠感7例（23.3%）、甲状腺機能低下症7例（23.3%）、肝機能異常7例（23.3%）、嘔吐6例（20.0%）であった[10)]。［5.1参照］

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（3.3）
部分奏効（PR）	9（30.0）
安　　定（SD）	12（40.0）
進　　行（PD）	7（23.3）
評価不能	1（3.3）

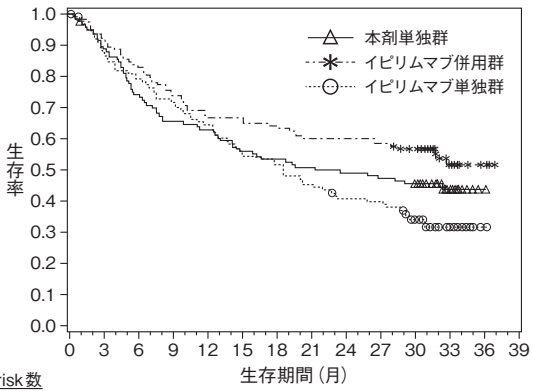
17. 1. 6 海外第Ⅲ相試験（CA209067試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能なⅢ期/Ⅳ期の悪性黒色腫患者945例（イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*4群314例、本剤単独群316例、イピリムマブ（遺伝子組換え）単独（I単独）群315例）を対象に、I単独投与を対照としてN+I併用投与と本剤単独投与の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+I併用群でNE*5［NE～NE］ヵ月、本剤単独群でNE*5［29.08～NE］ヵ月、I単独群で19.98［17.08～24.61］ヵ月であり、N+I併用投与及び本剤単独投与はI単独投与に対し統計学的に有意な延長を示した（N+I併用投与：ハザード比0.55［98%信頼区間：0.42～0.72］、p<0.0001［層別log-rank検定］、本剤単剤投与：ハザード比0.63［98%信頼区間：0.48～0.81］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2016年8月1日データカットオフ）。N+I併用投与群では安全性評価対象313例中300例（95.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は、下痢142例（45.4%）、疲労118例（37.7%）、そう痒症112例（35.8%）、発疹91例（29.1%）、悪心88例（28.1%）であった[11]。

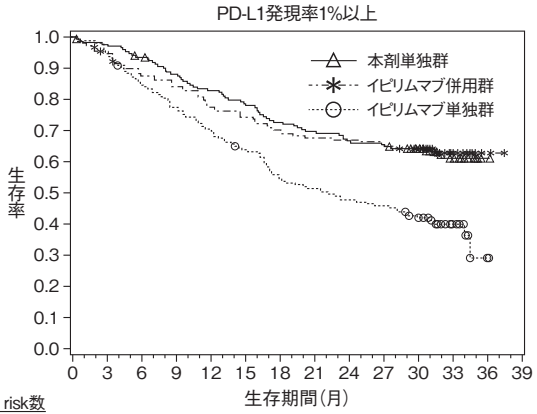


at risk数														
本剤単独群	316	292	265	244	230	213	201	191	181	175	157	55	3	0
イピリムマブ併用群	314	292	265	247	226	221	209	200	198	192	170	49	7	0
イピリムマブ単独群	315	285	254	228	205	182	164	149	136	129	104	34	4	0

また、腫瘍組織においてPD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（以下、「PD-L1発現率」）に関する情報が得られた一部の患者のデータに基づき、PD-L1発現率別に探索的に解析を行った。PD-L1発現率別（1%未満及び1%以上）の全生存期間の結果を以下に示す。［5.1、7.2参照］



at risk数														
本剤単独群	117	103	86	76	73	65	62	59	57	55	50	16	2	0
イピリムマブ併用群	123	113	102	91	82	82	79	74	74	72	66	18	4	0
イピリムマブ単独群	113	96	87	79	71	61	57	50	44	43	32	10	1	0



at risk数														
本剤単独群	171	165	158	148	139	131	122	117	112	109	98	36	1	0
イピリムマブ併用群	155	144	132	127	116	112	105	102	101	99	85	27	3	0
イピリムマブ単独群	164	155	138	126	115	102	89	83	77	74	64	21	2	0

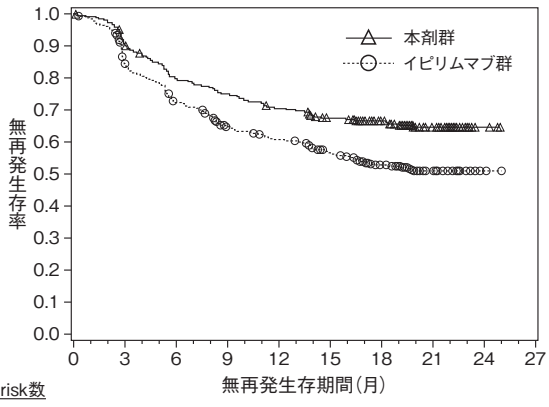
PD-L1発現率	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）*5	ハザード比［95%信頼区間］
<1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.59［0.42～0.83］
	I単独群	113	18.56［13.67～23.20］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	0.54［0.39～0.74］
	I単独群	164	22.11［17.08～29.67］	
<1%	N+I併用群	123	NE［26.45～NE］	0.74［0.52～1.06］
	本剤単独群	117	23.46［13.01～NE］	
≧1%	N+I併用群	155	NE［NE～NE］	1.03［0.72～1.48］
	本剤単独群	171	NE［NE～NE］	

*4：本剤1回1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注2)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*5：NEは推定不能

17. 1. 7 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-21/CA209238試験）（単独投与）

完全切除後のⅢB/C期/Ⅳ期*6の悪性黒色腫患者906例（日本人患者28例を含む。本剤群453例、イピリムマブ（遺伝子組換え）群453例）を対象に、イピリムマブ（遺伝子組換え）*7を対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群でNE*8［NE～NE］ヵ月、イピリムマブ（遺伝子組換え）群でNE*8［16.56～NE］ヵ月であり、本剤はイピリムマブ（遺伝子組換え）に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.65［97.56%信頼区間：0.51～0.83］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2017年6月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象452例中385例（85.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労156例（34.5%）、下痢110例（24.3%）、そう痒症105例（23.2%）、発疹90例（19.9%）、悪心68例（15.0%）であった[12)]。［5.1参照］

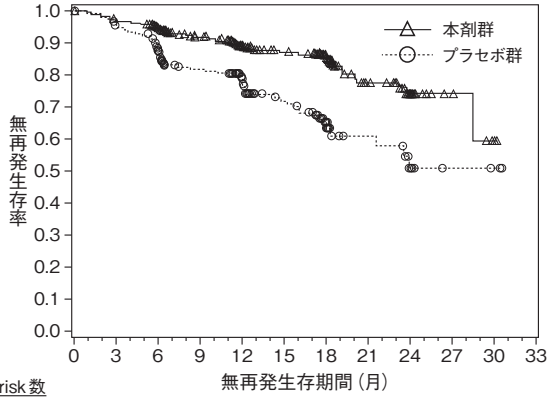


at risk数										
本剤群	453	399	353	332	311	291	249	71	5	0
イピリムマブ群	453	364	314	269	252	225	184	56	2	0

*6：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第7版）に基づく。
*7：イピリムマブ（遺伝子組換え）は、本邦において悪性黒色腫に対する術後補助療法の効能・効果では承認されていない。
*8：NEは推定不能

17. 1. 8 海外第Ⅲ相試験（CA20976K試験）（単独投与）

完全切除後のⅡB/C期*9の悪性黒色腫患者790例（本剤群526例、プラセボ群264例）を対象に、プラセボを対照として本剤480mgを4週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無再発生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群でNE*10［28.52～NE］ヵ月、プラセボ群でNE*10［21.62～NE］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.42［96.7%信頼区間：0.29～0.61］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2022年6月28日データカットオフ）。また、安全性評価対象524例中433例（82.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労106例（20.2%）、そう痒症97例（18.5%）、下痢80例（15.3%）、発疹57例（10.9%）、関節痛54例（10.3%）、甲状腺機能低下症54例（10.3%）であった[13)]。［5.1参照］



at risk数													
本剤群	526	492	444	364	261	185	116	54	19	6	2	0
プラセボ群	264	243	205	161	119	77	40	20	11	3	2	0

*9：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第8版）に基づく。
*10：NEは推定不能

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17. 1. 9 扁平上皮癌

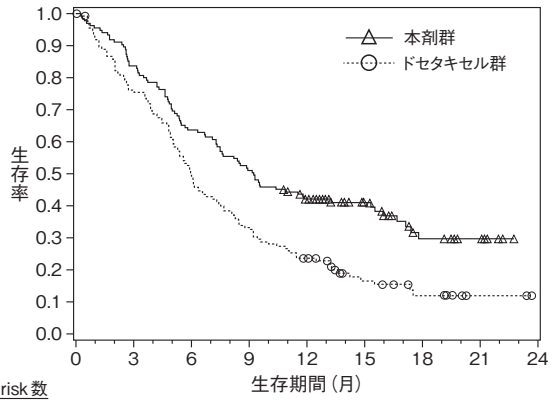
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-05試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）35例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は25.7%（95%信頼区間：14.2～42.1%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象35例中24例（68.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感5例（14.3%）、発熱5例（14.3%）、食欲減退5例（14.3%）、発疹5例（14.3%）であった[14)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	9（25.7）
安　　定（SD）	10（28.6）
進　　行（PD）	16（45.7）
評価不能	0（0.0）

（2）海外第Ⅲ相試験（CA209017試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）272例（本剤群135例、ドセタキセル群137例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で9.23［7.33～13.27］ヵ月、ドセタキセル群で6.01［5.13～7.33］ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.59［96.85%信頼区間：0.43～0.81］、p=0.0002［層別log-rank検定］、2014年12月15日データカットオフ）。また、安全性評価対象131例中76例（58.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労21例（16.0%）、食欲減退14例（10.7%）であった[15)]。



at risk数									
本剤群	135	113	86	69	52	31	15	7	0
ドセタキセル群	137	103	68	45	30	14	7	2	0

17. 1. 10 非扁平上皮癌

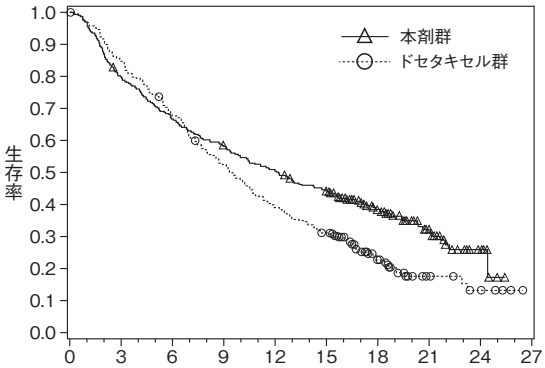
（1）国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-06試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）76例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]した。主要評価項目である奏効率（RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）は19.7%（95%信頼区間：12.3～30.0%）であった。なお、事前に設定した閾値は9.0%であった。また、安全性評価対象76例中64例（84.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、倦怠感11例（14.5%）、発熱11例（14.5%）、食欲減退11例（14.5%）、発疹11例（14.5%）、疲労9例（11.8%）、悪心8例（10.5%）であった[16)]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	2（2.6）
部分奏効（PR）	13（17.1）
安　　定（SD）	21（27.6）
進　　行（PD）	38（50.0）
評価不能	1（1.3）
測定可能病変なし	1（1.3）

(2) 海外第Ⅲ相試験（CA209057試験）（単独投与）

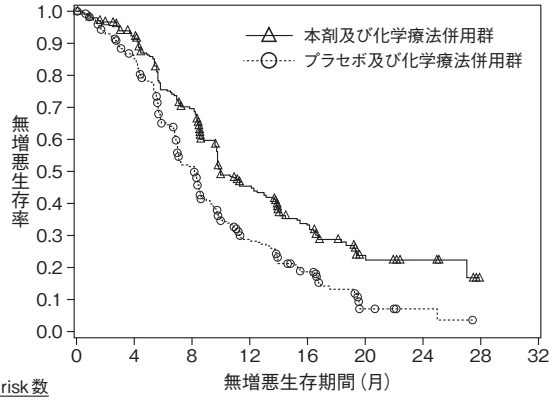
プラチナ製剤を含む化学療法歴を有する切除不能なⅢB期/Ⅳ期又は再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者（ECOG Performance Status 0及び1）582例（本剤群292例、ドセタキセル群290例）を対象に、ドセタキセルを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で12.19［9.66～14.98］ヵ月、ドセタキセル群で9.36［8.05～10.68］ヵ月であり、本剤はドセタキセルに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［95.92%信頼区間：0.59～0.89］、p=0.0015［層別log-rank検定］、2015年3月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象287例中199例（69.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労46例（16.0%）、悪心34例（11.8%）、食欲減退30例（10.5%）、無力症29例（10.1%）であった[17)]。



at risk数										
本剤群	292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
ドセタキセル群	290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

(3) 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-52試験）（併用投与）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性、*ALK*融合遺伝子陰性及び*ROS1*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者550例（日本人患者371例を含む。本剤とプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（N+C併用）*11群275例、プラセボとプラチナ製剤及びベバシズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法との併用（P+C併用）群275例）を対象に、P+C併用を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+C併用群で12.12［9.76～14.00］ヵ月、P+C併用群で8.11［6.97～8.54］ヵ月であり、N+C併用投与はP+C併用投与に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.56［96.37%信頼区間：0.43～0.71］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2020年2月10日データカットオフ）。また、安全性評価対象273例中269例（98.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、脱毛症143例（52.4%）、末梢性感覚ニューロパチー120例（44.0%）、好中球数減少116例（42.5%）、白血球数減少93例（34.1%）、便秘85例（31.1%）、食欲減退81例（29.7%）、発疹81例（29.7%）、貧血78例（28.6%）、関節痛69例（25.3%）であった[18)]。［5.2参照］

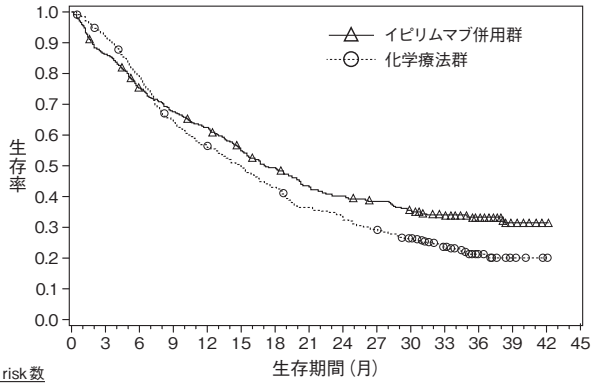


at risk数									
本剤及び化学療法併用群	275	231	163	88	48	16	6	0	0
プラセボ及び化学療法併用群	275	225	127	53	27	5	2	0	0

*11：本剤1回360mg、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）、パクリタキセル1回200mg/m²、ベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で最大6サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びベバシズマブ（遺伝子組換え）1回15mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17. 1. 11 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-27/CA209227試験）（併用投与）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者1,166例（日本人患者143例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*12群583例、プラチナ製剤を含む化学療法群583例）を対象に、化学療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるPD-L1発現率が1%以上の患者（N+I併用群396例、化学療法群397例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+I併用群で17.08［14.95～20.07］ヵ月、化学療法群で14.88［12.71～16.72］ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［97.72%信頼区間：0.65～0.96］、p=0.0066［層別log-rank検定］、2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象391例中302例（77.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹73例（18.7%）、下痢70例（17.9%）、そう痒症62例（15.9%）、疲労56例（14.3%）、甲状腺機能低下症53例（13.6%）、食欲減退53例（13.6%）、悪心42例（10.7%）であった[19)]。



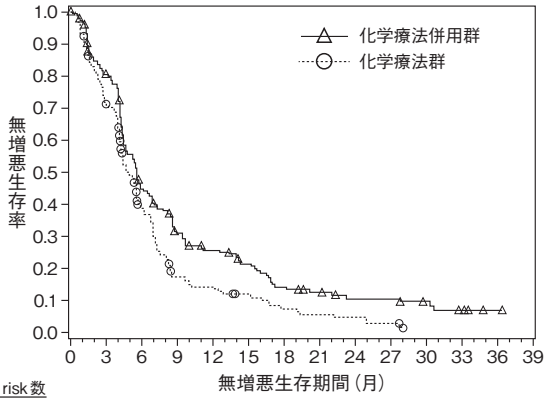
at risk数																
イピリムマブ併用群	396	341	295	264	244	212	190	165	153	145	129	91	41	9	1	0
化学療法群	397	358	306	250	218	190	166	141	126	112	93	57	22	6	1	0

検定対象とされなかったPD-L1発現率が1%未満の患者（N+I併用群187例、化学療法群186例）における全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+I併用群で17.15［12.85～22.05］ヵ月、化学療法群で12.19［9.17～14.32］ヵ月であり、ハザード比0.62［95%信頼区間：0.48～0.78］であった（2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象185例中140例（75.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）

が認められた。主な副作用は、下痢28例（15.1%）、疲労27例（14.6%）、発疹25例（13.5%）、食欲減退23例（12.4%）、無力症21例（11.4%）、ALT増加21例（11.4%）、リパーゼ増加21例（11.4%）、そう痒症20例（10.8%）、AST増加20例（10.8%）、甲状腺機能低下症19例（10.3%）であった[19)]。

*12：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔[注3)]で、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

化学療法未治療でPD-L1発現率が1%未満の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者363例（日本人患者54例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C併用）*[13]群177例、プラチナ製剤を含む化学療法群186例）を対象に、化学療法を対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+C併用群で5.55［4.63～6.90］ヵ月、化学療法群で4.70［4.21～5.59］ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［97.72%信頼区間：0.56～0.95］、p=0.0070［層別log-rank検定］、2019年7月2日データカットオフ）。なお、本試験の副次評価項目の一つであり階層的な検定の対象である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+C併用群で15.21［12.29～19.78］ヵ月、化学療法群で12.19［9.17～14.32］ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.78［97.72%信頼区間：0.60～1.02］、p=0.0352［層別log-rank検定］、2019年7月2日データカットオフ）。また、安全性評価対象172例中159例（92.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血70例（40.7%）、悪心67例（39.0%）、疲労43例（25.0%）、好中球減少症41例（23.8%）、食欲減退39例（22.7%）、便秘38例（22.1%）、好中球数減少27例（15.7%）、嘔吐26例（15.1%）、発疹26例（15.1%）、血小板数減少21例（12.2%）、無力症18例（10.5%）であった[19)]。［5.2、7.4参照］

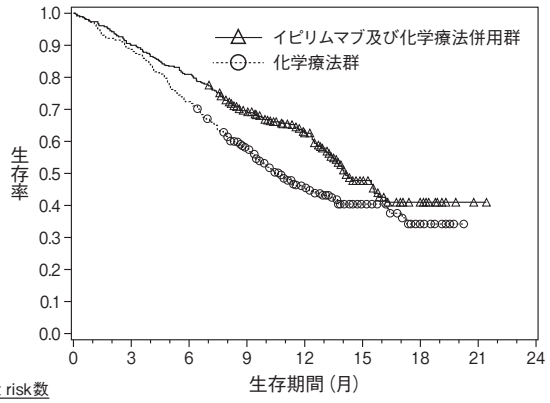


at risk数													
化学療法併用群	177	135	73	48	37	29	19	15	10	10	7	4	1	0
化学療法群	186	121	57	22	18	13	8	6	5	3	0	0	0	0

*13：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000若しくは1250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又は本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1000mg/m²、カルボプラチン1回AUC5（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔で点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大4サイクル点滴静注した後、本剤1回360mg及びペメトレキセド1回500mg/m²を3週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

17. 1. 12 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-77/CA2099LA試験）（併用投与）

化学療法未治療の*EGFR*遺伝子変異陰性及び*ALK*融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者719例（日本人患者50例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）及びプラチナ製剤を含む化学療法併用（N+I+C併用）*[14]群361例、プラチナ製剤を含む化学療法群358例）を対象に、化学療法を対照として、N+I+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+I+C併用群で14.13［13.24～16.16］ヵ月、化学療法群で10.74［9.46～12.45］ヵ月であり、N+I+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69［96.71%信頼区間：0.55～0.87］、p=0.0006［層別log-rank検定］、2019年10月3日データカットオフ）。また、安全性評価対象358例中322例（89.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心94例（26.3%）、貧血80例（22.3%）、下痢73例（20.4%）、無力症73例（20.4%）、そう痒症66例（18.4%）、発疹64例（17.9%）、疲労59例（16.5%）、食欲減退56例（15.6%）、甲状腺機能低下症52例（14.5%）、嘔吐47例（13.1%）であった[20)]。［5.2参照］



at risk数									
イピリムマブ及び化学療法併用群	361	325	292	230	129	46	16	1	0
化学療法群	358	318	259	183	94	39	12	0	0

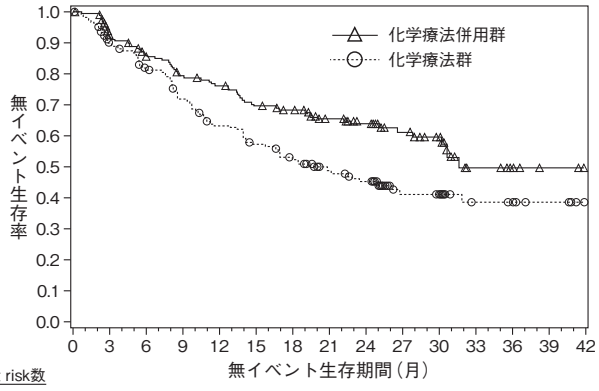
*14：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、パクリタキセル1回200mg/m²、カルボプラチン1回AUC6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。
非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mgを3週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²又はカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で2サイクル点滴静注した後、本剤1回360mgを3週間間隔及びイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。
併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。また、化学療法は本剤又はイピリムマブ（遺伝子組換え）（イピリムマブの投与を予定している場合）の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈非小細胞肺癌における術前補助療法〉

17. 1. 13 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-55/CA209816試験）（併用投与）

臨床病期ⅠB（腫瘍径が4cm以上）、Ⅱ又はⅢAの非小細胞肺癌の術前患者*[15]358例（日本人患者68例を含む。プラチナ製剤を含む化学療法併用（N+C併用）*[16]群179例、プラチナ製剤を含む化学療法群179例）を対象に、化学療法を対照として、N+C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の一つである無イベント生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+C併用群で31.57［30.16～推定不能］ヵ月、化学療法群で20.80［14.03～26.71］ヵ月であり、N+C併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［97.38%信頼区間：0.43～0.91］、p=0.0052［層別log-rank検定］、2021年9月8日データカットオフ）。また、安全性評価対象176例中147例（83.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心58例（33.0%）、貧血41例（23.3%）、便秘37例（21.0%）、食欲減退30例（17.0%）、好中球減少症30例（17.0%）、好中球数減少26例（14.8%）、倦怠感25例（14.2%）、発疹23例（13.1%）、疲労22

例（12.5%）であった[21]（2022年9月6日データカットオフ）。［5.3、7.5参照］



at risk数

化学療法併用群	179	151	136	124	118	107	102	87	74	41	34	13	6	3	0
化学療法群	179	144	126	109	94	83	75	61	52	26	24	13	11	4	0

＊15：臨床病期はAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）/Union for International Cancer Control（UICC）病期分類（第7版）に基づく。*EGFR*遺伝子変異陽性又は*ALK*融合遺伝子陽性であることが確認されている患者は対象外とされた。

＊16：扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ゲムシタビン1回1,000若しくは1,250mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。ゲムシタビンは各サイクル1日目及び8日目に点滴静注した。

非扁平上皮癌に対しては、本剤1回360mg、ペメトレキセド1回500mg/m²、シスプラチン1回75mg/m²を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注、又は本剤1回360mg、パクリタキセル1回175若しくは200mg/m²、カルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）を3週間間隔で最大3サイクル点滴静注した。

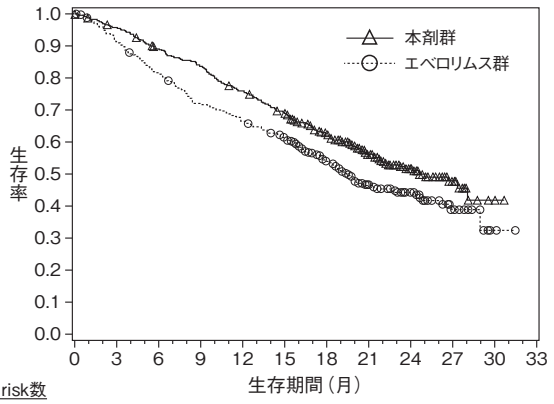
なお、シスプラチンに対する忍容性がないと判断された場合には、シスプラチンをカルボプラチン1回AUC5若しくは6（mg/mL・min）に変更可能とされた。

併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から約30分の間隔をおいて投与を開始した。

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

17. 1. 14 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-03/CA209025試験）（単独投与）

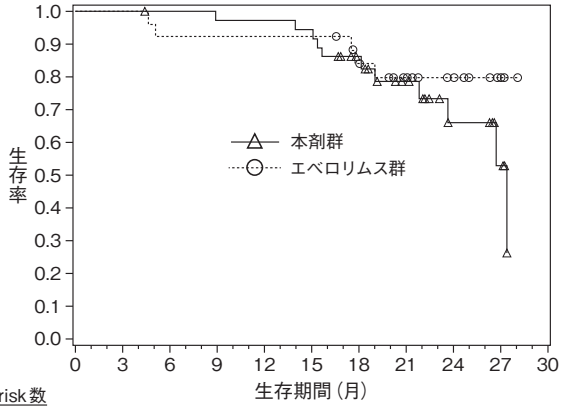
血管新生阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤（アキシチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ等）を含む化学療法歴を有する進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者821例（日本人患者63例を含む。本剤群410例、エベロリムス群411例）を対象に、エベロリムスを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で25.00［21.75～NE*[17]］ヵ月、エベロリムス群で19.55［17.64～23.06］ヵ月であり、本剤はエベロリムスに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.73［98.52%信頼区間：0.57～0.93］、p=0.0018［層別log-rank検定］、2015年6月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象406例中319例（78.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労134例（33.0%）、悪心57例（14.0%）、そう痒症57例（14.0%）、下痢50例（12.3%）、食欲減退48例（11.8%）、発疹41例（10.1%）であった[22)]。［5.7参照］



at risk数

本剤群	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
エベロリムス群	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

また、日本人部分集団63例（本剤群37例、エベロリムス群26例）の全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で27.37［23.62～NE*[17]］ヵ月、エベロリムス群でNE*[17]［NE～NE］ヵ月であった（ハザード比1.50［95%信頼区間：0.49～4.54］、2015年6月18日データカットオフ）。



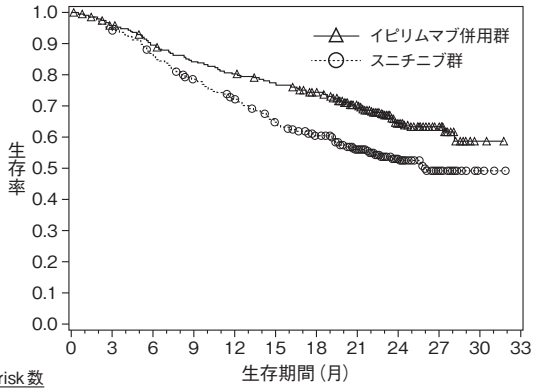
at risk数

本剤群	37	37	36	35	35	34	24	16	8	4	0
エベロリムス群	26	26	24	24	24	24	20	15	9	3	0

＊17：NEは推定不能

17. 1. 15 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-16/CA209214試験）（併用投与）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者1,096例（日本人患者72例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*[18]群550例、スニチニブ群546例）を対象に、スニチニブを対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるIMDC*[19]リスク分類intermediate及びpoorリスク患者（N+I併用群425例、スニチニブ群422例）の全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+I併用群でNE*[20]［28.16～NE］ヵ月、スニチニブ群で25.95［22.08～NE*[20]］ヵ月であり、N+I併用投与はスニチニブに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.63［99.8%信頼区間：0.44～0.89］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2017年8月7日データカットオフ）。また、安全性評価対象547例中509例（93.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労202例（36.9%）、そう痒症154例（28.2%）、下痢145例（26.5%）、発疹118例（21.6%）、悪心109例（19.9%）、リパーゼ増加90例（16.5%）、甲状腺機能低下症85例（15.5%）であった[23)]。［5.7参照］



at risk数												
イピリムマブ併用群	425	399	372	348	332	318	300	241	119	44	2	0
スニチニブ群	422	387	352	315	288	253	225	179	89	34	3	0

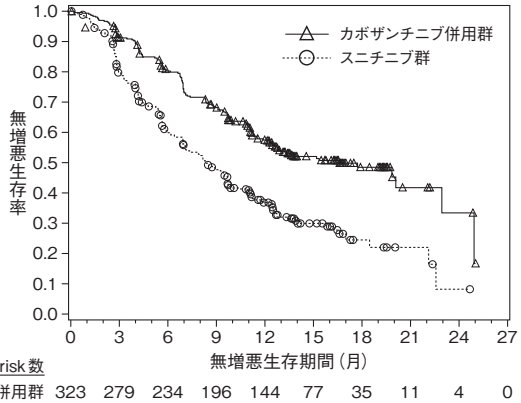
*18：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*19：International Metastatic RCC Database Consortium

*20：NEは推定不能

17. 1. 16 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-81/CA2099ER試験）（併用投与）

化学療法未治療の進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者651例（日本人患者46例を含む。カボザンチニブ併用（N+C併用群）*21群323例、スニチニブ群328例）を対象に、スニチニブを対照として、N+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の結果は、N+C併用群で16.59［12.45～24.94］ヵ月、スニチニブ群で8.31［6.97～9.69］ヵ月であり、N+C併用群はスニチニブ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.51［95%信頼区間：0.41～0.64］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2020年2月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象320例中309例（96.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢182例（56.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群122例（38.1%）、甲状腺機能低下症107例（33.4%）、高血圧97例（30.3%）、疲労86例（26.9%）、ALT増加80例（25.0%）、AST増加75例（23.4%）、味覚不全69例（21.6%）、悪心68例（21.3%）、食欲減退65例（20.3%）であった[24)]。［5.7参照］



at risk数										
カボザンチニブ併用群	323	279	234	196	144	77	35	11	4	0
スニチニブ群	328	228	159	122	79	31	10	4	1	0

*21：本剤1回240mgを2週間間隔で点滴静注し、カボザンチニブ40mgを1日1回経口投与した。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫〉

17. 1. 17 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-15試験）（単独投与）

自家造血幹細胞移植及びブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）に抵抗性又は不耐容の再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）17例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注6)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は75.0%（95%信頼区間：47.6～92.7%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象17例中17例（100%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発熱7例(41.2%)、そう痒症5例(29.4%)、発疹4例(23.5%)、甲状腺機能低下症3例（17.6%）、疲労2例（11.8%）、倦怠感2例（11.8%）、筋肉痛2例（11.8%）であった[25)]。［5.8参照］

	例数（%）
完全寛解（CR）	4（25.0）
部分寛解（PR）	8（50.0）
安　　定（SD）	2（12.5）
進　　行（PD）	1（6.3）
評価不能	1（6.3）

有効性評価対象16例の試験成績を示した。

17. 1. 18 海外第Ⅱ相試験（CA209205試験）（単独投与）

自家造血幹細胞移植施行後にブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）による治療を受けた再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（コホートB、ECOG Performance Status 0及び1）80例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注6)]した。主要評価項目である奏効率（改訂IWG criteria（2007）に基づく中央判定によるCR又はPR）は66.3%（95%信頼区間：54.8～76.4%）であった。なお、事前に設定した閾値は20.0%であった。また、安全性評価対象80例中72例（90.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労20例（25.0%）、注入に伴う反応16例（20.0%）、発疹13例（16.3%）、発熱11例（13.8%）、関節痛11例（13.8%）、悪心10例（12.5%）、そう痒症8例（10.0%）、下痢8例（10.0%）であった[26)]。［5.8参照］

	例数（%）
完全寛解（CR）	7（8.8）
部分寛解（PR）	46（57.5）
安　　定（SD）	18（22.5）
進　　行（PD）	6（7.5）
評価不能	3（3.8）

17. 1. 19 国内第Ⅰ相試験（NCCH1606試験）（単独投与）

2レジメン以上の治療歴を有し、かつ同種造血幹細胞移植による治療歴のない1歳以上24歳以下の難治性のホジキンリンパ腫及び難治性の小児悪性固形腫瘍患者*22を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注した。本試験に登録された26例のうち、古典的ホジキンリンパ腫は1例組み入れられ、その最良総合効果（改訂IWG criteria（2007）に基づく治験責任医師判定）は完全寛解（CR）であった。また、安全性評価対象26例中23例（88.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、リンパ球数減少14例(53.8%)、貧血12例（46.2%）、白血球数減少8例（30.8%）、血小板数減少8例(30.8%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加6例(23.1%)、好中球数減少6例（23.1%）、斑状丘疹状皮疹6例（23.1%）、発熱5例(19.2%)、低アルブミン血症5例（19.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例（11.5%）、そう痒症3例（11.5%）、蛋白尿3例（11.5%）であった[27)]。［5.8参照］

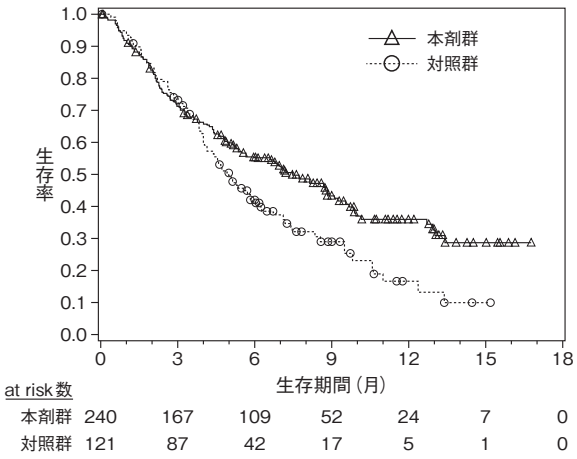
*22：本剤の承認された効能又は効果は「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」である。

〈再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌〉

17. 1. 20 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-11/CA209141試験）（単独投与）

プラチナ製剤を含む化学療法*23終了後から6ヵ月以内に病勢進行又は再発が認められた、根治目的の局所療法の適応とならないⅢ期/Ⅳ期の頭頸部扁平上皮癌*24患者361例（日本人患者27例を含む。本剤群240例、対照群121例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（メトトレキサート、ドセタキセル又はセツキシマブ）を対照とし

て本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、本剤群で7.49［5.49～9.10］ヵ月、対照群で5.06［4.04～6.05］ヵ月であり、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［97.73%信頼区間：0.51～0.96］、p=0.0101［層別log-rank検定］、2015年12月18日データカットオフ）。また、安全性評価対象236例中139例（58.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労33例（14.0%）、悪心20例（8.5%）、発疹18例（7.6%）、そう痒症17例（7.2%）、食欲減退17例（7.2%）、下痢16例（6.8%）、貧血12例（5.1%）であった[28)]。［5.11参照］

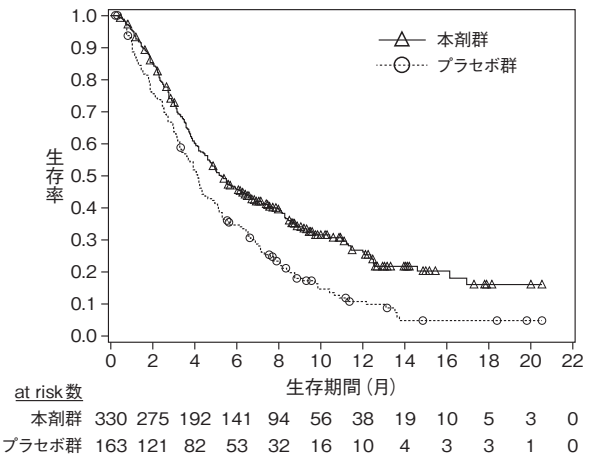


*23：根治目的又は術後の化学放射線療法を含む。
*24：対象とされた原発部位は、口腔、中・下咽頭及び喉頭。

〈治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17. 1. 21 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-12試験）（単独投与）

2つ以上の化学療法歴を有する標準治療に不応又は不耐の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者493例（日本人患者226例を含む。本剤群330例、プラセボ群163例）を対象に、プラセボを対照として本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1)]したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で5.26［4.60～6.37］ヵ月、プラセボ群で4.14［3.42～4.86］ヵ月であり、本剤はプラセボ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：0.51～0.78］、p<0.0001［層別log-rank検定］、2016年8月13日データカットオフ）。また、安全性評価対象330例中141例（42.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症30例（9.1%）、下痢23例（7.0%）、発疹19例（5.8%）、疲労18例（5.5%）であった[29)]。

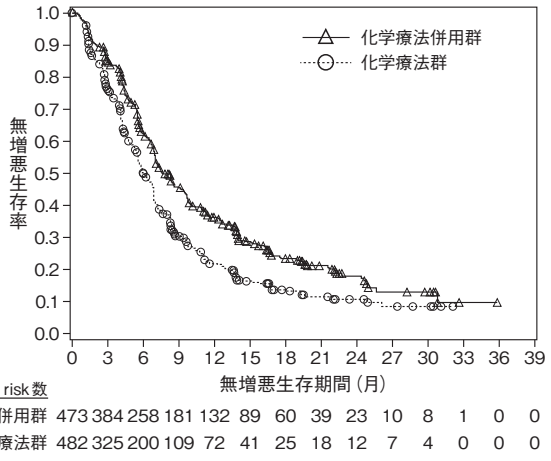


17. 1. 22 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-44/CA209649試験）（併用投与）

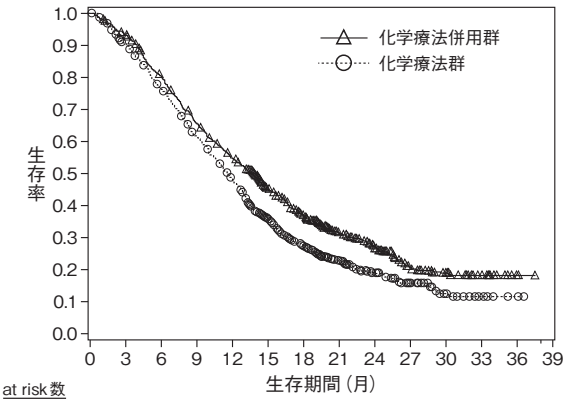
化学療法歴のないHER2陰性[*25]の治癒切除不能な進行・再発の胃癌、食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者等[*26]1,581例（日本人患者109例を含む。化学療法併用（N＋C併用）[*27]群789例、化学療法群792例）を対象に、化学療法を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるCPS≧5集団における無増悪生存期間及びCPS≧5集団における全生存期間について、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたCPS≧1集団及びITT集団における全生存期間についても、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した（2020年5月27日データカットオフ）。

	患者集団	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	CPS≧5	N＋C併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.68［98%信頼区間：0.56～0.81］
		化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	
OS	CPS≧5	N＋C併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.71［98.4%信頼区間：0.59～0.86］
		化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	
	CPS≧1	N＋C併用群	641	13.96［12.55～14.98］	0.77［99.3%信頼区間：0.64～0.92］
		化学療法群	655	11.33［10.64～12.25］	
	ITT	N＋C併用群	789	13.83［12.55～14.55］	0.80［99.3%信頼区間：0.68～0.94］
		化学療法群	792	11.56［10.87～12.48］	

CPS≧5集団における無増悪生存期間



ITT集団における全生存期間



at risk数

化学療法併用群	789	731	621	506	420	308	226	147	100	49	34	14	2	0
化学療法群	792	697	586	469	359	239	160	94	59	35	15	7	2	0

また、無増悪生存期間及び全生存期間について、PD-L1発現率（CPS）別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

PD-L1発現率	投与群	例数	無増悪生存期間の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	8.67［6.93～9.69］	0.93［0.69～1.26］
	化学療法群	125	8.11［6.87～9.82］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	7.16［6.83～8.38］	0.93［0.73～1.20］
	化学療法群	173	8.15［7.03～9.07］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	7.69［7.03～9.17］	0.69［0.59～0.80］
	化学療法群	482	6.05［5.55～6.90］	

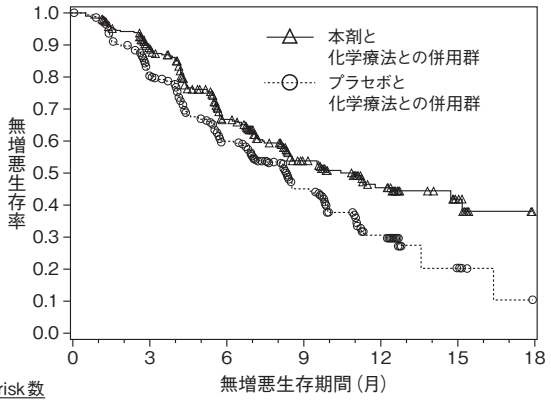
PD-L1発現率	投与群	例数	全生存期間の中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
CPS＜1	N＋C併用群	140	13.08［9.82～16.66］	0.92［0.70～1.23］
	化学療法群	125	12.48［10.12～13.83］	
1≦CPS＜5	N＋C併用群	168	12.29［9.63～14.26］	0.97［0.76～1.24］
	化学療法群	173	11.99［10.87～13.90］	
CPS≧5	N＋C併用群	473	14.39［13.11～16.23］	0.70［0.60～0.81］
	化学療法群	482	11.10［10.02～12.09］	

＊25：HER2判定不能又は未測定の患者は組入れ可能とされた。
＊26：食道に腫瘍の中心がある腺癌の患者も組み入れ可能とされた。
＊27：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、カペシタビン1,000mg/m²（体表面積）を1日2回、2週間経口投与後に1週間休薬、又は本剤1回240mg、オキサリプラチン1回85mg/m²（体表面積）、ホリナートカルシウム1回400mg/m²（体表面積）及びフルオロウラシル1回400mg/m²（体表面積）を2週間間隔で点滴静注し、フルオロウラシル2,400mg/m²（体表面積）を2日間かけて静脈内持続投与後に12日間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、化学療法は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

安全性評価対象782例中738例（94.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心323例（41.3%）、下痢253例（32.4%）、末梢性ニューロパチー221例（28.3%）、貧血203例（26.0%）、疲労202例（25.8%）、嘔吐195例（24.9%）、好中球減少症191例（24.4%）、好中球数減少158例（20.2%）、血小板減少症157例（20.1%）、食欲減退157例（20.1%）であった[30]。［7.11、7.12参照］

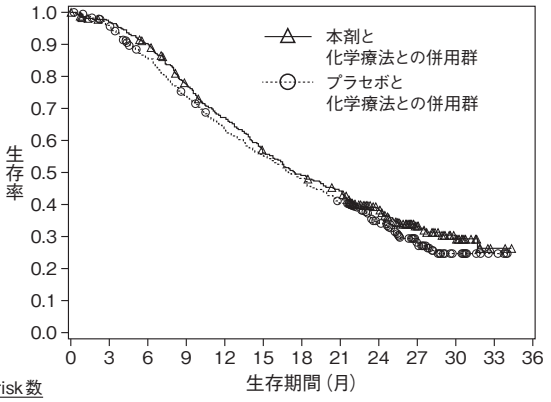
17. 1. 23 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（ONO-4538-37試験）（併用投与）

化学療法歴のないHER2陰性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌）患者724例（日本人患者395例を含む。本剤と化学療法との併用（N＋C併用）＊28群362例、プラセボと化学療法との併用（P＋C併用）群362例）を対象に、P＋C併用を対照としてN＋C併用の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N＋C併用群で10.45［8.44～14.75］ヵ月、P＋C併用群で8.34［6.97～9.40］ヵ月であり、N＋C併用群はP＋C併用群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.68［98.51%信頼区間：0.51～0.90］、p＝0.0007［層別log-rank検定］、2018年10月31日データカットオフ）。また、もう一つの主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N＋C併用群で17.45［15.67～20.83］ヵ月、P＋C併用群で17.15［15.18～19.65］ヵ月であり、N＋C併用群はP＋C併用群に対し統計学的に有意な延長を示さなかった（ハザード比0.90［95%信頼区間：0.75～1.08］、p＝0.257［層別log-rank検定］、2020年1月31日データカットオフ）。安全性評価対象359例中351例（97.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー201例（56.0%）、食欲減退187例（52.1%）、悪心181例（50.4%）、好中球数減少157例（43.7%）、血小板数減少144例（40.1%）、下痢125例（34.8%）、白血球数減少77例（21.4%）、嘔吐72例（20.1%）、疲労72例（20.1%）であった[31]。［7.12参照］



at risk数

本剤と化学療法との併用群	362	274	168	94	46	13	0
プラセボと化学療法との併用群	362	259	160	80	30	5	0



at risk数

本剤と化学療法との併用群	362	346	318	269	232	193	169	150	102	58	23	2	0
プラセボと化学療法との併用群	362	342	301	259	219	192	167	141	97	48	16	5	0

＊28：本剤1回360mg及びオキサリプラチン1回130mg/m²（体表面積）を3週間間隔で点滴静注し、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤40mg/m²（体表面積）又はカペシタビン1,000mg/m²（体表面積）を1日2回、2週間経口投与し、1週間休薬した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、オキサリプラチンは本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫〉

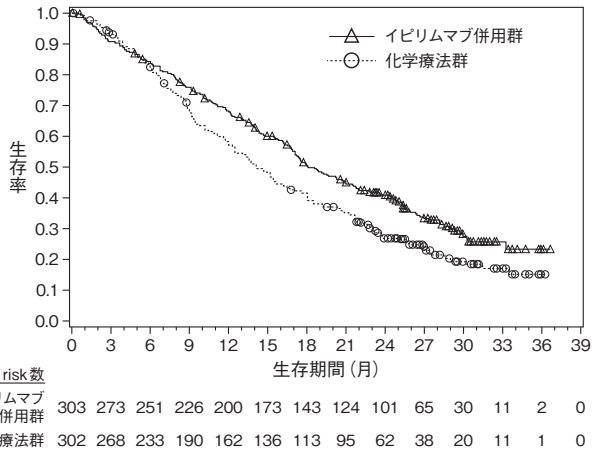
17. 1. 24 国内第Ⅱ相試験（ONO-4538-41試験）（単独投与）

プラチナ製剤とペメトレキセドナトリウム水和物との併用投与に不応又は不耐の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者（ECOG Performance Status 0及び1）34例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（Modified RECIST criteria（2004）に基づく中央判定によるCR又はPR）は29.4%（95%信頼区間：16.8～46.2%）であった。なお、事前に設定した閾値は5.0%であった。また、安全性評価対象34例中23例（67.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢4例（11.8%）、発疹4例（11.8%）、リパーゼ増加4例（11.8%）であった[32]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	10（29.4）
安　　定（SD）	13（38.2）
進　　行（PD）	9（26.5）
評価不能	2（5.9）

17. 1. 25 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-48/CA209743試験）（併用投与）

化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者605例（日本人患者60例を含む。イピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*29群303例、化学療法群302例）を対象に、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）併用療法を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、N+I併用群で18.07［16.82～21.45］ヵ月、化学療法群で14.09［12.45～16.23］ヵ月であり、N+I併用投与は化学療法に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.74［96.6%信頼区間：0.60～0.91］、p=0.002［層別log-rank検定］、2020年3月25日データカットオフ）。また、安全性評価対象300例中240例（80.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢62例（20.7%）、そう痒症49例（16.3%）、発疹43例（14.3%）、疲労41例（13.7%）、甲状腺機能低下症32例（10.7%）、悪心30例（10.0%）であった[33]。



*29：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注[注5]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

〈悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）〉

17. 1. 26 国内第Ⅱ相試験（HCM-002試験）（単独投与）

悪性胸膜中皮腫を除く悪性中皮腫患者20例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目とされた中央判定による測定可能病変を有する患者（14例）における奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づくCR又はPR）は35.7%（95%信頼区間：12.8～64.9%）であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	1（7.1）
部分奏効（PR）	4（28.6）
安　　定（SD）	8（57.1）
進　　行（PD）	1（7.1）
評価不能	0（0.0）

また、試験において禁止された治療が実施された後に得られた有効性データを解析から除外した場合の全体集団における中央判定による奏効率は、20.0%（95%信頼区間：5.7～43.7%）であった。安全性評価対象20例中16例（80.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹5例（25.0%）、甲状腺機能低下症4例（20.0%）、便秘3例（15.0%）、下痢2例（10.0%）、そう痒症2例（10.0%）であった[34]。

〈治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌〉

17. 1. 27 海外第Ⅱ相試験（CA209142試験）（単独投与、併用投与）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者74例を対象に、本剤3mg/kgを2週間間隔で点滴静注[注1]した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、31.1%（95%信頼区間：20.8～42.9%、2016年8月10日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象74例中51例（68.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労17例（23.0%）、下痢16例（21.6%）、そう痒症10例（13.5%）、リパーゼ増加9例（12.2%）、発疹8例（10.8%）であった[35]。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	23（31.1）
安　　定（SD）	29（39.2）
進　　行（PD）	18（24.3）
評価不能	4（5.4）

①フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及び②オキサリプラチン又はイリノテカン塩酸塩水和物を含む化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者119例を対象に、本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）を併用投与した*30。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく治験責任医師判定によるCR又はPR）の結果は、54.6%（95%信頼区間：45.2～63.8%、2017年7月6日データカットオフ）であった。また、安全性評価対象119例中87例（73.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、下痢26例（21.8%）、疲労21例（17.6%）、そう痒症20例（16.8%）、発熱18例（15.1%）、AST増加17例（14.3%）、甲状腺機能低下症16例（13.4%）、悪心15例（12.6%）、ALT増加14例（11.8%）、甲状腺機能亢進症13例（10.9%）、発疹13例（10.9%）であった[36]。［5.15参照］

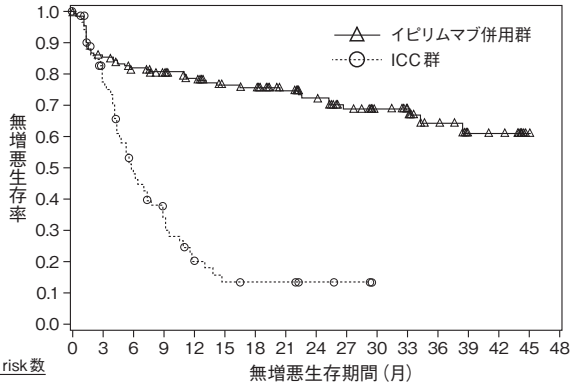
	例数（%）
完全奏効（CR）	4（3.4）
部分奏効（PR）	61（51.3）
安　　定（SD）	37（31.1）
進　　行（PD）	14（11.8）
評価不能	3（2.5）

*30：本剤1回3mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注[注4]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以

上の間隔をおいて投与を開始した。

17. 1. 28 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-87/CA2098HW 試験）（併用投与）

化学療法未治療の治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）又はミスマッチ修復欠損（dMMR）を有する結腸・直腸癌患者303例（日本人患者20例を含む。本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*31群202例、対照群101例）を対象に、治験担当医師が選択した化学療法（ICC）*32を対照として、N+I併用群の有効性及び安全性を検討した*33。主要評価項目である中央検査機関でMSI-High又はdMMRを有すると判定された患者（N+I併用群171例、ICC群84例）における無増悪生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、N+I併用群でNE*34［38.44～NE］ヵ月、ICC群で5.85［4.37～7.79］ヵ月であった（ハザード比0.21［97.91%信頼区間：0.13～0.35］、p<0.0001［層別log-rank検定］、有意水準（両側）0.0209、2023年10月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象200例中160例（80.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症45例（22.5%）、下痢42例（21.0%）、甲状腺機能低下症32例（16.0%）、無力症28例（14.0%）、疲労26例（13.0%）、発疹21例（10.5%）であった[37]。



at risk数

イピリムマブ併用群	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0	
ICC群	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	

*31：本剤1回240mgとイピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回480mgを4週間間隔で点滴静注[注4]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*32：フルオロウラシル・ホリナートカルシウム・オキサリプラチン療法（mFOLFOX6）、mFOLFOX6とベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法、フルオロウラシル・ホリナートカルシウム・イリノテカン療法（FOLFIRI）、又はFOLFIRIとベバシズマブ若しくはセツキシマブとの併用療法

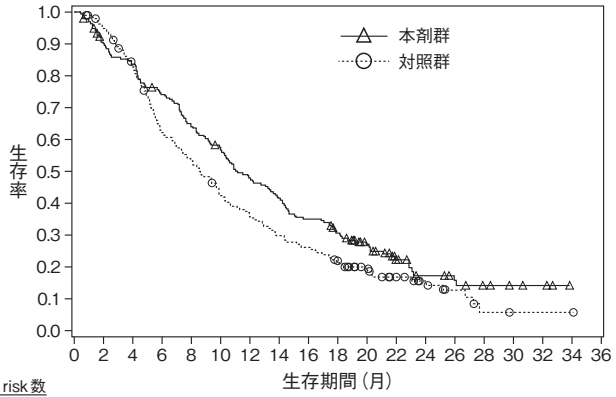
*33：化学療法未治療の患者集団においてICC群に対するN+I併用群の優越性を検証することは、本試験の開始時点では主目的ではなく、試験途中で主目的の一つとして追加された。

*34：NEは推定不能

〈根治切除不能な進行・再発の食道癌〉

17. 1. 29 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-24/BMS CA209473試験）（単独投与）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤及びプラチナ製剤を含む併用療法に不応又は不耐の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者*35388例（日本人患者274例を含む。本剤群193例、対照群195例）を対象に、タキサン系薬剤（ドセタキセル又はパクリタキセル）を対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で11.17［9.99～13.73］ヵ月、対照群で8.54［7.20～9.89］ヵ月であり、本剤はタキサン系薬剤に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［95%信頼区間：0.63～0.99］、p=0.0381［層別log-rank検定］、2018年11月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象192例中129例（67.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹23例（12.0%）、下痢20例（10.4%）、甲状腺機能低下症17例（8.9%）、そう痒症17例（8.9%）、食欲減退15例（7.8%）、発熱15例（7.8%）、疲労14例（7.3%）であった[38]。［5.17参照］



at risk数

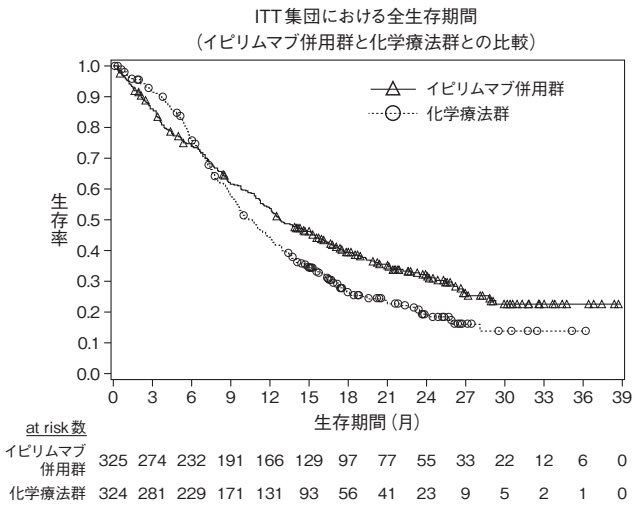
本剤群	193	170	158	139	120	105	89	77	65	55	38	20	13	10	6	4	3	0	0
対照群	195	182	157	116	100	79	66	55	48	39	26	16	11	6	2	1	1	1	0

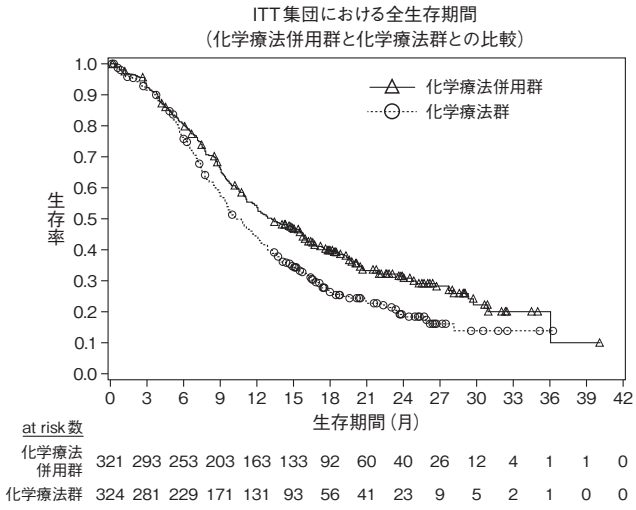
*35：大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めず、かつ食道又は気管にステント治療法を実施していない患者が対象とされた。

17. 1. 30 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-50/CA209648試験）（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能な進行・再発の食道癌*36患者970例（日本人患者394例を含む。本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N+I併用）*37群325例、本剤と化学療法（フルオロウラシルとシスプラチンとの併用）併用（N+C併用）*38群321例、化学療法群324例）を対象に、化学療法を対照として、N+I併用群及びN+C併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるTPS≧1%集団における無増悪生存期間について、N＋C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した。また、もう一つの主要評価項目であるTPS≧1%集団における全生存期間について、N＋I併用群及びN＋C併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した。さらに、事前に規定された検定手順及び有意水準の割当てに従って検定が行われた結果、副次評価項目とされたITT集団における全生存期間について、N＋I併用群及びN＋C併用群はいずれも化学療法群に対し、統計学的に有意な延長を示した（2021年1月18日データカットオフ）。

	患者集団	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
PFS	TPS≧1%	N＋I併用群	158	4.04［2.40～4.93］	1.02［98.5%信頼区間：0.73～1.43］
		N＋C併用群	158	6.93［5.68～8.34］	0.65［98.5%信頼区間：0.46～0.92］
		化学療法群	157	4.44［2.89～5.82］	—
OS	TPS≧1%	N＋I併用群	158	13.70［11.24～17.02］	0.64［98.6%信頼区間：0.46～0.90］
		N＋C併用群	158	15.44［11.93～19.52］	0.54［99.5%信頼区間：0.37～0.80］
		化学療法群	157	9.07［7.69～9.95］	—
	ITT	N＋I併用群	325	12.75［11.27～15.47］	0.78［98.2%信頼区間：0.62～0.98］
		N＋C併用群	321	13.21［11.14～15.70］	0.74［99.1%信頼区間：0.58～0.96］
		化学療法群	324	10.71［9.40～11.93］	—





また、無増悪生存期間及び全生存期間について、TPS＜1%集団に対して探索的に解析を行った結果を以下に示す。

	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比［95%信頼区間］
PFS	N＋I併用群	164	2.83［1.68～4.17］	1.45［1.13～1.88］
	N＋C併用群	163	5.55［4.44～6.93］	0.95［0.73～1.24］
	化学療法群	166	5.75［5.39～6.97］	—
OS	N＋I併用群	164	11.96［10.09～16.03］	0.96［0.74～1.25］
	N＋C併用群	163	11.96［9.86～15.54］	0.98［0.76～1.28］
	化学療法群	166	12.16［10.71～14.00］	—

*36：病理組織学的検査において扁平上皮癌又は腺扁平上皮癌（主に扁平上皮癌が分化）と診断され、大動脈、気管等への明らかな浸潤を認めない患者が対象とされた。

*37：本剤1回3mg/kg（体重）を2週間間隔[注7]、イピリムマブ（遺伝子組換え）1回1mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

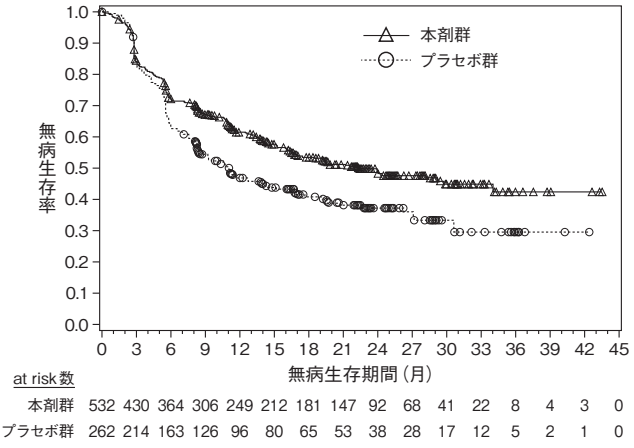
*38：4週間を1サイクルとして、本剤1回240mgを2週間間隔、フルオロウラシル800mg/m²/日を各サイクルの1日目から5日目まで（5日間）、シスプラチン80mg/m²を各サイクルの1日目に静脈内投与した。本剤と化学療法を同日に投与する場合は本剤を最初に投与し、フルオロウラシル及びシスプラチンは本剤の投与終了から30分以上間隔をおいて投与を開始した。

N+I併用群の安全性評価対象322例中256例（79.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、発疹55例（17.1%）、甲状腺機能低下症43例（13.4%）、そう痒症43例（13.4%）であった。N+C併用群の安全性評価対象310例中297例（95.8%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心182例（58.7%）、食欲減退132例（42.6%）、口内炎98例（31.6%）、貧血93例（30.0%）、好中球数減少65例（21.0%）、疲労61例（19.7%）、下痢60例（19.4%）、便秘59例（19.0%）、嘔吐56例（18.1%）、倦怠感50例（16.1%）であった[39]。［5.17、7.17、7.18参照］

〈食道癌における術後補助療法〉

17. 1. 31 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-43/CA209577試験）（単独投与）

術前化学放射線療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった*[39]食道癌又は食道胃接合部癌（腫瘍の中心が食道胃接合部より上下5cm以内に位置する腺癌又は扁平上皮癌）の術後患者794例（日本人患者63例を含む。本剤群532例、プラセボ群262例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で8回点滴静注した後、480mgを4週間間隔で点滴静注[注8]（最長12ヵ月間）したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で22.41［16.62～34.00］ヵ月、プラセボ群で11.04［8.34～14.32］ヵ月であり、本剤はプラセボに対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.69［96.4%信頼区間：0.56～0.86］、p＝0.0003［層別log-rank 検定］、2020年5月12日データカットオフ）。また、安全性評価対象532例中376例（70.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、疲労90例（16.9%）、下痢88例（16.5%）、そう痒症53例（10.0%）であった[40]。［5.20参照］



*39：術後の病理組織学的検査でAmerican Joint Committee on Cancer（AJCC）病期分類（第7版）に基づくypT1以上又はypN1以上であることと定義された。

〈原発不明癌〉

17. 1. 32 国内第Ⅱ相試験（NM-K2002試験）（単独投与）

腫瘍が転移巣であることが組織学的検査で確認され、かつ胸腹部骨盤CT、FDG-PET、上下部消化管内視鏡検査等の画像検索及び必要に応じた専門的な診察（乳腺科、婦人科、泌尿器科及び耳鼻科）により、十分な全身検索を実施した上でも原発巣が特定されなかった上皮性悪性腫瘍（悪性黒色腫、悪性リンパ腫及び肉腫は除く）患者*[40]56例を対象に、本剤240mgを2週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である化学療法歴を有する患者（45例）の奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく中央判定によるCR又はPR）の結果は、22.2%（95%信頼区間：11.2～37.1%、事前に設定した閾値は5.0%）であった。なお、化学療法歴のない患者（11例）の奏効率の結果は、18.2%（95%信頼区間：2.3～51.8%）であった。また、安全性評価対象56例中35例（62.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能低下症9例（16.1%）、発疹9例（16.1%）、そう痒症6例（10.7%）であった[41]。［5.22参照］

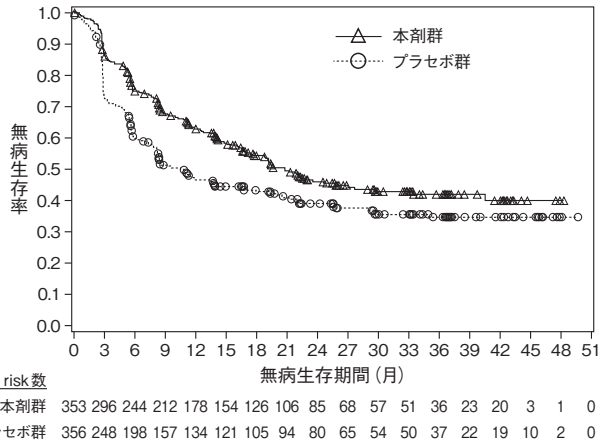
	化学療法歴有 例数（%）	化学療法歴無 例数（%）
完全奏効（CR）	2（4.4）	1（9.1）
部分奏効（PR）	8（17.8）	1（9.1）
安　　定（SD）	14（31.1）	4（36.4）
進　　行（PD）	18（40.0）	4（36.4）
評価不能	3（6.7）	1（9.1）

*40：以下のいずれかに該当する患者は除外とした。
・腋窩リンパ節腫大のみを有する女性の腺癌患者
・腹膜播種（腹水）のみを有する女性の腺癌患者
・頚部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
・鼠径部リンパ節腫大のみを有する扁平上皮癌患者
・胚細胞腫瘍又は神経内分泌腫瘍の特徴を有する患者
・骨硬化性の骨転移のみを有し、血清又は腫瘍内の前立腺特異抗原（PSA）が高値を示す男性患者

〈尿路上皮癌における術後補助療法〉

17. 1. 33 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-33/CA209274試験）（単独投与）

筋層浸潤性尿路上皮癌の術後患者*41709例（日本人患者49例を含む。本剤群353例、プラセボ群356例）を対象に、プラセボを対照として本剤240mgを2週間間隔で点滴静注（最長12ヵ月間）したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である無病生存期間（中央値［95%信頼区間］）は、本剤群で20.76［16.49～27.63］ヵ月、プラセボ群で10.84［8.25～13.86］ヵ月であり、本剤群はプラセボ群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.70［98.22%信頼区間：0.55～0.90］、p=0.0008［層別log-rank検定］、2020年8月27日データカットオフ）。



*41：シスプラチンを含む術前補助療法を受け、術後の病理組織学的診断結果がypT2-ypT4a又はypN+の患者、又はシスプラチンを含む術前補助療法を受けておらず、術後の病理組織学的診断結果がpT3-pT4a又はpN+であり、かつシスプラチンを含む術後補助療法が不適応又は当該療法を拒否した患者を対象とした。

また、無病生存期間について、原発部位別に探索的に解析を行った結果を以下に示す。

原発部位	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）*42	ハザード比［95%信頼区間］
膀胱	本剤群	279	21.88［17.35～40.54］	0.62［0.49～0.78］
	プラセボ群	281	8.41［7.26～13.57］	
腎盂	本剤群	44	19.45［6.41～NE］	1.23［0.67～2.23］
	プラセボ群	52	25.95［8.25～NE］	
尿管	本剤群	30	11.10［5.59～27.04］	1.56［0.70～3.48］
	プラセボ群	23	8.44［5.42～NE］	

*42：NEは推定不能

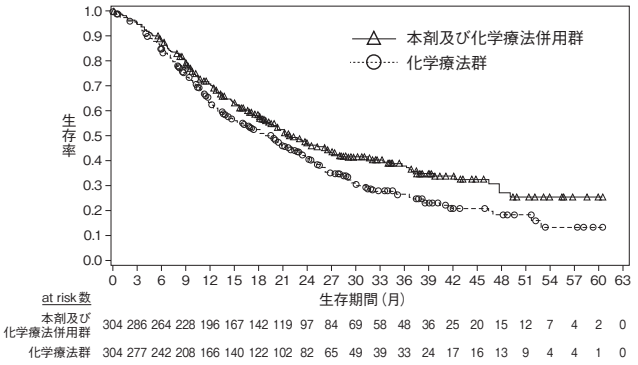
安全性評価対象351例中272例（77.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症81例（23.1%）、疲労61例（17.4%）、下痢59例（16.8%）、発疹53例（15.1%）であった[42]。［5.24、5.25参照］

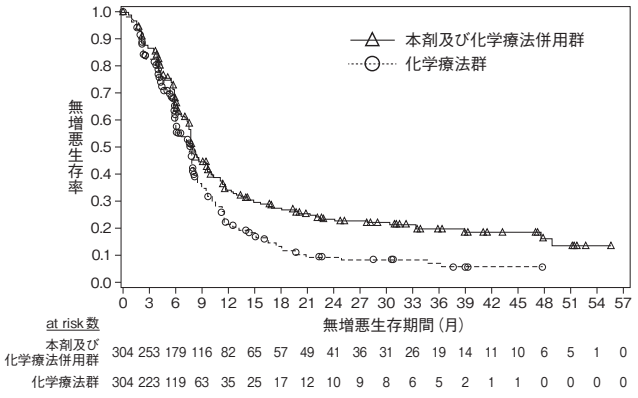
〈根治切除不能な尿路上皮癌〉

17. 1. 34 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-56/CA209901試験（副試験））（併用投与）

化学療法未治療の根治切除不能な尿路上皮癌患者*43608例（日本人患者43例を含む。本剤と化学療法（ゲムシタビンとシスプラチンとの併用）併用（N+C併用）*44群304例、化学療法群304例）を対象に、化学療法を対照としてN+C併用の有効性及び安全性を検討した。なお、シスプラチンの点滴静注のみを中止した患者では、シスプラチンをカルボプラチンに切替えることも許容した。主要評価項目である全生存期間及び無増悪生存期間について、いずれもN+C併用群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した（2023年5月9日データカットオフ）。

	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（ヵ月）	ハザード比
OS	N+C 併用群	304	21.72 ［18.63～26.38］	0.78 ［95.59%信頼区間： 0.63～0.96］
	化学療法群	304	18.86 ［14.72～22.44］	
PFS	N+C 併用群	304	7.92 ［7.62～9.49］	0.72 ［99%信頼区間： 0.55～0.94］
	化学療法群	304	7.56 ［6.05～7.75］	





*43：シスプラチンの適応となる患者が対象とされた。また、登録前の12ヵ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

*44：3週間を1サイクルとして、本剤1回360mgを各サイクルの1日目に、ゲムシタビン1回1000mg/m²（体表面積）を各サイクルの1及び8日目に、シスプラチン1回70mg/m²（体表面積）を各サイクルの1日目に6サイクル点滴静注した後、本剤1回480mgを4週間間隔で初回投与から24ヵ月間まで点滴静注した。

N+C併用群の安全性評価対象304例中296例（97.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、貧血174例（57.2%）、悪心142例（46.7%）、好中球減少症93例（30.6%）、好中球数減

少75例（24.7%）、疲労74例（24.3%）、食欲減退68例（22.4%）、血小板数減少66例（21.7%）、白血球数減少64例（21.1%）、嘔吐55例（18.1%）、無力症47例（15.5%）であった[43]。［7.22参照］

〈根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍〉

17. 1. 35 国内第Ⅱ相試験（KCTR-D014試験）（単独投与）

根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者31例（有棘細胞癌20例、基底細胞癌2例、乳房外パジェット病4例、皮膚付属器癌5例（エクリン汗孔癌3例、汗腺癌1例、皮膚粘液癌1例））を対象に、本剤480mgを4週間間隔で点滴静注した。主要評価項目である奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は19.4%（95%信頼区間：7.5～37.5%、事前に設定した閾値は5.0%）であった。

	例数（%）
完全奏効（CR）	0（0.0）
部分奏効（PR）	6（19.4）
安　　定（SD）	11（35.5）
進　　行（PD）	9（29.0）
評価不能	5（16.1）

また、本試験に登録された31例における病理組織型別の奏効率（RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立中央判定によるCR又はPR）は下表のとおりであった。

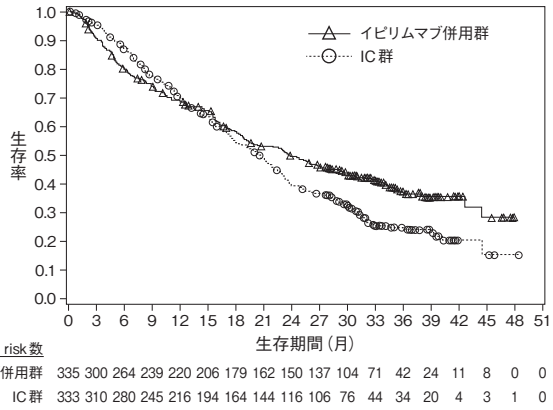
	例数	奏効率［95%信頼区間］（%）
有棘細胞癌	20	20.0［5.7, 43.7］
基底細胞癌	2	50.0［1.3, 98.7］
乳房外パジェット病	4	25.0［0.6, 80.6］
皮膚付属器癌	5	0

安全性評価対象31例中18例（58.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、甲状腺機能亢進症4例（12.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン減少4例（12.9%）、甲状腺機能低下症3例（9.7%）、発熱3例（9.7%）であった[44]。［5.28参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

17. 1. 36 国際共同第Ⅲ相試験（ONO-4538-92/CA2099DW 試験）（併用投与）

全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者*[45]668例（日本人患者56例を含む。本剤とイピリムマブ（遺伝子組換え）併用（N＋I併用）*[46]群335例、対照群333例）を対象に、治験担当医師が選択した治療（IC：ソラフェニブ又はレンバチニブ）を対照として、N＋I併用群の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である全生存期間（中央値［95%信頼区間］）の中間解析結果は、N＋I併用群で23.66［18.83～29.44］ヵ月、IC群で20.63［17.48～22.54］ヵ月であり、N＋I併用群はIC群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比0.79［97.43%信頼区間：0.64～0.99］、p=0.0180［層別log-rank検定］、有意水準（両側）0.0257、2024年1月31日データカットオフ）。Kaplan-Meier曲線の交差について、無作為化から1ヵ月後以降において、N＋I併用群とIC群との間で全生存期間のハザードが初めて等しくなった時点（無作為化から5.84ヵ月時点）以前の死亡はN＋I併用群及びIC群でそれぞれ66例（19.7%）及び39例（11.7%）に認められた*[47]。また、安全性評価対象332例中278例（83.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、そう痒症93例（28.0%）、AST増加65例（19.6%）、発疹64例（19.3%）、ALT増加63例（19.0%）、下痢47例（14.2%）、甲状腺機能低下症40例（12.0%）、リパーゼ増加37例（11.1%）、甲状腺機能亢進症34例（10.2%）、無力症34例（10.2%）であった[45]。［5.30参照］



*45：局所療法の適応とならない、かつ肝機能障害の程度がChild-Pugh分類Aの患者が組み入れられた。

*46：本剤1回1mg/kg（体重）とイピリムマブ（遺伝子組換え）3mg/kg（体重）を同日に3週間間隔で4回点滴静注した後、本剤1回480mgを4週間間隔で点滴静注[注2)]した。併用投与時においては、本剤を最初に投与し、イピリムマブ（遺伝子組換え）は本剤の投与終了から30分以上の間隔をおいて投与を開始した。

*47：N＋I併用群及びIC群における死因分類の内訳は、「疾患進行」が36例（10.7%）及び31例（9.3%）、「治験薬の毒性」が11例（3.3%）及び1例（0.3%）、「その他」が18例（5.4%）及び6例（1.8%）、「不明」が1例（0.3%）及び1例（0.3%）であった。N＋I併用群における「治験薬の毒性」の内訳は、肝不全3例、免疫性肝炎及び自己免疫性肝炎各2例、肝硬変、大腸炎／血液量減少性ショック、肝不全／自己免疫性溶血性貧血及び自律神経失調各1例、「その他」の内訳は、COVID-19 3例、肺炎球菌性肺炎、敗血症性脳症、肺炎、喀血、呼吸困難、全身健康状態悪化、敗血症性ショック、肺塞栓症、誤嚥性肺炎、肝不全、敗血症、心血管不全、COVID-19肺炎、大腿骨骨折及び低ナトリウム血症各1例であった。

注1）本剤の承認された単独投与の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注2）本剤の承認された根治切除不能な悪性黒色腫、切除不能な肝細胞癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回80mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注3）本剤の承認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。

注4）本剤の承認された化学療法未治療の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを3週間間隔で4回点滴静注する。その後、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注5）本剤の承認された切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫に対してイピリムマブ（遺伝子組換え）と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回360mgを3週間間隔で点滴静注する。」である。

注6）本剤の承認された再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。
通常、小児にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回3mg/kg（体重）を2週間間隔で点滴静注する。なお、体重40kg以上の小児には、ニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注することもできる。」である。

注7）本剤の承認された根治切除不能な進行・再発の食道癌に対して他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔、1回360mgを3週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。」である。

注8）本剤の承認された食道癌における術後補助療法の用法及び用量は「通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として、1回240mgを2週間間隔又は1回480mgを4週間間隔で点滴静注する。ただし、食道癌における術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。」である。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

ニボルマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンドであるPD-L1及びPD-L2との結合を阻害し、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び細胞傷害活性の増強等により、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[46]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）
Nivolumab（Genetical Recombination）

分子量：約145,000

本　質：ヒトPD-1に対する遺伝子組換えヒトIgG4モノクローナル抗体であり、重鎖221番目のアミノ酸残基がProに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される440個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなる軽鎖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

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21. 1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（小児）〉

21. 2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オプジーボ点滴静注20mg〉
2mL［1バイアル］

〈オプジーボ点滴静注100mg〉
10mL［1バイアル］

〈オプジーボ点滴静注120mg〉
12mL［1バイアル］

〈オプジーボ点滴静注240mg〉
24mL［1バイアル］

23. 主要文献

1）オプジーボ点滴静注 適正使用ガイド（単剤療法版・併用療法版）
2）小野薬品工業：海外第I相（CA209039）試験成績（社内資料）
3）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209205）試験成績（社内資料）
4）Yamamoto N. et al.：Invest.New Drugs, 2017；35：207-216（ONO-4538-01試験）
5）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-02）試験成績（社内資料；2014年7月4日承認、CTD 2.7.6.4）
6）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-08）試験成績（社内資料）
7）Robert C. et al.：N.Engl.J.Med., 2015；372：320-330（CA209066試験）
8）Weber J.S. et al.：Lancet Oncol., 2015；16：375-384（CA209037試験）
9）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209037）試験成績（社内資料）
10）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-17）試験成績（社内資料）
11）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA209067）試験成績（社内資料）
12）Weber J. et al.：N.Engl.J.Med., 2017；377：1824-1835（ONO-4538-21/CA209238試験）
13）小野薬品工業：海外第Ⅲ相（CA20976K）試験成績（社内資料）
14）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-05）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.7）
15）Brahmer J. et al.：N.Engl.J.Med., 2015；373：123-135（CA209017試験）
16）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-06）試験成績（社内資料；2015年12月17日承認、CTD 2.7.6.8）
17）Borghaei H. et al.：N.Engl.J.Med., 2015；373：1627-1639（CA209057試験）
18）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-52）試験成績（社内資料）
19）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-27/CA209227）試験成績（社内資料）
20）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-77/CA2099LA）試験成績（社内資料）
21）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-55/CA209816）試験成績（社内資料）
22）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med., 2015；373：1803-1813（ONO-4538-03/CA209025試験）
23）Motzer R.J. et al.：N.Engl.J.Med., 2018；378：1277-1290（ONO-4538-16/CA209214試験）
24）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-81/CA2099ER）試験成績（社内資料）
25）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-15）試験成績（社内資料；2016年12月2日承認、CTD 2.7.6.4）
26）Younes A. et al.：Lancet Oncol., 2016；17：1283-1294（CA209205試験）
27）小野薬品工業：国内第I相（NCCH1606）試験成績（社内資料；2021年9月27日承認、CTD 2.7.6.1）
28）Ferris R.L. et al.：N.Engl.J.Med., 2016；375：1856-1867（ONO-4538-11/CA209141試験）
29）Kang Y-K. et al.：Lancet, 2017；390：2461-2471（ONO-4538-12試験）
30）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-44/CA209649）試験成績（社内資料）
31）小野薬品工業：国際共同第Ⅱ／Ⅲ相（ONO-4538-37）試験成績（社内資料）
32）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-4538-41）試験成績（社内資料；2018年8月21日承認、CTD 2.7.6.1）
33）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-48/CA209743）試験成績（社内資料）
34）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（HCM-002）試験成績（社内資料；2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.1）
35）小野薬品工業：海外第Ⅱ相（CA209142）試験成績（社内資料）
36）Overman M.J. et al.：J.Clin.Oncol., 2018；36：773-779（CA209142試験）
37）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-87/CA2098HW）試験成績（社内資料；2025年8月25日承認、CTD 2.7.6.1）
38）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-24/BMS CA209473）試験成績（社内資料）
39）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-50/CA209648）試験成績（社内資料）
40）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-43/CA209577）試験成績（社内資料）
41）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（NM-K2002）試験成績（社内資料；2021年12月24日承認、CTD 2.7.6.1）
42）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-33/CA209274）試験成績（社内資料）
43）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-56/CA209901（副試験））試験成績（社内資料）
44）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（KCTR-D014）試験成績（社内資料；2024年2月9日承認、CTD 2.7.6.1）
45）小野薬品工業：国際共同第Ⅲ相（ONO-4538-92/CA2099DW）試験成績（社内資料）
46）Wang C. et al.：Cancer Immunol.Res., 2014；2：846-856

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社　くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社　メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1−2−1
（TEL）0120-093-507

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 プロモーション提携

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町 1-2-1

＊＊2025年12月改訂（第3版）
＊2024年7月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
87424

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　イリノテカン塩酸塩注射液

イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「NK」
イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「NK」

Irinotecan for I.V. Infusion 40mg・100mg「NK」

	40mg	100mg
承認番号	22100AMX00328	22100AMX00327
販売開始	2009年5月	

劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤使用にあたっては、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を開始すること。

1.2 本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な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し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。[2.1-2.9、10.1参照]

・骨髄機能抑制のある患者
・感染症を合併している患者
・下痢（水様便）のある患者
・腸管麻痺、腸閉塞のある患者
・間質性肺炎又は肺線維症の患者
・多量の腹水、胸水のある患者
・黄疸のある患者
・アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.3 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

1.4 投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.1、11.1.2参照]

1.5 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。

1.5.1 投与予定日（投与前24時間以内）に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。

1.5.2 投与予定日の白血球数が3,000/mm^{3}未満又は血小板数が10万/mm^{3}未満（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm^{3}未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.1、7.3参照]

1.5.3 投与予定日の白血球数が3,000/mm^{3}以上かつ血小板数が10万/mm^{3}以上（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm^{3}以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 骨髄機能抑制のある患者［骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。］[1.2参照]

2.2 感染症を合併している患者［感染症が増悪し、致命的となることがある。］[1.2参照]

2.3 下痢（水様便）のある患者［下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。］[1.2参照]

2.4 腸管麻痺、腸閉塞のある患者［腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］[1.2参照]

2.5 間質性肺炎又は肺線維症の患者［症状が増悪し、致命的となることがある。］[1.2参照]

2.6 多量の腹水、胸水のある患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］[1.2参照]

2.7 黄疸のある患者［重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。］[1.2参照]

2.8 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者［1.2、10.1参照］

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［1.2参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「NK」	イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「NK」
容量	2mL	5mL
有効成分	1バイアル中　イリノテカン塩酸塩水和物　40.0mg	1バイアル中　イリノテカン塩酸塩水和物　100.0mg
添加剤	D-ソルビトール　90.0mg 乳酸　1.8mg pH調節剤　適量	D-ソルビトール　225.0mg 乳酸　4.5mg pH調節剤　適量

3.2 製剤の性状

販売名	イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「NK」	イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「NK」
性状	微黄色澄明の液	
pH	3.0～4.0	
浸透圧比	1.0～1.3（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）、結腸・直腸癌（手術不能又は再発）、乳癌（手術不能又は再発）、有棘細胞癌、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な膵癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.2 患者の病期、全身状態、UGT1A1[注)]遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8、17.1.9参照]

注）本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素の一分子種である。

6. 用法及び用量

(1) 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌（手術不能又は再発）はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

A法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m^{2}を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m^{2}を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m^{2}を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

(2) A法、B法及びE法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。D法では、本剤投与時、投与量に応じて100mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与予定日の白血球数又は血小板数が次の投与可能条件に満たない場合は、本剤の投与を中止又は延期すること。[1.5.2、7.2参照]

投与可能条件

種類	程度
白血球数	3,000/mm^{3}以上
血小板数	100,000/mm^{3}以上

7.2 投与可能条件を満たしていても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与可能条件を満たしていても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。[1.5.3、7.1、7.3参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.3 オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法（FOLFIRINOX法）を行う場合には、2クール目以降、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。[1.5.2、7.2参照]

2クール目以降の投与可能条件（投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。）

種類	程度
好中球数	1,500/mm^{3}以上
血小板数	75,000/mm^{3}以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する（「減量時の投与量」を参考にすること）。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1)]	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1）2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2）500/mm^{3}未満が7日以上持続 3）感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm^{3}未満 4）発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱（38℃以上）を伴う	
	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合： 1）2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2）50,000/mm^{3}未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m^{2}に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m^{2}に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注1）複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2）CTCAE version 4.0。

減量時の投与量（オキサリプラチン85mg/m^2、本剤180mg/m^2、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m^{2}で投与を開始した場合）

投与レベル	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m^2	150mg/m^2	1,800mg/m^2
-2	50mg/m^2	120mg/m^2	1,200mg/m^2
-3	中止	中止	中止

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤の代替として使用しないこと。また、本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤と同様の用法及び用量で投与しないこと。

8.2 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]

8.3 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察する

こと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.6、11.1.7参照]

8.4 本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。[11.1.2参照]

8.5 重症感染症、播種性血管内凝固症候群（DIC）、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。[8.7、11.1.1-11.1.4参照]

8.6 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

8.7 間質性肺炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[8.5、11.1.4参照]

8.8 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがある。

〈小児悪性固形腫瘍〉

8.9 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

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 糖尿病の患者

十分な管理を行いながら投与すること。高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。

9.1.2 全身衰弱が著しい患者

副作用が強く発現するおそれがある。

9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

9.1.4 グルクロン酸抱合異常の患者

Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高い。

9.1.5 UGT1A1遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者

本剤の活性代謝物（SN-38）の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase、UGT）の2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用（特に好中球減少）発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること[1~3]。[16.4.1、17.3.1参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

＊＊**9.4.1** 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6ヵ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、15.2参照]

＊＊**9.4.2** 男性には、本剤投与中及び最終投与後3ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験（ラット・ウサギ）で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

9.7.1 幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れる。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩（レイアタッツ）[1.2、2.8参照]	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
	末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 ベクロニウム臭化物 ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
＊＊	CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等） マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン等） リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の活性代謝物（SN-38）の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物（SN-38）の血中濃度が上昇する可能性がある。
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物（SN-38）のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物（SN-38）は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1（UGT1A1）によりグルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物（SN-38）のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

汎血球減少（頻度不明）、白血球減少（84.2%）、好中球減少（80.8%）、血小板減少（20.4%）、貧血（61.4%）、発熱性好中球減少症（1.3%）等があらわれることがある。白血球減少（好中球減少）を認めた場合には、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されている。

・重症感染症（敗血症、肺炎等）
重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症（頻度不明）、肺炎（頻度不明）等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群（DIC）
重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群（頻度不明）があらわれることがある。[1.4、8.3、8.5参照]

11.1.2 高度な下痢、腸炎

下痢（65.5%）、大腸炎（頻度不明）、小腸炎（頻度不明）、腸炎（部位不明：頻度不明）があらわれることがある。高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック（循環不全：頻度不明）を併発し、死亡した例も報告されている。

高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと（ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと）。
・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。
・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

高度な下痢や嘔吐に伴いショック（循環不全）があらわれることがあるので、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物（SN-38）による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。[1.4、8.3-8.5参照]

11.1.3 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔（頻度不明）、消化管出血（下血、血便を含む：頻度不明）、腸管麻痺（2.5%）、腸閉塞（0.5%）があらわれることがある。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤（ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等）の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。[8.5参照]

11.1.4 間質性肺炎（2.4%）
[8.5、8.7参照]

11.1.5 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）
過敏症状（呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.2参照]

11.1.6 肝機能障害（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）
[8.3参照]

11.1.7 急性腎障害（頻度不明）
[8.3参照]

11.1.8 血栓塞栓症
肺塞栓症（頻度不明）、静脈血栓症（頻度不明）があらわれることがある。

11.1.9 脳梗塞（頻度不明）

11.1.10 心筋梗塞（頻度不明）、**狭心症発作**（頻度不明）

11.1.11 心室性期外収縮（0.8%）

11.2 その他の副作用

	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振(80.9%)、悪心・嘔吐(77.2%)	腹痛	しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘、食道炎、吐血、腸管運動亢進
肝臓		AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		電解質異常	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿、クレアチニンクリアランス低下
呼吸器			気管支炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽、呼吸困難、PaO_2低下、上気道炎
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮膚	脱毛		色素沈着、浮腫、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎、発赤
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧、心電図異常
その他		倦怠感、発熱、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少	発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙、熱感、腹水、鼻汁

発現頻度の算出にあたってはホジキン病の患者を含む。本剤の効能又は効果は、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

14.2.2 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間におよぶ場合には遮光して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群（本剤80mg/m^{2}を第1、8日目、シスプラチン80mg/m^{2}を第1日目に投与し3週毎に繰り返す）での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m^{2}に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった[4]。

＊＊15.2 非臨床試験に基づく情報

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.1、9.4.2参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物50～350mg/m^{2}[注1)]を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物（SN-38）の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、$t_{1/2}$が3.7～5.8時間であったが、SN-38の$t_{1/2}$は11.4～18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した[5,6]。

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体及びSN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/m^2)	症例数	C_{max}（μg/mL）		$t_{1/2}$（hr）	AUC（μg・hr/mL）	
		未変化体	SN-38	未変化体	未変化体	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	44.7	1.1

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にイリノテカン塩酸塩水和物又はSN-38を添加して測定した血漿蛋白結合率は、未変化体では30～40%、SN-38では92～96%であった[6]。

16.3.2 動物での組織分布

ラットに^{14}C-イリノテカン塩酸塩水和物を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた[7,8]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝及び各組織において、イリノテカン塩酸塩水和物はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に直接変換される[9,10]。その他イリノテカン塩酸塩水和物は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される[11,12]。

SN-38は、主に肝の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の一分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体（SN-38G）となり、主に胆汁中に排泄される[13～15]。

UGT1A1には*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは*UGT1A1*28*においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ

接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する[1~3]。[9.1.5、17.3.1参照]

日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[16]。

各種癌患者(176例)におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注2]との関連性は次表のとおりである[3]。

遺伝子多型	AUC比[注2]	
	例数	中央値（四分位範囲）
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	85	5.55（4.13-7.26）
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62（2.74-5.18）
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07（1.45-3.62）

注2）SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

16.4.2 ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される[17,18]。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物165mg/m^{2}又は250mg/m^2[注1]を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3～21.1%、SN-38が0.11～0.15%であった[6]。

注1）本剤の承認された最大投与量は、180mg/m^{2}以下である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小細胞肺癌、非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

手術不能な原発性肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌）を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する）の有効性は、次表のとおりであった[19]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
小細胞肺癌	37.1（13/35）	31.7（13/41）
非小細胞肺癌	24.7（23/93）	21.1（23/109）

安全性評価症例（146例）の主な副作用は、食欲不振82.2%（120/146例）、白血球減少76.6%（111/145例）、悪心・嘔吐73.3%（107/146例）、ヘモグロビン減少66.2%（96/145例）、下痢62.3%（91/146例）、脱毛50.4%（71/141例）であった。

〈子宮頸癌、卵巣癌〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

子宮頸癌、卵巣癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする（A法）又は1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で3回点滴静注し、3週間休薬し、これを1クールとする（B法））の有効性は、次表のとおりであった[20]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
子宮頸癌	23.6（13/55）	19.7（13/66）
卵巣癌	23.6（13/55）	19.1（13/68）

安全性評価症例（126例）の主な副作用は、白血球減少92.9%（117/126例）、悪心・嘔吐88.1%（111/126例）、食欲不振86.1%（105/122例）、ヘモグロビン減少67.5%（85/126例）、下痢67.2%（84/125例）、脱毛55.4%（67/121例）であった。

〈胃癌（手術不能又は再発）〉

17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行胃癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する（A法）又は1日1回、150mg/m^{2}を2週毎に点滴静注する（B法））の有効性は、次表のとおりであった[21]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
胃癌	23.3（14/60）	18.4（14/76）

安全性評価症例（76例）の主な副作用は、白血球減少85.5%（65/76例）、貧血64.5%（49/76例）、食欲不振64.5%（49/76例）、悪心・嘔吐63.2%（48/76例）、脱毛63.2%（48/76例）、下痢61.8%（47/76例）、血小板減少18.4%（14/76例）、腹痛17.1%（13/76例）であった。

〈結腸・直腸癌（手術不能又は再発）〉

17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験

遠隔転移を有する結腸・直腸癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する（A法）又は1日1回、150mg/m^{2}を2週毎に点滴静注する（B法））の有効性は、次表のとおりであった[22]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
結腸・直腸癌	32.1（17/53）	27.0（17/63）

安全性評価症例（63例）の主な副作用は、食欲不振84%（51/61例）、白血球減少76%（47/62例）、悪心・嘔吐73%（46/63例）、下痢63%（39/62例）、脱毛62%（39/63例）、貧血50%（31/62例）、腹痛16%（10/62例）であった。

〈乳癌（手術不能又は再発）〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行乳癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする）の有効性は、次表のとおりであった[23]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
乳癌	23.1（15/65）	20.0（15/75）

安全性評価症例（75例）の主な副作用は、白血球減少92%（68/74例）、悪心・嘔吐89%（67/75例）、食欲不振87%（65/75例）、好中球減少80%（45/56例）、下痢64%（48/75例）、ヘモグロビン減少（貧血）50%（37/74例）、脱毛47%（34/73例）、ALT上昇20%（15/74例）、AST上昇18%（13/74例）、腹痛17%（13/75例）、好酸球増加16%（9/56例）、倦怠感12%（9/75例）、血小板減少11%（8/74例）、総蛋白減少10%（7/74例）であった。

〈有棘細胞癌〉

17.1.6 国内後期第Ⅱ相試験

有棘細胞癌を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で、3～4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする）の有効性は、次表のとおりであった[24]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
有棘細胞癌	39.4（13/33）	31.7（13/41）

〈悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）〉

17.1.7 国内後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）を対象としたイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（1日1回、40mg/m^{2}を3日間連日点滴静注し、1週毎に繰り返す）の有効性は、次表のとおりであった[25]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）	41.9（26/62）	37.7（26/69）

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるFOLFIRINOX法群（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、ホリナート400mg/m^2、イリノテカン塩酸塩注射液180mg/m^{2}を点滴静注し、引

き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注）とゲムシタビン塩酸塩（GEM）単独投与群（GEM 1,000mg/m²の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す）の中間解析時の有効性は次表のとおりであった[26]（外国人データ）。対象患者はECOG[注1]Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数（1,500/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限の1.5倍以下）等が設定された。

疾患名	投与群	例数（ITT）	生存期間（主要評価項目）	
			中央値（月）	ハザード比 P値[注2]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

FOLFIRINOX法群において、安全性評価症例167例のうち、有害事象が収集できなかった1例を除く166例における有害事象発現頻度は100%であった。主な有害事象は、貧血90.4%（150/166例）、疲労87.3%（144/165例）、γ-GTP上昇83.7%（139/166例）、ALP上昇83.0%（137/165例）、好中球減少79.9%（131/164例）、悪心79.5%（132/166例）、血小板減少75.2%（124/165例）、下痢73.3%（121/165例）、末梢性感覚ニューロパチー70.5%（117/166例）、ALT上昇64.8%（107/165例）、AST上昇64.6%（106/164例）、嘔吐61.4%（102/166例）、体重変動54.2%（90/166例）、食欲不振48.8%（81/166例）、便秘45.2%（75/166例）、脱毛32.5%（54/166例）であった。[5.2参照]

注1）Eastern Cooperative Oncology Group。
注2）log-rank検定。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験におけるFOLFIRINOX法（1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m²、レボホリナート200mg/m²、イリノテカン塩酸塩注射液180mg/m²を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m²を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m²を46時間かけて持続静注）の有効性は次表のとおりであった[27]。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型（*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*）について、いずれかをホモ接合体（*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*）又はいずれもヘテロ接合体（*UGT1A1*6/*28*）としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数（2,000/mm³以上）、総ビリルビン値（施設基準値上限以下）等が設定された。

疾患名	奏効率（有効例/適格例）
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%（14/36）

安全性評価症例36例における副作用発現頻度は100%であった。主な副作用は、好中球減少94.4%（34/36例）、白血球減少91.7%（33/36例）、悪心88.9%（32/36例）、血小板減少88.9%（32/36例）、貧血86.1%（31/36例）、食欲不振86.1%（31/36例）、下痢83.3%（30/36例）、末梢性感覚ニューロパチー75.0%（27/36例）、脱毛66.7%（24/36例）、CRP上昇66.7%（24/36例）、リンパ球数減少66.7%（24/36例）、アルブミン減少63.9%（23/36例）、体重減少58.3%（21/36例）、AST上昇55.6%（20/36例）、ALT上昇55.6%（20/36例）、口内炎52.8%（19/36例）、味覚異常47.2%（17/36例）、便秘47.2%（17/36例）、倦怠感44.4%（16/36例）、LDH上昇44.4%（16/36例）であった。[5.2参照]

17.3 その他

17.3.1 UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

国内においてイリノテカン塩酸塩注射液単独投与（55例）の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した[3]。イリノテカン塩酸塩注射液は、100mg/m²を1週間間隔又は150mg/m²を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。[9.1.5、16.4.1参照]

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率（例数）	グレード3の下痢発現率（例数）
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	14.3%（3/21）	14.3%（3/21）
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	24.1%（7/29）	6.9%（2/29）
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	80.0%（4/5）	20.0%（1/5）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イリノテカン塩酸塩水和物は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である[6,28]。イリノテカン塩酸塩注射液は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に加水分解されるプロドラッグである[29,30]。Ⅰ型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する[29]。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

18.2 抗腫瘍作用

移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1（乳癌）、Co-4（大腸癌）、St-15（胃癌）、QG-56（肺癌）等に強い抗腫瘍効果を示す[31~33]。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した[34]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

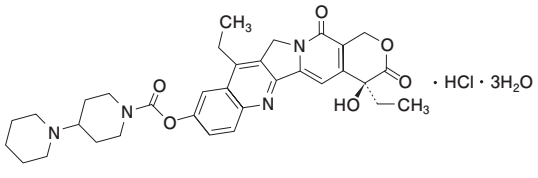
一般的名称：イリノテカン塩酸塩水和物（Irinotecan Hydrochloride Hydrate）

化学名：(4*S*)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-yl[1,4'-bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：677.18

化学構造式：



性状：微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。
光によって徐々に黄褐色となり、分解する。
結晶多形が認められる。

融点：約255℃（分解）

20．取扱い上の注意

凍結しないように注意すること。

22．包装

〈イリノテカン塩酸塩点滴静注液40mg「NK」〉

2mL［1バイアル］

〈イリノテカン塩酸塩点滴静注液100mg「NK」〉

5mL［1バイアル］

23．主要文献

1）Ando Y,et al.：Cancer Res. 2000；60：6921-6926
2）Innocenti F,et al.：J Clin Oncol. 2004；22：1382-1388
3）Minami H,et al.：Pharmacogenet Genomics. 2007；17：497-504
4）Zatloukal P,et al.：Ann Oncol. 2010；21：1810-1816
5）田口鐵男ほか：癌と化学療法. 1990；17：115-120
6）第十八改正　日本薬局方解説書. 廣川書店. 2021：C-691-698
7）伯水英夫ほか：薬物動態. 1991；6：73-95
8）伯水英夫ほか：薬物動態. 1991；6：105-125
9）河野彬ほか：癌と化学療法. 1991；18：2175-2178
10）川戸康義ほか：薬物動態. 1991；6：899-907
11）Dodds HM,et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；286：578-583
12）Haaz M-C,et al.：Cancer Res. 1998；58：468-472
13）Rivory LP,et al.：Cancer Chem Pharm. 1995；36：176-179
14）Haaz M-C,et al.：Pharmacol Toxicol. 1997；80：91-96
15）田中義輝ほか：YAKUGAKU ZASSHI. 2013；133：463-471
16）Saito Y,et al.：Curr Pharmacogenomics. 2007；5：49-78
17）Kaneda N,et al.：Cancer Res. 1990；50：1721-1725
18）Atsumi R,et al.：Xenobiotica. 1991；21：1159-1169
19）根来俊一ほか：癌と化学療法. 1991；18：1013-1019
20）竹内正七ほか：癌と化学療法. 1991；18：1681-1689
21）二ッ木浩一ほか：癌と化学療法. 1994；21：1033-1038
22）Shimada Y,et al.：J Clin Oncol. 1993；11：909-913
23）田口鐵男ほか：癌と化学療法. 1994；21：1017-1024
24）池田重雄ほか：Skin Cancer. 1993；8：503-513
25）太田和雄ほか：癌と化学療法. 1994；21：1047-1055
26）Conroy T,et al.：N Engl J Med. 2011；364：1817-1825
27）Okusaka T,et al.：Cancer Sci. 2014；105：1321-1326
28）Sawada S,et al：Chem Pharm Bull. 1991；39：1446-1454
29）Kawato Y,et al.：Cancer Res. 1991；51：4187-4191
30）今井輝子：日薬理誌. 2009；134：281-284
31）新田和男ほか：癌と化学療法. 1987；14：850-857
32）古田富雄ほか：癌と化学療法. 1988；15：2757-2760
33）Kawato Y,et al.：Cancer Chem Pharm. 1991；28：192-198
34）膵癌由来細胞株に対する増殖抑制作用（カンプト点滴静注：2013.12.20承認、審査報告書）

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL．0120-505-282

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社
東京都港区麻布台一丁目3番1号

26.2 発売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

020

添付文書（案）

＊＊20xx 年 xx 月改訂（第 XX 版）
＊2026 年 2 月改訂（第 10 版）

貯　　法：2～8℃で保存
＊有効期間：48 箇月

*最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30400AMX00458
販売開始	2023 年 3 月

抗悪性腫瘍剤
ヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体
セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

リブタヨ®点滴静注 350mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

Libtayo® I.V. Infusion

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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
○切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
＊＊○根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌
＊＊○再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌〉

5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.3 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子又は *ROS1* 融合遺伝子の有無等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.2-17.1.4 参照]

5.5 本剤を単独で投与する場合には、PD-L1 発現率について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、PD-L1 の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html［17.1.2、17.1.3 参照］

5.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性は、PD-L1 発現率により異なる傾向が示唆されている。PD-L1 発現率について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤を含む併用療法の必要性について慎重に判断すること。［17.1.4 参照］

＊＊〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

＊＊5.7 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6 参照］

＊＊5.8 術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。

6. 用法及び用量

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉

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

＊＊<再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法>

通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350mg を 3 週間間隔で 16 回まで、30 分間かけて点滴静注する。または、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350mg を 3 週間間隔で 4 回、30 分間かけて点滴静注し、その後、1 回 700mg を 6 週間間隔で 6 回まで、30 分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

＊＊〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌、再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

7.2 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。［17.1.2、17.1.4 参照］

〈効能共通〉

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

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

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

8. 重要な基本的注意

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 間質性肺疾患（0.2%、0.3%）

[1.2、8.2、9.1.2 参照]

＊＊11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST 増加（4.8%、13.5%）、ALT 増加（5.1%、11.9%）、γ-GTP 増加（1.0%、0.8%）、血中 Al-P 増加（2.1%、3.9%）、血中ビリルビン増加（0.5%、1.4%）を伴う肝機能障害、肝炎（2.7%、3.3%）があらわれることがある。[8.3 参照]

＊＊11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症(8.1%、7.2%)、甲状腺機能亢進症(3.3%、4.7%)、甲状腺炎（0.5%、0.6%）等の甲状腺機能障害があ

らわれることがある。[8.4 参照]

＊＊ **11.1.4 下垂体機能障害**

下垂体炎（0.5%、頻度不明）、下垂体機能低下症（0.1%、頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

＊＊ **11.1.5 副腎機能障害**

副腎機能不全（0.8%、1.1%）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

＊＊**11.1.6 1 型糖尿病**

1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.2%、0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]

＊＊**11.1.7 腎障害**

急性腎障害（0.8%、1.4%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明、0.6%）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]

＊＊**11.1.8 筋炎**（0.4%、頻度不明）、**横紋筋融解症**（頻度不明、頻度不明）

[8.7 参照]

＊＊ **11.1.9 重症筋無力症**（0.1%、頻度不明）

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

＊＊ **11.1.10 心筋炎**（0.4%、頻度不明）、**心膜炎**（0.2%、0.6%）

[8.9 参照]

＊＊ **11.1.11 Infusion reaction**（4.2%、1.9%）

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

＊＊**11.1.12 大腸炎**（1.7%、1.4%）、**重度の下痢**（0.6%、1.4%）

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

＊＊ **11.1.13 中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明、頻度不明）、**多形紅斑**（0.2%、1.1%）

＊＊ **11.1.14 類天疱瘡**（0.4%、頻度不明）

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

＊＊ **11.1.15 神経障害**

末梢性ニューロパチー（1.3%、22.4%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

＊＊**11.1.16 脳炎**（0.2%、0.3%）、**髄膜炎**（0.1%、頻度不明）

11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%、頻度不明）、肺塞栓症（0.1%、0.3%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.18 免疫性血小板減少症（頻度不明、頻度不明）

＊＊ **11.1.19 血球貪食性リンパ組織球症**（頻度不明、頻度不明）

＊＊ **11.1.20 発熱性好中球減少症**（0.2%, 1.4%）

＊＊ **11.1.21 膵炎**（0.1%、頻度不明）

＊＊ **11.1.22 ぶどう膜炎**（0.1%、頻度不明）

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

11.2 その他の副作用

（単独投与）

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
＊＊ 感染症および寄生虫症			肺炎、上気道感染、尿路感染	
＊＊ 血液およびリンパ系障害		貧血	血小板減少症	
免疫系障害				シェーグレン症候群
神経系障害		頭痛		
血管障害			高血圧	
＊＊ 代謝および栄養障害		食欲減退		
＊＊ 呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、肺臓炎	咳嗽	
＊＊ 胃腸障害		腹痛、悪心、嘔吐、口内炎、便秘	胃炎	
＊＊ 皮膚および皮下組織障害	発疹（20.5%）、そう痒症		光線角化症	
＊＊ 筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛	関節炎、リウマチ性多発筋痛	筋力低下
腎および尿路障害		腎炎		
＊＊ 眼障害				角膜炎
＊＊ 一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（16.6%）	発熱、浮腫		
臨床検査		血中クレアチニン増加	血中甲状腺刺激ホルモン増加、トランスアミナーゼ上昇	血中甲状腺刺激ホルモン減少

＊＊注）単独投与の副作用発現頻度は、「17.臨床成績」の項に記載した 1676 試験、1622 試験パート 2 コホート A、1624 試験、1540 試験グループ 1,2,3,6 及び 1788 試験パート 1・パート 2 の集計結果に基づき記載した。

（併用投与）

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

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。

14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

＊＊**14.2.1** 必要量（1 回 350mg 投与の場合は 1 バイアル分 7mL、1 回 700mg 投与の場合は 2 バイアル分 14mL）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～20mg/mL とする。

14.2.2 点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく撹

拌しないこと。

14.2.3 希釈液は凍結させないこと。

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

14.2.5 他剤との混注はしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては0.2～5μmのインラインフィルターを使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

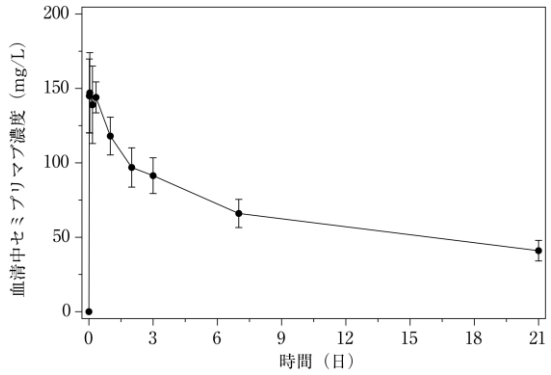


図1： 350mgを3週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後の血清中濃度推移（7例、平均値±標準偏差）

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

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

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

＊＊〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌〉

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

表2：350mgを3週間間隔で静脈内投与したときの血清中濃度

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

平均値±標準偏差

＊＊〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

再発リスクの高い有棘細胞癌患者（日本人を含む）に本剤350mgを3週間間隔で静脈内投与したときの定常状態（投与開始24週間後）の平均血清中トラフ濃度は56.5mg/Lであった。本剤350mgを3週間間隔で12週間静脈内投与後、本剤700mgを6週間間隔静脈内投与に切り替えたときの、定常状態（切り替え24週間後）の平均血清中トラフ濃度は50.1mg/L、平均最高濃度は219mg/Lであった[3)]。

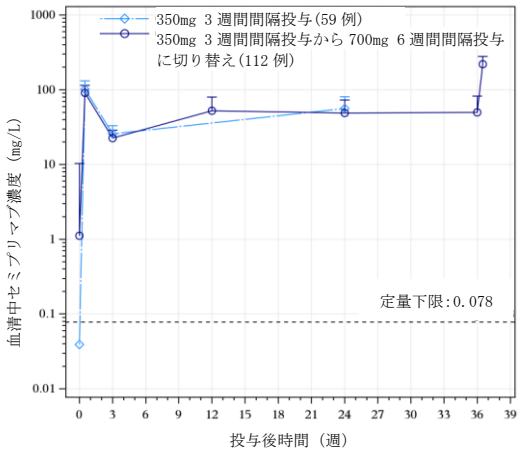


図2： 350mg 3週間間隔で静脈内投与したとき及び350mg 3週間間隔で12週間静脈内投与後700mg 6週間間隔投与に切り替えたときの血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676試験）

化学療法歴[注1)]のある進行又は再発の子宮頸癌患者[注2)]608例（日本人患者56例を含む）を対象に、本剤350mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法[注3)]（ペメトレキセドナトリウム水和物、ノギテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩）と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。主要評価項目である全生存期間（OS）の中間解析の結果は、表4及び図3のとおりであり、化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した。本剤が投与された300例（日本人29例を含む）中、170例（56.7%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労32例（10.7%）、悪心28例（9.3%）、無力症、貧血及び食欲減退各22例（7.3%）、下痢20例（6.7%）、甲状腺機能低下症18例（6.0%）、嘔吐及び関節痛各17例（5.7%）、そう痒症及び発疹各15例（5.0%）であった[4)]。

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

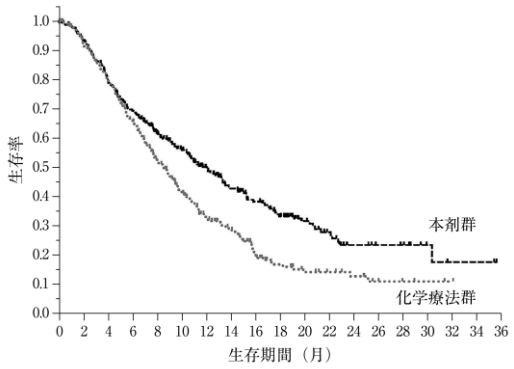
注2） 扁平上皮癌及び腺癌（腺扁平上皮癌を含む）患者が組み入れられた。

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

表4：有効性成績（R2810-ONC-1676試験）

	本剤群（304例）	化学療法群（304例）
全生存期間[注4)]		
イベント数（%）	184（60.5）	211（69.4）
中央値［月］（95%信頼区間）	12.0（10.3，13.5）	8.5（7.5，9.6）
ハザード比[注5)]（95%信頼区間）	0.685（0.560，0.838）	
p値（片側）[注6)]	0.00011	

注4） データカットオフ日：2021年1月4日
注5） 層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法群との比較
注6） 層別ログランク検定、有意水準（片側）0.025



at risk 数

本剤群	304	281	236	206	167	139	110	83	65	52	35	26	13	10	9	4	2	2	0
化学療法群	304	264	224	183	132	99	70	54	32	22	15	12	9	5	3	2	1	0	0

図 3：OS の Kaplan-Meier 曲線（R2810-ONC-1676 試験）

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.2 国内第Ⅰ相試験(R2810-ONC-1622 試験パート 2 コホート A 及び C)

①化学療法歴のない PD-L1 陽性[注 7)] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（コホート A：60 例）及び②化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（コホート C：50 例）[注 8)] を対象に、それぞれ①本剤 350mg 3 週間間隔投与及び②本剤 350mg 3 週間間隔投与と化学療法[注 9)] との併用投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。副次評価項目の一つである RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率［90%信頼区間］（%）は、それぞれ①60.0［48.6, 71.4］[注 10)] 及び②42.0［30.5, 53.5］であった。

コホート A において、本剤が投与された 60 例中 55 例（91.7%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、注入に伴う反応 31.7%（19 例）、そう痒症 23.3%（14 例）、肺臓炎 20%（12 例）、発疹 16.7%（10 例）、甲状腺機能低下症 15.0%（9 例）、倦怠感 11.7%（7 例）、皮膚乾燥、下痢及び嘔気各 10.0%（6 例）であった。コホート C において、本剤と化学療法との併用が行われた 50 例中 50 例（100%）に副作用が認められた。主な副作用（15%以上）は、貧血 20 例（40.0%）、便秘 15 例（30.0%）、食欲減退、悪心及び好中球数減少各 13 例(26.0%)、脱毛症 11 例(22.0%)、倦怠感 10 例（20.0%）、血小板数減少 9 例（18.0%）、関節痛及び末梢感覚ニューロパチー各 8 例（16.0%）であった[5)]。［5.4、5.5、7.2 参照］

注 7）腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 が発現していることが確認された患者が組み入れられた。

注 8）*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。

注 9）治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。
- 白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与
- 白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与

注 10）中央検査で PD-L1 発現率が 50%以上であることが確認されなかった 10 例を除く 50 例が有効性解析対象とされた。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624 試験）

化学療法歴のない PD-L1 陽性[注 11)] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注 12)] 710 例を対象に、本剤 350mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法（白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）と、パクリタキセル、ゲムシタビン塩酸塩又はペメトレキセドナトリウムとの併用）と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。主要評価項目の一つである OS の中間解析の結果は、表 5 及び図 4 のとおりであった。

本剤が投与された 355 例中、204 例（57.5%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、そう痒症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 22 例(6.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 21 例（5.9%）、甲状腺機能低下症 20 例（5.6%）、発疹、食欲減退及び貧血各 18 例（5.1%）であった[6)]。［5.4、5.5 参照］

注 11）腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 が発現していることが確認された患者が組み入れられた。

注 12）*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。

表 5：有効性成績（R2810-ONC-1624 試験）

	本剤群 （356 例）	化学療法群 （354 例）
全生存期間[注 13)]		
イベント数（%）	108（30.3）	141（39.8）
中央値［月］ (95%信頼区間)	22.1（17.7, NE）	14.3（11.7, 19.2）
ハザード比[注 14)] (95%信頼区間)	0.676（0.525, 0.870）[注 15)]	
p 値（両側）[注 16)]	0.0022 [注 17)]	

NE：not evaluable

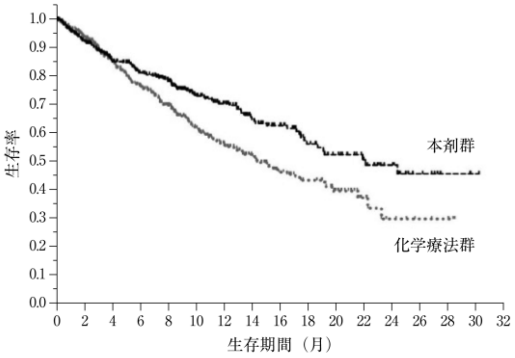
注 13）データカットオフ日：2020 年 3 月 1 日

注 14）層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較

注 15）有意水準に対応した 99.745%CI は（0.458, 0.997）

注 16）層別ログランク検定、有意水準（両側）0.00255

注 17）事前に規定されていない OS 等の解析実施後に変更された統計解析計画に基づく解析結果



at risk 数

本剤群	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0	
化学療法群	354	303	254	205	172	126	93	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0	

図 4：OS の Kaplan-Meier 曲線（R2810-ONC-1624 試験）

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113 試験パート 2）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[注 18)] 466 例を対象に、本剤 350mg 3 週間間隔投与と化学療法[注 19)] との併用の有効性及び安全性を、プラセボと化学療法[注 19)] との併用と比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。主要評価項目である OS の中間解析の結果は、表 6 及び図 5 のとおりであり、プラセボと化学療法との併用群と比較して本剤と化学療法との併用群で統計学的に有意な延長を示した。

本剤と化学療法との併用が行われた 312 例中、275 例（88.1%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、貧血 127 例（40.7%）、脱毛症 114 例（36.5%）、嘔気 71 例(22.8%)、好中球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 45 例（14.4%）、食欲減退 42 例（13.5%）、血小板減少症及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 39 例（12.5%）、嘔吐及び高血糖症各 33 例（10.6%）であった[7)]。［5.4、5.6、7.2 参照］

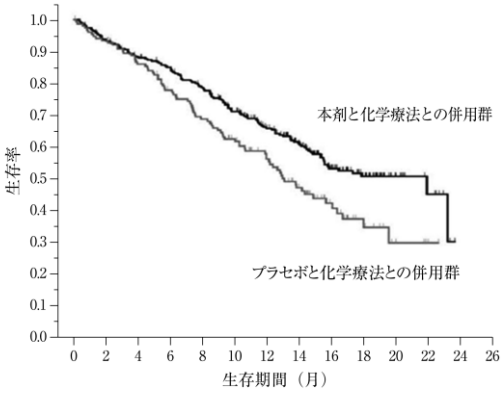
注 18）*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。

注 19）治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。
- 白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与
- 白金系抗悪性腫瘍剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与

表 6：有効性成績（R2810-ONC-16113 試験パート 2）

	本剤と化学療法との併用群（312 例）	プラセボと化学療法との併用群（154 例）
全生存期間[注 20]		
イベント数（%）	132（42.3）	82（53.2）
中央値［月］（95%信頼区間）	21.9（15.5，NE）	13.0（11.9，16.1）
ハザード比[注 21]（95%信頼区間）	0.706（0.534，0.933）[注 22]	
p 値（両側）[注 23]	0.0140	

NE：not evaluable
注 20）データカットオフ日：2021 年 6 月 14 日
注 21）層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用群との比較
注 22）有意水準に対応した 98.369%CI は（0.502，0.994）
注 23）層別ログランク検定、有意水準（両側）0.01631



at risk 数

本剤と化学療法との併用群	312	289	269	256	233	199	162	131	86	52	18	8	0	0
プラセボと化学療法との併用群	154	141	126	112	98	85	65	46	26	14	5	2	0	0

図 5：OS の Kaplan-Meier 曲線（R2810-ONC-16113 試験パート 2）

PD-L1 発現率（腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合）別の OS の探索的解析結果は表 7 のとおりであった。

表 7：有効性成績（R2810-ONC-16113 試験パート 2、PD-L1 発現状況別）[注 24]

PD-L1 発現	投与群	例数[注 25]	中央値［月］（95%信頼区間）	ハザード比[注 26]（95%信頼区間）
1%未満	本剤と化学療法との併用群	95	12.8（9.6，16.5）	1.006（0.633，1.600）
	プラセボと化学療法との併用群	44	14.2（9.1，18.0）	
1%以上 50%未満	本剤と化学療法との併用群	114	21.9（15.9，NE）	0.518（0.323，0.830）
	プラセボと化学療法との併用群	61	12.1（8.3，NE）	
50%以上	本剤と化学療法との併用群	103	17.9（15.3，NE）	0.613（0.367，1.024）
	プラセボと化学療法との併用群	49	13.8（9.3，NE）	

NE：not evaluable
注 24）データカットオフ日：2021 年 6 月 14 日
注 25）PD-L1 発現率が測定可能であった患者が対象とされた。
注 26）非層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボと化学療法との併用群との比較

＊＊〈根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉

＊＊17.1.5 海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540 試験）（NCT02760498）

根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌患者（グループ 1 及び 3 は遠隔転移を有する有棘細胞癌患者、グループ 2 は局所進行の有棘細胞癌患者）を対象に、グループ 1 及び 2 は本剤 3mg/kg 2 週間間隔投与、グループ 3 は本剤 350mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。主要評価項目である RECIST ver.1.1[注 27]に基づく中央判定による奏効率の主要解析時の結果は表 8 のとおりであった。

グループ 1～3 において本剤が投与された 193 例中 148 例（76.7%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労 40 例（20.7%）、そう痒症 29 例（15.0%）、下痢 24 例（12.4%）、発疹 23 例（11.9%）、甲状腺機能低下症及び斑状丘疹状皮疹各 21 例（10.9%）であった。グループ 6[注 28]において本剤が投与された 165 例中 112 例（67.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症 34 例（20.6%）、疲労 25 例（15.2%）、下痢 19 例（11.5%）、斑状丘疹状皮疹 17 例（10.3%）であった[8]。［5.7 参照］

注 27）グループ 2 の患者の腫瘍評価は WHO 基準に準じた写真評価を含めた複合評価により行った。
注 28）グループ 6 は進行・再発の有棘細胞癌患者を対象に本剤 350mg 3 週間間隔投与等の有効性及び安全性を補足的に検討することを目的として実施された。

表 8：有効性成績（R2810-ONC-1540 試験）

		グループ 1[注 29] 本剤 3mg/kg Q2W 59 例	グループ 2[注 30] 本剤 3mg/kg Q2W 78 例	グループ 3[注 31] 本剤 350mg Q3W 56 例
例数（%）	完全奏効（CR）	4（6.8%）	10（12.8%）	3（5.4%）
	部分奏効（PR）	24（40.7%）	24（30.8%）	20（35.7%）
	安定（SD）	9（15.3%）	28（35.9%）	8（14.3%）
	Non-CR/Non-PD	4（6.8%）	0	5（8.9%）
	進行（PD）	11（18.6%）	9（11.5%）	14（25.0%）
	評価不能	7（11.9%）	7（9.0%）	6（10.7%）
奏効率（CR+PR）（%）（95%信頼区間）		47.5（34.3，60.9）	43.6（32.4，55.3）	41.1（28.1，55.0）

Q2W：2 週間間隔投与，Q3W：3 週間間隔投与
Non-CR/Non-PD：測定可能病変のない患者における評価結果
注 29）データカットオフ日：2017 年 10 月 27 日
注 30）データカットオフ日：2018 年 10 月 10 日
注 31）データカットオフ日：2018 年 9 月 20 日

注）本剤の承認された用法及び用量は、1 回 350mg 3 週間間隔である。

＊＊〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

＊＊17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 試験パート 1）（NCT03969004）

外科的切除後及び放射線治療後の再発のリスクの高い[注 32]有棘細胞癌患者 415 例（日本人患者 11 例を含む）を対象に、本剤[注 33]の有効性及び安全性を、プラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。主要評価項目である治験担当医師判定による無病生存期間（DFS）の結果は、表 9 及び図 6 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した。本剤が投与された 205 例中 128 例（62.4%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労 33 例（16.1%）、そう痒症 29 例（14.1%）、発疹 26 例（12.7%）、斑状丘疹状皮疹 23 例（11.2%）、甲状腺機能低下症 22 例（10.7%）、下痢 21 例（10.2%）であった[9]。［5.7 参照］

注 32）以下のいずれかの基準を満たす場合、再発高リスクと判断された。
- 術後病理診断において、（ｉ）被膜外浸潤を有するリンパ節転移及び 1 個以上の 20mm 以上のリンパ節転移、又は（ⅱ）3 個以上のリンパ節転移を有する。
- In-transit 転移（原発巣からの距離が 2cm を超えるが、所属リンパ節領域には及んでいない皮膚及び皮下の転移）を有する。
- T4 病変を有する。
- 神経周囲浸潤を有する。
- 過去に切除された腫瘍の領域に発生し、下記の基準を 1 つ以上有する再発有棘細胞癌
  - 再発病変に伴う所属リンパ節転移が N2b 以上
  - 最大径 4cm 以上の再発病変、若しくは軽度の骨びらん又は近接する正常な表皮顆粒層から 6mm を超える浸潤を有する再発病変
  - 低分化の組織型かつ最大径 20mm 以上の再発病変

注 33）本剤 350mg を 3 週間間隔で投与、又は本剤 350mg を 3 週間間隔で 12 週間投与後、本剤 700mg を 6 週間間隔で投与した（投与期間は最長 48 週間）。

表 9：有効性成績（R2810-ONC-1788 試験パート 1）

	本剤群（209 例）	プラセボ群（206 例）
無病生存期間[注 34]		
イベント数（%）	24（11.5）	65（31.6）
中央値［月］（95%信頼区間）	NR（NE，NE）	49.4（48.5，NE）
ハザード比[注 35]（95%信頼区間）	0.319（0.199，0.511）	
p 値（両側）[注 36]	<0.0001	

NE：not evaluable，NR：not reached
注 34）データカットオフ日：2024 年 10 月 4 日

注 35）層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較
注 36）層別ログランク検定、有意水準（両側）0.00455

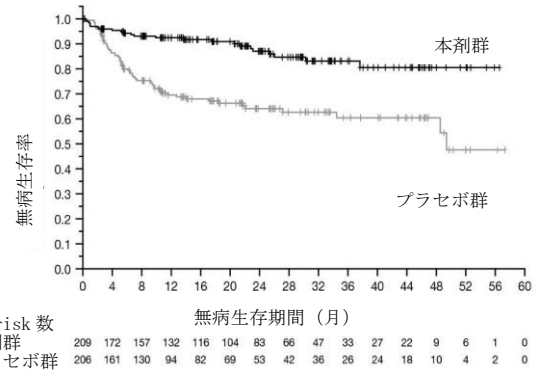


図 6： DFS の Kaplan-Meier 曲線（R2810-ONC-1788 試験パート 1）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セミプリマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：セミプリマブ（遺伝子組換え）
(Cemiplimab (Genetical Recombination))
分　子　量：約 147,000
本　　質：セミプリマブは、遺伝子組換え抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体で、ヒト IgG4 に由来し、H 鎖の 225 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。セミプリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セミプリマブは、444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。
20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 バイアル（7mL）

23. 主要文献

1）社内資料：国内第 I 相試験（R2810-ONC-1622 試験）[2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2]
2）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676 試験）[2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2]
＊＊3）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 試験パート 1）[2026 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.2.2]
4）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676 試験）[2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.3.2, CTD2.7.4.2]
5）社内資料：国内第 I 相試験（R2810-ONC-1622 試験パート 2 コホート A 及び C）[2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.3.2, CTD2.7.4.2]
6）社内資料：海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624 試験）[2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.3.2, CTD2.7.4.2]
7）社内資料：海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113 試験パート 2）[2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.3.2, CTD2.7.4.2]
＊＊8）社内資料：海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540 試験）[2026 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.3.2, CTD2.7.4.2]
＊＊9）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 試験パート 1）[2026 年 X 月 X 日承認、CTD2.7.3.2, CTD2.7.4.2]
10）社内資料：非臨床薬効薬理試験 [2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.2.1]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

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

目次

1. 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠 2
1.1. 効能又は効果（案） 2
1.1.1. 効能又は効果（案）の設定根拠 2
1.1.1.1. 「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」の設定根拠 2
1.1.1.2. 「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」の設定根拠 3
1.2. 用法及び用量（案） 4
1.2.1. 用法及び用量（案）の設定根拠 4
1.2.1.1. 「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」に対する用法及び用量（案）の設定根拠 4
1.2.1.2. 「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」に対する用法及び用量（案）の設定根拠 5

1. 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

○根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌

○再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法

1.1.1. 効能又は効果（案）の設定根拠

1.1.1.1. 「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」の設定根拠

「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」に対するセミプリマブ（遺伝子組換え）の効能・効果（案）は、海外第 2 相比較試験である R2810-ONC-1540 試験（1540 試験）及び国際共同第 3 相試験である R2810-ONC-1788 試験（1788 試験）の成績に基づき設定した。

以下に各試験の概要及び試験成績を示す。

1540 試験は、進行有棘細胞癌（CSCC）患者（転移性 CSCC 患者又は手術や放射線療法の適応とならない局所進行 CSCC 患者）を対象にセミプリマブの有効性、安全性及び薬物動態（PK）を評価する第 2 相、非盲検試験である。進行 CSCC に対するセミプリマブの有効性は、Group 1（転移性 CSCC）、Group 2（局所進行 CSCC）及び Group 3（転移性 CSCC）の結果に基づき評価した。

主要解析時（データカットオフ日：Group 1 2017 年 10 月 27 日、Group 2 2018 年 10 月 10 日、Group 3 2018 年 9 月 20 日）の Group 1～3 全体の 193 例（Full analysis set［FAS］）において、主要評価項目の奏効率（ORR）の 95%信頼区間（CI）の下限が全ての Group で事前に規定した閾値（Group 1 及び Group 3：15%、Group 2：25%）を上回った。ORR は、Group 1（59 例）で 47.5%（95% CI：34.3, 60.9）、Group 2（78 例）で 43.6%（95% CI：32.4, 55.3）、Group 3（56 例）で 41.1%（95% CI：28.1, 55.0）であった。

また最終解析時（データベースロック日：2022 年 3 月 1 日）の FAS（193 例）において、Group 1～3 全体の ORR は 47.2%（95% CI： 39.9, 54.4）であった。Group 別の ORR は、Group 1 で 50.8%（95% CI：37.5, 64.1）、Group 2 で 44.9%（95% CI：33.6, 56.6）、Group 3 で 46.4%（95% CI：33.0, 60.3）であった。最終解析においても、ORR の 95% CI の下限が事前に規定した閾値を上回った。

さらに、主な副次評価項目においても、セミプリマブは転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC の両方に対して一貫して良好な有効性を示し、迅速な奏効の発現及び臨床的に意味のある奏効の持続が認められた。

1788 試験は以下の 2 つのパートで構成された。

パート 1 は、外科的切除及び放射線治療後の CSCC の再発高リスクの基準を少なくとも 1 つ満たす CSCC 患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブの有効性、安全性及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験として実施した。

パート 2 は、再発が認められた被験者にセミプリマブ投与の機会を提供するために非盲検で実施した。再発によりパート 2 に移行した被験者は進行 CSCC と判断され、1540 試験の被験者集団と同様とみなした。

日本人被験者における有効性の結果は、パート 1 において、全体集団と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった（1.1.1.2 項）。パート 1 のプラセボ群で再発が認められた 2 例は、進行 CSCC とみなされ、いずれもパート 2 に移行し、セミプリマブの投与を受けた。パート 2 における 2 例の最良総合効果は安定（SD）であった。

上記のとおり、非日本人の進行 CSCC（転移性 CSCC 又は手術や放射線療法の適応とならない局所進行 CSCC）患者を対象とした 1540 試験において、頑健かつ臨床的に意味のある有効性の結果が示され、1788 試験パート 1 及びパート 2 の結果から日本人被験者においても同様の有効性が期待できると考えられる。また安全性についても、セミプリマブは許容可能な安全性プロファイルを示した。したがって、セミプリマブの単独投与は、進行 CSCC に対する治療選択肢として期待できると判断した。

以上より、本剤の申請効能・効果（案）を「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」と設定した。

1.1.1.2.　「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」の設定根拠

「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」に対するセミプリマブ（遺伝子組換え）の効能・効果（案）は、国際共同第 3 相試験である R2810-ONC-1788 試験（1788 試験）パート 1 の成績に基づき設定した。

以下に 1788 試験パート 1 の概要及び試験成績を示す。

1788 試験パート 1 は、外科的切除及び放射線治療後の CSCC の再発高リスクの基準を少なくとも 1 つ満たす CSCC 患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブの有効性、安全性及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験である。

主要解析（データカットオフ日：2024 年 10 月 4 日）において、セミプリマブを投与された被験者群（セミプリマブ群）で、対照群であるプラセボ投与を受けた被験者（プラセボ群）と比較して、主要評価項目である無病生存期間（DFS）は、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。

- DFS は、セミプリマブ群では未達、プラセボ群では 49.4 ヵ月（ハザード比 0.319［95% CI：0.199, 0.511］、p<0.0001）であった。

さらに、主な副次評価項目においてもセミプリマブの臨床的有用性が示された。

- 局所領域再発までの期間及び遠隔再発までの期間は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で数値的に良好であった（ハザード比はそれぞれ 0.195 及び 0.346）。

- 全生存期間（OS）は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で改善傾向が認められた（ハザード比 0.863［95% CI：0.391, 1.904］）。

日本人被験者と全体集団の有効性に臨床的に意義のある差は認められなかった。

- セミプリマブ群（3 例）では再発又は死亡は認められなかった。プラセボ群（8 例）では 2 例に再発（遠隔再発のみ 1 例、遠隔及び局所領域再発 1 例）が認められた。DFS の範囲はセミプリマブ群 21.19～44.45 ヵ月、プラセボ群 4.37～40.38 ヵ月であった。
- データカットオフ時点で OS の中央値は未達であった。OS の範囲は、全体で 5.59～49.08 ヵ月、セミプリマブ群 22.01～49.08 ヵ月、プラセボ群 5.59～46.13 ヵ月であった。

上記のとおり、再発高リスク CSCC 患者を対象にセミプリマブの術後補助療法を評価した 1788 試験パート 1 において、頑健かつ臨床的に意味のある有効性の結果が示され、日本人被験者でも非日本人被験者と一貫した結果が得られた。また安全性についても、高リスク CSCC における術後補助療法として、セミプリマブは許容可能な安全性プロファイルを示した。したがって、セミプリマブの単独投与は、再発高リスク CSCC 患者に対する術後補助療法として期待できると判断した。

以上より、本剤の申請効能・効果（案）を「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」と設定した。

1.2. 用法及び用量（案）

<根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌>

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

<再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法>

通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350mg を 3 週間間隔で 16 回まで、30 分間かけて点滴静注する。または、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350mg を 3 週間間隔で 4 回、30 分間かけて点滴静注し、その後、1 回 700mg を 6 週間間隔で 6 回まで、30 分間かけて点滴静注する。

1.2.1. 用法及び用量（案）の設定根拠

1.2.1.1. 「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」に対する用法及び用量（案）の設定根拠

1540 試験の Group 1 及び Group 2 では、First-in-Human の R2810-ONC-1423 試験（1423 試験）で推奨用量と判断された 3 mg/kg 2 週間間隔（Q2W）の静脈内投与を採用した。セミプリマブ 3 mg/kg Q2W 静脈内投与を受けた転移性 CSCC 患者（Group 1）及び局所進行 CSCC 患者（Group 2）の PK プロファイルは類似していた。Group 3 では、3 mg/kg Q2W の静脈内投与と同程度の曝露量になるように、PK モデルに基づいて 350 mg 3 週間間隔（Q3W）の静脈内投与を選択した。この 350 mg Q3W

の静脈内投与は、その後セミプリマブの臨床開発プログラム全体で使用されており、国内においても子宮頸癌及び非小細胞肺癌に対する承認用法・用量である。進行 CSCC 患者を対象とした 1540 試験において、期待される有効性及び良好な安全性プロファイルが認められ、これらの結果はセミプリマブ 350 mg Q3W 静脈内投与の用法・用量の妥当性を裏付けるものであった。

日本人の CSCC 患者の PK データは限られている。1540 試験には日本人は登録されなかったが、1788 試験では CSCC を有する日本人 11 例が登録され、プラセボ群 8 例のうち再発が認められた 2 例が進行 CSCC 患者としてパート 2 でセミプリマブの投与を受けた。これまでに検討されたいずれの適応症においても、日本人と非日本人の間でセミプリマブの PK、忍容性、有効性又は安全性に臨床的に意味のある差は認められていない。

以上より、日本人の進行 CSCC 患者に対する用法・用量として、セミプリマブ 350 mg Q3W 静脈内投与が適切であると判断した。

1.2.1.2. 「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」に対する用法及び用量（案）の設定根拠

1788 試験の治験実施計画書初版では、国内外の承認用法・用量である 350 mg Q3W の静脈内投与を選択し、被験者を 1:1 の比で無作為に以下のいずれかの群に割り付けた（治験実施計画書初版の用法・用量を「Q3W 継続」とする）。

- セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 48 週間）
- プラセボを Q3W で静脈内投与（最長 48 週間）

Q3W の来院は患者及び医療従事者にとって負担となる可能性があることから、来院回数を減らし患者の利便性を向上する用法・用量を検討した。PK モデリング及びシミュレーションの結果、Week 12 に 350 mg Q3W から 700 mg Q6W へ切り替えた後、平均 $C_{trough,ss}$ がわずかに低下し、$C_{max,ss}$ 値は以前に忍容性が確認された投与レジメンよりも高くならないことが示された。

治験実施計画書改訂第 2 版では、被験者を 1:1 の比で無作為に以下のいずれかの群に割り付けた（治験実施計画書改訂第 2 版の用法・用量を「Q3W 開始/Q6W 切替」とする）。

- セミプリマブ 350 mg を Q3W で（最長 12 週間）、その後 700 mg を Q6W で静脈内投与（最長 36 週間）、合計最長投与期間は 48 週間
- プラセボを Q3W で（最長 12 週間）、その後 Q6W で静脈内投与（最長 36 週間）、合計最長投与期間は 48 週間

Q3W 継続と比較して Q3W 開始/Q6W 切替では、Week 36 で平均 $C_{trough,ss}$ は 11.3%減少し、平均 $C_{max,ss}$ は 28.1%増加した。この $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の差異に臨床的意味はないと考えられた。用法・用量（Q3W 継続、Q3W 開始/Q6W 切替）別の DFS の探索的解析結果では、いずれの用法・用量でもプラセボ群と比較してセミプリマブ群で DFS が改善したことから、セミプリマブの有効性は異な

る用法・用量間で同程度と考えられる。安全性については、Q3W 開始/Q6W 切替と比較して Q3W 継続で Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合が高かったが、用法・用量に関わらず、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

以上より、再発高リスク進行 CSCC における術後補助療法の用法・用量として、投与開始から 12 週間は 350mg Q3W 静脈内投与、その後は 350 mg Q3W 又は 1 回 700 mg Q6W 静脈内投与（投与期間は 48 週間まで）が適切であると判断し、審査の過程において実臨床で想定される使用状況及び類薬の添付文書の記載を勘案し上記の記載とした。

1.　使用上の注意（案）及びその設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意

〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

5.7 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6 参照］

5.8 術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。

下線：追加

（設定根拠）

本剤のリスク・ベネフィットが最適化されると考えられる適切な患者に投与されるように、効能又は効果に関連する注意に上記のとおり設定した。

7.用法及び用量に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌、再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

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

下線：追加

（設定根拠）

「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」及び「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」に対する本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性は確立していないことから、7.1 項に「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」及び「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」を追加した。

11. 副作用

11. 1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（0.2~~0.1~~%、0.3%）

［1.2、8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全（頻度不明、頻度不明）、AST 増加（4.84.6%、13.5%）、ALT 増加（5.14.6%、11.9%）、γ-GTP 増加（1.0%、0.8%）、血中 Al-P 増加（2.12.7%、3.9%）、血中ビリルビン増加（0.50.6%、1.4%）を伴う肝機能障害、肝炎（2.73.2%、3.3%）があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（8.16.6%、7.2%）、甲状腺機能亢進症（3.33.5%、4.7%）、甲状腺炎（0.50.6%、0.6%）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.4 下垂体機能障害

下垂体炎（0.50.1%、頻度不明）、下垂体機能低下症（0.1%、頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.5 副腎機能障害

副腎機能不全（0.80.1%、1.1%）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.6 1 型糖尿病

1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.20.3%、0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.5 参照］

11.1.7 腎障害

急性腎障害（0.81.1%、1.4%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明、0.6%）等の腎障害があらわれることがある。［8.6 参照］

11.1.8 筋炎（0.40.3%、頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明、頻度不明）

［8.7 参照］

11.1.9 重症筋無力症（0.1%、頻度不明）

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

11.1.10 心筋炎（0.40.3%、頻度不明）、心膜炎（0.20.3%、0.6%）

［8.9 参照］

11.1.11 Infusion reaction（4.25.2%、1.9%）

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

11.1.12 大腸炎（1.7~~1.5~~%、1.4%）、重度の下痢（0.6~~0.4~~%、1.4%）

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

11.1.13 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明、頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明、頻度不明）、多形紅斑（0.2~~0.3~~%、1.1%）

11.1.14 類天疱瘡（0.4%~~頻度不明~~、頻度不明）

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.15 神経障害

末梢性ニューロパチー（1.3~~1.1~~%、22.4%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明、頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.16 脳炎（0.2~~0.1~~%、0.3%）、髄膜炎（0.1%~~頻度不明~~、頻度不明）

11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（0.1%、頻度不明）、肺塞栓症（0.1%、0.3%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.1.18 免疫性血小板減少症（頻度不明、頻度不明）

11.1.19 血球貪食性リンパ組織球症（頻度不明、頻度不明）

11.1.20 発熱性好中球減少症（0.2%、1.4%）

11.1.21 膵炎（0.1%、頻度不明）

11.1.22 ぶどう膜炎（0.1%、頻度不明）

注）「重大な副作用」の発現頻度は、単独投与時、併用投与時の順に記載した。

下線：追加、取消線：削除

（設定根拠）

特に注意を要すると考えられる副作用について、以下に基づき設定した。

単独投与について、有棘細胞癌を対象とした 1540 試験、有棘細胞癌における術後補助療法を対象とした 1788 試験での結果を、既承認適応症である子宮頸癌を対象とした 1676 試験、非小細胞肺癌を対象とした 1622 試験パート 2 コホート A 及び 1624 試験に加えて発現頻度を再集計した。

審査の過程における検討に基づき 11.1.19～11.1.22 を追記した。

11. 2 その他の副作用

（単独投与）

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			肺炎、上気道感染、尿路感染	
血液およびリンパ系障害		貧血~~（18.0%）~~	血小板減少症	
免疫系障害				シェーグレン症候群
神経系障害		頭痛		
血管障害			高血圧	
代謝および栄養障害		食欲減退		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		肺臓炎、呼吸困難	咳嗽	
胃腸障害		腹痛、悪心、嘔吐、口内炎、便秘	胃炎	
皮膚および皮下組織障害	発疹（20.5~~19.0~~%）、そう痒症		光線角化症	
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛~~（26.9%）~~	関節炎、リウマチ性多発筋痛	筋力低下
腎および尿路障害		腎炎		
眼障害				角膜炎
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（16.6~~20.0~~%）	発熱、浮腫		
臨床検査		血中クレアチニン増加	血中甲状腺刺激ホルモン増加、トランスアミナーゼ上昇	血中甲状腺刺激ホルモン減少

注）単独投与の副作用発現頻度は、「17. 臨床試験」の項に記載した 1676 試験、1622 試験パート 2 コホート A、1624 試験、1540 試験グループ 1,2,3,6 及び 1788 試験パート 1・パート 2 の集計結果に基づき記載した。

下線実線：追加、下線点線：頻度変更により移動、取消線：削除

（設定根拠）

臨床試験より得られた結果を基に、本剤で注意を要する副作用を集計した。

14. 適用上の注意

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量 ~~7mL~~（1 回 350mg 投与の場合は 1 バイアル分 7mL、1 回 700mg 投与の場合は 2 バイアル分 14mL）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～20mg/mL とする。

下線実線：追加、取消線：削除

（設定根拠）

本剤の投与時に必要な注意について CCDS に基づき設定した。

第3部（M3）：品質に関する文書

資料番号	標題	報告種 （国内、海外）	掲載誌 （社内報告書/社外）	評価/参考
3.2	**データ又は報告書**			
	該当資料なし			

3.3 参考文献

資料番号	著者・タイトル
	該当資料なし

第4部（M4）：非臨床試験報告書

資料番号	標題	報告種 （国内、海外）	掲載誌 （社内資料/社外）	評価/参考
4.2	**試験報告書**			
	該当資料なし			

4.3 参考文献

資料番号	著者・タイトル
	該当資料なし

第5部（M5）：臨床試験報告書

資料番号	標題	報告種 （国内、海外）	掲載誌 （社内資料/社外）	評価/参考	電子データ の有無
5.2	**臨床試験一覧表**				
5.2	Tabular Listing of all Clinical Studies	—	—	—	—
5.3	**試験報告書及び関連情報**				
5.3.1	**生物薬剤学試験報告書**				
5.3.1.1	**バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書**				
	該当資料なし				
5.3.1.2	**比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書**				
	該当資料なし				
5.3.1.3	***In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書**				
	該当資料なし				
5.3.1.4	**生物学的及び理化学的分析法検討報告書**				
	該当資料なし				
5.3.2	**ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書**				
5.3.2.1	**血漿蛋白結合試験報告書**				
	該当資料なし				
5.3.2.2	**肝代謝及び薬物相互作用試験報告書**				
	該当資料なし				
5.3.2.3	**他のヒト生体試料を用いた試験報告書**				
	該当資料なし				

第5部（M5）：臨床試験報告書

資料番号	標題	報告種（国内、海外）	掲載誌（社内資料/社外）	評価/参考	電子データの有無
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書				
5.3.3.5-1	R2810-PM-18032-CP-01V1 - Exposure-Response Analysis Report of Cemiplimab (REGN2810) (anti-PD-1) in Patients with Advanced Malignancies	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5-2	R2810-PK-21056-SR-01V1 - Population Pharmacokinetics Analysis of Cemiplimab (REGN2810) in Patients with Cervical Cancer	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5-3	5.3.3.3-3 R2810-PK-25042-CP-01V1 - Population Pharmacokinetic Analysis of Adjuvant Cemiplimab (R2810) after Surgery and Radiation Therapy in Patients with High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	海外	社内資料	評価	有
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書				

第5部（M5）：臨床試験報告書

資料番号	標題	報告種 （国内、海外）	掲載誌 （社内資料/社外）	評価/参考	電子データ の有無
	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**				
5.3.5.1-1	R2810-ONC-1788 - A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo after Surgery and Radiation Therapy in Patients with High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2	**非対照試験報告書**				
5.3.5.2-1	R2810-ONC-1540 (1540-1 - Primary Analysis Report for Group 1) - A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	R2810-ONC-1540 (1540-2 - Primary Analysis Report for Group 2 and Group 3) - A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	R2810-ONC-1540 (1540-3 - Groups 1 - 3 Final Analysis and Primary Analysis Summary Report for Group 6) - A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-4	R2810-ONC-1540 (1540-4 - Final Analysis Report for Group 6) - A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3	**複数の試験成績を併せて解析した報告書**				
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety_Post-text Tables 14.3.2.4.1 - 14.3.2.7.7	海外	社内資料	―	無
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety_Post-text Tables 14.1.1.1 - 14.1.4.3	海外	社内資料	―	無
5.3.5.3-3	Integrated Summary of Safety_Post-text Tables 14.3.2.1.1 - 14.3.4.2	海外	社内資料	―	無
5.3.5.3-4	Integrated Summary of Safety_Post-text Tables 14.3.1.2.1 - 14.3.1.2.7	海外	社内資料	―	無

第5部（M5）：臨床試験報告書

資料番号	標題	報告種 （国内、海外）	掲載誌 （社内資料/社外）	評価/参考	電子データ の有無
5.3.5.3-5	Integrated Summary of Safety_Post-text Tables 14.3.1.2.7 - 14.3.1.2.10	海外	社内資料	－	無
5.3.5.3-6	Integrated Summary of Safety_Post-text Tables 14.3.1.3.1 - 14.3.1.3.9	海外	社内資料	－	無
5.3.5.3-7	Integrated Summary of Safety_Post-text Listings 14.3.2.4.1 - 14.3.2.5.1	海外	社内資料	－	無
5.3.5.3-8	Integrated Summary of Safety_Post-text Listings 14.3.1.2.1 - 14.3.4.1	海外	社内資料	－	無
5.3.5.3-9	Integrated Summary of Safety_Post-text Listings 14.3.2.1.1 - 14.3.2.3.2	海外	社内資料	－	無
5.3.5.3-10	Integrated Summary of Safety_Post-text Listings 14.3.3.3.1 - 14.3.4.1	海外	社内資料	－	無
5.3.5.3-11	Integrated Summary of Safety _Non-Study Specific Tables and Figures - CSCC	海外	社内資料	－	無
5.3.5.4	**その他の臨床試験報告書**				
5.3.5.4-1	R2810-ONC-1788 - Tables and Figures - Interim Efficacy Tables (Data cut-off: 07 Apr 2025)	海外	社内資料	－	無
5.3.5.4-2	R2810-ONC-1788 - Tables and Figures - Interim Safety Tables (Data cut-off: 07 Apr 2025)	海外	社内資料	－	無
5.3.5.4-3	R2810-ONC-1788 - Tables - Interim1 - AdjCSCC - Japanese Participants	海外	社内資料	－	無
5.3.5.4-4	R2810-ONC-1788 - Listings - Interim1 - AdjCSCC - Japanese Participants	海外	社内資料	－	無
5.3.6	**市販後の使用経験に関する報告書**				
5.3.6-1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report - Cemiplimab ([redacted] 20[redacted] - [redacted] 20[redacted])	海外	社内資料	－	－
5.3.7	**患者データー覧表及び症例記録**				
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表	海外	－	－	－
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表	海外	－	－	－
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表	海外	－	－	－

第5部（M5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	著者・タイトル
5.4-1	AJCC. Cancer Staging Manual. 8th ed: American College of Surgeons & Springer International Publishing; 2017.
5.4-2	Ansai SI, Umebayashi Y, Katsumata N, Kato H, Kadono T, Takai T, et al. Japanese Dermatological Association Guidelines: Outlines of Guidelines for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma 2020. The Journal of dermatology. 2021;48(7):e288-e311.
5.4-3	Attal ZG, Shalata W, Soklakova A, Tourkey L, Shalata S, Abu Saleh O, et al. Advanced and Metastatic Non-Melanoma Skin Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Features, and Treatment Options. Biomedicines. 2024;12(7).
5.4-4	Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. Eur J Cancer. 2016;63:41-52.
5.4-5	Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, Clifford JL, Reyes MJ, Zhou X, et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(15):1974-8.
5.4-6	Catalano M, Nozzoli F, De Logu F, Nassini R, Roviello G. Management Approaches for High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with Perineural Invasion: An Updated Review. Current treatment options in oncology. 2024;25(9):1184-92.
5.4-7	Clopper C, Pearson E. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. Biometrika. 1934;26(4):404-13.
5.4-8	Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL, Davies K, Frytak J, Lowy I, et al. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. Cancer Med. 2020;9(20):7381-7.
5.4-9	Dai S, Jia R, Zhang X, Fang Q, Huang L. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases. Cellular immunology. 2014;290(1):72-9.
5.4-10	European Medicine Agency. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man: European Medicines Agency: Science Medicines Health; 2017 [cited 29 Oct 2017]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
5.4-11	Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. The New England journal of medicine. 2003;348(17):1681-91.
5.4-12	Freeman A, Bridge JA, Maruthayanar P, Overgaard NH, Jung JW, Simpson F, et al. Comparative immune phenotypic analysis of cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Intraepidermal Carcinoma in immune-competent individuals: proportional representation of CD8+ T-cells but not FoxP3+ Regulatory T-cells is associated with disease stage. PloS one. 2014;9(10):e110928.
5.4-13	Fujisawa Y, Funakoshi T, Nakamura Y, Ishii M, Asai J, Shimauchi T, et al. Nation-wide survey of advanced non-melanoma skin cancers treated at dermatology departments in Japan. Journal of dermatological science. 2018;92(3):230-6.

第5部（M5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	著者・タイトル
5.4-14	Furka A, Simkó C, Kostyál L, Szabó I, Valikovics A, Fekete G, et al. Treatment Algorithm for Cancerous Wounds: A Systematic Review. Cancers. 2022;14(5).
5.4-15	Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. The Journal of experimental medicine. 2005;202(2):231-7.
5.4-16	Guo A, Liu X, Li H, Cheng W, Song Y. The Global, Regional, National Burden of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (1990–2019) and Predictions to 2035. European Journal of Cancer Care. 2023;2023(1):5484597.
5.4-17	Habicht A, Dada S, Jurewicz M, Fife BT, Yagita H, Azuma M, et al. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2007;179(8):5211-9.
5.4-18	Hosseini TM, Park SJ, Guo T. The Mutational and Microenvironmental Landscape of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. Cancers. 2024;16(16):2904.
5.4-19	Kasagi S, Kawano S, Kumagai S. PD-1 and autoimmunity. Critical reviews in immunology. 2011;31(4):265-95.
5.4-20	Leitenberger JJ, Rogers H, Chapman JC, Maher IA, Fox MC, Harmon CB, et al. Defining recurrence of nonmelanoma skin cancer after Mohs micrographic surgery: Report of the American College of Mohs Surgery Registry and Outcomes Committee. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(5):1022-31.
5.4-21	Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of Patients With Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A 10-Year Single-Institution Cohort Study. JAMA Dermatol. 2015;151(11):1220-5.
5.4-22	Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Schantz SP, Ota DM, et al. 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. Journal of the National Cancer Institute. 1992;84(4):235-41.
5.4-23	Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(25):3419-26.
5.4-24	Merck & Co. I. Merck Provides Update on Phase 3 KEYNOTE-867 and KEYNOTE-630 Trials 2024 [updated 29 Aug 2024; cited 2025 25 Mar]. Available from: https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-phase-3-keynote-867-and-keynote-630-trials/
5.4-25	Muhleisen B, Petrov I, Gachter T, Kurrer M, Scharer L, Dummer R, et al. Progression of cutaneous squamous cell carcinoma in immunosuppressed patients is associated with reduced CD123+ and FOXP3+ cells in the perineoplastic inflammatory infiltrate. Histopathology. 2009;55(1):67-76.
5.4-26	Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(12):2375-91.

第5部（M5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	著者・タイトル
5.4-27	Nehal KS, Bichakjian CK. Update on Keratinocyte Carcinomas. The New England journal of medicine. 2018;379(4):363-74.
5.4-28	Ogata D, Namikawa K, Nakano E, Fujimori M, Uchitomi Y, Higashi T, et al. Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016-2017. Cancer Sci. 2023;114(7):2986-92.
5.4-29	Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. Trends in immunology. 2006;27(4):195-201.
5.4-30	Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(24):6582-92.
5.4-31	Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, Stoneley A, Veness MJ, Kenny LM, et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(13):1275-83.
5.4-32	Saito-Sasaki N, Aoki M, Fujii K, Yamamura K, Hitaka T, Hirano Y, et al. Age over 90 years is an unfavorable prognostic factor for resectable cutaneous squamous cell carcinoma. The Journal of dermatology. 2025;52(1):183-6.
5.4-33	Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. JAMA Dermatol. 2013;149(5):541-7.
5.4-34	Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. Journal of clinical oncology :official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(2):364-70.
5.4-35	Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention-Update 2023. Eur J Cancer. 2023;193:113251.
5.4-36	Sun L, Chin RI, Gastman B, Thorstad W, Yom SS, Reddy CA, et al. Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. JAMA Dermatol. 2019;155(4):442-7.
5.4-37	UICC. Manual of Clinical Oncology. 9th ed. Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK: Union for International Cancer Control (UICC) and John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
5.4-38	van Leeuwen BL, Houwerzijl M, Hoekstra HJ. Educational tips in the treatment of malignant ulcerating tumours of the skin. Eur J Surg Oncol. 2000;26(5):506-8.
5.4-39	Vuong W, Lin J, Wei RL. Palliative radiotherapy for skin malignancies. Ann Palliat Med. 2017;6(2):165-72.

第5部（M5）：臨床試験報告書

5.4 参考文献

資料番号	著者・タイトル
5.4-40	Wafula PO, Teles A, Schumacher A, Pohl K, Yagita H, Volk HD, et al. PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model. American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989). 2009;62(5):283-92.
5.4-41	Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. Oncologist. 2016;21(10):1230-40.
5.4-42	Yamazaki E, Fujimura T, Takahashi-Watanabe M, Amagai R, Tamabuchi E, Oka K, et al. An Evaluation of Prognostic Factors in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Study of 237 Japanese Cases. J Clin Med. 2025;14(4).
5.4-43	Yang F, Paccaly AJ, Rippley RK, Davis JD, DiCioccio AT. Population pharmacokinetic characteristics of cemiplimab in patients with advanced malignancies. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2021;48(4):479-94.
5.4-44	Yu SH, Bordeaux JS, Baron ED. The immune system and skin cancer. Advances in experimental medicine and biology. 2014;810:182-91.
5.4-45	Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer. 2016;60:210-25.
5.4-46	オプジーボ点滴静注® 添付文書. 小野薬品工業株式会社, Ltd.; 2025.
5.4-47	日本皮膚科学会. 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3 版 有棘細胞癌診療ガイドライン2020（2021 年3 月20 日更新版）. Jpn J Dermatol. 2020;130(12):2501-33.
5.4-48	日本皮膚科学会. 皮膚がん診療ガイドライン第4 版 有棘細胞癌診療ガイドライン2025. Jpn J Dermatol. 2025;135(6):1531-78.