

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

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：注意－医師等の処方箋により使用すること

リブタヨ[®]点滴静注350mg 最適使用推進ガイドライン対象品目Libtayo[®] I.V. Infusion

承認番号	30400AMX00458
販売開始	-

LBTiE01

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1)}	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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

副作用	程度 ^{注2)}	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。

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

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
- 9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 間質性肺疾患（1.7%）
[1.2、8.2、9.1.2 参照]
- 11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎
肝不全（頻度不明）、AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（6.0%）、肝炎（3.3%）があらわれることがある。[8.3 参照]
- 11.1.3 甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（6.0%）、甲状腺機能亢進症（3.0%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]
- 11.1.4 下垂体機能障害
下垂体炎（頻度不明）、下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]
- 11.1.5 副腎機能障害
副腎機能不全（頻度不明）等の副腎機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]
- 11.1.6 1型糖尿病
1型糖尿病（頻度不明）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.5 参照]
- 11.1.7 腎障害
急性腎障害（1.0%）、尿管間質性腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。[8.6 参照]
- 11.1.8 筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）
[8.7 参照]
- 11.1.9 重症筋無力症（頻度不明）
重症筋無力症によるクレーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。[8.8 参照]
- 11.1.10 心筋炎（頻度不明）、心膜炎（0.7%）
[8.9 参照]
- 11.1.11 Infusion reaction（6.7%）
Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 11.1.12 大腸炎（1.0%）、重度の下痢（0.3%）
持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11. 1. 13 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)、多形紅斑 (頻度不明)
11. 1. 14 類天疱瘡 (頻度不明)
水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。
11. 1. 15 神経障害
末梢性ニューロパチー (0.7%)、ギラン・バレー症候群 (頻度不明) 等の神経障害があらわれることがある。
11. 1. 16 脳炎 (頻度不明)、髄膜炎 (頻度不明)
11. 1. 17 静脈血栓塞栓症
深部静脈血栓症 (頻度不明)、肺塞栓症 (頻度不明) 等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11. 2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤調製前の注意

14. 1. 1 バイアルは振盪しないこと。
14. 1. 2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄すること。

14. 2 薬剤調製時の注意

14. 2. 1 必要量 7 mL (350mg) をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1~20mg/mL とする。
14. 2. 2 点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく攪拌しないこと。
14. 2. 3 希釈液は凍結させないこと。
14. 2. 4 本剤は保存料を含まない。希釈液は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で 8 時間以内又は 2~8℃で 24 時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。
14. 2. 5 他剤との混注はしないこと。

14. 3 薬剤投与時の注意

14. 3. 1 本剤の投与にあたっては 0.2~5 μm のインラインフィルターを使用すること。
14. 3. 2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15. 1 臨床使用に基づく情報

15. 1. 1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

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

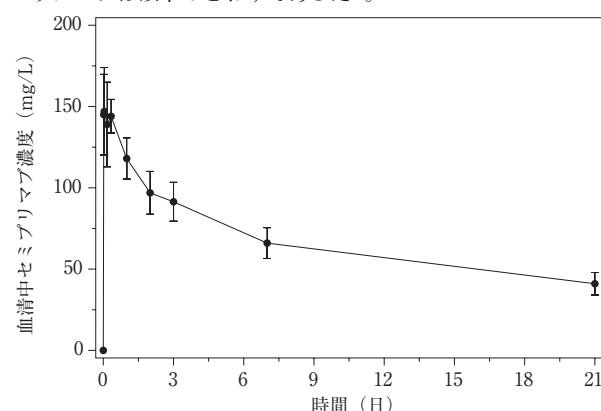


図 1 : 350mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後の血清中濃度推移 (7 例、平均値±標準偏差)

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

例数	C _{trough} (mg/L)	例数	C _{max} (mg/L)	例数	AUC _{3w} (mg·day/L)
6	41.0±6.91	7	157±21.9	6	1345±99.7

平均値±標準偏差

16. 1. 2 反復投与

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

表 2 : 350mg を 3 週間間隔で静脈内投与したときの血清中濃度

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

平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1676試験)

化学療法歴¹⁾のある進行又は再発の子宮頸癌患者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³⁾ (ペメトレキセドナトリウム水和物、ノギテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩) と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。主要評価項目である全生存期間 (OS) は、化学療法群と比較して本剤群で統計的に有意な延長を示した。本剤が投与された 300 例 (日本人 29 例を含む) 中、170 例 (56.7%) に副作用が認められた。主な副作用 (5%以上) は、疲労 32 例 (10.7%)、悪心 28 例 (9.3%)、無力症、貧血及び食欲

減退各22例（7.3%）、下痢20例（6.7%）、甲状腺機能低下症18例（6.0%）、嘔吐及び関節痛各17例（5.7%）、そう痒症及び発疹各15例（5.0%）であった³⁾。

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

注2) 扁平上皮癌及び腺癌（腺扁平上皮癌を含む）患者が組み入れられた。

注3) ベメトレキセドナトリウム水和物、ゲムシタピン塩酸塩、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。

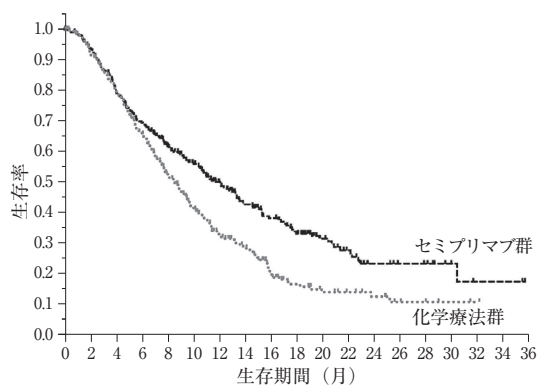
表3：有効性成績（R2810-ONC-1676試験）

	本剤群 (304例)	化学療法群 (304例)
全生存期間 ^{注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 ^{注6)}	0.00011	

注4) 中間解析時のデータ：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



at risk 数

セミプリマブ群 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2：OSのKaplan-Meier曲線（R2810-ONC-1676試験）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：セミプリマブ（遺伝子組換え）

（Cemiplimab (Genetical Recombination)）

分子量：約147,000

本質：セミプリマブは、遺伝子組換え抗ヒトPD-1モノクローナル抗体で、ヒトIgG4に由来し、H鎖の225番目のアミノ酸残基がProに置換されている。セミプリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セミプリマブは、444個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 4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（7 mL）

23. 主要文献

- 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]
- 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]
- 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]
- 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

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号