

cemiplimab (genetical recombination) (JAN)

セミプリマブ（遺伝子組換え）

抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

429

【基本電子添文】 リブタヨ点滴静注2025年3月改訂

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方], [保険通知] 《リブタヨ点滴静注350mg 2022.12.23承認》
リブタヨ Libtayo 点滴静注350mg（リジェネロンーサノフィ）

【組成】〔注射液〕：1バイアル（7mL）中350mg。pH：5.7～6.3 浸透圧比：約1.2

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

【効能・効果】 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

効能関連注意 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 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

【用法・用量】 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

用法関連注意 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 ②本剤により副作用が発現した場合には、次表を参考に、休薬等を考慮する

副作用	程度※	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	中止
大腸炎・下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	中止
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休薬
	・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	中止
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休薬
副腎機能不全	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
下垂体炎	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
1型糖尿病	Grade 3以上の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬
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	Grade 1以下に回復するまで休薬

	(SJS)又は中毒性表皮壊死融解症(TEN)が疑われる場合	
	・Grade 4の場合 ・SJS又はTENが確認された場合	中止
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休薬
	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	中止
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	投与を中断又は投与速度を50%減速
	Grade 3以上の場合	中止
前記以外の副作用	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬。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、中止
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	中止

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

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与する。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 ②間質性肺疾患が現れ、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。また、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用③参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 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現れることがある。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。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。また、投与終了後に重篤な副作用が現れることがあるので、投与終了後も観察を十分に行う ②間質性肺疾患が現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。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（警告②、特定背景関連注意①⑥、重大な副作用③参照） ③肝不全、肝機能障害、肝炎が現れることがあるので、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（重大な副作用⑥参照） ④甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害が現れることがあるので、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。また、必要に応じて画像検査等の実

施も考慮する（重大な副作用㉔㉕㉖参照） ㉑1型糖尿病が現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（重大な副作用㉑参照） ㉒腎障害が現れることがあるので、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（重大な副作用㉒参照） ㉓筋炎、横紋筋融解症が現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（重大な副作用㉓参照） ㉔重症筋無力症が現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（重大な副作用㉔参照） ㉕心筋炎、心膜炎が現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（重大な副作用㉕参照） 【特定背景関連注意】 ㉖合併症・既往歴等のある患者 ㉗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 ㉘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（警告㉒、重要な基本的注意㉒、重大な副作用㉑参照） ㉙臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者：本剤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 ㉚生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には、投与中及び投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導する（特定背景関連注意㉒参照） ㉛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。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（特定背景関連注意㉒参照） ㉜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。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 ㉝小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉞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。一般に生理機能が低下している

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

㉑**重大な副作用** ㉒**間質性肺疾患**（1.7%）：（警告㉒、重要な基本的注意㉒、特定背景関連注意㉑㉒参照） ㉓**肝不全、肝機能障害、肝炎**：肝不全（頻度不明）、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（6.0%）、肝炎（3.3%）が現れることがある（重要な基本的注意㉒参照） ㉔**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現れることがある（重要な基本的注意㉒参照） ㉕**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現れることがある（重要な基本的注意㉒参照） ㉖**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現れることがある（重要な基本的注意㉒参照） ㉗**1型糖尿病**：1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）（頻度不明）が現れ、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、本剤を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意㉒参照） ㉘**腎障害**：急性腎障害（1.0%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明）等の腎障害が現れることがある（重要な基本的注意㉒参照）

㉙**筋炎**（頻度不明）、**横紋筋融解症**（頻度不明）：（重要な基本的注意㉒参照） ㉚**重症筋無力症**（頻度不明）：重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意する（重要な基本的注意㉒参照） ㉛**心筋炎**（頻度不明）、**心膜炎**（0.7%）：（重要な基本的注意㉒参照） ㉜**Infusion reaction**（6.7%）：Infusion reactionが認められた場合には、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 ㉝**大腸炎**（1.0%）、**重度の下痢**（0.3%）：持続する下痢、腹痛、血便等の症状が現れた場合には、中止する等の適切な処置を行う ㉞**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） ㉟**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 ㊀**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）等の神経障害が現れることがある ㊁**脳炎**（頻度不明）、**髄膜炎**（頻度不明） ㊂**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現れることがある ㊃**免疫性血小板減少症**（頻度不明）

㉒ その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	尿路感染	上気道感染		
血液及びリンパ系障害	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		
代謝及び栄養障害	食欲減退			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、呼吸困難		
胃腸障害	悪心、便秘、腹痛、嘔吐	口内炎		
皮膚及び皮下組織障害	発疹	掻痒症		
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛		関節炎	筋力低下、リウマチ性多発筋痛
腎及び尿路障害		腎炎		
眼障害				ぶどう膜炎
一般・全身障害及び投与部位の状態	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

【適用上の注意】 ㉑薬剤調製前の注意 ㉒バイアルは振とうしない ㉓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。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 ㉔薬剤調製時の注意 ㉕必要量7mL（350mg）をバイアルから抜き取り、生理食塩液又は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 ㉖点滴パッ

グをゆっくり反転させて混和し、激しく攪拌しない ④希釈液は凍結させない ④本剤は保存料を含まない。希釈液は速やかに使用する。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。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 ⑤他剤との混注はしない ③薬剤投与時の注意 ④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 ⑤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 【その他の注意】臨床使用に基づく情報：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 【取扱い上の注意】①凍結を避ける ②外箱開封後は遮光して保存する 【保存等】2～8℃で保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】血中濃度 ①単回投与：日本人の進行固形癌患者に、本剤350mgを3週間間隔で静注時の初回投与後の血清中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは C_{trough} 41.0 ± 6.91mg/L (6例), C_{max} 157 ± 21.9mg/L (7例), AUC_{3W} 1,345 ± 99.7mg・day/L (6例) 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（1サイクル：6週間）で静注時の血清中濃度は、初回投与後（サイクル1、1日目）で C_{max} 134 ± 58.7mg/L (284例), 定常状態（サイクル4、1日目）で C_{trough} 65.6 ± 30.0mg/L (113例), C_{max} 186 ± 60.8mg/L (112例) 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 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、ノグテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ピ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を実施。^{※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。^{※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。^{※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、ピ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 ①主要評価項目である全生存期間^{※1}（OS）について、イベント数は本剤群（304例）で184（60.5%）、化学療法群（304例）で211（69.4%）、中央値は本剤群で12.0ヵ月（95%信頼区間：10.3, 13.5）、化学療法群で8.5ヵ月（95%信頼区間：7.5, 9.6）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〔ハザード比^{※2}（95%信頼区間）：0.685（0.560, 0.838）, $p=0.00011$ 〔層別ログランク検定〕〕。全生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、at risk数は全生存期間別（本剤群、化学療法群の順）に、0月（304, 304）、2月（281, 264）、4月（236, 224）、6月（206, 183）、8月（167, 132）、10月（139, 99）、12月

（110, 70）、14月（83, 54）、16月（65, 32）、18月（52, 22）、20月（35, 15）、22月（26, 12）、24月（13, 9）、26月（10, 5）、28月（9, 3）、30月（4, 2）、32月（2, 1）、34月（2, 0）、36月（0, 0）。^{※1}：中間解析時のデータは2021年1月4日。^{※2}：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法群との比較 ②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%）、痒痒症及び発疹各15例（5.0%） 【薬効薬理】作用機序：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、癌抗原特異的な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

【性状】セミプリマブ（遺伝子組換え）は、遺伝子組換え抗ヒトPD-1モノクローナル抗体で、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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。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本で構成される糖蛋白質（分子量：約147,000）

【備考】再審査期間中（2022年12月23日から8年）。最適使用推進ガイドライン対象品目

【保険通知】令和5年3月14日保医発0314第6号 抗PD-1抗体抗悪性腫瘍剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（1）リブタヨ点滴静注350mgについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること（2）本製剤をがん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌の治療に用いる場合は、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること 1）次に掲げる施設のうち、該当するもの（「施設要件ア」から「施設要件オ」までのうち該当するものを記載） ア 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など） イ 特定機能病院 ウ 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など） エ 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1、外来腫瘍化学療法診療料2又は外来腫瘍化学療法診療料3の施設基準に係る届出を行っている施設 オ 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設 2）次に掲げる医師の要件のうち、本製剤に関する治療の責任者として配置されている者が該当するもの（「医師要件ア」又は「医師要件イ」と記載） ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること イ 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に4年以上の臨床経験を有していること。うち、3年以上は、婦人科腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること