2026年10月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
レチファンリマブ（遺伝子組換え）製剤

ジニイズ®点滴静注500mg

ZYNYZ® for Intravenous Infusion 500mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1バイアル中レチファンリマブ（遺伝子組換え）500 mg/20 mL
一般名	和　名：レチファンリマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋　名：Retifanlimab （Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年12月22日 薬価基準収載年月日：2026年3月18日 販売開始年月日：2026年3月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	インサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社 メディカルインフォメーションセンター TEL　0120－094－139 受付時間　平日9：00～17：30 （土・日・祝日、当社休日除く） 医療従事者向けホームページ https://incytebiosciences.jp

本IFは2026年9月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．5．臨床成績」や「Ⅻ．参考資料」、「XIII．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1．開発の経緯 1
2．製品の治療学的特性 2
3．製品の製剤学的特性 2
4．適正使用に関して周知すべき特性 3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6．RMP の概要 4

Ⅱ．名称に関する項目 5
1．販売名 5
2．一般名 5
3．構造式又は示性式 5
4．分子式及び分子量 5
5．化学名（命名法）又は本質 6
6．慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ．有効成分に関する項目 7
1．物理化学的性質 7
2．有効成分の各種条件下における安定性 7
3．有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目 8
1．剤形 8
2．製剤の組成 8
3．添付溶解液の組成及び容量 8
4．力価 8
5．混入する可能性のある夾雑物 8
6．製剤の各種条件下における安定性 9
7．調製法及び溶解後の安定性 9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9．溶出性 10
10．容器・包装 10
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10

Ⅴ．治療に関する項目 11
1．効能又は効果 11
2．効能又は効果に関連する注意 11
3．用法及び用量 12
4．用法及び用量に関連する注意 13
5．臨床成績 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 33
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 33
2．薬理作用 33

Ⅶ．薬物動態に関する項目 38
1．血中濃度の推移 38
2．薬物速度論的パラメータ 40
3．母集団（ポピュレーション）解析 40
4．吸収 41
5．分布 41
6．代謝 42
7．排泄 42
8．トランスポーターに関する情報 42
9．透析等による除去率 42
10．特定の背景を有する患者 42
11．その他 44

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 45
1．警告内容とその理由 45
2．禁忌内容とその理由 45
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 45
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 45
5．重要な基本的注意とその理由 46
6．特定の背景を有する患者に関する注意 48
7．相互作用 49
8．副作用 50
9．臨床検査結果に及ぼす影響 60
10．過量投与 61
11．適用上の注意 61
12．その他の注意 62

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 63
1．薬理試験 63
2．毒性試験 65

Ⅹ．管理的事項に関する項目 67
1．規制区分 67
2．有効期間 67
3．包装状態での貯法 67
4．取扱い上の注意点 67
5．患者向け資材 67
6．同一成分・同効薬 67
7．国際誕生年月日 67
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 67
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 67
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 68
11．再審査期間 68
12．投薬期間制限に関する情報 68
13．各種コード 68
14．保険給付上の注意 68

XI．文献 69
1．引用文献 69
2．その他の参考文献 69

XII．参考資料 70
1．主な外国での発売状況 70
2．海外における臨床支援情報 73

XIII．備考 76
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 76
2．その他の関連資料 76

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
ADA	Anti-drug antibody（ies）	抗薬物抗体
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	antigen presenting cells	抗原提示細胞
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	AUC from time 0 to time "t"	0時間から最終定量可能（t）時間までのAUC
$AUC_{0-\infty}$	area under the single-dose serum concentration-time curve extrapolated to time of infinity	無限大時間に外挿した単回投与時の AUC
AUC_{ss}	AUC at steady state	定常状態での AUC
BICR	blinded independent central review	盲検独立中央判定
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
$C_{max, ss}$	Cmax at steady state	定常状態での Cmax
C_{min}、C_{trough}	minimum serum concentration	血清中トラフ濃度
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
EC_{50}	effective concentration at 50% of maximal activity	50%効果濃度（最大効果の 50%を得るために必要な濃度）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着検定法
Fc	fragment crystallizable	フラグメント結晶化可能領域
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
IC_{50}	mean half-maximal inhibitory concentration	平均 50%阻害濃度
ICH	International Council on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICR	independent central review	独立中央判定機関
IFN-γ	interferon-gamma	インターフェロンγ
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学検査
IL	interleukin	インターロイキン
kDa	kilodalton	キロダルトン
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MFI	mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
MSI-H	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
MSS	microsatellite stable	マイクロサテライト安定性
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NA	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibody	中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not estimable	推定不能
NK	natural killer （cells）	ナチュラルキラー（細胞）
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death protein 1	プログラム細胞死タンパク質 1
PD-L2	programmed cell death ligand protein 2	プログラム細胞死リガンド 2
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic（s）	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q2／3／4W	every 2／3／4 weeks	2／3／4 週間に 1 回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定規準
RP2D	recommended Phase 2 dose	第II相臨床試験推奨用量
SCAC	squamous cell carcinoma of the anal canal	肛門管扁平上皮癌
SD	stable disease	安定
SEB	staphylococcal enterotoxin B	ブドウ球菌エンテロトキシン B
TCR	T-cell receptor	T 細胞受容体
t_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF-α	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態での分布容積
V_z	volume of distribution	分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

ジニイズ®点滴静注 500mg（一般名：レチファンリマブ（遺伝子組換え）、以下、本剤）は、MacroGenics 社によって創製され、Incyte corporation（インサイト社）に承継された、ヒトプログラム細胞死タンパク質 1（以下、PD-1）を認識するヒト化ヒンジ安定化免疫グロブリン G（以下、IgG）4κモノクローナル抗体である。本剤は、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

肛門管扁平上皮癌（SCAC）は稀な疾患であるが、その発生率は世界中で増加している。それに対して、日本国内では肛門管癌を効能・効果として承認された抗悪性腫瘍剤はなく、大腸癌治療ガイドライン 2024 年版[a)]では、遠隔転移のない SCAC 患者には 5-フルオロウラシルとマイトマイシン C（若しくはシスプラチン）（いずれも本邦未承認）を用いた化学放射線療法を推奨しているが、治癒切除不能な局所再発又は転移性（ステージ IV）の SCAC 患者に対する日本人のエビデンスはなく、同ガイドラインにおいて推奨治療法の説明はなされていない。したがって、本邦では SCAC に対してエビデンスを有する治療薬は存在せず、新たな治療法を必要とするアンメット・メディカル・ニーズが存在する。
海外では、全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）ガイドライン[b)]により、切除不能な局所進行又は転移性 SCAC に対する標準治療の第一選択として本剤とカルボプラチン及びパクリタキセルの併用療法が推奨されている。また二次治療として免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブやペムブロリズマブの単剤療法が推奨されている（いずれも本邦未承認）。

海外における本剤の臨床開発は、2016 年から進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験（INCMGA 0012-101 試験）が開始され、米国及び EU では「成人の転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌」に対する臨床試験が実施され、その結果に基づいて当該適応に対する承認を取得している（本邦未承認）。SCAC に対する臨床試験としては、化学療法歴のない[c)]切除不能な進行・再発の SCAC 患者[d)]を対象に、カルボプラチン＋パクリタキセルに本剤又はプラセボの併用を検討した第Ⅲ相、国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験（INCMGA 0012-303 試験）等が実施され、その結果に基づいて米国では 2025 年 5 月に「成人の切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌に対する一次治療として、カルボプラチン＋パクリタキセルとの併用療法、及びプラチナベース化学療法で病勢進行又は不耐容の患者への単剤療法」を効能又は効果として承認を取得し、EU では 2026 年 3 月に「成人の切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌に対する一次治療として、カルボプラチン＋パクリタキセルとの併用療法」を効能又は効果とした追加承認を取得した。

本邦では、2019 年に進行性固形癌を有する日本人成人患者を対象とした第 I b 相、非盲検、非対照、用量漸増及び用量拡大試験（INCMGA 0012-104 試験）が実施され、その後 INCMGA 0012-303 試験に参加した。これらを主要な試験成績として 2025 年 12 月に「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」を効能又は効果として承認を取得した。
なお、本剤は 2025 年 2 月に「肛門管扁平上皮癌」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品［指定番号：（R7 薬）第 673 号］に指定されている。

a）大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2024 年版. 金原出版株式会社 2024;137-140.
b）NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology （NCCN Guidelines®） Anal Carcinoma （Version 4.2025）.
c）放射線療法と併用する化学療法又は登録の 6 ヵ月以上前に完了している術前若しくは術後補助療法は許容された。
d）切除不能な局所再発又は遠隔転移を有する患者が対象とされた。

注）本剤の承認されている「効能又は効果」は以下のとおりである。
「効能又は効果」切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌

2. 製品の治療学的特性

（1） 日本で初めて承認された「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」の適応を有する治療薬である。

（「Ⅰ．1．開発の経緯」の項参照）

（2） 本剤はヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であり、PD-1 とそのリガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

（「Ⅵ．2．（1）作用部位・作用機序」の項参照）

（3） 国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において、化学療法歴のない [a] 切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌患者 [b] を対象に、カルボプラチン＋パクリタキセルを最大 6 サイクル [c] に、本剤 500mg 又はプラセボを 4 週ごとに投与（最大 13 サイクル）した結果、主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）中央値［95%信頼区間（CI）］は、本剤＋化学療法群 9.3 ヵ月（7.5, 11.3 ヵ月）となり、プラセボ＋化学療法群 7.4 ヵ月（7.1, 7.7 ヵ月）と比較して有意な延長を示した（片側 p＝0.0006、層別 log-rank 検定、片側有意水準 0.025）[d]。

a）放射線療法と併用する化学療法又は登録の 6 ヵ月以上前に完了している術前若しくは術後補助療法は許容された。
b）切除不能な局所再発又は遠隔転移を有する患者が対象とされた。
c）1 サイクル（4 週間）あたり、1 日目にカルボプラチン（AUC 5mg・min/mL）、1、8 及び 15 日目にパクリタキセル（80mg/m²）を静脈内投与し、本剤／プラセボは 1 日目に 30 分かけて持続静脈内投与した。
d）ハザード比：0.63（95%CI：0.47, 0.84）、片側 p=0.0006（層別 log-rank 検定、片側有意水準 0.025）（層別因子：地域、PD-L1 の発現状況、疾患の進行度）

（「Ⅴ．5．（4）検証的試験」の項参照）

（4） 重大な副作用として、間質性肺疾患、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、肝機能障害、腎障害、副腎機能障害、下垂体機能障害、甲状腺機能障害、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、重篤な血液障害、神経障害、筋炎、膵炎、ぶどう膜炎、心筋炎、Infusion reaction、血管炎、血球貪食性リンパ組織球症、重度の胃炎、食道炎があらわれることがある。主な副作用（5%以上）は、好中球減少症、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、悪心、下痢、便秘、嘔吐、無力症、疲労、食欲減退、高リパーゼ血症、関節痛、そう痒症、脱毛症、発疹であった。

（「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状、（2）その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 （「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材（ジニイズによる治療を受ける皆様へ）の作成及び提供 （「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン　レチファンリマブ（遺伝子組み換え） ～肛門管扁平上皮癌～ （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページを参照）
保険適用上の留意事項通知	有	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 （令和 8 年 3 月 17 日 保医発 0317 第 5 号） （「Ⅹ．14．保険給付上の注意」の項参照）

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（2）流通・使用上の制限事項

施設要件、医師要件については、最新の最適使用推進ガイドラインを参照すること。
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0028.html

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・腎機能障害（尿細管間質性腎炎等） ・内分泌障害（甲状腺機能障害、副腎機能障害、下垂体機能障害） ・重度の皮膚障害 ・神経障害 ・重篤な血液障害 ・肝機能障害、肝炎 ・間質性肺疾患 ・Infusion reaction ・1 型糖尿病 ・大腸炎、小腸炎、重度の下痢 ・膵炎 ・ぶどう膜炎 ・心筋炎 ・筋炎	・心膜炎 ・重症筋無力症、横紋筋融解症 ・脳炎、髄膜炎、脊髄炎 ・硬化性胆管炎 ・静脈血栓塞栓症 ・結核 ・重度の胃炎、食道炎 ・臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 ・血管炎 ・血球貪食性リンパ組織球症	該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・評価・分析をおこない、安全対策を検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査
有効性に関する調査･試験の計画
該当なし

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（ジニイズによる治療を受ける皆様へ）の作成と提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

（1）和名

ジニイズ点滴静注 500mg

（2）洋名

ZYNYZ for Intravenous Infusion 500mg

（3）名称の由来

特になし

2．一般名

（1）和名（命名法）

レチファンリマブ（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋名（命名法）

Retifanlimab （Genetical Recombination）（JAN）
Retifanlimab（INN）

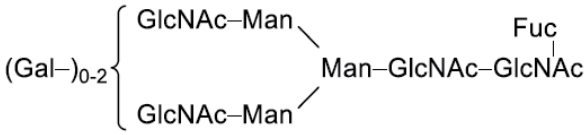
（3）ステム

免疫調節作用：-li-
モノクローナル抗体：-mab

3．構造式又は示性式

レチファンリマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

主な糖鎖の推定構造：



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{6456}H_{9934}N_{1702}O_{2032}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）
H 鎖：$C_{2188}H_{3361}N_{573}O_{677}S_{16}$
L 鎖：$C_{1040}H_{1610}N_{278}O_{339}S_{7}$
分子量：約 148,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：レチファンリマブは、遺伝子組換え抗 PD-1 モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG4 に由来する。H 鎖の 1 つのアミノ酸残基が置換（S227P）され、C 末端の K446 は除去されている。レチファンリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。レチファンリマブは、445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（開発番号）: INCMGA00012

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

（1）外観・性状

無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある液

（2）溶解性

該当しない

（3）吸湿性

該当しない

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

（5）酸塩基解離定数

該当しない

（6）分配係数

該当しない

（7）その他の主な示性値

該当しない

2．有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件又は光照射量	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-60°C 以下	プラスチック製バッグ	48 ヵ月間	変化なし
加速試験	2～8°C		6 ヵ月間	変化なし

試験項目：性状、pH、キャピラリー等電点電気泳動、サイズ排除クロマトグラフィー、還元キャピラリー電気泳動、非還元キャピラリー電気泳動、微生物限度*、PD-1 結合アッセイ、タンパク質含量

*：長期保存試験のみで実施

3．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法： キャピラリー等電点電気泳動、PD-1 遮断バイオアッセイ

定量法：

① PD-1 結合アッセイ

② PD-1 遮断バイオアッセイ

③ タンパク質含量

Ⅳ．製剤に関する項目

1．剤形

（1）剤形の区別

注射剤（バイアル）

（2）製剤の外観及び性状

無色～微黄色の澄明～わずかに濁りのある液体

（3）識別コード

該当しない

（4）製剤の物性

pH：5.1

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

（5）その他

該当しない

2．製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

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

（2）電解質等の濃度

該当しない

（3）熱量

該当しない

3．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4．力価

該当しない

5．混入する可能性のある夾雑物

製剤において確認された不純物はすべて原薬由来であり、製剤化に伴う分解生成物、すなわち有効成分の分解生成物又は有効成分と、添加剤若しくは直接容器／施栓との反応による新たな生成物は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件又は光照射量	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8°C	20mL ガラスバイアル	24 ヵ月間	変化なし
加速試験	23～27°C		6 ヵ月間	変化なし
光安定性試験	8000 lx		150 時間 （120 万 lx・hr）	変化なし
	10 W・hr/m^2		20 時間 （200 W・hr/m^2）	変化なし

試験項目：性状、pH、浸透圧、不溶性異物、不溶性微粒子、キャピラリー等電点電気泳動、サイズ排除クロマトグラフィー、還元キャピラリー電気泳動、非還元キャピラリー電気泳動、エンドトキシン*、無菌*、容器完全性*、PD-1 結合アッセイ、PD-1 遮断バイオアッセイ、タンパク質含量

*：長期保存試験のみで実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。溶液が濁っている、変色している、又は目に見える粒子がある場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 バイアルから本剤 20 mL（500 mg）を取り出し、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液が入った輸液バッグに移し、最終濃度が 1.4～10 mg/mL となる希釈液を調製する。

14.2.2 希釈液を軽く反転させて混合し、輸液バッグは振らないこと。

14.2.3 希釈液は直ちに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で 8 時間以内又は 2～8℃で 24 時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に輸液バッグを室温に戻すこと。一度冷蔵庫から取り出した希釈液は、4 時間以内に使用すること。

14.2.4 希釈液は凍結させないこと。

14.2.5 他剤との混注はしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては、0.2～5 ミクロンのインラインフィルタを使用すること。

溶解後の安定性：

点滴静注バッグ内で、日局生理食塩液及び 5%ブドウ糖液で希釈し、通常の室内照明下で、室温で最長 8 時間、及び 2～8℃で 24 時間保存後室温で 4 時間それぞれ保管して、性状（外観）、不溶性微粒子、pH、サイズ排除クロマトグラフィー、キャピラリー電気泳動（非還元）、微生物限度、PD-1 結合アッセイ、タンパク質濃度の各試験を行ったところ安定であった。

14. 適用上の注意

14.2.3 希釈液は直ちに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で 8 時間以内又は 2～8℃で 24 時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に輸液バッグを室温に戻すこと。一度冷蔵庫から取り出した希釈液は、4 時間以内に使用すること。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

14. 適用上の注意

14.2.5 他剤との混注はしないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル（20 mL）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	バイアル	栓	密封シール
材質	ガラス （20 mL）	ブチルゴム	ポリプロピレンフリップオフキャップ付きアルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果

切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌

（解説）

国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験[1,2]）において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌（SCAC）患者を対象に、カルボプラチン＋パクリタキセル（以下、化学療法）に本剤を併用した際の結果に基づき、効能又は効果を「切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌」と設定した。

INCMGA 0012-303 試験のデータカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）において、主要評価項目である盲検独立中央判定（BICR）に基づく無増悪生存期間（PFS）は、本剤＋化学療法群がプラセボ＋化学療法群と比較して統計学的に有意な延長を示した［ハザード比（HR）：0.63、95%CI：0.47, 0.84］（片側 p=0.0006、層別 log-rank 検定、片側有意水準 0.025）。また、重要な副次評価項目である全生存期間（OS）においても、本剤＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群と比較して臨床的に意味のある延長を示した（HR：0.70、95%CI：0.49, 1.01、片側 p=0.0273）。安全性評価において、本剤の忍容性は概して良好であり、忍容可能で管理可能な安全性プロファイルが示された。

日本人集団（16 例）においても、有効性及び安全性ともに全体集団と同様の結果が認められた。

（「Ⅴ．5．（4）検証的試験」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

該当しない

3. 用法及び用量

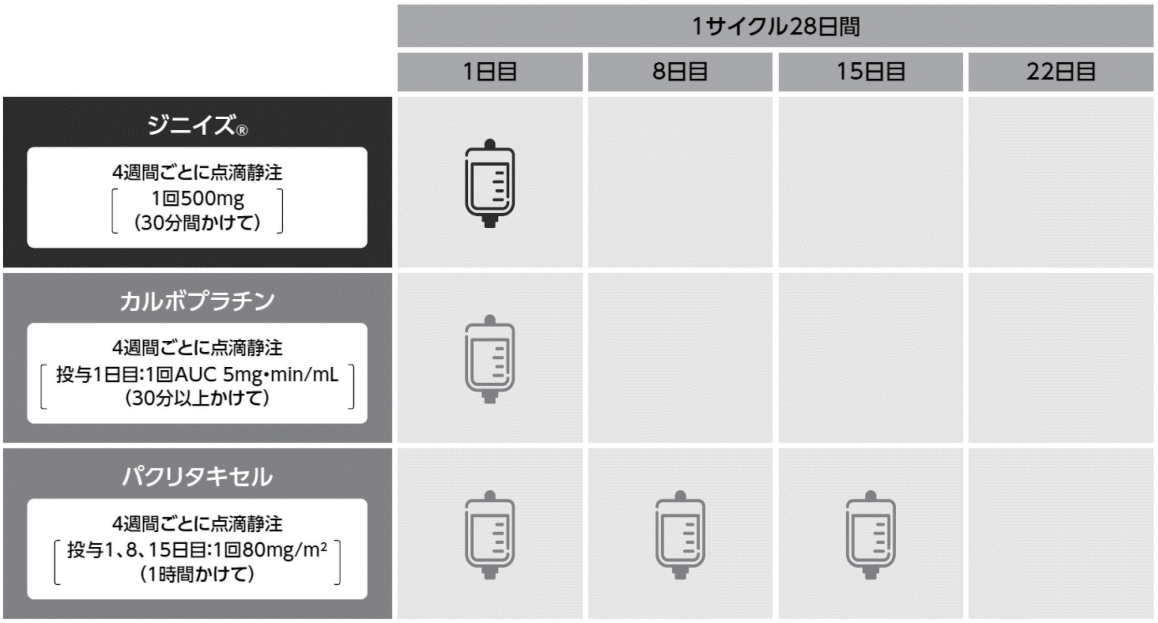
(1) 用法及び用量の解説

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

（解説）

本剤の用法及び用量は、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者における有効性及び安全性が確認された INCMGA 0012-303 試験で検討した用法及び用量に基づいて設定した。

投与スケジュール



(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

INCMGA 0012-303 試験で検討した本剤の、4 週間に 1 回（Q4W）、500mg を 30 分かけて静脈内投与する用法・用量は、進行性固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（INCMGA 0012-101 試験 [3,4]）で実施された広範な用量設定及び薬理学的特性評価に基づいて選択した。また、日本人癌患者における本剤 500mg Q4W 静脈内投与の忍容性は、国内第 I b 相試験（INCMGA 0012-104 試験 [5,6]）において確認されている。この本剤の用法及び用量による化学療法剤との併用は、INCMGA 0012-303 試験の結果から、SCAC 患者に対する PD-1／PD-L1 阻害剤としての臨床的有効性及び安全性は十分に明らかである。本剤の PK プロファイルも十分に特徴づけられており、SCAC 患者に対する推奨用法・用量を支持している。

パクリタキセル及びカルボプラチンの投与レジメンは、第Ⅱ相 InterAACT 試験の結果により新たな標準療法として欧米で確立されたレジメンであり、毒性が低く、生存期間を延長することが示されている [7]。本剤と併用時のパクリタキセルの用法・用量は、80mg/m^2 を週 1 回、3 週連続投与であり、本邦の既承認用法・用量の E 法と一致する。カルボプラチンも同様に、併用時の AUC 5mg・min/mL を 1 日目に投与し 4 週間休薬する用法・用量は、本邦の既承認用法・用量である 1 日 1 回 300～400mg/m^2（体表面積）投与、4 週間休薬の範囲内である。最大 6 サイクルの化学療法の投与期間は、InterAACT 試験での曝露量の中央値に相当する。また、本剤の Q4W 投与は、PK 及び安全性デ

ータを考慮し、Q4W の化学療法サイクルと一致する。
（「Ⅴ．5.（4）検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用に際しては、通常、成人には、28 日間を 1 サイクルとして、カルボプラチンは 1 日目に 1 回 AUC 5mg・min/mL 相当量を 30 分以上かけて点滴静注し、パクリタキセルは 1、8 及び 15 日目に、1 回 80mg/m^2 を 1 時間かけて点滴静注すること。なお、患者の状態により適宜減量すること。

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

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、投与を中止する。
	Grade 3、4 又は再発性の Grade 2 の場合	投与を中止する。
大腸炎	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、投与を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	投与を中止する。
肝機能障害（肝悪性腫瘍を有さない患者）	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、投与を中止する。
	・AST 若しくは ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。
肝機能障害（肝悪性腫瘍を有する患者）	ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 1～3 倍であり、かつ基準値上限の 5～10 倍に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、投与を中止する。
	・ベースライン時の AST 若しくは ALT が基準値上限の 3～5 倍であり、かつベースラインの 1.5 倍以上に増加した状態が 1 週間以上持続する場合 ・AST 若しくは ALT が基準値上限の 10 倍超に増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超に増加した場合	投与を中止する。
内分泌障害	・Grade 2 の副腎機能不全 ・Grade 2 の下垂体炎 ・Grade 3 又は 4 の場合	臨床的に安定するまで休薬又は投与を中止する。

副作用	程度*	処置
腎炎	血中クレアチニンが Grade 2 に増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、投与を中止する。
	血中クレアチニンが Grade 3 又は 4 に増加した場合	投与を中止する。
皮膚障害	・Grade 3 の場合 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合 ・薬剤性過敏症症候群が疑われる場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、投与を中止する。
	・Grade 4 の場合 ・スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症と診断された場合 ・薬剤性過敏症症候群と診断された場合	投与を中止する。
心筋炎	Grade 2～4 の場合	投与を中止する。
神経障害	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、投与を中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	投与を中断する。休薬又は投与速度を 50%減速して再開できる。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。
	・Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で 10mg/日相当量以下まで 12 週間以内に減量できない場合 ・12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合	投与を中止する。

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

（解説）

7.1 本剤とカルボプラチン＋パクリタキセルを併用する際には、臨床試験で用いられた投与期間、用法及び用量を十分に理解し、適切に管理することが重要であることから設定した。

7.2 本剤は、欧米において承認されており［適応症及び用法・用量：転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌（米国、EU）、一次治療として 500mg Q4W 単剤投与／切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（米国）、一次治療としてカルボプラチン＋パクリタキセルとの併用療法、又はプラチナベース化学療法で病勢進行又は不耐容の患者への単剤投与］、一部で投与方法が異なるものの、安全性には大きな相違がないことから、欧米で用いられている「有害事象に対する用法・用量調整基準」を適応した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：登録症例数	試験デザイン	目的	投与方法 (すべて静脈内投与)	資料区分
海外 第Ⅰ相 試験	INCMGA 0012-101	進行性又は転移性の固形癌：262 例	非盲検、用量漸増、コホート拡大、多施設共同	安全性 PK 有効性	1mg/kg Q2W 3mg/kg Q2W 3mg/kg Q4W 10mg/kg Q2W 10mg/kg Q4W 500mg Q4W 750mg Q4W 375mg Q3W (60 分かけて静脈内投与) 投与期間：最長 2 年	◎
国内 第Ⅰb相 試験	INCMGA 0012-104	進行性又は転移性の固形癌：18 例	非盲検、多施設共同	安全性 PK 有効性	500mg Q4W (60 分かけて静脈内投与) 投与期間：最長 2 年	◎
海外 第Ⅱ相 試験	INCMGA 0012-201	転移性又は局所進行性の MCC：107 例	非盲検、 単群、 多施設共同	有効性 安全性 PK	500mg Q4W (60 分かけて静脈内投与) 投与期間：最長 2 年	○
海外 第Ⅱ相 試験	INCMGA 0012-202	局所進行性又は 転移性 SCAC：94 例	非盲検、 単群、 多施設共同	有効性 安全性 PK	500mg Q4W (60 分かけて静脈内投与) 投与期間：最長 2 年	○
海外 第Ⅱ相 試験	INCMGA 0012-203	PD-1 阻害剤の有効性が既に示されている局所進行性又は転移性の固形癌(NSCLC、尿路上皮癌、黒色腫及び淡明細胞型腎細胞癌)：121 例	非盲検、 多施設共同	有効性 安全性 PK	500mg Q4W (30 分かけて静脈内投与) 投与期間：最長 2 年	○
国際共同 第Ⅲ相 試験	INCMGA 0012-303	化学療法歴のない切除不能な進行・再発 SCAC：308 例 (うち日本人 16 例)	二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、ランダム化(任意のクロスオーバーを含む)	有効性 安全性 PK	500mg Q4W 又はプラセボ Q4W (30 分かけて静脈内投与) ＋ 化学療法(カルボプラチン＋パクリタキセル [a]) 化学療法との併用は最大 6 サイクル(24 週間) 投与期間：最長 1 年	◎

◎：評価資料、○：参考資料

a) 1 サイクル 28 日とし、カルボプラチンは各サイクルの投与 1 日目に AUC 5mg・min/mL(750mg を超えない)を静脈内投与、パクリタキセルは各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80mg/m^{2}を静脈内投与。

MCC：メルケル細胞癌、NSCLC：非小細胞肺癌、PD-1：プログラム細胞死タンパク質 1、PK：薬物動態、Q2／3／4W：2／3／4 週間に 1 回、SCAC：肛門管扁平上皮癌

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験［海外第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-101 試験）[3,4]：外国人データ］

再発又は難治性、切除不能な局所進行性又は転移性の固形癌を有する外国人患者を対象に、本剤を 1mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、3mg/kg Q4W、10mg/kg Q2W 及び 10mg/kg Q4W（用量漸増期）で用量漸増による用量制限毒性（DLT）等、並びに体重換算用量（3mg/kg Q2W）及び固定用量（500mg Q4W、750mg Q4W 及び 375mg Q3W）（コホート拡大期）で最長 2 年間の静脈内投与により安全性及び忍容性を検討した海外第Ⅰ相試験において、DLT は認められず、全ての用量群の安全性プロファイルは許容可能であった。用量漸増期に発現した重篤な有害事象（35.1%、13/37 例）のうち、肺炎のみが 2 例（5.4%、いずれも 3mg/kg Q4W 投与）に発現し、その他の事象はいずれも 1 例のみであった。またコホート拡大期の副作用（本剤と関連のある有害事象）の発現頻度は、最高用量 750mg Q4W で 46.7%（7/15 例）に発現し、そのうち重篤な副作用は 2 例（甲状腺炎、肺臓炎が各 1 例）であった。（「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」の項参照）

2) 忍容性試験［国内第Ⅰb 相試験（INCMGA 0012-104 試験）[5,6]］

進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者（パート 1 のグループ 1）6 例に本剤 500mg Q4W を単剤で投与した際の 28 日間における DLT 並びに安全性及び忍容性を評価した国内第Ⅰb 相試験において、DLT には達せず、重篤な有害事象は 3/6 例［50.0%、腎盂腎炎及びイレウス（同一症例）、大腿骨頚部骨折及び心筋炎が各 1 例］に発現し、いずれも本剤と関連なしと判断された。本剤の単剤療法の忍容性は概して良好であった。（「Ⅴ．5．(3) 用量反応探索試験」の項参照）

3) 薬力学的試験［海外第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-101 試験）[3,4]：外国人データ］

再発又は難治性、切除不能な局所進行性又は転移性の固形癌を有する外国人患者に本剤を 1mg/kg Q2W～750mg Q4W の用量範囲で静脈内投与した結果、以下のような薬力学所見が認められた。

- 多くの血清中タンパク質及び代謝物（サイトカイン、ケモカイン及びトリプトファン代謝物キヌレニンを含む）は急速に増加した。最も増加した血清中タンパク質は、インターフェロン γ 誘導性ケモカインである CXCL9 及び CXCL10 であった。
- 増殖性 T 細胞及び活性化 T 細胞の頻度に一過性の増加が認められ、本剤初回投与 8 日後が最大であった。
- ベースラインの腫瘍検体の解析により、本剤の臨床効果は腫瘍内の T 細胞浸潤及び炎症シグネチャーと関連があることが示された。

4) QT／QTc 評価試験［海外第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-101 試験）[3,4]：外国人データ、国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）[1]：日本人を含む外国人データ］

QT／QTc 評価試験は実施しなかった。外国人患者を対象として本剤を最高 10mg/kg Q2W 及び 750mg Q4W で静脈内投与した 240 例から収集された 12 誘導心電図データ及び薬物濃度-QTc 解析の結果から観察されたレチファンリマブ血清中濃度の範囲内では、QT／QTc への影響（20msec を超える変化）は認められず、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

また、国際共同第Ⅲ相試験において、本剤＋化学療法群 133 例のうち、試験期間中に QTc が 480ms 以上に達した被験者が 3 例（2.3%）、500ms 以上が 1 例（0.8%）で、ベースラインからの変化が 30ms 以上の被験者が 22 例（16.5%）、60ms 以上が 2 例（1.5%）であった。

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌
「用法及び用量」パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 500mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

(3) 用量反応探索試験

1）進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-101 試験[3,4)]）
（データカットオフ日：2020 年 4 月 7 日）

目的	主要目的： • 再発又は難治性、切除不能な局所進行性又は転移性の固形癌を有する患者を対象として、本剤の安全性、忍容性、用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）又は最大投与量（MTD が決定されない場合）を明らかにする。 副次目的： • 複数の投与スケジュールで本剤を投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を検討する。 • 奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）により、本剤の予備的抗腫瘍活性を確認する。 探索的目的（コホートⅠを除く） • 本剤の PK、薬力学、安全性及び抗腫瘍活性の間の関連性を探索する。　等
試験デザイン	非盲検、用量漸増及びコホート拡大試験
実施国	米国等 13 ヵ国 41 施設
対象	進行固形癌患者：260 例（安全性及び有効性評価対象）（用量漸増期：37 例、コホート拡大期：223 例）
主な登録基準	• 18 歳以上の患者 • 用量漸増期：組織学的に確認された、切除不能の局所進行性若しくは転移性の固形癌を有する患者のうち、臨床的ベネフィットが示された既承認治療がない患者又は標準治療に不耐若しくは標準治療を拒否した患者。 • コホート拡大期：組織学的に確認された、切除不能の局所進行性若しくは転移性の固形癌を有する患者のうち、臨床的ベネフィットが示された既承認治療がない患者又は標準治療に不耐若しくは標準治療を拒否した患者。 • ECOG PS が 0 又は 1 の患者 • RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有し、CT 及び／又は MRI で確認された患者。本試験に登録する患者は測定可能病変を有していなければならない。　等
試験方法	用量漸増期： • 標準的な 3＋3 デザインを用いて、本剤 1mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、3mg/kg Q4W、10mg/kg Q2W 及び 10mg/kg Q4W の安全性及び忍容性を検討した。 コホート拡大期： • 前治療の実施中又は実施後に進行した、バイオマーカー非選択の子宮内膜癌（コホート A）、子宮頸癌（コホート B）、軟部組織肉腫（コホート C）、非小細胞肺癌（NSCLC）（コホート D）、高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）／ミスマッチ修復機能欠損（dMMR）の子宮内膜癌（コホート H・I）を有する患者を対象に、本剤を体重換算用量（3mg/kg Q2W）及び固定用量（500mg Q4W、750 mg Q4W 及び 375mg Q3W）で投与したときの安全性、PK、薬力学及び免疫原性を検討し、抗腫瘍活性を評価した（コホート E・F・G は臓器横断的に登録した）。 • 安全性は、有害事象の評価に基づき継続的に評価した。有効性は、スクリーニング時、最初の 24 週間は 8 週間ごと（Q2W 又は Q4W の場合）又は最初の 27 週間は 9 週間ごと（Q3W の場合）、それ以降は 12 週間ごとの腫瘍評価に基づいて評価した。 • 全被験者に対して治験薬の最終投与後 30 日まで安全性評価を行い、最終投与から 90 日後まで有害事象を収集し、最終投与から最長 2 年まで生存評価を行った。 本剤の各用量は、60 分（±15 分）かけて静脈内投与した。臨床的に安定してお

	り、投与又は試験の中止基準に抵触しない限り、投与を最長 2 年間継続できることとした。
評価項目	• 薬物動態：PK パラメータ及び免疫原性（「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照） • 有効性 a)：ORR、DOR、PFS 及び OS • 安全性：有害事象（発現割合及び重症度）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の変化

ECOG PS：米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス、ICR：独立中央判定機関、PK：薬物動態、Q2／3／4W：2／3／4 週間に 1 回、RECIST：固形癌の治療効果判定規準

a） 各評価項目の定義は以下のとおりとした；

・ORR：RECIST v1.1 に基づき治験責任（分担）医師及び ICR 判定（適用できる場合）によって完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合

・DOR：RECIST v1.1 に基づく治験責任（分担）医師判定及び ICR 判定（適用できる場合）で初めて CR 又は PR と判定された日から、初めて進行（PD）と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間

・PFS：治験薬初回投与日から、RECIST v1.1 に基づく治験責任（分担）医師判定及び ICR 判定（適用できる場合）で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間

・OS：治験薬初回投与日から原因を問わない死亡日までの期間

【結果】

<u>安全性</u>

用量漸増期

・用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）

1 日用量 1mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、3mg/kg Q4W、10mg/kg Q2W 及び 10mg/kg Q4W まで DLT は認められず、MTD には達しなかった。

・副作用

副作用（治験薬と関連のある有害事象）は 37 例中 26 例（70.3%）に認められ、主な副作用（発現頻度 10%以上）は、疲労 11 例（29.7%）、悪心 5 例（13.5%）、甲状腺機能低下症、腫瘍フレア及びそう痒症が各 4 例（10.8%）であった。

・有害事象

有害事象は合計で 37 例全例（100.0%）に認められ、主な有害事象（発現頻度 15%以上）は、疲労 16 例（43.2%）、悪心及び発熱が各 8 例（21.6%）、貧血、嘔吐及び脱水が各 7 例（18.9%）、血中アルカリホスファターゼ増加、食欲減退及び咳嗽が各 6 例（16.2%）であった。

・Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は 27 例（73.0%）に認められ、主な Grade 3 以上の有害事象（3 例以上）は、貧血 6 例（16.2%）、リパーゼ増加 3 例（8.1%）であった。

・死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は認められなかった。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は 13 例（35.1%）に認められ、2 例以上に発現した主な重篤な有害事象は肺炎 2 例（5.4%）であった。いずれも 3mg/kg Q4W で、用量との関連性は認められなかった。

・投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

・投与延期に至った有害事象（投与中断を含む）

本剤の投与延期に至った有害事象は 8 例（21.6%）に認められ、主な投与延期に至った有害事象は、疲労 2 例（5.4%）であった。

コホート拡大期

・副作用

副作用（治験薬と関連のある有害事象）は 223 例中 121 例（54.3%）に認められ、主な副作用（発現頻度 5%以上）は、疲労 22 例（9.9%）、甲状腺機能低下症 18 例（8.1%）、下痢及び甲状腺機能亢進が各 12 例（5.4%）であった。

・有害事象

有害事象は合計で 223 例中 201 例（90.1%）に認められ、主な有害事象（発現頻度 10%以上）は、疲労 38 例（17.0%）、貧血 33 例（14.8%）、下痢 30 例（13.5%）、悪心 25 例（11.2%）であった。

・**Grade 3 以上の有害事象**

Grade 3 以上の有害事象は 90 例（40.4%）に認められ、主な Grade 3 以上の有害事象（発現頻度 2%以上）は、貧血 11 例（4.9%）、肺塞栓症 7 例（3.1%）、血中アルカリホスファターゼ増加 6 例（2.7%）、アミラーゼ増加及び低ナトリウム血症が各 5 例（2.2%）であった。

・死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は 5 例（2.2%）に認められ、内訳は心不全及び肺塞栓症（同一症例）、心血管不全、不全片麻痺、低血圧及び腎炎が各 1 例（0.4%）であった。いずれも本剤と関連なしと判断された。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象は 62 例（27.8%）に認められ、4 例以上に発現した重篤な有害事象は、急性腎障害 5 例（2.2%）、腹痛及び大腸炎が各 4 例（1.8%）であった。重篤な副作用（治験薬と関連のある有害事象）は 13 例（5.8%）に認められ、内訳は大腸炎 4 例（1.8%）、肺臓炎 2 例（0.9%）、帯状疱疹、高ビリルビン血症、甲状腺機能低下症、筋炎、胸水、甲状腺炎、1 型糖尿病が各 1 例（0.4%）であった。

・投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は 25 例（11.2%）に認められ、2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、大腸炎 4 例（1.8%）であった。

・投与延期に至った有害事象（投与中断を含む）

本剤の投与延期に至った有害事象は 47 例（21.1%）認められ、3 例以上に発現した投与延期に至った有害事象は、血中クレアチニン増加、下痢、呼吸困難が各 3 例（1.3%）であった。

結論

臨床での探索的な検討の結果、本剤は検討した全ての用量レジメンで生物学的活性が認められた。安全性の結果から、本剤 500mg Q4W と 375mg Q3W の安全性プロファイルは 3mg/kg Q2W と同様であることから、今後の開発には 500mg Q4W 及び 375mg Q3W の固定用量が選択された。

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌
「用法及び用量」パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 500mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

2）進行性又は転移性の固形癌患者を対象とした国内第Ⅰb 相試験のパート 1※（INCMGA 0012-104 試験[5,6]）

（試験期間：2019 年 7 月 22 日～2021 年 12 月 14 日）

※本試験はパート 1（グループ 1、グループ 2）、パート 2（グループ 3）より構成される。ここでは、本剤を単剤投与したパート 1 のグループ 1 について記載し、本邦未承認の INCB001158（アルギナーゼ阻害剤）の単剤投与又は本剤と併用投与したパート 1 のグループ 2 及びパート 2 を省略した。

目的	主要目的： • 進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、本剤の単剤投与による日本人患者における安全性及び忍容性を評価するとともに、第Ⅱ相臨床試験推奨用量（RP2D）を確定する。 副次目的： • 進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象に、本剤の単剤投与における日本人患者の PK を解明する。 • 本剤の単剤投与を受けた患者の予備的臨床活性を評価する。 探索的目的 • ベースライン時及び投与中の血漿バイオマーカー並びにベースライン時の腫瘍バイオマーカーと、臨床活性との関連性を評価する。 • 本剤の免疫原性を評価する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同臨床試験（2 施設）
対象	進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者（パート 1 のグループ 1）：6 例
主な登録基準	• 同意説明文書への署名の時点で 18 歳以上の日本人の成人男性及び女性 • 組織学的又は細胞学的に確定診断された、局所進行性又は転移性を認める固形癌で、局所又はその他の根治的治療が適応されない患者 • 評価可能病変の有無は不問とした • 予測される余命が 3 ヵ月を超える患者 • ECOG PS が 0 又は 1 の患者　等
試験方法	パート 1 のグループ 1 本剤 500mg Q4W を静脈内投与した。28 日間の用量制限毒性（DLT）評価期間以内に DLT が発現した被験者が 2 例未満の場合、500mg は安全で忍容性を示したと判断することとした。2 例に DLT が発現した場合は更に 6 例を追加することとし、この 12 例の拡大コホートのうち 4 例以上に DLT が発現した場合は低用量の 375mg で更に評価することとした。 本剤は、60～75 分かけて静脈内投与し、投与期間は最長 2 年間とした。
評価項目	• 安全性：安全性、忍容性、DLT 及び RP2D は、有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値により評価した。 • 有効性[a]：奏効率（ORR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効期間（DOR） • 薬物動態：C_{max}、t_{max}、C_{min}、$AUC_{0\text{-}t}$、$t_{1/2}$（「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の項参照） • 免疫原性：本剤に対する特定の抗薬物抗体（ADA）の出現頻度

$AUC_{0\text{-}t}$：0 時間から最終測定可能時間（t 時間）までの血中濃度-時間曲線下面積、C_{max}：最高血中濃度、C_{min}：トラフ濃度、ECOG PS：米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス、PK：薬物動態、Q4W：4 週間に 1 回、RECIST：固形癌の治療効果判定規準、$t_{1/2}$：消失半減期、t_{max}：最高血中濃度到達時間

a）有効性評価項目は以下のように定義した：

・ORR：治験責任（分担）医師が RECIST v1.1 に基づき部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）と判断した被

験者の割合
・DCR：RECIST v1.1 に基づく PR、CR 又は安定（SD）と判断された被験者の割合
・DOR：RECIST v1.1 に基づく初回奏効から進行又は何らかの原因による死亡までの期間

【結果】

安全性

・**用量制限毒性（DLT）及び最大耐量（MTD）**

DLT は認められず、本剤単剤投与の RP2D は 500mg Q4W に決定した。

・**副作用**

副作用（治験薬と関連のある有害事象）は 6 例中 4 例（66.7%）に認められた。内訳は、そう痒症及び発疹が各 2 例（33.3%）、貧血、下痢、疲労、注入に伴う反応、ALT 増加、AST 増加、リパーゼ増加が各 1 例（16.7%）であった。

・**有害事象**

有害事象は 6 例全例（100%）に認められた。2 例以上に発現した有害事象は、発疹 3 例（50.0%）、便秘、発熱、アミラーゼ増加及びそう痒症が各 2 例（33.3%）であった。

・**Grade 3 以上の有害事象**

Grade 3 以上の有害事象は 6 例中 3 例（50.0%）に認められた。内訳は、心筋炎、イレウス、腎盂腎炎、大腿骨頚部骨折及びリンパ球数減少が各 1 例（16.7%）であった。

・**死亡に至った有害事象**

死亡に至った有害事象は認められなかった。

・**重篤な有害事象**

重篤な有害事象は 3 例（50.0%）に認められた。内訳は、イレウス及び腎盂腎炎（同一症例）、心筋炎及び大腿骨頚部骨折が各 1 例（16.7%）であった。いずれの重篤な有害事象も本剤との関連なしと判断された。

・**投与中止に至った有害事象**

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

・**投与中断に至った有害事象**

本剤の投与中断に至った有害事象は 6 例中 1 例（16.7%、注入に伴う反応）に認められた。

・**投与延期に至った有害事象**

本剤の投与延期に至った有害事象は 6 例中 2 例（33.3%）に認められた。内訳は、心筋炎及び発疹（同一症例）、リパーゼ増加が各 1 例（16.7%）であった。

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌
「用法及び用量」パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 500mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

（4）検証的試験

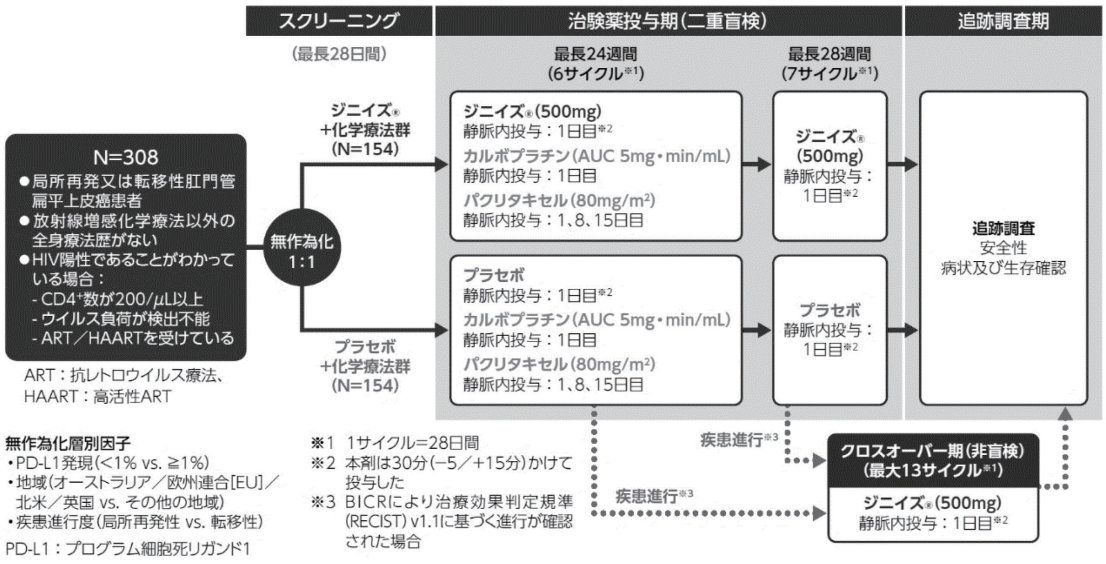
1）有効性検証試験

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）[1,2]（データカットオフ日：2024 年 4 月 15 日）

目的	主要目的： 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌（SCAC）患者を対象に、無増悪生存期間（PFS）を指標として、カルボプラチン＋パクリタキセル及び本剤の併用とカルボプラチン＋パクリタキセル及びプラセボの併用の有効性を比較する。 重要な副次目的 全生存期間（OS）を指標として、カルボプラチン＋パクリタキセル＋本剤の併用とカルボプラチン＋パクリタキセル＋プラセボの併用の有効性を比較する。 副次目的： • 奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）及び病勢コントロール率（DCR）を含むその他の臨床的有効性評価項目を評価する。 • カルボプラチン＋パクリタキセル＋本剤又はプラセボ併用の安全性を評価する。 • カルボプラチン＋パクリタキセルを併用した際の本剤の PK を評価する。 探索的目的： 化学療法歴のない SCAC 患者を対象にカルボプラチン＋パクリタキセルを併用した際の本剤の免疫原性を評価する。
試験 デザイン	国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化第Ⅲ相試験 （日本を含む 13 ヵ国の 70 施設で実施）
対象	化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SCAC 患者：308 例（日本人 16 例を含む） （安全性解析対象集団 306 例）
主な 登録基準	• 18 歳以上の患者（又は適宜各国の要件に従う） • 全身療法歴がない患者（放射線増感剤として放射線療法と併用する化学療法及び 6 ヵ月以上前に完了したネオアジュバント又はアジュバント療法を除く） • 各実施医療機関の治験責任（分担）医師／放射線科医の評価により、RECIST v1.1 に従って測定可能病変があると判断され、生検で採取した組織を有する患者 • ECOG PS が 0 又は 1 の患者 • HIV 陽性の場合、下記に従って安定している患者；CD4 陽性リンパ球数≧200/μL、標準治療のアッセイによりウイルス負荷が検出不能、抗レトロウイルス療法／高活性抗レトロウイルス療法を試験登録前に 4 週間以上受けており、試験登録前の少なくとも 4 週間に HIV 関連の日和見感染が認められていない • 次の基準に従い、避妊の意思がある女性患者又はパートナーに避妊の意思がある男性患者 － 男性は、スクリーニング時から本剤又はプラセボの最終投与 120 日後まで、又は化学療法剤の最終投与 180 日後までのいずれか遅い方の時点まで（又は各国固有の要件に従いより長い適切な期間）、パートナーの避妊のために適切な避妊措置（99%以上確実な方法）を講じ、前述の期間中は精子を提供しないことに同意しなければならない。患者には 99%以上の効果がある許容される避妊法を説明し、本人が理解したことを確認する － 妊娠可能な女性は、スクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性で、かつスクリーニング時から本剤又はプラセボの最終投与 120 日後まで又は化学療法剤の最終投与 180 日後までのいずれか遅い方の時点まで、妊娠を避けるための適切な避妊法（99%以上確実な方法）を用い、卵母細胞の提供を控えることに同意しなければならない。患者には 99%以上の効果がある許容される避妊法を説明し、本人が理解したことを確認する － 妊娠する可能性がない女性は適格とする　等

主な 除外基準	• 過去に PD-1 又は PD-L1 標的療法を受けたことがある患者 • サイクル 1 の投与 1 日目前の 28 日以内に放射線増感剤としての化学療法の有無を問わず放射線療法を受けた患者（骨盤領域以外の 30 グレイ以下の緩和的放射線治療では 14 日以内とし、関連する全ての毒性が Grade 1 以下まで回復している） • スクリーニング時に以下に規定する臨床検査値が認められた患者；血小板数＜100×10^9/L、ヘモグロビン値＜9g/dL、好中球絶対数＜1.5×10^9/L、ALT／AST＞ULN×2.5（肝転移を有する患者＞ULN×5）、総ビリルビン値≧ULN×1.5（抱合型ビリルビン値≦ULN の場合を除く）、クレアチニンクリアランス値＜50mL/分（Cockcroft-Gault 式）、PT-INR／PT／APTT＞ULN×1.5（抗凝固療法未実施の患者） • ステロイド薬（prednisone 10mg 超又は同等薬剤）による全身の免疫抑制が必要な活動性の自己免疫疾患患者 • 間質性肺疾患又は活動性、非感染性肺臓炎の所見を有する患者 • 同種幹細胞移植等の臓器移植歴を有する患者 • 活動性肝炎ウイルス感染患者（A 型、B 型又は C 型肝炎ウイルス） • サイクル 1 の投与 1 日目前の 28 日以内に生ワクチンを接種した患者 生ワクチンの例として麻疹、ムンプス、風疹、水痘／帯状疱疹、黄熱、狂犬病、カルメット・ゲラン桿菌（BCG）及び腸チフスワクチン等が挙げられるがこれに限らない。季節性インフルエンザワクチン注射は通常不活化ワクチンであるため許容されるが、経鼻インフルエンザワクチン（FluMist®等）は弱毒生ワクチンであるため禁止とした。 • 心機能障害又は臨床的に意義がある心疾患を有する患者 • 既存の末梢性ニューロパチーが CTCAE v5 で Grade 2 以上の患者　　等
試験方法	本試験は、スクリーニング（最長 28 日間）、治験薬投与期（最長 1 年間）、クロスオーバー期（最長 1 年間）、追跡調査期［安全性（28 日間）、病状及び生存確認］の 4 つの期間で構成された。 治験薬投与期に、被験者はカルボプラチン（投与 1 日目に AUC 5mg・min/mL、750mg を超えない）とパクリタキセル（投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80mg/m^2）を最大 6 回の導入サイクル（最長 24 週間）を行い、同時に本剤 500mg 又はプラセボを Q4W で 30 分（-5/+15 分）かけて投与 1 日目に静脈内投与した。本剤又はプラセボは、中止理由（疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けた全ての治験薬投与の早期中止等）がない限り、最大 13 サイクル投与した。 プラセボ＋化学療法群の被験者は、盲検独立中央判定（BICR）で進行（PD）が確認された場合、クロスオーバー期に移行し非盲検下にて本剤を単剤投与した（クロスオーバー期に移行した被験者はプラセボを 1 回以上投与された被験者とした）。

試験デザイン



主要 評価項目	PFS： ランダム化日から初めて PD[a] と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間（検証的な解析項目）
重要な 副次 評価項目	OS：ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間（検証的な解析項目）
その他の 副次 評価項目	• ORR：完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と判定[a] された被験者の割合（探索的な解析項目） • DOR：初めて CR 又は PR と判定[a] された日から、初めて PD と判定[a] された日又は原因を問わない死亡日までのいずれか早い期間（探索的な解析項目） • DCR：最良総合効果（BOR）が CR、PR 又は安定（SD）と判定[a] された被験者の割合（探索的な解析項目）
安全性 評価項目	有害事象（発現件数、発現割合、持続期間及び CTCAE v5.0 に基づく重症度）、臨床検査、バイタルサイン及び心電図
薬物動態	最高血清中濃度、最高血清中濃度到達時間、トラフ濃度及び 0 時間から最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積の推定を含む母集団 PK 解析（「Ⅶ．薬物動態に関する項目」の項参照）
免疫原性	本剤に特異的な抗薬物抗体（ADA）の発現状況

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、AUC：血中濃度-時間曲線下面積、CTCAE：有害事象共通用語規準、ECOG PS：米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、PD-1：プログラム細胞死タンパク質 1、PD-L1：プログラム細胞死リガンド 1、PK：薬物動態、PT：プロトロンビン時間、PT-INR：PT 国際標準比、Q4W：4 週間に 1 回、RECIST：固形癌の治療効果判定規準、ULN：基準値上限

a） RECIST v1.1 に基づいて BICR が判定した。

【患者背景】（有効性解析対象集団）

		本剤＋ 化学療法群 （n=154）	プラセボ＋ 化学療法群 （n=154）	合計 （n=308）
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	61.6（9.81）	61.1（10.51）	61.3（10.15）
	中央値（最小値, 最大値）	62.0（29, 86）	61.0（35, 84）	62.0（29, 86）
年齢層 n（%）	65 歳未満	96（62.3）	100（64.9）	196（63.6）
	65 歳以上	58（37.7）	54（35.1）	112（36.4）
性別 n（%）	男性	50（32.5）	36（23.4）	86（27.9）
	女性	104（67.5）	118（76.6）	222（72.1）
地域 n（%）	豪州／EU／北米／英国	146（94.8）	146（94.8）	292（94.8）
	日本	8（5.2）	8（5.2）	16（5.2）
TNM 分類（M） n（%）	M0	26（16.9）	27（17.5）	53（17.2）
	M1	127（82.5）	127（82.5）	254（82.5）
	欠測	1（0.6）	0（0.0）	1（0.3）
HPV 感染状況 （実施医療機関） n（%）	陽性	29（18.8）	28（18.2）	57（18.5）
	陰性	3（1.9）	4（2.6）	7（2.3）
	不明	0（0.0）	2（1.3）	2（0.6）
	欠測	122（79.2）	120（77.9）	242（78.6）
P16 発現状況 （中央検査機関） n（%）	陽性	76（49.4）	74（48.1）	150（48.7）
	陰性	16（10.4）	15（9.7）	31（10.1）
	判定不能	10（6.5）	8（5.2）	18（5.8）
	欠測	52（33.8）	57（37.0）	109（35.4）
MSI の状況 （実施医療機関） n（%）	陽性（MSI）	2（1.3）	1（0.6）	3（1.0）
	陰性（MSS）	4（2.6）	3（1.9）	7（2.3）
	欠測	148（96.1）	150（97.4）	298（96.8）
ECOG PS n（%）	0	82（53.2）	86（55.8）	168（54.5）
	1	71（46.1）	68（44.2）	139（45.1）
	欠測	1（0.6）	0（0.0）	1（0.3）
HIV 感染状況 n（%）	陽性	6（3.9）	5（3.2）	11（3.6）
	陰性／不明	148（96.1）	149（96.8）	297（96.4）
疾患の進行度 （電子データ収集） n（%）	局所再発	23（14.9）	24（15.6）	47（15.3）
	転移性	129（83.8）	125（81.2）	254（82.5）
	欠測	2（1.3）	5（3.2）	7（2.3）
肝転移 n（%）	あり	55（35.7）	56（36.4）	111（36.0）
	なし	99（64.3）	98（63.6）	197（64.0）
PD-L1 の発現状況 （IRT）[a] n（%）	＜1%[b]	15（9.7）	14（9.1）	29（9.4）
	≧1%	139（90.3）	140（90.9）	279（90.6）

ECOG PS：米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HPV：ヒトパピローマウイルス、MSI：マイクロサテライト不安定性、MSS：マイクロサテライト安定性、PD-1：プログラム細胞死タンパク質 1、PD-L1：プログラム細胞死リガンド 1

a）層別化のための PD-L1 の検出は、VENTANA PD-L1（SP263）アッセイを用いて中央検査機関で行われた。PD-L1 の発現状況が≧1%であった被験者 1 例は、ランダム化時に＜1%群に層別化された。

b）PD-L1 の発現状況＜1%には欠測の被験者が含まれる。

【結果】

有効性

主要評価項目

●無増悪生存期間（PFS）（有効性解析対象集団）（検証的な解析項目）

PFS 中央値（95%CI）は、本剤＋化学療法群で 9.3 ヵ月（7.5, 11.3）、プラセボ＋化学療法群で 7.4 ヵ月（7.1, 7.7）であった。プラセボ＋化学療法群に対する本剤＋化学療法群の PFS のハザード比は 0.63（95%CI：0.47, 0.84）であり、本剤＋化学療法群で統計学的に有意な延長を示した（片側 p=0.0006、層別 log-rank 検定、片側有意水準 2.5%）。

BICR 判定に基づく PFS（有効性解析対象集団）

	本剤＋化学療法群（n=154）	プラセボ＋化学療法群 d)（n=154）
イベント発現例数（%）	92（59.7）	110（71.4）
PD	86（93.5）	106（96.4）
死亡	6（6.5）	4（3.6）
打ち切り例数（%）	62（40.3）	44（28.6）
PFS 中央値（月）（95%CI）a)	9.3（7.5, 11.3）	7.4（7.1, 7.7）
片側 p 値（層別 log-rank 検定）b)	0.0006	―
HR（層別 Cox モデル）（95%CI）c)	0.63 （0.47, 0.84）	―
追跡期間の中央値（月）（最小値, 最大値）	7.57（0.0, 33.9）	7.13（0.0, 27.4）

CI：信頼区間、HR：ハザード比、PD：進行、PFS：無増悪生存期間

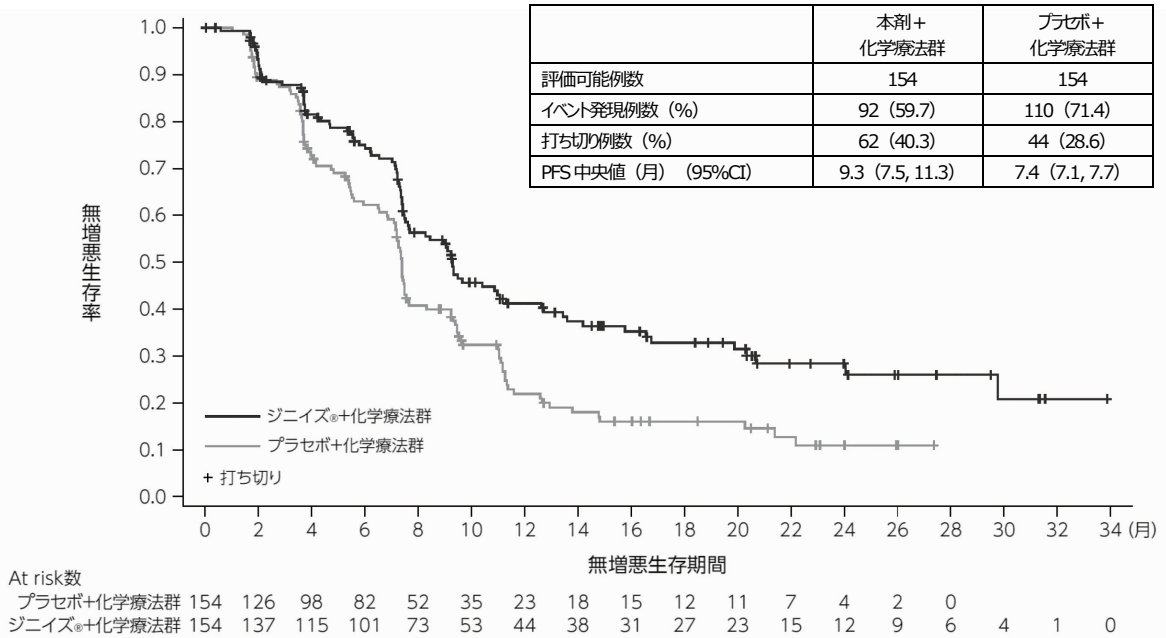
a）PFS 中央値はカプランマイヤー法を用いて推定し、95%CI は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

b）PFS は片側有意水準 2.5%で検定した。

c）層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法により HR を推定した。

d）本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載した。

PFS の定義は、ランダム化日から、固形癌の治療効果判定規準（RECIST）v1.1 に基づく BICR 判定で初めて PD と判定された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間とした。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。



BICR 判定に基づく PFS のカプランマイヤー曲線（有効性解析対象集団）

重要な副次評価項目

●全生存期間（OS）（中間解析）（有効性解析対象集団）（検証的な解析項目）

OS 中央値（95%CI）は、本剤＋化学療法群で 29.2 ヵ月（24.2, NE）、プラセボ＋化学療法群で 23.0 ヵ月（15.1, 27.9）であった。プラセボ＋化学療法群に対する本剤＋化学療法群の OS（中間解析）のハザード比は 0.70（95%CI：0.49, 1.01）であった（片側 p=0.0273、層別 log-rank 検定、片側有意水準 2.5%）。

中間解析における **OS**（有効性解析対象集団）

	本剤＋化学療法群（n=154）	プラセボ＋化学療法群 [d)]（n=154）
イベント発現例数（%）		
死亡	53（34.4）	73（47.4）
打ち切り例数	101（65.6）	81（52.6）
OS 中央値（月）（95%CI）[a)]	29.2（24.2, NE）	23.0（15.1, 27.9）
片側 p 値（層別 log-rank 検定）[b)]	0.0273	―
HR（層別 Cox モデル）（95%CI）[c)]	0.70（0.49, 1.01）	―
追跡期間の中央値（月）（最小値, 最大値）	14.77（0.6, 38.3）	12.86（0.0, 40.4）

CI：信頼区間、HR：ハザード比、NE：推定不能、OS：全生存期間

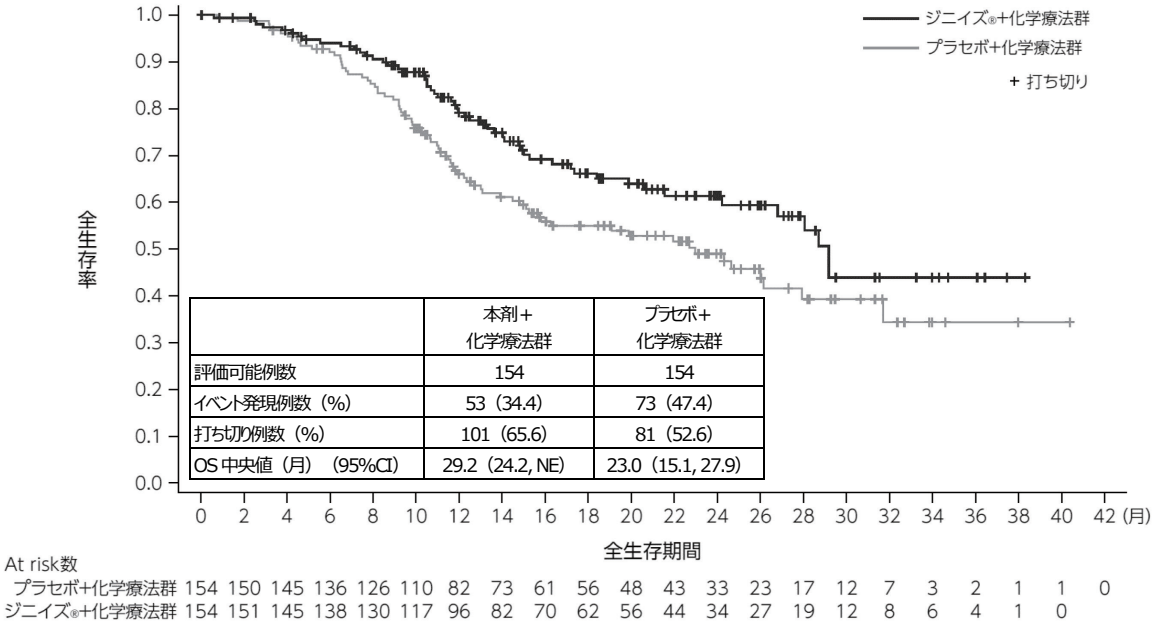
a）OS 中央値はカプランマイヤー法を用いて推定し、95%CI は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

b）OS は、PFS が片側有意水準 2.5%で統計学的に有意であった場合に検定された。本剤＋化学療法群の p 値は、O-Brien と Fleming の境界を用いて中間解析時の α の消費を制御し、全体として片側有意水準 2.5%での層別 log-rank 検定に基づいている。

c）層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法により HR を推定した。

d）本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載した。

OS の定義は、ランダム化日から原因を問わない死亡日までの期間とした。月数は日数を 30.4375 で割って算出した。



OS（中間解析）のカプランマイヤー曲線（有効性解析対象集団）

その他の副次評価項目

●奏効率（ORR）（有効性解析対象集団）

ORR は、本剤＋化学療法群で 55.8%（95%CI：47.6, 63.8%）及びプラセボ＋化学療法群で 44.2%（95%CI：36.2, 52.4%）であり、プラセボ＋化学療法群と比較して本剤＋化学療法群で良好であった（片側 p=0.0129、層別 CMH 検定、名目上の p 値）。

BICR 判定による最良総合効果（BOR）（有効性解析対象集団）

	本剤＋化学療法群 （n=154）	プラセボ＋化学療法群 [e)] （n=154）
ORR [a)]、n（%）	86（55.8）	68（44.2）
95%CI [b)]	47.6, 63.8	36.2, 52.4
片側 p 値（層別 CMH 検定）[c)]	0.0129	―
BOR [d)]、n（%）		
CR	34（22.1）	21（13.6）
PR	52（33.8）	47（30.5）
SD	45（29.2）	52（33.8）
非 CR／非 PD	3（1.9）	3（1.9）
PD	15（9.7）	19（12.3）
評価不能	1（0.6）	5（3.2）
欠測	4（2.6）	7（4.5）

BICR：盲検独立中央判定、CI：信頼区間、CMH：Cochran-Mantel-Haenszel、CR：完全奏効、ORR：奏効率、PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定

a）最初の PD 又は抗悪性腫瘍剤を用いた次治療の開始までに、ベースライン後のいずれかの来院で総合効果が CR 又は PR と判定された場合、被験者を客観的奏効例とみなした。

b）CI は二項分布の正確法に基づいて算出した。

c）名目上の片側 p 値は、層別化 CMH 検定を用いて算出した。

d）最良総合効果は、CR＞PR＞SD（非 CR／非 PD）＞PD＞評価不能の順で確定された最良の腫瘍縮小効果と定義され、最初の PD 又は抗悪性腫瘍剤を用いた次治療の開始まで記録された。

e）本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載した。

●奏効期間（DOR）

奏効例における DOR 中央値（95%CI）は、本剤＋化学療法群 14.0 ヵ月（95%CI：8.6, 22.2 ヵ月）、プラセボ＋化学療法群 7.2 ヵ月（95%CI：5.6, 9.3 ヵ月）であり、プラセボ＋化学療法群と比較して本剤＋化学療法群の方が長かった。

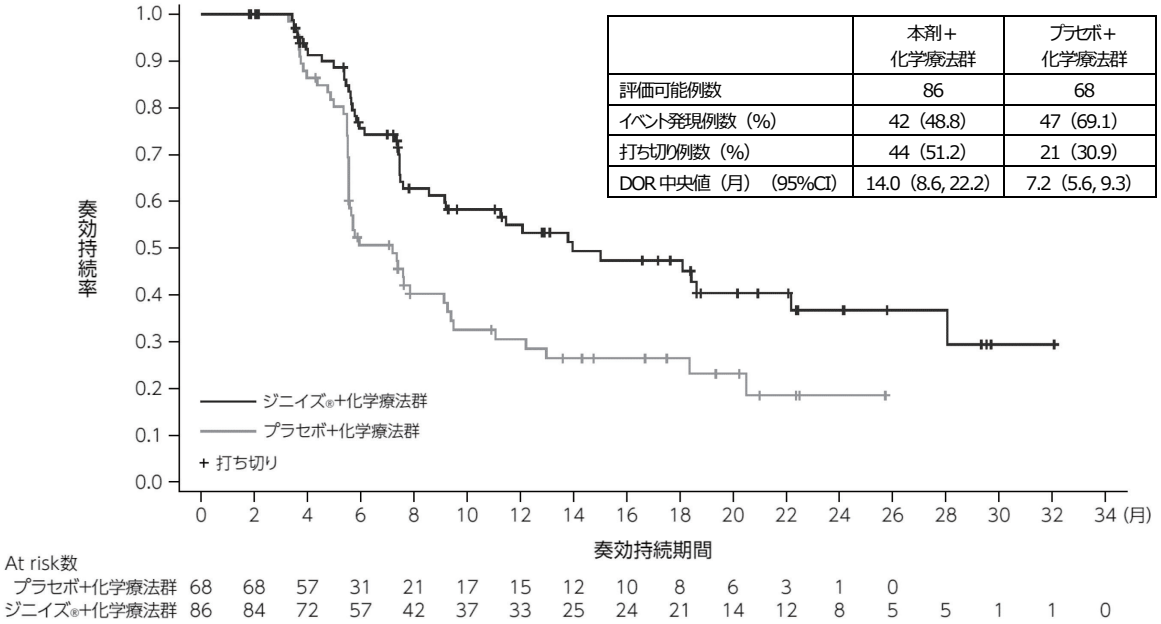
BICR 判定による DOR（有効性解析対象集団）

	本剤＋化学療法群 （n=154）	プラセボ＋化学療法群 [d)] （n=154）
奏効例 [a)]、n（%）	86（55.8）	68（44.2）
イベント発現例数 [b)]（%）	42（48.8）	47（69.1）
PD	41（47.7）	46（67.6）
死亡	1（1.2）	1（1.5）
打ち切り例数（%）[b)]	44（51.2）	21（30.9）
DOR 中央値（月）（95%CI）[c)]	14.0（8.6, 22.2）	7.2（5.6, 9.3）
追跡期間の中央値（月）（最小値, 最大値）	7.70（1.8, 32.1）	5.75（2.0, 25.7）

BICR：盲検独立中央判定、CI：信頼区間、CR：完全奏効、DOR：奏効期間、PD：進行、PR：部分奏効

a）PD と判定されるか抗悪性腫瘍剤を用いた次治療を受ける前に、CR 又は PR と判定された患者

b）奏効例数を分母とした。
c）95%CI は Brookmeyer and Crowley 法及び Klein and Moeschberger 法を用い、log-log 変換して算出した。
d）本試験結果には一部承認外の用法及び用量による症例を含むが、承認時に評価された資料であるため掲載した。



	本剤＋化学療法群	プラセボ＋化学療法群
評価可能例数	86	68
イベント発現例数（%）	42（48.8）	47（69.1）
打ち切り例数（%）	44（51.2）	21（30.9）
DOR 中央値（月）（95%CI）	14.0（8.6, 22.2）	7.2（5.6, 9.3）

BICR 判定に基づく DOR のカプランマイヤー曲線（有効性解析対象集団）

●病勢コントロール率（DCR）

DCR は、本剤＋化学療法群で 87.0%（95%CI：80.7, 91.9%）及びプラセボ＋化学療法群で 79.9%（95%CI：72.7, 85.9%）であった。最良総合効果として CR 及び PR と判定された被験者に加え、SD と判定された被験者は本剤＋化学療法群で 45 例（29.2%）、プラセボ＋化学療法群で 52 例（33.8%）に認められた。

安全性

安全性解析対象集団は 306 例であり、投与期間及び投与回数の中央値（範囲）は、本剤＋化学療法群（154 例）で 225.5 日（1, 445 日）及び 9.0 回（1, 13 回）、プラセボ＋化学療法群（152 例）で 207.0 日（1, 416 日）及び 8.0 回（1, 13 回）であった。

・副作用

副作用（本剤又はプラセボと関連のある有害事象）は、本剤＋化学療法群で 154 例中 138 例（89.6%）、プラセボ＋化学療法群で 152 例中 118 例（77.6%）に認められた。本剤＋化学療法群に発現した主な副作用（発現頻度＞10%）は、無力症［本剤＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群でそれぞれ 51 例（33.1%）及び 37 例（24.3%）、以下同順］、下痢［39 例（25.3%）及び 19 例（12.5%）］、貧血［28 例（18.2%）及び 34 例（22.4%）］、疲労［27 例（17.5%）及び 25 例（16.4%）］、悪心［26 例（16.9%）及び 38 例（25.0%）］、そう痒症［24 例（15.6%）及び 5 例（3.3%）］、甲状腺機能低下症［20 例（13.0%）及び 4 例（2.6%）］、発疹［17 例（11.0%）及び 8 例（5.3%）］であった。

・重篤な副作用

重篤な副作用は、本剤＋化学療法群で 154 例中 25 例（16.2%）、プラセボ＋化学療法群で 152 例中 10 例（6.6%）に認められた。本剤＋化学療法群に認められた 2 例以上（発現頻度＞1%）の重篤な副作用は、貧血、副腎機能不全、リパーゼ増加及び斑状丘疹状皮疹で各 2 例（1.3%）であった。これらの事象の発現割合はプラセボ＋化学療法群ではいずれも 0 例（0%）であった。

・投与中止に至った副作用

本剤又はプラセボの投与中止に至った副作用は、本剤＋化学療法群で 154 例中 14 例（9.1%）、プラセボ＋化学療法群で 152 例中 2 例（1.3%）に認められた。2 例以上に発現した本剤又はプラセボの投与中止に至った副作用は、本剤＋化学療法群の免疫性腸炎 2 例（1.3%）であり、その他の本剤の投与中止に至った副作用は全て各 1 例（0.6%）、プラセボの投与中止に至った副作用は全て各 1 例（0.7%）であった。

・投与中断に至った有害事象

本剤又はプラセボの投与中断に至った有害事象は、本剤＋化学療法群で 154 例中 6 例（3.9%）、プラセボ＋化学療法群で 152 例中 2 例（1.3%）に認められた。内訳は、本剤＋化学療法群で貧血、心房細動、溢出、各種物質毒性、血中アルカリホスファターゼ増加、皮膚乾燥が各 1 例（0.6%）、プラセボ＋化学療法群で肛門膿瘍、下気道感染、肺膿瘍が各 1 例（0.7%）であった。

・投与延期に至った有害事象

本剤又はプラセボの投与延期に至った有害事象は、本剤＋化学療法群で 154 例中 81 例（52.6%）、プラセボ＋化学療法群で 152 例中 75 例（49.3%）に認められた。発現頻度の高かった投与延期に至った有害事象（発現頻度＞10%）は、いずれの群でも好中球減少症であり、本剤＋化学療法群で 23 例（14.9%）、プラセボ＋化学療法群で 21 例（13.8%）であった。

・死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は、本剤＋化学療法群で 154 例中 4 例（2.6%）、プラセボ＋化学療法群で 152 例中 1 例（0.7%）に認められた。内訳は、本剤＋化学療法群で、肺炎、敗血症、汎血球減少症、腹膜転移が各 1 例（0.6%）で、汎血球減少症が本剤との関連ありと判断された。汎血球減少症が発現した被験者には喫煙歴、非代償性アルコール性肝硬変（Child-Pugh 分類がグレード A の 5）、Model for End-Stage Liver Disease スコアが 7、感覚性多発ニューロパチー、無力症及び腹痛の病歴があった。投与 14 日目に汎血球減少症が認められ、感染及び出血の兆候はなく、被験者は入院した。非代償性肝不全を示す臨床検査値も認められた。輸血が実施され、支持療法として抗生剤、フィルグラスチム、モルヒネ、デキサメタゾン、エノキサパリン及び制吐剤の投与が開始されたが、被験者は急激に悪化し、投与 18 日目に死亡した。剖検は実施されなかった。治験依頼者は、汎血球減少症と本剤の関連はなく、被験者の既存疾患である悪性腫瘍及び進行性の肝疾患並びに併用薬である細胞毒性化学療法の影響によるものと評価した。プラセボ＋化学療法群では肺炎 1 例（0.7%）が認められ、プラセボとの関係なしと判断された。

副作用の詳細は、「Ⅷ．安全性　8．副作用」の項参照

免疫原性

本試験において抗薬物抗体が測定された被験者 305 例のうち、本剤＋化学療法群で本剤投与後に抗薬物抗体が発現した被験者（ベースライン後に確定検査で陽性と定義）はみられなかった。

〈参考：日本人集団における有効性及び安全性〉

●日本人集団における有効性（サブグループ解析）

日本人集団におけるサブグループ解析については、治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析ではないものの、本邦での製造販売承認申請にあたって実施し、承認審査の過程で評価を受けた。本試験に参加した日本人集団は、本剤＋化学療法群 8 例及びプラセボ＋化学療法群 8 例の計 16 例であった。日本人集団における PFS を含む有効性評価項目の結果は下記のとおりでああった。

日本人集団における有効性評価項目の要約

	本剤＋化学療法群（n=8）	プラセボ＋化学療法群 c)（n=8）
PFS（主要評価項目、BICR 判定）		
イベント発現例数、n	2/8	7/8
中央値（月）（95%CI）a)	NE（9.5, NE）	5.2（1.7, NE）
HR（層別 Cox モデル）（95%CI）b)	0.07（0.01, 0.59）	―
OS（重要な副次評価項目、中間解析）		
死亡例数、n	0/8	5/8
中央値（月）（95%CI）a)	NE（NE, NE）	17.7（3.2, NE）
HR（層別 Cox モデル）（95%CI）b)	0.00（0.00, NE）	―

BICR：盲検独立中央判定、CI：信頼区間、HR：ハザード比、NE：推定不能、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間

a）PFS 及び OS 中央値はカプランマイヤー法を用いて推定し、その CI は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

b）層別 Cox 回帰及びタイデータを処理するための Efron 法により HR を推定した。

c）最良総合効果（BOR）は、CR＞PR＞SD（非 CR／非 PD）＞PD＞評価不能の順で確定された最良の腫瘍縮小効果と定義され、最初の PD 又は抗悪性腫瘍剤を用いた次治療の開始まで記録された。

●日本人集団における安全性（サブグループ解析）

本剤の投与期間及び投与回数の中央値（範囲）は、それぞれ 323.5 日（100, 420 日）及び 12.0 回（4, 13 回）であった。

・副作用

日本人集団における副作用（本剤と関連のある有害事象）は、本剤＋化学療法群で 8 例中 6 例に認められた。本剤と関連のある 2 例以上の副作用は、副腎機能不全 3 例、リパーゼ増加及びそう痒症が各 2 例であった。

・**Grade 3 以上の有害事象**

Grade 3 以上の有害事象は、本剤＋化学療法群で 6 例に認められた。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、本剤＋化学療法群で貧血及び好中球数減少が各 2 例であった。

・重篤な副作用

本剤と関連のある重篤な副作用は、本剤＋化学療法群で 2 例に認められた。内訳は、副腎機能不全、脳症、斑状丘疹状皮疹が各 1 例であった。

・投与中止に至った有害事象

本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤＋化学療法群に 1 例（脳症）に認められた。

・**投与中断に至った有害事象**

投与中断に至った有害事象は認められなかった。

・**投与延期に至った有害事象**

本剤の投与延期に至った有害事象は、本剤＋化学療法群で 4 例に認められた。内訳は、副腎機能不全2例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹が各1例であった。

・**死亡に至った有害事象**

死亡に至った有害事象は認められなかった。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌
「用法及び用量」パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1回500mgを4週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ヒト化抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体

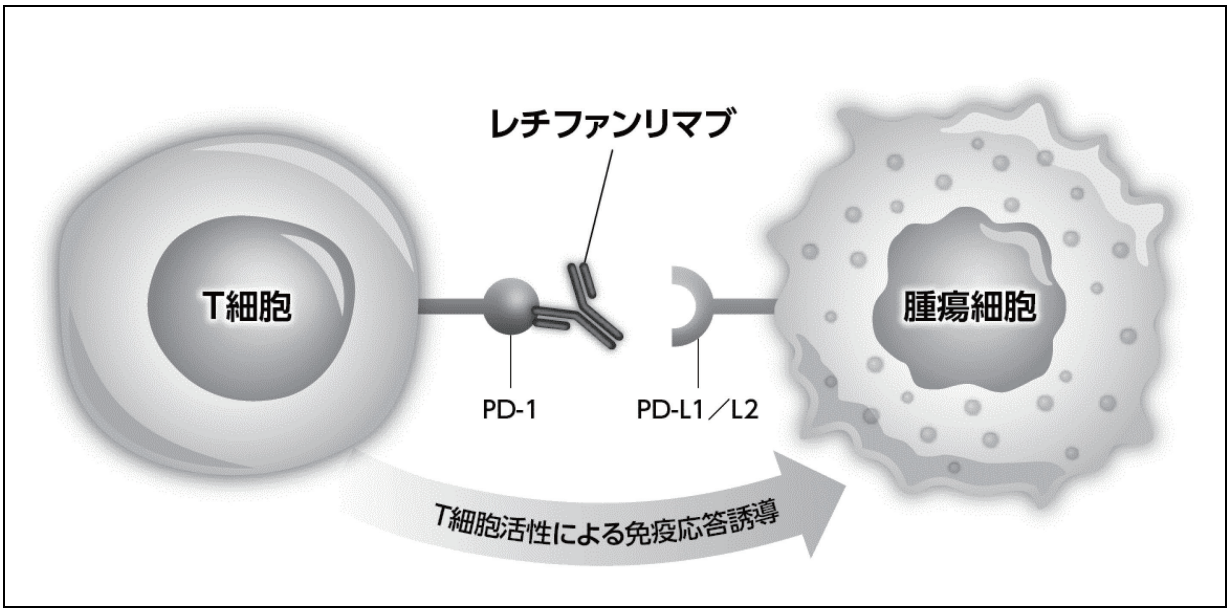
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序 [8)]

レチファンリマブは、ヒンジ結合により安定化させたヒト化免疫グロブリン G4κ（IgG4κ）からなるモノクローナル抗体で、ヒトプログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）を認識する。レチファンリマブは、PD-1 を発現する細胞を標的として、免疫チェックポイントにおけるヒト PD-1 とそのリガンドであるプログラム細胞死リガンド 1 及び 2（PD-L1／L2）との結合を阻害することで、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

レチファンリマブの作用機序（イメージを作図）



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験 [8)]

●レチファンリマブの結合能の解析

① PD-1 に対する結合能（表面プラズモン共鳴による評価）

ヒト及びカニクイザルの PD-1 に対するレチファンリマブの平衡解離定数（K_D）は、それぞれ 0.6 及び 3.6nM であった。レチファンリマブに対し、カニクイザルの PD-1 と比較してヒトの PD-1 の結合速度定数（k_a）が高く、解離速度定数（k_d）が低いため、結合親和性は約 6 倍であった。

固定化したレチファンリマブに結合したヒト又はカニクイザルの PD-1 タンパク質の K_D

抗原	k_a（$M^{-1}s^{-1}$）	k_d（s^{-1}）	K_D（nM）
ヒトの PD-1	4.3（±0.06）×10^5	2.4（±0.30）×10^{-4}	0.6（±0.06）
カニクイザルの PD-1	1.8（±0.1）×10^5	6.4（±0.46）×10^{-4}	3.6（±0.46）

k_a：結合速度定数、k_d：解離速度定数、K_D：平衡解離定数

方法：表面プラズモン共鳴技術を使用し、ヒト又はカニクイザルの PD-1 タンパク質の各濃度（0、6.25、12.5、25、50、100nM）を用いて、F（ab'）2 ヤギ抗ヒト IgG Fc 特異的表面に固定したレチファンリマブへの結合を測定した。K_D は、Langmuir 1：1 結合への結合曲線の全体的な適合により決定した。各データは、独立した 3 回の実験（duplicate）結果を平均値（±標準偏差）で示した。

●レチファンリマブの生物学的活性の評価

① PD-1 陽性細胞株に対する結合能（NS0／PDCD1 細胞）

ヒト PDCD1 遺伝子を発現する NS0 細胞（NS0／PDCD1 細胞）に対するレチファンリマブの結合能の平均 EC_{50} は 0.14μg/mL であり、ニボルマブ及びペムブロリズマブのレプリカの結合能と同程度であった。

NS0／PDCD1 細胞に対する各抗 PD-1 モノクローナル抗体結合の EC_{50} 値及び EC_{90} 値

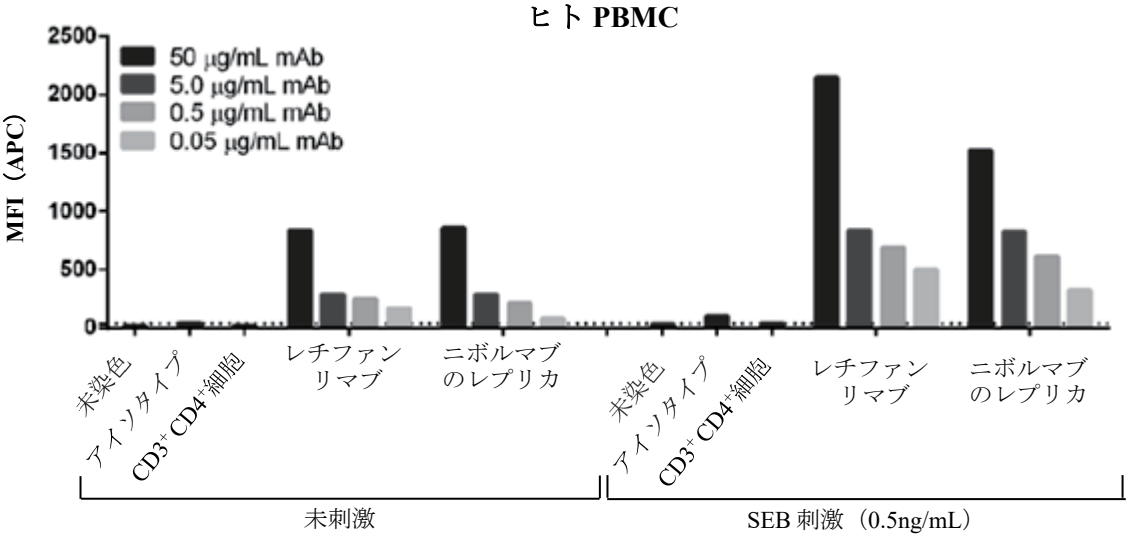
	EC_{50} 値（μg/mL）			EC_{90} 値（μg/mL）		
	ニボルマブのレプリカ	ペムブロリズマブのレプリカ	レチファンリマブ	ニボルマブのレプリカ	ペムブロリズマブのレプリカ	レチファンリマブ
平均	0.158	0.140	0.138	1.546	1.162	0.661
SD	0.116	0.095	0.093	1.769	1.268	0.344
SEM	0.058	0.048	0.046	0.884	0.634	0.172

EC_{50}：50%効果濃度、EC_{90}：90%効果濃度、SD：標準偏差、SEM：平均値の標準誤差

方法：ニボルマブのレプリカ、ペムブロリズマブのレプリカ又はレチファンリマブを含む未標識の抗 PD-1 モノクローナル抗体 50μg/mL の濃度から 1：4 の連続希釈系列を調製し、NS0／PDCD1 細胞とともに培養した。培養後に二次抗体としてヤギ抗ヒト Fc APC コンジュゲートを用いてフローサイトメトリーにより細胞表面の結合状態を判定した。独立した 4 回の実験の結果を示した。

② ブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）刺激後のヒト T 細胞に対する結合能（ヒト PBMC）

レチファンリマブ又はニボルマブのレプリカは、基準レベルで PD-1 を発現する未刺激の末梢血単核球（PBMC）に対して濃度依存的（0.05～50.0μg/mL）に結合し、SEB 刺激時には 2～2.5 倍の増加が認められた。PD-1 発現の増加は、PD-1 モノクローナル抗体によっても濃度依存的に検出された。PD-1 に対する用量依存的な結合能は、未刺激及び SEB 刺激後の PBMC 集団中に存在する CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞に対して PD-1 阻害の用量依存的な結合能が下図のとおり示された。



非刺激又は SEB 刺激ヒト PBMC に対するレチファンリマブの結合能

mAb：モノクローナル抗体、MFI：平均蛍光強度、PBMC：末梢血単核球、SEB：ブドウ球菌エンテロトキシン B

方法：0.5ng/mL の SEB 存在下で 48 時間刺激したヒト PBMC の T 細胞又は未刺激の T 細胞上に自然発現した PD-1 に対して、抗 PD-1 mAb（レチファンリマブ又はニボルマブのレプリカ）50.0～0.05μg/mL の結合能を、二次抗体としてヤギ抗ヒト Fc APC コンジュゲートを用いたフローサイトメトリーにより評価した。抗 PD-1 mAb 濃度による MFI（APC）を、グループごとに棒グラフとしてプロットした。陰性対照として、未染色のヒト PBMC、染色 PBMC のアイソタイプ対照、抗 PD-1 mAb を添加せず、ゲーティングのみを行った CD3 陽性 CD4 陽性細胞を用いた。

③ 可溶性 PD-L1 又は PD-L2 と PD-1 陽性細胞株との結合阻害作用（NS0／PDCD1 細胞）

レチファンリマブは、可溶性 PD-L1（sPD-L1）及び可溶性 PD-L2（sPD-L2）の PD-1 発現細胞への結合を用量依存的に阻害し、sPD-L1 阻害の平均 IC_{50} は 0.010μg/mL、sPD-L2 阻害の平均 IC_{50} は 0.021μg/mL であった。この阻害作用は、ニボルマブのレプリカ及びペムブロリズマブのレプリカと同程度であった。

NS0／PDCD1 細胞と sPD-L1 及び sPD-L2 との結合に対する各抗 PD-1 モノクローナル抗体の阻害作用の IC_{50} 値及び IC_{90} 値

	IC_{50} 値（μg/mL）			IC_{90} 値（μg/mL）		
	ニボルマブのレプリカ	ペムブロリズマブのレプリカ	レチファンリマブ	ニボルマブのレプリカ	ペムブロリズマブのレプリカ	レチファンリマブ
sPD-L1	0.016±0.005	0.014±0.001	0.010±0.001	0.078±0.012	0.080±0.014	0.052±0.002
sPD-L2	0.028±0.004	0.028±0.003	0.021±0.001	0.159±0.067	0.092±0.004	0.062±0.004

平均値±平均値の標準誤差

IC_{50}：平均 50%阻害濃度、IC_{90}：平均 90%阻害濃度、sPD-L1／sPD-L2：可溶性 PD-L1／可溶性 PD-L2

方法：ニボルマブのレプリカ、ペムブロリズマブのレプリカ又はレチファンリマブを含む未標識の抗 PD-1 モノクローナル抗体 10μg/mL の濃度から 1：4 の連続希釈系列を調製し、0.1μg の sPD-L1 又は sPD-L2 を含むヒト PDCD1 遺伝子を発現する NS0 細胞（NS0／PDCD1 細胞）とともに培養した。培養後に二次抗体としてヤギ抗ヒト Fc APC コンジュゲートを用いて抗 PD-1 mAb の結合を検出した。独立した 3 回の実験結果を平均値±平均値の標準誤差で示した。

④ PD-1／PD-L1 シグナル伝達の阻害（レポーターアッセイ系）

抗 PD-1 モノクローナル抗体の存在下において、PD-1／PD-L1 抑制経路は用量依存的に阻害され、活性化 T 細胞核内因子（NFAT）シグナル伝達が増加した。レチファンリマブ、ニボルマブのレプリカ及びペムブロリズマブのレプリカの PD-1／PD-L1 抑制経路阻害は同程度であり、用量依存的に NFAT シグナル伝達が増加した。レチファンリマブの平均 EC_{50} は 0.090μg/mL であった。

抗 PD-1 モノクローナル抗体による PD-1／PD-L1 シグナル伝達阻害の EC_{50} 値及び EC_{90} 値

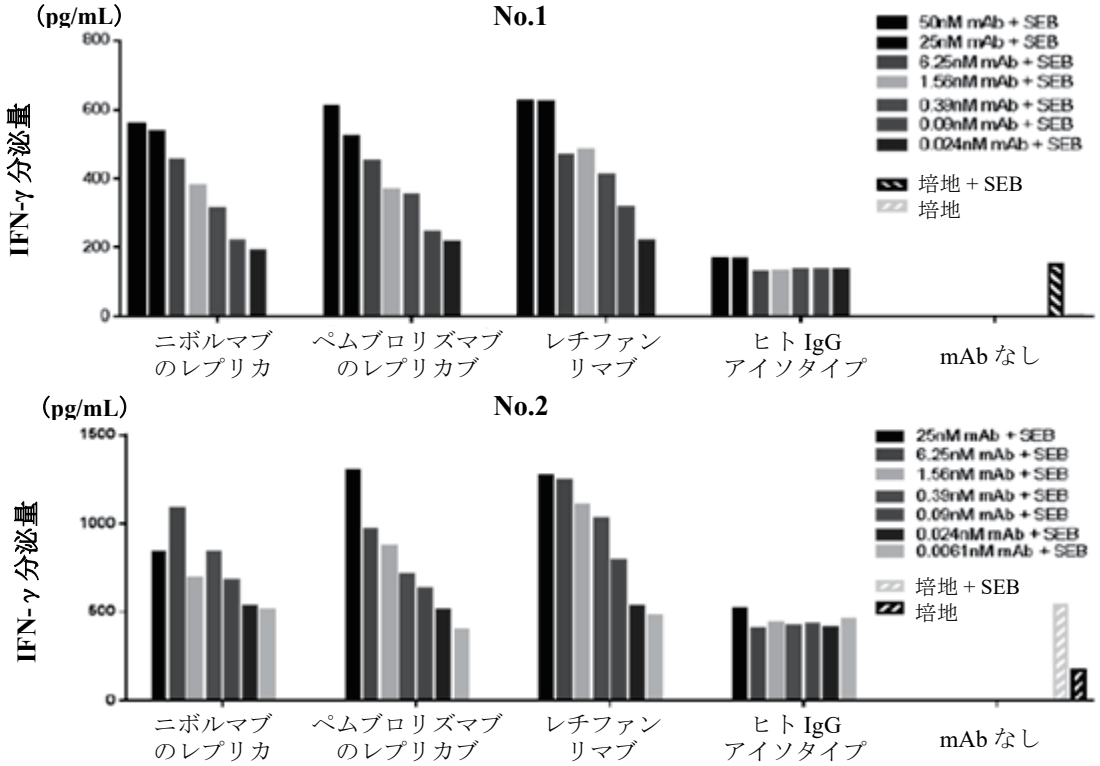
EC_{50} 値（μg/mL）			EC_{90} 値（μg/mL）		
ニボルマブのレプリカ	ペムブロリズマブのレプリカ	レチファンリマブ	ニボルマブのレプリカ	ペムブロリズマブのレプリカ	レチファンリマブ
0.171±0.017	0.103±0.016	0.090±0.008	2.127±0.610	0.825±0.118	0.651±0.120

CHO：チャイニーズハムスター卵巣、EC_{50}：50%効果濃度、EC_{90}：90%効果濃度、NFAT：活性化 T 細胞核内因子、SEM：平均値の標準誤差、TCR：T 細胞受容体

方法：ニボルマブのレプリカ、ペムブロリズマブのレプリカ又はレチファンリマブを含む未標識の抗 PD-1 モノクローナル抗体 20nM の濃度から 1：5 の連続希釈系列を調製し、PD-1 及び CD3／TCR を発現する Jurkat レポーター細胞（NFAT-luc2／PD-1 Jurkat 細胞）及び PD-L1 と TCR 活性化分子を発現する CHO 刺激細胞（CHO-PD-L1 細胞）とともに培養し、抗 PD-1 モノクローナル抗体による PD-1／PD-L1 を介した抑制の解除について、TCR による NFAT シグナルの調節下にある発光強度の増強によって測定した。独立した 3 回の実験結果を平均値±SEM で示した。

⑤ ブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）刺激後の IFN-γ 分泌増加作用（ヒト PBMC）

SEB によるヒト末梢血単核球（PBMC）刺激後のサイトカイン分泌増加能は、全ての PBMC 提供者（8 例）で IFN-γ の発現が増加した。提供された PBMC を抗 PD-1 モノクローナル抗体と培養すると、IFN-γ 分泌は対照であるヒト IgG アイソタイプと比較して増加した。レチファンリマブによる IFN-γ 分泌は、ニボルマブのレプリカ及びペムブロリズマブのレプリカと比較して、ほとんどの濃度で増加又は同程度であった（8 例中 7 例の提供者の PBMC）。



ヒト PBMC の SEB 刺激後に増加した IFN-γ シグナル伝達に対するレチファンリマブの影響

ELISA：酵素結合免疫吸着検定法、IFN-γ：インターフェロンγ、mAb：モノクローナル抗体、PBMC：末梢血単核球、SEB：ブドウ球菌エンテロトキシン B

方法：提供者 8 例のヒト PBMC を 0.5ng/mL の SEB で 2 日間刺激し、2 回の洗浄後、抗 PD-1 mAb（レチファンリマブ、ニボルマブのレプリカ、ペムブロリズマブのレプリカ）の存在下又は非存在下で再度 SEB により刺激した。ヒト PBMC を培地中で単独培養又は SEB による再刺激又は対照のヒト IgG アイソタイプを SEB とともに培養し、IFN-γ 分泌の基準レベルを確立した。IFN-γ 分泌は ELISA で判定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

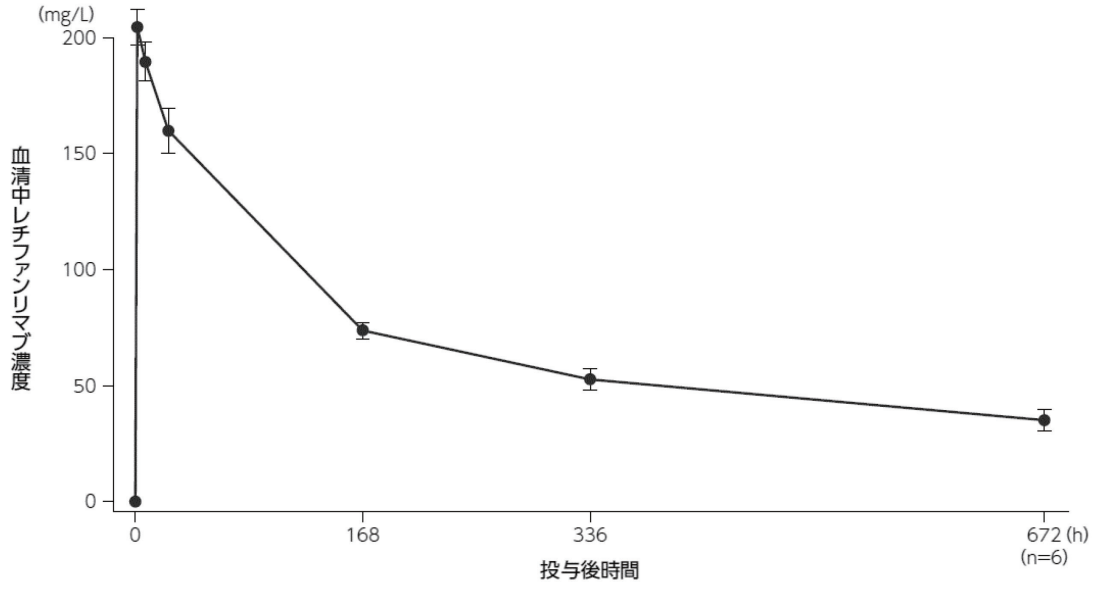
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 [5,6]

国内第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-104 試験）にて、日本人進行固形癌患者に本剤 500mg を 60 分間かけて単回静脈内投与したときの、初回投与後のレチファンリマブ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。



日本人進行固形癌患者に本剤 **500mg** を単回静脈内投与したときの
レチファンリマブの血清中濃度推移（平均値±標準誤差）

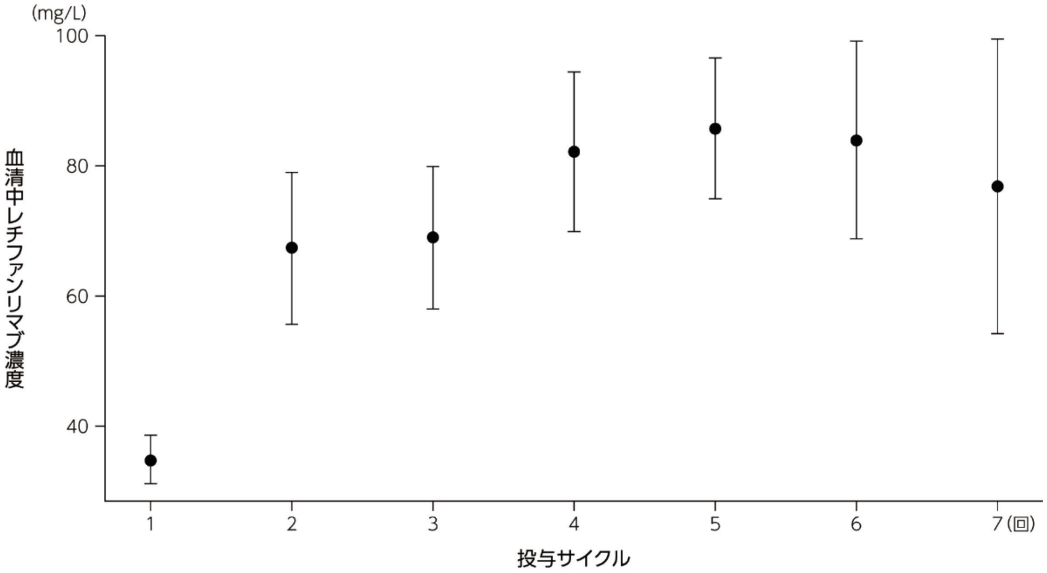
日本人進行固形癌患者に本剤 **500mg** を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

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

値は平均値±標準偏差 （幾何平均値）、T_{max} は中央値 （最小値, 最大値） で示した。

2）反復投与[5,6]

国内第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-104 試験）にて、日本人進行固形癌患者に 4 週間を 1 サイクルとして本剤 500mg を 4 週間間隔で静脈内投与したときのサイクル 7 までのレチファンリマブの血清中トラフ濃度推移は以下のとおりであった。



日本人進行固形癌患者に 4 週間を 1 サイクルとして本剤 500mg を 4 週間間隔で静脈内投与したときのサイクル 7 までのレチファンリマブの血清中トラフ濃度推移（平均値±標準誤差）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

レチファンリマブは IgG 抗体であり、IgG 抗体は非経口的に投与され、タンパク質異化作用によって消失することから、食事や薬物間相互作用などはレチファンリマブの曝露量に影響しないと予想される。特に、シトクロム P450 及び他の代謝酵素に影響する薬剤は、レチファンリマブの PK に干渉しないと予想され[9]、レチファンリマブが薬物間相互作用の被相互作用薬となる可能性は低いと考えられることから、レチファンリマブの薬物間相互作用試験は実施していない。

一方、レチファンリマブの臨床試験では一部の免疫関連有害事象の治療に副腎皮質ステロイドが使用されたため、副腎皮質ステロイドの併用投与がレチファンリマブの PK に与える影響を母集団 PK 解析により評価したところ、副腎皮質ステロイド併用投与はレチファンリマブのクリアランス（CL）の統計学的有意な共変量ではなかった。また、国際共同第Ⅲ相試験[1,2]（INCMGA 0012-303 試験）におけるカルボプラチン＋パクリタキセルとレチファンリマブとの併用投与の影響を母集団 PK 解析により PK 変動の時間依存性共変量の候補として検討したところ、これらの併用は PK パラメータの統計学的有意な変動因子ではなく、併用療法におけるレチファンリマブの用量調節は不要と考えられた。

レチファンリマブは、チェックポイント阻害性モノクローナル抗体の既知の影響である一部の炎症性サイトカインを上昇させるが、このクラスの他の薬剤の臨床的エビデンスに基づくと、この作用がシトクロム P450 酵素又は薬物トランスポーターを調節する可能性は低い[9]。

注）本剤の承認されている「効能又は効果」、「用法及び用量」は以下のとおりである。
「効能又は効果」切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌
「用法及び用量」パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用において、通常、成人には、レチファンリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 500mg を 4 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 [3,4,5,6]

海外第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-101 試験）及び国内第Ⅰb 相試験（INCMGA 0012-104 試験）の PK パラメータは、ノンコンパートメント解析により推定した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人進行固形癌患者に本剤 500mg を単回静脈内持続投与したときの CL の平均値±標準偏差（幾何平均値）は、0.172±0.0428（0.167）L/day であった [5,6]。

6 試験（INCMGA0012-101、INCMGA0012-104、INCMGA0012-201、INCMGA0012-202、INCMGA 0012-203 及び INCMGA0012-303）の併合解析において、初回投与後のレチファンリマブの CL の幾何平均値（変動係数%）は 0.301L/日（38.3%）で、経時的に 22.9%低下して定常状態の CL は 0.232 L/日（35.7%）であった [10]。

母集団薬物動態モデルにおける CL の母集団平均値は 0.0122L/h と推定された（被験者の体重中央値 72kg で、体重は CL と正の相関を示し、指数値は 0.553）[11]。

(5) 分布容積

日本人進行固形癌患者に本剤 500mg を単回静脈内持続投与したときの分布容積（V_z）の平均値±標準偏差（幾何平均値）は、5.13±0.383（5.12）L であった [5,6]。

6 試験（INCMGA0012-101、INCMGA0012-104、INCMGA0012-201、INCMGA0012-202、INCMGA 0012-203 及び INCMGA0012-303）の併合解析において、レチファンリマブの定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値（変動係数%）は 6.00L（19.8%）であった [10]。

母集団薬物動態モデルにおける中心コンパートメントの分布容積（V_c）及び組織（末梢）コンパートメントの分布容積（V_p）の母集団平均値は、それぞれ 3.76L 及び 2.64L と推定された（被験者の体重中央値 72kg で、体重は V_c 及び V_p と正の相関を示し、指数値はそれぞれ 0.401 及び 0.470）であった [11]。

(6) その他

特になし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法 [11]

本剤の単剤投与を行った 2 つの第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-101 試験、INCMGA 0012-104 試験）及び 3 つの第Ⅱ相試験（INCMGA 0012-201 試験、INCMGA 0012-202 試験、INCMGA 0012-203 試験）の 5 つの臨床試験において、本剤の投与を 1 回以上受け、評価可能な投与後 PK 評価用血清検体が 1 つ以上得られた 634 例のデータを用いて、中心コンパートメントからの一次消失＋時間依存性 CL を仮定した 2 コンパートメントモデルにより母集団薬物動態解析を実施した。

また、肛門管扁平上皮癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）のデータを母集団 PK 解析で使用した単剤投与データに統合して、外部バリデーションを実施したところ、このモデルがカルボプラチンとパクリタキセルの併用投与時の血清中レチファンリマブ濃度を正確に予

測することが確認された。

(2) パラメータ変動要因[11)]

母集団PK解析から、以下の因子はレチファンリマブの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

年齢、性別、体重、人種、民族、癌腫（子宮内膜癌、メルケル細胞癌、肛門管扁平上皮癌、非小細胞肺癌及びその他）、AST、ALP、推算糸球体濾過量（eGFR）、総ビリルビン、アルブミン、ECOG PS、腫瘍サイズ、HIV 感染の有無、副腎皮質ステロイド併用の有無、化学療法併用の有無、点滴時間、並びに腎及び肝機能

4. 吸収

レチファンリマブは静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは100%である。

5. 分布[10)]

レチファンリマブの定常状態における分布容積（V_{ss}）の幾何平均値は 6.00L（変動係数 19.8%）であり、血清量及び細胞外液量に相当すると考えられた。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

本剤の胎盤関門通過性に関するデータはないが、ヒト IgG4 は胎盤を通過することが報告されている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

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 IgGs は母乳中に移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：サル[12)]〉

カニクイザルにレチファンリマブ 1mg/kg 又は 100mg/kg を週 1 回、3 週間静脈内投与し、採取した特定の組織（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、筋肉、結腸、胸腺、脾臓及び扁桃）を免疫組織化学検査（IHC）により限定的な薬物分布試験（溶媒対照を投与した同部位の組織をマウス抗 PD-1 IgG1 モノクローナル抗体で染色し、組織交差反応性を検討）を実施したところ、主にリンパ節、脾臓及び扁桃の胚中心並びに脾臓の髄質のリンパ球に結合し、結腸のまれなリンパ球でも認められたが、検討した組織の実質に染色は認められなかった。この染色パターンから、静脈内投与後のレチファンリマブの分布は、正常な生理学的プロセスを示す所見と一致する分布パターンに加えて、リンパ節、脾臓、扁桃及び胸腺等、リンパ器官にあるリンパ球の細胞膜及び細胞質にも認められ、これらの組織における PD-1 発現と一致していた。リンパ球で検出されたレチファンリマブの程度は、用量レベルと直接相関し、最終投与から臓器摘出までの期間と逆相関しており、用量が高く、期間が短いほど、染色強度が高かった。骨格筋又は結腸ではレチファンリマブの結合

が認められなかった。

(6) 血漿蛋白結合率（*in vitro*）

該当資料なし

レチファンリマブの V_{ss} から、血管外分布が限定的で、タンパク結合が予想されないことから、レチファンリマブは血漿タンパクに特異的に結合しないと予想される[10)]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路[10)]

一般に免疫グロブリンの代謝は、飲作用又は受容体を介したエンドサイトーシスによる非特異的取込み後の細胞内異化作用によって行われると考えられており[13)]、モノクローナル抗体であるレチファンリマブもタンパク質の分解過程を介して異化されることから、代謝はその CL に寄与しないと考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

モノクローナル抗体であるレチファンリマブは、腎排泄又は胆汁中排泄により排泄されないと予想される。レチファンリマブの定常状態 CL の幾何平均値（変動係数）は 0.232L/日（35.7%）、$t_{1/2}$ の幾何平均値（変動係数%）は 19.2 日（30.2%）であり、他のモノクローナル抗体と同様であった[10)]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

レチファンリマブは薬物トランスポーターの影響を受けないと予想される。また、このクラスの薬剤の特徴である一部の炎症性サイトカイン発現誘導が薬物トランスポーターを調節する可能性は低い。（「Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響」の項参照）

9. 透析等による除去率

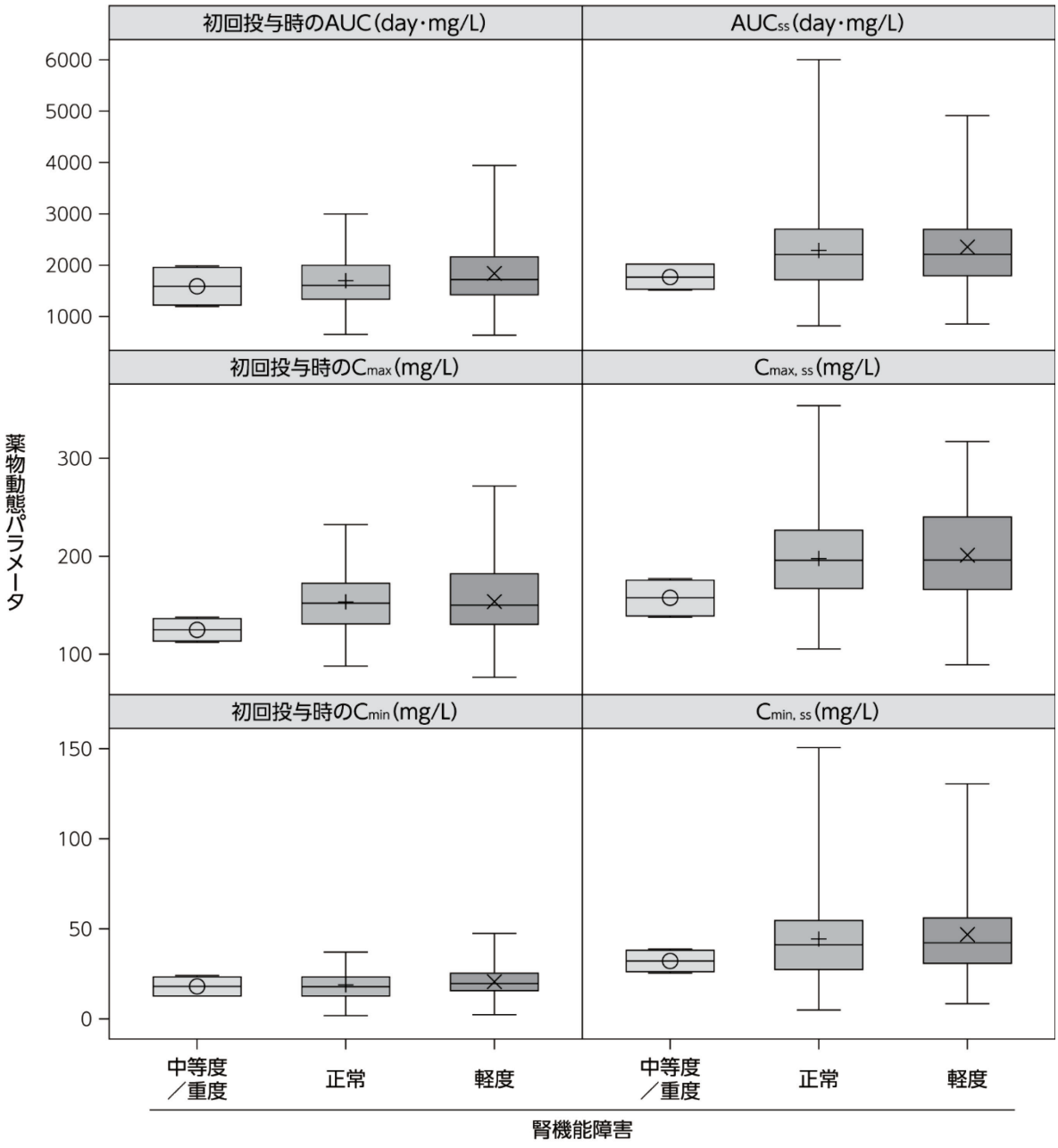
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者[11)]

母集団 PK 解析において、軽度（277 例、43.7%）、中等度（142 例、22.4%）及び重度（4 例、0.6%）の腎機能障害患者での CL の事後ベイズ推定値を腎機能障害ありの被験者と腎機能が正常な被験者の間で比較したところ、腎機能が正常な被験者に対する CL の幾何平均値の比（90%CI）は、軽度の腎機能障害あり被験者で 0.954（0.914, 0.996）、中等度／重度の腎機能障害ありの被験者で 0.925（0.880, 0.971）であり差はなかった。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害のある患者に対す

る用量調節は不要であると考えられた。
初回投与時及び定常状態の曝露量に対する腎機能の影響を示す箱ひげ図を下記に示した。



AUC：血中濃度-時間曲線下面積、AUC_{ss}：定常状態での AUC、C_{max}：最高血清中濃度、
$C_{max, ss}$：定常状態での C_{max}、C_{min}：血清中トラフ濃度、$C_{min, ss}$：定常状態での C_{min}

本剤 500mg 4 週間に 1 回投与時のレチファンリマブ推定曝露量と腎機能状態の箱ひげ図（母集団解析）

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

(2) 肝機能障害患者[11)]

臨床試験に組み入れられた母集団 PK 解析対象被験者の大多数（99%超）は、肝機能が正常又は軽度の肝機能障害者であった。本剤の臨床試験では、除外基準に基づき重度の肝機能障害を有する被験者は登録されなかった。母集団 PK 解析において、軽度若しくは中等度（78 例、12.3%）の肝機能障害患者での CL の事後ベイズ推定値を肝機能障害被験者と肝機能正常被験者の間で比較したところ、軽度肝機能障害被験者の肝機能正常被験者に対する CL の幾何平均値の比及び 90% CI は 1.00（0.947, 1.06）であり差はなかった。したがって、軽度の肝機能障害患者に対する用量調節は不要であると考えられた。中等度の肝機能障害を有する被験者は 1 例しか含まれていなかったことから、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者については、推奨用量を決定するにはデータが不十分であった。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

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

11. その他

特になし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

（解説）

本剤の適切な使用のため、本剤は緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤について十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師により使用されるべきである。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療による有効性と危険性を十分説明し、同意を得る必要があることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を起こす可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として設定した。本剤の成分は、「Ⅳ．製剤に関する項目」の項参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1 参照］

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

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

8.5 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を行うこと。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.5、11.1.6、11.1.7 参照］

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

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

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

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

（解説）

8.1 本剤投与後に異常が認められた場合には、過度の免疫反応に起因するものの可能性を考慮した上で、適切に鑑別診断を行うことが必要である。また過度の免疫反応が原因と疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等による対処を行うことが重要であることから設定した。

8.2 本剤投与後に発現するおそれのある間質性肺疾患を早期に検出し、重症化を防止するための初期症状の確認や胸部画像検査の実施が重要であることから設定した。（「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.3 本剤投与後に発現するおそれのある肝機能障害、肝炎を早期に検出し、重症化を防止するために定期的な検査を実施することが重要であることから設定した。（「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.4 本剤投与後に発現するおそれのある腎障害関連事象を早期に検出し、重症化を防止するために定期的な検査を実施することが重要であることから設定した。（「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.5 本剤投与後に発現するおそれのある内分泌関連事象を早期に検出し、重症化を防止するために定期的な検査を実施することが重要であることから設定した。（「Ⅷ．8．（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.6 本剤の投与後に1型糖尿病が発現することがあるので、患者の自覚症状及び他覚所見、並びに臨床検査値を十分に観察することで早期に検出し、重症化を防ぐことが重要であることから設定した。（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.7 本剤の投与後にぶどう膜炎等の重篤な眼障害が発現することがあるため、定期的に眼の異常の有無を確認し、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導する必要があることから設定した。（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.8 本剤投与後に発現するおそれのある心筋炎を早期に検出し、重症化を防止するために患者の自覚症状や臨床検査値の異常に十分注意することが重要であることから設定した。（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

8.9 本剤投与後に発現するおそれのある筋炎を早期に検出し、重症化を防止するために患者の自覚症状や臨床検査値の異常に十分注意することが重要であることから設定した。（（「Ⅷ．8．(1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等ある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により、移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.1.4 結核の感染又は既往を有する患者

結核を発症するおそれがある。

(解説)

9.1.1 本剤の投与により免疫関連と考えられる副作用が認められているため、本剤の投与に際しては、自己免疫疾患の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があるため設定した。

9.1.2 本剤の投与により間質性肺疾患の副作用が認められているため、本剤の投与に際しては間質性肺疾患の現病歴及び既往歴に十分注意する必要があるため設定した。

9.1.3 本剤の投与に際して移植関連の副作用は報告されていないが、既承認の PD-1 阻害薬を投与された患者において、固形臓器移植における拒絶反応が報告されている。本剤による治療においても、固形臓器移植レシピエントの拒絶反応のリスクを高める可能性があるため設定した。

9.1.4 本剤の投与後に際して結核を発症した症例は報告されていないが、既承認の PD-1 阻害薬を投与された患者において結核の発症が報告されていることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

(解説)

9.4 妊娠する可能性のある女性に対しては、胎児への本剤の影響を避けるため、本剤の投与中及び本剤投与後の避妊について注意する必要があることから設定した。本剤の消失半減期は 21.7±5.29 日であり、最終投与日からの血中の消失時間（半減期の 5 倍の期間）が約 4 ヵ月と考えられることから、この期間における適切な避妊の必要性について指導すること。(「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」、「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

(解説)

9.5 PD-1／PD-L1 経路は妊娠中の胎児に対する母体免疫寛容で重要な役割を果たしており[14)]、これを阻害するレチファンリマブ投与には流産及び死産の発生率を増加する潜在的リスクが存在する。また、胎児がレチファンリマブに曝露すると正常な免疫反応が変化するか又は免疫関連疾患発症のリスクが上昇する可能性が示唆される。ヒト IgG4 は胎盤を通過することが報告されており、本剤投与中の患者が妊娠した場合には、流産等が生じる可能性があることを患者に対して説明する必要がある。以上から、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。(「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」、「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

9.6 ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが報告されており、本剤も移行する可能性があるため設定した。

(7) 小児等

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。

(解説)

9.7 国内外臨床試験における小児等での使用経験がなく、安全性及び有効性が確立していないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

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

11.1.1 間質性肺疾患（0.6%）

［1.2、8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 大腸炎（1.3%）**、小腸炎**（頻度不明）**、重度の下痢**（2.6%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には本剤を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害

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

11.1.4 腎障害

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

11.1.5 副腎機能障害

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

11.1.6 下垂体機能障害

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

11.1.7 甲状腺機能障害

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

11.1.8 1 型糖尿病

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

11.1.9 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、斑状丘疹状皮疹（0.6%）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.1.10 重篤な血液障害

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

11.1.11 神経障害

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

11.1.12 筋炎（頻度不明）

［8.9 参照］

11.1.13 膵炎（頻度不明）

11.1.14 ぶどう膜炎（頻度不明）

［8.7 参照］

11.1.15 心筋炎（頻度不明）

［8.8 参照］

11.1.16 Infusion reaction（頻度不明）

Infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.17 血管炎（頻度不明）

大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎［抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎、IgA 血管炎、皮膚血管炎を含む］があらわれることがある。

11.1.18 血球貪食性リンパ組織球症（頻度不明）

11.1.19 重度の胃炎、食道炎（頻度不明）

免疫反応に起因すると考えられる重度の胃炎（頻度不明）、食道炎（頻度不明）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。

（解説）

臨床試験において発現した副作用のうち、特に注意が必要なものについて記載した。発現頻度は、国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験 [1,2]）結果に基づいて記載した（データカットオフ日：2024 年 4 月 15 日）。その他の臨床試験結果等に基づき記載した副作用は、頻度不明とした。

- **間質性肺疾患**

  間質性肺疾患（肺臓炎）1/154 例（0.6%）が報告されている。

  既承認の PD-1 阻害薬において、間質性肺疾患は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

  本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、症状の Grade に応じて、副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- **大腸炎、小腸炎、重度の下痢**

  大腸炎（免疫性腸炎）2/154 例（1.3%）、重度の下痢（Grade 3 以上）4/154 例（2.6%）が報告されている。小腸炎の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

  既承認の PD-1 阻害薬において、大腸炎、小腸炎及び重度の下痢は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

  下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、症状の Grade に応じて、副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

- **肝機能障害**

  AST 増加 10/154 例（6.5%）、ALT 増加 8/154 例（5.2%）、γ-GTP 増加 6/154 例（3.9%）、高ビリルビン血症 1/154 例（0.6%）、血中ビリルビン増加 1/154 例（0.6%）、肝炎 2/154 例（1.3%）［肝炎及び免疫性肝炎が各 1 例（0.6%）］が報告されている。

  AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、肝炎が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- **腎障害**

  腎障害の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

  既承認の PD-1 阻害薬において腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

  腎障害が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従い本剤

の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- **副腎機能障害**

副腎機能不全 7/154 例（4.5%）［副腎機能不全 6 例（3.9%）及び続発性副腎皮質機能不全 1 例（0.6%）］が報告されている。

既承認の PD-1 阻害薬において、副腎機能障害は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

副腎機能障害等があらわれることがあるので、内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。副腎機能不全等の副腎機能障害が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- **下垂体機能障害**

下垂体炎 2/154 例（1.3%）が報告されている。

既承認の PD-1 阻害薬において、下垂体機能障害は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

下垂体機能障害等があらわれることがあるので、内分泌機能検査（ACTH、血中コルチゾール等の測定）を定期的に行うこと。下垂体炎等の下垂体機能障害が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- **甲状腺機能障害**

甲状腺機能障害に関連する副作用として、甲状腺機能低下症 20/154 例（13.0%）、甲状腺機能亢進症 12/154 例（7.8%）、自己免疫性甲状腺炎 1 例（0.6%）が報告されている。

既承認の PD-1 阻害薬において、甲状腺機能障害は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

甲状腺機能障害等があらわれることがあるので、内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を定期的に行うこと。甲状腺機能障害が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- **1 型糖尿病**

1 型糖尿病の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

既承認の PD-1 阻害薬において、1 型糖尿病（糖尿病性ケトアシドーシスを含む）は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

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。1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるため、1 型糖尿病が疑われた場合には本剤の投与を中止し、インスリン製剤を投与する等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- **重度の皮膚障害**

斑状丘疹状皮疹（Grade 3 以上）1/154 例（0.6%）が報告されている。中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

既承認の PD-1 阻害薬において、重度の皮膚障害は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

皮膚反応が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従って本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」の項参照）

- **重篤な血液障害**

溶血性貧血 1/154 例（0.6%）、貧血 2/154 例（1.3%）、汎血球減少症 1/154 例（0.6%）が報告されている。免疫性血小板減少症の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

既承認の PD-1 阻害薬において、重篤な血液障害は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

観察を十分に行い、重篤な血液障害が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止し、輸血、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- **神経障害**

神経障害に関連する副作用として、末梢性ニューロパチー6/154 例（3.9%）、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性感覚運動ニューロパチーが各 1/154 例（0.6%）報告されている。脱髄性ニューロパチーの副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

既承認の PD-1 阻害薬において、末梢神経障害は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

神経障害（神経毒性）が認められた場合には、症状の Grade に応じて、副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

- **筋炎**

筋炎の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

既承認の PD-1 阻害薬において、筋炎は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

筋炎が認められた場合には、症状の Grade に応じて、副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

- **膵炎**

膵炎の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

既承認の PD-1 阻害薬において、膵炎は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

膵炎が認められた場合には、症状の Grade に応じて、副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

- **ぶどう膜炎**

ぶどう膜炎の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

既承認の PD-1 阻害薬において、ぶどう膜炎は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。

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。眼障害が認められた場合には、症状の Grade に応じて、副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ．5．重要な基本的注意とその理由」の項参照）

- **心筋炎**

心筋炎の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。

既承認の PD-1 阻害薬において、心筋炎は既知のリスクであることから、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。
胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。心筋炎が認められた場合には、症状の Grade に応じて、副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。(「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

- Infusion reaction

Infusion reaction の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）において報告されていない。
本剤は抗体医薬品であり、Infusion reaction の発現が想定されること等を考慮し、「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。
本剤を投与する際には、患者の状態を十分観察すること。タンパク製剤の注入に対して臨床的に重大な反応を示した既往のある患者には、解熱薬及び／又は抗ヒスタミン剤の前投与を考慮すること。Infusion reaction が認められた場合には、症状の Grade に応じて、副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。(「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

- **血管炎**

血管炎の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）及び製造販売後において報告されていない。
しかし、類薬（PD-1 阻害薬等）において、血管炎の副作用報告が集積され、安全対策上の措置がとられることから、本剤においても同様に「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。
血管炎が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

- **血球貪食性リンパ組織球症**

血球貪食性リンパ組織球症の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）及び製造販売後において報告されていない。
しかし、類薬（PD-1 阻害薬等）において、血球貪食性リンパ組織球症の副作用報告が集積され、安全対策上の措置がとられることから、本剤においても同様に「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。
血球貪食性リンパ組織球症が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

- **重度の胃炎、食道炎**

重度の胃炎及び食道炎の副作用は国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）及び製造販売後において報告されていない。
しかし、類薬（PD-1 阻害薬等）において、重度の胃炎及び食道炎の副作用報告が集積され、安全対策上の措置がとられることから、本剤においても同様に「重大な副作用」として注意喚起する必要があるため設定した。
重度の胃炎及び食道炎が認められた場合には、症状の Grade に応じて副作用発現時の用量調節基準に従い本剤の休薬・中止等の適切な処置を行うこと。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

皮膚および皮下組織	そう痒症、脱毛症、発疹	皮膚乾燥、紅斑、そう痒性皮疹	湿疹、多汗症、過角化、爪ジストロフィー、皮膚障害、皮膚色素減少、皮膚潰瘍、蕁麻疹	
血管			潮紅、末梢血管塞栓症	
その他		血中クレアチニン増加	消化管ストーマ合併症、不眠症、重度月経出血、心電図 QT 延長	

（解説）

国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）結果に基づき記載した。

◆副作用発現頻度一覧

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term）	本剤＋化学療法群（154 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
	例数（%）	例数（%）
本剤との因果関係が否定できない全副作用	**138（89.6）**	**53（34.4）**
血液およびリンパ系障害	**45（29.2）**	**22（14.3）**
貧血	28（18.2）	8（5.2）
好中球減少症	15（9.7）	11（7.1）
リンパ球減少症	12（7.8）	3（1.9）
白血球減少症	6（3.9）	2（1.3）
血小板減少症	2（1.3）	0（0.0）
単球減少症	2（1.3）	0（0.0）
汎血球減少症	1（0.6）	0（0.0）
白血球増加症	1（0.6）	0（0.0）
単球増加症	1（0.6）	0（0.0）
温式自己免疫性溶血性貧血	1（0.6）	1（0.6）
心臓障害	**3（1.9）**	**1（0.6）**
心房細動	1（0.6）	0（0.0）
心嚢液貯留	1（0.6）	1（0.6）
頻脈	1（0.6）	0（0.0）
耳および迷路障害	**3（1.9）**	**0（0.0）**
回転性めまい	1（0.6）	0（0.0）
中耳滲出液	1（0.6）	0（0.0）
耳鳴	1（0.6）	0（0.0）
内分泌障害	**33（21.4）**	**5（3.2）**
甲状腺機能低下症	20（13.0）	1（0.6）
甲状腺機能亢進症	12（7.8）	1（0.6）
副腎機能不全	6（3.9）	2（1.3）
下垂体炎	2（1.3）	0（0.0）
自己免疫性甲状腺炎	1（0.6）	0（0.0）
続発性副腎皮質機能不全	1（0.6）	1（0.6）
眼障害	**1（0.6）**	**0（0.0）**
霧視	1（0.6）	0（0.0）
胃腸障害	**68（44.2）**	**5（3.2）**
下痢	39（25.3）	4（2.6）
悪心	26（16.9）	0（0.0）
便秘	12（7.8）	0（0.0）
嘔吐	10（6.5）	0（0.0）
上腹部痛	4（2.6）	0（0.0）
口内炎	3（1.9）	0（0.0）
腹痛	2（1.3）	0（0.0）
口内乾燥	2（1.3）	0（0.0）
免疫性腸炎	2（1.3）	1（0.6）
口角口唇炎	1（0.6）	0（0.0）
胃食道逆流性疾患	1（0.6）	0（0.0）
アフタ性潰瘍	1（0.6）	0（0.0）
腹部膨満	1（0.6）	0（0.0）
下腹部痛	1（0.6）	0（0.0）
腸閉塞	1（0.6）	0（0.0）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term）	本剤＋化学療法群（154 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
	例数（%）	例数（%）
口腔内痛	1（0.6）	0（0.0）
直腸出血	1（0.6）	0（0.0）
一般・全身障害および投与部位の状態	**84（54.5）**	**4（2.6）**
無力症	51（33.1）	3（1.9）
疲労	27（17.5）	1（0.6）
粘膜の炎症	6（3.9）	0（0.0）
末梢性浮腫	2（1.3）	0（0.0）
発熱	2（1.3）	0（0.0）
乾燥症	2（1.3）	0（0.0）
歩行障害	2（1.3）	0（0.0）
全身性浮腫	1（0.6）	0（0.0）
浮腫	1（0.6）	0（0.0）
疼痛	1（0.6）	0（0.0）
分泌物分泌	1（0.6）	0（0.0）
肝胆道系障害	**6（3.9）**	**3（1.9）**
胆汁うっ滞	2（1.3）	0（0.0）
免疫性肝炎	1（0.6）	1（0.6）
肝炎	1（0.6）	1（0.6）
高ビリルビン血症	1（0.6）	0（0.0）
免疫介在性胆管炎	1（0.6）	1（0.6）
免疫系障害	**2（1.3）**	**1（0.6）**
薬物過敏症	1（0.6）	0（0.0）
過敏症	1（0.6）	1（0.6）
感染症および寄生虫症	**10（6.5）**	**2（1.3）**
結膜炎	2（1.3）	0（0.0）
肛門直腸感染	1（0.6）	0（0.0）
細菌感染	1（0.6）	0（0.0）
感染	1（0.6）	1（0.6）
インフルエンザ	1（0.6）	0（0.0）
大腸感染	1（0.6）	1（0.6）
肺炎	1（0.6）	0（0.0）
皮膚感染	1（0.6）	0（0.0）
扁桃炎	1（0.6）	0（0.0）
傷害、中毒および処置合併症	**2（1.3）**	**0（0.0）**
消化管ストーマ合併症	1（0.6）	0（0.0）
各種物質毒性	1（0.6）	0（0.0）
臨床検査	**42（27.3）**	**15（9.7）**
好中球数減少	12（7.8）	7（4.5）
AST 増加	10（6.5）	4（2.6）
血小板数減少	9（5.8）	1（0.6）
ALT 増加	8（5.2）	3（1.9）
白血球数減少	7（4.5）	4（2.6）
リパーゼ増加	6（3.9）	3（1.9）
血中 ALP 増加	6（3.9）	2（1.3）
γ－GTP 増加	6（3.9）	2（1.3）
アミラーゼ増加	2（1.3）	0（0.0）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term）	本剤＋化学療法群（154 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
	例数（%）	例数（%）
血中クレアチニン増加	2（1.3）	0（0.0）
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2（1.3）	0（0.0）
血中乳酸脱水素酵素増加	1（0.6）	0（0.0）
リンパ球数減少	1（0.6）	1（0.6）
血中マグネシウム減少	1（0.6）	0（0.0）
血中ビリルビン増加	1（0.6）	0（0.0）
血中リン減少	1（0.6）	0（0.0）
心電図 QT 延長	1（0.6）	0（0.0）
好中球数増加	1（0.6）	0（0.0）
赤血球数減少	1（0.6）	0（0.0）
代謝および栄養障害	**26（16.9）**	**4（2.6）**
食欲減退	11（7.1）	1（0.6）
低カリウム血症	6（3.9）	0（0.0）
低ナトリウム血症	4（2.6）	1（0.6）
低マグネシウム血症	3（1.9）	1（0.6）
低リン血症	3（1.9）	0（0.0）
高血糖	3（1.9）	0（0.0）
高リパーゼ血症	2（1.3）	0（0.0）
低アルブミン血症	1（0.6）	0（0.0）
細胞死	1（0.6）	1（0.6）
痛風	1（0.6）	0（0.0）
高リン血症	1（0.6）	0（0.0）
低蛋白血症	1（0.6）	0（0.0）
筋骨格系および結合組織障害	**23（14.9）**	**1（0.6）**
関節痛	12（7.8）	1（0.6）
筋肉痛	7（4.5）	0（0.0）
筋痙縮	5（3.2）	0（0.0）
関節炎	2（1.3）	0（0.0）
四肢痛	1（0.6）	0（0.0）
背部痛	1（0.6）	0（0.0）
変形性関節症	1（0.6）	0（0.0）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1（0.6）**	**0（0.0）**
癌疼痛	1（0.6）	0（0.0）
神経系障害	**26（16.9）**	**6（3.9）**
末梢性ニューロパチー	6（3.9）	2（1.3）
錯感覚	6（3.9）	0（0.0）
頭痛	6（3.9）	0（0.0）
味覚不全	4（2.6）	0（0.0）
神経毒性	2（1.3）	0（0.0）
末梢性感覚ニューロパチー	1（0.6）	0（0.0）
浮動性めまい	1（0.6）	0（0.0）
平衡障害	1（0.6）	0（0.0）
灼熱感	1（0.6）	0（0.0）
脳症	1（0.6）	1（0.6）
過眠症	1（0.6）	0（0.0）
筋無力症候群	1（0.6）	1（0.6）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term）	本剤＋化学療法群（154 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上
	例数（%）	例数（%）
神経痛	1（0.6）	0（0.0）
末梢性感覚運動ニューロパチー	1（0.6）	1（0.6）
傾眠	1（0.6）	0（0.0）
失神	1（0.6）	1（0.6）
精神障害	**1（0.6）**	**0（0.0）**
不眠症	1（0.6）	0（0.0）
生殖系および乳房障害	**1（0.6）**	**0（0.0）**
重度月経出血	1（0.6）	0（0.0）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**15（9.7）**	**1（0.6）**
呼吸困難	5（3.2）	0（0.0）
鼻出血	3（1.9）	0（0.0）
肺塞栓症	2（1.3）	1（0.6）
咳嗽	1（0.6）	0（0.0）
発声障害	1（0.6）	0（0.0）
肺臓炎	1（0.6）	0（0.0）
鼻乾燥	1（0.6）	0（0.0）
口腔咽頭痛	1（0.6）	0（0.0）
胸水	1（0.6）	0（0.0）
皮膚および皮下組織障害	**63（40.9）**	**4（2.6）**
そう痒症	24（15.6）	1（0.6）
発疹	17（11.0）	1（0.6）
脱毛症	11（7.1）	1（0.6）
斑状丘疹状皮疹	7（4.5）	1（0.6）
皮膚乾燥	6（3.9）	0（0.0）
紅斑	3（1.9）	0（0.0）
そう痒性皮疹	2（1.3）	0（0.0）
湿疹	1（0.6）	0（0.0）
多汗症	1（0.6）	0（0.0）
過角化	1（0.6）	0（0.0）
爪ジストロフィー	1（0.6）	0（0.0）
皮膚障害	1（0.6）	0（0.0）
皮膚色素減少	1（0.6）	0（0.0）
皮膚潰瘍	1（0.6）	0（0.0）
蕁麻疹	1（0.6）	0（0.0）
血管障害	**2（1.3）**	**0（0.0）**
潮紅	1（0.6）	0（0.0）
末梢血管塞栓症	1（0.6）	0（0.0）

MedDRA v26.1、データカットオフ日：2024 年 4 月 15 日
治験薬（本剤）の初回投与から最終投与 90 日後又は化学療法の最終投与 30 日後までに、初めて発現したもの又は投与前から存在していた事象が悪化したものを集計した（クロスオーバー期の投与を含む新たな抗がん療法の開始後に発現した事象は含めなかった）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルを振盪しないこと。

14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。溶液が濁っている、変色している、又は目に見える粒子がある場合は、使用しないこと。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 バイアルから本剤 20mL（500mg）を取り出し、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液が入った輸液バッグに移し、最終濃度が 1.4～10mg/mL となる希釈液を調製する。

14.2.2 希釈液を軽く反転させて混合し、輸液バッグは振らないこと。

14.2.3 希釈液は直ちに使用すること。やむを得ず希釈液を保存する場合は、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で 8 時間以内又は 2～8℃で 24 時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に輸液バッグを室温に戻すこと。一度冷蔵庫から取り出した希釈液は、4 時間以内に使用すること。

14.2.4 希釈液は凍結させないこと。

14.2.5 他剤との混注はしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては 0.2～5 ミクロンのインラインフィルタを使用すること。

（解説）

調製時及び投与時における取扱い上の注意を、臨床試験における本剤の調製方法等を参考に設定した。薬液をバイアルから抜き取り、希釈するまでの操作に伴う微生物汚染のリスクを考慮し、調製後は速やかに使用することが原則であるが、希釈液を直ちに使用せずに保存して使用する場合も考えられることから、希釈液の品質を保証できる条件としてバイアルから抜き取ってから投与開始までの保管に許容される温度と時間を設定した。

調製前後の製剤及び希釈液の保管環境に関する注意及び調製前の確認に関する注意のほか、本剤は高分子の抗体製剤であることから、激しい振盪や攪拌による微粒子形成の可能性に関する注意を記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(解説)

15.1 本剤を単剤投与で検討した5つの臨床試験の併合解析において、評価可能であった642例のうち11例（1.7%）で本剤投与開始後に新たに抗薬物抗体（ADA）が検出された。このうち10例のADAは一過性であり、ほとんどのADAの抗体価は概ね低かった（256倍以下）。残りの1例は、ADA陽性が2サイクルにわたって持続した。また、中和抗体（NAb）が検出されたのは4例（0.6%）であり、投与レジメンはいずれも500mg Q4Wであった。

ADA陽性及びNAb陽性の被験者のPKを検討したところ、症例が少ないため比較には限界があるものの、ADA又はNAbの有無はレチファンリマブのPKに影響しないと考えられた。

本剤をパクリタキセル及びカルボプラチンと併用した際のADA産生に関しては、国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303試験[1,2]）においてベースライン後にADA陽性となった被検者は、データカットオフ時点（2024年4月15日）で認められなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

レチファンリマブの安全性薬理学的検討のみを目的とした試験は実施しなかった。

安全性薬理試験の評価項目は、カニクイザル（5 頭／性別／群）を用いた 4 週間の反復投与毒性試験（0、10、40 又は 150mg/kg を週 1 回、1 時間かけて静脈内持続投与）において、中枢神経系（CNS）、心血管系及び呼吸器系の安全性薬理コアバッテリーに関連する項目を評価した。その結果、評価した用量範囲において CNS、心血管系又は呼吸系等の以下の項目に関して、有害作用を示唆するレチファンリマブに関連する所見は認められなかった[15)]。（「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

- CNS：神経学的検査（一般的態度、行動、運動機能、脳神経、固有受容及び姿勢反射並びに脊髄神経）及び体温
- 心血管系：血圧、心拍数、心電図
- 呼吸系：呼吸数
- その他：臨床所見、肉眼所見及び組織学的所見

その他、サイトカイン産生の評価（副次的薬理試験）から、レチファンリマブの安全性薬理評価に関する情報が得られている。（「Ⅸ. 1. (3) その他の薬理試験」の項参照）

(3) その他の薬理試験

1) *In vitro* 試験[16)]

①血液適合性（健康提供者の精製ヒト赤血球又は全血）

健康な提供者の精製ヒト赤血球又は全血をレチファンリマブ（最高濃度 100μg/mL）とともに培養し溶血の有無を検討したところ、溶血活性は認められなかった。一方、陽性対照では全ての検体でほぼ完全な（94%超）溶血を示した。

【方法】健康な提供者 6 名から個別に得られた精製ヒト赤血球（約 1.5×10^8 細胞/ウェル）又は全血を、所定の濃度のレチファンリマブ又は陽性対照（2.25% Triton X-100）とともに 2 時間、37℃で処理し、溶血率を評価した（全血には血液中に存在する他の種類の細胞から影響を受ける可能性があるが、精製赤血球は測定のリードアウトがヒト血漿から干渉を受ける可能性を回避できる）。

②抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び補体依存性細胞傷害（CDC）の活性に対する媒介能

ヒト PDCD1 遺伝子を発現する NS0 細胞（NS0／PDCD1 細胞）又は活性化ヒト初代 T 細胞を標的細胞、精製したヒトナチュラルキラー（NK）細胞をエフェクター細胞として、ADCC 活性に対するレチファンリマブの媒介能を評価した結果、最高濃度 10μg/mL まで ADCC 活性は認められなかった。

また、補体の供給源として 10%ヒト血清を使用し、活性化ヒト初代 T 細胞を用いて、CDC 活性に対するレチファンリマブの媒介能を評価した結果、全てのレチファンリマブ濃度（最高 10μg/mL）においてレチファンリマブを介した CDC 活性は検出されなかった。

【方法】ADCC に対する媒介能：健康な提供者 3 名から個別に取得した精製 NK 細胞をエフェクター細胞（E）として、E：T 細胞比を 3：1 とした。細胞傷害率は、24 時間培養後の標的細胞（NS0／PDCD1、活性化初代ヒト T 細胞）から放出された乳酸脱水素酵素（LDH）測定値を用いて算出

した。
CDC に対する媒介能：10%のヒト血清補体を用いて、標的細胞（活性化初代ヒト T 細胞）を 5 時間培養し、LDH 測定値により評価した。

③内因性マイトジェン活性

ヒト末梢血単核球（PBMC）に対するレチファンリマブの内因性マイトジェン活性を検討したところ、PBMC の増殖誘導は認められなかった。増殖レベルは、陰性対照とした PBMC 単独の培養又はヒト IgG1 アイソタイプ存在下の培養で認められたものと一致した。一方で、陽性対照とした抗 CD3 抗体を介したアゴニストの CD3 刺激は、活発な増殖を誘導した。

【方法】提供者 2 名のヒト PBMC とともに 2 日間培養し、その増殖能を ^{3}H-チミジン取込み測定により判定した。ヒト PBMC 単独の培養又は対照とした IgG1 アイソタイプ存在下の培養を陰性対照として使用し、抗 CD3 抗体（OKT3 クローン）存在下の培養を陽性対照とした。放射性同位元素の取込みは、Packard TopCount NXT のマイクロプレート用シンチレーション及び蛍光カウンターを用いて、カウント毎分（CPM）で検出した。

④ヒト **PBMC** に対するサイトカイン産生能（可溶法、ウェット及びドライコート法）

健康な提供者から取得した PBMC に、3 通りの全条件でレチファンリマブ 10 及び 100μg/mL（陽性対照の OKT3 抗体の 10～200 倍高い濃度）を曝露してもサイトカイン産生は認められなかった。一方で、対照としたフィトヘマグルチニン及び OKT3 はサイトカイン放出を誘導することが確認された。

【方法】健康提供者（7 名）から取得した PBMC を段階的濃度の可溶性又はプレート固定化（すなわちウェット又はドライコート法）のレチファンリマブ（10 及び 100μg/mL）とともに 24 時間培養し、上清中に蓄積した IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α の値を測定した。フィトヘマグルチニン（可溶型のみ）及び OKT3 を対照として評価した。

2）*In vivo* 試験 [15,17]

①サイトカイン放出に関する評価（カニクイザル）（単回及び 3 及び 13 週間反復毒性試験投与）

単回及び 3 週間反復投与毒性試験（非 GLP 毒性試験）においてレチファンリマブ 10mg/kg を単回静脈内投与（雌雄各 1 例）、1 又は 100mg/kg を週 1 回 3 週間静脈内投与（雌雄各 2 例／群）したカニクイザルの血清検体には、1 例を除いてサイトカイン（IFN-γ、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、TNF-α）の産生は認められなかった。100mg/kg を投与した 1 例では、初回投与 3 時間後に IL-6 の顕著な単発の増加（1946pg/mL）が認められたが 6 時間後までに回復（8pg/mL）した。

13 週間反復投与毒性試験においてレチファンリマブ 0、5、20 又は 100mg/kg を週 1 回 13 週間静脈内投与（雌雄各 5 例／群）したところ、全群の全ての評価時点でサイトカイン濃度又はケモカイン濃度の過半が定量下限未満であった。全群を通して対照動物を含む数例で、投与後に非用量反応性の測定可能濃度の IL-6 がしばしば認められたが、少なくとも部分的には、レチファンリマブとの関連性を否定できなかった。投与 1 日目（投与 4 及び 24 時間後）及び投与 86 日目（投与 24 時間後）に、5mg/kg を投与した雌 1 例に IL-12 濃度の上昇が認められた。この動物は投与後にのみ IL-12 が検出されたが、低用量の 1 例にのみ発現したことから、この事象がレチファンリマブに関連する可能性は低いと考えられた。

【方法】カニクイザルの単回及び反復投与毒性試験の一環として、レチファンリマブ投与後のサイトカイン放出について検討した。投与量、投与方法に関しては「IX．2．毒性試験」の項参照（3 週間反復投与試験を除く）。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [18)]

試験系／例数	用量・投与経路	主な所見	最大致死量
カニクイザル 雌雄 各 1	10mg/kg を 1 時間の 静脈内持続投与 （65 日間モニタリング）	・免疫表現型分類の変動はなかった。 ・CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞表面上の PD-1 に対する結合時間が延長した（PD-1 との結合 80%以上の持続が 28 日間以上）	該当せず （忍容性良好）

(2) 反復投与毒性試験 [15)]

試験系／例数	投与期間	用法・投与経路 （mg/kg）	主な所見 （mg/kg）	無毒性量 （mg/kg）
カニクイザル 雌雄 各 5／群	4 週間 （週 1 回投与） ＋ 10 週間の 回復期間	0[a)]、10、40、150 1 時間の 静脈内持続投与	・≧10：リンパ球数低値、ADA 産生、白血球数・T 細胞数・B 細胞数・NK 細胞数低値 [b)]、単核細胞浸潤（投与部位・脳髄膜・脈絡叢・膀胱・心臓の血管周囲） ・≧40：腸管壁・脂肪組織単核細胞／混合細胞浸潤 [c)] ・150：単核細胞/混合細胞浸潤（肺・脊髄の血管周囲）、混合細胞浸潤（気管・甲状腺・心臓の脂肪組織） 回復期間終了時 ・≧10：単核細胞浸潤（心臓・膀胱の血管周囲） ・150：脳血管周囲単核細胞浸潤 ・40：単核細胞浸潤（腸管脂肪組織・脊髄血管周囲） ・10：投与部位単核細胞浸潤	150
カニクイザル 雌雄 各 5／群	13 週間 （週 1 回投与）	0[a)]、5、20、100 30 分間の 静脈内持続投与	・≧5：ADA 産生、単核細胞浸潤（脳・食道・心臓・投与部位・腎臓・肝臓・乳腺 [d)]・前立腺・唾液腺・骨格筋・舌・膀胱）、肺胞腔・甲状腺マクロファージ浸潤、IL-6 高値 ・≧20：単核細胞浸潤（副腎、膵臓、上皮小体、甲状腺、子宮） ・100：平均単球絶対数低値、単核細胞浸潤（精巣上体、精嚢） ・5：リンパ球数低値、フィブリノゲン高値 [e)] 回復性あり	100

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

(3) 遺伝毒性試験

実施していない。

レチファンリマブは抗体ベースのタンパク質であり、デオキシリボ核酸（DNA）及び他の染色体構成物との直接の相互作用が予測されないため、遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

実施していない。

ICH S6 （R1）（バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価）及び ICH S9（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価）の両ガイドラインの推奨事項に従い、レチファンリマブを用いたがん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

実施していない。

ICH S9 ガイドラインでは進行癌の治療薬に出生前及び出生後発生試験は必要とされていないため、レチファンリマブを用いた生殖発生毒性試験は実施していない。

PD-1／PD-L1 経路の阻害作用及び妊娠マウスモデルから得られた知見に基づくと、レチファンリマブ投与は正常な妊娠の維持を阻害する可能性がある。妊娠カニクイザルに器官形成期から分娩時までの期間にヒト型抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体であるニボルマブを投与すると流産及び新生児の死亡が認められている [19] ように、妊娠中のレチファンリマブ投与に伴う潜在的リスクには流産及び死産の発生率の増加がある。さらに雌の PD-1 ホモ接合ノックアウト（PD-1$^{-/-}$）マウスでは遅発性の自己免疫表現型を発現すると報告 [14,20] されていることから、胎児がレチファンリマブに曝露すると正常な免疫反応が変化するか又は免疫関連疾患発症のリスクが上昇する可能性がある。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない。

ICH S6 （R1）及び ICH M3 （R2）（医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス）の両ガイドラインに従って反復投与毒性試験において局所刺激性の評価を実施した [15]。

サルの 4 週間反復投与毒性試験では、投与期間終了時にレチファンリマブと関連する顕微鏡的変化が静脈内投与部位に認められたが、その変化は表皮内血管周囲の微小な多巣性単核細胞浸潤であった（40mg/kg 以上の雄、10mg/kg 以上の雌）。

サルの 13 週間反復投与毒性試験では、投与部位に軽微な単核細胞浸潤又は混合細胞浸潤が認められたが、対照群の雄でもこの所見が認められた。

この所見は外来性タンパクであるモノクローナル抗体の反復投与で予想される反応である。回復期間終了時に、レチファンリマブと関連する顕微鏡的変化は認められなかった。（「IX．2．毒性試験」の項参照）

(7) その他の特殊毒性 [21]

試験の種類	動物種 動物数／群	投与方法	投与量	主な所見
組織交差反応性試験	ヒトの正常組織の凍結切片 提供者 3 名	*in vitro* （2 段階の IHC 染色）	2.5 及び 0.25 μg/mL	複数の組織におけるリンパ器官の胚中心のリンパ球を中心に、予測された染色がみられたが、想定外の組織染色はみられなかった。
T 細胞依存性抗体産生試験	カニクイザル 雌雄各 2 例／群	9 週間 （週 1 回投与）	0 及び 20mg/kg 約 30 分間の静脈内持続投与	T 細胞依存性抗体反応に影響を及ぼさず、20mg/kg 週 1 回の静脈内投与は、KLH による免疫に関連する一次及び二次免疫応答の産生に影響を及ぼさなかった。

IHC：免疫組織化学検査、KLH：キーホールリンペットヘモシアニン

X．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製　　剤：ジニイズ点滴静注 500mg：生物由来製品、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

有効成分：レチファンリマブ（遺伝子組換え）：劇薬

2．有効期間

2 年

3．包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4．取扱い上の注意点

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。

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「患者向け資材（ジニイズによる治療を受ける皆様へ）」（RMP のリスク最小化活動のために作成した資材）

「Ⅰ．概要に関する項目」、「XⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

6．同一成分・同効薬

同一成分薬：該当なし

同効薬：該当なし

7．国際誕生年月日

2023 年 3 月 22 日（米国）

8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2025 年 12 月 22 日

承認番号：30700AMX00262000

薬価基準収載年月日：2026 年 3 月 18 日

販売開始年月日：2026 年 3 月 18 日

9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10 年：2025 年 12 月 22 日～2035 年 12 月 21 日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
4291483A1028	4291483A1028	199378301	629937801

14. 保険給付上の注意

最適使用推進ガイドライン策定に伴う保険適用に係わる留意事項
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
（令和 8 年 3 月 17 日 保医発 0317 第 5 号）

（1）ジニイズ点滴静注 500mg 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）本製剤を切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮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」から「医師要件ウ」までのうち該当するものを記載）

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、消化器癌のがん薬物療法を含む 5 年以上の消化器外科学の修練を行っていること。

ウ　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、消化器癌のがん薬物療法を含む消化器病学の臨床研修を行っていること。

XI. 文献

1. 引用文献

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（INCMGA 0012-303 試験）（2025 年 12 月承認、CTD 2.7.6.1）
2) Rao S, et al.: *Lancet*. 2025: 405（10495）: 2144-2152（PMID 40517007）
3) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（INCMGA 0012-101 試験）（2025 年 12 月承認、CTD 2.7.6.2、CTD 2.7.2.2.1）
4) Lakhani N, et al.: *ESMO Open*. 2024: 9（4）: 102254 （PMID 38387109）
5) 社内資料：国内第Ⅰb 相試験（INCMGA 0012-104 試験）（2025 年 12 月承認、CTD 2.7.6.3、CTD 2.7.2.2.2）
6) Kuboki Y, et al.: *Cancer Med*. 2024: 13（8）: e6980（PMID 38651187）
7) Rao S, et al.: *J Clin Oncol*. 2020: 38（22）: 2510-2518（PMID 32530769）
8) 社内資料：非臨床薬理試験（2025 年 12 月承認、CTD2.6.2.1）
9) Sheng J, et al.: *J Clin Pharmacol*. 2017: 57（Suppl 10）: S26-S42（PMID 28921644）
10) 社内資料：ヒトにおける吸収、分布、代謝及び排泄プロファイル（2025 年 12 月承認、CTD 2.7.2.3.1.5）
11) 社内資料：母集団薬物動態解析（2025 年 12 月承認、CTD 2.7.2.3.1.4）
12) 社内資料：サルにおける分布（2025 年 12 月承認、CTD 2.6.4.4）
13) Lobo ED, et al.: *J Pharm Sci*. 2004: 93（11）: 2645-2668（PMID 15389672）
14) Miko E, et al.: *Front Immunol*. 2019: 10: 846（PMID 31057559）
15) 社内資料：反復投与毒性試験（2025 年 12 月承認、CTD 2.6.6.3）
16) 社内資料：*in vitro* 副次的薬理試験（2025 年 12 月承認、CTD2.6.2.3.4）
17) 社内資料：*in vivo* 副次的薬理試験（2025 年 12 月承認、CTD2.6.2.3.5）
18) 社内資料：単回投与毒性（2025 年 12 月承認、CTD 2.6.6.2）
19) Poulet FM, et al.: *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2016: 107（2）: 108-119（PMID 27062127）
20) Okazaki T, et al.: *Int Immunol*. 2007: 19（7）: 813-824（PMID 17606980）
21) 社内資料：その他の毒性試験（2025 年 12 月承認、CTD 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2026 年 3 月現在、本剤（商品名：ジニイズ）は米国、カナダ及び欧州で承認・販売されている。適応症は、米国及び欧州では肛門管扁平上皮癌及びメルケル細胞癌、カナダではメルケル細胞癌の治療薬として承認を取得している。

(1) 海外での承認状況（米国：2025 年 5 月改訂、欧州：2026 年 3 月改訂）

<table>
<tr><td>国名</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>販売企業名</td><td>Incyte Corporation</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ZYNYZ®</td></tr>
<tr><td>剤形・規格</td><td>注射剤（バイアル）500mg/20mL （25mg/mL）</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>・成人の転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌（MCC）：2023 年 3 月 22 日
・成人の切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）に対する一次治療として、カルボプラチン＋パクリタキセルとの併用療法、及びプラチナベース化学療法で病勢進行又は不耐容の患者への単剤療法：2025 年 5 月 15 日</td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>1. INDICATIONS AND USAGE
1.1 Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal
· ZYNYZ, in combination with carboplatin and paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of adult patients with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal （SCAC）.
· ZYNYZ, as a single agent, is indicated for the treatment of adult patients with locally recurrent or metastatic SCAC with disease progression on or intolerance to platinum-based chemotherapy.
1.2 Merkel Cell Carcinoma
ZYNYZ is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or recurrent locally advanced Merkel cell carcinoma （MCC）.
This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials [see Clinical Studies （14.2）].</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>2. DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
The recommended dosages of ZYNYZ are provided in Table 1.
Administer ZYNYZ as an intravenous infusion after dilution, over 30 minutes, as recommended [see Dosage and Administration （2.3）].

Table 1: Recommended Dosage of ZYNYZ
<table>
<tr><th>Indication</th><th>Recommended Dosage of ZYNYZ</th><th>Duration of Treatment</th></tr>
<tr><td colspan="3">Combination Therapy[a]</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	Adult patients with inoperable locally recurrent or metastatic SCAC in combination with carboplatin and paclitaxel	500 mg every 4 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 12 months
	Monotherapy		
	Adult patients with locally recurrent or metastatic SCAC with disease progression on or intolerance to platinum-based chemotherapy	500 mg every 4 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months
	Adult patients with metastatic or recurrent locally advanced MCC	500 mg every 4 weeks	Until disease progression, unacceptable toxicity, or up to 24 months

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

2.2. Dosage Modifications for Adverse Reactions

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

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

Table 2: Recommended Dosage Modifications for Adverse Reactions.

（省略：Table 2 及び 2.3 以降）

国名	欧州
販売企業名	Incyte Biosciences Distribution B.V.
販売名	ZYNYZ®
剤形・規格	注射剤（バイアル）500mg/20mL （25mg/mL）
承認年月日	・成人の切除不能で転移性又は再発性の局所進行のメルケル細胞癌（MCC）に対する一次治療としての単剤療法：2024 年 4 月 19 日 ・成人の切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（SCAC）に対する一次治療として、カルボプラチン＋パクリタキセルとの併用療法：2026 年 3 月 6 日
効能又は効果	**4.1 Therapeutic indications** <u>Squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC)</u> ZYNYZ is indicated in combination with carboplatin and paclitaxel for the first-line treatment of adult patients with metastatic or with inoperable locally recurrent squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC). <u>Merkel cell carcinoma (MCC)</u> ZYNYZ is indicated as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic or recurrent locally advanced Merkel cell carcinoma （MCC） not amenable to curative surgery or radiation therapy.

用法及び用量	**4.2 Posology and method of administration** Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of cancer. Posology *Squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC)* The recommended dose is 500 mg retifanlimab every 4 weeks administered as an intravenous infusion over 30 minutes, in combination with carboplatin and paclitaxel for 6 cycles followed by retifanlimab 500 mg as monotherapy every 4 weeks for all cycles thereafter. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity for up to 1 year. For the dosing and administration of carboplatin and paclitaxel, including recommended patient management, refer to the respective Summary of Product Characteristics (SmPC). *Merkel cell carcinoma (MCC)* The recommended dose is 500 mg retifanlimab every 4 weeks administered as an intravenous infusion over 30 minutes. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity for up to 2 years. Dose modifications Dose escalation or reduction of retifanlimab is not indicated. Recommended dose modifications to manage immune-related adverse reactions are provided in Table 1 （see also sections 4.4 and 4.8）. **Table 1: Recommended dose modifications** （省略：Table 1、Patient card、*Special populations*） Method of administration ZYNYZ is for intravenous use. It must be diluted and administered by intravenous infusion over 30 minutes. ZYNYZ must not be administered as an intravenous push or bolus injection. ZYNYZ can only be administered through an intravenous line containing a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding polyethersulfone, polyvinylidene fluoride, or cellulose acetate 0.2 micron to 5 micron in-line or add-on filter or 15 micron mesh in-line or add-on filter. 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.

（2）本邦における効能又は効果、用法及び用量

国内の承認内容は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。承認の範囲で使用すること。

4. 効能又は効果

切除不能な進行・再発の肛門管扁平上皮癌

6. 用法及び用量

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

米国の添付文書 （2025 年 5 月）	**8.1. Pregnancy** Risk Summary Based on its mechanism of action, ZYNYZ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology （12.1）]*. There are no available data on the use of ZYNYZ in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death （*see Data*）. Human IgG4 immunoglobulins（IgG4） are known to cross the placenta; therefore, retifanlimab-dlwr has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Data *Animal Data* Animal reproduction studies have not been conducted with ZYNYZ to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signaling has been shown to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering ZYNYZ during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1/PD-L1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to retifanlimab-dlwr may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response. **8.2. Lactation** Risk Summary There is no information regarding the presence of retifanlimab-dlwr in human milk, or its effects on the breastfed child or on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk. The effects of local gastrointestinal exposure and limited systemic exposure in the breastfed child to ZYNYZ are unknown. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment and for 4 months after the last dose of ZYNYZ. **8.3. Females and Males of Reproductive Potential** ZYNYZ can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations （8.1）]*. Pregnancy Testing Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating ZYNYZ *[see Use in Specific Populations （8.1）]*. Contraception Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ZYNYZ and for 4 months after the last dose.

欧州の添付文書 （2026 年 3 月）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** Women of childbearing potential/Contraception Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with retifanlimab and for at least 4 months after the last dose of retifanlimab. Pregnancy There are no data from the use of retifanlimab in pregnant women. Animal reproduction studies have not been conducted with retifanlimab. 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. Therefore, based on its mechanism of action, retifanlimab can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Human IgG4 immunoglobulins are known to cross the placenta; therefore, retifanlimab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. ZYNYZ is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception （see section 5.3）. Breast-feeding It is unknown whether retifanlimab is excreted in human milk. There is insufficient information on the excretion of retifanlimab in animal milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth; which decreases to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant cannot be excluded during this short period. For this specific period, a decision should be made whether to discontinue/abstain from retifanlimab therapy, taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of therapy to the woman. Afterwards, retifanlimab could be used during breast-feeding if clinically needed. Fertility No clinical data are available on the possible effects of retifanlimab on fertility. Animal reproduction studies to evaluate the effect of retifanlimab on fertility have not been conducted.

本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.4 生殖能を有する者** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照] **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照] **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG はヒト乳汁中に排出されることが知られている。

(2) 小児に関する海外情報

米国の添付文書 (2025 年 5 月)	**8.4. Pediatric Use** The safety and effectiveness of ZYNYZ have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (2026 年 3 月)	**4.2 Posology and method of administration** (省略) *Paediatric population* There is no relevant use of retifanlimab in children and adolescents below the age of 18 years with squamous cell carcinoma of the anal canal and Merkel cell carcinoma.

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **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。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資材

・医療従事者向け資材：適正使用ガイド
・患者向け資材：ジニイズによる治療を受ける皆様へ

(2) その他の関連資料

・医療従事者向けウェブサイト：https://incytebiosciences.jp

文献請求先及び問い合わせ先

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

MI-RET-JP-0001
2026 年 10 月作成