目次

略号一覧 5
1. 製品開発の根拠 8
1.1. 申請する適応症 8
1.2. 背景 8
1.3. アンメット・メディカル・ニーズ 9
1.4. SCAC の治療薬としての本薬の作用機序及び科学的根拠 9
1.5. SCAC の治療薬としての本薬の臨床的根拠 10
1.6. 規制当局からの助言 12
1.7. 臨床開発プログラム 12
2. 生物薬剤学に関する概括評価 13
3. 臨床薬理に関する概括評価 14
3.1. ヒトにおける薬物動態 14
3.2. 曝露-反応解析 15
3.2.1. レチファンリマブと化学療法の併用療法 15
3.2.2. レチファンリマブ単剤療法 15
3.3. 免疫原性 16
3.3.1. レチファンリマブと化学療法の併用療法 16
3.3.2. レチファンリマブ単剤療法 16
3.4. 用量設定の根拠 16
3.5. QTc 間隔に対するレチファンリマブの影響 17
4. 有効性の概括評価 17
4.1. 303 試験：治験薬投与期 17
4.1.1. 試験対象集団 17
4.1.1.1. 日本人被験者 19
4.1.2. 有効性の結果 19
4.1.2.1. 主要評価項目：PFS 19
4.1.2.2. 重要な副次評価項目：OS－中間解析 24
4.1.2.3. 有効性のその他の副次評価項目 30
4.2. 202 試験：本薬の単剤療法 31
4.2.1. 試験対象集団 31
4.2.2. 有効性の結果 31
4.2.2.1. ORR 31
4.2.2.2. 奏効期間（DOR） 32
4.2.2.3. 腫瘍径の縮小 33

4.2.2.4. 有効性のその他の副次評価項目 33
4.3. 有効性用量関係 34
4.4. 有効性の結論 34
5. 安全性の概括評価 35
5.1. 安全性評価対象集団及び評価 35
5.2. 曝露状況 36
5.2.1. 303 試験：治験薬投与期 36
5.2.2. 303 試験：クロスオーバー期 36
5.2.3. 104 試験 36
5.2.4. 101 試験 37
5.3. 有害事象 37
5.3.1. 比較的よく見られる有害事象 37
5.3.1.1. 303 試験：治験薬投与期 37
5.3.1.2. 303 試験：クロスオーバー期 39
5.3.1.3. 104 試験 40
5.3.1.4. 101 試験 40
5.3.2. 死亡に至った有害事象 41
5.3.2.1. 303 試験：治験薬投与期 41
5.3.2.2. 104 試験 41
5.3.2.3. 101 試験 41
5.3.3. 重篤な有害事象 41
5.3.3.1. 303 試験：治験薬投与期 41
5.3.3.2. 104 試験 42
5.3.3.3. 101 試験 42
5.3.4. irAE 42
5.3.4.1. 303 試験：治験薬投与期 42
5.3.4.2. 104 試験 43
5.3.4.3. 101 試験 43
5.3.5. 注入に伴う反応 43
5.3.5.1. 303 試験：治験薬投与期 43
5.3.5.2. 104 試験 44
5.3.5.3. 101 試験 44
5.3.6. 日本人での有害事象の概要 44
5.3.6.1. 303 試験：治験薬投与期 44
5.3.6.2. 104 試験 45

5.4. 臨床検査、バイタルサイン及び心電図 46
5.4.1. 303 試験：治験薬投与期 46
5.4.2. 104 試験 47
5.4.3. 101 試験 47
5.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 48
5.5.1. 内因性要因 48
5.5.1.1. HIV 陽性の被験者 48
5.5.2. 免疫原性 48
5.5.3. 薬物相互作用 48
5.5.4. 妊娠および授乳時の使用 49
5.5.5. 過量投与 49
5.5.6. 薬物乱用 50
5.5.7. 長期の安全性 50
5.5.8. 離脱症状及び反跳現象 50
5.5.9. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 50
5.5.10. 副作用 50
5.6. 安全性に基づく推奨用量 52
5.7. 安全性の結論 52
5.7.1. 各試験の安全性 52
5.7.2. 日本人での安全性 53
6. ベネフィットとリスクに関する結論 53
6.1. 治療の背景 53
6.1.1. 疾患又は症状 53
6.1.2. 現行の治療 54
6.2. ベネフィット 55
6.2.1. 既存治療との比較 55
6.2.1.1. 303 試験：化学療法との併用における本薬 55
6.3. リスク 57
6.4. ベネフィット・リスク評価 58
7. 参考文献 59

表一覧

Table 1: 機構との相談等の概略 12
Table 2: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS） 19
Table 3: 303 試験：OS（FAS）－中間解析 25

Table 4: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による最良総合効果（FAS） 32
Table 5: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 15%超であった TEAE（全グレード）又は 2%超であったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団） 38
Table 6: 303 試験：本薬＋化学療法を受けた被験者での副作用（安全性解析対象集団） 51
Table 7: 303 試験：本薬＋化学療法を受けた被験者の 1%以上でベースラインからグレード 3 又は 4 に悪化した臨床検査値異常（安全性解析対象集団） 52
Table 8: HPV 関連悪性腫瘍を対象とした PD-1 阻害剤の Pivotal 試験結果一覧.....54
Table 9: InterAACT 試験と 303 試験における対象集団の主な特徴と有効性の比較.....56
Table 10: 転移性 SCAC に対する本薬及びサルベージ化学療法に関する報告.....57

図一覧

Figure 1: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS） 20
Figure 2: 303 試験：部分集団別の RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS） 21
Figure 3: 303 試験：PFS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者） 22
Figure 4: 303 試験：PFS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者） 23
Figure 5: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS の日本人集団） 24
Figure 6: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS）－中間解析.....26
Figure 7: 303 試験：部分集団別の OS（FAS）－中間解析.....27
Figure 8: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）－中間解析.....28
Figure 9: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）－中間解析.....29
Figure 10: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS の日本人集団）－中間解析 30
Figure 11: 202 試験：ICR 判定に基づく標的病変の径和のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（FAS） 33

略号一覧

略号	定義	
5-FU	5-fluorouracil	5-フルオロウラシル
ADA	Anti-drug antibody(ies)	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
BICR	blinded independent central review	盲検独立中央判定
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
D5W	5% dextrose solution	5%デキストロース水溶液
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
ECG	electrocardiogram	心電図
ECIS	European Cancer Information System	欧州がん情報システム
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
EDC	Electronic Data Capture	電子データ収集システム
eGFR	estimated glemerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
E-R	exposure-response	曝露-反応
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団

略号	定義	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品庁
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HNSCC	head and neck squamous cell carcinoma	頭頸部扁平上皮癌
HPV	human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
ICR	independent central review	独立中央判定機関
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighting	—
irAE	immune-related adverse event	免疫関連有害事象
IRT	interactive response technology	Interactive Response Technology
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	免疫原性の統合解析の概要
ISS	integrated summary of safety	安全性の統合解析の概要
IV	intravenous(ly)	静脈内
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
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
NE	not evaluable	評価不能
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progression 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-L1	programmed cell death ligand protein 1	プログラム細胞死リガンド 1
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
PT	preferred term	基本語
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q3W	every 3 weeks	3 週間に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回

略号	定義	
QoL	Quality of Life	生活の質
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
ROW	rest of world	世界のその他の地域
RPSFT	Rank Preserving Structural Failure Time	—
SCAC	squamous cell carcinoma of the anal canal	肛門管扁平上皮癌
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TMB	tumor mutation burden	腫瘍遺伝子変異量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 製品開発の根拠

1.1. 申請する適応症

本申請資料は、レチファンリマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌（以下、SCAC）に対する製造販売承認申請を行うためのものである。

1.2. 背景

肛門管癌は稀であるが、その発生率は世界中で増加している（Hoff et al 2017、Nelson et al 2013）。肛門管のほぼ全ての原発性癌は扁平上皮癌であり、高リスク発癌型ヒトパピローマウイルス（以下、HPV）の持続感染によって引き起こされる（Frisch et al 1997、Johnson and Eng 2017）。発現率の上昇は、ヒト免疫不全ウイルス（以下、HIV）との重複感染者で特に明らかであり、HIV 重複感染者では、基礎疾患である HPV 感染の除去ができていないため、HIV 陰性者と比較してリスクが 25～35 倍上昇する（NCCN 2025a、Colón-López et al 2018）。このリスク上昇は、抗レトロウイルス療法を実施しても持続する（Piketty et al 2012、Wang and Palefsky 2019）。

SCAC 患者の大半では、初回診断時に病変が限局しているが、一次化学放射線療法後の治療不成功が多く、最大で患者の 25%に全身転移が発現する（Eng 2006）。他の悪性腫瘍と比較して、SCAC の治療における進歩は比較的少ない。例として、1974 年に報告された 5-FU、マイトマイシン及び放射線療法の同時併用による「Nigro」療法は、32%の患者が 5 年以内に治療不成功に至り、40%の患者が 8 年以内に再発するにもかかわらず、依然として初期治療の標準治療とみなされている（Gunderson et al 2012、Nigro et al 1974、Nigro et al 1983）。

SCAC は稀な癌であり、消化器系癌全体の約 3%を占め（Ghosn et al 2015）、世界中で毎年約 27,000 件の新規症例が診断されている（De Martel et al 2012）。米国では、2021 年時点で約 81,779 人が肛門癌を患っており、2024 年には 10,540 件の新規症例と 2,190 人の死亡が見込まれている（SEER 2024）。発生率は 10 万人あたり 1.9 で、女性（2.3/10 万人）が男性（1.6/10 万人）よりも高い傾向がある（SEER 2024）。

欧州がん情報システム（ECIS）によると、2022 年に EU-27（欧州連合 27 カ国）で約 10,198 件の肛門癌の新規症例が診断されており、これは 10 万人あたり 2.2 の粗罹患率に相当する（ECIS 2022）。EU 諸国では、発生率は英国の 10 万人あたり 1 人からスイスの 10 万人あたり 3 人までと地域によって異なる（Pessia et al 2020）。カナダでは発生率は 10 万人・人年あたり 1.7 と報告されている（Medford and Salit 2015）。

日本では、厚生労働省の患者調査（令和 2 年）に基づくと、「肛門及び肛門管の悪性新生物〈腫瘍〉」の総患者数は 3,000 人と報告されている（総務省統計局 2020）。大腸癌研究会が実施したレトロスペクティブな調査結果によると、同研究会参加の 47 医療機関において 1991 年から 2015 年までに治療をおこなった肛門管癌患者計 1,781 例のうち、扁平上皮癌（基底細胞癌を含む）が 428 例（24.0%）、腺癌が 1,260 例（70.7%）、その他が 70 例（3.9%）であった（Yamada et al 2022）。この調査結果を踏まえると、国内における SCAC の患者数は約 720 人（3,000 人×24.0／100＝720 人）と推定される。一方、2016 年～2018 年の全国がん登録の集計に基づくと、肛門管の上皮性腫瘍の罹患数は 3 年合計で 3,204 人、年平均で 1,068 人であり、このうち扁平上皮癌は 3 年合計で 1,065 人、年平均 355 人と報告されている（希少がんデータブック 2022）。SCAC の粗罹患率（人口 10 万対）は 0.28 と低く、希少がんの一つとなっている。

1.3. アンメット・メディカル・ニーズ

全米総合がん情報ネットワーク（以下、NCCN）ガイドラインで、遠隔転移を有さない SCAC に対する初回の標準治療は 5-フルオロウラシル（5-FU）及びマイトマイシンによる化学療法と放射線療法の併用であり、その場合の 5 年無病生存率は約 60%である（Flam et al 1996、Bartelink et al 1997、Ajani et al 2008）。このレジメンでは、大部分の症例で肛門括約筋を温存でき、永久的結腸瘻造設を行わずに外科手術と同等の生存率を達成できるため、現在では一般に外科手術が主要な治療選択肢として採用されることはなくなっている（Nigro et al 1983、Glynne-Jones et al 2014、NCCN 2025b）。また、NCCN ガイドラインでは、局所再発をきたした SCAC に対して、術前免疫療法を検討された後に外科手術が推奨されている。患者のほとんどは初診時には病変は局所のみに留まっているが、初発時又は再発時において患者の約 10%～25%には全身転移が生じ、転移した患者の 5 年生存率はわずか 15～20%である（Eng 2006、Johnson and Eng 2017）。手術不能の局所再発例の予後は不良であり、5 年相対生存率はわずか 30%である（Sclafani and Rao 2018）。これらの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はプラチナ製剤を含む化学療法であり（Giani et al 2013、Glynne-Jones et al 2014、Moureau-Zabotto et al 2017、NCCN 2025b）、標準治療としてカルボプラチンと週 1 回のパクリタキセルの併用が確立された（Rao et al 2020、Rao et al 2021）。このような進歩にもかかわらず、無増悪生存期間（以下、PFS）及び全生存期間（以下、OS）はそれぞれ 8.1 ヵ月、20 ヵ月と依然として短い。さらに SCAC 患者の OS 及び生活の質（以下、QoL）の改善は漸進的なものにとどまっていることを踏まえると、新たな治療が必要である。一方で、NCCN ガイドライン Anal Carcinoma 2025 では本薬が SCAC に対して未承認でありながら、カルボプラチン＋パクリタキセルとの併用療法が一次治療の標準治療の一つとして追加された（NCCN 2025b）。

国内では SCAC を効能・効果として正式に承認された抗悪性腫瘍剤はない。最近改訂された大腸癌治療ガイドライン 2024 年版（大腸癌研究会 2024）では、遠隔転移を有さない SCAC に対して 5-FU とマイトマイシンを用いた化学放射線療法が推奨され、マイトマイシンの使用が困難な場合に 5-FU とシスプラチンを使用することを許容しているが、薬事上の承認はない。一方、治癒切除不能な局所再発又は転移性（ステージ IV）の SCAC 患者の治療に関して日本人でのエビデンスは得られておらず、ガイドラインの記載はない。海外のガイドラインを参考にカルボプラチンとパクリタキセルの併用による治療が試みられていると考えられるが、いずれも SCAC に対する国内での承認は得られていない。

よって、本邦では SCAC を適応とする治療薬は存在せず、新たな治療法を必要とする明らかなアンメット・メディカル・ニーズが存在する。

1.4. SCAC の治療薬としての本薬の作用機序及び科学的根拠

本薬は、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 IgG（以下、免疫グロブリン G）4κ モノクローナル抗体であり、エフェクター機能を制限する一方で、新生児 Fc 受容体への結合を維持して循環血中半減期を延長するヒト IgG4 Fc ドメインを有する。本薬は、PD-1 とその 2 つのリガンドであるプログラム細胞死リガンド 1（以下、PD-L1）及び PD-L2 との間のチェックポイント阻害性相互作用を阻害することにより、T 細胞を含む PD-1 発現細胞を標的とし、エフェクター機能を維持／回復させるようデザインされている。広範な非臨床特性解析により、本薬とペムブロリズマブ及びニボルマブのレプリカ抗体との間の同等性が広範な結合アッセイ及び機能アッセイを通して示されている。これまでに約 1200 例の被験者が参加した臨床経験から、PD-1/PD-L1 阻害剤に特徴的な安全性、期待される薬理作用、及び複数の対象腫瘍における臨床活性のシグナルが示されている（Lakhani et al 2017、Mehnert et al 2018、Chen et al 2019、Condamine et al 2019、Mehnert et al 2019、Di Giacomo et al 2024、Lakhani et al 2024）。

他の消化管腫瘍とは異なり、SCAC では免疫療法に対する反応増強のバイオマーカーとして、ミスマッチ修復の異常又は腫瘍遺伝子変異量の増加は稀である（NCCN 2025b、Salem et al

2018）。しかし、2018 年の NCCN ガイドラインでは、転移性 SCCA の二次治療として PD-1 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（Phuong and Rajdev 2020）。SCAC 患者の約 85%～90%は HPV 感染に関連しており（Frisch et al 1997、Daling et al 2004、Morris et al 2015）、SCAC は、PD-1 阻害剤が有効性を示し複数の地域で承認されている子宮頸癌及び頭頸部扁平上皮癌（以下、HNSCC）（Cohen et al 2019）を含む他の HPV 関連悪性腫瘍と病因的特徴が共通している。肛門上皮における高リスク HPV の持続的な感染と最終的な悪性転化を可能にすることにより、免疫状態の変化がこの癌の発症に二重の役割を果たしている（Johnson and Eng 2017）。HIV 陽性患者のような免疫不全患者では、細胞性免疫の低下により HPV が上皮から十分に除去されないため、SCAC が発現するリスクが特に高い。HPV は宿主ゲノムに組み込まれ、E6 及び E7 ウイルス腫瘍蛋白の発現を可能にする。E6 が p53 腫瘍抑制因子に結合すると腫瘍細胞のアポトーシスが抑制され、E7 が Rb 腫瘍抑制因子に結合すると細胞増殖が制御不能となる（Phuong and Rajdev 2020）。HPV は発癌の促進に加えて、抗原プロセシングの異常、ヘルパーT 細胞応答の偏り及び局所的な制御性 T 細胞の割合の増悪など多くの方法で腫瘍微小環境を変化させるが、これらは全て PD-1 と PD-L1 の相互作用を操作することで免疫機能を回復させる機会を提供できる（Andersen et al 2014）。

HPV 特異的抗原を標的としたワクチンの試験から、T 細胞免疫が HPV 陽性腫瘍及び前癌病変の制御に不可欠であることが示唆されている（Kim et al 2014）。また、HPV-16 陽性子宮頸癌患者の半数で HPV-16 特異的 T 細胞増殖反応の障害が認められた（De Jong et al 2004）。これらの T 細胞は、健康被験者において HPV-16 由来ペプチドで再刺激したときに T 細胞に認められる IFN-γ 及びインターロイキン 5 の両方を概ね欠いていた。このことから、HPV 特異的 T 細胞が存在するにもかかわらず、これらの細胞がウイルスに感染した腫瘍細胞を排除することはできず、再活性化するためには PD-1 のチェックポイント阻害が必要であることを示唆している（De Jong et al 2004）。また、活性化された複数の E6 及び E7 エピトープに対して驚くほど広範な T 細胞反応が認められたことも注目に値する。これは HPV 関連の悪性腫瘍に対する合理的な治療戦略としてチェックポイント免疫療法の有用性を裏付けるものである。実際、PD-1 阻害剤とプラチナ製剤を用いた化学療法の併用は、他の HPV が関与する癌、特に子宮頸癌及び HNSCC において生存期間を改善することが既に示されている（Monk et al 2023、Tewari et al 2022、Burtness et al 2019）。HPV に起因する共通の病因を考慮すると、子宮頸癌及び HNSCC に有効な治療戦略を SCAC に適用することには強い根拠がある。本薬は、プラチナ製剤抵抗性 SCAC（Rao et al 2022、Rao et al 2024）、子宮頸癌（Lakhani et al 2024）及び陰茎癌（Del Muro et al 2024）に対しても予備的な有効性が示唆されている。

1.5. SCAC の治療薬としての本薬の臨床的根拠

INCMGA 0012-303 試験（POD1UM-303/InterAACT 2）（以下、303 試験）は、全身療法歴のない進行 SCAC の患者集団を対象に、本薬を 500 mg を 4 週間に 1 回（Q4W）で投与した時の臨床的ベネフィットを確認することを当初の目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。

被験者を盲検下で本薬+化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル）群とプラセボ+化学療法（カルボプラチン＋パクリタキセル）群に 1：1 の比で無作為に割り付けた。全ての被験者に本薬又はプラセボと併用してカルボプラチン（1 日目に AUC 5）及びパクリタキセル（80 mg/m^2 を 1、8 及び 15 日目に投与）を最大 6 サイクル（24 週間）投与した。その後、疾患進行、忍容不能な毒性、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けられた全ての治験薬投与の早期中止、又はその他の理由がない限り、本薬 500 mg Q4W 又はプラセボを最大 7 サイクル（合計 1 年間）投与した。本試験では、盲検独立中央判定（以下、BICR）による進行（以下、PD）の確認後に、プラセボに割り付けられた全ての被験者を対象とするクロスオーバー法を採用した。

本試験の主要評価項目は PFS とし、無作為割付け日から固形がんの治療効果判定規準（以下、RECIST）v1.1 に基づいた BICR による PD 又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義された。OS は重要な副次評価項目とした。

データカットオフ日（2024 年 4 月 15 日）時点で、計 308 例が登録されており、各群に 154 例が登録された（日本人被験者は 16 例が各群 8 例登録された）。プラセボ+化学療法群と比較して、本薬+化学療法群で統計的に有意な PFS の延長が認められた［ハザード比（以下、HR）：0.63、95%信頼区間（以下、95%CI）：0.47～0.84、p=0.0006）］。カプランマイヤー法による本薬+化学療法群における PFS の中央値の推定値は 9.3 ヵ月（95%CI：7.5～11.3）であり、追跡調査期間の中央値は 7.57 ヵ月（範囲：0.0～33.9 ヵ月）であった。プラセボ+化学療法群の PFS の中央値は 7.4 ヵ月（95%CI：7.1～7.7）と推定され、追跡調査期間の中央値は 7.13 ヵ月（範囲：0.0～27.4 ヵ月）であった。重要な副次評価項目である OS は、プラセボ+化学療法群と比較して、本薬+化学療法群で臨床的に意味のある OS の改善が認められた。これらのデータは、当初プラセボ+化学療法群に割り付けられた被験者では本薬へのクロスオーバーへの移行の割合が高かったにもかかわらず、統計学的に有意な傾向が強く認められた［HR：0.70（95%CI：0.49～1.01）、p=0.0273］。

日本人被験者 16 例におけるカプランマイヤー法による本薬+化学療法群の PFS 中央値の推定値は得られず［95%CI：9.5～評価不能（以下、NE）］、追跡調査期間の中央値は 12.01 ヵ月（範囲：3.6～25.9 ヵ月）であった。プラセボ+化学療法群の PFS の中央値は 5.2 ヵ月（95%CI：1.7～NE）と推定され、追跡調査期間の中央値は 5.16 ヵ月（範囲：1.7～11.0 ヵ月）であった。本薬+化学療法群の 9 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点の PFS 率はそれぞれ 100.0%（95%CI：NE～NE）及び 80.0%（95%CI：20.4～96.9）であった。プラセボ+化学療法群の 9 カ月及び 12 カ月時点の PFS 率はそれぞれ 25.0%（95%CI：3.7～55.8）及び 0.0%（95%CI：NE～NE）であった。日本人被験者においても全体集団と同様に、プラセボ+化学療法群と比較して本薬+化学療法群で有意な PFS の延長が認められた。プラセボ+化学療法群と比較して、本薬+化学療法群で臨床的に意味のある OS の改善が認められた。特に、本薬+化学療法群では追跡調査期間中の死亡は認められず、本薬と化学療法の併用による上乗せ効果が認められた。カプランマイヤー法による本薬+化学療法群の OS の中央値の推定値は得られず（95%CI：NE～NE）、追跡調査期間の中央値は 17.41 ヵ月であった（範囲：3.9～34.0 ヵ月）。プラセボ+化学療法群の OS の中央値は 17.7 ヵ月（95%CI：3.2～NE）、追跡期間の中央値は 16.16 ヵ月（範囲：3.2～34.6 ヵ月）と推定された。18 ヵ月及び 24 ヵ月時点の OS 率は、本薬+化学療法群でそれぞれ 100.0%（95%CI：NE～NE）及び 100.0%（95%CI：NE～NE）、プラセボ+化学療法群でそれぞれ 50.0%（95%CI：15.2～77.5）及び 25.0%（95%CI：1.4～63.5）であった。

本薬／プラセボと関連のある治験薬投与後に発現した有害事象（以下、TEAE）は、本薬＋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。本薬＋化学療法群では、国際医薬用語集（以下、MedDRA）の器官別大分類（以下、SOC）別で発現割合が高かった本薬／プラセボと関連のある TEAE（30%超）は、「一般・全身障害および投与部位の状態」84 例（54.5%）、「胃腸障害」68 例（44.2%）及び「皮膚および皮下組織障害」63 例（40.9%）であった。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（54.5%及び 43.4%）、「皮膚および皮下組織障害」（40.9%及び 19.7%）、「臨床検査」（27.3%及び 17.8%）、「内分泌障害」（21.4%及び 3.3%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（14.9%及び 9.9%）であった。本薬＋化学療法群では、MedDRA の基本語（以下、PT）別で発現割合が高かった本薬／プラセボと関連のある TEAE（20%超）は、無力症 51 例（33.1%）及び下痢 39 例（25.3%）であった。本薬＋化学療法群で発現割合が 5%超であった本薬／プラセボと関連のある TEAE のうち、プラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった主な事象は、無力症（33.1%及び 24.3%）、下痢（25.3%及び 12.5%）、そう痒症（15.6%及び 3.3%）、甲状腺機能低下症（13.0%及び 2.6%）、発疹（11.0%及び 5.3%）、甲状腺機能亢進症（7.8%及び 0.7%）及びリンパ球減少症（7.8%及び 2.0%）であり、プラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が低かった主な事象は、悪心（16.9%及

び 25.0%）及び好中球減少症（9.7%及び 17.1%）であった。本試験より本薬 500 mg Q4W と化学療法の併用は忍容可能であり、許容可能な安全性プロファイルを示し、予測可能かつ管理可能であった。また、当該併用療法に特有の免疫関連毒性は認められなかった。本薬はプラチナ製剤を用いた化学療法に追加した場合であっても、化学療法の忍容性に影響を及ぼさなかった。

一方、日本人患者を対象とした INCMGA 0012-104 試験（以下、104 試験）では本薬 500 mg Q4W で投与した場合、本薬と関連のある TEAE が 6 例中 4 例（66.7%）に認められ、2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、そう痒症及び発疹で各 2 例（33.3%）であった。本試験より本薬の日本人患者に対する忍容性は概して良好であることが示された。

以上より、303 試験を主要な有効性の評価試験として「切除不能な局所再発又は転移性の肛門管扁平上皮癌」を効能・効果とする製造販売承認申請を行う事は適切と判断した。

1.6. 規制当局からの助言

本薬の臨床開発については、各開発段階で医薬品医療機器総合機構（機構）との相談等を実施した。機構との相談等の概略を Table 1 に示す。

Table 1: 機構との相談等の概略

相談・助言 区分	助言の相談日	主な相談内容
医薬品[redacted]相談	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]に関する相談。
医薬品[redacted]相談	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]に関する相談。
医薬品[redacted]相談	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	[redacted]を行うことの相談。

申請者は、機構との医薬品[redacted]相談を踏まえて、切除不能な局所再発又は転移性の SCAC に対する 303 試験の 2024 年 4 月 15 日時点のカットオフデータをもって本薬の製造販売承認申請を行うこととした。

また、申請者は厚生労働省と SCAC を適応とした本薬の希少疾病用医薬品指定相談を行い、2025 年 2 月に希少疾病用医薬品に指定された。

1.7. 臨床開発プログラム

本薬 500 mg IV 製剤は、成人の転移性又は再発性の局所進行メルケル細胞癌の治療薬として米国及び EU で既に承認されている。

SCAC の適応症に関しては 2024 年 12 月 19 日に米国で適応追加の承認申請を行い、202[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に EU で同様に適応追加の承認申請を行っている。

全ての試験は医薬品の臨床試験の実施の基準及びヘルシンキ宣言に起源を有する倫理的諸原則を遵守して行われ、医薬品開発に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議のガイドラインに従っている。治験依頼者及び開発業務受託機関は、全ての試験について、治験実施計画書及びその手順を遵守し、厳重に管理している。

本申請資料には以下の臨床試験のデータが含まれる。下記の試験のうち日本人被験者が含まれているのは、2 試験（104 試験及び 303 試験）である。なお、上記 2 試験及び INCMGA 0012-101（以下、101 試験）試験の 3 試験を評価資料として提出する。

- 101 試験は、本薬の進行固形がん患者を対象とした安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を検討する第 1 相試験である。
- 104 試験は、本薬の進行性固形腫瘍を有する日本人成人患者を対象とした第 1 相、非盲検、非対照、用量漸増及び用量拡大試験である。
- 303 試験は、全身化学療法の治療歴のない手術不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者を対象にカルボプラチン＋パクリタキセル及び本薬又はプラセボの併用を検討する第 3 相、国際共同、多施設共同、二重盲検、ランダム化試験である。
- INCMGA 0012-201 試験（以下、201 試験）は、本薬の転移性メルケル細胞癌患者を対象とした第 2 相試験である。
- INCMGA 0012-202 試験（以下、202 試験）は、本薬のプラチナ製剤を含む化学療法後に進行した SCAC 患者を対象とした第 2 相試験である。
- INCMGA 0012-203 試験（以下、203 試験）は、本薬の特定の固形がん患者を対象とした第 2 相試験である。

本薬の悪性腫瘍患者を対象とした各試験の治験総括報告書（CSR）が本申請資料の一部として含まれている【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR】【モジュール 5.3.5.2、201 試験 CSR】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR】【モジュール 5.3.5.2、203 試験 CSR】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR】。

今回申請する適応症での本薬の有効性のエビデンスは 303 試験から得られている。4 項に有効性の結果を要約し、SCAC 患者における本薬の有効性の詳細な解析結果を臨床的有効性の概要【モジュール 2.7.3】に示す。

本薬単剤療法の安全性統合解析には、5 試験（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験）のいずれかに登録された 653 例の患者のうち本薬 500 mg Q4W 投与にて少なくとも 1 回以上投与された被験者 452 例が含まれている。5 項に安全性の結果を要約する。また、これらの患者における本薬の安全性の詳細な解析結果を安全性の統合解析の概要（ISS）に示し、臨床的安全性の概要【モジュール 2.7.4】に要約する。

101 試験、104 試験及び 303 試験の PK 及び薬力学データにより、本承認申請の PK に関する結論及び推奨用法・用量が支持される。3 項に結果を要約し、臨床薬理の概要【モジュール 2.7.2】に本薬の PK の詳細な解析結果を示す。

本承認申請に使用した本薬の終了済み及び進行中の臨床試験の概要【モジュール 5.2】に全臨床試験の一覧を示す。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

レチファンリマブ製剤（500 mg/ vial）は、10 mM 酢酸ナトリウム・9%精製白糖・0.01%ポリソルベート 80 溶液（pH 5.1）に溶解した 25 mg/mL の溶液製剤であり、混合液として注射用 0.9%塩化ナトリウム水溶液（通常の生理食塩水）又は 5%デキストロース水溶液（D5W）で希釈して静脈内（IV）投与される。初期の臨床試験では、[redacted]（米国[redacted]）で P1 工程を用いて製造した 250 mg/10 mL のレチファンリマブ製剤を使用した。後期臨床試験で使用するため、[redacted]（米国[redacted]）において P2 及び P2 TPF 工程を用いて新規製剤（500 mg/20 mL）を製造した（モジュール 3.2.P.3.3、Manufacturing Process and Process Controls）。広範な分析試験を実施し、臨床試験で使用した製剤

間、並びに原薬間の同等性／同質性を評価し、各製剤が原薬及び製剤の両レベルで同等／同質であることが確認された。なお、主要な有効性の評価試験である 303 試験では市販用製剤と同一組成である P2 製剤が使用された【モジュール 2.7.1、1.1 項】。

また、血清中レチファンリマブ濃度の測定並びに抗薬物抗体（以下、ADA）の検出のために臨床試験で使用した分析方法及びその性能特性の要約については【モジュール 2.7.1、1.2 項】に示す。

ELISA による血清中レチファンリマブ濃度分析法は、最初に[redacted]（米国[redacted]）で開発され、バリデートされた。その後、この測定施設は後に[redacted]（米国[redacted]）に移管された。第一世代の[redacted]分析法が[redacted]に移管された後、20[redacted]年[redacted]月に当該分析法の移管バリデーションが実施され、測定施設間の違いによる影響はないことが確認された。その後、[redacted]で新たな MSD-ECL 分析法のバリデーションを実施し、20[redacted]年[redacted]月に、この分析法で血清中レチファンリマブ濃度の測定を開始した。MSD-ECL 分析法について、101 試験で採取した試料を用いて、[redacted]で第二世代 ELISA に対するクロスバリデーションを実施した。クロスバリデーションにより、ELISA 法と MSD-ECL 法で得られた結果は同等であることが示された【モジュール 2.7.1、1.2.1 項】。

ADA 分析法は、20[redacted]年[redacted]月に最初に[redacted]（米国[redacted]）で開発され、バリデートされた。その後、この分析法は[redacted]（米国[redacted]）に移管され、20[redacted]年[redacted]月に分析法移管バリデーションが行われ、測定施設間の違いによる影響はないことが確認された【モジュール 2.7.1、1.2.2 項】。

免疫原性陽性が確認された試料のヒト血清中におけるレチファンリマブに対する中和抗体の検出には、細胞を用いた分析法をバリデートして適用した【モジュール 2.7.1、1.2.3 項】。

レチファンリマブは IV 投与されるため、絶対的バイオアベイラビリティ、in vitro-in vivo 相関及び食事の影響の評価は該当しないと判断し、検討しなかった。

3. 臨床薬理に関する概括評価

レチファンリマブの PK データは、101 試験、104 試験、201 試験、202 試験、203 試験及び 303 試験における様々な固形癌を有する被験者 788 例から収集した。母集団 PK 解析のための併合した解析対象集団には、303 試験でレチファンリマブ 500 mg Q4W と化学療法の併用療法を受けた SCAC 患者 150 例を含めた。PK に関する結論、母集団 PK 解析及び曝露-反応（E-R）解析の結果、並びに SCAC 患者における推奨用法・用量の設定根拠の概要を【モジュール 2.7.2】に示し、以下の項に要約する。

3.1. ヒトにおける薬物動態

ノンコンパートメント解析に基づくと、血清中レチファンリマブ濃度は、60 分間の IV 注入後約 1.2 時間で最高濃度に達し、その後二相性の消失を示した。最高血清中濃度は用量依存的に上昇し、体重に基づく用量で 1～10 mg/kg まで、固定用量で 375～750 mg までの検討したすべての用量レベルで、ほぼ線形の PK を示した【モジュール 2.7.2、3.1.2 項】。また、303 試験の PK プロファイルは、他の試験の PK プロファイルと同様であり、レチファンリマブの単剤療法を受けた被験者とレチファンリマブと化学療法の併用療法を受けた被験者で、消失プロファイルは類似していた。303 試験のデータを単剤療法で実施した 5 試験で得られたデータに統合して、併用療法時の血清中レチファンリマブ濃度の外部バリデーションを実施した結果、単剤療法データから構築した母集団 PK モデルは、303 試験に含まれた被験者の血清中レチファンリマブ濃度を予測できていると考えられた。また、新しい共変量は特定されなかった。日本人を対象とした 104 試験と外国人を対象とした第 1 相試験である 101 試験から得られた本剤 500 mg を IV 投与した時

の PK パラメータは日本人と外国人の間で曝露量に大きな差は認められなかった。6 試験のデータを統合して解析した母集団 PK 解析の結果、日本人被験者のレチファンリマブのクリアランス（CL）は、外国人と比較して低いことが示されたが、これは日本人被験者の体重が外国人と比較して低いことによると考えられ、体重により補正した CL は 2 つの集団間で類似していた。

血清中レチファンリマブ濃度は、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で最も良好に表現できていた。本薬 500 mg を Q4W で投与した場合には 308 日（約 10 ヵ月）までに定常状態に到達し、サイクル 6（約 6 ヵ月）時点における Q4W 投与による蓄積係数は、時間依存性の CL を考慮した場合に 1.6 であり、時間依存性の CL を考慮しない場合には 1.3 であった。レチファンリマブの定常状態における分布容積の幾何平均値は 6.00 L（19.8% CV）であった。初回投与後のレチファンリマブの CL の幾何平均値（CV%）は 0.301 L/日（38.3%）、定常状態の CL は 0.232 L/日（35.7%）であり経時的に 22.9% 低下した。定常状態での消失半減期（CV%）は 19.2 日（30.2%）であった。

母集団 PK 解析から、次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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、推算糸球体濾過量（eGFR）、総ビリルビン、アルブミン、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（以下、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。母集団 PK モデルから推定した曝露量は、腎機能が正常な被験者と軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者との間、並びに肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害を有する被験者との間で同程度であった。

薬物相互作用については、5.5.3 項で考察する。

3.2. 曝露-反応解析

3.2.1. レチファンリマブと化学療法の併用療法

303 試験の SCAC 被験者 302 例（レチファンリマブ + 化学療法群 150 例、プラセボ + 化学療法群 152 例）を有効性及び安全性に関する E-R 解析対象集団とし、153 例のレスポンダーが含まれた【モジュール 5.3.3.5、DMB-24.08】。レチファンリマブの PK 曝露量と奏効率（以下、ORR）、奏効期間（以下、DOR）との間に有意な相関は認められなかったが、初回投与時の最低血清中濃度と病勢コントロール率（以下、DCR）、PFS 及び OS との間にはそれぞれ統計学的に有意な相関関係が認められた【モジュール 2.7.2、3.4.1.2 項】。

一方、ほとんどの免疫関連有害事象（以下、irAE）、グレード 3 以上の TEAE、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE については顕著な E-R 関係が認められず、曝露量の上昇に伴い TEAE の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。また、副作用の 3 分類（好中球減少症、発疹及びリンパ球減少症）並びに発現頻度が 10%を超える TEAE 及び Lab Worsening Events については、一部の曝露量指標と安全性指標との間に有意な相関が認められたが、曝露量の上昇に伴う有害事象の発現割合の上昇の程度は緩やかであり、共変量探索により共変量の影響を評価した結果、化学療法や治療効果が有意になったことから、これらの有害事象の発現とレチファンリマブの曝露量との相関は臨床的に重要ではないと考えられた【モジュール 2.7.2、3.4.2.2 項】。

3.2.2. レチファンリマブ単剤療法

202 試験のレスポンダー13 例を含む 92 例を有効性に関する E-R 解析対象集団とした結果、ORR 又は PFS とレチファンリマブ曝露量との間に統計学的に有意な相関は認められなかった【モジュール 2.7.2、3.4.1.1 項】。

また、臨床試験全 5 試験（101 試験、104 試験、201 試験、202 試験及び 203 試験）の全ての被験者集団（94 例の SCAC 患者を含む 634 例）を対象に、レチファンリマブの曝露量と安全性評価項目との関係を探索した結果、グレード 3 以上の治験薬と関連のある TEAE、irAE 及び注目すべき AE 及び発現割合が 10%を超えるほとんどの TEAE に関して統計学的に有意な E-R 関係が認められず、レチファンリマブの曝露量の増加に伴い、これらの AE のリスクが上昇することはなかった【モジュール 2.7.2、3.4.2.1 項】。

3.3. 免疫原性

3.3.1. レチファンリマブと化学療法の併用療法

303 試験のレチファンリマブ投与群 153 例に、ADA 陽性及び中和抗体（以下、NAb）陽性が判定された被験者はいなかった。したがって、レチファンリマブの PK、有効性及び安全性に対する ADA/NAb の影響は評価することができなかった。

3.3.2. レチファンリマブ単剤療法

レチファンリマブ単剤療法を検討した臨床試験では、642 例のうち 11 例（1.7%）において、治験薬投与後に発現した抗レチファンリマブ抗体が陽性であった。これらの被験者にレチファンリマブの PK プロファイルに臨床的に意味がある影響は認められなかった。また過敏症／投与に伴う反応の発現割合又は全体的な安全性プロファイルに対して、ADA 及び NAb による臨床的に意味のある明らかな影響は認められなかった。レチファンリマブ単剤療法を受けた 642 例のうち、4 例（0.6%）が NAb 陽性であった。ADA/NAb は、レチファンリマブの PK、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。202 試験の 94 例から、治験薬投与後に ADA 陽性となった検体は検出されなかった。免疫原性解析及び結果に関する詳細は、ISI【モジュール 5.3.5.3、本薬 ISI 報告書】に示す。

3.4. 用量設定の根拠

101 試験では当初、レチファンリマブを体重に基づく用量（範囲：1～10 mg/kg Q2W）で漸増投与した。レチファンリマブは検討した投与量範囲全体で良好な忍容性を示し、最大耐量には到達しなかった。申請予定の投与レジメンである 500 mg Q4W は、非臨床試験の結果、第 1 相臨床試験の成績、並びに 101 試験の用量漸増パートにおける被験者 37 例を対象とした母集団 PK 解析の結果に基づいている。シミュレーションにより、レチファンリマブ 500 mg Q4W の定常状態でのトラフ濃度の中央値は約 21.1 μg/mL であることが示され、これはペムブロリズマブ 2 mg/kg 3 週間に 1 回（Q3W）のトラフ濃度の中央値に相当する（Freshwater et al 2017）。500 mg Q4W レジメンによる定常状態での曝露量は、3 mg/kg Q2W レジメンによる曝露量（C_{trough}）と同程度であった。非臨床薬理試験成績から、レチファンリマブの生物学的活性は、ペムブロリズマブの活性と一致していることが示された【モジュール 2.6.2、2.1.1.1 項】。また、101 試験のすべての投与レジメンにおいて、PD-1 発現表面抗原分類（以下、CD）4 陽性及び CD8 陽性細胞上で完全な PD-1 受容体占有が認められ、PD-1 阻害剤に典型的な循環血中サイトカインへの影響が見られた【モジュール 5.3.3.2、TRS-20.15】。したがって、SCAC 及びその他の固形癌を対象とした今後の開発における用量として、500 mg Q4W を選択した。

この投与レジメンは、複数の臨床試験データを用いて実施した母集団 PK 解析結果からも裏付けられた。レチファンリマブの PK は線形で体重が CL や分布容積に与える影響のアロメトリック指数は 0.5 程度であったことから、レチファンリマブの曝露量に与える体重の影響は大きくなく、PK プロファイルは 500 mg Q4W の固定用量と 3 mg/kg Q2W の体重に基づく用量で類似していると考えられた。また、化学療法の併用は、レチファンリマブの PK プロファイルに影響を与えなかった。レチファンリマブ 500 mg Q4W と化学療法の併用は、SCAC を有する被験者において、化学療法単独と比較して臨床的に意義があるベネフィットを示し、安全性プロファイルは

同様であった。ほとんどの有効性及び安全性に関する評価項目について、500 mg Q4W を投与した時の曝露量範囲で顕著な PK 指標との相関関係は認められなかった。上記のとおり、SCAC を有する被験者を対象としたレチファンリマブ 500 mg Q4W 投与の安全性及び有効性データに加えて、薬物間相互作用の可能性が低いこと、さらにすべての検討した用量で完全な PD-1 受容体占有が認められたことから、申請予定の投与レジメンである 500 mg Q4W 単独療法、又は化学療法との併用療法が支持されている。

3.5. QTc 間隔に対するレチファンリマブの影響

抗体薬は一般的にその分子量の大きさから QT 延長を引き起こすとは予想されず、ICH E14 に従って綿密な QT/QTc 評価試験は実施しなかった。101 試験でレチファンリマブを最高 10 mg/kg Q2W、及び 750 mg Q4W で投与された 240 例から収集された 12 誘導 ECG 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の血清中濃度の範囲内では、QT/QTc への大きな影響（20 msec 超）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【モジュール 5.3.3.2、DMB-20.60】。

4. 有効性の概括評価

303 試験のデータでは、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者に対して、本薬とカルボプラチン＋パクリタキセルの併用療法は、カルボプラチン＋パクリタキセルの併用療法と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長を示し、OS 及びその他の副次評価項目でも臨床的に意義のある改善を示した（4.1 項）。

202 試験のデータでは、プラチナ製剤を用いた化学療法後に進行した又はプラチナ製剤に不耐の局所進行性又は転移性 SCAC 患者に対して、本薬は臨床的に意義のある持続的な抗腫瘍効果を示した（4.2 項）。

4.1. 303 試験：治験薬投与期

4.1.1. 試験対象集団

全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者 308 例が登録された。登録された 308 例は、カルボプラチン＋パクリタキセル及び本薬の併用療法（本薬＋化学療法群、154 例）又はカルボプラチン＋パクリタキセル及びプラセボの併用療法（プラセボ＋化学療法群、154 例）に 1：1 の割合でランダム化され、最大の解析対象集団（FAS）に採用された。本薬 500 mg 又はプラセボを Q4W で IV 投与した。FAS に採用された 308 例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた 306 例（99.4%）が安全性解析対象集団とされた。PD-L1 の発現状況（1%未満、1%以上）、地域［オーストラリア／EU／北米／英国、世界のその他の地域（ROW）］及び疾患の進行度（局所再発、転移性）により被験者を層別化し、ランダム化した。ROW に登録された患者は全て日本からの参加であった。被験者には最大 6 回の併用サイクル（24 週間）でカルボプラチン（投与 1 日目に AUC 5）及びパクリタキセル（投与 1 日目、8 日目、15 日目に 80 mg/m^2）を 4 週間ごとに IV 投与すると同時に、本薬又はプラセボを投与し、併用サイクル終了後は本薬又はプラセボの単剤療法を最大 7 サイクル（28 週間）投与した（以下、治験薬投与期）。本薬 500 mg Q4W 又はプラセボを疾患進行、忍容できない毒性の発現、死亡、同意撤回、追跡不能、割り付けた全ての治験薬投与の早期中止又は他の理由がない限り最大 13 サイクル（1 年間）投与した。毒性のため化学療法を中止しなければならない場合、被験者が本薬又はプラセボの投与を許容できるのであれば、本薬又はプラセボを継続することとした。同様に忍容不能な毒性のため本薬又はプラセボを中止した場合、可能であれば化学療法を継続することとした。プラセボと化学療法を併用した被験者は、BICR により PD が確認された場合、クロスオーバー期として非盲検で本薬の単剤療法を受けることが可能であった。クロスオーバー期の安全

性データは、治験薬投与期とは別に提示する。患者の登録は完了し、試験は実施中である【モジュール 2.7.3、3.1.1 項】。

FAS の被験者（308 例）の人口統計学的特性は投与群間で同様であった。ベースライン時の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：29～86 歳）であり、被験者の大半は女性（72.1%）であった。被験者の年齢の中央値と女性の割合は SCAC の疫学に関する報告と一致していた（Morton et al 2018）。被験者の大半は白人（87.3%）であり、アジア人（5.8%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人及びその他（各 1.6%）も含まれた。ヒスパニック系又はラテン系以外は 261/308 例（84.7%）、ヒスパニック系又はラテン系は 21/308 例（6.8%）であった。「地域」はランダム化時の層別因子であり投与群間で同じであった。いずれの投与群でも、オーストラリア／EU／北米／英国は 146/154 例（94.8%）、ROW（日本）は 8/154 例（5.2%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.2.1】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.3】。

303 試験の被験者は、治験実施計画書及び文献（Rao et al 2020）で定義されている一次治療の対象となる患者集団を代表している。ベースラインの疾患特性は、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者での予想と一致しており、投与群間で同様であった。試験登録時に遠隔転移病変（M1）を有する被験者は各投与群で 127/154 例（82.5%）であった。本薬＋化学療法群の被験者 55/154 例（35.7%）及びプラセボ＋化学療法群の被験者 56/154 例（36.4%）は肝転移を有していた。ベースライン時に HIV 陽性の被験者は、本薬＋化学療法群で 6/154 例（3.9%）及びプラセボ＋化学療法群で 5/154 例（3.2%）であり、過去の臨床試験で報告されている SCAC 患者中の HIV 陽性患者の割合（7%）と同程度であった（Goodman et al 2017、Morris et al 2015）。HPV の検出が可能な腫瘍組織を有する被験者（64 例）のうち、57/64 例（89.1%）の被験者が HPV 陽性であった。ベースライン時の最も多い病変部位はリンパ節［本薬＋化学療法群の被験者 98/154 例（63.6%）vs プラセボ＋化学療法群の被験者 86/154 例（55.8%）、以下同順］であった。1 例（0.3%）ではベースライン時の ECOG PS が欠測であったが、他の全ての被験者の ECOG PS は 0［82/154 例（53.2%）vs 86/154 例（55.8%）］又は 1［71/154 例（46.1%）vs 68/154 例（44.2%）］であった。層別因子である疾患の進行度（局所再発、転移性）及び PD-L1 の発現状況（1%未満、1%以上）は投与群間で同様であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.3.1】。

治験実施計画書の選択基準に従い、放射線増感剤として放射線療法と併用する化学療法以外の全身療法歴がある被験者はいなかった。試験登録の 6 ヵ月以上前に完了しているネオアジュバント又はアジュバント療法（PD-1/PD-L1 標的療法は除く）の治療歴は許容されていた。前治療歴ありの被験者の割合は、化学放射線療法［95/154 例（61.7%）vs 99/154 例（64.3%）］、放射線療法［104/154 例（67.5%） vs 113/154 例（73.4%）］及び手術［56/154 例（36.4%）vs 51/154 例（33.1%）］と両投与群で同程度であり、初回診断時から複数又は連続した治療を受けた被験者であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.3.1】。

データカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）では、FAS の被験者 308 例中 16 例（5.2%）が治験薬投与を継続中であった［8/154 例（5.2%）vs 8/154 例（5.2%）］。治験薬投与を中止した被験者は 223/308 例（72.4%）［102/154 例（66.2%）vs 121/154 例（78.6%）］であり、最も多かった投与中止の理由は疾患進行であった［171/308 例（55.5%）］［70/154 例（45.5%）vs 101/154 例（65.6%）］。試験を継続中の被験者は 162/308 例（52.6%）［90/154 例（58.4%）vs 72/154 例（46.8%）］であり、最も多かった試験中止の理由は死亡であった［124/308 例（40.3%）］［52/154 例（33.8%）vs 72/154 例（46.8%）］【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.1.2.1】。

プラセボ＋化学療法群の 154 例中 69 例（44.8%）は BICR により PD と判定され、クロスオーバー期に移行した。クロスオーバー期に移行した 69 例は全例が本薬の単剤療法を 1 回以上受け、クロスオーバー期解析対象集団に採用された【モジュール 2.7.3、3.1.2 項】。

4.1.1.1. 日本人被験者

データカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）では、303 試験に日本人被験者が 16 例登録され、本薬＋化学療法群（8 例）又はプラセボ＋化学療法群（8 例）にランダム化された。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、日本人被験者の投与群間及び日本人被験者と全集団の間のどちらも同様であった。日本人被験者 16 例中 1 例（6.3%）が治験薬投与を継続中であり［1/8 例（12.5%）vs 0/8 例（0.0%）］、治験薬投与を中止した被験者は 11/16 例（68.8%）であった［3/8 例（37.5%）vs 8/8 例（100.0%）］。最も多かった投与中止の理由は疾患進行（7 例（43.8%））［0/8 例（0.0%）vs 7/8 例（87.5%）］であった【モジュール 2.7.3、3.1.1 項】。

4.1.2. 有効性の結果

4.1.2.1. 主要評価項目：PFS

本試験は主要目的を達成した。本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して、統計学的に有意な PFS の延長が認められた［HR：0.63、95% CI：0.47～0.84、p = 0.0006、Table 2 及び Figure 1］。

カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.3 ヵ月（95% CI：7.5～11.3）及びプラセボ＋化学療法群で 7.4 ヵ月（95% CI：7.1～7.7）であった。

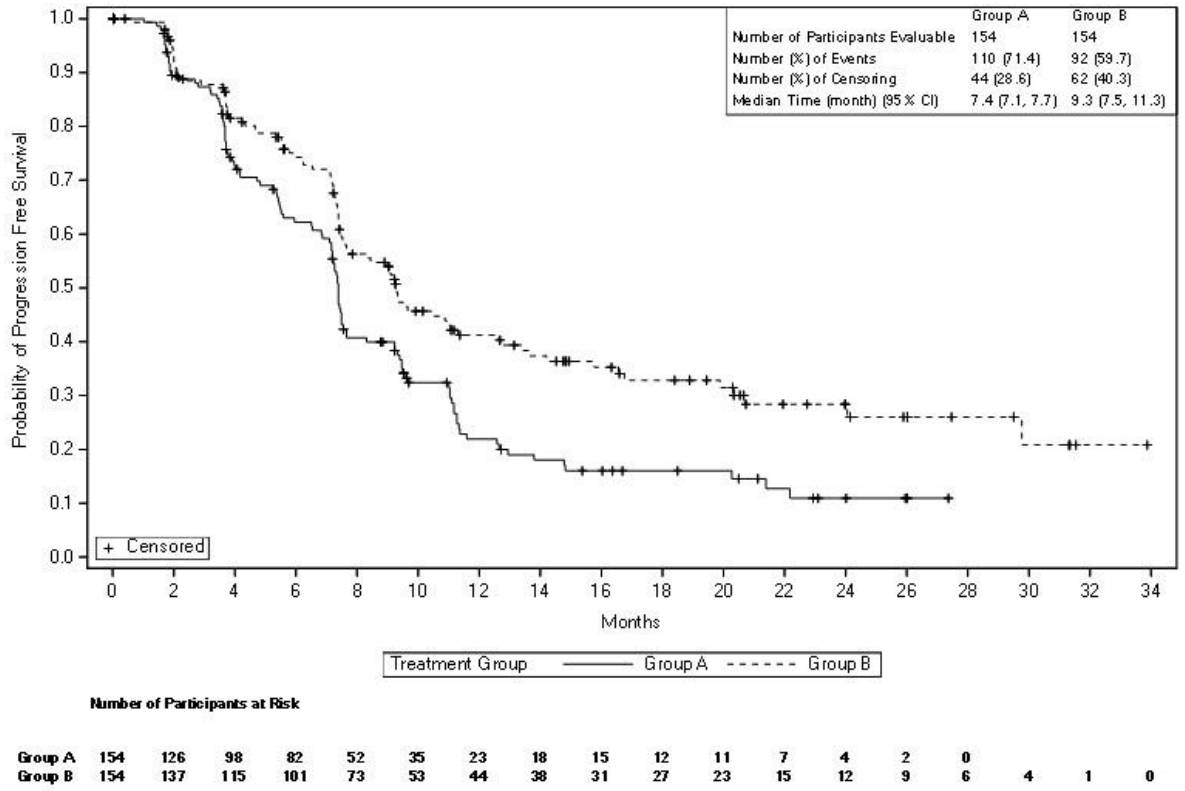
PFS の主要解析の結果は感度分析の結果と一致していた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR 9.1 項】。

Table 2: 303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS）

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)
イベント発現例数、n (%)	110 (71.4)	92 (59.7)
死亡	4 (3.6)	6 (6.5)
PD	106 (96.4)	86 (93.5)
打切り例数、n (%)	44 (28.6)	62 (40.3)
PFS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	7.4 (7.1, 7.7)	9.3 (7.5, 11.3)
3 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	87.3 (80.7, 91.8)	87.8 (81.3, 92.1)
6 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	62.2 (53.5, 69.7)	75.0 (67.1, 81.3)
9 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	40.0 (31.6, 48.2)	54.0 (45.2, 61.9)
12 ヵ月 PFS 率 (95% CI)	21.9 (14.9, 29.7)	41.2 (32.7, 49.6)
P 値（層別ログランク検定）[b]	—	0.0006
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	—	0.63 (0.47, 0.84)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	7.13	7.57
最小値、最大値	0.0, 27.4	0.0, 33.9

注 1：PFS は、ランダム化日から、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定義した。
注 2：月数は日数を 30.4375 で割って算出した。
注 3：層別因子は Interactive Response Technology（IRT）の情報に基づいている。
[a] PFS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。PFS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）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（1997）により、HR を推定した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 2.1.1

Figure 1: **303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS）**



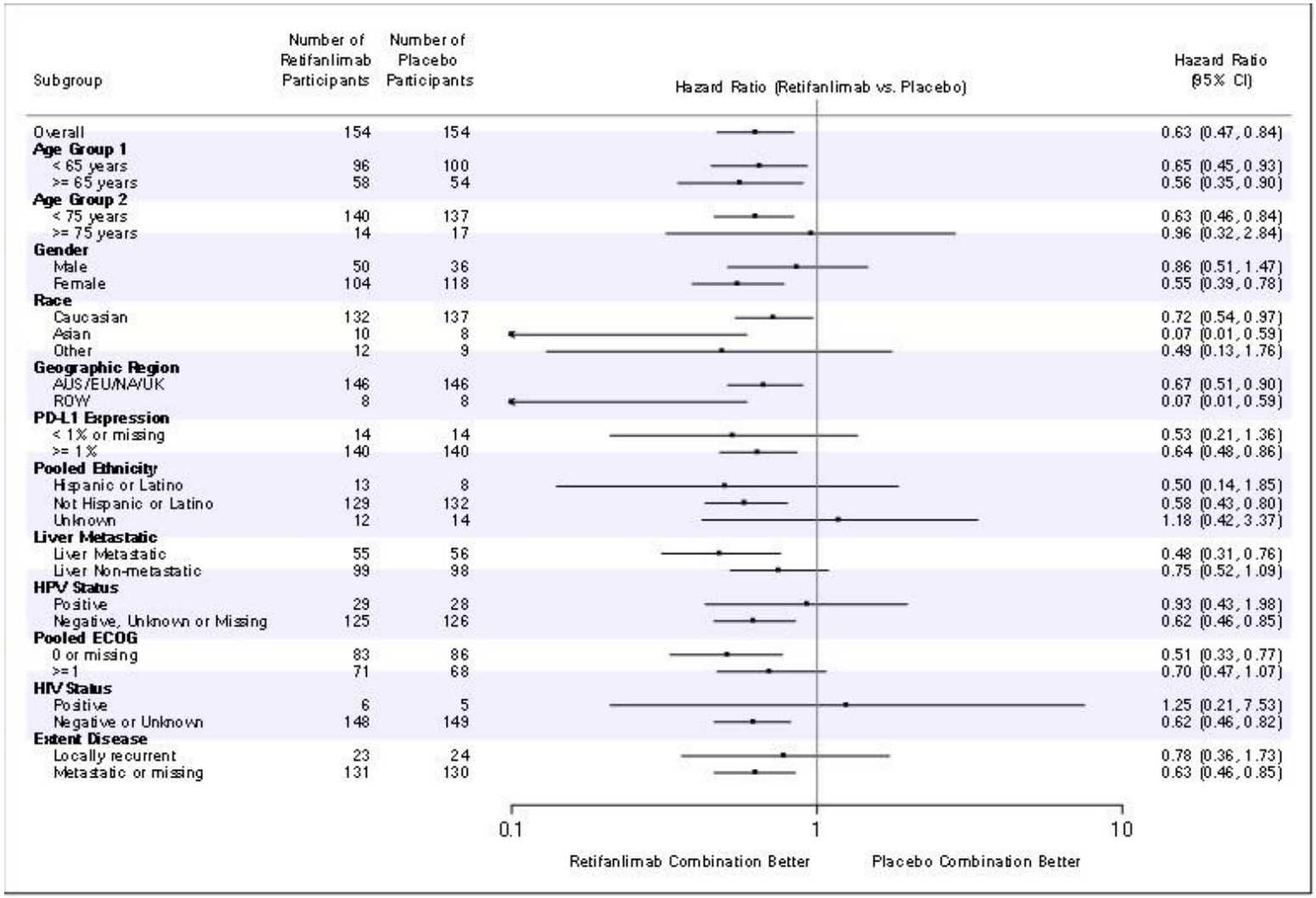
Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 1.1

4.1.2.1.1. PFS の部分集団解析

事前に定義された部分集団のうち、比較に十分な被験者数を有する部分集団で本薬＋化学療法による PFS のベネフィットが一貫して認められた（Figure 2）。これには、PD-L1 発現状況 1%未満の被験者集団（HR：0.53、95% CI：0.21～1.36）も含まれ、ベネフィットの大きさは PD-L1 発現状況 1%以上の被験者集団（HR：0.64、95% CI：0.48～0.86）と同様であった（Figure 3 及び Figure 4）【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 2.1.2.10】。

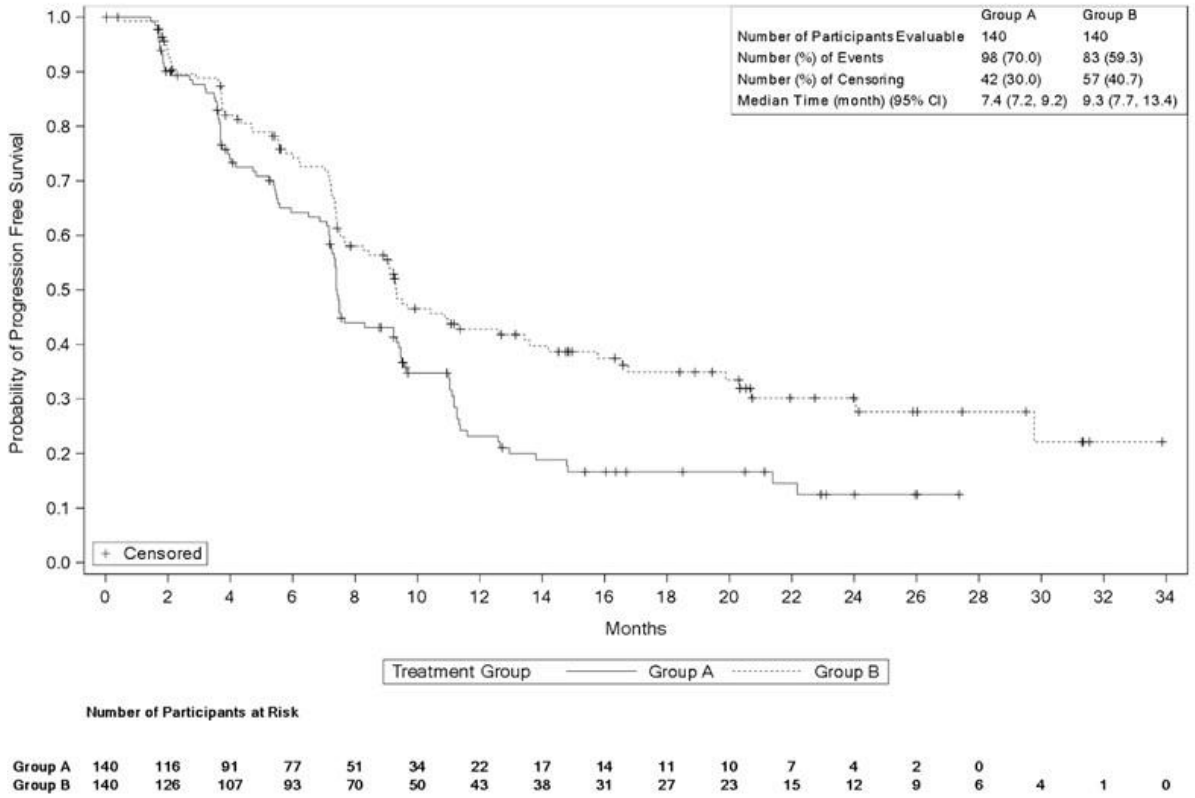
日本人被験者では全集団と同様に、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群と比較して臨床的に有意な PFS の延長が認められた［HR：0.07、95% CI：0.01～0.59、p = 0.0010（名目上の p 値）］。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達［95% CI：9.5～NE］及びプラセボ＋化学療法群で 5.2 ヵ月（95% CI：1.7～NE）であった（Figure 5）【モジュール 2.7.3、3.3.2.1 項】。

Figure 2: **303 試験：部分集団別の RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS（FAS）**



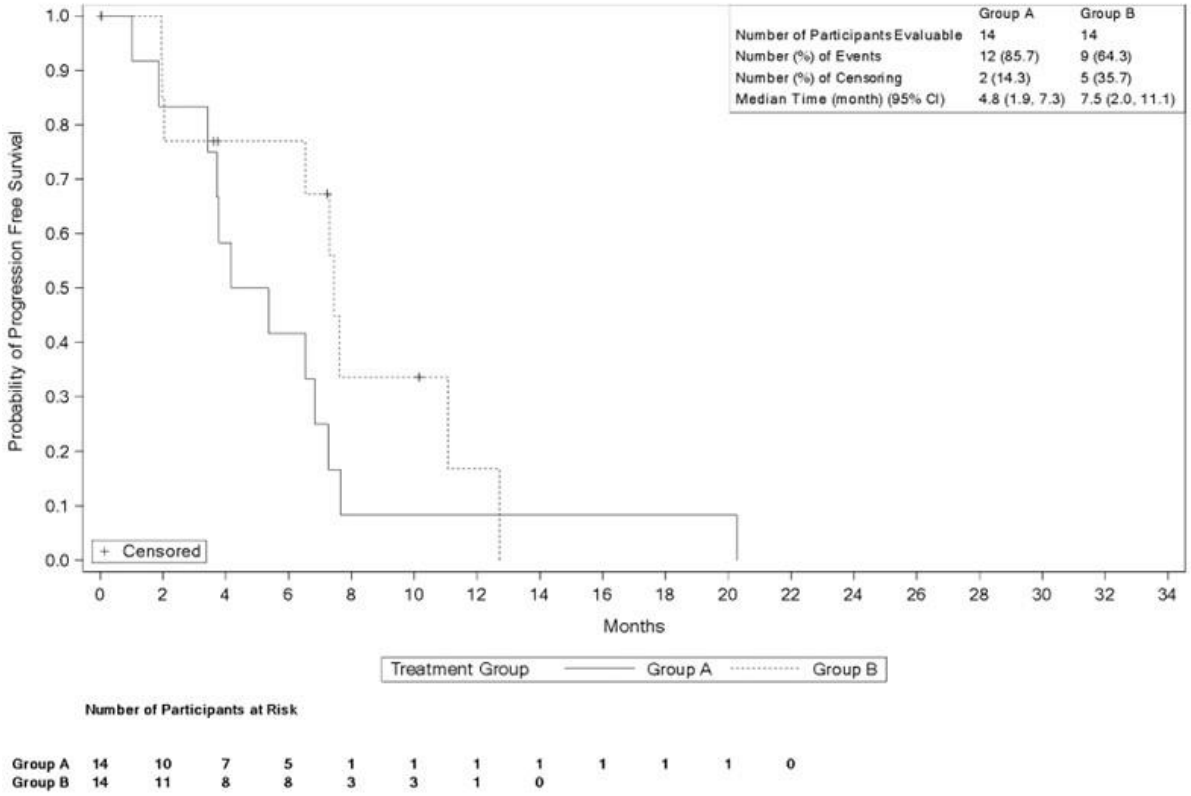
注 1：ROW は日本。
注 2：疾患の進行度は電子データ収集システム（以下、EDC）の情報を基に分類した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 4.1

Figure 3: **303 試験：PFS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）**



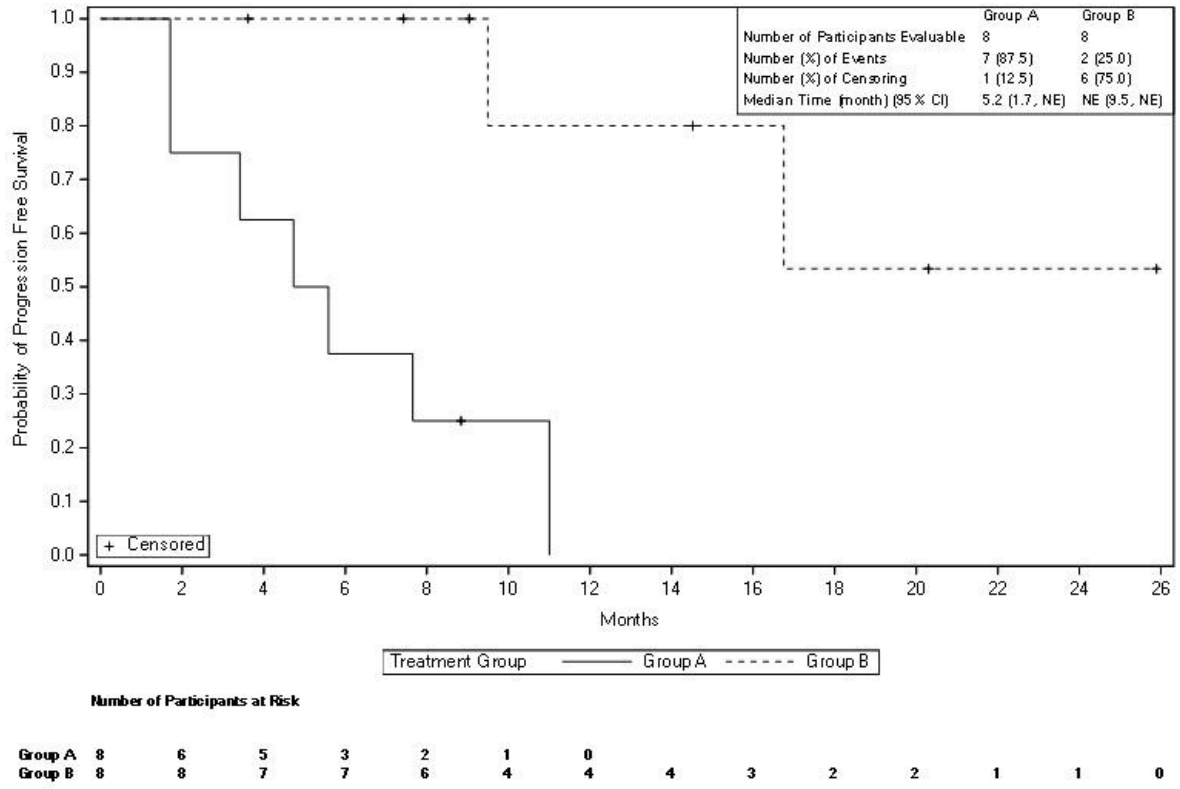
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.1.1j

Figure 4: **303 試験：PFS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）**



Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.1.1j

Figure 5:　303 試験：RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による PFS のカプランマイヤー曲線（FAS の日本人集団）



Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.1j

4.1.2.2.　重要な副次評価項目：OS－中間解析

データカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）での中間解析の結果、本薬＋化学療法群はプラセボ＋化学療法群に比べて臨床的に意味のある OS の延長が認められた（HR：0.70、95% CI：0.49～1.01、p = 0.0273、Table 3 及び Figure 6）。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で 29.2 ヵ月（95% CI：24.2～NE）及びプラセボ＋化学療法群で 23.0 ヵ月（95% CI：15.1～27.9）であった。これらのデータは比較的 immature（未成熟）であり（最終解析に必要なイベント件数の約 76%）、クロスオーバー期に移行したプラセボ＋化学療法群の被験者が多かったにもかかわらず、カプランマイヤー曲線の広がりは維持される傾向が認められた【モジュール 2.7.3、3.2.1.2.1 項】。

クロスオーバーの影響を補正した OS の中間解析は、Rank Preserving Structural Failure Time（RPSFT）法（Robins and Tsiatis 1991）及び Inverse Probability of Censoring Weighting（IPCW）法（Robins and Finkelstein 2000、Robins et al 2000）の異なる統計手法を用いて実施した。両解析の結果は一貫しており、OS のベネフィットの頑健性が示された。これらの解析結果に基づくと、クロスオーバーは OS の結果に影響を与えた【モジュール 2.7.3、3.2.1.2.1 項】。

Table 3: 303 試験：OS（FAS）－中間解析

項目	プラセボ＋化学療法群 (N = 154)	本薬＋化学療法群 (N = 154)
イベント発現例数、n (%)		
死亡	73 (47.4)	53 (34.4)
打切り	81 (52.6)	101 (65.6)
OS の中央値（ヵ月）(95% CI)[a]	23.0 (15.1, 27.9)	29.2 (24.2, NE)
12 ヵ月 OS 率 (95% CI)	66.0 (57.5, 73.1)	79.1 (71.3, 85.0)
15 ヵ月 OS 率 (95% CI)	59.4 (50.6, 67.1)	71.1 (62.3, 78.1)
18 ヵ月 OS 率 (95% CI)	54.9 (46.0, 63.0)	66.1 (56.9, 73.8)
24 ヵ月 OS 率 (95% CI)	48.9 (39.6, 57.6)	61.3 (51.6, 69.7)
P 値（層別ログラング検定）[b]	—	0.0273
HR（層別 Cox モデル）(95% CI)[c]	—	0.70 (0.49, 1.01)
追跡期間（ヵ月）		
中央値	12.86	14.77
最小値、最大値	0.0, 40.4	0.6, 38.3

注 1：OS 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定義した。

注 2：月数は日数を 30.4375 で割って算出した。

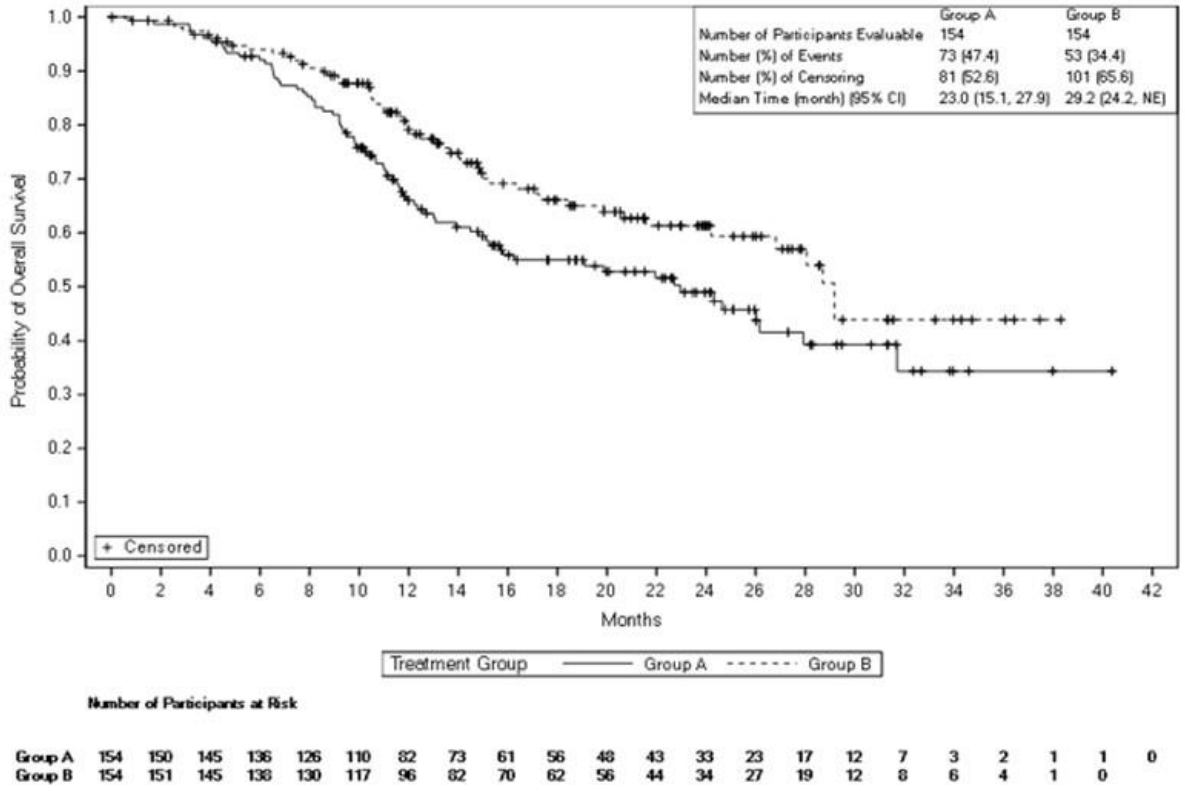
[a] OS の中央値はカプランマイヤー法を用いて推定した。OS の中央値の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）を用いて算出した。

[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。本薬＋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%での層別ログランク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（1997）により、HR を推定した。

Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 2.2.1

Figure 6: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS）－中間解析



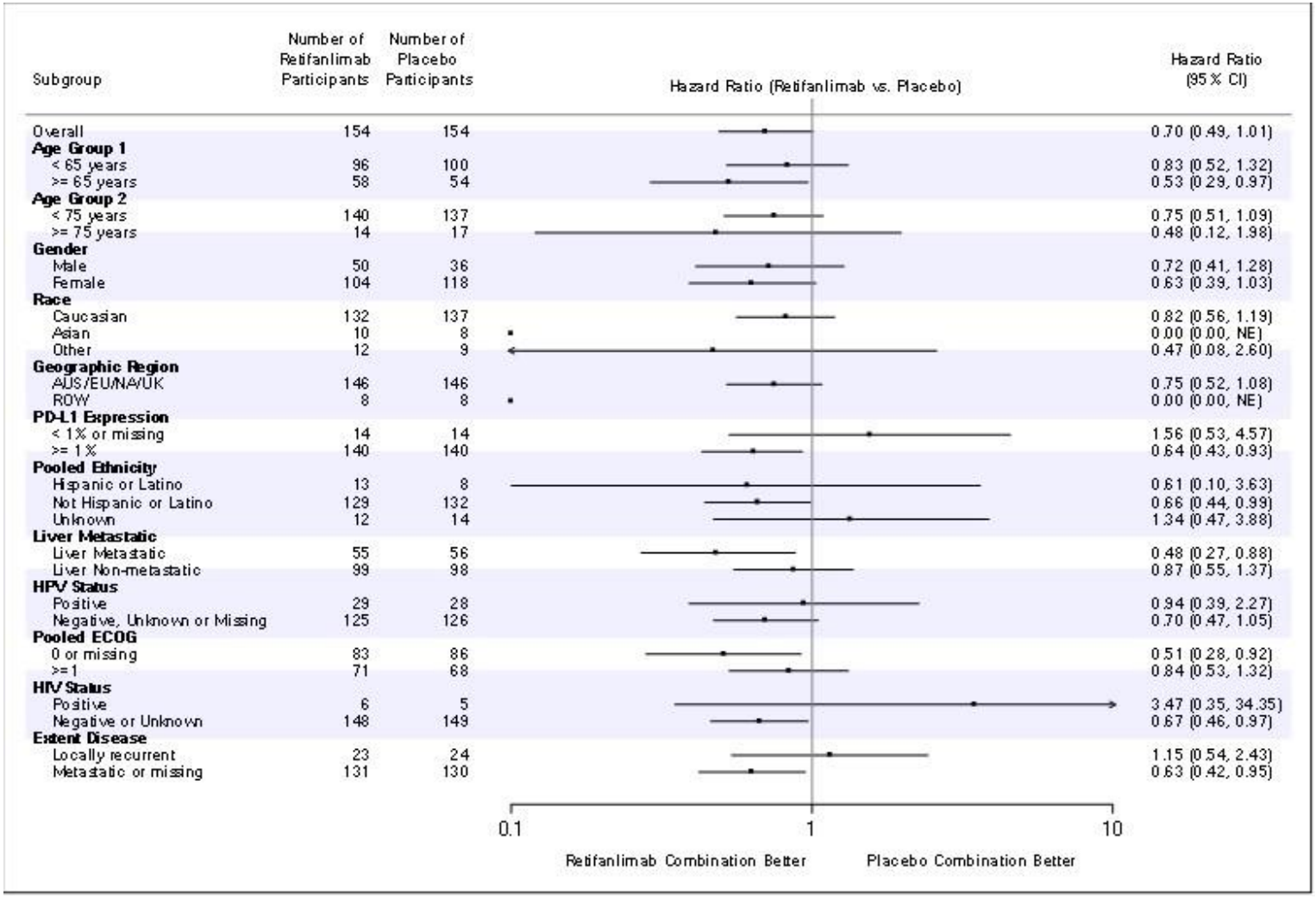
Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 1.2

4.1.2.2.1. OS の部分集団解析－中間解析

これらのデータは現時点では immature（未成熟）であるが、事前に定義された部分集団のうち、比較に十分な被験者数を有する部分集団では、本薬＋化学療法による OS のベネフィットが一貫して認められた（Figure 7）。これには、PD-L1 発現状況 1%以上の被験者集団も含まれた（HR：0.64、95% CI：0.43～0.93）（Figure 8）。PD-L1 発現状況 1%未満の被験者では、OS に関する有意義な結果を提供するには不十分であった（HR：1.56、95% CI：0.53～4.57）（Figure 9）【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 2.2.2.10】。

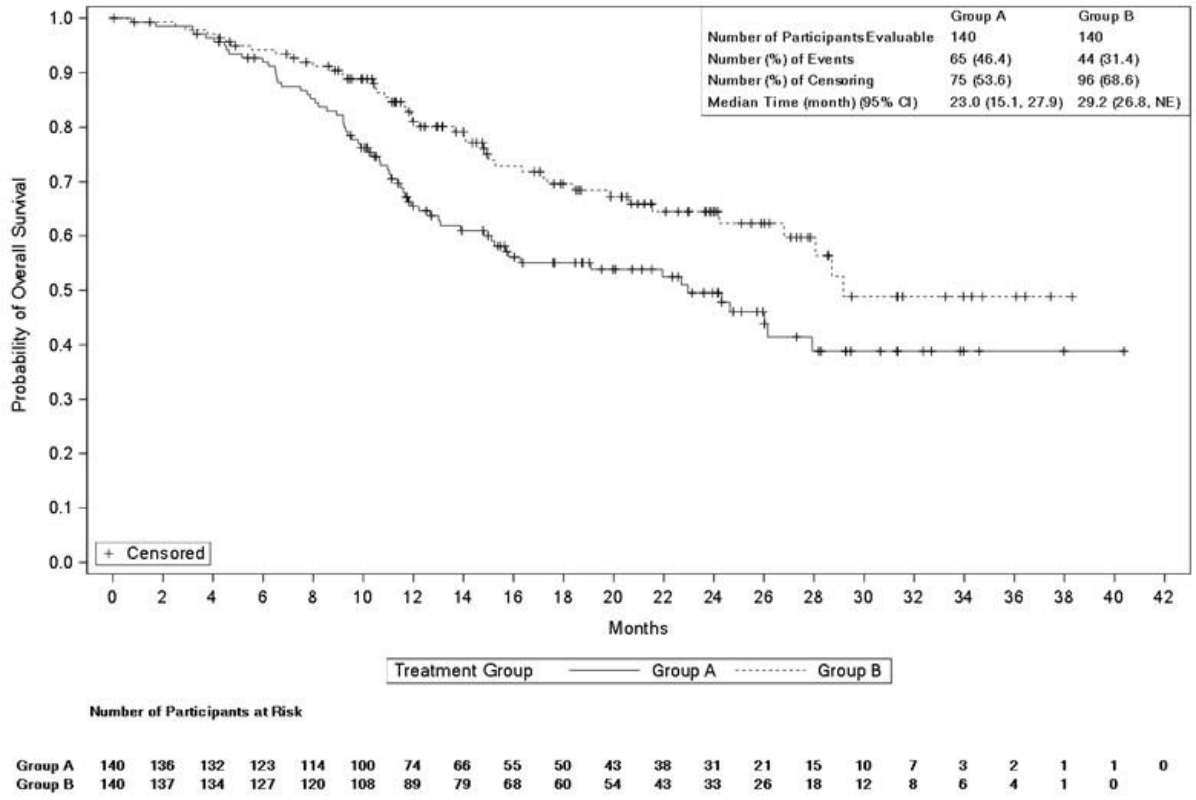
日本人被験者では全集団と同様に、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群と比較して臨床的に意味のある OS の延長が認められた［HR：0.00、95% CI：0.00～NE、p = 0.0166（名目上の p 値）］。本薬＋化学療法群では追跡調査期中に死亡した被験者はいなかったことから、化学療法との併用による本薬の上乗せ効果が示された。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：NE～NE）及びプラセボ＋化学療法群で 17.7 ヵ月（95% CI：3.2～NE）であった（Figure 10）【モジュール 2.7.3、3.3.2.2 項】。

Figure 7: **303 試験：部分集団別の OS（FAS）－中間解析**



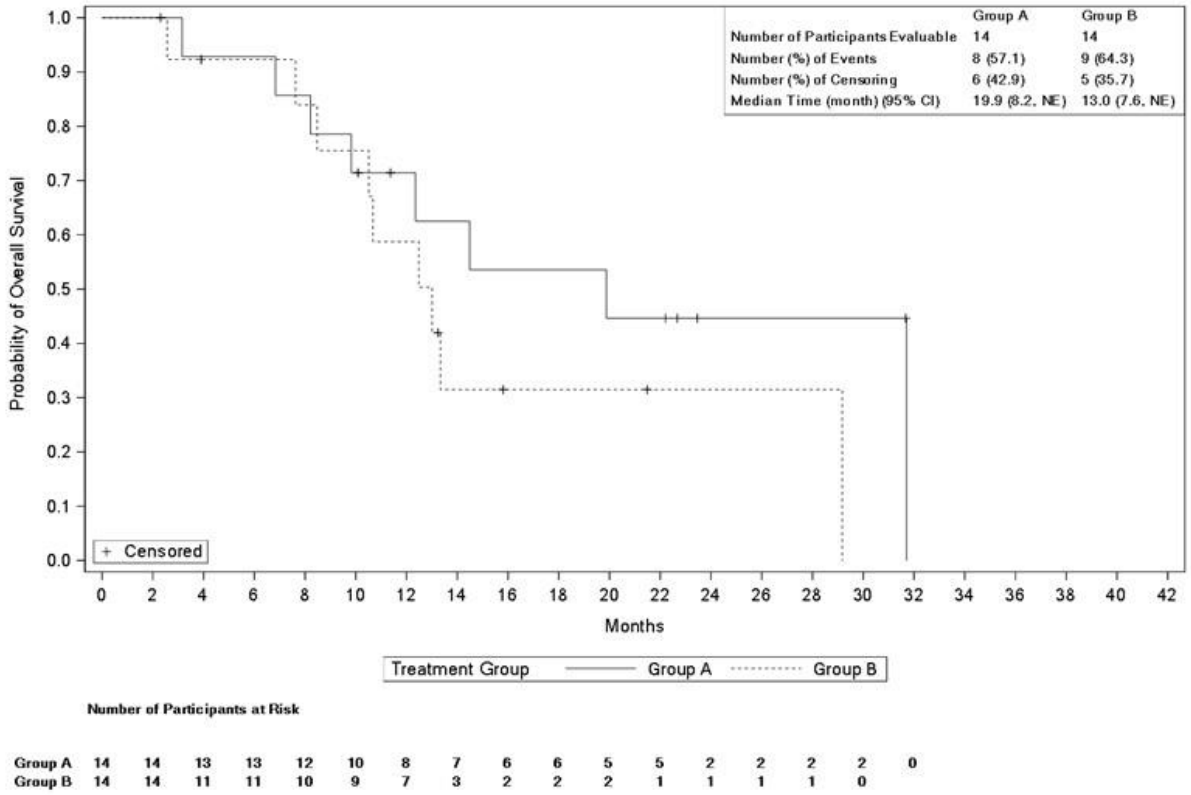
注 1：ROW は日本。
注 2：疾患の進行度は EDC の情報を基に分類した。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Figure 4.2

Figure 8: **303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%以上の被験者）－中間解析**



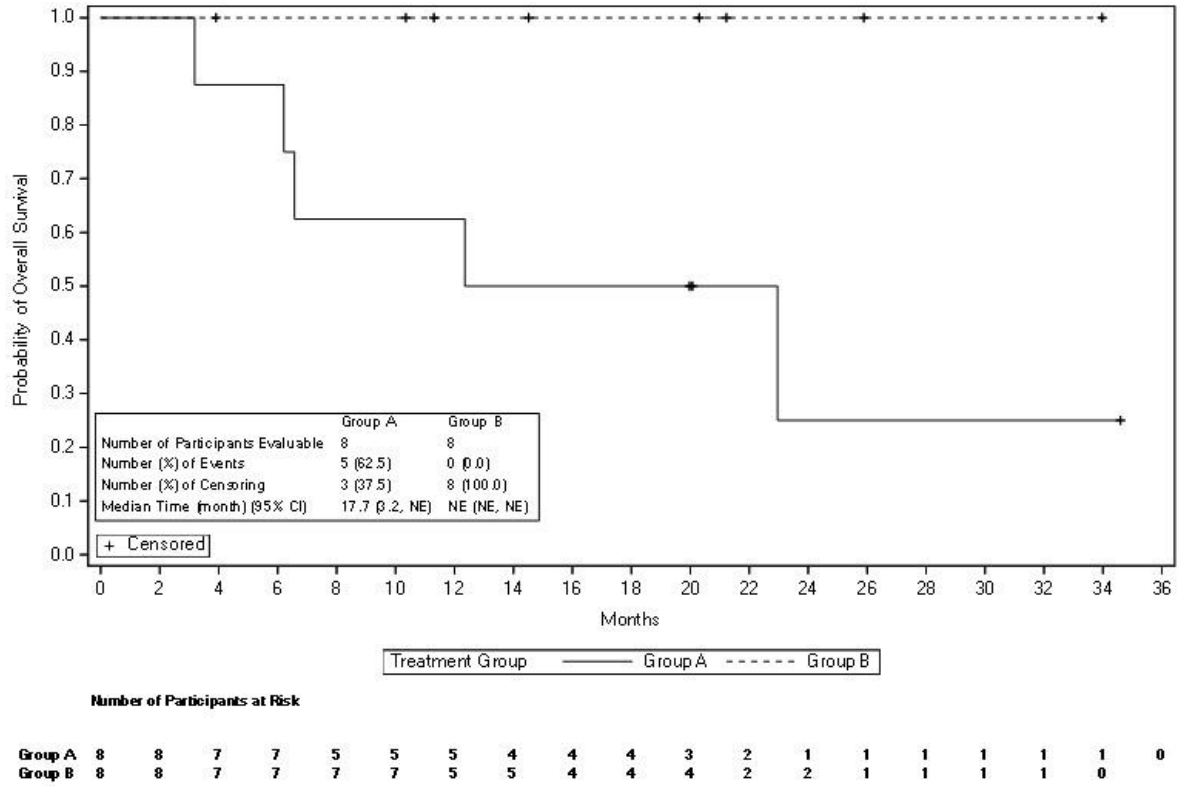
Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.2.1j

Figure 9: **303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS のうち PD-L1 発現状況 1%未満の被験者）－中間解析**



Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.2.1j

Figure 10: 303 試験：OS のカプランマイヤー曲線（FAS の日本人集団）－中間解析



Source: INCMGA 0012-303 CSR Addendum Figure 1.2j

4.1.2.3. 有効性のその他の副次評価項目

ORR、DOR 及び DCR の解析結果は、PFS の主要解析の結果を支持している。データカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）の結果は以下の通りである。

ORR はプラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群で良好であった［p = 0.0129（名目上の p 値）］。RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による ORR は、本薬＋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%）であった【モジュール 2.7.3、3.2.1.3 項】。

カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は、プラセボ＋化学療法群 7.2 ヵ月（95% CI：5.6～9.3）と比較して、本薬＋化学療法群 14.0 ヵ月（95% CI：8.6～22.2）の方が長かった。追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 7.70 ヵ月（範囲：1.8～32.1 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 5.75 ヵ月（範囲：2.0～25.7 ヵ月）であった【モジュール 2.7.3、3.2.1.4 項】。

RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による DCR は、本薬＋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【モジュール 2.7.3、3.2.1.5 項】。

日本人被験者の ORR は、全集団と同様に、プラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群で良好であった［p = 0.3042（名目上の p 値）］。RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による ORR は、本薬＋化学療法群で 75.0%（95% CI：34.9%～96.8%）及びプラセボ＋化学療法群で 50.0%（95% CI：15.7%～84.3%）であった【モジュール 2.7.3、3.3.2.3 項】。

日本人被験者のカプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は、全集団と同様に、プラセボ＋化学療法群 7.3 ヵ月（95% CI：3.7～NE）と比較して、本薬＋化学療法群で未達（95% CI：15.0～NE）であり、本薬＋化学療法群が長かった。追跡期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 13.91

ヵ月（範囲：5.4～24.1 ヵ月）及びプラセボ＋化学療法群で 6.31 ヵ月（範囲：3.7～9.1 ヵ月）であった。

4.2. 202 試験：本薬の単剤療法

4.2.1. 試験対象集団

プラチナ製剤を用いた化学療法後に進行した局所進行性又は転移性の SCAC 患者 94 例が登録された。この疾患の希少性及び既承認治療法の無いこと（1.2 項）を考慮して、適切な被験者数が設定された。全ての被験者は本薬 500 mg を 60 分かけて Q4W で IV 投与された。データカットオフ時点（2020 年 6 月 8 日）で被験者の登録は完了した。主要な有効性データはこの日付の時点までに入手可能な有効性データに基づいている。本試験は完了し、最後の被験者の最終来院日は 2021 年 11 月 10 日であった。データカットオフ時点で本薬の投与期間の中央値は 85 日（範囲：1～592 日）であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 4】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 3.1.1】。

被験者の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：37～94 歳）であり、被験者の大半は女性（64.9%）であった。年齢の中央値及び女性の割合は SCAC の疫学に関する報告と一致していた（Morton et al 2018）。大半の被験者は白人（76.6%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（52.1%）であった。ベースライン時に HIV 陽性の被験者は 94 例中 9 例（9.6%）であり、過去の臨床試験で報告されている SCAC 患者中の HIV 陽性患者の割合（7%）と同程度であった（Goodman et al 2017、Morris et al 2015）。全ての被験者の ECOG PS は 0 又は 1 であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 1.2】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 1.3】。

202 試験の被験者は、治験実施計画書で定義されている本薬による治療の対象となる患者集団を代表しており、ベースラインの疾患特性は、局所進行性又は転移性の SCAC 患者での予想と一致していた。試験登録時に遠隔転移病変（M1）を有する被験者は 76/94 例（80.9%）であった。腫瘍生検は本試験の必須項目ではなかったが、被験者の約 75%で採取された。ミスマッチ修復機能の評価が可能な腫瘍組織を有する被験者（69 例）のうち、2 例がミスマッチ修復欠損と診断された。PD-L1 の発現状況の評価が可能な腫瘍組織を有する被験者（67 例）のうち、44 例が PD-L1 陽性（PD-L1 の発現状況が 1%以上）と診断された。HPV 陽性は 58 例中 54 例（大多数は HPV-16 型）であり、HPV に起因する肛門性器癌の疾患生物学的特徴と一致していた（Otter et al 2019、Salem et al 2018、Serup-Hansen et al 2014）【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Listing 2.4.2】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 1.3】。

プラチナ製剤不適応の 3 例を除く全例が、局所進行性又は転移性の疾患に対するプラチナ製剤を用いた化学療法歴を有していた。被験者の大部分（87.2%）に化学放射線療法（73.4%）又は単独の放射線療法（17.0%）による前治療歴があった。手術又は処置を実施した被験者は 43/94 例（45.7%）であり、その中には 21 例の骨盤内臓全摘術が含まれていた【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR 7.5 項】。

データカットオフ時点（2020 年 6 月 8 日）で被験者の登録は完了した。本薬の投与を中止した理由は、PD［臨床的な増悪が 37/94 例（39.4%）、放射線画像上の進行が 21/94 例（22.3%）］が最も多かった。試験中止の理由は死亡（37/94 例、39.4%）が最も多かった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 1.1.2】。

4.2.2. 有効性の結果

4.2.2.1. ORR

RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR は 13.8%（95% CI：7.6%～22.5%）であった（Table 4）。94 例のうち、最良総合効果として完全奏効（以下、CR）が 1 例（1.1%）、部分奏効（以下、PR）が 12 例（12.8%）及び安定（以下、SD）が 33 例（35.1%）に認められた。CR

又は PR と判定された被験者（以下、奏効例）13 例のうち 11 例では、最初の腫瘍縮小効果が治験薬の初回投与 8 週間後までに認められ、残りの 2 例では本薬の初回投与 16 週間後までに認められた。奏効例はいずれもプラチナ製剤を用いた化学療法歴及び放射線療法歴を有していた【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Listing 2.6.3】。

Table 4: 202 試験：RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による最良総合効果（FAS）

項目	Retifanlimab 500 mg を Q4W 投与 (N = 94)
最良総合効果[a]、n (%)	
CR	1 (1.1)
PR	12 (12.8)
SD	33 (35.1)
PD	43 (45.7)
欠測	5 (5.3)
ORR[b]、n (%)	13 (13.8)
95% CI[c]	(7.6, 22.5)
DCR[d]、n (%)	46 (48.9)
95% CI	(38.5, 59.5)
DOR[e] の中央値（ヵ月）(95% CI)[f]	9.5 (4.4, NE)

[a] 最良総合効果は、CR＞PR＞SD＞PD＞NE 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 又は抗がん剤を用いた次治療の開始まで記録された。
[b] 最初の PD 又は抗がん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。
[c] ORR 及び DCR の CI は、二項分布の正確法に基づいて算出した。
[d] DCR は、最初の PD 又は抗がん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、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義した。
[e] DOR は、初めて CR 又は PR と判定された日から、初めて PD と判定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と定義した。
[f] DOR の CI は、Brookmeyer and Crowley 法（1982）及び Klein and Moeschberger 法（1997）を用い、log-log 変換して算出した。
Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Table 2.1.1 及び Table 2.2.2 並びに INCMGA 0012-202 CSR Addendum 1（データカットオフ：20■ 年 ■ 月 ▮ 日）Table 99.2.2.1

4.2.2.1.1. ORR の部分集団解析

内因性及び外因性要因（年齢、性別、人種、民族、ECOG PS、HIV 感染状況、肝転移病変の有無、PD-L1 発現状況及び HPV 感染状況）に基づき、ICR 判定による腫瘍縮小効果データを用いて探索的な ORR の部分集団解析を実施した。ORR の部分集団解析の結果は、ORR の主要解析の結果を支持するものであった。肝転移有、HIV 陽性、PD-L1 陰性（PD-L1 発現状況 1%未満）及び高齢被験者を含む、全ての注目すべき部分集団（被験者数が 6 例以上）で腫瘍縮小効果が認められた【モジュール 2.7.3、3.3.3.1 項】。

4.2.2.2. 奏効期間（DOR）

20■ 年 ■ 月 ▮ 日をデータカットオフ日として、追加の DOR 解析が実施された。20■ 年 ■ 月 ▮ 日時点で、RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により腫瘍縮小効果が確定された 13 例での、カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は 9.5 ヵ月（95% CI：4.4～NE）であった（Table 4）。追

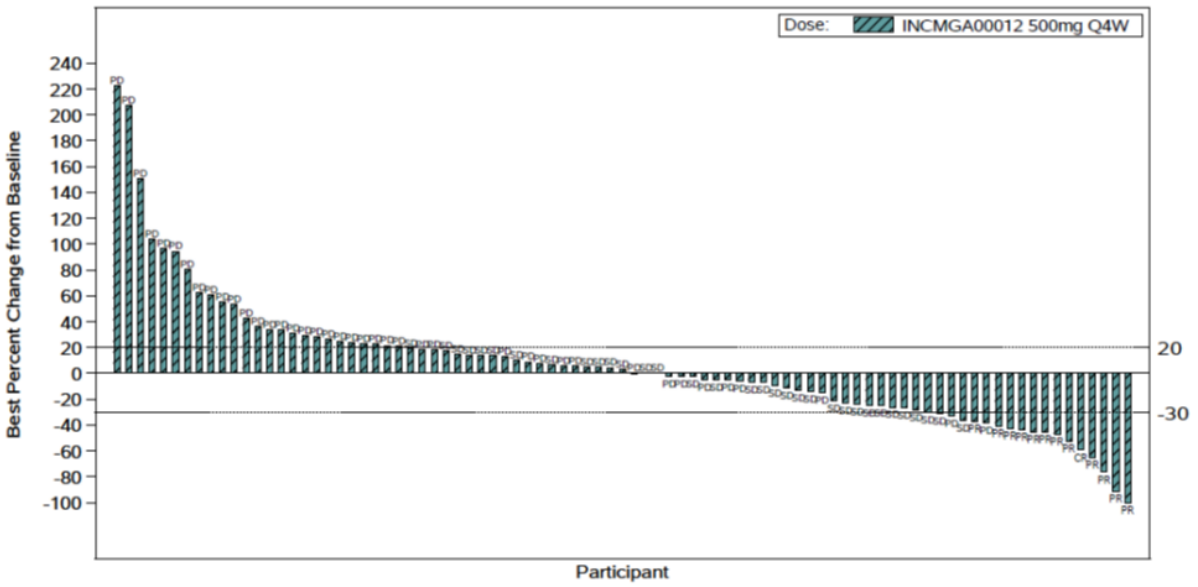
跡期間の中央値は 7.4 ヵ月（範囲：3.6～18.2 ヵ月）であった。奏効例の 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS の割合（少なくとも 6 ヵ月間及び 12 ヵ月間病勢進行することなく生存する確率）の推定値は、それぞれ 64.8%（95% CI：31.0%～85.2%）及び 40.5%（95% CI：11.3%～68.8%）であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Addendum 1 Table 99.2.2.1】。

本薬の DOR の中央値（9.5 ヵ月）は、1 次治療後に進行した患者を対象とした化学療法で報告されている DOR の中央値（4 ヵ月）よりも長かった（Table 4）。

4.2.2.3. 腫瘍径の縮小

大半の被験者（80.9%）はスクリーニング時点で遠隔転移病変を有していた【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Table 1.3】。ベースラインの腫瘍標的病変の径和は、奏効例では 17 mm から 128 mm、SD と判定された被験者では 14 mm から 272 mm であった【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Listing 2.6.3】【モジュール 5.3.5.2、202 試験 CSR Listing 2.6.8.2】。ICR 判定に基づく 13 例の奏効例に加え、多くの被験者で測定可能な標的病変の縮小が認められた。被験者のほぼ半数（ベースライン時及びベースライン後に標的病変の測定が行われた 87 例中 40 例）の ICR 判定に基づく標的病変の径和はベースライン時の標的病変の径和と比較して縮小していた（Figure 11）。

Figure 11: 202 試験：ICR 判定に基づく標的病変の径和のベースラインからの最大変化率の waterfall plot（FAS）



注：点線の上限は PD の基準（標的病変の径和が 20%以上増加）、下限は PR の基準（標的病変の径和が 30%以上減少）を示す。確定された最良総合効果は、図中の各被験者について記載されている。標的病変の径和の最大変化率は、抗がん剤を用いた次治療の開始前のものである。本試験では 94 例が組み入れられたが、7 例では標的病変の評価がベースライン時又はベースライン後に欠測していた。

Source: INCMGA 0012-202 CSR（データカットオフ：2020 年 6 月 8 日）Figure 4.3.2.2

4.2.2.4. 有効性のその他の副次評価項目

PFS、OS 及び DCR の解析結果は、ORR の主要解析の結果を支持している。データカットオフ時点（2020 年 6 月 8 日）の結果は以下の通りである。

RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による PFS（カプランマイヤー法で推定）の中央値は 2.3 ヵ月（95% CI：1.9～3.6）であった。6 ヵ月及び 12 ヵ月 PFS 率は、それぞれ 25.0%（95% CI：16.1%～34.8%）及び 12.0%（95% CI：4.5%～23.6%）であった。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、非奏効例 48 例の 1.7 ヵ月（PD 又は評価欠損の被験者を含む）に比べて、奏効例 13

例で 11.0 ヵ月及び SD と判定された 33 例で 5.1 ヵ月であり、奏効例及び SD と判定された被験者の PFS の中央値が長かった【モジュール 2.7.3、3.2.2.3 項】。

カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は 10.1 ヵ月（95% CI：7.9～NE）であった。カプランマイヤー法で推定した 12 ヵ月 OS 率は 45.7%（95% CI：31.6%～58.6%）であった。OS の中央値は、奏効例及び SD と判定された被験者では追跡期間の中央値がそれぞれ 9.7 ヵ月（範囲：4.7～19.4 ヵ月）及び 7.4 ヵ月（範囲：1.8～11.4 ヵ月）の時点でいずれも未達であったが、非奏効例（PD 又は評価欠損の被験者）では 7.7 ヵ月（95% CI：5.1～9.1）であった【モジュール 2.7.3、3.2.2.5 項】。

RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による DCR は 48.9%（95% CI：38.5%～59.5%）であった。94 例のうち、最良総合効果は、CR 及び PR に加えて SD が 33 例（35.1%）に認められた（Table 4）【モジュール 2.7.3、3.2.2.4 項】。

4.3. 有効性用量関係

303 試験及び 202 試験では、全ての被験者は本薬 500 mg の Q4W を投与された。E-R 解析により、SCAC 患者に対する本薬の至適用量は 500mg Q4W であることが支持された。母集団 PK 解析及び E-R 解析に基づく推奨用量に関する議論については 3 項に記載した。

4.4. 有効性の結論

303 試験及び 202 試験の結果より進行 SCAC 患者に対する本薬の有効性が示された。

303 試験では、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者 308 例が登録され、本薬＋化学療法群（154 例）又はプラセボ＋化学療法群（154 例）に 1：1 の割合でランダム化された。

303 試験の主要目的は達成した。本薬＋化学療法群ではプラセボ＋化学療法群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が認められた（HR：0.63、95% CI：0.47～0.84、p = 0.0006）。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.3 ヵ月（95% CI：7.5～11.3）及びプラセボ＋化学療法群で 7.4 ヵ月（95% CI：7.1～7.7）であった。

データカットオフ時点（2024 年 4 月 15 日）での中間解析の結果、データは比較的 immature（未成熟）であり、プラセボ＋化学療法群の被験者の約 45%がクロスオーバー期に移行したにもかかわらず、本薬＋化学療法群ではプラセボ＋化学療法群に比べて臨床的に意味のある OS の延長が認められた（HR：0.70、95% CI：0.49～1.01、p = 0.0273）。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、本薬＋化学療法群で 29.2 ヵ月（95% CI：24.2～NE）及びプラセボ＋化学療法群で 23.0 ヵ月（95% CI：15.1～27.9）であった。

ORR はプラセボ＋化学療法群と比較して本薬＋化学療法群で良好であった［p = 0.0129（名目上の p 値）］。ORR は、本薬＋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%）であった。

カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は、プラセボ＋化学療法群 7.2 ヵ月（95% CI：5.6～9.3）と比較して、本薬＋化学療法群 14.0 ヵ月（95% CI：8.6～22.2）の方が長かった。

内因性及び外因性要因（年齢、性別、人種、地域、PD-L1 発現状況、民族、肝転移病変の有無、HPV 感染状況、ECOG PS、HIV 感染状況及び疾患の進行度）に基づき、事前に計画された探索的な PFS の部分集団解析を実施した。事前に定義された部分集団のうち、比較に十分な被験者数を有する部分集団で本薬＋化学療法による PFS 及び OS のベネフィットが一貫して認められた。

日本人被験者で本薬＋化学療法による PFS、OS、ORR 及び DOR のベネフィットが一貫して認められた。

202 試験では、プラチナ製剤を用いた化学療法中若しくは化学療法後に進行した又はプラチナ製剤に不耐の局所進行性又は転移性の SCAC 患者 94 例が登録された。

RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による ORR は 13.8%（95% CI：7.6%～22.5%）であった。94 例のうち、最良総合効果として CR が 1 例（1.1%）及び PR が 12 例（12.8%）に認められた。

本薬は持続的な抗腫瘍効果を示した。RECIST v1.1 に基づく ICR 判定により腫瘍縮小効果が確定した 13 例での、カプランマイヤー法で推定した DOR の中央値は 9.5 ヵ月（95% CI：4.4～NE）であった。

本薬の腫瘍縮小効果及び病勢の安定は、非奏効例（PD 又は評価欠損の被験者）と比較して、奏効例（CR 又は PR と判定された被験者）及び SD と判定された被験者での PFS 及び OS の延長と関連していた。

HIV 陽性、肝転移有、PD-L1 陰性（PD-L1 発現状況 1%未満）及び高齢被験者を含む、全ての注目すべき部分集団（被験者数が 6 例以上）で腫瘍縮小効果が認められた。

5. 安全性の概括評価

5.1. 安全性評価対象集団及び評価

局所再発又は転移性の SCAC に対する本薬の安全性は、評価資料である本薬と化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル）の併用療法を実施した国際共同（日本を含む）の 303 試験を用いて評価した。本概括評価では、303 試験における SCAC 患者を対象とした本薬と化学療法の併用療法の安全性の結果、104 試験における進行性又は転移性の固形癌日本人患者を対象とした本薬単剤療法の安全性の結果及び複数の投与量で行われた 101 試験の安全性の結果を評価した。日本人での本薬の安全性は、303 試験の日本人集団及び 104 試験で評価した。

101 試験及び 303 試験は実施中であり、データカットオフ日はそれぞれ 2020 年 4 月 7 日及び 2024 年 4 月 15 日であった。

303 試験は、全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC を有する患者を対象に、本薬又はプラセボとカルボプラチン＋パクリタキセルの併用を検討する第 3 相、二重盲検、ランダム化試験であり、最大 6 回の併用サイクル（24 週間）でカルボプラチン（投与 1 日目）及びパクリタキセル（投与 1、8 及び 15 日目）を 4 週間ごとに IV 投与すると同時に、本薬 500 mg/kg を Q4W 又はプラセボを投与し、併用サイクル終了後は本薬又はプラセボ（単剤療法）を最大 7 サイクル（28 週間）投与した（治験薬投与期）。プラセボと化学療法を併用した被験者は、BICR により PD が確認された場合、クロスオーバー期に非盲検で本薬の単剤療法を受けることが可能であった。クロスオーバー期の結果は治験薬投与期とは別に提示する。104 試験は進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象とした第 1b 相、非盲検試験であり、本概括評価では本薬 500 mg Q4W による単剤療法の結果を示す。101 試験は進行性又は転移性の固形癌患者を対象とした本薬の first-in-human、非盲検、用量漸増及びコホート拡大試験であり、本薬の用量漸増期及びコホート拡大期の安全性の結果を要約する。本薬は、303 試験では 30 分かけて IV 投与、101 試験及び 104 試験では 60 分かけて IV 投与した。

本薬の安全性プロファイルは確立されており（Kang 2023）、既承認の PD-1／PD-L1 阻害剤の既知の安全性と一貫していること、303 試験は本薬と化学療法の併用を検討した唯一の SCAC を対象とした臨床試験であることから、SCAC を有する被験者を対象とした単剤療法との統合解析は実施しなかった。303 試験はプラセボ対照試験であり、本薬を化学療法と併用した場合に起こりうる安全性所見を把握しやすいと考える。また、PD-1/PD-L1 阻害剤とプラチナ製剤を用いた化学療法を併用した際の安全性は十分に検討されている（Brahmer et al 2021、Zhou et al 2021）。進行性又は転移性の固形癌患者での本薬 500 mg Q4W による単剤療法の統合解析の結果（452 例）は【モジュール 5.3.5.3 安全性の統合解析 US MCC 4 months safety updates】に示す。

5.2. 曝露状況

5.2.1. 303 試験：治験薬投与期

308 例が本薬＋化学療法群（154 例）又はプラセボ＋化学療法群（154 例）にランダム化され、FAS に採用された。このうち、306 例（本薬＋化学療法群 154 例、プラセボ＋化学療法群 152 例）が治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に採用された【モジュール 2.7.4、1.2.1.1 項】。各群に含める被験者は割り付けられた群に関係なく、実際に投与された治験薬に従った。データカットオフ日（2024 年 4 月 15 日）時点で、FAS のうち各群 8 例（5.2%）が治験薬の投与を継続中であった【モジュール 2.7.4、Table 2】。

安全性解析対象集団での治験薬投与期の本薬／プラセボの投与期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 225.5 日（範囲：1～445 日）、プラセボ＋化学療法群で 207.0 日（範囲：1～416 日）であった【モジュール 2.7.4、Table 3】。IV 投与回数の中央値は、本薬＋化学療法群で 9.0 回（範囲：1～13 回）、プラセボ＋化学療法群で 8.0 回（範囲：1～13 回）であった。

本薬／プラセボの投与期間は、3 ヵ月以下が本薬＋化学療法群 25 例（16.2%）及びプラセボ＋化学療法群 39 例（25.7%）（以下同順）、3 ヵ月超が 129 例（83.8%）及び 113 例（74.3%）、6 ヵ月超が 98 例（63.6%）及び 88 例（57.9%）、9 ヵ月超が 67 例（43.5%）及び 53 例（34.9%）、12 ヵ月超が 10 例（6.5%）及び 6 例（3.9%）であった【モジュール 2.7.4、Table 3】。

本薬を追加したことによる化学療法の実施への影響は認められなかった。両群とも、IV 投与回数の中央値はカルボプラチンが 6.0 回（範囲：1～6 回）、パクリタキセルが 15.0 回（範囲：1～18 回）であった【モジュール 2.7.4、Table 4】。

治験実施計画書で本薬の減量は不可とした。その他の用量変更（投与延期及び投与中断）は、毒性管理のために治験実施計画書のガイドラインに基づき可能とした。本薬／プラセボの投与延期は、本薬＋化学療法群で 61.0%、プラセボ＋化学療法群で 61.8%に認められた。本薬／プラセボの投与中断はいずれの群でも認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.1.2.1.1】。化学療法の投与延期及び投与中断は、本薬の併用の有無に関係なく同様であった【モジュール 2.7.4、1.2.2.1.2 項】

5.2.2. 303 試験：クロスオーバー期

データカットオフ日（2024 年 4 月 15 日）時点で、プラセボ＋化学療法群の被験者（154 例）のうち 69 例（44.8%）が任意のクロスオーバー期に移行し、本薬の単剤療法を受けた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 1.1.2.2】。

クロスオーバー期の本薬の投与期間の中央値は 57.0 日（範囲：1～367 日）であった【モジュール 2.7.4、Table 5】。本薬の投与期間は、3 ヵ月以下が 48 例（69.6%）、3 ヵ月超が 21 例（30.4%）、12 ヵ月超が 1 例（1.4%）であった。IV 投与回数の中央値は 3.0 回（範囲：1～13 回）であった。

5.2.3. 104 試験

日本人被験者 6 例が本薬の単剤療法を受けた。2 例が本薬の投与を完了し、その他の 4 例は本薬の投与を中止した【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 1.1.2】。

本薬単剤療法の期間の中央値は 178.5 日（範囲：29～729 日）であった。本薬単剤療法の期間は、6 例のうち 3 例で 9 ヵ月を超えており、このうち 2 例では 20 ヵ月を超えた。IV 投与回数の中央値は 7.0 回（範囲：2～27 回）であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.1.1.1】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.1.1】。

本薬の投与中断が 1 例に認められた【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.1.2.1】。

5.2.4. 101 試験

データカットオフ日（2020 年 4 月 7 日）時点で、用量漸増期では 37 例が 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q4W の用量で本薬を投与された。全ての被験者は、治験実施計画書で規定された本薬の 2 年間の投与を完了するか（5.4%）、PD により投与を中止した（94.6%）。2 例（5.4%）は生存追跡調査中である。試験中止の最も多い理由は死亡（75.7%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.1.2.1】。コホート拡大期では計 223 例が 3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 又は 375 mg Q3W の用量で本薬を投与された。このうち 9 例（4.0%）は治験実施計画書で規定した 2 年の投与期間を完了し、35 例（15.7%）は本薬の投与を継続していた。最も多かった投与の中止理由は放射線画像診断での進行 108 例（48.4%）であった。73 例（32.7%）は試験を継続中であり、最も多かった試験の中止理由は死亡 116 例（52.0%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.1.2.2】。

用量漸増期の被験者の年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：32 ～85 歳）であり、被験者の大半は女性（64.9%）、白人（78.4%）、非ヒスパニック／ラテン系（89.2%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.2.1】。ほぼ全ての被験者（97.3%）が転移性癌を有し、ほとんどの被験者（86.5%）では 2 箇所以上の臓器／組織部位の病変が認められた。用量漸増期の本薬の投与期間の中央値は 1.38 ヵ月［範囲：1～696 日（22.87 ヵ月）］であった。本薬の投与期間は、6 ヵ月超が 6 例（16.2%）、12 ヵ月超が 3 例（8.1%）、18 ヵ月超が 2 例（5.4%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.1.1.1】。

コホート拡大期の被験者の年齢の中央値は 60.0 歳（範囲：18～86 歳）であった。被験者の多くは女性（73.1%）、白人／コーカサス人（83.0%）及びヒスパニック系又はラテン系以外（84.3%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 1.2.2】。個別の腫瘍コホート及び臓器横断的コホートのいずれでも、ほぼ全ての被験者（97.3%）が転移性癌を有し、ほとんどの被験者（86.5%）では 2 箇所以上の臓器／組織部位の病変が認められた【モジュール 2.7.6、101 試験】。コホート拡大期の本薬の投与期間の中央値は 2.33 ヵ月［範囲：1～757 日（24.87 ヵ月）］であった。本薬の投与期間は、6 ヵ月超が 52 例（23.3%）、12 ヵ月超が 24 例（10.8%）、18 ヵ月超が 18 例（8.1%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.1.1.2】。

5.3. 有害事象

5.3.1. 比較的よく見られる有害事象

5.3.1.1. 303 試験：治験薬投与期

治験薬投与期では、本薬＋化学療法群（154 例）及びプラセボ＋化学療法群（152 例）ともに全ての被験者（各 100.0%）で TEAE が認められた。発現割合が高かった TEAE は、対象疾患である局所再発又は転移性の SCAC の特徴及び併用した化学療法で一般的に認められる毒性と一致していた。本薬＋化学療法群では、MedDRA の PT 別で発現割合が高かった TEAE（20%超）は、貧血 102 例（66.2%）、悪心 87 例（56.5%）、脱毛症 79 例（51.3%）、下痢 75 例（48.7%）、好中球減少症及び無力症で各 73 例（47.4%）、便秘 55 例（35.7%）、末梢性ニューロパチー46 例（29.9%）、疲労 45 例（29.2%）、好中球数減少 42 例（27.3%）、嘔吐 38 例（24.7%）並びに食欲減退及びそう痒症で各 37 例（24.0%）であった（Table 5）。発現割合が 15%超であった TEAE のうち、本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった主な事象は、下痢（本薬＋化学療法群 48.7%、プラセボ＋化学療法群 40.1%、以下同順）、無力症（47.4%及び 39.5%）、そう痒症（24.0%及び 6.6%）、頭痛（16.2%及び 11.2%）及び発疹（15.6%及び 7.9%）であった。

発現割合が 15%超であった TEAE の多くはグレード 1 又は 2 であった（Table 5）。本薬＋化学療法群では、PT 別で発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE（5%超）は、好中球減少症 54 例（35.1%）、貧血 30 例（19.5%）、好中球数減少 26 例（16.9%）、白血球数減少 14 例

（9.1%）及び下痢 8 例（5.2%）であった。本薬＋化学療法群で発現割合が 2%超であったグレード 3 以上の TEAE の発現割合は、プラセボ＋化学療法群とおおむね同様であったが、好中球減少症（本薬＋化学療法群 35.1%、プラセボ＋化学療法群 29.6%）及び好中球数減少（16.9%及び 8.6%）の発現割合は、プラセボ＋化学療法群に比べて高かった。

Table 5: 303 試験：治験薬投与期の本薬＋化学療法群で発現割合が 15%超であった TEAE（全グレード）又は 2%超であったグレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団）

MedDRA PT, n (%)	All Grades		≥ Grade 3	
	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)	Group A Placebo + Chemotherapy (N = 152)	Group B Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)
Participants with ≥ 1 TEAE	152 (100.0)	154 (100.0)	114 (75.0)	128 (83.1)
貧血	106 (69.7)	102 (66.2)	31 (20.4)	30 (19.5)
悪心	87 (57.2)	87 (56.5)	6 (3.9)	3 (1.9)
脱毛症	75 (49.3)	79 (51.3)	4 (2.6)	4 (2.6)
下痢	61 (40.1)	75 (48.7)	9 (5.9)	8 (5.2)
好中球減少症	67 (44.1)	73 (47.4)	45 (29.6)	54 (35.1)
無力症	60 (39.5)	73 (47.4)	5 (3.3)	6 (3.9)
便秘	61 (40.1)	55 (35.7)	1 (0.7)	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	46 (30.3)	46 (29.9)	2 (1.3)	5 (3.2)
疲労	50 (32.9)	45 (29.2)	6 (3.9)	3 (1.9)
好中球数減少	34 (22.4)	42 (27.3)	13 (8.6)	26 (16.9)
嘔吐	31 (20.4)	38 (24.7)	6 (3.9)	4 (2.6)
食欲減退	39 (25.7)	37 (24.0)	3 (2.0)	3 (1.9)
そう痒症	10 (6.6)	37 (24.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
関節痛	21 (13.8)	25 (16.2)	0 (0.0)	2 (1.3)
錯感覚	18 (11.8)	25 (16.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
頭痛	17 (11.2)	25 (16.2)	1 (0.7)	0 (0.0)
白血球数減少	20 (13.2)	24 (15.6)	13 (8.6)	14 (9.1)
発疹	12 (7.9)	24 (15.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
血小板減少症	31 (20.4)	22 (14.3)	5 (3.3)	4 (2.6)
白血球減少症	17 (11.2)	20 (13.0)	6 (3.9)	6 (3.9)
低カリウム血症	12 (7.9)	19 (12.3)	4 (2.6)	4 (2.6)
尿路感染	20 (13.2)	17 (11.0)	4 (2.6)	4 (2.6)
リンパ球減少症	9 (5.9)	17 (11.0)	3 (2.0)	6 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (4.6)	16 (10.4)	0 (0.0)	4 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (6.6)	13 (8.4)	0 (0.0)	4 (2.6)
高血圧	11 (7.2)	11 (7.1)	3 (2.0)	4 (2.6)
肺塞栓症	7 (4.6)	8 (5.2)	5 (3.3)	5 (3.2)
リパーゼ増加	3 (2.0)	8 (5.2)	0 (0.0)	5 (3.2)
敗血症	6 (3.9)	5 (3.2)	6 (3.9)	5 (3.2)

Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.2.3.1.1, 3.2.2.1.1, 3.2.6.1.1, and 3.2.7

本薬／プラセボと関連のある TEAE は、本薬＋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【モジュール 2.7.4、Table 18】。本薬＋化学療法群では、PT 別で発現割合が高かった本薬と関連のある TEAE（15%超）は、無力症 51 例（33.1%）、下痢 39 例（25.3%）、貧血 28 例（18.2%）、疲労 27 例（17.5%）、悪心 26 例（16.9%）及びそう痒症 24 例（15.6%）であった。これらのうち、プラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった事象（群間差が 5%超）は、無力症（本薬＋化学療法群 33.1%、プラセボ＋化学療法群 24.3%、以下同順）、下痢（25.3%及び 12.5%）及びそう痒症（15.6%及び 3.3%）であり、プラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が低かった事象は、悪心（16.9%及び 25.0%）であった。

治験実施計画書では、irAE 及び注入に伴う反応の管理のため、本薬の投与変更に関するガイドラインを提示した。本薬で許容された投与変更は、投与中断、計画された次の投与の延期及び投与中止であった。

本薬／プラセボの投与中断に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 3.9%（6/154 例）とプラセボ＋化学療法群 1.3%（2/152 例）で同様であった。本薬＋化学療法群で発現した本薬の投与中断に至った TEAE は、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及び皮膚乾燥であり、各 1 例（0.6%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.2】。プラセボ＋化学療法群で発現したプラセボの投与中断に至った TEAE は、肛門膿瘍、下気道感染及び肺膿瘍であり、各 1 例（0.7%）であった。

本薬／プラセボの投与延期に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 52.6%（81/154 例）とプラセボ＋化学療法群 49.3%（75/152 例）で同様であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.19.3】。発現割合が高かった本薬／プラセボの投与延期に至った TEAE（10%超）は、いずれの群でも好中球減少症であり、その発現割合は本薬＋化学療法群 14.9%（23 例）とプラセボ＋化学療法群 13.8%（21 例）で同様であった。

本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 11.0%（17/154 例）でプラセボ＋化学療法群 2.6%（4/152 例）に比べて高かった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.20.1】。本薬＋化学療法群では、2 例以上に発現した本薬の投与中止に至った TEAE は、免疫性腸炎 2 例（1.3%）であった。その他の本薬の投与中止に至った TEAE は全て各 1 例（0.6%）に認められた。プラセボ＋化学療法群では、プラセボの投与中止に至った TEAE は全て各 1 例（0.7%）に発現し、いずれも免疫性ではなかった。

5.3.1.2. 303 試験：クロスオーバー期

クロスオーバー期での本薬単剤療法の安全性は過去の経験（Kang 2023）から予想されたとおりであった。クロスオーバー期の安全性の結果は本項にまとめて記載し、これ以降の項では 303 試験の治験薬投与期の結果のみを提示する。

クロスオーバー期では TEAE が 69 例中 58 例（84.1%）に認められた。SOC 別で発現割合が高かった TEAE（30%超）は、「胃腸障害」26 例（37.7%）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」23 例（33.3%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.2.1.2】。PT 別で発現割合が高かった TEAE（10%超）は、便秘 11 例（15.9%）、無力症 9 例（13.0%）、貧血、下痢及び甲状腺機能低下症で各 8 例（11.6%）並びに食欲減退及び発熱で各 7 例（10.1%）であった【モジュール 2.7.4、Table 14】。

死亡に至った TEAE、本薬と関連のある重篤な TEAE 及び本薬の投与中断に至った TEAE は認められなかった。本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（1.4%）に認められた【モジュール 2.7.4、Table 9】。

irAE は 69 例中 14 例（20.3%）に認められた【モジュール 2.7.4、Table 28】。ほとんどの irAE は、グレード 1 又は 2 であった。死亡に至った irAE 及び本薬の投与中止に至った irAE は認められなかった。重篤な irAE が 1 例（1.4%、急性腎障害）、グレード 3 の irAE が 2 例（2.9%、急性

腎障害及び甲状腺機能亢進症）に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.7】。

注入に伴う反応は 69 例中 2 例（2.9%）に認められ、いずれもグレード 1 又は 2 であった。死亡に至った注入に伴う反応、重篤な注入に伴う反応、グレード 3 以上の注入に伴う反応、本薬の投与中断に至った注入に伴う反応、本薬の投与延期に至った注入に伴う反応及び本薬の投与中止に至った注入に伴う反応は認められなかった【モジュール 2.7.4、Table 31】。

5.3.1.3. 104 試験

本薬単剤療法では、TEAE が全 6 例に認められた。2 例以上に発現した TEAE は、発疹 3 例（50.0%）、便秘、発熱、アミラーゼ増加及びそう痒症で各 2 例（33.3%）であった【モジュール 2.7.4、Table 15】。

グレード 3 以上の TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、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【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.6.1】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.7.1】。

本薬と関連のある TEAE が 6 例中 4 例（66.7%）に認められた。2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、そう痒症及び発疹で各 2 例（33.3%）であった【モジュール 2.7.4、Table 20】。

本薬の投与中断に至った TEAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められ、発現した事象は注入に伴う反応であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.19.1】。

本薬の投与延期に至った TEAE は 6 例中 2 例（33.3%）に認められ、内訳は心筋炎及び発疹が同一の 1 例（16.7%）並びにリパーゼ増加が 1 例（16.7%）であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.19.2】。

本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.20.1】。

5.3.1.4. 101 試験

用量漸増期の本薬の投与を受けた 37 例全員に TEAE が認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.1】。最も発現割合が高かった TEAE は疲労 16 例（43.2%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.3.1】。最も発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE は、貧血 6 例（16.2%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.7.1】。投与延期に至った TEAE は 8 例（21.6%）に認められ、2 例（5.4%）以上に認められた TEAE は疲労であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.19.1】。本薬の投与中止に至った TEAE は認められず、TEAE の発現割合及び重症度に臨床的に意義がある用量依存的な傾向は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.1】。

コホート拡大期では、201 例（90.1%）に TEAE が認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】。最も発現割合が高かった TEAE は疲労 38 例（17.0%）であった。発現割合が 10%超の TEAE は、貧血 33 例（14.8%）、下痢 30 例（13.5%）及び悪心 25 例（11.2%）であり、複数の前治療を有する進行性癌の集団及び／又は他の PD-1/PD-L1 阻害剤と同様であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.3.2】。最も発現割合が高かったグレード 3 以上の TEAE は、貧血 11 例（4.9%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.7.2】。ほとんどの TEAE はグレード 1 又は 2 であり、用量依存性又は癌腫に依存した傾向は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.4.2】。本薬の投与中止に至った TEAE は 25 例（11.2%）に認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】。複数の被験者に発現した投与中止に至った TEAE は大腸炎 4 例（1.8%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.20.2】。本薬の中止に至った本薬との関連ありと判断された TEAE は、PD-1/PD-L1 阻

害剤と同様であり、大腸炎 4 例（1.8%）、下痢、口渇、末梢性浮腫、虹彩炎、心筋炎、筋炎、肺臓炎、リウマチ性多発性筋痛症、トランスアミナーゼ上昇及び 1 型糖尿病が各 1 例（0.4%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.20.2】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.5.2】。本薬の投与延期に至った TEAE は 47 例（21.1%）に認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】。3 例以上に発現した投与延期に至った TEAE 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【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.19.2】。投与延期に至った 78 件の TEAE のうち、過半数の 46 件は回復又は回復したが後遺症あり（持続時間：2～220 日）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.6.2】。

5.3.2. 死亡に至った有害事象

5.3.2.1. 303 試験：治験薬投与期

死亡に至った TEAE は、本薬＋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。発現した死亡に至った TEAE は、本薬＋化学療法群では汎血球減少症、肺炎、敗血症及び腹膜転移で各 1 例（0.6%）であり、プラセボ＋化学療法群では肺炎 1 例（0.7%）であった【モジュール 2.7.4、Table 24】。汎血球減少症（1 例）のみが治験責任（分担）医師により本薬との関連ありと判断された死亡に至った TEAE であった。治験依頼者は、汎血球減少症と本薬の関連はなく、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。

死亡に至った TEAE が認められた被験者の叙述を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、15 項】に示す。

5.3.2.2. 104 試験

本薬単剤療法では、死亡に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.16.1】。

5.3.2.3. 101 試験

用量漸増期では、死亡に至った TEAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.1】。

コホート拡大期では、死亡に至った TEAE は 5 例（2.2%）に認められ、内訳は心不全及び肺塞栓症が同一の 1 例、心血管不全、不全片麻痺、低血圧及び腎炎が各 1 例（0.4%）であった。いずれの事象も、治験責任（分担）医師により本薬との関連なしと判断された【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.16.2】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 Listing 2.7.4.2】。

5.3.3. 重篤な有害事象

重篤な TEAE が認められた被験者の叙述の参照先は【モジュール 2.7.4、2.2 項】に示す。

5.3.3.1. 303 試験：治験薬投与期

試験対象疾患及び多くみられる TEAE を考慮すると、重篤な TEAE に基づく追加の安全性所見は特定されなかった。

重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 47.4%（73/154 例）でプラセボ＋化学療法群 38.8%（59/152 例）に比べて高かった【モジュール 2.7.4、Table 25】。本薬＋化学療法群では、発現割合が高かった重篤な TEAE（3%超）は、敗血症及び肺塞栓症で各 5 例（3.2%）であった。これらの事象の発現割合は、プラセボ＋化学療法群とおおむね同様であった。

本薬／プラセボと関連のある重篤な TEAE の発現割合は、本薬＋化学療法群 16.2%（25/154 例）でプラセボ＋化学療法群 6.6%（10/152 例）に比べて高かった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.15】。本薬＋化学療法群では、発現割合が高かった本薬と関連のある重篤な TEAE（1%超）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、本薬＋化学療法群で各 1.3%（2 例）、プラセボ＋化学療法群で各 0%であり、本薬＋化学療法群の方が高かった。一方、本薬／プラセボと関連のある重篤な TEAE のうち、下痢の発現割合は本薬＋化学療法群で 0.6%（1 例）、プラセボ＋化学療法群で 2.0%（3 例）、発熱は 0%及び 1.3%（2 例）であり、本薬＋化学療法群の方が低かった。

5.3.3.2. 104 試験

本薬単剤療法では、重篤な TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、内訳はイレウス及び腎盂腎炎が同一の 1 例、心筋炎及び大腿骨頚部骨折が各 1 例であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.8.1】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.9.1】。いずれの事象も本薬との関連なしと判断された【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.15.1】。

5.3.3.3. 101 試験

用量漸増期では、重篤な TEAE は 13 例（35.1%）に認められ、2 例以上に発現した重篤な TEAE は肺炎（2 例、5.4%）のみであった。用量との関連性は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.9.1】。

コホート拡大期では、重篤な TEAE は 62 例（27.8%）に認められた。4 例以上に発現した重篤な TEAE は、急性腎障害 5 例（2.2%）並びに腹痛及び大腸炎が各 4 例（1.8%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.2】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.9.2】。治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された重篤な TEAE は 13 例（5.8%）に発現した。治験責任（分担）医師により本薬と関連ありと判断された重篤な TEAE は 13 例（5.8%）に発現し、内訳は大腸炎 4 例（1.8%）、肺臓炎 2 例（0.9%）及び帯状疱疹、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。本薬と関連ありと判断された重篤な TEAE は、高ビリルビン血症、胸水、帯状疱疹を除くと PD-1/PD-L1 阻害剤で予想される irAE であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.15.2】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.3.2】。

5.3.4. irAE

irAE は、治験依頼者が事前に PT を定義し、それらをグループ化した。治験責任（分担）医師による本薬との因果関係は問わなかった【モジュール 2.7.4、1.1.2.1 項】。本概括評価では、irAE の各グループ化用語に複数の PT が含まれている場合、文中では「」内に示す。

5.3.4.1. 303 試験：治験薬投与期

本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かったのは、irAE［本薬＋化学療法群 48.7%（75/154 例）、プラセボ＋化学療法群 26.3%（40/152 例）、以下同順］、本薬／プラセボと関連のある irAE［35.1%（54/154 例）及び 15.1%（23/152 例）］、重篤な irAE［11.7%（18/154 例）及び 4.6%（7/152 例）］及び本薬／プラセボと関連のある重篤な irAE［9.7%（15/154 例）及び 2.6%（4/152 例）］であった。ほとんどの irAE は、グレード 1 又は 2 であり、投与延期又は投与中止には至らなかった。本薬／プラセボの投与中断に至った irAE 及び死亡に至った irAE は認められなかった【モジュール 2.7.4、Table 26】。

本薬＋化学療法群（154 例）では、発現割合が高かった irAE（10%超）は、甲状腺機能低下症 22 例（14.3%）、「その他（神経系）」19 例（12.3%）、「皮膚反応」18 例（11.7%）及び「大腸炎」16 例（10.4%）であった（グループ化用語の PT の内訳は【モジュール 2.7.4、Table 27】の

脚注を参照）。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった irAE（群間差が 5%超）は、甲状腺機能低下症で本薬＋化学療法群 14.3%（22/154 例）、プラセボ＋化学療法群 3.3%（5/152 例）（以下同順）、甲状腺機能亢進症で 8.4%（13/154 例）及び 0.7%（1/152 例）、「大腸炎」で 10.4%（16/154 例）及び 3.9%（6/152 例）、「副腎機能不全」で 5.8%（6/154 例）及び 0%（0/152 例）であった【モジュール 2.7.4、Table 27】。

irAE の詳細は【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1 項】に示す。

5.3.4.2. 104 試験

本薬単剤療法では、irAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められた【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.1.3】。発現した事象（PT）は、グレード 4 の重篤な心筋炎であり、本薬の投与延期に至り、本薬との関連なしと判断された【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.1.3】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.8】。

5.3.4.3. 101 試験

用量漸増期では、irAE は 7 例（18.9%）に認められた。これらの irAE のほとんどはグレード 1 又は 2 であり、本薬の投与延期や中止には至らなかった。用量漸増期の中で、3 mg/kg Q2W コホートの irAE 発現割合が 50.0%と最も高かった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.7】。用量漸増期での irAE の内訳は、甲状腺機能低下症 4 例（10.8%）、甲状腺機能亢進症 2 例（5.4%）、皮膚反応及び甲状腺炎が各 1 例（2.7%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.2.5】。グレード 3 以上の irAE、死亡に至った irAE、又は本薬の中止に至った irAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.6.5】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.16.5】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.20.5】。本薬の投与延期に至った irAE は発疹 1 例（2.7%）のみであった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.19.5】。irAE の頻度や重症度に用量に関連する傾向は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.8.1】。

コホート拡大期では、irAE は 57 例（25.6%）に認められた。多くの irAE はグレード 1 又は 2 であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.8】。最も発現割合が高かった irAE は甲状腺機能低下症 20 例（9.0%）であり、非内分泌系の irAE は皮膚反応 9 例（4.0%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.2.6】。グレード 3 以上の irAE は 14 例（6.3%）に発現し、大腸炎 4 例（1.8%）、腎炎 3 例（1.3%）、肺臓炎及び皮膚反応 が各 2 例（0.9%）並びに甲状腺機能低下症、筋炎及び 1 型糖尿病 が各 1 例（0.4%）であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.6.6】。死亡に至った irAE は腎炎 1 例（0.4%）に発現した。本事象は治験責任（分担）医師により本薬と関連ありとは判断されず、原因不明であった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.16.6】。

5.3.5. 注入に伴う反応

5.3.5.1. 303 試験：治験薬投与期

注入に伴う反応の発現割合は、本薬＋化学療法群 9.7%（15/154 例）とプラセボ＋化学療法群 7.9%（12/152 例）で同様であった【モジュール 2.7.4、Table 29】。ほとんどの注入に伴う反応は、グレード 1 又は 2 であり、本薬／プラセボの投与延期又は投与中止には至らなかった。死亡に至った注入に伴う反応及び本薬／プラセボの投与中断に至った注入に伴う反応は認められなかった。本薬＋化学療法群で発現した多くの事象は、本薬ではなく、化学療法に起因するものであった［本薬＋化学療法群 8.4%（13/154 例）］。

本薬＋化学療法群（154 例）では、グレード 3 以上の注入に伴う反応が 3 例（1.9%）に認められ、内訳（PT）は呼吸困難及び多汗症が各 2 例（1.3%）、注入に伴う反応、過敏症及び頻呼吸が各 1 例（0.6%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.6.3】。

5.3.5.2. 104 試験

本薬単剤療法では、注入に伴う反応は 6 例中 1 例（16.7%）に 2 件認められた【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.1.2】。発現した事象（PT）はいずれも非重篤な注入に伴う反応（1 回目がグレード 2、2 回目がグレード 1）であり、本薬の投与中断に至った【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.2.2】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.7】。

5.3.5.3. 101 試験

用量漸増期では、注入に伴う反応は 37 例中 4 例（10.8%）で認められ、このうち重篤な注入に伴う反応は治験責任（分担）医師により本薬との関連はなしと判断された。注入に伴う反応のほとんどはグレード 1 又は 2 であり、用量漸増期ではグレード 3 以上の注入に伴う反応は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.5】。

コホート拡大期では、注入に伴う反応は 223 例中 17 例（7.6%）に認められ、このうち本薬と関連ありと判断された TEAE は 12 件（5.4%）であった。重篤な注入に伴う反応の 2 件（0.9%）は、いずれも本薬によるものではなく、1 件は前投薬のラニチジンに対するアレルギー反応、他 1 件はパミドロン酸に対する反応であった。注入に伴う反応は、ほとんどがグレード 1 又は 2 であり、非重篤なグレード 3 の注入に伴う反応の 1 件（0.4%）が発現したが、本薬の投与の中止には至らなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.6】。

5.3.6. 日本人での有害事象の概要

本薬 500 mg Q4W を投与した際の日本人での安全性を評価するため、全身化学療法歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 患者を対象とした 303 試験の日本人集団（16 例）及び進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象とした 104 試験（6 例）の結果の概要を以下に示す。

5.3.6.1. 303 試験：治験薬投与期

303 試験では、日本人 16 例が本薬＋化学療法群（8 例）又はプラセボ＋化学療法群（8 例）にランダム化され、治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に採用された。16 例中 11 例（68.8%）が治験薬の投与を中止した【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 1】。データカットオフ日時点で、治験薬投与期の本薬／プラセボの投与期間の中央値は、本薬＋化学療法群で 323.5 日（範囲：100～420 日）、プラセボ＋化学療法群で 171.0 日（範囲：30～309 日）であった。本薬＋化学療法群の 2 例（25.0%）は、治験実施計画書で規定した最長投与期間である 1 年間本薬を投与された【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.1.1.1.1j】。

本薬＋化学療法群（8 例）及びプラセボ＋化学療法群（8 例）ともに全ての被験者（各 100.0%）で TEAE が認められた【モジュール 2.7.4、Table 33】。本薬＋化学療法群では、発現割合が高かった TEAE（50%超）は、貧血 7 例（87.5%）、脱毛症及び好中球数減少で各 6 例（75.0%）、便秘及び白血球数減少で各 5 例（62.5%）であり、これらはプラセボ＋化学療法群と一貫していた。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて発現割合が高かった主な事象は、副腎機能不全［本薬＋化学療法群 4 例（50.0%）及びプラセボ＋化学療法群 0 例、以下同順）］、そう痒症［4 例（50.0%）及び 0 例］、頭痛及びリパーゼ増加［各 3 例（37.5%）及び 0 例］であった。日本人集団で発現割合が高かった TEAE は、全集団と同様の傾向であった。

グレード 3 以上の TEAE は本薬＋化学療法群で 8 例中 6 例（75.0%）、プラセボ＋化学療法群で 8 例中 5 例（62.5%）に認められた。2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、本薬＋化学療法群では貧血及び好中球数減少で各 2 例（25.0%）、プラセボ＋化学療法群では好中球数減少及び白血球数減少で各 3 例（37.5%）、貧血及び発熱性好中球減少症で各 2 例（25.0%）であっ

た【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.6.1.1j】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.7j】。

本薬／プラセボと関連のある TEAE は、本薬＋化学療法群で 8 例中 6 例（75.0%）、プラセボ＋化学療法群で 8 例中 5 例（62.5%）に認められた。本薬＋化学療法群で 2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、副腎機能不全 3 例（37.5%）、リパーゼ増加及びそう痒症で各 2 例（25.0%）であり、これらの事象はプラセボ＋化学療法群では発現しなかった【モジュール 2.7.4、Table 34】。

本薬／プラセボの投与中断に至った TEAE は認められなかった【モジュール 2.7.4、Table 32】。本薬／プラセボの投与延期に至った TEAE は本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群のいずれも 8 例中 4 例（50.0%）に認められた。発現した事象は、本薬＋化学療法群では副腎機能不全 2 例（25.0%）、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で各 1 例（12.5%）、プラセボ＋化学療法群では貧血、疲労、COVID-19、好中球数減少及び血小板数減少で各 1 例（12.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.19.3j】。本薬／プラセボの投与中止に至った TEAE は、本薬＋化学療法群で 8 例中 1 例（12.5%）に脳症が発現し、プラセボ＋化学療法群では認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.20.1j】。

日本人集団では、治験薬投与期に死亡に至った TEAE は認められなかった【モジュール 2.7.4、Table 32】。重篤な TEAE は本薬＋化学療法群で 8 例中 4 例（50.0%）、プラセボ＋化学療法群で 8 例中 3 例（37.5%）に認められた。発現した重篤な TEAE は、本薬＋化学療法群では急性腎障害、副腎機能不全、COVID-19、脳症、下部消化管出血、悪心、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、斑状丘疹状皮疹及び嘔吐で各 1 例（12.5%）、プラセボ＋化学療法群では貧血、真珠腫及び発熱性好中球減少症で各 1 例（12.5%）であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 14】。本薬／プラセボとの関連のある重篤な TEAE は、本薬＋化学療法群では 2 例（25.0%）に認められ、内訳は副腎機能不全、脳症及び斑状丘疹状皮疹であり、プラセボ＋化学療法群では認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.15j】。

irAE は、本薬＋化学療法群では 8 例中 7 例（87.5%）、プラセボ＋化学療法群では 8 例中 4 例（50.0%）に認められた【モジュール 2.7.4、Table 35】。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて多く発現したのは、主に本薬／プラセボと関連のある irAE［本薬＋化学療法群 4 例（50.0%）及びプラセボ＋化学療法群 1 例（12.5%）、以下同順］、重篤な irAE［3 例（37.5%）及び 0 例］及びグレード 3 以上の irAE［3 例（37.5%）及び 0 例］であった。本薬／プラセボの投与中断に至った irAE、本薬／プラセボ又は化学療法の投与中止に至った irAE 及び死亡に至った irAE はいずれの群でも認められなかった。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて多く発現した主な irAE は、副腎機能不全で 4 例（50.0%）及び 0 例であった【モジュール 2.7.4、Table 36】。

注入に伴う反応は本薬＋化学療法群では認められず、プラセボ＋化学療法群では 1 例（12.5%）に認められた【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.1.3.1j】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Addendum 1 Table 3.2.2.3j】。

303 試験の日本人集団での結果の詳細は、【モジュール 2.7.4、2.1.6.1 項】に示す。

5.3.6.2. 104 試験

104 試験の結果は、5.2.3 項（曝露状況）、5.3.1.3 項（TEAE）、5.3.2.2 項（死亡に至った TEAE：発現なし）、5.3.3.2 項（重篤な TEAE）、5.3.4.2 項（irAE）及び 5.3.5.2 項（注入に伴う反応）に提示したため、本項では簡潔に記載する。

日本人 6 例が本薬の単剤療法を受け、うち 4 例は本薬の投与を中止した。本薬単剤療法の期間の中央値は 178.5 日（範囲：29～729 日）であった。

本薬単剤療法では TEAE が全 6 例に認められた。2 例以上に発現した TEAE は、発疹が 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。グレード 3 以上の TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、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。本薬と関連のある TEAE が 6 例中 4 例（66.7%）に認められ、2 例以上に発現した事象はそう痒症及び発疹で各 2 例（33.3%）であった。

本薬の投与中断に至った TEAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められ、発現した事象は注入に伴う反応であった。本薬の投与延期に至った TEAE は 6 例中 2 例（33.3%）に認められ、内訳は心筋炎及び発疹が同一の 1 例並びにリパーゼ増加が 1 例（16.7%）であった。本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

死亡に至った TEAE は認められなかった。重篤な TEAE は 6 例中 3 例（50.0%）に認められ、内訳はイレウス及び腎盂腎炎が同一の 1 例、心筋炎及び大腿骨頚部骨折が各 1 例であった。いずれの事象も本薬との関連なしと判断された。

irAE は 6 例中 1 例（16.7%）に認められた。発現した事象（PT）は、グレード 4 の重篤な心筋炎であり、本薬の投与延期に至り、本薬との関連なしと判断された。

注入に伴う反応は 6 例中 1 例（16.7%）に 2 件（グレード 1 及び 2）認められ、本薬の投与中断に至った。

5.4. 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

5.4.1. 303 試験：治験薬投与期

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG を経時的にモニタリングした結果、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で臨床的に意義がある差は認められなかった。臨床検査パラメータで、投与後にグレードが悪化した被験者の割合は両群で同様であり、血液学的検査、血液生化学的検査及びその他の検査パラメータで認められた異常の多くはグレード 1 又は 2 であった。

血液学的検査パラメータでは、ベースラインからの変化量の平均値及び有害事象共通用語規準（以下、CTCAE）グレードに変動を認め、試験対象疾患の特徴及びプラチナ製剤を用いた化学療法の既知の影響と一致していた【モジュール 2.7.4、3.1.1 項】。投与後のグレード悪化については、本薬＋化学療法群では 154 例、プラセボ＋化学療法群では 152 例（血小板数のみ 151 例）で検討した。本薬＋化学療法群では、投与後にグレードが悪化した被験者の割合が高かった血液学的検査パラメータは、ヘモグロビン減少（90.9%）、白血球数減少（87.7%）、好中球数減少（79.2%）及びリンパ球減少（76.6%）であった【モジュール 2.7.4、Table 37】。血液学的検査で投与後にグレードが悪化した被験者の割合は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群で同様であった。ただし、本薬投与後にグレード 3 に悪化した被験者の割合が本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて高かった血液学的検査パラメータ（群間差が 10%超）は、好中球数減少（40.3%及び 28.3%）であった。本薬＋化学療法群では、投与後にグレード 4 に悪化した被験者の割合が高かった血液学的検査パラメータは、好中球数減少（11.7%）及びリンパ球数減少（8.4%）であった。プラセボ＋化学療法群でも、投与後にグレード 4 に悪化した被験者の割合は同様であった。血液学的検査パラメータで臨床的に意味のある変化及び傾向は認められなかったことから、血液学的毒性のリスクは上昇しないことが示された。血液学的検査パラメータの結果の詳細は【モジュール 2.7.4、3.1.1 項】に示す。

血液生化学的検査パラメータでも、ベースラインからの変化量の平均値及び CTCAE グレードに変動を認め、試験対象疾患の特徴及びプラチナ製剤を用いた化学療法の既知の影響と一致していた【モジュール 2.7.4、3.2.1 項】。投与後のグレード悪化については、本薬＋化学療法群では 143～153 例、プラセボ＋化学療法群では 137～152 例で検討した。本薬＋化学療法群では、投与

後にグレードが悪化した被験者の割合が高かった血液生化学的検査パラメータは、アルブミン減少（36.8%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（34.6%）、乳酸脱水素酵素（LDH）増加（29.8%）、ナトリウム減少（28.8%）及び ALP 増加（26.1%）であった【モジュール 2.7.4、Table 38】。血液生化学的検査で投与後にグレードが悪化した被験者の割合は、本薬＋化学療法群とプラセボ＋化学療法群でおおむね同様であった。本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群に比べて、投与後にグレードが悪化した被験者の割合が高かったパラメータは、ALT 増加（34.6%及び 23.0%）、AST 増加（25.5%及び 16.4%）、クレアチニン増加（22.2%及び 11.2%）及びアミラーゼ増加（20.3%及び 9.5%）であった。本薬＋化学療法群では、投与後にグレード 3 に悪化した被験者の割合が高かった血液生化学的検査パラメータは、カリウム減少（5.2%）、リパーゼ増加（4.9%）、ALT 増加及び AST 増加（各 3.9%）であった。本薬＋化学療法群では、投与後にグレード 4 に悪化した被験者はいなかった。投与後に悪化したパラメータ及び投与後にグレード 3 以上に悪化したパラメータは、プラセボ＋化学療法群でも同様であった。いずれの群でも、potential Hy's law の臨床検査値の基準に合致した被験者はいなかった。血液生化学的検査パラメータの結果の詳細は【モジュール 2.7.4、3.2.1 項】に示す。

甲状腺刺激ホルモンで異常値が認められた被験者の割合が投与後に上昇し【モジュール 2.7.4、Table 39】、これは PD-1/PD-L1 阻害剤で予想されたとおりであった。

いずれの群でも、ほとんどの被験者では、バイタルサイン及び ECG の測定値はベースライン及び全ての評価時点で基準範囲であった。また、ベースラインからの変化はおおむね小さく、変動を認めた。バイタルサイン及び ECG の結果の詳細は【モジュール 2.7.4、4.1.1 項】及び【モジュール 2.7.4、4.2.1 項】に示す。

5.4.2. 104 試験

臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び ECG を経時的にモニタリングした結果、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータで、投与後にグレードが悪化した検査値の多くはグレード 1 又は 2 への悪化であった。

本薬単剤療法（6 例）では、投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者が最も多かった血液学的検査パラメータは、ヘモグロビン減少及びリンパ球数減少で各 3 例（50.0%）であった。グレード 3 以上に悪化した被験者は、リンパ球数減少で 2 例（33.3%）に認められ、うち 1 例（16.7%）はグレード 4 に悪化した【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.3.1】。

投与後にグレードがベースラインから悪化した被験者が最も多かった血液生化学的検査パラメータは、アルブミン減少及びアミラーゼ増加で各 3 例（50.0%）であった。投与後にグレード 3 以上に悪化した被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.3.2】。Hy's law の臨床検査値の基準に合致した被験者はいなかった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Table 3.3.1.6】【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.11】。

内分泌パラメータは、ほとんどの被験者では、ベースライン及び試験期間を通して検査値は基準範囲であった【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.8.5】。

ほとんどの被験者では、バイタルサイン及び ECG の測定値は全ての評価時点で基準範囲であった【モジュール 2.7.4、4.1.2 項】【モジュール 2.7.4、4.2.2 項】。

5.4.3. 101 試験

用量漸増期の臨床検査パラメータの変化は、主にヘモグロビンとリンパ球の減少であった。これらの変化は、多くの化学療法による前治療を受けた進行がん患者で予想されるものである【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.2.1.5】。治験薬投与後に認められた変化の多くは、

グレード 1 又は 2 への変化であった。用量漸増期では、4 例（10.8%）のリンパ球数の減少がグレード 3 に変化し、1 例（2.7%）のリンパ球数の減少がグレード 4 に変化した。

バイタルサインはほとんどの被験者で正常であり、臨床的に意味のある傾向は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.1.1】～【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.5.1】【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.1.2】～【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.4.5.2】。

ECG は、ほとんどの被験者の全ての評価時点で正常であった。コホート拡大期の 1 例にグレード 1 の QT 延長が認められた【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR 10 項】【モジュール 2.7.6、101 試験、APPENDIX 3】。

5.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1. 内因性要因

総合的なリスク評価のため、内因性要因である人口統計学的特性の年齢、性別、人種及び民族並びにベースライン因子の ECOG PS 及び HIV 発現状況の影響を 303 試験の治験薬投与期で評価する【モジュール 2.7.4、5.1 項】。事前に計画した全ての部分集団（全ての内因性要因）で本薬による治療の忍容性はおおむね良好であり、TEAE 及び irAE の発現割合及び重症度に臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの結果は、母集団 PK 解析で、人口統計学的共変量は本薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったとする結果と一致している【モジュール 2.7.2、3.2 項】。

5.5.1.1. HIV 陽性の被験者

303 試験の治験薬投与期では、全体として、HIV 陽性の被験者と HIV 非陽性の被験者で、TEAE の発現割合及び重症度に臨床的に意味のある差は認められなかった。ただし、HIV 陽性の被験者は限られていたため、安全性に関して厳密な比較をすることは困難であった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.1.1.10】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.7.1】。本薬＋化学療法群で HIV 陽性であった 6 例では、試験期間中に日和見感染は認められず、HIV のコントロールが不能（2 回連続でウイルス量が 1000 コピー/mL 超と定義、WHO 2016）となった被験者もいなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.8.2】。また、本薬投与期間中の CD4 陽性細胞数にベースラインと比べて一貫した傾向は認められなかった【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Listing 2.8.1.8.1】。治験実施計画書に従い、被験者は試験期間中に抗レトロウイルス療法を継続することが可能であった。HIV 陽性の 1 例（本薬＋化学療法群）で、irAE の胆管炎が認められた。HIV 陽性の被験者で死亡に至った TEAE は認められなかった。本薬＋化学療法群でグレード 3 以上の irAE 又は注入に伴う反応が認められた被験者の叙述を【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR、15 項】に示す。

5.5.2. 免疫原性

本薬の免疫原性に関する詳細は【モジュール 2.7.2、4.1 項】に記載し、3 項に要約した。

5.5.3. 薬物相互作用

本薬は IgG 抗体の分類に属し、非経口で投与され、タンパク質異化作用により消失する。したがって、本薬の曝露量に外因性要因（食事、薬物間相互作用など）の影響はないと予想される。特に、シトクロム P450（以下、CYP）及び他の代謝酵素に影響する薬剤が本薬の異化作用を妨げることはないと予想される（FDA 2023、Sheng et al 2017）。本薬が薬物間相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性は低い（EMA 2012、FDA 2023）。

本薬は、一部の炎症性サイトカインの値を上昇させることが知られている【モジュール 5.3.3.2、TRS-20.15】。これは、チェックポイント阻害性モノクローナル抗体の既知の効果であるが（Feun et al 2019、Matsuo et al 2019）、このクラスの他の薬剤による臨床的エビデンスに基づくと、この作用が CYP 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（Sheng et al 2017）。本薬が薬物間相互作用の相互作用薬になる可能性は低く、また臨床的に意味がある薬物間相互作用が生じる可能性は低い。

HIV 抗レトロウイルス薬は、P 糖タンパク質及び多剤耐性タンパク質トランスポーターの基質、並びに CYP 酵素系の阻害剤又は誘導剤である可能性がある。高活性抗レトロウイルス療法のいずれも免疫抑制剤ではない（Izzedine et al 2004）。本薬は薬物トランスポーター及び CYP 酵素の被相互作用薬又は相互作用薬とならないと予想されるため、抗レトロウイルス薬と本薬との薬物間相互作用の可能性は低い（FDA 2023）。

以上より、本薬の薬物間相互作用試験は実施していない。

本薬の臨床試験では一部の irAE 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本薬の PK に与える影響を母集団 PK 解析により評価した。その結果、副腎皮質ステロイドの併用投与は本薬の CL の統計学的有意な共変量ではなかった【モジュール 2.7.2、3.3.3.1 項】。

303 試験では本薬 500 mg Q4W と化学療法を併用したため、母集団 PK 解析において、カルボプラチン及びパクリタキセルの併用投与の影響を PK 変動の時間依存性共変量候補として探索した。その結果、カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用投与は PK パラメータ変動の統計学的有意な変動因子ではなかった【モジュール 2.7.2、3.3.3.1 項】。

303 試験、201 試験及び 202 試験では HIV 陽性の被験者も登録され、治験実施計画書の規定に従って抗レトロウイルス薬を併用投与された。本薬の CL の事後ベイズ推定値は、HIV 陽性の被験者と HIV 非陽性の被験者で同程度であることが示された。このことから、本薬の PK は HIV 感染状況に依存せず、HIV 管理に必要な高活性抗レトロウイルス療法は本薬の異化作用に影響を及ぼさないことが示唆された【モジュール 2.7.2、3.2.9.3 項】。

5.5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊婦への本薬の投与に関して、本薬に関連するリスクを確認するために利用可能なデータはない。作用機序及び文献に基づく生殖毒性評価より、本薬を妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。詳細は【モジュール 2.4】に示す。ヒト IgG4 は、胎盤関門を通過することが知られており、本薬は IgG4 であることから、本薬が妊婦から発育中の胎児に移行する可能性がある。妊婦及び有効な避妊法を用いていない妊娠可能な女性への本薬の投与は推奨しない。

本薬又はその代謝物のヒト乳汁への移行、並びに授乳中の乳児及び乳汁の分泌に対する本薬の影響に関するデータはない。抗体（IgG4 を含む）は乳汁へ移行することが知られており、授乳中の新生児／幼児に対するリスクを除外することはできない。

303 試験、104 試験及び 101 試験では、妊娠中又は授乳中の女性は除外された。

5.5.5. 過量投与

303 試験及び 104 試験（本薬単剤療法）では、過量投与の TEAE は報告されなかった【モジュール 2.7.6 303 試験 APPENDIX 1】【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR Table 3.2.2.1.2】【モジュール 2.7.6 104 試験、APPENDIX 1】。

101 試験の用量漸増期（1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q4W）では用量制限毒性（DLT）は発生せず、最大耐用量（MTD）には達しなかった。TEAE の発現割合及び重症度に、臨床的に意義がある用量依存的な傾向は認められなかった。コホー

ト拡大期（3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W、375 mg Q3W）でも、臨床的に意義がある用量依存的な傾向は認められなかった【モジュール 2.7.6 101 試験、APPENDIX 3】。

5.5.6. 薬物乱用

本薬の乱用の可能性は不明である。

5.5.7. 長期の安全性

303 試験では、本薬／プラセボの投与開始から 6 ヵ月超又は 12 ヵ月超後に初めて発現した irAE を探索した。本薬＋化学療法群で本薬の投与開始から 6 ヵ月超又は 12 ヵ月超後に初めて irAE が発現した被験者の割合は低かったが［14.3%（22/154 例）及び 1.3%（2/154 例）］、プラセボ＋化学療法群［6.6%（10/152 例）及び 0.7%（1/152 例）］に比べると高かった。本薬／プラセボの投与開始から 6 ヵ月超後に初めて発現した irAE のうち発現割合が高かった事象（2%以上）は、本薬＋化学療法群では甲状腺機能低下症 7 例（4.5%）及び「副腎機能不全」6 例（3.9%）、プラセボ＋化学療法群では甲状腺機能低下症及び「皮膚反応」が各 3 例（2.0%）であった。本薬／プラセボの投与開始から 12 ヵ月超後に初めて発現した irAE は、いずれの群でも少なかった【モジュール 2.7.4、Table 42】。

104 試験の本薬単剤療法では、1 例に irAE（心筋炎）が投与 690 日目（初回投与から約 1.9 年後）に初めて発現した【モジュール 5.3.3.2、104 試験 CSR Addendum 1 Listing 2.7.8】。

101 試験の用量漸増期では、本薬の投与開始から 6 ヵ月超後に初めて発現した irAE は認められなかった【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Listing 2.7.8.1】。コホート拡大期では、本薬は 3 mg/kg Q2W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 及び 375 mg Q3W の用量で投与され、全体として許容可能な忍容性を示した。治療の中央値は 2.33 ヵ月であり、最長で 24.87 ヵ月（757 日）投与された【モジュール 5.3.3.2、101 試験 CSR Table 3.1.1.2】。

5.5.8. 離脱症状及び反跳現象

本薬に関して離脱症状及び反跳現象の影響を評価する試験は実施されていない。

5.5.9. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬は、自動車運転及び機械操作に直接的に影響することはないと予測される。303 試験、104 試験（本薬単剤療法）及び 101 試験では、本薬投与後に疲労が報告されている【モジュール 2.7.4、Table 13】【モジュール 2.7.4、Table 15】【モジュール 2.7.6、101 試験、APPENDIX 3】。

5.5.10. 副作用

SCAC を有する被験者における本薬＋化学療法での本薬の副作用は、各 TEAE と治療との因果関係の合理的可能性について治験依頼者が医学的に評価し、特定した。治験責任（分担）医師による因果関係の判定にかかわらず、全ての TEAE（irAE、注入に伴う反応、グレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE、投与中止に至った TEAE、投与延期などの投与変更に至った TEAE を含む）及び臨床検査値異常を発現割合に関係なく評価した。SCAC を有する被験者における本薬＋化学療法での本薬との因果関係が妥当であるかを決定する際には、以下の要因（FDA 2006、Kommu et al 2024、Norén and Edwards 2009）を考慮した。

- 報告の頻度
- 本薬＋化学療法とプラセボ＋化学療法での TEAE の発現割合
- 本薬の作用機序及び PD-1/PD-L1 阻害剤の既知の影響に基づく生物学的妥当性
- 本薬の曝露との時間的関連性（例：本薬の曝露と事象の発現時期との関連性）

- 臨床経過の評価（副腎皮質ステロイド投与などの医学的介入を含む）
- 試験対象集団（併存疾患、前治療／併用治療及び病歴を含む）

TEAE のうち、臨床的に意味がないと考えられる、明らかな他の病因がある、又は副作用の一覧に既に含まれている診断名が適用できる TEAE（COVID-19 など）は、副作用の医学的評価から除外した。

本薬とプラチナ製剤を用いた化学療法を併用した際の安全性は、303 試験において切除不能な局所再発又は転移性の SCAC を有する被験者 306 例（本薬＋化学療法群 154 例、プラセボ＋化学療法群 152 例）で評価した。

SCAC を有する被験者において本薬＋化学療法で報告された副作用を Table 6 及び Table 7 に示す。

Table 6: 303 試験：本薬＋化学療法を受けた被験者での副作用（安全性解析対象集団）

Adverse Reaction	Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)		Placebo + Chemotherapy (N = 152)	
	All Grades n (%)	Grade 3-4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3-4 n (%)
下痢	75 (48.7)	8 (5.2)	61 (40.1)	9 (5.9)
そう痒症	37 (24.0)	1 (0.6)	10 (6.6)	0
発疹 [a]	36 (23.4)	2 (1.3)	19 (12.5)	1 (0.7)
甲状腺機能低下症	22 (14.3)	1 (0.6)	5 (3.3)	0
甲状腺機能亢進症	13 (8.4)	1 (0.6)	1 (0.7)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (5.8)	3 (1.9)	3 (2.0)	0
副腎機能不全	8 (5.2)	2 (1.3)	0	0
低ナトリウム血症	6 (3.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
注入に伴う反応	5 (3.2)	1 (0.6)	8 (5.3)	1 (0.7)
大腸炎 [b]	3 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
肝炎 [c]	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
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
免疫介在性胆管炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

Note: Graded according to NCI CTCAE v5.0.
[a] 発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹及びそう痒性皮疹を含む。
[b] 大腸炎及び免疫性腸炎を含む。
[c] 肝炎及び免疫性肝炎を含む。
Source: INCMGA 0012-303 CSR Table 3.2.23.4

Table 7: 303 試験：本薬＋化学療法を受けた被験者の 1%以上でベースラインからグレード 3 又は 4 に悪化した臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

Laboratory Test	Retifanlimab 500 mg Q4W + Chemotherapy (N = 154)		Placebo + Chemotherapy (N = 152)	
	All Grades n (%)[a]	Grade 3-4 n (%)[a]	All Grades n (%)[a]	Grade 3-4 n (%)[a]
血液学的検査				
ヘモグロビン減少	140 (90.9)	30 (19.5)	140 (92.1)	36 (23.7)
白血球数減少	135 (87.7)	67 (43.5)	136 (89.5)	61 (40.1)
好中球数減少	122 (79.2)	80 (51.9)	118 (77.6)	59 (38.8)
リンパ球数減少	118 (76.6)	62 (40.3)	105 (69.1)	57 (37.5)
血小板数減少	85 (55.2)	9 (5.8)	79 (52.3)	6 (4.0)
血液生化学的検査				
アルブミン減少	56 (36.8)	3 (2.0)	43 (28.9)	2 (1.3)
ALT 増加	53 (34.6)	6 (3.9)	35 (23.0)	1 (0.7)
ALP 増加	40 (26.1)	3 (2.0)	38 (25.3)	0
AST 増加	39 (25.5)	6 (3.9)	25 (16.4)	0
カリウム減少	36 (23.5)	8 (5.2)	24 (15.8)	4 (2.6)
カルシウム増加	34 (22.5)	3 (2.0)	29 (19.5)	2 (1.3)
リパーゼ増加	26 (18.2)	7 (4.9)	21 (14.8)	1 (0.7)
ビリルビン増加	15 (9.9)	2 (1.3)	7 (4.6)	2 (1.3)

Note: Graded according to NCI CTCAE v5.0.
[a] The denominator used to calculate the rate varied from 142 to 153 based on the number of participants with a baseline value and at least 1 post-treatment value.
Source: INCMGA 0012-303 CSR Tables 3.3.3.4 and 3.3.3.5

5.6. 安全性に基づく推奨用量

本薬は、進行性又は転移性の固形癌被験者を対象に 1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q4W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q4W、500 mg Q4W、750 mg Q4W 及び 375 mg Q3W で検討した。最大耐量は特定されなかった。303 試験の安全性データから、局所再発又は転移性の SCAC を有する成人患者において、本薬 500 mg Q4W の忍容性は良好であることが示された。E-R 解析の結果、本薬の曝露に起因する TEAE の発現増加は示されなかった。母集団 PK 及び曝露-安全性解析に基づく推奨用量の総合的な検討については 3 項に示す。

5.7. 安全性の結論

5.7.1. 各試験の安全性

全身化学療法の治療歴のない切除不能な局所再発又は転移性の SCAC 被験者を対象とした 303 試験の結果、本薬 500 mg Q4W とプラチナ製剤を用いた化学療法の併用は忍容可能な安全性プロファイルを示し、予測可能かつ管理可能であった。また、当該併用療法に特有の免疫関連毒性も認められなかった。プラチナ製剤を用いた化学療法に本薬を追加したとき、化学療法の実施に影響を及ぼすことはなかった。注入に伴う反応の発現は少なく、また、本薬ではなく、併用

投与した化学療法に起因する事象の方が多かった。安全性に関してリスクが高いと考えられる部分集団はなく、本薬による治療の忍容性は事前に定義した全ての部分集団（HIV 陽性の被験者集団を含む）で良好であった。

進行性又は転移性の固形癌を対象とした 104 試験及び 101 試験の結果、本薬単剤療法（500 mg Q4W）の安全性プロファイルは忍容可能であった。

5.7.2. 日本人での安全性

303 試験及び 104 試験の日本人被験者は少なかったため、日本人での本薬の安全性に関する結果の解釈には限界があるが、303 試験及び 104 試験の結果から、本薬（500 mg Q4W）の安全性プロファイルは、日本人でも忍容可能であることが示唆された。303 試験での本薬と化学療法の併用の安全性プロファイルは、日本人被験者と全集団でおおむね同様であった。303 試験及び 104 試験のいずれでも、本薬の投与中止に至った irAE は認められなかった。注入に伴う反応は、303 試験の本薬＋化学療法群では認められず、104 試験では 1 例に認められた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患又は症状

SCAC は、発生率が増加しているものの十分に注目されていない希少疾患である。米国における年間発生率は 2.2%の増加が報告されている（SEER 2024）。EU では、1999 年から 2002 年にかけて 0.595/100,000 人/年であった粗罹患率が、2003 年から 2007 年には 0.728/100,000 人/年に増加している（希少がんデータブック 2022）。この増加傾向は特に先進国で顕著であり、北米、EU、オセアニアの 7 つの高所得国におけるデータでは、1988 年から 1992 年の期間と 2008 年から 2012 年の期間を比較すると、SCAC の発生率は男女ともに 2 倍以上に増加している（Kang et al 2018）。

日本においては、2016 年～2018 年の全国がん登録の集計に基づくと、肛門管の上皮性腫瘍の罹患数は 3 年合計で 3,204 人、年平均で 1,068 人であり、このうち扁平上皮癌は 3 年合計で 1,065 人、年平均 355 人と報告されている（希少がんデータブック 2022）。SCAC の粗罹患率（人口 10 万対）は 0.28 と低く、希少がんの一つとなっている。SCAC のうち、303 試験の対象となった局所再発又は転移性の SCAC 患者は更に少なく、年間 100 例に満たないと推測される。

SCAC の発症はほとんどの場合において HPV 感染が主因となっており（Daling et al 2004、Frisch et al 1997、Morris et al 2015）、HIV 感染がリスクを増幅させる重要な要因となっている（NCCN 2025a）。一次治療後の再発率は 5 年以内で最大 40%に達し、再発あるいは初回診断時から遠隔転移を伴う症例の予後は極めて不良である（Gunderson et al 2012）。また、進行 SCAC では生存率の低下に加え、患者の QoL も著しく損なわれる。局所進行（遠隔転移の有無を問わず）は一般的であり、仙骨への浸潤による疼痛、症状を伴うリンパ節腫大、肛門管の破壊をもたらす（Eng et al 2014）。これらの症状は、過去に実施された化学放射線療法に起因する慢性的な有害事象によってさらに悪化する（Glynne Jones et al 2014、Pan et al 2018）。現時点で、進行 SCAC に対して承認された全身療法は存在せず、国際的な標準治療であるプラチナ製剤を用いた化学療法後の PFS 及び OS は短いことが報告されている（Rao et al 2020）。

HPV に起因する悪性腫瘍の生物学的特性に関する理解が深まる中で、SCAC 治療における免疫療法の役割が強く示唆されている。プラチナ製剤耐性疾患における初期の有効性データ及びプラチナ製剤後のサルベージ化学療法と比較した際の良好な安全性プロファイルに基づき、本薬は、ペムブロリズマブ、ニボルマブとともに、米国の治療ガイドラインにおいてプラチナ製剤耐性 SCAC の優先的治療薬として推奨されている（NCCN 2025b）。これらの結果は、HPV 関連

悪性腫瘍（特に子宮頸癌及び HNSCC）で観察された免疫療法の有効性を再現しており、化学療法耐性疾患における PD-1 阻害薬単剤療法の限られた ORR に対しても、一次化学療法との併用による生存率改善が一貫して示されている（Table 8）。さらに、難治性子宮頸癌及び陰茎癌（HPV 関連のもう 1 つの希少悪性腫瘍）における本薬の初期使用経験は、SCAC に対するさらなる研究の必要性を支持するものである。

本薬に関する第 2 相及び第 3 相試験では、化学療法未治療及び化学療法耐性の進行 SCAC 患者に対して、本薬が臨床的に意義のある利益をもたらすことが示されている。また、HPV 関連悪性腫瘍の生物学的特性が免疫療法に適していることを裏付ける重要なエビデンスとなっている。

Table 8: HPV 関連悪性腫瘍を対象とした PD-1 阻害剤の Pivotal 試験結果一覧

Cancer	Drug	1L Efficacy	
		PFS, HR (95% CI)	OS, HR (95% CI)
SCAC	Retifanlimab[a]	0.63 (0.47, 0.84)	0.70 (0.49, 1.01)[b]
Cervix	Pembrolizumab[c]	0.61 (0.50, 0.74)	0.63 (0.52, 0.77)
	Cemiplimab[d]	NA	NA
HNSCC	Nivolumab[e]	1.23 (1.03,1.47)[f]	0.82 (0.69, 0.97)[f]
	Pembrolizumab[g]	0.92 (0.77,1.10)	0.77 (0.63,0.93)

[a] 1L: INCMGA 0012-303.
[b] Interim results.
[c] Monk et al 2023.
[d] Tewari et al 2022.
[e] Haddad et al 2023.
[f] In combination with ipilimumab, combined positive score ≥ 1.
[g] Burtness et al 2019.

6.1.2. 現行の治療

欧米において、転移性 SCAC の第一選択標準治療は、カルボプラチン及び週次投与のパクリタキセルである（NCCN 2025b）。この治療は、第 2 相 InterAACT 試験に基づいており、同試験では PFS の中央値が 8.1 か月、OS の中央値が 20 ヵ月であることが示されている（Rao et al 2020）。第一選択のプラチナ製剤を用いた治療後に疾患が進行した場合、非対照試験又は経験的データに基づく化学療法がしばしば用いられるが、その有益性については疑問が残る（Table 10）。多くの診療ガイドラインでは、第一選択のプラチナ製剤療法後の治療に関する具体的な推奨事項は示されていない（Glynne-Jones et al 2014、Gollins et al 2017、Moureau-Zabotto et al 2017、Stewart et al 2018）。しかしながら、本薬を含む PD-1 阻害剤は、第 2 相試験及び予備的な試験における有効性データに基づき、NCCN ガイドラインに治療選択肢として追加されている（NCCN 2025b）。

日本では SCAC を効能・効果として正式に承認された抗悪性腫瘍剤はない。最近改訂された大腸癌治療ガイドライン 2024 年版（大腸癌研究会 2024）では、遠隔転移を有さない SCAC に対して 5-FU とマイトマイシンを用いた化学放射線療法が推奨され、マイトマイシンの使用が困難な場合に 5-FU とシスプラチンを使用することを許容しているが、薬事上の承認はない。一方、治癒切除不能な局所再発又は転移性（ステージ IV）の SCAC 患者の治療に関して、日本人でのエビデンスは得られておらず、ガイドラインの記載はない。海外のガイドラインを参考に、カルボプラチンとパクリタキセルの併用による治療が試みられていると考えられるが、いずれも SCAC に対する国内での承認は得られていない。

6.2. ベネフィット

303 試験は、InterAACT 試験と同様の患者集団を対象としており、主要評価項目である PFS は達成された（4.1.2.1 項）。PFS の改善度は InterAACT 試験で得られた結果（Rao et al 2020）と比較可能であり、InterAACT 試験はカルボプラチン＋パクリタキセル併用療法が欧米の標準治療として採用される根拠となっている（Table 9）。効果は、PD-L1 非発現腫瘍（<1%）を含む全ての事前設定部分集団で認められた。また、本薬を化学療法に追加することで OS の臨床的に意味のある改善が認められた。OS データが中間解析時点で比較的未成熟であり、プラセボ群からのクロスオーバーが高頻度で発生していたにもかかわらず、臨床的に意義のある傾向が認められた。クロスオーバーの影響を RPSFT 法及び IPCW 法で調整した場合、OS の改善が確認されている【モジュール 5.3.5.1、303 試験 CSR 9.2.1 項】。

303 試験で観察されたその他の有益な結果として、本薬による ORR 及び CR 率の改善、DOR の約 2 倍の延長が挙げられる（4.1.2.3 項）。また、Q4W の投与スケジュールは併用する化学療法スケジュールと一致しており、患者及び医療従事者にとって利便性の向上をもたらしている。これらの結果を総合すると、SCAC 患者における第一選択でプラチナ製剤を用いた化学療法に本薬を追加することで、実質的な臨床的なベネフィットを提供することが示されている。

安全性に関しては、PD-1/PD-L1 阻害薬とプラチナ製剤を用いた化学療法の併用療法に関する豊富な既存データから期待されるものであった。カルボプラチン及びパクリタキセルとの併用において、本薬は概ね忍容性が良好であり、化学療法の投与サイクルに悪影響を及ぼすことはなかった（5.2.1 項）。特に、303 試験での安全性プロファイルは、進行子宮頸癌におけるペムブロリズマブ＋カルボプラチン／パクリタキセル併用療法で観察されたものと非常に類似している。進行子宮頸癌は、SCAC と生物学的及び臨床的に類似しており、治療アプローチも一貫している（Tewari et al 2022）。注目すべき点として、303 試験における安全性は、COVID-19 パンデミックや HIV 陽性患者の組み入れによる影響を受けていない。

303 試験の結果に基づき、進行 SCAC における本薬のベネフィットとリスクの比率は、第一選択としてプラチナ製剤を用いた化学療法への追加療法において有利であると考えられる。また、HIV 陽性患者における良好な結果は、SCAC のリスクが最も高いこの集団にとって特に有望である。

6.2.1. 既存治療との比較

進行 SCAC の治療に対して承認された全身療法は存在しない。カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法は、第 2 相 InterAACT 試験の結果に基づき、第一選択治療として海外において広く推奨されており、そのため 303 試験では有効性と安全性の正式な比較を可能にするための対照群として採用された。プラチナ製剤耐性疾患に対する標準治療法は存在せず、試験結果はサルベージ化学療法に関するケースシリーズに限られている。これらのうち最大規模のものについては Table 10 に要約されている。

6.2.1.1. 303 試験：化学療法との併用における本薬

303 試験は、進行 SCAC 患者を対象とした全身療法に関する初めての大規模な第 3 相試験である。本試験は国際共同試験であり、カルボプラチン・パクリタキセルを対照群として設定している。カルボプラチン・パクリタキセルは SCAC における第一選択の全身療法として欧米の標準治療と認識されている（NCCN 2025b、Rao et al 2021）。試験集団の人口統計学的特徴は、InterAACT 試験で観察されたものと類似しており（Table 9）、女性が多数を占めていた。利用可能なデータがある大多数の被験者で HPV 感染の既往が確認され、約 4%の患者が HIV 陽性であった。カルボプラチン・パクリタキセル群の有効性の結果も両試験で類似していた（Table 9）。

本薬＋化学療法群では、プラセボ＋化学療法群と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の改善が観察された（ハザード比：0.63、95%CI：0.47～0.84、 p = 0.0006）。カプランマイヤー法による推定中央値 PFS は、本薬＋化学療法群で 9.3 か月（95%CI：7.5～11.3）、プラセボ＋化学療法群では 7.4 か月（95% CI：7.1～7.7）であった。

中間解析に基づき、OS についても本薬＋化学療法群で改善傾向が観察された。本薬＋化学療法群の推定中央値 OS は 29.2 か月（95% CI：24.2～NE）、プラセボ＋化学療法群は 23.0 か月（95% CI：15.1～27.9）、ハザード比：0.70、95% CI：0.49～1.01、p = 0.0273 であった。なお、プラセボ＋化学療法群に割り付けられた被験者の約 45%が本薬へのクロスオーバーを行ったことが、これらの結果に影響を及ぼしている可能性がある。

Table 9: InterAACT 試験と 303 試験における対象集団の主な特徴と有効性の比較

	InterAACT		**INCMGA 0012-303 (POD1UM-303/InterAACT 2)**	
Treatment	**Carboplatin/ paclitaxel**	**Cisplatin + FU**	**Placebo + carboplatin/paclitaxel**	**Retifanlimab + carboplatin/paclitaxel**
N	45	46	154	154
Participating countries	UK, AUS, NOR, US		EU, AUS, JPN, US, NOR, UK	
Demographics and baseline characteristics				
Age, years (median)	61		62	
Female (%)	67		72	
White/Other (%)	NS		87/13	
HPV+ (%)	NS		≈90[a]	
HIV+ (%)	5		4	
LR/metastatic (%)	11/89		15/83[a,b]	
ECOG 0-1 (%)	93		100	
Median number of chemotherapy cycles	6[c]		6	6
ORR, % (95% CI)	59 (42.1,74.4) [c]		44 (36, 52)	56 (48, 64)
CR, %	13 [c]		14	22
PFS, months (95% CI)	8.1 (6.6, 8.8) [c]		7.4 (7.1, 7.7)	9.3 (7.5, 11.3)
HR (95% CI)				0.63 (0.47, 0.84) p = 0.0006
OS, months (95% CI)	20 (12.7, NR) [c]		23.0 (15.1, 27.9)	29.2 (24.2, NE)
HR (95% CI)				0.70 (0.49, 1.01) p = 0.0273

LR = locally recurrent; NS = not specified.
[a] Of those participants for whom data were available.
[b] Derived based on current overall stage based on EDC.
[c] Results for carboplatin/paclitaxel treatment group.
Source: Rao et al 2020 and INCMGA 0012-303 CSR Final Tables 1.1.3, 1.2.1, 1.3.1, 2.1.1. 2.2.1, and 2.2.3.

303 試験の被験者のうち、利用可能なデータがある大多数において、HPV 感染の既往（腫瘍生検での HPV 又は p16 発現）が確認された（4.1.1 項）。この結果は、SCAC の大部分が HPV による発症起因を持つという予想を裏付けている。

注目すべき点として、腫瘍生検の結果の大多数（90%以上）が PD-L1 発現陽性であり、PD-L1 発現群と非発現群の間で治療結果に大きな差は見られなかった。さらに、202 試験及び文献

（Salem et al 2018）の結果と一致し、SCAC の生検結果においてマイクロサテライト不安定性（MSI）及び腫瘍変異負荷（TMB）の増加は稀であった。これらの結果を総合すると、本薬の治療に適した候補者を特定するためのバイオマーカー選択は必要ないことが示唆される。

また、303 試験における HIV 陽性被験者に対する本薬の治療の効果は、HIV 陰性被験者とほぼ同等であることが示された。HIV 感染が SCAC のリスク因子であることを踏まえ、これまで HIV 陽性患者が臨床試験に十分に組み入れられてこなかった状況を考慮すると、本結果は意義のあるものである。

Table 10: 転移性 SCAC に対する本薬及びサルベージ化学療法に関する報告

Study	Study Design	Regimen	ORR (%) (95% CI)	DOR (Months)	PFS (Months)	OS (Months)	DR for AE (%)	DC for AE (%)
INCMGA 0012-202 (N = 94)	Prospective, multicenter, open-label, Phase 2	Retifanlimab	13.8 (7.6, 22.5)	9.5 (4.4, NE)	2.3	10.1	Not permitted/ required	TEAEs: 9.6 irAEs: 4.3
Saint et al 2019 (N = 19)	Retrospective review	Mitomycin + 5-FU	26.4 (6.6, 46.2)	4 (1.8, 6.1)	3	7	31.6%	5.3
Abbas et al 2011 (N = 7)	Retrospective case series	Paclitaxel	"4 of 7" (radiographic response)	NR	4	7	NR	NR
Kim et al 2014 (N = 6)	Retrospective review	Carboplatin + paclitaxel	0	NA	NR	11.3	NR	33

DC = treatment discontinuation; DR = dose reduced; NA = not available; NR = not reported.
Note: DOR is presented as median (95% CI), and PFS and OS are presented as medians.
Source: Saint et al 2020; INCMGA 0012-202 CSR Tables 2.1.1, 2.2.3, and 2.2.4; INCMGA 0012-202 Final Tables 3.2.1.1 and 3.2.1.4; INCMGA 0012-202 CSR Addendum 1 Table 99.2.2.1.

6.3. リスク

欧米で承認を取得している MCC に対する本薬の単剤療法において、本薬の単剤療法での忍容性は既に確認されている。

本薬の安全性データは、プラチナ製剤を用いた化学療法との併用において、忍容性があり、化学療法の実施を妨げるものではなく、既存の PD-1/PD-L1 阻害薬でこれまで報告された安全性プロファイルと一致している（Zhou et al 2021）ことを示している。また、本薬で特異的な免疫関連毒性は認められなかった。さらに、両試験における部分集団解析の結果、本薬はすべての部分集団で概ね良好な忍容性を示した。また、HIV 患者における免疫療法の全般的な解析結果（Cook and Kim 2019）と一致し、本薬の投与が HIV ウイルス制御に影響を与えることはないと考えられる。

主要なリスク：本薬のリスク評価は、TEAE、臨床検査、バイタルサイン評価、ECG に加え、作用機序、非臨床データ、及び生殖毒性に関する文献レビューに基づいて実施された。リスク評価の結論として、本薬に関連するリスクは既存の PD-1/PD-L1 阻害薬で認識されているものと一致しているとされた。重要な特定リスクには、irAE 及び注入に伴う反応が含まれる。

irAE 及び注入に伴う反応に関する臨床データは、303 試験は 5.3.1.1 項及び 5.3.1.2 項にまとめられている。標的外毒性は認められなかった。

irAE：既知のクラス効果及び作用機序に基づき、本薬の使用において予測される。本薬の臨床試験プロトコルでは、確立されたガイドライン（Brahmer et al 2018、Haanen et al 2017、NCCN 2025b）及び既存の抗 PD-1/PD-L1 モノクローナル抗体の承認薬に基づく irAE の管理指針に基づいた管理がなされている。イベントの種類及び重症度に応じ、以下の対策が推奨されている：

モニタリングの強化、対症療法、全身性副腎皮質ステロイド療法、内分泌療法、その他の免疫抑制療法、本薬の投与中断又は永久的な中止。

303 試験では、報告のあった irAE は既存の PD-1/PD-L1 阻害薬で以前に報告されたものと一致しており、全体的な発生割合及び重症度も既存の報告と同等であった（Sise et al 2019、Song et al 2020、Wang et al 2017）。

303 試験では、申請者による評価で、本薬＋化学療法群の被験者（154 例）の 48.7%に irAE が発生し、プラセボ＋化学療法群では 26.3%であった。本薬＋化学療法群で最も多く報告された irAE は甲状腺機能低下症（14.3%）であり、続いて神経系障害（12.3%）、皮膚反応（11.7%）、及び大腸炎（10.4%）であった（5.3.1.1 項及び 5.3.1.2 項）。内分泌系の irAE の発生割合は本薬＋化学療法群でプラセボ＋化学療法群よりも 5%以上高かった。さらに、本薬＋化学療法群では、少なくとも 1 件の重篤な irAE（本薬＋化学療法群 11.7% vs プラセボ＋化学療法群 4.6%、以下同順）、本薬と関連のある irAE（35.1% vs 15.1%）、又は本薬と関連のある重篤な irAE（9.7% vs 2.6%）を経験した被験者の割合が、プラセボ＋化学療法群より高かった【モジュール 2.7.4、2.1.5.1.1 項】。ほとんどの irAE はグレード 1 又は 2 の重症度であり、治療変更を要することはなかった。死亡に至った irAE は報告されていない。

内分泌障害を除き、本薬の治療中に発生した irAE の大部分は可逆的であり、本薬の投与中断、副腎皮質ステロイドの投与又は支持療法によって管理可能であった。

irAE の評価、管理及び用量変更等については、他の抗 PD-1/PD-L1 モノクローナル抗体を基に、医療現場では irAE の特定及び管理に関する十分な経験が蓄積されていると考えられる。

注入に伴う反応：303 試験では、本薬＋化学療法群及びプラセボ＋化学療法群において、注入に伴う反応が発生した被験者の割合はそれぞれ 9.7%及び 7.9%であった【モジュール 2.7.4、Table 30】。ほとんどの注入に伴う反応は重症度がグレード 1 又は 2 であり、本薬又はプラセボの投与中断、投与延期又は中止を要することはなかった。これらの大半は本薬又はプラセボではなく、化学療法の注入に起因するものであった。

全体として、本薬で観察された注入に伴う反応の頻度及び重症度は、既存の抗 PD-1/ PD-L1 モノクローナル抗体と一致している（Puzanov et al 2017）。化学療法と同時に投与されても注入に伴う反応の発生割合は低く、大半は本薬又はプラセボではなく化学療法に起因するものであった。また、本薬＋化学療法群の被験者で治療に起因する ADA は認められなかった。

6.4. ベネフィット・リスク評価

局所再発又は転移性 SCAC 患者に対する本薬と化学療法の併用治療はベネフィットがリスクを上回ると評価される。

本薬＋標準治療化学療法は、化学療法単独と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の改善及び臨床的に意義があると示唆される OS の改善を示している。治療は概ね良好な忍容性を示し、化学療法の実施を妨げることはない。

303 試験の結果は、「切除不能な局所再発又は転移性の SCAC」の適応症における本薬の承認を支持している。

7. 参考文献

Abbas A, Nehme E, Fakih M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. Anticancer Res 2011;31:4637-40.

Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299(16):1914-21.

Andersen AS, Koldjaer Sølling AS, Ovesen T, Rusan M. The interplay between HPV and host immunity in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2014;134:2755-63.

Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15(5):2040-49.

Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. J Immunother Cancer 2021;9:e002435.

Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36:1714-68.

Brookmeyer R, Crowley J. A confidence interval for the median survival time. Biometrics 1982;38:29-41.

Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394:1915-28.

Chen X, Wang P, Kaul S, et al. Assessment of Flat Dosing Strategy for INCMGA00012 in Patients with Advanced Tumors. Presented at: AACR Annual Meeting; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA. Abstract LB268.

Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). J Immunother Cancer 2019;7(1):184.

Colón-López V, Shiels MS, Machin M, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. J Clin Oncol. 2018;36(1):68-75.

Condamine T, Owens S, Feldman P, et al. Pharmacodynamic correlates in a phase I study of INCMGA00012, a PD-1 antagonistic monoclonal antibody. Presented at: AACR Annual Meeting 2019; March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA. Abstract CT085.

Cook MR, Kim C. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with HIV infection and advanced-stage cancer: a systematic review. JAMA Oncol 2019;5:1049-54.

Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. Cancer. 2004;101(2):270-80.

De Jong A, van Poelgeest MIE, van der Hulst JM, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. Cancer Res 2004;64:5449-55.

Del Muro XG, López-Bravo DP, Cuéllar-Rivas MA, et al, Retifanlimab in Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma: The Phase 2 ORPHEUS Study. Eur Urol Oncol. 2024 May 14:S2588-9311(24)00114-7. Epub ahead of print. PMID: 38749903.

De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. Lancet Oncol 2012;13:607-15.

Di Giacomo AM, Schenker M, Medioni J, et al. A phase II study of retifanlimab, a humanized anti-PD-1 monoclonal antibody, in patients with solid tumors (POD1UM-203). ESMO Open. 2024;9(3):102387.

Efron B. The efficiency of Cox's likelihood function for censored data. J Am Stat Assoc 1977;72:557-65.

Eng C. Anal cancer: current and future methodology. Cancer Invest 2006;24:535-44.

Eng C, Chang GJ, You YN, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Oncotarget 2014;5:11133-42.

European Cancer Information System (ECIS). Estimates of cancer incidence and mortality in 2022, for all countries. 2022. Accessed November 6, 2024. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/en

European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2. 2012.

Feun LG, Li YY, Wu C, et al. Phase 2 study of pembrolizumab and circulating biomarkers to predict anticancer response in advanced, unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2019;125:3603-14.

Flam M, John M, Pajak TF, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin sOncol 1996;14(9):2527-39.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Adverse Reactions Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format. 2006.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins. 2023.

Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. J Immunother Cancer 2017;5:43.

Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med 1997;337(19):1350-8.

Ghosn M, Kourie HR, Abdayem P, Antoun J, Nasr D. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. World J Gastroenterol 2015;21:2294-302.

Giani I, Mistrangelo M, Fucini C, Italian Society of Colo-Rectal Surgery. The treatment of squamous anal carcinoma: guidelines of the Italian Society of Colo-Rectal Surgery. Tech Coloproctol 2013;17:171-9

Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et el. Anal cancer: ESMO‐ESSO‐ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Radiotherapy and Oncology 2014;111:330-9.

Gollins S, Moran B, Adams R, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Multidisciplinary Management. Colorectal Dis 2017;19(suppl 1):37-66.

Goodman KA, Julie D, Cercek A, et al. Capecitabine with mitomycin reduces acute hematologic toxicity and treatment delays in patients undergoing definitive chemoradiation using intensity modulated radiation therapy for anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;98:1087-95.

Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. J Clin Oncol. 2012;30(35):4344-51.

Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol 2017;28(suppl 4):iv119-iv142.

Haddad RI, Harrington K, Tahara M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: the final results of CheckMate 651. J Clin Oncol 2023;41:2166-80.

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

Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. Kidney Int 2004;66:532-41.

Johnson B; Eng C. The promise of immunotherapy in anal squamous cell carcinoma: a novel approach for an orphan disease. Clinical Advances in Hematology and Cancer 2017:15:12;968-76.

Kang C. Retifanlimab: first approval. Drugs 2023;83:731-7.

Kang Y-J, Smith M, Canfell K. Anal cancer in high-income countries: increasing burden of disease. PLoS One 2018;13: e0205105.

Kim TJ, Jin HT, Hur SY, et al. Clearance of persistent HPV infection and cervical lesion by therapeutic DNA vaccine in CIN3 patients. Nat Commun 2014;5:5317.

Klein JP, Moeschberger ML. Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data. New York: Springer-Verlag. 1997.

Kommu S, Carter C, Whitfield P. Adverse Drug Reactions. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.

Lakhani N, Cosman R, Banerji U, Rasco D, Tomaszewska-Kiecana M, et al. A first-in-human phase I study of the PD-1 inhibitor, retifanlimab (INCMGA00012), in patients with advanced solid tumors (POD1UM-101). ESMO Open. 2024 Apr;9(4):102254.

Lakhani N, Mehnert JM, Rasco D, et al. A phase 1 study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of MGA012 (anti-PD-1 antibody) in patients with advanced solid tumors. Poster presented at: 32nd Congress of the Society for Immunotherapy of Cancer; November 8-12, 2017; National Harbor, MD. Abstract P249.

Matsuo N, Azuma K, Hattori S, et al. Association between soluble immune mediators and tumor responses in patients with nonsmall cell lung cancer treated with anti-PD-1 inhibitor. Int J Cancer 2019;144:1170-9.

Medford RJ, Salit IE. Anal cancer and intraepithelial neoplasia: epidemiology, screening and prevention of a sexually transmitted disease. CMAJ 2015;187:111-5.

Mehnert JJ, Joshua A, Lakhani N, et al. First-in-human Phase 1 study of INCMGA00012 in patients with advanced solid tumors: Interim results of the cohort expansion phase. Presented at: SITC 33rd Annual Meeting; November 7-11, 2018; Washington, DC. Abstract P669.

Mehnert JJ, Paz Ares L, Pikiel J, et al. A Phase 1 study of INCMGA00012, a PD-1 inhibitor, in patients with advanced solid tumors: Preliminary results for patients with advanced cervical cancer (POD1UM-101). Journal for ImmunoTherapy of Cancer. Presented at: SITC 34th Annual Meeting; November 6-10, 2019; Baltimore, MD. Abstract P394

Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-line pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Final overall survival results of KEYNOTE-826. J Clin Oncology 2023:41: 5505-11.

Morris VK, Rashid A, Rodriguez-Bigas M, et al. Clinicopathologic Features Associated With Human Papillomavirus/p16 in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. Oncologist. 2015 Nov;20(11):1247-52.

Morton M, Melnitchouk N, Bleday R. Squamous cell carcinoma of the anal canal. Curr Probl Cancer 2018;42:486-92.

Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). Dig Liver Dis. 2017 Aug;49(8):831-40.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer in People with HIV (Version 1.2025a).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Anal Carcinoma (Version 1.2025b).

Nelson RA, Levine AM, Bernstein L, Smith DD, Lai LL. Changing patterns of anal canal carcinoma in the United States. J Clin Oncol. 2013 Apr 20;31(12):1569-75.

Nigro ND, Seydel HG, Considine B, et al. Combined preoperative radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer 1983;51(10):1826-9.

Nigro ND, Vaitkevicius VK, et al. Combined Therapy for Cancer of the Anal Canal: A Preliminary Report. Diseases of the Colon & Rectum 1974;17 (3) : 354-6.

Norén GN, Edwards IR. Modern methods of pharmacovigilance: detecting adverse effects of drugs. Clin Med (Lond) 2009;9:486-9.

Otter S, Whitaker S, Chatterjee J, Stewart A. The human papillomavirus as a common pathogen in oropharyngeal, anal and cervical cancers. Clin Oncol 2019;31:81-90.

Pan YB, Maeda Y, Wilson A, Glynne-Jones R, Vaizey CJ. Late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for anal cancer: a systematic literature review. Acta Oncol 2018;57:1427-37.

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

Phuong L, Rajdev L. Immunotherapy in anal cancer. Curr Oncol Rep 2020;22:94.

Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the French Hospital Database on HIV. J Clin Oncol 2012;30:4360-6.

Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer 2017;5:95.

Rao S, Guren MG, Khan K, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32:1087-100.

Rao S, Jones M, Bowman J, Tian C, Spano JP. POD1UM-303/InterAACT 2: A phase III, global, randomized, double-blind study of retifanlimab or placebo plus carboplatin-paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic squamous cell anal carcinoma. Front Oncol 2022;12:935383.

Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L, et al: POD1UM-303/InterAACT 2: Phase III study of retifanlimab with carboplatin-paclitaxel (c-p) in patients (Pts) with inoperable locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC) not previously treated with systemic chemotherapy (Chemo). Ann Oncol 2024: 35 (suppl_2): 1217: LBA2

Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International Rare Cancers Initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAAct. J Clin Oncol 2020;38:2510-8.

Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS clinical trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. Biometrics 2000;56:779-88.

Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. Epidemiology 2000;11:550-60.

Robins JM, Tsiatis AA. Correction for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat Theory Methods 1991;20:2609-31.

Saint A, Evesque L, Falk AT, et al. Mitomycin and 5-fluorouracil for second-line treatment of metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal. Cancer Med 2019;8:6853-9.

Saint A, Evesque L, François É. Les carcinomes épidermoïdes métastatiques du canal anal: prise en charge actuelle et perspectives [Metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal: Current management and prospects]. Bull Cancer 2020;107:792-9.

Salem ME, Puccini A, Grothey A, et al. Landscape of tumor mutation load, mismatch repair deficiency, and PD-L1 expression in a large patient cohort of gastrointestinal cancers. Mol Cancer Res 2018;16:805-12.

Sclafani F, Rao S. Systemic Therapies for Advanced Squamous Cell Anal Cancer. Curr Oncol Rep 2018;20:1-11.

Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. J Clin Oncol 2014;32:1812-7.

Sheng J, Srivastava S, Sanghavi K, et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. J Clin Pharmacol 2017;57(suppl 10):S26–S42.

Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. Oncologist 2019;24:735-42.

Song P, Zhang D, Cui X, Zhang L. Meta-analysis of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitor therapy in cancer patients. Thorac Cancer 2020;11:2406-30.

Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for anal squamous cell cancers (revised 2018). Dis Colon Rectum 2018;61:755-74.

Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) - Anal Cancer 2024. Accessed November 3, 2024. http://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html

Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. N Engl J Med 2022;386:544-55.

Wang CJ, Palefsky JM. HPV-associated anal cancer in the HIV/AIDS patient. Cancer Treat Res 2019;177:183-209.

Wang PF, Chen Y, Song SY, et al. Immune-related adverse events associated with anti PD 1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. Front Pharmacol 2017;8:730.

World Health Organization. Clinical guidelines: antiretroviral therapy. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Recommendations for a Public Health Approach. 2nd ed. World Health Organization; 2016.

Yamada K, Saiki Y, Komori K, et al. Characteristics of anal canal cancer in Japan. Cancer Medicine. 2022; 11:2735‑43.

Zhou X, Yao Z, Bai H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor based combination therapies in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2021;22:1265-74.

総務省統計局. 統計名：患者調査 令和 2 年患者調査 全国編　報告書第 37 表　総患者数，性・年齢階級（5 歳）×傷病小分類別

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.

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