

審議結果報告書

令和 8 年 7 月 28 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] リブタヨ点滴静注350mg
[一 般 名] セミプリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] リジェネロン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年12月11日

[審 議 結 果]

令和 8 年 7 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 7 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] リブタヨ点滴静注 350 mg
[一 般 名] セミプリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] リジェネロン・ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 7 年 12 月 11 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（7 mL）中にセミプリマブ（遺伝子組換え）350 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R7 薬）第 754 号、令和 7 年 12 月 23 日付け医薬薬
審発 1223 第 1 号）
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌及び再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌
再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法

（下線部追加）

[用法及び用量]

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉

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

〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350 mg を 3 週間間隔で 16 回まで、30 分間かけて点滴静注する。または、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350 mg を 3 週間間隔で 4 回、30 分間かけて点滴静注し、その後、1 回 700 mg を 6 週間間隔で 6 回まで、30 分間かけて点滴静注する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

〔販 売 名〕	リブタヨ点滴静注 350 mg
〔一 般 名〕	セミプリマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	リジェネロン・ジャパン株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 12 月 11 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル（7 mL）中にセミプリマブ（遺伝子組換え）350 mg を含有する 注射剤

(下線部追加)

(下線部追加)

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	6

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	41
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Regeneron Pharmaceuticals 社により創製された、ヒト PD-1 に対する IgG4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域（PD-1 リガンド結合領域）に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は 2022 年 12 月に「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」、2025 年 9 月に「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.により、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者を対象とした本薬の海外第Ⅱ相試験（1540 試験）及び外科的切除後及び放射線治療後の再発リスクの高い CSCC 患者を対象とした本薬の国際共同第Ⅲ相試験（1788 試験）が、それぞれ 2016 年 8 月及び 2019 年 6 月から実施された。

根治切除不能な進行・再発の CSCC に対する本薬投与について、米国及び EU ではそれぞれ 2018 年 2 月及び 2018 年 3 月に 1540 試験 Group 1、2 及び 3 を主要な試験成績として承認申請が行われ、それぞれ 2018 年 9 月及び 2019 年 6 月¹⁾ に下表の効能・効果で承認されている。また、再発高リスクの CSCC における術後補助療法に対する本薬投与について、米国及び EU では、いずれも 2025 年 4 月に 1788 試験を主要な試験成績として承認申請が行われ、それぞれ 2025 年 10 月及び 2025 年 11 月に下表の効能・効果で承認されている。なお、2026 年 4 月時点において、根治切除不能な進行・再発の CSCC に対する本薬投与は 39 の国又は地域、再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬投与は 31 の国又は地域で承認されている。

	効能・効果	
	根治切除不能な局所進行又は遠隔転移を有する CSCC	外科的切除及び放射線治療後の再発リスクの高い CSCC
米国	• LIBTAYO is indicated for the treatment of adult patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC) or locally advanced CSCC (laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.	• Libtayo is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with CSCC at high risk of recurrence after surgery and radiation.
EU	• LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC or laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.	• LIBTAYO as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with CSCC at high risk of recurrence after surgery and radiation.

本邦においては、1788 試験への患者登録が、2025 年 12 月より開始された。

今般、1540 試験及び 1788 試験を主要な試験成績として、根治切除不能な進行・再発の CSCC 及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法に係る一変申請が行われた。

なお、本薬は 2025 年 12 月に「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」及び「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R7 薬）第 754 号）。

¹⁾ 2019 年 6 月に条件付き承認を取得し、その後、1540 試験 Group 6 の試験成績に基づき、2022 年 7 月に通常承認（full approval）を取得した。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例量を超える新添加剤である L-プロリンが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

製剤に使用する L-プロリンは日本薬局方適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、L-プロリンについて、その物性及び公表文献等の情報に基づき、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同試験

6.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1 : 1788 試験<2019 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕>）

外科的切除後及び放射線治療後の再発リスクの高い CSCC 患者（415 例、PK 解析対象は 218 例）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検試験が実施された。用法・用量は、12 週間を 1 サイクルとして、本薬 350 mg を Q3W で静脈内投与又は本薬 350 mg を Q3W で 12 週間静脈内投与後、本薬 700 mg を Q6W で静脈内投与することとされた。

本薬の PK パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 本薬の PK パラメータ

用法・用量	測定時点	例数	C _{max} (mg/L)	投与前濃度 (mg/L)
Q3W 継続投与	第 1 サイクル第 1 日目	19	102±30.4	—
	第 1 サイクル第 22 日目	16	—	25.8±7.24
	第 3 サイクル第 1 日目	29	—	56.5±23.9
	第 4 サイクル第 1 日目	1	—	66.7
Q3W/Q6W 切替え投与	第 1 サイクル第 1 日目	100	91.1±23.7*1	1.07±9.19*2
	第 1 サイクル第 22 日目	92	—	22.6±6.29
	第 2 サイクル第 1 日目	101	—	52.5±27.4
	第 3 サイクル第 1 日目	88	—	49.0±23.7
	第 4 サイクル第 1 日目	76	219±60.7*3	50.1±32.0

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：94 例、*2：投与前濃度が検討された 100 例のうち 2 例において血清中本薬濃度が定量可能であった。当該 2 例のうち 1 例は点滴終了時の検体が誤って投与前の検体とされた可能性があり、もう 1 例は検体のコンタミネーションの可能性はあるが原因の特定には至っていない、*3：68 例

本薬投与後における抗セミプリマブ抗体の発現は、Q3W/Q6W 切替え投与群のみで認められ、発現割合は 1.5% (2/131 例) であった。

6.1.2 海外試験

6.1.2.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2：1540 試験 Group 1、2 及び 3<2016 年 8 月～実施中 [データカットオフ日：Group 1 2017 年 10 月 27 日、Group 2 2018 年 10 月 10 日、Group 3 2018 年 9 月 20 日] >)

根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者 193 例 (PK 解析対象は 189 例) を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬の用法・用量は、以下のとおりとされた。

Group 1 及び 2：3 mg/kg を Q2W で静脈内投与

Group 3：350 mg を Q3W で静脈内投与

本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 本薬の PK パラメータ

Group	用法・用量	測定時点*1	例数	C _{max} (mg/L)	投与前濃度 (mg/L)
1	3 mg/kg Q2W	第 1 サイクル第 1 日目	58	108±147	—
		第 1 サイクル第 15 日目	53	—	21.5±7.12
		第 3 サイクル第 1 日目	38	151±83.7	69.9±19.3
2		第 1 サイクル第 1 日目	75	84.1±105	—
		第 1 サイクル第 15 日目	71	—	26.3±14.3
		第 3 サイクル第 1 日目	58	148±76.6	67.5±29.8
3	350 mg Q3W	第 1 サイクル第 1 日目	52	132±203	—
		第 1 サイクル第 22 日目	46	—	33.6±32.1
		第 3 サイクル第 1 日目	34	151±46.2 ^{*2}	62.7±28.3

平均値±標準偏差、—：算出せず、*1：1 サイクルは Group 1 及び 2 は 8 週間、Group 3 は 9 週間、*2：33 例

本薬投与後における抗セミプリマブ抗体の発現は、Group 1 のみで認められ、発現割合は 2.0% (1/50 例) であった。

6.1.3 PPK 解析

1788 試験の PK データ (197 例、923 測定時点) に基づき、初回承認時に提出された PPK モデルが更

新²⁾された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5）。

その結果、上記の試験において観察された血清中本薬濃度データは概ね更新された PPK モデルからの予測範囲内に分布していることが確認されたことから、申請者は、更新された PPK モデルを用いて術後再発リスクの高い CSCC 患者における血清中本薬濃度を予測することは適切と考える旨を説明している。

6.1.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.4.1 曝露量と有効性との関連

進行・再発の固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（1423 試験）及び 1540 試験に組み入れられた進行・再発の CSCC 患者のデータに基づき、本薬の曝露量（初回投与後の C_{trough} 、 C_{max} 及び AUC_{0-t} ）³⁾と奏効率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.4.2 曝露量と安全性との関連

進行・再発の固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（1423 試験）及び 1540 試験に組み入れられた進行・再発の CSCC 患者のデータに基づき、本薬の曝露量（初回投与後の C_{trough} 、 C_{max} 及び AUC_{0-t} ）³⁾と Grade 3 以上の免疫関連有害事象の発現との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と Grade 3 以上の免疫関連有害事象との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す試験が提出された。

²⁾ CL、Q、 V_2 及び V_3 に対する共変量として臨床試験（1788 試験、その他）が追加された。

³⁾ PPK 解析（6.1.3 参照）により推定された。

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象	登録例数	用法・用量	主な 評価項目
評価	国際 共同	1788 試験 (NCT039 69004)	III	外科的切除後及び放射線治療後の再発リスクの高い CSCC 患者	パート 1 : 415 ①209 ②206 パート 2*1 : 49	パート 1 : ①本薬 350 mg を Q3W で最長 48 週間静脈内投与、又は本薬 350 mg を Q3W で 12 週間静脈内投与後 700 mg を Q6W で最長 36 週間静脈内投与 ②プラセボを Q3W で最長 48 週間静脈内投与、又はプラセボを Q3W で 12 週間静脈内投与後プラセボを Q6W で最長 36 週間静脈内投与 パート 2 : 本薬 350 mg を Q3W で最長 96 週間静脈内投与	有効性 安全性
	海外	1540 試験 (NCT027 60498)	II	根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者	①遠隔転移例 : 59 ②局所進行例 : 78 ③遠隔転移例 : 56 ④進行・再発例 : 167	①②本薬 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与 (最長 96 週間) ③本薬 350 mg を Q3W で静脈内投与 (最長 54 週間) ④本薬 350 mg を Q3W で静脈内投与 (最長 108 週間) *2	有効性 安全性

*1 : パート 1 のプラセボ群において再発が認められた患者及び本薬群において 48 週間の本薬投与終了から 3 カ月以上経過した後に再発が認められた患者が対象とされた、*2 : 治験実施計画書改訂第 9 版において、27 週以上の静脈内投与を実施した患者に対し、本薬の皮下投与への切替えが可能となるよう試験計画が変更された。用法・用量は皮下投与がされた最初の 12 例は本薬 350 mg Q3W、その後の患者は本薬 1,050 mg Q6W で皮下投与とされた。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、PK に関する試験成績は「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：1788 試験パート 1<2019 年 6 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 10 月 4 日〕>）

外科的切除後及び放射線治療後の再発リスクの高い⁴⁾ CSCC 患者（目標症例数：約 412 例⁵⁾）を対象に、本薬とプラセボの有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が、本邦を含む 16 の国又は地域、107 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 350 mg 若しくはプラセボを Q3W で静脈内投与、又は本薬 350 mg 若しくはプラセボを Q3W で 12 週間静脈内投与後、本薬 700 mg 又はプラセボを Q6W で静脈内投与する⁶⁾ こととされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた⁷⁾。

本試験に登録され、無作為化⁸⁾ された 415 例（本薬群 209 例、プラセボ群 206 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 3 例、プラセボ群 8 例）。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 6 例（本薬群 4 例、プラセボ群 2 例）を除く 409 例（本薬群 205 例、プラセボ群 204 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 3 例、プラセボ群 8 例）。

本試験の主要評価項目は、治験担当医師判定による DFS⁹⁾ とされ、83 件、107 件、132 件及び 165 件

⁴⁾ 術後病理診断において、以下のいずれかの基準を満たす場合、再発高リスクと判断された。なお、病期分類は、AJCC 病理分類（第 8 版）及び UICC 病期分類（第 9 版）が用いられた。

- ・（i）被膜外浸潤を有するリンパ節転移及び 1 個以上の 20 mm 以上のリンパ節転移、又は（ii）3 個以上のリンパ節転移を有する。
- ・ In-transit 転移（原発巣からの距離が 2 cm を超えるが、所属リンパ節領域には及んでいない皮膚及び皮下の転移）を有する。
- ・ T4 の病変を有する。
- ・ 神経周囲浸潤を有する。
- ・ 過去に切除された腫瘍の領域に発生し、以下の基準を 1 つ以上有する再発 CSCC
 - 再発病変に伴う所属リンパ節転移が N2b 以上
 - 最大径 4 cm 以上の再発病変、若しくは軽度の骨びらん又は近接する正常な表皮顆粒層から 6 mm を超える浸潤を有する再発病変
 - 低分化の組織型かつ最大径 20 mm 以上の再発病変

⁵⁾ 主要評価項目とされた治験担当医師判定による DFS について、術後の頭頸部 CSCC 患者を対象に放射線治療単独と放射線治療と化学療法との併用を比較する海外第Ⅲ相試験（POST 05.01 試験）において、再発高リスクの患者集団における 3 年 DFS 率が 64%であったこと（非公表データ）、術後放射線治療を実施した頭頸部以外に原発巣を有する再発高リスクの CSCC 患者を対象とした後ろ向き解析において、当該患者における 3 年 DFS 率が 45%であったこと（非公表データ）等を踏まえ、プラセボ群における 3 年 DFS 率を 55%、プラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.6 と仮定し、本薬群及びプラセボ群への割付比を 1：1、有意水準（両側）0.05、イベント数を 165 件とした場合、DFS の最終解析における検出力は 90%以上であったことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は 412 例と設定された。

⁶⁾ 試験開始時は本薬 350 mg 又はプラセボを Q3W 投与とされたが、治験実施計画書改訂第 2 版（2021 年 6 月 29 日付け）において、本薬 350 mg 又はプラセボを Q3W で 12 週間投与後、本薬 700 mg 又はプラセボを Q6W 投与に変更された。

⁷⁾ 外科的切除後再発リスクの高い CSCC 患者を対象に放射線療法単独と化学放射線療法の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験において、再発リスクが最も高い時期は放射線療法又は化学放射線療法終了後約 1 年間であったことから、本薬の投与期間は最長 48 週間とされた。

⁸⁾ 無作為化時点での腫瘍部位（頭頸部、頭頸部以外）、地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他の地域）、高リスクの分類（リンパ節性、非リンパ節性）、ECOG PS（0、1）及び CLL の既往（あり、なし）を層別因子として、本薬群及びプラセボ群に 1：1 の割付比で無作為化された。なお、CLL の既往は、治験実施計画書改訂第 2 版（2021 年 6 月 29 日付け）において CLL の既往を有する患者の組入れを許容したことに伴い、層別因子に追加された。また、高リスクの分類、ECOG PS 及び CLL の既往は無作為化時点での層別因子としてのみ用いられ、DFS の解析における層別因子には用いられていない。

⁹⁾ 無作為化された日から、治験担当医師判定による再発（局所、領域、遠隔）が最初に記録された日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間とされた。腫瘍評価は、治療期間中は 12 週ごと、観察期間 2 年目までは 4 カ月ごと、観察期間 3 年目以降は 6 カ月ごとに実施することとされた。なお、死亡が認められず無作為化後の腫瘍評価が実施されていない患者は無作為化された日、その他の患者のうち再発又は死亡が認められなかった患者は最新の腫瘍評価日で打ち切りとすることとされた。

のイベントが観察された時点において、3 回の中間解析及び最終解析を実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、治験担当医師判定による DFS の 1 回目の中間解析結果（2024 年 10 月 4 日データカットオフ）及び Kaplan-Meier 曲線は表 4 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であった。

表 4 DFS の 1 回目の中間解析結果
(1788 試験、治験担当医師判定、FAS、2024 年 10 月 4 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	209	206
イベント数 (%)	24 (11.5)	65 (31.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	49.4 [48.5, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.319 [0.199, 0.511] *2	
p 値 (片側) *3	<0.0001	

—：推定不能、*1：腫瘍部位（頭頸部、頭頸部以外）及び地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他の地域）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 99.545%CI は [0.161, 0.630]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.00455

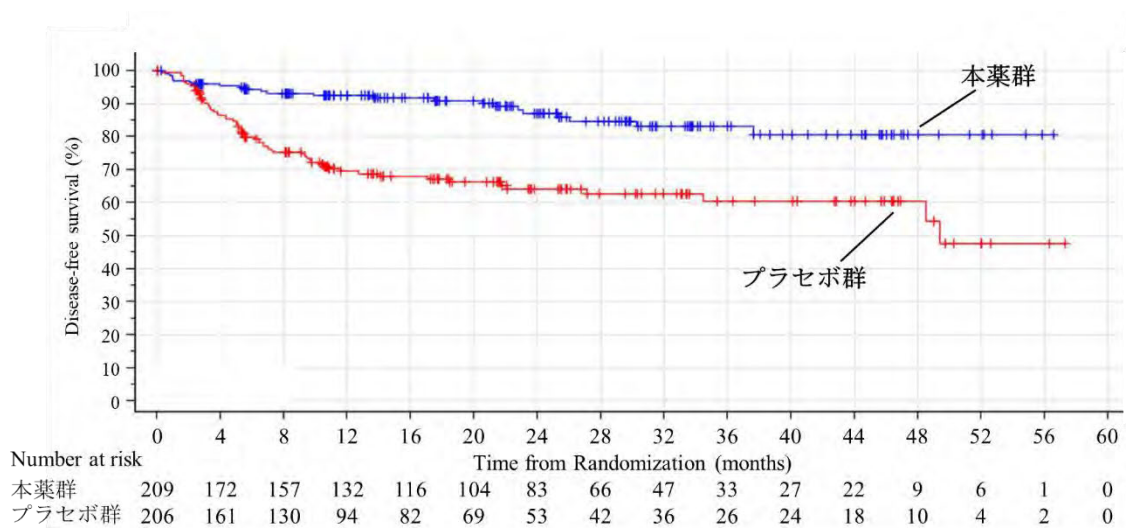


図 1 DFS の 1 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
(1788 試験、治験担当医師判定、FAS、2024 年 10 月 4 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、本薬群 2/205 例（筋炎及び肺炎各 1 例）、プラセボ群 2/204 例（疾患進行及び肺炎各 1 例）に認められた。死亡に至った有害事象のうち、本薬群の筋炎は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者において、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 海外試験

7.1.2.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.2.4：1540 試験 Group 1、2、3 及び 6 <2016 年 8 月～2022 年 3 月（Group 1～3）¹⁰⁾ 及び 2024 年 1 月（Group 6）>）

根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者¹¹⁾（目標症例数：Group 1～3 で合計 182 例¹²⁾、Group 6 で 167 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非対照非盲検試験が実施された（Group 1、2、3 及び 6 について、それぞれ海外 35 施設、14 施設、7 施設、及び 39 施設で実施された）。

本薬の用法・用量は表 5 のとおりとされ、疾患進行若しくは投与中止基準に該当するまで、又は最大投与期間まで投与を継続することとされた。

表 5 本薬の用法・用量

Group	用法・用量	最大投与期間
1	3 mg/kg Q2W 静脈内投与	96 週間
2	3 mg/kg Q2W 静脈内投与	96 週間
3	350 mg Q3W 静脈内投与	54 週間
6	350 mg Q3W 静脈内投与*	108 週間

*：治験実施計画書改訂第 9 版において、27 週以上の静脈内投与を実施した患者に対し、本薬の皮下投与への切り替えが可能となるよう試験計画が変更された。用法・用量は皮下投与がされた最初の 12 例は本薬 350 mg Q3W、その後の患者は本薬 1,050 mg Q6W で皮下投与とされた。

本試験に登録された 360 例（Group 1：59 例、Group 2：78 例、Group 3：56 例、Group 6：167 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（Group 6：2 例）を除く 358 例（Group 1：59 例、Group 2：78 例、Group 3：56 例、Group 6：165 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率¹³⁾ とされ、各 Group において最後の患者が治験薬を投与されてから約 6 カ月後に主要解析を実施することとされた。

有効性について、Group 1～3 において主要評価項目とされた、RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率¹³⁾ の解析結果は表 6 のとおりであり、いずれの Group においても奏効率の 95%CI の下限値は事前に規定された閾値¹⁴⁾ を上回った。

¹⁰⁾ Group 1、2 及び 3 の有効性の主要解析に係るデータカットオフは、それぞれ 2017 年 10 月 27 日、2018 年 10 月 10 日及び 2018 年 9 月 20 日

¹¹⁾ Group 1 及び 3 は遠隔転移を有する CSCC 患者、Group 2 は局所進行の CSCC 患者及び Group 6 は進行・再発の CSCC 患者が対象とされた。

¹²⁾ 遠隔転移を有する CSCC に対する臨床試験において、ペプロマイシンの奏効率並びにシスプラチン、シスレチノイン酸及びインターフェロン α の併用投与の奏効率がそれぞれ 18%並びに 17%であったこと（Drugs Exp Clin Res 1986; 12: 247-55、J Clin Oncol 2002; 20: 364-70）、CSCC に対する臨床試験において、局所進行 CSCC 14 例及び遠隔転移を有する CSCC 2 例に対するパニツムマブの奏効率は 31%であったこと（Ann Oncol 2014; 25: 2047-52）等を考慮し、Group 1、2 及び 3 において、奏効率の閾値はそれぞれ 15%、25%及び 15%と設定された。Group 1 及び 3 について、期待奏効率を 34%と仮定すると、有意水準（両側）を 0.05、検出力を 85%とした場合に必要な症例数は 50 例と算出されたことから、脱落等を考慮し目標症例数は 53 例と設定された。Group 2 について、期待奏効率を 44%と仮定すると、有意水準（両側）を 0.05、検出力を 90%とした場合に必要な症例数は 72 例と算出されたことから、脱落等を考慮し目標症例数は 76 例と設定された。以上より、Group 1～3 の目標症例数は合計 182 例と設定された。

¹³⁾ Group 2 の患者及び Group 6 の局所進行 CSCC 患者においては、独立放射線判定委員会による RECIST 1.1 に基づく放射線画像評価に加えて、外部から視認可能な病変に対しては独立写真判定委員会による WHO 基準に準じた写真評価が実施され、独立複合判定委員会により放射線画像評価及び写真評価の結果を統合した複合評価が実施された。

¹⁴⁾ 脚注 12 参照

表 6 最良総合効果及び奏効率*1 (1540 試験、RECIST ver.1.1*2、独立中央判定、FAS)

最良総合効果	例数 (%)		
	Group 1 59 例	Group 2 78 例	Group 3 56 例
CR	4 (6.8)	10 (12.8)	3 (5.4)
PR	24 (40.7)	24 (30.8)	20 (35.7)
SD	9 (15.3)	28 (35.9)	8 (14.3)
PD	11 (18.6)	9 (11.5)	14 (25.0)
NE	7 (11.9)	7 (9.0)	6 (10.7)
NA*3	4 (6.8)	0	5 (8.9)
奏効 (CR+PR)	28	34	23
(奏効率 [95%CI*4] (%))	(47.5 [34.3, 60.9])	(43.6 [32.4, 55.3])	(41.1 [28.1, 55.0])

*1 : Group 1、2 及び 3 のデータカットオフ日は、それぞれ 2017 年 10 月 27 日、2018 年 10 月 10 日及び 2018 年 9 月 20 日、*2 : Group 2 の患者は WHO 基準に準じた写真評価を含めた複合評価がされた (脚注 13 参照)、*3 : 測定可能病変なし、*4 : Clopper-Pearson 法

また、Group 6 における RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率¹³⁾の解析結果は表 7 のとおりであった¹⁵⁾。

表 7 最良総合効果及び奏効率
(1540 試験 Group 6、RECIST ver.1.1*1、独立中央判定、FAS、2024 年 1 月 17 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	167 例
CR	18 (10.8)
PR	61 (36.5)
SD	36 (21.6)
PD	23 (13.8)
NE	25 (15.0)
奏効 (CR+PR)	79
(奏効率 [95%CI*2] (%))	(47.3 [39.5, 52.2])

*1 : 局所進行 CSCC 患者は WHO 基準に準じた写真評価を含めた複合評価がされた (脚注 13 参照)、*2 : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、Group 1、2、3 及び 6 でそれぞれ 9/59 例 (疾患進行 6 例、死亡、急性呼吸窮迫症候群及びその他¹⁶⁾ 各 1 例)、4/78 例 (疾患進行、死亡、肺炎、その他¹⁶⁾ 各 1 例)、8/56 例 (疾患進行 7 例、動脈出血 1 例) 及び 34/165 例 (疾患進行 14 例、肺炎、心不全及び心筋梗塞各 2 例、腹部敗血症、COVID-19 肺炎、誤嚥性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染、死亡、腫瘍出血、肺塞栓症、肺水腫及び出血性十二指腸潰瘍各 1 例、その他¹⁶⁾ 3 例) に認められた。死亡に至った有害事象のうち、Group 2 で認められた死亡は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性については、それぞれ 1540 試験 Group 1~3 及び 1788 試験に基づき評価する方針とした。また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、1788 試

¹⁵⁾ Group 6 における奏効率の閾値は進行 CSCC 患者を対象としたセツキシマブの臨床試験における奏効率が 28%であったこと (J Clin Oncol 2011; 29: 3419-26) 等を考慮し、28%と設定された。

¹⁶⁾ 死因が疾患進行又は有害事象に該当しない場合、その他とされた。

験に基づき評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬の有効性は期待でき、再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対象患者について

申請者は、1788 試験の対象患者として設定した術後再発高リスクの CSCC 患者の定義について、以下のように説明している。

術後の頭頸部 CSCC 患者を対象に放射線治療単独と放射線治療と化学療法との併用を比較する海外第Ⅲ相試験（POST 05.01 試験）において、被膜外浸潤を有するリンパ節転移及び 1 個以上の 20 mm 以上のリンパ節転移を有する患者で再発リスクが高かったこと（J Clin Oncol 2018; 36: 1275-83）に加え、CSCC 患者の術後再発リスクを検討した複数の報告（Cancer 2017; 123: 2054-60、Anticancer Res 2018; 38: 5825-30 等）を踏まえ、術後病理診断において下記のいずれかの基準を満たす患者を術後再発高リスクの CSCC 患者と定義した。

- （i）被膜外浸潤を有するリンパ節転移及び 1 個以上の 20 mm 以上のリンパ節転移、又は（ii）3 個以上のリンパ節転移を有する。
- In-transit 転移（原発巣からの距離が 2 cm を超えるが、所属リンパ節領域には及んでいない皮膚及び皮下の転移）を有する。
- T4 の病変を有する。
- 神経周囲浸潤を有する。
- 過去に切除された腫瘍の領域に発生し、以下の基準を 1 つ以上有する再発 CSCC
 - 再発病変に伴う所属リンパ節転移が N2b 以上
 - 最大径 4 cm 以上の再発病変、若しくは軽度の骨びらん又は近接する正常な表皮顆粒層から 6 mm を超える浸潤を有する再発病変
 - 低分化の組織型かつ最大径 20 mm 以上の再発病変

機構は、申請者の説明を了承した。なお、1788 試験の結果を踏まえた、本薬の製造販売後の対象患者の適切性については、「7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に記載する。

7.R.2.2 対照群の設定について

申請者は、1788 試験の対照群としてプラセボを設定した理由について、以下のように説明している。

1788 試験の計画時点における NCCN ガイドライン（v.2.2018）等において、1788 試験の対象患者に関する記載はなく、標準的な治療は確立していなかったことから、1788 試験の対照群としてプラセボを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 有効性の評価項目について

申請者は、1540 試験及び 1788 試験における主要評価項目について、それぞれ以下のように説明している。

<1540 試験>

根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者において奏効が得られることは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること等が期待でき、臨床的意義があると考えることから、主要評価項目を独立中央判定による奏効率と設定した。

<1788 試験>

再発高リスクの CSCC 患者において DFS が延長することは、疾患進行による病態の重篤化を遅らせること及び全身薬物療法等の後治療¹⁷⁾による患者負担を軽減することに繋がり、臨床的意義があると考えることから、主要評価項目を治験担当医師判定による DFS と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者において奏効が得られることの臨床的意義に関する申請者の説明を了承した。

再発高リスクの CSCC 患者に対する術後補助療法は治癒を期待して実施されるものであることから、1788 試験の対象患者における本薬の有効性を評価する指標としては OS も重要と考えるものの、当該患者における DFS の延長に一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。したがって、再発高リスクの CSCC 患者に対する術後補助療法としての本薬の有効性については、1788 試験において主要評価項目とされた DFS の結果に加えて、副次評価項目の一つとされた OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切と判断した。

7.R.2.4 有効性の評価結果について

<1540 試験>

申請者は、1540 試験の対象患者における本薬の有効性の結果について、以下のように説明している。

1540 試験において、Group 1～3 における奏効率の 95%CI の下限値は、いずれも事前に設定された閾値奏効率（Group 1：15%、Group 2：25%及び Group 3：15%）を上回った（7.1.2.1 参照）。

Group 1、2 及び 3 における、独立中央判定による標的病変の腫瘍径和の最良変化率は図 2 のとおりであり、独立中央判定による奏効持続期間¹⁸⁾は、いずれも推定不能であった。

¹⁷⁾ 1788 試験のプラセボ群において、再発が認められた患者 51/61 例が後治療として 1 つ以上の全身薬物療法を受けた。

¹⁸⁾ RECIST ver.1.1 又は WHO 基準に準じた写真評価を含めた複合評価（脚注 13 参照）に基づき最初に奏効（CR 又は PR）と判定された日から最初に PD と判定された日又は死亡日のうち、いずれかの早い時点までの期間と定義された。

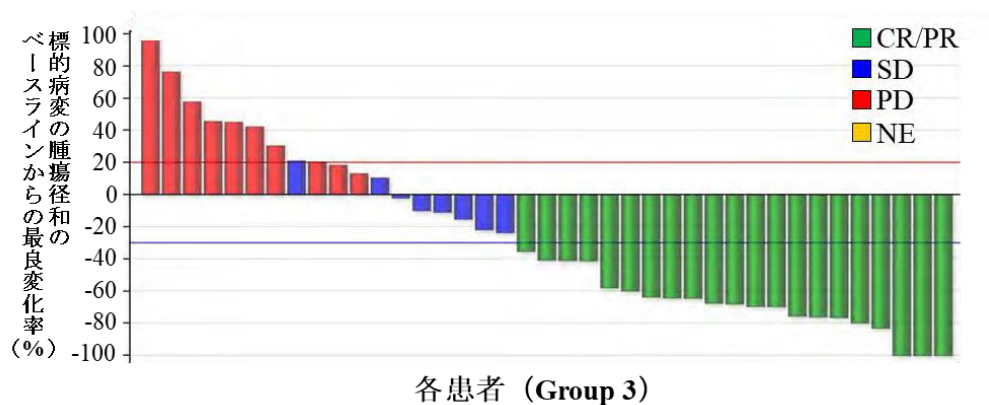
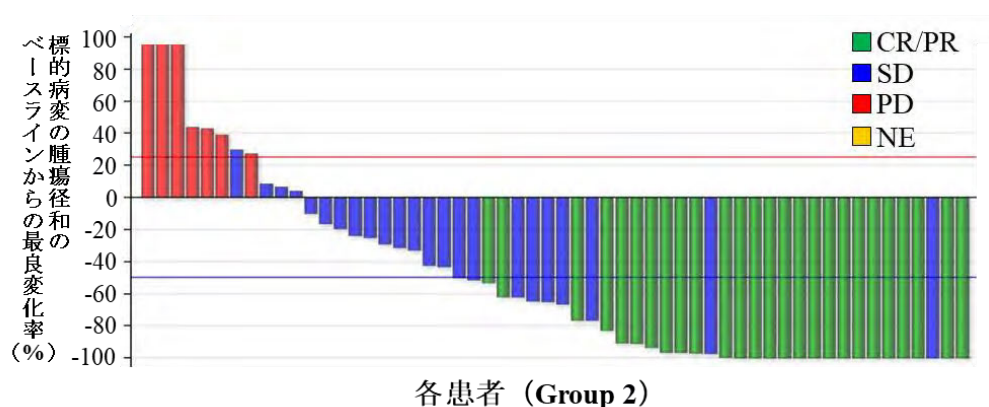
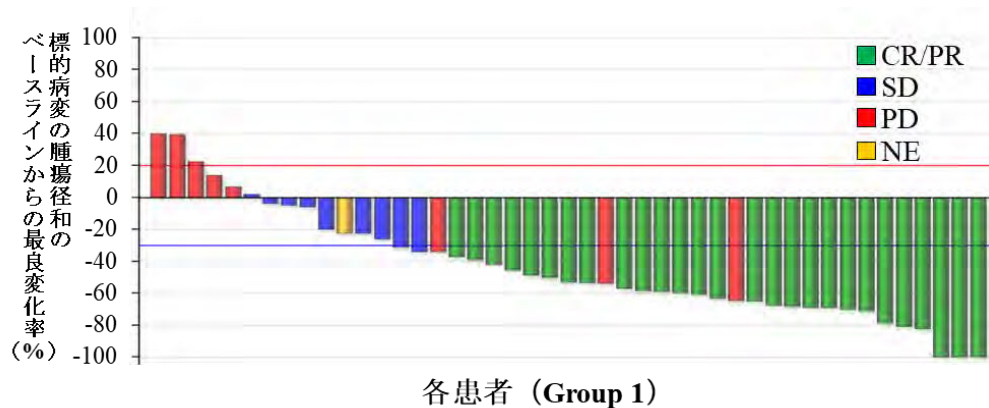


図2 標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化率
(RECIST ver.1.1 又は WHO 基準に準じた写真評価を含めた複合評価 (脚注 13 参照)、独立中央判定、FAS、データ
カットオフは Group 1 は 2017 年 10 月 27 日、Group 2 は 2018 年 10 月 10 日及び Group 3 は 2018 年 9 月 20 日)

以上より、遠隔転移を有する CSCC 患者及び局所進行の CSCC 患者のいずれにおいても、本薬の有効性が示された。

<1788 試験>

申請者は、1788 試験の対象患者における本薬の有効性の結果について、以下のように説明している。

1788 試験において、主要評価項目とされた DFS について、プラセボ群と本薬群を比較した結果は統計学的に有意であった (7.1.1.1 参照)。副次評価項目の 1 つとされた OS の中間解析結果 (2025 年 4 月 7 日データカットオフ) 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 3 のとおりであった。なお、プ

ラセボ群において再発した 61 例のうち 51 例が本薬の投与を受けていた¹⁹⁾。データカットオフ時点で本薬群及びプラセボ群における OS のイベント数は、それぞれ 15 件 (7.2%) 及び 18 件 (8.7%) であったことから、後治療を考慮した意義のある解析は実施困難であったものの、プラセボ群において 51 例で後治療として本薬が投与されたことは OS の結果に影響を及ぼした可能性が考えられる。

表 8 OS の中間解析結果 (1788 試験、FAS、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	209	206
イベント数 (%)	15 (7.2)	18 (8.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.782 [0.392, 1.557]	

—：推定不能、*：腫瘍部位（頭頸部、頭頸部以外）及び地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他の地域）を層別因子とした層別 Cox 回帰モデル

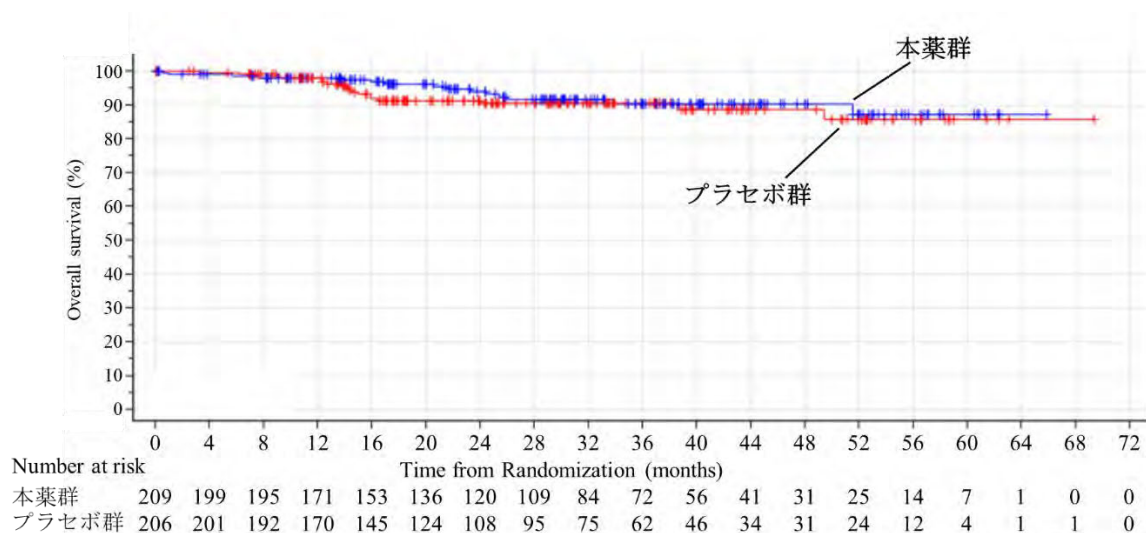


図 3 OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (1788 試験、FAS、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

また、1788 試験に 11 例の日本人患者が組み入れられ（本薬群 3 例、プラセボ群 8 例）、本薬群で再発及び死亡は認められず、プラセボ群で疾患進行による死亡が 1 例認められた²⁰⁾。

以上の内容等を踏まえ、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与の有効性は期待でき、再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬の有効性は示されたと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点を踏まえると、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- 1540 試験において、主要評価項目とされた奏効率について、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率を上回ったことに加え、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する標準的治療は確立していないこと、及び異なる試験の結果との比較には限界があるものの既承認のニボルマブの

¹⁹⁾ 1788 試験のパート 1 においてプラセボ群に割り付けられた患者は、再発が認められた後にパート 2 において本薬の投与を受けることが可能とされた。

²⁰⁾ 本薬群及びプラセボ群の日本人患者における観察期間中央値 [範囲] (カ月) はそれぞれ 24.1 [23, 49] 及び 35.1 [6, 46] であった (2024 年 10 月 4 日データカットオフ)。

CSCC に対する奏効率²¹⁾を踏まえると、得られた効果の大きさには臨床的に意義があると考えられること

- 日本人患者における臨床試験成績は得られていないものの、下記の点を考慮すると、日本人の根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えること
 - 切除不能な進行・再発の CSCC 患者における診断及び治療体系に明確な国内外差はないこと
 - 1788 試験の結果から、日本人の CSCC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えること
 - 本薬の既承認の効能・効果である子宮頸癌及び非小細胞肺癌において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと
 - 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと

また、下記の点を考慮すると、再発高リスクの CSCC 患者に対する術後補助療法としての本薬の有効性は示されたと判断した。

- 1788 試験の主要評価項目とされた DFS について、プラセボ群と本薬群との比較において、統計学的に有意な結果が認められ、本薬群で延長していたこと
- 1788 試験の副次評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群において短縮する傾向は認められなかったこと
- 1788 試験に組み入れられた日本人患者数は限られており、日本人における有効性の評価には限界があるものの、下記の点を踏まえると、日本人の再発高リスクの CSCC 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えること
 - 本薬群の日本人患者 3 例において、いずれも再発及び死亡は認められていないこと
 - 1788 試験の対象患者における診断及び治療体系に明確な国内外差はないこと
 - 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象²²⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には本薬は忍容可能と判断した。

²¹⁾ 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍患者 31 例（有棘細胞癌 20 例、基底細胞癌 2 例含む）を対象としたニボルマブの臨床試験（D014 試験）において、全体集団及び有棘細胞癌患者における奏効率 [95%CI]（%）はそれぞれ 19.4 [7.5, 37.5]（6/31 例）及び 20.0 [5.7, 43.7]（4/20 例）であった（「令和 6 年 1 月 12 日付け審査報告書 オブジーボ点滴静注 20 mg、同点滴静注 100 mg、同点滴静注 120 mg、同点滴静注 240 mg」参照）

²²⁾ infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、ILD、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、脾炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症及び硬化性胆管炎（「令和 4 年 11 月 15 日付け審査報告書 リブタヨ点滴静注 350 mg」等参照）

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル等について

申請者は、1540 試験の Group 1～3 並びに 1788 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1540 試験の Group 1～3（2022 年 3 月 1 日データカットオフ）及び 1788 試験（2025 年 4 月 7 日データカットオフ）における安全性の概要は、それぞれ表 9 及び表 10 のとおりであった。

表 9 安全性の概要
(1540 試験 Group 1～3、2022 年 3 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)		
	Group 1 59 例	Group 2 78 例	Group 3 56 例
全有害事象	59 (100)	78 (100)	55 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	30 (50.8)	41 (52.6)	24 (42.9)
死亡に至った有害事象	2 (3.4)	2 (2.6)	1 (1.8)
重篤な有害事象	24 (40.7)	28 (35.9)	23 (41.1)
投与中止に至った有害事象	6 (10.2)	10 (12.8)	4 (7.1)
休薬に至った有害事象	23 (39.0)	35 (44.9)	18 (32.1)
減量に至った有害事象*	1 (1.7)	2 (2.6)	1 (1.8)

*：減量・休薬・中止基準にしたがって 2 段階の減量が規定されていた。

表 10 安全性の概要 (1788 試験*、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	本薬群 205 例	プラセボ群 204 例
全有害事象	191 (93.2)	185 (90.7)
Grade 3 以上の有害事象	52 (25.4)	33 (16.2)
死亡に至った有害事象	2 (1.0)	3 (1.5)
重篤な有害事象	38 (18.5)	21 (10.3)
投与中止に至った有害事象	20 (9.8)	4 (2.0)
休薬に至った有害事象	48 (23.4)	27 (13.2)

*：本薬の減量は規定されていなかった。

1540 試験の Group 1～3 において一定以上の発現割合で認められた有害事象及び 1788 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上高かった有害事象は、それぞれ表 11 及び表 12 のとおりであった。なお、Group 1～3 のいずれかにおいて、発現割合が 2%以上の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 11 一定以上の発現割合*で認められた有害事象
(1540 試験 Group 1～3、2022 年 3 月 1 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)		
	Group 1 59 例	Group 2 78 例	Group 3 56 例
全有害事象			
下痢	17 (28.8)	23 (29.5)	13 (23.2)
疲労	15 (25.4)	35 (44.9)	17 (30.4)
悪心	14 (23.7)	20 (25.6)	12 (21.4)
関節痛	12 (20.3)	12 (15.4)	10 (17.9)
そう痒症	11 (18.6)	23 (29.5)	7 (12.5)
咳嗽	11 (18.6)	16 (20.5)	5 (8.9)
発疹	11 (18.6)	11 (14.1)	10 (17.9)
頭痛	11 (18.6)	7 (9.0)	3 (5.4)
便秘	10 (16.9)	10 (12.8)	8 (14.3)
腹痛	4 (6.8)	12 (15.4)	1 (1.8)
光線角化症	4 (6.8)	12 (15.4)	7 (12.5)
Grade 3 以上の有害事象			
蜂巣炎	4 (6.8)	3 (3.8)	1 (1.8)
肺炎	3 (5.1)	5 (6.4)	0
肺臓炎	3 (5.1)	3 (3.8)	0
貧血	2 (3.4)	1 (1.3)	5 (8.9)
疲労	1 (1.7)	1 (1.3)	3 (5.4)
高血圧	1 (1.7)	7 (9.0)	1 (1.8)
死亡に至った有害事象			
死亡	1 (1.7)	1 (1.3)	0
肺炎	0	1 (1.3)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.7)	0	0
動脈出血	0	0	1 (1.8)
重篤な有害事象			
肺臓炎	4 (6.8)	4 (5.1)	1 (1.8)
蜂巣炎	4 (6.8)	2 (2.6)	1 (1.8)
肺炎	2 (3.4)	5 (6.4)	0
敗血症	1 (1.7)	2 (2.6)	1 (1.8)
皮膚感染	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.8)
転倒	1 (1.7)	2 (2.6)	0
投与中止に至った有害事象			
肺臓炎	4 (6.8)	2 (2.6)	0
休薬に至った有害事象			
下痢	3 (5.1)	6 (7.7)	2 (3.6)
肺臓炎	2 (3.4)	3 (3.8)	2 (3.6)
注入に伴う反応	2 (3.4)	3 (3.8)	2 (3.6)
蜂巣炎	1 (1.7)	3 (3.8)	1 (1.8)
肺炎	2 (3.4)	3 (3.8)	0
関節痛	2 (3.4)	3 (3.8)	0
尿路感染	2 (3.4)	2 (2.6)	0
ALT 増加	2 (3.4)	2 (2.6)	0
疲労	1 (1.7)	3 (3.8)	0

*：全有害事象はいずれかの Group で 15%以上、Grade 3 以上の有害事象はいずれかの Group で 5%以上、死亡に至った有害事象はいずれかの Group で 1%以上、重篤な有害事象はいずれかの Group で 1.5%以上、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象はいずれかの Group で 3%以上

表 12 プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が一定以上*高かった有害事象
(1788 試験、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	本薬群 205 例	プラセボ群 204 例
全有害事象		
発疹	37 (18.0)	19 (9.3)
そう痒症	36 (17.6)	27 (13.2)
甲状腺機能低下症	28 (13.7)	9 (4.4)
斑状丘疹状皮疹	25 (12.2)	12 (5.9)
咳嗽	14 (6.8)	7 (3.4)
ALT 増加	12 (5.9)	4 (2.0)
甲状腺機能亢進症	12 (5.9)	2 (1.0)
不眠症	12 (5.9)	5 (2.5)
AST 増加	10 (4.9)	3 (1.5)
味覚不全	9 (4.4)	0
Grade 3 以上の有害事象		
ALT 増加	4 (2.0)	1 (0.5)
下痢	3 (1.5)	0
死亡に至った有害事象		
筋炎	1 (0.5)	0
重篤な有害事象		
副腎機能不全	2 (1.0)	0
下痢	2 (1.0)	0
投与中止に至った有害事象		
ALT 増加	3 (1.5)	0
AST 増加	2 (1.0)	0
血中 ALP 増加	2 (1.0)	0
副腎機能不全	2 (1.0)	0
休薬に至った有害事象		
下痢	3 (1.5)	1 (0.5)
ALT 増加	3 (1.5)	0
AST 増加	3 (1.5)	0
インフルエンザ	2 (1.0)	0
呼吸困難	2 (1.0)	0
肺臓炎	2 (1.0)	0

*：全有害事象は 3%以上、Grade 3 以上の有害事象は 1%以上、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は 0.5%以上（本薬の減量は規定されていなかった）

また、申請者は、1540 試験において本薬 350 mg を Q3W で投与された Group 3 と、既承認の効能・効果に対する承認時に提出された臨床試験の本薬群との間の安全性プロファイルの差異について、以下のよう説明している。

1540 試験における Group 3、並びに下記①及び②の臨床試験における有害事象の発現状況を比較した結果は、表 13 のとおりであった。

- ① 化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1676 試験）
- ② 化学療法歴のない PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1624 試験）

表 13 既承認の効能・効果の対象患者と比較した安全性の概要*1

	例数 (%)		
	1540 試験 Group 3 56 例	1676 試験 300 例	1624 試験 355 例
全有害事象	55 (98.2)	265 (88.3)	313 (88.2)
Grade 3 以上の有害事象	24 (42.9)	135 (45.0)	132 (37.2)
死亡に至った有害事象	1 (1.8)	5 (1.7)	34 (9.6)
重篤な有害事象	23 (41.1)	89 (29.7)	100 (28.2)
投与中止に至った有害事象	4 (7.1)	26 (8.7)	23 (6.5)
休薬に至った有害事象	17 (30.4)	75 (25.0)	100 (28.2)
減量に至った有害事象	1 (1.8)	0	—*2

*1：1540 試験 Group 3 は 2022 年 3 月 1 日データカットオフ、1676 試験は 2021 年 1 月 4 日データカットオフ、1624 試験は 2020 年 3 月 1 日データカットオフ、*2：1624 試験において本薬の減量は規定されていなかった

また、上記のいずれの臨床試験の本薬群と比較しても 1540 試験の Group 3 で発現割合が一定以上高かった有害事象は表 14 のとおりであった。なお、上記のいずれの臨床試験の本薬群と比較しても 1540 試験の Group 3 で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 14 既承認の効能・効果の対象患者と比較して 1540 試験 Group 3 で発現割合の高かった*有害事象

基本語 (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	1540 試験 Group 3 56 例	1676 試験 300 例	1624 試験 355 例
全有害事象			
疲労	17 (30.4)	50 (16.7)	36 (10.1)
下痢	13 (23.2)	32 (10.7)	25 (7.0)
光線角化症	7 (12.5)	0	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	7 (12.5)	7 (2.3)	5 (1.4)
Grade 3 以上の有害事象			
疲労	3 (5.4)	4 (1.3)	4 (1.1)
嚥下障害	2 (3.6)	0	1 (0.3)
重篤な有害事象			
血尿	2 (3.6)	3 (1.0)	0

*：発現割合の差が以下に該当する事象を記載した。

全有害事象：10%以上、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、休薬に至った有害事象：2%以上

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1788 試験においてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い有害事象、並びに 1540 試験の Group 1～3 において発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも本薬の既知の有害事象であった。また、既承認の効能・効果に係る臨床試験と比較して 1540 試験の Group 3 で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも既知の有害事象又は原疾患に関連する有害事象であった。

以上より、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、1788 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1788 試験の本薬群における、日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 15 のとおりであった。

表 15 安全性の国内外差 (1788 試験*の本薬群、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 3 例	外国人患者 202 例
全有害事象	2 (66.7)	189 (93.6)
Grade 3 以上の有害事象	0	52 (25.7)
死亡に至った有害事象	0	2 (1.0)
重篤な有害事象	0	38 (18.8)
投与中止に至った有害事象	0	20 (9.9)
休薬に至った有害事象		47 (23.3)

*：本薬の減量は規定されていなかった。

1788 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 16 のとおりであった。なお、日本人患者において、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 16 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象 (1788 試験*の本薬群、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	日本人患者 3 例	外国人患者 202 例
全有害事象		
	1 (33.3)	3 (1.5)
	1 (33.3)	13 (6.4)
	1 (33.3)	31 (15.3)
	1 (33.3)	0
	1 (33.3)	0
	1 (33.3)	13 (6.4)
	1 (33.3)	0
	1 (33.3)	2 (1.0)
	1 (33.3)	36 (17.8)
	1 (33.3)	2 (1.0)
	1 (33.3)	1 (0.5)
	1 (33.3)	5 (2.5)
休薬に至った有害事象		
	1 (33.3)	2 (1.0)
	1 (33.3)	0

*：本薬の減量は規定されていなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合の高い有害事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、当該事象はいずれも本薬又は既承認の PD-1 阻害剤において既知の有害事象であること、既承認の効能・効果に対する承認時に提出された臨床試験において、本薬の安全性に明確な国内外差は認められていなかったことを踏まえると、日本人の CSCC 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.3 本薬の初回承認時等の安全性検討事項に関する内容について

申請者は、初回承認時等において RMP の重要な潜在的リスクに設定された①発熱性好中球減少症、②膵炎、③ぶどう膜炎、④血球貪食性リンパ組織球症及び⑤硬化性胆管炎について、1540 試験及び 1788 試験における治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象の発現状況、並びに本薬のグローバル安全

性データベース（臨床試験データ及び製造販売後安全性データ）の情報²³⁾に基づく、本薬との因果関係が否定できない²⁴⁾ 重篤な事象の発現状況を、それぞれ以下のように説明している。

① 発熱性好中球減少症

1540 試験の Group 1～3 において本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症を含む）²⁵⁾ が発現した患者の詳細は表 17 のとおりであった。なお、1788 試験パート 1 において本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症を含む）の発現は認められなかった。

表 17 1540 試験 Group 1～3 において本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害を発現した患者の詳細

試験名	年齢	性別	MedDRA PT (MedDRA ver.24.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1540 (Group 3)	6	男	貧血	3	42	3	休薬	回復

本邦における本薬の製造販売承認日以降に、1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 以外の本薬単独投与の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症を含む）²⁵⁾ が発現した患者の詳細は表 18 のとおりであった。また、本薬の製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害（発熱性好中球減少症を含む）は 122 例（うち、5 例以上に認められた事象は、血小板減少症 32 例、貧血 24 例、好中球減少症 21 例、汎血球減少症 17 例、血小板数減少 11 例、発熱性好中球減少症 8 例、免疫性血小板減少症 6 例、ヘモグロビン減少 5 例、好酸球増多症 5 例）に認められた。

²³⁾ 肺炎は 20 年 月 日、その他の事象は 20 年 月 日までのデータ

²⁴⁾ 報告者の評価及び企業評価の両方が「関連無し」の事象を除く

²⁵⁾ MedDRA HLGT の「白血球障害」、「血小板障害」、「溶血およびその関連状態」及び「血液学的障害 NEC」、並びに MedDRA PT の「白血球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「リンパ球数減少」、「ヘモグロビン減少」、「貧血」及び「汎血球減少症」に該当する事象を集計した。

表 18 本薬単独投与の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な血液障害を発現した患者の詳細

試験名	年齢	性別	疾患名	用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	処置	転帰
1504	5■	女	B細胞リンパ腫	3 mg/kg	好中球減少症	4	15	6	休薬	回復
	7■	男	CSCC	600 mg Q4W	貧血	3	207	5	不変	回復
1540	7■	男	CSCC	350 mg Q3W	発熱性好中球減少症	4	48	5	中止	回復
1620	7■	女	基底細胞癌	350 mg Q3W	汎血球減少症	4	65	24	中止	回復
1624	7■	男	非小細胞肺癌	350 mg Q3W	貧血	3	133	1	不変	回復
	6■	男	肺腺癌	350 mg Q3W	好中球減少症	4	213	15	休薬	回復
	4■	女	子宮頸癌	350 mg Q3W	発熱性好中球減少症	3	30	2	不変	回復
	3■	女	子宮頸癌	350 mg Q3W	貧血	2	29	1	休薬	回復
1676	6■	女	子宮頸癌	350 mg Q3W	発熱性好中球減少症	3	69	27	中止	回復
	6■	女	子宮頸癌	350 mg Q3W	血小板数減少	4	52	不明	不変	未回復
1763	7■	男	非小細胞肺癌	1,050 mg Q3W	発熱性好中球減少症	4	29	5	休薬	回復
BNT	8■	男	悪性黒色腫	350 mg	貧血	3	56	2	不変	回復
111-01	5■	男	悪性黒色腫	350 mg	自己免疫性溶血性貧血	4	701	10	中止	回復

② 膵炎

1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎²⁶⁾の発現は認められなかった。

本邦における本薬の製造販売承認日以降に、1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 以外の本薬単独投与の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎が発現した患者の詳細は表 19 のとおりであった。また、本薬の製造販売後の使用において、重篤な膵炎は 1 例（膵炎）に認められた。

表 19 本薬単独投与の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な膵炎を発現した患者の詳細

試験名等	年齢	性別	疾患名	本薬の 用法・用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1504	5■	男	B細胞性リンパ腫	3 mg/kg Q2W	膵炎	3	50	2	不変	回復
1540	5■	男	CSCC	350 mg Q3W	リパーゼ増加	3	274	179	休薬	回復
002-18	8■	男	CSCC	350 mg Q3W	免疫性膵炎	3	127	5	中止	未回復
	5■	男	CSCC	350 mg Q3W	免疫性膵炎	4	469	25	中止	回復
1788 パート 2	6■	男	CSCC	350 mg Q3W	膵炎	3	106	140	休薬	回復

③ ぶどう膜炎

²⁶⁾ MedDRA HLT の「急性および慢性膵炎」並びに MedDRA PT の「リパーゼ増加」「アミラーゼ増加」「高リパーゼ血症」「高アミラーゼ血症」「膵酵素増加」及び「尿中リパーゼ増加」に該当する事象を集計した。

1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎を含む）²⁷⁾ の発現は認められなかった。

本邦における本薬の製造販売承認日以降に、1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 以外の本薬単独投与の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎を含む）²⁷⁾ が発現した患者の詳細は表 20 のとおりであった。また、本薬の製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害（ぶどう膜炎を含む）は 52 例（うち、5 例以上に認められた事象は、複視 10 例、霧視 6 例、ぶどう膜炎 5 例、失明 5 例）に認められた。

表 20 本薬単独投与の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害を発現した患者の詳細

試験名	年齢	性別	疾患名	用量	MedDRA PT (MedDRA ver.28.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	処置	転帰
1655	6	男	頭頸部扁平上皮癌	3 mg/kg Q2W	ぶどう膜炎	3	204	175	NA	回復
1622 B	7	男	非小細胞肺癌	350 mg Q3W	ぶどう膜炎	4	192	不明	中止	未回復

④ 血球貪食性リンパ組織球症

1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球貪食性リンパ組織球症²⁸⁾ の発現は認められなかった。

本邦における本薬の製造販売承認日以降に、1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 以外の本薬単独投与の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球貪食性リンパ組織球症²⁸⁾ の発現は認められなかった。また、本薬の製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球貪食性リンパ組織球症は 8 例に認められた。

⑤ 硬化性胆管炎

1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎²⁹⁾ の発現は認められなかった。

本邦における本薬の製造販売承認日以降に、1540 試験の Group 1～3 及び 1788 試験パート 1 以外の本薬単独投与の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎²⁹⁾ の発現は認められなかった。また、本薬の製造販売後の使用において、本薬との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎は 1 例において認められた。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症について、本薬の臨床試験及び製造販売後の使用において本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められたこと、並びに既承認の PD-1 を標的とする薬剤においてこれらの事象は既知のリスクであることから、本薬の投与に際してこれらの事象の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるこれらの事象の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、本薬の製造販売後の使用において本薬との因果関係が否定できない重篤な硬化性胆管炎が 1 例報告され

²⁷⁾ MedDRA SOC の「眼障害」に該当する事象を集計した。

²⁸⁾ MedDRA PT の「血球貪食性リンパ組織球症」に該当する事象を集計した。

²⁹⁾ MedDRA PT の「硬化性胆管炎」に該当する事象を集計した。

ているものの、当該事象の詳細は不明³⁰⁾であることから、現時点において、本薬投与との関連を明確に結論付けることは困難である。したがって、臨床試験及び製造販売後における硬化性胆管炎の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起するとともに、引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
- 根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌 - 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴、再発高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
- 根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌 - 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	〈再発高リスクの CSCC における術後補助療法〉 - 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン³¹⁾における、①根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び②再発高リスクの CSCC 患者における術後補助療法としての本薬投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

① 根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与

- 皮膚がん診療ガイドライン第4版 有棘細胞癌診療ガイドライン（2025年版）
 - 根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対して PD-1 阻害剤の投与が選択肢の一つとされており、1540 試験の結果が示されている。
- NCCN ガイドライン（有棘細胞癌）（v.2.2026）
 - 根治切除又は根治的放射線治療が適応とならない進行・再発の CSCC 患者に対して本薬投与が優先される治療として推奨されている。
- 欧州ガイドライン（Eur J Cancer 2023; 193: 113251）
 - 根治切除又は根治的放射線治療が適応とならない進行・再発の CSCC 患者に対して本薬投与が推奨されている。

³⁰⁾ 本薬の最終投与後 37 日目に発現した事象であり、本薬の投与開始前及び当該事象発現前後の臨床所見、臨床検査値等は不明であった。

³¹⁾ 国内診療ガイドライン（2025年版）、NCCN ガイドライン（有棘細胞癌）（v.2.2026）、欧州ガイドライン（Eur J Cancer 2023; 193: 113251）及び NCI-PDQ（皮膚癌）（2025年5月12日版）

- NCI-PDQ（皮膚癌）（2025 年 5 月 12 日版）
 - 進行・再発の固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（1423 試験）及び 1540 試験に基づき、根治切除又は根治的放射線治療が適応とならない進行・再発の CSCC 患者に対する治療選択肢として本薬が記載されている。
- ② 再発高リスクの CSCC 患者における術後補助療法としての本薬投与
 - NCCN ガイドライン（有棘細胞癌）（v.2. 2026）
 - 再発高リスクの CSCC 患者における術後補助療法として本薬投与が推奨されている（Category 1³²⁾）。

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

1540 試験及び 1788 試験において本薬の臨床的有用性がそれぞれ示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び再発高リスクの CSCC 患者における術後補助療法としての本薬投与は CSCC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対して本薬と同様の臨床的位置付けで使用可能な PD-1 阻害剤としてニボルマブが承認されているが、NCCN ガイドラインにおいて、本薬は「Preferred」として推奨され、ニボルマブは「Other Recommended」として推奨されていること等を踏まえると、本薬投与は根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対して新たな治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、本薬の対象となる術後再発高リスクの CSCC 患者を特定するための再発高リスクの定義（7.R.2.1 参照）について、1788 試験において設定された再発高リスクの定義の基準別の部分集団における DFS 及び OS の解析結果は、それぞれ表 21 及び表 22 のとおりであり、すべての部分集団において一貫して対照群と比較して本薬群で DFS 及び OS が延長する傾向が認められたことから、1788 試験で設定した定義どおりに術後補助療法としての本薬の投与対象を設定することは適切と考える。

³²⁾ 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

表 21 再発高リスクの基準別の DFS の解析結果 (1788 試験、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

再発高リスクの基準	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
高度リンパ節転移あり*2	本薬群	125	17 (13.6)	— [—, —]	0.390
	プラセボ群	117	37 (31.6)	— [48.5, —]	[0.219, 0.695]
In-transit 転移あり*3	本薬群	20	2 (10.0)	— [—, —]	0.070
	プラセボ群	21	9 (42.9)	— [3.8, —]	[0.008, 0.578]
T4 病変あり	本薬群	17	6 (35.3)	51.5 [25.4, —]	0.580
	プラセボ群	16	5 (31.3)	— [5.2, —]	[0.159, 2.114]
神経周囲浸潤あり	本薬群	32	3 (9.4)	— [—, —]	0.268
	プラセボ群	32	8 (25.0)	— [34.5, —]	[0.069, 1.038]
切除領域における再発病変あり*4	本薬群	55	9 (16.4)	— [—, —]	0.187
	プラセボ群	50	22 (44.0)	27.1 [10.8, —]	[0.077, 0.451]

—：推定不能、*1：腫瘍部位（頭頸部、頭頸部以外）及び地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他の地域）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：（i）被膜外浸潤を有するリンパ節転移及び 1 個以上の 20 mm 以上のリンパ節転移、又は（ii）3 個以上のリンパ節転移を有する患者、*3：原発巣からの距離が 2 cm を超えるが、所属リンパ節領域には及んでいない皮膚及び皮下の転移を有する患者、*4：過去に切除された腫瘍の領域に発生し、以下の基準を 1 つ以上有する再発 CSCC の患者

- ・再発病変に伴う所属リンパ節転移が N2b 以上
- ・最大径 4 cm 以上の再発病変、若しくは軽度の骨びらん又は近接する正常な表皮顆粒層から 6 mm を超える浸潤を有する再発病変
- ・低分化の組織型かつ最大径 20 mm 以上の再発病変

表 22 再発高リスクの基準別の OS の中間解析結果 (1788 試験、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

再発高リスクの基準	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]
高度リンパ節転移あり*2	本薬群	125	7 (5.6)	— [—, —]	0.539
	プラセボ群	117	11 (9.4)	— [—, —]	[0.208, 1.400]
In-transit 転移あり*3	本薬群	20	1 (5.0)	— [—, —]	0.730
	プラセボ群	21	1 (4.8)	— [—, —]	[0.046, 11.709]
T4 病変あり	本薬群	17	4 (23.5)	— [25.4, —]	0.949
	プラセボ群	16	3 (18.8)	— [14.6, —]	[0.208, 4.330]
神経周囲浸潤あり	本薬群	32	1 (3.1)	— [—, —]	0.837
	プラセボ群	32	1 (3.1)	— [—, —]	[0.052, 13.391]
切除領域における再発病変あり*4	本薬群	55	5 (9.1)	— [—, —]	0.578
	プラセボ群	50	5 (10.0)	— [—, —]	[0.148, 2.261]

—：推定不能、*1：腫瘍部位（頭頸部、頭頸部以外）及び地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他の地域）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：（i）被膜外浸潤を有するリンパ節転移及び 1 個以上の 20 mm 以上のリンパ節転移、又は（ii）3 個以上のリンパ節転移を有する患者、*3：原発巣からの距離が 2 cm を超えるが、所属リンパ節領域には及んでいない皮膚及び皮下の転移を有する患者、*4：過去に切除された腫瘍の領域に発生し、以下の基準を 1 つ以上有する再発 CSCC の患者

- ・再発病変に伴う所属リンパ節転移が N2b 以上
- ・最大径 4 cm 以上の再発病変、若しくは軽度の骨びらん又は近接する正常な表皮顆粒層から 6 mm を超える浸潤を有する再発病変
- ・低分化の組織型かつ最大径 20 mm 以上の再発病変

加えて、本薬の臨床的有用性が期待される適切な患者に投与されるよう、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴（術後放射線療法が実施された患者が 1788 試験の対象である旨）及び再発高リスクの定義を「臨床成績」の項において情報提供した上で、当該内容を熟知し適応患者の選択を行う旨を効能・効果に関連する注意として設定する。なお、1788 試験では、再発高リスクの CSCC に対して術後放射線療法を実施した患者を対象としていたものの、下記の点を踏まえると、再発高リスクの CSCC 患者に対する本薬の投与に際し、術後放射線療法の実施を必須とする必要はないと考える。

- ・再発高リスクの CSCC 患者に対する術後放射線療法が経過観察よりも臨床的に優れていることを検

証した臨床試験はなく、本薬の投与に際し、術後放射線療法の実施を必須とすることは、CSCC 患者における術後放射線療法の治療効果を過大評価することになると考えること

- 術後放射線療法による毒性が高齢者等において負担になると考えられること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、国内診療ガイドラインにおいて、術後放射線療法は再発高リスクの CSCC 患者に対して考慮すべき治療として記載されていること、1788 試験は再発高リスクの CSCC に対し術後放射線療法を実施した患者が対象であり、術後放射線療法を実施していない患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であることから、効能・効果に関連する注意の項において、術後放射線治療歴のある患者を対象とする旨を注意喚起することが適切と判断した。なお、当該注意喚起及び再発高リスクの定義に関する情報提供は、再発高リスクの CSCC における術後補助療法に関する内容であることから、当該効能・効果に関する注意喚起である旨を明確にすることが適切と判断した。

以上より、本薬の効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
• 根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌 • 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	〈再発高リスクの CSCC における術後補助療法〉 • 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • 術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。

7.R.4.2 PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、1540 試験及び 1788 試験では PD-L1 の発現状況にかかわらず患者が対象とされたものの、本薬がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の本薬の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

<1540 試験>

1540 試験 Group 2 において、Agilent/Dako 社の「IHC 22C3 PharmDx assay」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況³³⁾が解析可能であった患者における PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性は下記のとおりであった。なお、1540 試験 Group 1 及び 3 では PD-L1 の発現状況は検討されなかった。

① 有効性：

1540 試験 Group 2 における、PD-L1 発現状況別の RECIST ver.1.1 に基づく独立中央判定による奏効率¹³⁾の解析結果は表 23 のとおりであり、PD-L1 発現状況にかかわらず、本薬の有効性は期待できると考える。

³³⁾ 腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合

表 23 PD-L1 発現状況別の最良総合効果及び奏効率
(1540 試験、RECIST ver.1.1*1、独立中央判定、FAS、2022 年 3 月 1 日データカットオフ)

最良総合効果	PD-L1 発現 例数 (%)		
	1%未満 17 例	1%以上 50%未満 24 例	50%以上 7 例
CR	1 (5.9)	4 (16.7)	0
PR	5 (29.4)	10 (41.7)	4 (57.1)
SD	8 (47.1)	5 (20.8)	1 (14.3)
PD	2 (11.8)	2 (8.3)	2 (28.6)
NE	1 (5.9)	3 (12.5)	0
奏効 (CR+PR)	6	14	4
(奏効率 [95%CI*2] (%))	(35.3 [14.2, 61.7])	(58.3 [36.6, 77.9])	(57.1 [18.4, 90.1])

*1：WHO 基準に準じた写真評価を含めた複合評価がされた（脚注 13 参照）、*2：Clopper-Pearson 法

② 安全性：

1540 試験 Group 2 における PD-L1 発現状況別の安全性の概要は表 24 のとおりであり、PD-L1 発現状況別の部分集団間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

表 24 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (1540 試験 Group 2、2022 年 3 月 1 日データカットオフ)

	PD-L1 発現 例数 (%)		
	1%未満 17 例	1%以上 50%未満 24 例	50%以上 7 例
全有害事象	17 (100)	24 (100)	7 (100)
Grade 3 以上の有害事象	10 (58.8)	13 (54.2)	3 (42.9)
死亡に至った有害事象	2 (11.8)	0	0
重篤な有害事象	7 (41.2)	8 (33.3)	1 (14.3)

<1788 試験>

1788 試験において、Roche Diagnostic 社/Ventana Medical Systems 社の「VENTANA PD-L1 (SP263) Assay」を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況³⁴⁾ が解析可能であった患者における PD-L1 発現状況別の本薬の有効性及び安全性は下記のとおりであった。

① 有効性：

1788 試験における PD-L1 発現状況別の DFS 及び OS の中間解析 (2025 年 4 月 7 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 25 及び図 4、並びに表 26 及び図 5 のとおりであり、PD-L1 発現状況にかかわらず、本薬の有効性は期待できると考える。

表 25 PD-L1 発現状況別の DFS の解析結果 (1788 試験、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
1%未満	本薬群	155	— [—, —]	0.315	0.5788
	プラセボ群	154	— [48.5, —]	[0.180, 0.550]	
1%以上	本薬群	42	— [37.6, —]	0.357	
	プラセボ群	43	27.1 [17.1, —]	[0.150, 0.850]	

—：推定不能、*1：腫瘍部位（頭頸部、頭頸部以外）及び地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他の地域）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

³⁴⁾ 腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合

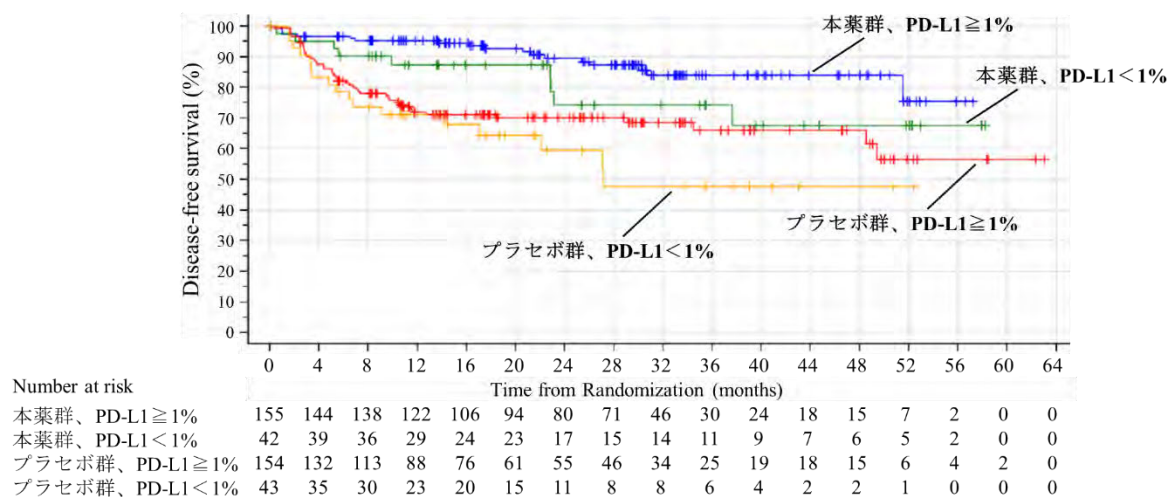


図4 PD-L1 発現状況別の DFS の Kaplan-Meier 曲線 (1788 試験、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

表 26 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析結果 (1788 試験、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
1%未満	本薬群	155	— [—, —]	0.973	0.4640
	プラセボ群	154	— [—, —]	[0.402, 2.351]	
1%以上	本薬群	42	— [—, —]	0.383	
	プラセボ群	43	— [—, —]	[0.094, 1.560]	

—：推定不能、*1：腫瘍部位（頭頸部、頭頸部以外）及び地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他の地域）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル

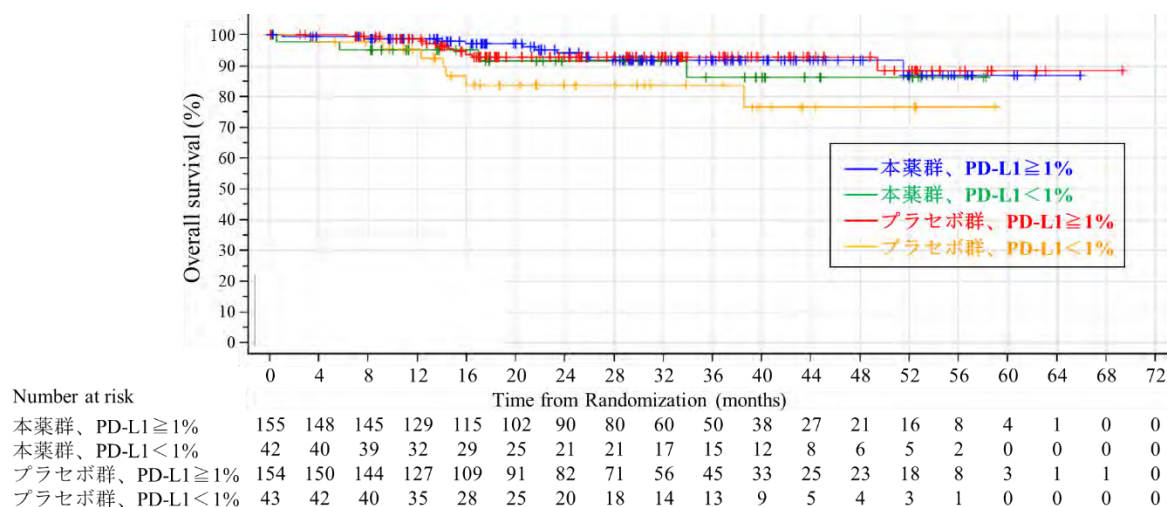


図5 PD-L1 発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (1788 試験、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

② 安全性：

1788 試験の本薬群における PD-L1 発現状況別の安全性の概要は表 27 のとおりであり、PD-L1 発現状況別の部分集団間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

表 27 PD-L1 発現状況別の安全性の概要 (1788 試験の本薬群、2025 年 4 月 7 日データカットオフ)

	PD-L1 発現 例数 (%)	
	1%未満 40 例	1%以上 153 例
全有害事象	36 (90.0)	144 (94.1)
Grade 3 以上の有害事象	10 (25.0)	40 (26.1)
死亡に至った有害事象	0	2 (1.3)
重篤な有害事象	7 (17.5)	30 (19.6)

上記の検討結果から、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬投与は PD-L1 発現状況にかかわらず推奨され则认为。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉 通常、成人には、セミブリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉 通常、成人には、セミブリマブ（遺伝子組換え）として、投与開始から 12 週間は 1 回 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注し、その後は 1 回 350 mg を 3 週間間隔又は 1 回 700 mg を 6 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。投与期間は 48 週間までとする。	〈効能共通〉 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について 〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の CSCC、再発高リスクの CSCC における術後補助療法〉 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項をそれぞれ下表のとおり設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉 通常、成人には、セミブリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉 通常、成人には、セミブリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 16 回まで、30 分間かけて点滴静注する。または、セミブリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 4 回、30 分間かけて点滴静注し、その後、1回 700 mg を 6 週間間隔で 6 回まで、30 分間かけて点滴静注する。	〈効能共通〉 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について 〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の CSCC、再発高リスクの CSCC における術後補助療法〉 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（1423 試験）において、本薬 3 mg/kg Q2W 投与の忍容性が確認されたこと（「令和 4 年 11 月 15 日付け審査報告書 リブタヨ点滴静注 350 mg」参照）から、1540 試験の Group 1 及び 2 における本薬の用法・用量は 3 mg/kg Q2W 投与を設定した。また、その後、PPK 解析の結果、本薬 350 mg Q3W 投与時の本薬の曝露量は、3 mg/kg Q2W 投与時の曝露量と同様であると推定されたことから、1540 試験の Group 3 及び 6 並びに 1788 試験における本薬の用法・用量は 350 mg Q3W 投与を設定した。1540 試験の Group 1 及び 2 と Group 3 との間で本薬の有効性及び安全性に明確な差異はなく、1540 試験及び 1788 試験において、CSCC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等から、本一変申請に係る本薬の用法・用量を当該試験成績に基づき設定した。

なお、1788 試験における本薬の用法・用量は、試験開始時点では、本薬 350 mg Q3W 投与を設定していたものの、PPK 解析の結果、本薬 350 mg Q3W 投与時の曝露量は、700 mg Q6W 投与時の曝露量と同様であると推定されたことから、治験実施計画書改訂第 2 版（2021 年 6 月 29 日付け）において、本薬 350 mg を Q3W で 12 週間投与後、本薬 700 mg Q6W 投与に変更した。Q3W 継続投与及び Q3W/Q6W 切替え投与の部分集団における、DFS の解析（2025 年 4 月 7 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 28 及び図 6 のとおりであり、用法・用量にかかわらず、本薬の有効性は期待できると考える。

表 28 用法・用量別の DFS の解析結果（1788 試験、2025 年 4 月 7 日データカットオフ）

用法・用量	投与群	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
Q3W 継続投与	本薬群	38	－ [－, －]	0.477
	プラセボ群	43	－ [34.5, －]	[0.202, 1.129]
Q3W/Q6W 切替え投与	本薬群	171	－ [－, －]	0.311
	プラセボ群	163	－ [－, －]	[0.185, 0.522]

－：推定不能、*：腫瘍部位（頭頸部、頭頸部以外）及び地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他の地域）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

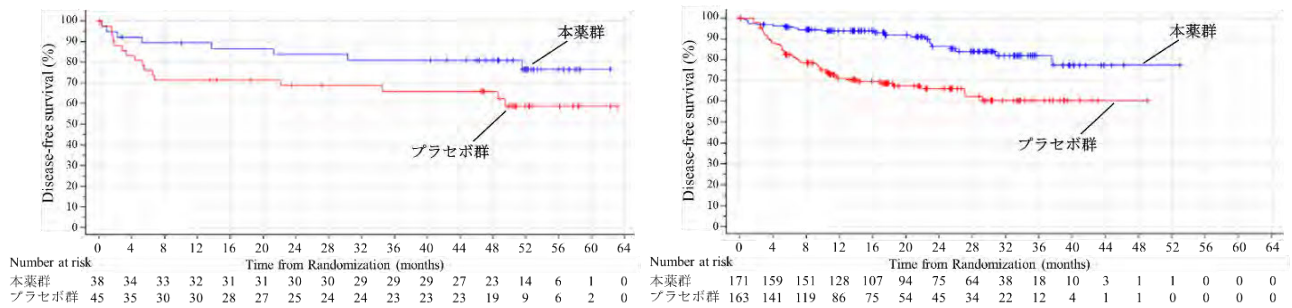


図6 用法・用量別のDFSのKaplan-Meier曲線（1788試験、2025年4月7日データカットオフ）
（左図：Q3W継続投与、右図：Q3W/Q6W切替え投与）

また、1788試験の本薬群における用法・用量別の安全性の概要は表29のとおりであり、用法・用量別の部分集団間で本薬の安全性に明確な差異は認められなかった。

表29 用法・用量別の安全性の概要（1788試験の本薬群、2025年4月7日データカットオフ）

	例数 (%)	
	Q3W 継続投与 58 例	Q3W/Q6W 切替え投与 147 例
全有害事象	54 (93.1)	137 (93.2)
Grade 3 以上の有害事象	23 (39.7)	29 (19.7)
死亡に至った有害事象	1 (1.7)	1 (0.7)
重篤な有害事象	17 (29.3)	21 (14.3)

上記の検討結果等から、再発高リスクのCSCCにおける術後補助療法としての本薬の用法・用量としてQ3W継続投与及びQ3W/Q6W切替え投与のいずれも推奨され则认为。

現時点において、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。さらに、1540試験及び1788試験では、副作用発現時における本薬の休薬等の基準について、既承認の効能・効果に係る承認時に評価された臨床試験（1676試験等）と同様の内容が設定された上で本薬の臨床的有用性が示されたことから、CSCC患者における副作用発現時の本薬の休薬等の目安として、既承認の効能・効果に対して設定された内容と同一の内容を設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量を以下のように整備して設定した上で、用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉 通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉 通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 16 回まで、30 分間かけて点滴静注する。または、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 4 回、30 分間かけて点滴静注し、その後、1回 700 mg を 6 週間間隔で 6 回まで、30 分間かけて点滴静注する。	〈効能共通〉 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について 〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の CSCC、再発高リスクの CSCC における術後補助療法〉 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更し、表 30 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 30 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- infusion reaction - 大腸炎・重度の下痢 - 筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症 - 心筋炎・心膜炎 - 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等） - 内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害） 1 型糖尿病 - 重度の皮膚障害 - 神経障害（ギラン・バレー症候群等） - 脳炎・髄膜炎 - 肝不全・肝機能障害・肝炎 - ILD - 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 - 静脈血栓塞栓症 - 免疫性血小板減少症 - 発熱性好中球減少症 - 膵炎 - ぶどう膜炎 - 血球貪食性リンパ組織球症	- 胚胎児毒性 - 硬化性胆管炎	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

下線：本一変申請において変更する事項

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 既承認の効能・効果に係る臨床試験と比較して 1540 試験及び 1788 試験で発現割合が高かった有害事象は、本薬の既知の有害事象であったこと（7.R.3.1 参照）
- 既承認の効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後調査³⁵⁾において、日本人患者における本薬の安全性情報は一定程度収集されており、収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（1788 試験）

有害事象は、本薬群で 191/205 例（93.2%）、プラセボ群で 185/204 例（90.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 137/205 例（66.8%）、プラセボ群で 98/204 例（48.0%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上に認められた有害事象は表 31 のとおりであった。

³⁵⁾ がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に、本薬の使用実態下における安全性検討事項の発現状況を検討することを目的とした使用成績調査（目標症例数：安全性解析対象症例として 120 例）が実施中であり、20 年 月 日時点で 例が登録され、 例の調査票が回収されている。

表 31 いずれかの群で発現割合が 5%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	本薬群 205 例		プラセボ群 204 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	191 (93.2)	52 (25.4)	185 (90.7)	33 (16.2)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	37 (18.0)	1 (0.5)	19 (9.3)	0
そう痒症	36 (17.6)	1 (0.5)	27 (13.2)	0
斑状丘疹状皮疹	25 (12.2)	0	12 (5.9)	0
光線角化症	23 (11.2)	0	22 (10.8)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	16 (7.8)	0	18 (8.8)	0
皮膚感染	6 (2.9)	0	12 (5.9)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	50 (24.4)	1 (0.5)	44 (21.6)	0
末梢性浮腫	12 (5.9)	0	6 (2.9)	0
無力症	11 (5.4)	1 (0.5)	8 (3.9)	
胃腸障害				
下痢	32 (15.6)	3 (1.5)	41 (20.1)	0
悪心	16 (7.8)	0	15 (7.4)	0
便秘	14 (6.8)	0	17 (8.3)	0
口内乾燥	14 (6.8)	0	8 (3.9)	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	27 (13.2)	0	27 (13.2)	1 (0.5)
背部痛	13 (6.3)	0	9 (4.4)	0
神経系障害				
頭痛	14 (6.8)	0	18 (8.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
ボーエン病	17 (8.3)	2 (1.0)	24 (11.8)	2 (1.0)
皮膚有棘細胞癌	17 (8.3)	2 (1.0)	20 (9.8)	4 (2.0)
基底細胞癌	14 (6.8)	1 (0.5)	18 (8.8)	2 (1.0)
臨床検査				
ALT 増加	12 (5.9)	4 (2.0)	4 (2.0)	1 (0.5)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	28 (13.7)	1 (0.5)	9 (4.4)	0
甲状腺機能亢進症	12 (5.9)	0	2 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	14 (6.8)	0	7 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	11 (5.4)	0	6 (2.9)	1 (0.5)
血管障害				
高血圧	8 (3.9)	5 (2.4)	11 (5.4)	4 (2.0)
精神障害				
不眠症	12 (5.9)	0	5 (2.5)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 38/205 例（18.5%）、プラセボ群で 21/204 例（10.3%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	本薬群 205 例		プラセボ群 204 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	38 (18.5)	13 (6.3)	21 (10.3)	1 (0.5)
肺炎	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0
副腎機能不全	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
下痢	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
蜂巣炎	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0
皮膚感染	0	0	2 (1.0)	0
肺塞栓症	0	0	2 (1.0)	0

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 20/205 例 (9.8%)、プラセボ群で 4/204 例 (2.0%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)			
	本薬群 205 例		プラセボ群 204 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	20 (9.8)	17 (8.3)	4 (2.0)	0
ALT 増加	3 (1.5)	3 (1.5)	0	0
AST 増加	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
血中 ALP 増加	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0
副腎機能不全	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0

7.2.2 海外第Ⅱ相試験 (1540 試験)

7.2.2.1 Group 1

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 46/59 例 (78.0%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 34 のとおりであった。

表 34 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	59 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	59 (100)	30 (50.8)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	11 (18.6)	0
発疹	11 (18.6)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (13.6)	0
皮膚乾燥	6 (10.2)	0
胃腸障害		
下痢	17 (28.8)	1 (1.7)
悪心	14 (23.7)	0
便秘	10 (16.9)	1 (1.7)
嘔吐	6 (10.2)	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	6 (10.2)	0
尿路感染	6 (10.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	15 (25.4)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	12 (20.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	11 (18.6)	0
呼吸困難	6 (10.2)	2 (3.4)
肺臓炎	6 (10.2)	3 (5.1)
口腔咽頭痛	6 (10.2)	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	8 (13.6)	0
神経系障害		
頭痛	11 (18.6)	0
浮動性めまい	8 (13.6)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	7 (11.9)	2 (3.4)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	6 (10.2)	0

重篤な有害事象は 24/59 例 (40.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺臓炎及び蜂巣炎各 4 例 (6.8%)、肺炎 2 例 (3.4%) であり、うち、肺臓炎 4 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/59 例 (10.2%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎 4 例 (6.8%) であり、当該 4 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2 Group 2

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 64/78 例 (82.1%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 35 のとおりであった。

表 35 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	78 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	78 (100)	41 (52.6)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	23 (29.5)	0
発疹	11 (14.1)	1 (1.3)
光線角化症	12 (15.4)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (10.3)	0
皮膚乾燥	8 (10.3)	0
胃腸障害		
下痢	23 (29.5)	1 (1.3)
悪心	20 (25.6)	0
便秘	10 (12.8)	0
嘔吐	11 (14.1)	1 (1.3)
腹痛	12 (15.4)	0
感染症および寄生虫症		
上気道感染	10 (12.8)	0
創傷感染	8 (10.3)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	35 (44.9)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	12 (15.4)	1 (1.3)
背部痛	8 (10.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	16 (20.5)	0
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	8 (10.3)	2 (2.6)
臨床検査		
ALT 増加	9 (11.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
基底細胞癌	10 (12.8)	2 (2.6)
血液およびリンパ系障害		
貧血	8 (10.3)	1 (1.3)
血管障害		
高血圧	8 (10.3)	7 (9.0)
精神障害		
不眠症	8 (10.3)	0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	9 (11.5)	0

重篤な有害事象は 28/78 例 (35.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 5 例 (6.4%)、肺臓炎 4 例 (5.1%)、蜂巣炎、敗血症及び転倒各 2 例 (2.6%) であり、うち、肺臓炎 4 例及び肺炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10/78 例 (12.8%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎 2 例 (2.6%) であり、当該 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.3 Group 3

有害事象は 55/56 例 (98.2%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 38/56 例 (67.9%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.1)	例数 (%)	
	56 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	55 (98.2)	24 (42.9)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	7 (12.5)	0
発疹	10 (17.9)	0
光線角化症	7 (12.5)	0
斑状丘疹状皮疹	7 (12.5)	1 (1.8)
胃腸障害		
下痢	13 (23.2)	0
悪心	12 (21.4)	0
便秘	8 (14.3)	0
嘔吐	8 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	17 (30.4)	3 (5.4)
末梢性浮腫	6 (10.7)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	10 (17.9)	0
背部痛	6 (10.7)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	7 (12.5)	5 (8.9)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	7 (12.5)	0

重篤な有害事象は 23/56 例 (41.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4/56 例 (7.1%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.2.3 Group 6

有害事象は 163/165 例 (98.8%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 112/165 例 (67.9%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	165 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	163 (98.8)	91 (55.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	46 (27.9)	1 (0.6)
無力症	26 (15.8)	3 (1.8)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	43 (26.1)	1 (0.6)
光線角化症	19 (11.5)	0
斑状丘疹状皮疹	18 (10.9)	1 (0.6)
胃腸障害		
下痢	39 (23.6)	1 (0.6)
悪心	33 (20.0)	0
便秘	22 (13.3)	0
嘔吐	17 (10.3)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	25 (15.2)	2 (1.2)
背部痛	20 (12.1)	2 (1.2)
代謝および栄養障害		
食欲減退	23 (13.9)	2 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	19 (11.5)	3 (1.8)

重篤な有害事象は 86/165 例 (52.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は肺炎 6 例 (3.6%)、心不全、転倒及び錯乱状態各 4 例 (2.4%)、心筋梗塞及び副腎機能不全各 3 例 (1.8%) であり、うち、副腎機能不全 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 29/165 例 (17.6%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は心筋梗塞、肺臓炎及び全身健康状態悪化各 2 例 (1.2%) であり、うち、肺臓炎 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬投与は治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 6 日

申請品目

[販 売 名] リブタヨ点滴静注 350 mg
[一 般 名] セミプリマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] リジェネロン・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 12 月 11 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (1540 試験) Group 1、2 及び 3 並びに外科的切除後及び放射線治療後の再発リスクの高い CSCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (1788 試験) における以下の結果等から、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬の有効性は期待でき、再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬の有効性は示されたと判断した。

- 1540 試験の主要評価項目とされた奏効率について、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率を上回ったことに加え、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する標準的治療は確立していないこと、及び異なる試験の結果との比較には限界があるものの既承認のニボルマブの CSCC に対する奏効率を踏まえると、得られた効果の大きさには臨床的に意義があると考えること
- 1788 試験の主要評価項目とされた DFS について、プラセボ群と本薬群との比較において、統計学的に有意な結果が認められ、本薬群で延長していたこと

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬投与

時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象³⁶⁾であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、過度の免疫反応による副作用も考慮した有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
- 根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌 - 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法	〈再発高リスクの CSCC における術後補助療法〉 - 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 - 術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 実臨床では術後放射線治療の線量及び回数が一律ではない³⁷⁾ことから、放射線治療の期間や本薬の投与開始時期を判断することが困難となる懸念がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1788 試験における放射線治療の期間の設定等について、医療現場に情報提供することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

³⁶⁾ infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、ILD、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、肺炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症及び硬化性胆管炎（「令和4年11月15日付け審査報告書 リブタヨ点滴静注 350 mg」等参照）

³⁷⁾ 国内の診療ガイドライン（有棘細胞癌診療ガイドライン 2025）ではリスクに応じて 50～66 Gy の照射線量を 25～33 回の範囲で行うことが推奨されている。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉 通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉 通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 16 回まで、30 分間かけて点滴静注する。または、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 4 回、30 分間かけて点滴静注し、その後、1 回 700 mg を 6 週間間隔で 6 回まで、30 分間かけて点滴静注する。	〈効能共通〉 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について 〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の CSCC、再発高リスクの CSCC における術後補助療法〉 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、発熱性好中球減少症、脾炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症を「重要な潜在的リスク」から「重要な特定されたリスク」に変更し、表 38 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 38 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- infusion reaction - 大腸炎・重度の下痢 - 筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症 - 心筋炎・心膜炎 - 腎機能障害（尿細管間質性腎炎等） - 内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害） 1 型糖尿病 - 重度の皮膚障害 - 神経障害（ギラン・バレー症候群等） - 脳炎・髄膜炎 - 肝不全・肝機能障害・肝炎 - ILD - 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用 - 静脈血栓塞栓症 - 免疫性血小板減少症 - 発熱性好中球減少症 - 脾炎 - ぶどう膜炎 - 血球貪食性リンパ組織球症	- 胚胎児毒性 - 硬化性胆管炎	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

下線：本一変申請において変更する事項

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、根治切除不能な進行・再発の CSCC 患者に対する本薬投与及び再発高リスクの CSCC における術後補助療法としての本薬投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 39 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 39 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした使用成績調査	なし	- 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は、「根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌」及び「再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果における再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌

再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法

[用法・用量]（下線部追加）

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌〉

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

〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 16 回まで、30 分間かけて点滴静注する。または、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回 350 mg を 3 週間間隔で 4 回、30 分間かけて点滴静注し、その後、1回 700 mg を 6 週間間隔で 6 回まで、30 分間かけて点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加）

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌〉

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

〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

3. 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
4. 臨床試験に組み入れられた患者の *EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子又は *ROS1* 融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5. 本剤を単独で投与する場合には、*PD-L1* 発現率について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*PD-L1* の発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

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

〈再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

7. 臨床試験に組み入れられた患者の再発高リスクの定義等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
8. 術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加)

〈がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌、根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌、再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法〉

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉
2. 本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。
〈効能共通〉
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度*	処置
間質性肺疾患	Grade 2 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 以上又は再発性の Grade 2 の場合	本剤を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	• AST 又は ALT が基準値上限の 3～5 倍まで増加した場合 • 総ビリルビンが基準値上限の 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	• AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超まで増加した場合 • 総ビリルビンが基準値上限の 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 甲状腺炎	Grade 3 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
副腎機能不全	Grade 2 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
下垂体炎	Grade 2 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
1 型糖尿病	Grade 3 以上の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
皮膚障害	• 1 週間以上続く Grade 2 の場合 • Grade 3 の場合 • Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 又は中毒性表皮壊死融解症 (TEN) が疑われる場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	• Grade 4 の場合 • SJS 又は TEN が確認された場合	本剤を中止する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 1.5～3 倍まで増加した場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの 3 倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を 50%減速する。
	Grade 3 以上の場合	本剤を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで本剤を休薬する。12 週間を超える休薬後も Grade 1 以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4 又は再発性の Grade 3 の場合	本剤を中止する。

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AJCC	American Joint Committee on Cancer	
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from time 0 to time t	投与 0 時間後から t 時間までの AUC
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
COVID-19	Coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CSCC	cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚有棘細胞癌
DFS	disease-free survival	無病生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
FAS	full analysis set	最大の解析対象
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	not assessed	評価不能
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query, Skin Cancer Treatment -Health Professional Version	
NE	not evaluable	評価不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	quaque 6 weeks	6 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

略語	英語	日本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	stable disease	安定
SOC	system organ class	器官別大分類
UICC	Union for International Cancer Control	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		皮膚がん診療ガイドライン 日本皮膚科学会編
1423 試験		R2810-ONC-1423 試験
1540 試験		R2810-ONC-1540 試験
1624 試験		R2810-ONC-1624 試験
1676 試験		R2810-ONC-1676 試験
1788 試験		R2810-ONC-1788 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
セツキシマブ		セツキシマブ（遺伝子組換え）
本薬		セミプリマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
パニツムマブ		パニツムマブ（遺伝子組換え）