

別添

最適使用推進ガイドライン
セミプリマブ（遺伝子組換え）
～有棘細胞癌～

令和8年8月
厚生労働省

目次

1. はじめに	P2
2. 本剤の特徴、作用機序	P3
3. 臨床成績	P4
4. 施設について	P9
5. 投与対象となる患者	P11
6. 投与に際して留意すべき事項	P13

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品などの革新的な新規作用機序医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要な患者に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年6月2日閣議決定)においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用することが重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会及び公益社団法人日本皮膚科学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：セミプリマブ（遺伝子組換え）

対象となる効能又は効果：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

対象となる用法及び用量：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。

製造販売業者：リジェネロン・ジャパン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

セミプリマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）は、ヒト programmed cell death-1（以下、「PD-1」）に対する免疫グロブリン G4（IgG4）サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。

PD-1 は、CD28 ファミリー（T 細胞の活性化を補助的に制御する分子群）に属する受容体であり、活性化したリンパ球（T 細胞、B 細胞及びナチュラルキラーT 細胞）等に発現する。生体内において、PD-1 は、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド（PD-L1 及び PD-L2）と結合し、免疫応答を負に制御すると考えられている（Immunol Rev 2010; 236: 219-42）。また、PD-L1 及び PD-L2 は、種々の腫瘍組織に発現していることが報告されていること（Nat Rev Immunol 2008; 8: 467-77）等から、PD-1/PD-1 リガンド経路は、腫瘍細胞が抗原特異的な T 細胞からの攻撃等を回避する機序の一つとして考えられている。

本剤は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンド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。

本剤の作用機序に基づく過度の免疫反応による副作用等があらわれ、重篤又は死亡に至る可能性がある。本剤の投与中及び投与後には、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う必要がある。

3. 臨床成績

根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌および再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 海外第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540 試験グループ 1、2 及び 3）

根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌患者^{*1}193 例（グループ 1：59 例、グループ 2：78 例、グループ 3：56 例）を対象に、本剤 3 mg/kg 2 週間間隔投与（グループ 1 及びグループ 2）又は、本剤 350 mg 3 週間間隔投与（グループ 3）の有効性、安全性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。

主要評価項目である RECIST ver.1.1^{*2}に基づく中央判定による奏効率の主要解析時の結果は表 1 のとおりであった。なお、事前に設定した閾値はグループ 1、2 及び 3 で、それぞれ 15%、25%及び 15%であった。

*1：グループ1及び3は遠隔転移を有する有棘細胞癌患者、グループ2は局所進行の有棘細胞癌患者が対象とされた。

*2：グループ2の患者の腫瘍評価はWHO基準に準じた写真評価を含めた複合評価により行った。

表 1：最良総合効果及び奏効率（R2810-ONC-1540 試験）

		グループ 1 ^{*1} 59 例	グループ 2 ^{*2} 78 例	グループ 3 ^{*3} 56 例
例数 (%)	完全奏効 (CR)	4 (6.8)	10 (12.8)	3 (5.4)
	部分奏効 (PR)	24 (40.7)	24 (30.8)	20 (35.7)
	安定 (SD)	9 (15.3)	28 (35.9)	8 (14.3)
	Non-CR/Non-PD	4 (6.8)	0	5 (8.9)
	進行 (PD)	11 (18.6)	9 (11.5)	14 (25.0)
	評価不能	7 (11.9)	7 (9.0)	6 (10.7)
奏効率 (PR+CR) (%) (95%信頼区間)		47.5 (34.3, 60.9)	43.6 (32.4, 55.3)	41.1 (28.1, 55.0)

Non-CR/Non-PD：測定可能病変のない患者における評価結果

*1：データカットオフ日：2017 年 10 月 27 日

*2：データカットオフ日：2018 年 10 月 10 日

*3：データカットオフ日：2018 年 9 月 20 日

② 国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 試験のパート 1）

外科的切除後及び放射線治療後の再発リスクの高い^{*1}の有棘細胞癌患者 415 例（日本人患者 11 例を含む）を対象に、本剤^{*2}の有効性及び安全性を、プラセボと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実施された。

主要評価項目である治験担当医判定による無病生存期間（以下、「DFS」）の結果は、表 2 及び図 1 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した。

*1: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。

- 術後病理診断において、(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、下記の基準を 1 つ以上有する再発有棘細胞癌
 - 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

*2:本剤 350 mg を 3 週間間隔で投与、又は本剤 350 mg を 3 週間間隔で 12 週間投与後、本剤 700 mg を 6 週間間隔で投与した（投与期間は最長 48 週間）。

表 2 有効性成績（R2810-ONC-1788 試験パート 1、2024 年 10 月 4 日データカットオフ）

	本剤群 (209 例)	プラセボ群 (206 例)
DFS		
イベント数 (%)	24 (11.5)	65 (31.6)
中央値[月] (95%信頼区間)	NR (NE, NE)	49.4 (48.5, NE)
ハザード比*1 (95%信頼区間)	0.319 (0.199, 0.511)	
p 値 (両側) *2	<0.0001	

NE: not evaluable, NR: not reached

*1：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較

*2：層別ログランク検定、有意水準（両側）0.00455

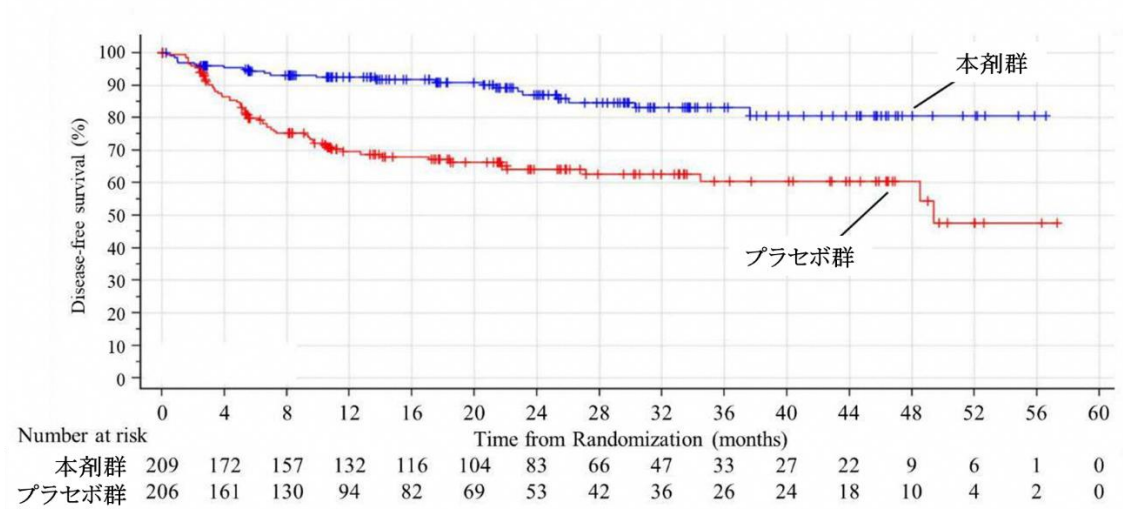


図 1 DFS の Kaplan-Meier 曲線 (R2810-ONC-1788 試験パート 1、2024 年 10 月 4 日データカットオフ)

【安全性】

① 海外第Ⅱ相試験 (R2810-ONC-1540 試験グループ 1、2 及び 3)

グループ 1～3 において本剤が投与された 193 例中 148 例 (76.7%) に治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) が認められた。発現割合が 5%以上の副作用は表 3 のとおりであった。

表 3 発現割合が 5%以上の副作用 (R2810-ONC-1540 試験グループ 1、2 及び 3 の合計) (安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	グループ 1、2 及び 3 の合計 193 例		
	全 Grades	Grades 3/4	Grades 5
全副作用	148 (76.7)	33 (17.1)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	75 (38.9)	4 (2.1)	0
そう痒症	29 (15.0)	0	0
発疹	23 (11.9)	1 (0.5)	0
斑状丘疹状皮疹	21 (10.9)	1 (0.5)	0
胃腸障害	51 (26.4)	5 (2.6)	0
下痢	24 (12.4)	2 (1.0)	0
悪心	18 (9.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (25.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
疲労	40 (20.7)	1 (0.5)	0
臨床検査	37 (19.2)	4 (2.1)	0

器官別大分類 基本語	グループ 1、2 及び 3 の合計 193 例		
	全 Grades	Grades 3/4	Grades 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (6.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (5.7)	1 (0.5)	0
内分泌障害	27 (14.0)	1 (0.5)	0
甲状腺機能低下症	21 (10.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	26 (13.5)	2 (1.0)	0
関節痛	13 (6.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (13.0)	6 (3.1)	0
肺臓炎	14 (7.3)	6 (3.1)	0

MedDRA version 24.1
NCI grade: CTCAE Version 4.03

なお本剤群においてinfusion reaction 8例 (4.1%)、内分泌障害 (甲状腺機能障害・副腎機能障害) 27例 (14.0%)、肺臓炎 14例 (7.3%)、肝不全・肝機能障害・肝炎 7例 (3.6%)、大腸炎5例 (2.6%)・重度の下痢2例 (1.0%)、重度の皮膚障害4例 (2.1%)、腎機能障害 (尿細管間質性腎炎等) 4例 (2.1%)、神経障害 (ギラン・バレー症候群等) 1例 (0.5%)、心筋炎1例 (0.5%)、心膜炎1例 (0.5%)、脳炎1例 (0.5%)、髄膜炎1例 (0.5%) が認められた。筋炎、重症筋無力症、横紋筋融解症、1型糖尿病、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、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、血管炎及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象 (臨床検査値異常を含む) を含む集計結果を示す。

② 国際共同第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1788 試験のパート 1)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) 205 例中 128 例 (62.4%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は表 4 のとおりであった。

表4 いずれかの群で発現割合が5%以上の副作用（R2810-ONC-1788 試験パート1）
（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本剤群 205 例			プラセボ群 204 例		
	全 Grades	Grades 3/4	Grades 5	全 Grades	Grades 3/4	Grades 5
全副作用	128 (62.4)	19 (9.3)	1 (0.5)	94 (46.1)	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	80 (39.0)	4 (2.0)	0	43 (21.1)	0	0
そう痒症	29 (14.1)	1 (0.5)	0	19 (9.3)	0	0
発疹	26 (12.7)	1 (0.5)	0	13 (6.4)	0	0
斑状丘疹状皮疹	23 (11.2)	0	0	10 (4.9)	0	0
一般・全身障害および投与	46 (22.4)	1 (0.5)	0	35 (17.2)	0	0
部位の状態						
疲労	33 (16.1)	0	0	30 (14.7)	0	0
胃腸障害	36 (17.6)	4 (2.0)	0	24 (11.8)	1 (0.5)	0
下痢	21 (10.2)	2 (1.0)	0	17 (8.3)	0	0
内分泌障害	29 (14.1)	3 (1.5)	0	5 (2.5)	0	0
甲状腺機能低下症	22 (10.7)	1 (0.5)	0	5 (2.5)	0	0
甲状腺機能亢進症	11 (5.4)	0	0	0	0	0
臨床検査	23 (11.2)	5 (2.4)	0	10 (4.9)	0	0
アラニンアミノトランス	11 (5.4)	4 (2.0)	0	3 (1.5)	0	0
フェラーゼ増加						

データカットオフ：2024年10月4日

MedDRA version 27.0

NCI grade CTCAE version 5

なお本剤群においてinfusion reaction 6例（2.9%）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害）29例（14.1%）、肝不全・肝機能障害・肝炎4例（2.0%）、肺臓炎4例（2.0%）、大腸炎3例（1.5%）・重度の下痢2例（1.0%）、重度の皮膚障害3例（1.5%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）2例（1.0%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）1例（0.5%）、心筋炎1例（0.5%）、筋炎1例（0.5%）が認められた。重症筋無力症、横紋筋融解症、心膜炎、1型糖尿病、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、腭炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、血管炎及び硬化性胆管炎は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び投与継続の判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤の投与により重篤な副作用を発現した際に対応することが必要なため、医薬品リスク管理計画（RMP）に基づき、本剤の医薬品安全性監視活動への協力体制がある施設であって、以下の①～③のすべてを満たす施設において使用するべきである。

① 施設について

①-1 下記の（１）～（５）のいずれかに該当する施設であること。

- (1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）
- (2) 特定機能病院
- (3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）
- (4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設
- (5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

①-2 有棘細胞癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師（下表のいずれかに該当する医師）が、当該診療科の本剤に関する治療の責任者として配置されていること。

表

医師免許取得後、2年の初期研修を修了した後に、5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち2年以上はがん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
医師免許取得後、2年の初期研修を修了した後に、5年以上の皮膚悪性腫瘍診療の臨床経験を有していること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていること。なお、整備体制について、がん患者とその家族に十分に周知されていること。

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、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、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、血管炎、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、硬化性胆管炎等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

- ① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。
 - 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
- ② 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法に関しては、術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。また、国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788試験パート1）における「再発高リスク」の定義（以下のいずれかの基準を満たす場合）を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。
 - 術後病理診断において、（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つ以上有する再発有棘細胞癌
 - 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
- ③ 下記に該当する本剤の投与および使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。
 - 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

- ① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。
 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。
 - 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
 - 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
 - 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ECOG Performance Status 3-4^{（注1）} の患者

（注1） ECOG の Performance Status （PS）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

6. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- ② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- ③ 主な副作用のマネジメントについて
 - 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
 - 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
 - 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
 - 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
 - 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を実施すること。
 - infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
 - 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。
- ④ 本剤の臨床試験において、R2810-ONC-1540試験では8週間（グループ1及び2）あるいは9週間（グループ3）ごと、R2810-ONC-1788試験のパート1では投与開始から12週間ごとに有効性の評価が行われたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。