

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤

リブタヨ[®]点滴静注350mg
Libtayo[®] I.V. Infusion

剤形	注射剤（点滴静注用）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中にセミプリマブ（遺伝子組換え）を350mg/7mL含有する。
一般名	和名：セミプリマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Cemiplimab (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年12月23日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL:0120-109-905 FAX:(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2022年12月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名(命名法)…………… 4
 - (2) 洋名(命名法)…………… 4
 - (3) ステム…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 5

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 6
 - (1) 外観・性状…………… 6
 - (2) 溶解性…………… 6
 - (3) 吸湿性…………… 6
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 6
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 6
 - (6) 分配係数…………… 6
 - (7) その他の主な示性値…………… 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 7
 - (1) 剤形の区別…………… 7
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 7
 - (3) 識別コード…………… 7
 - (4) 製剤の物性…………… 7
 - (5) その他…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 7
 - (2) 電解質等の濃度…………… 7
 - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 8
9. 溶出性…………… 8
10. 容器・包装…………… 8
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 8
 - (2) 包装…………… 9
 - (3) 予備容量…………… 9
 - (4) 容器の材質…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 13
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 13
 - (2) 臨床薬理試験…………… 13
 - (3) 用量反応探索試験…………… 15
 - (4) 検証的試験…………… 26
 - 1) 有効性検証試験…………… 26
 - 2) 安全性試験…………… 39
 - (5) 患者・病態別試験…………… 39
 - (6) 治療的使用…………… 39
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 39
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 41
 - (7) その他…………… 41

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 42
2. 薬理作用…………… 42
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 42
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 42
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 53

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 54
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 54
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 54
 - (3) 中毒域…………… 55
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 55
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 55
 - (1) 解析方法…………… 55

(2) 吸収速度定数	55
(3) 消失速度定数	56
(4) クリアランス	56
(5) 分布容積	56
(6) その他	56
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	56
(1) 解析方法	56
(2) パラメータ変動要因	56
4. 吸収	56
5. 分布	56
(1) 血液-脳関門通過性	56
(2) 血液-胎盤関門通過性	56
(3) 乳汁への移行性	57
(4) 髄液への移行性	57
(5) その他の組織への移行性	57
(6) 血漿蛋白結合率	57
6. 代謝	57
(1) 代謝部位及び代謝経路	57
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	57
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	57
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	57
7. 排泄	57
8. トランスポーターに関する情報	57
9. 透析等による除去率	58
10. 特定の背景を有する患者	58
11. その他	58

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	60
2. 禁忌内容とその理由	60
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	60
5. 重要な基本的注意とその理由	60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	61
(1) 合併症・既往歴等のある患者	61
(2) 腎機能障害患者	62
(3) 肝機能障害患者	62
(4) 生殖能を有する者	62
(5) 妊婦	62
(6) 授乳婦	62
(7) 小児等	63
(8) 高齢者	63
7. 相互作用	63
(1) 併用禁忌とその理由	63
(2) 併用注意とその理由	63
8. 副作用	63
(1) 重大な副作用と初期症状	63
(2) その他の副作用	65
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	75
10. 過量投与	75

11. 適用上の注意	75
12. その他の注意	76
(1) 臨床使用に基づく情報	76
(2) 非臨床試験に基づく情報	76

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	77
(1) 薬効薬理試験	77
(2) 安全性薬理試験	77
(3) その他の薬理試験	77
2. 毒性試験	77
(1) 単回投与毒性試験	77
(2) 反復投与毒性試験	77
(3) 遺伝毒性試験	78
(4) がん原性試験	78
(5) 生殖発生毒性試験	78
(6) 局所刺激性試験	79
(7) その他の特殊毒性	79

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	81
2. 有効期間	81
3. 包装状態での貯法	81
4. 取扱い上の注意	81
5. 患者向け資材	81
6. 同一成分・同効薬	81
7. 国際誕生年月日	81
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	82
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	82
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	82
11. 再審査期間	82
12. 投薬期間制限に関する情報	82
13. 各種コード	82
14. 保険給付上の注意	82

XI. 文献

1. 引用文献	83
2. その他の参考文献	83

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	84
2. 海外における臨床支援情報	85

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	88
(1) 粉碎	88
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	88
2. その他の関連資料	88

略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
AC	Adenocarcinoma/Adenosquamous carcinoma	腺癌／腺扁平上皮癌
ADA	Anti-drug antibody	抗セミプリマブ抗体
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APC	Antigen-presenting cell	抗原提示細胞
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度－時間曲線下面積
BCC	Basal cell carcinoma	基底細胞癌
BOR	Best overall response	最良総合効果
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
CDC	Complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	Complementarity-determining	相補性決定領域
C _{eo1}	Concentration at end of infusion after the first dose	投与終了時の血清中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CIC	Circulating immune complex	循環性免疫複合体
CL	Clearance	クリアランス
C1q	Subunit of the C1 enzyme complex of the classical pathway of	補体活性化の古典的経路の C1 酵素複合体サブユニット
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C _{max,1}	Maximum serum concentration after first dose	初回投与後の最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	
Cox PH	Cox proportional hazard	Cox 比例ハザード
CPS	Combined positive score	
CR	Complete response	完全奏効
CSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚有棘細胞癌
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4
C _{trough}	Trough serum concentration	トラフ血清中濃度

略語	英語	略語内容（日本語）
C _{trough,1}	Trough serum concentration after first dose	初回投与後のトラフ血清中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	Duration of response	奏効期間
EC ₅₀	Half-maximal effective concentration	50%有効濃度
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ENGOT	European Network for Gynecological Oncological Trial	
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	
E-R	Exposure-response	曝露－反応
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fcy	Fragment crystallizable region of IgG	IgG の結晶化可能断片
FIH	First-in-Human	
GHS	Global Health Status	
HHI	Hedgehog inhibitor	ヘッジホッグ伝達経路阻害剤
h	Human	ヒト（接頭辞として使用）
HEK293	Human Embryonic Kidney 293 cell	ヒト胎児腎細胞 293
HNSCC	Head and Neck Squamous cell carcinoma	頭頸部扁平上皮癌
HPV	Human papilloma virus	ヒトパピローマウイルス
HR	Hazard ratio	ハザード比
IC	Investigator' s choice	治験担当医師が選択した
IC ₅₀	Half-maximal inhibitory	50%阻害濃度
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
IL	Interleukin	インターロイキン
imAE	Immune-mediated adverse event	免疫介在性有害事象
IRC	Independent review committee	治験審査委員会
IRR	Infusion-related reaction	
IV	Intravenous	静脈内

略語	英語	略語内容（日本語）
IWRS	Interactive web response system	双方向ウェブ応答システム
Jurkat 細胞	Human leukemia T cell line	ヒト白血病 T 細胞株
k_a	Association rate constant	結合速度定数
k_d	Dissociation rate constant	解離速度定数
k_D	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KHL	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
K-M	Kaplan-Meier	
laBCC	Locally advanced basal cell	局所進行性基底細胞癌
laCSCC	Locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma	局所進行性皮膚有棘細胞癌
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
mBCC	Metastatic basal cell carcinoma	転移性基底細胞癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Mf	Macaca fascicularis, cynomolgus monkey	カニクイザル
MHC	Major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
mmH	Myc-myc-hexahistidine	Myc-myc-ヘキサヒスチジン
MMRM	Mixed-effect model with repeated measures	
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NE	Not evaluable	評価不能
NOAEL	No-observed-adverse-effect-level	無毒性量
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
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
PD-L2	Programmed cell death ligand-2	プログラム細胞死リガンド 2
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間

略語	英語	略語内容（日本語）
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
Q2W	Every 2 weeks	2週ごとに1回
Q3W	Every 3 weeks	3週ごとに1回
Q6W	Every 6 weeks	6週ごとに1回
QOL	Quality of life	生活の質
QTcB	QT interval corrected with Bazett's formula/Bazett	Bazett 補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected with Fridericia's formula/Fridericia	Fridericia 補正 QT 間隔
Raji B	Human B cell line derived from Burkitt's lymphoma	バーキットリンパ腫由来ヒト B 細胞株
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんにおける効果判定規準
RLU	Relative luminescence units	相対発光量
R/M CC	Recurrent or metastatic cervical	再発性又は転移性子宮頸癌
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SC	Subcutaneous	皮下
SCC	Squamous cell carcinoma	扁平上皮癌
SD	Stable disease	安定
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴法
TC	Total count	総数
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TNF α	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
TPS	Tumor Proportion Score	
TTR	Time to response	初回奏効までの期間
VEGF-A	Vascular endothelial growth factor A	血管内皮細胞増殖因子 A
V_{ss}	Volume of distribution at the steady	定常状態における分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

リブタヨ[®]（一般名：セミプリマブ〔遺伝子組換え〕）は、プログラム細胞死 1（PD-1）に結合する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G（IgG）4モノクローナル抗体である。PD-1 とプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）及びプログラム細胞死リガンド 2（PD-L2）との相互作用を阻害することにより、PD-1 を介した免疫反応（抗腫瘍免疫応答を含む）の抑制を無効化する。

本剤は、局所進行性又は転移性の皮膚有棘細胞癌の治療薬として、3 週ごとに 1 回 350mg を 30 分かけて静脈内投与する用法・用量で、米国では 2018 年 9 月に、欧州連合では 2019 年 6 月に承認されており、その他にも世界の複数の国で承認されている。また、ヘッジホッグ伝達経路阻害剤による治療後の局所進行性又は転移性の基底細胞癌の治療や、PD-L1 高発現（Tumor Proportion Score 50%以上）の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌の一次治療として、複数の国で承認されている。

子宮頸癌に対しては、国際共同第Ⅲ相ピボタル試験である R2810-ONC-1676 試験（以下、1676 試験）が実施され、化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発性又は転移性の子宮頸癌に対する新規の治療法としてリブタヨ[®]を評価した。

日本では、2017 年 6 月に日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象とした、リブタヨ[®]の安全性、忍容性、抗腫瘍活性及び薬物動態を評価する国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622）（以下、1622 試験）が開始され、本試験の Part 1 の安全性及び忍容性の結果に基づき、日本人でも海外と同じ用法・用量で投与できると判断された。その後、1622 試験の Part 1 の結果及び医薬品医療機器 総合機構（PMDA）からの助言に基づき、1676 試験への日本人患者の組入れを開始した。1676 試験において、セミプリマブの日本人患者における有効性及び安全性が確認されたことから、製造販売承認申請を行い、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」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

- 1) リブタヨ[®]は、免疫チェックポイント（PD-1 経路）を阻害し、抗腫瘍効果を示すと考えられる。（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- 2) リブタヨ[®]は、プラチナ製剤による化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）において、化学療法に対して全生存期間（OS）の有意な延長を示した（優越性試験、検証的解析結果）。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 3) リブタヨ[®]は、国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）において、化学療法に対して無増悪生存期間（PFS）の有意な延長を示した。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 4) リブタヨ[®]は、1 回 350mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。（「Ⅴ. 3. (1) 用法用量」の項参照）
- 5) 重大な副作用として、免疫介在性肺臓炎、免疫介在性大腸炎、免疫介在性肝炎、免疫介在性内分泌障害、免疫介在性皮膚副作用、免疫介在性腎炎、その他の免疫介在性副作用、Infusion-related reaction、免疫原性が報告されている（承認時）。国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676）では、主な副作用（発現割合 5% 以上）として、疲労、悪心、貧血、無力症、食欲減退、下痢、甲状腺機能低下症、嘔吐、関節痛、発疹及びぶさ痒症が報告されている。また、主な重篤な副作用として貧血、発熱性好中球減少症、血小板減少症が報告されている。（「Ⅴ. 5. (4) 検証的試験」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ 「適正使用ガイド」 ・患者向け資料（リブタヨによる治療を受けられる 子宮頸がん患者さんへ）
最適使用推進ガイドライン	—	
保険適用上の留意事項通知	—	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】 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） 脳炎、髄膜炎 肝不全、肝機能障害、肝炎 間質性肺疾患 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	【重要な潜在的リスク】 発熱性好中球減少症 免疫性血小板減少性紫斑病 膵炎 ぶどう膜炎 胎児毒性	【重要な不足情報】 該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画の概要		4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 		<ul style="list-style-type: none"> 添付文書及び患者向け医薬品ガイドに記載して注意喚起・情報提供する。
追加の医薬品安全性監視活動		追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 		<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 患者向け資材（リブタヨによる治療を受けられる子宮頸がん患者さんへ）の作成及び提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リブタヨ[®]点滴静注 350mg

(2) 洋名

Libtayo[®] I.V. Infusion

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

セミプリマブ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Cemiplimab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

-mab : モノクローナル抗体

-limab : 免疫調節モノクローナル抗体

3. 構造式又は示性式

H鎖2本及びL鎖2本で構成される共有結合性ヘテロ四量体である。

4. 分子式及び分子量

分子式 : C₆₃₉₂H₉₈₃₂N₁₆₉₂O₂₀₀₂S₄₄ (4本鎖のタンパク質)

H鎖 : C₂₁₇₃H₃₃₄₁N₅₇₁O₆₆₈S₁₆

L鎖 : C₁₀₂₃H₁₅₇₉N₂₇₅O₃₃₃S₆

分子量 : 約 147,000

5. 化学名 (命名法) 又は本質

本質 : セミプリマブは、遺伝子組換え抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体で、ヒト IgG4 に由来し、H鎖の 225 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。セミプリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セミプリマブは、444 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ4 鎖) 2本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ 鎖) 2本で構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 147,000) である。

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

REGN2810、SAR439684 (開発コード)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液。半透明～白色の微粒子を認めることがある。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH： 5.7～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：逆相液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	単回使用の 10 mL ガラスバイアル（ゴム栓、キャップ付き）に充填した水性緩衝無菌溶液
性状	無色～微黄色で澄明又は乳白色の液。半透明～白色の微粒子を認めることがある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.7～6.3

浸透圧比：約 1.2（生理食塩液対比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	成分	1 バイアル中の分量
有効成分	セミプリマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}	350mg / 7mL ^{注2)}
添加物	日局 L-ヒスチジン	5.2mg
	日局 L-ヒスチジン塩酸塩水和物	7.6mg
	日局精製白糖	350mg
	日局 L-プロリン	105mg
	日局ポリソルベート 80	14mg
	日局注射用水	適量

注1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2) 採取可能量 7.0 mL

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験の概要

試験	保存形態	結果
長期保存試験	ゴム栓付 ガラスバ イアル	規格内
加速試験		目的物質関連物質の変化が認められた
苛酷試験		純度及び力価の低下、目的物質関連物質の変化が認められた
光安定性		光に不安定であったが規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(2) 包装

1 バイアル (7 mL)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装：10 mL ガラスバイアル、ラミネートフィルムを有するクロロブチルゴム栓及びアルミニウムシールキャップ

二次包装：紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

(解説)

再発性又は転移性子宮頸癌 (R/MCC) 患者を対象とした国際共同第Ⅲ試験 (R2810-ONC-1676 試験) において、一次治療及び術後補助療法における本薬の有効性及び安全性は得られていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量、First-in-Human の R2810-ONC-1423 試験 (以下、1423 試験) の予備的な有効性データ、進行性皮膚有棘細胞癌 (CSCC) の治療における有効性データ (R2810-ONC-1540 試験)、及びセミプリマブの臨床開発プログラム全体 (1622 試験を除く) に参加した 1,116 名の被験者を統合した安全性データによって裏付けられている。

セミプリマブ 350 mg を 3 週ごとに 1 回 (Q3W) で静脈内投与する用法・用量は、薬物動態 (PK) モデルに基づいてセミプリマブの曝露量が 1423 試験で推奨用量と判断された 3 mg/kg Q2W の静脈内投与と同程度になる用量として、まず CSCC 患者で選択され、その後のセミプリマブの臨床開発プログラム全体で用いられた。同様に、ピボタル試験である 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における 350 mg Q3W の用法・用量も、1423 試験で 3 mg/kg 2 週ごとに 1 回 (Q2W) の静脈内投与を受けた子宮頸癌患者における予備的な有効性 (奏効率 10%) と、1423 試験の全コホートで蓄積された安全性データに基づいて設定された。また、日本人については、日本からの 1676 試験の参加に先立ち、日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象とした 1622 試験の用量漸増パート (Part 1) での結果に基づき、350 mg Q3W の静脈内投与の忍容性及び PK が検討された。この用量の忍容性は良好で、用量制限毒性 (事前に規定した血液学的及び非血液学的毒性) は認められず、また、セミプリマブの PK プロファイルは明らかになっている。

抗 PD-1 抗体薬は、活性化された T 細胞に作用し、必ずしもがん細胞への直接的な結合を伴わないことから、進行性 CSCC 患者で得られた抗 PD-1 抗体薬の用法・用量での安全性及び有効性のデータを、NSCLC、基底細胞癌 (BCC) 及び再発性又は転移性子宮頸癌などの異なるがん種に外挿することは妥当と考えられる。この作用機序に基づく、抗 PD-1 抗体薬の有効性の用量-反応関係は、がん種によらず同じになると推測される。

上記の根拠に基づいて設定された 350 mg Q3W の静脈内投与を、ピボタル試験である 1676 試験を用いて、有効性、安全性を検討したところ、再発性又は転移性子宮頸癌患者において期待される有効性及び良好な安全性プロファイルが認められ、これらの結果はセミプリマブを 350 mg Q3W 静脈内投与の用法・用量の妥当性を裏付けるものであった。

V. 治療に関する項目

以上より、セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与する用法・用量は、日本人のがん化学療法中又は療法後に増悪した再発・転移性の子宮頸癌に対して有用であり、安全性も管理可能であったことから、今回の申請における用法・用量として適切であると判断した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

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

副作用	程度 ^a	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/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	本剤を中止する

V. 治療に関する項目

	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	
Infusion-related reaction	Grade 1 又は 2 の場合	本剤の投与を中断又はは投与速度を 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

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
a. Grade は NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.03 に準じる

(解説)

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、本剤の有効性及び安全性は確立されていないために設定した。
- 7.2 本剤投与により副作用が発現した場合に推奨される対処方法について注意喚起するため、CCDS および申請後の審査の過程における議論に基づいて投与中止基準を設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 3 試験及び参考資料 3 試験の計 6 試験に基づき評価した。

評価資料の試験は、R/M CC 患者を含む外国人進行性固形がん患者を対象とした海外第 I 相 first-in-human (FIH) 試験、日本人進行性悪性腫瘍患者を対象とした第 I 相試験及び日本人を含む R/M CC 患者を対象とした国際共同第 III 試験であった。

また、外国人各種悪性腫瘍患者を対象とした海外第 II 相の 2 試験及び外国人 NSCLC 患者^{注)}を対象とした第 III 相試験の計 3 試験を参考資料とした。

本剤はいずれも 30 分かけて点滴静脈内 (IV) 投与した。

注) 本邦承認外適応

臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (投与例数 全例数/日本人例数)	概要 (試験目的)
評価資料 :			
R2810-ONC-1423 海外 3 カ国	第 I 相 非盲検、反復投与、用量漸増 後拡大コホート <用量漸増コホート> 単剤：本剤 1~10 mg/kg 併用：本剤 1 又は 3mg/kg <拡大コホート> 単剤：本剤 3 又は 200mg/kg 併用：本剤 3mg/kg	進行性固形がん癌患者 (398) : 単剤療法 (130) / 併用療法 (268) 3 mg/kg Q2W (333) 1mg/kg Q2W (27) 10 mg/kg Q2W (6) 200 mg Q2W (20) 3 mg/kg Q3W (12)	本剤を単剤あるいは各種併用療法により IV 投与したときの安全性、忍容性、DLT、PK の評価
R2810-ONC-1622 日本	第 I 相 非盲検、非ランダム化、用量漸増	日本人進行性悪性腫瘍患者 (13) : 250 mg Q3W (6) 350 mg Q3W (7)	日本人患者における安全性、忍容性、DLT 及び PK の評価
R2810-ONC-1676 日本及び海外 13 カ国	第 III 相 非盲検、ランダム化	R/M CC 患者 (608/56) : 本剤群 (304/29) IC 群 (304/27)	本剤 350 mg を Q3W で単剤 IV 投与したときの有効性及び安全性の評価
参考資料			
R2810-ONC-1540 海外 3 カ国	第 II 相 非盲検、非ランダム化	進行性 CSCC 患者 (193) : 3 mg/kg Q2W (137) 350 mg Q3W (56)	本剤単剤療法の有効性、安全性及び PK の評価
R2810-ONC-1620 海外 10 カ国	第 II 相 非盲検、非ランダム化	BCC 患者 (132) : mBCC (48) laBCC (84)	本剤 350 mg を Q3W で IV 投与したときの有効性、安全性及び PK の評価
R2810-ONC-1624 海外 24 カ国	第 III 相 非盲検、ランダム化	進行性又は転移性 NSCLC 患者 (710) : 本剤群 (356) PBC 群 (354)	本剤 350 mg を Q3W で IV 投与したときの有効性及び安全性の評価

DLT：用量制限毒性、Q2W：2週ごとに1回、Q3W：3週ごとに1回

IC 群：治験担当医師が選択した化学療法群、PBC 群：プラチナ製剤を含む併用化学療法群

R/M CC：再発性又は転移性子宮頸癌、CSCC：皮膚有棘細胞癌、BCC：基底細胞癌、mBCC：転移性基底細胞癌、laBCC：局所進行性基底細胞癌、NSCLC：非小細胞肺癌

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

- ① 外国人進行性固形がん患者における忍容性 (R2810-ONC-1423試験) 1-2)

V. 治療に関する項目

進行性固形がん患者を対象とした第 I 相 FIH 試験において、本剤1~10 mg/kg を単剤で IV 投与された計130例中127例 (97.7%) で1 件以上の治験薬投与下における有害事象 (TEAE) が報告された。そのうち本剤による因果関係が否定できない TEAE (副作用) と判断されたものは90例 (69.2%) で報告され、そのうち Grade 3以上の副作用は18例 (13.8%) に発現した。発現頻度5%以上の副作用は、疲労 (21.5%、28例)、関節痛 (9.2%、12例)、下痢 (8.5%、11例)、斑状丘疹状皮疹及びそう痒症 (各7.7%、10例)、甲状腺機能低下症 (6.9%、9例)、食欲減退 (6.2%、8例)、悪心7例 (5.4%) であった。

重篤な有害事象 (SAE) は32例 (24.6%) に発現し、そのうち8例 (6.2%) に発現した SAE は本剤との因果関係が否定できない重篤な副作用と判断された。2例以上にみられた重篤な副作用は肺臓炎及び自己免疫性肝炎が各2例 (1.5%) で、その他に糖尿病性ケトアシドーシス、腫瘍随伴性脳脊髄炎、肝不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加が各1例 (0.8%) ずつ報告された。

死亡に至った TEAE は4 例 (3.1%) に発現し、肺塞栓症、肝不全、腫瘍随伴性脳脊髄炎及び急性腎障害が各1 例 (0.8%) であった。投与中止に至った TEAE は9例 (6.9%) に発現し、2例以上にみられたのは自己免疫性肝炎2 例 (1.5%) であった。

② 日本人進行性悪性腫瘍患者における忍容性 (R2810-ONC-1622試験) ³⁾

日本人進行性悪性腫瘍患者を対象とした国内第 I 相、非盲検、用量漸増試験において、本剤単剤を250mg あるいは350mg を Q3W で IV 投与したときの安全性プロファイルは、各種悪性腫瘍患者を対象とした海外臨床試験でみられたものと同様で、いずれの用量においても DLT や新たな安全性徴候はみられなかった。

本剤を IV 投与された13例 (250 mg Q3W 群 : 6例、350 mg Q3W 群 : 7例) のうち計12例 (92.3%、両用量群それぞれ6例) に TEAE が発現し、ほとんどは軽症又は中等症であった。副作用は計11例 (84.6%) に発現し、発現割合は両用量群で同程度であった (250mg Q3W 群 : 5例 [83.3%]、350 mg Q3W 群 : 6例 [85.7%])。全体で2例以上に発現した副作用は、発疹が3 例、AST 増加、疲労及び甲状腺機能亢進症が各2 例であった。

350 mg Q3W の1 例は、副作用と判断された筋力低下により投与中止に至った。

SAE は全体で2例に発現し (250 mg Q3W 群の自己免疫性大腸炎1例及び350 mg Q3W 群の低ナトリウム血症1例)、このうち250 mg Q3W 群の自己免疫性大腸炎は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。死亡に至った TEAE は認められなかった。

全被検者13例において Infusion-related reaction (IRR) はみられず、治験薬投与下で発現した免疫介在性有害事象 (imAE) は5例 (38.5%) で認められた。その内訳は、甲状腺機能亢進症2例の他、甲状腺機能低下症、自己免疫性大腸炎、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び筋力低下が各1例であった。

2) QT/QTc

国内第 I 相試験を除く全ての臨床プログラムで少なくとも1 回以上の本剤単剤療法を受けた全ての被験者で、評価対象とした657例のうち283例 (43.1%) で心電図 (ECG) の異常が認められた。比較的多く認められた ECG の異常は、Bazzet 補正 QT 間隔 (QTcB) のベースラインからの30 msec を超える増加 (17.7%)、QTcB 間隔の450 msec を超える延長 (14.8%) 及び Fridericia 補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの30 msec を超える増加 (14.2%) であった。

これらの所見に臨床的に意義はないと考えられた。一般に、本剤を含むモノクローナル抗体では QT 間隔の延長は予想されていない。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

1) 外国人進行性固形がん患者を対象とした First-in-human 試験 (R2810-ONC-1423試験) ¹⁻²⁾

目的:

主要目的: 本剤を単剤療法又は各種併用療法で IV 投与したときの安全性、忍容性及び DLT、並びに一部の拡大コホートにおける予備的有効性の評価

副次目的:

- 本剤の単剤療法又は各種併用療法での第 II 相臨床試験の推奨用量の検討
- 癌種別拡大コホートにおける抗腫瘍効果、安全性及び忍容性の評価
- PK 及び免疫原性の評価

試験デザイン: 第 I 相、多施設共同、非盲検、用量漸増

対象: 進行性固形がん患者

主な選択基準:

- 組織学的または細胞学的に確認された固形腫瘍(非リンパ腫)の進行が証明され、代替の標準治療選択肢がない悪性腫瘍の診断(特定の例外が適用される)
- 固形腫瘍における効果判定規準(RECIST) 1.1 の効果判定規準(一部の例外を除く)に従った測定可能な病変が 1 つ以上ある場合

主な除外基準:

- 免疫関連有害事象(imAE)のリスクを示唆する可能性がある全身性免疫抑制治療を必要とする重大な自己免疫疾患が継続中または最近(5年以内)確認された場合。以下は除外事項ではない: 白斑、治癒した小児期喘息、ホルモン補充のみを必要とする残存性甲状腺機能低下症、または全身治療を必要としない乾癬。
- プログラムされた death-1/プログラムされた death-ligand 1 (PD-1/PD-L1 経路)を阻害する薬剤による前治療(一部の例外が適用されることがある)

試験方法:

本試験では、初めに用量漸増コホートに本剤(1、3 又は 10mg/kg Q2W)を単剤及び各種併用療法(放射線療法、シクロホスファミド [CTX]、放射線療法+CTX)により投与して本剤の推奨用量を確認した後、新たに拡大コホートへの各種固形がん患者の組み入れを開始し、本剤の単剤及び併用療法について評価した。

用量漸増については、各コホートに 3 例の患者を組み入れ、コホート 1 の最初の 3 例に DLT が認められなかった場合、当該用量の忍容性が確認されたとし、次の用量レベルのコホートへの組み入れ開始を可能とした。最初の 3 例中 1 例に DLT が認められた場合、追加の 3 例を組み入れ、合計 6 例とした。DLT が 6 例中 1 例のみの場合、当該用量の忍容性が確認されたものとした。

拡大コホートでは新たな併用療法(顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 [GM-CSF]、ドセタキセル、カルボプラチン、ペメトレキセド又はパクリタキセル)についても評価した。

<各コホートの内訳>

用量漸増コホート

- コホート 1: 本剤 1 mg/kg 単剤療法^{注 1)}
- コホート 2: 本剤 3 mg/kg 単剤療法
- コホート 3: 本剤 10 mg/kg 単剤療法
- コホート 4: 本剤 1 mg/kg+放射線療法 (6 Gy x 5)
- コホート 5: 本剤 1 mg/kg+放射線療法 (9 Gy x 3)
- コホート 6: 本剤 3 mg/kg (又は MTD) +CTX
- コホート 7: 本剤 3 mg/kg (又は MTD) +放射線療法 (6 Gy x 5)
- コホート 8: 本剤 3 mg/kg (又は MTD) +放射線療法 (9 Gy x 3)
- コホート 9: 本剤 3 mg/kg (又は MTD) +放射線療法 (6 Gy x 5) +CTX

V. 治療に関する項目

コホート 10：本剤 3 mg/kg（又は MTD）＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX

注 1) コホート 1 で最大耐量（MTD）を超えた場合の予備コホートとして、0.3 mg/kg を設定していた。

拡大コホート

コホート 1（NSCLC 患者）：本剤 200 mg

コホート 2（NSCLC 患者）：本剤 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）

コホート 3（頭頸部扁平上皮癌 [HNSCC] 患者）：本剤 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF

コホート 4（乳癌患者）：本剤 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX

コホート 5（他の PD-1/PD-L1 抗体による治療歴を有する進行性固形がん患者）：本剤 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF

コホート 6（NSCLC、HNSCC 及び乳癌を除く進行性固形がん患者）：本剤 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF

コホート 7（転移性 [M1] CSCC 患者）：本剤 3 mg/kg

コホート 8（局所及び／又は領域進行性 [M0] で切除不能な CSCC 患者）：本剤 3 mg/kg

コホート 9（マイクロサテライト不安定性 [MSI] が認められる転移性結腸直腸癌患者）：本剤 3 mg/kg

コホート 10（MSI が認められる転移性子宮内膜癌患者）^{注 2)}：本剤 3 mg/kg

コホート 11（MSI が認められる去勢抵抗性前立腺癌患者）^{注 2)}：本剤 3 mg/kg

コホート 12（コホート 9～11 に該当しない不安定性が認められるその他の進行性固形がん患者）：本剤 3 mg/kg

コホート 13（進行性又は転移性肝細胞癌患者）：本剤 3 mg/kg

コホート 14（一次治療の化学療法終了後に病勢進行が認められた進行性固形がん患者）：本剤 3 mg/kg＋カルボプラチン＋低用量ドセタキセル

コホート 15（一次治療の化学療法終了後に病勢進行が認められた進行性固形がん患者）：本剤 3 mg/kg＋低用量ドセタキセル

コホート 16（MSI が認められる治療歴のない転移性結腸直腸癌患者）^{注 2)}：本剤 3 mg/kg

コホート 17（治療歴のない進行性 NSCLC 患者）：本剤 3 mg/kg＋低用量カルボプラチン＋ドセタキセル

コホート 18（新たに診断された多形性膠芽腫患者）：本剤 1 又は 3 mg/kg＋放射線療法（6 Gy x 5）

コホート 19（再発性多形性膠芽腫患者）：本剤 1 又は 3 mg/kg＋放射線療法（6 Gy x 5）

コホート 20（HIV を有する進行性固形がん患者）：本剤 3 mg/kg

コホート 21（治療歴のない進行性 NSCLC 患者）：本剤 3 mg/kg＋通常用量カルボプラチン＋パクリタキセル

コホート 22（治療歴のない進行性非扁平上皮型 NSCLC 患者）：本剤 3 mg/kg＋通常用量カルボプラチン＋ペメトレキセド

コホート 23（R/M CC 患者）：本剤 3 mg/kg

コホート 24（R/M CC 患者）：本剤 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）

コホート 25（HHI 療法に抵抗性の BCC 患者）：本剤 3 mg/kg

注 2) コホート 10、11、16 については、被験者の組み入れ不十分により中止した。

< 治験薬の投与方法 >

本剤

用量漸増コホートでは、Q2W で 30 分かけて IV 投与した。

拡大コホートでは、コホート 21 及び 22 では Q3W で、その他はいずれも Q2W で IV 投与した。

併用療法

放射線療法：セミプリマブ初回投与後 1 週に 30 Gy（6 Gy x 5）又は 27 Gy（9 Gy x 3）のいずれか

V. 治療に関する項目

を照射

低用量 CTX : 200 mg/m² の IV 投与を約 14 日ごとに 1 回で計 4 回とし、本剤初回投与前日 (Day-1) から開始し、最初の 4 回の各本剤投与の前日に投与

GM-CSF : 250 µg の 7 日間連日皮下投与を合計 4 サイクル (最初の 56 日間の治療サイクルの Day 1 ~7、15~21、29~35 及び 43~49)

ドセタキセル : 最初の 56 日間の治療サイクルの Day 1、8、29 及び 36 に 30 mg/m² を約 1 時間かけて IV 投与

低用量カルボプラチン : 最初の 56 日間の治療サイクルの Day 1、8、29 及び 36 に AUC2 として約 30 分かけて IV 投与

パクリタキセル : 21 日間の治療サイクルの Day 1 に 200 mg/m² を約 3 時間かけて IV 投与を合計 4 サイクル

通常用量カルボプラチン : 21 日間の治療サイクルの Day 1 に AUC6 として約 30 分かけて IV 投与を合計 4 サイクル

ペメトレキセド : 21 日間の治療サイクルの Day 1 に 500 mg/m² を約 10 分かけて IV 投与を合計 4 サイクル

投与期間 : 最大 48 週間

観察期間 : 28 日間のスクリーニング期間 + 最大 48 週間の治療期間 + 24 週間の追跡調査期間

評価項目 :

<予備的有効性>

- ORR : 最良総合効果 (BOR) で完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) のいずれかと判定された被験者の割合^{注 3)}
- 奏効期間 (DOR) : BOR で最初に奏効 (CR 又は PR) と判定された日から、画像診断により確認された進行 (PD) 又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間
- 初回奏効までの期間 (TTR) : 治験治療開始から、BOR で CR 又は PR (最初に記録された方) の判定基準に最初に合致した時点までの期間
- 無増悪生存期間 (PFS) : 投与開始から、再発若しくは PD (画像診断による)、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間
- 全生存期間 (OS) : 投与開始から、理由を問わない死亡までの期間

注 3) 固形がんにおける効果判定規準である RECIST version 1.1 (RECIST 1.1) に基づく

<安全性>

TEAE、DLT、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、ECG

<免疫原性>

抗セミプリマブ抗体 (ADA)、中和抗体 (NAb)

<薬物動態 (PK) >

PK パラメータ : 最高血清中濃度 (C_{max})、定常状態における血清中濃度 (C_{trough})、血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、消失半減期 (t_{1/2})

統計解析 :

解析対象集団

最大の解析対象集団 (FAS) :

安全性解析対象集団 (SAF) :

PK 解析対象集団 : 本剤の投与を受け、初回投与後に少なくとも 1 時点の欠測ではない血中セミプリマブ濃度が得られた被験者

V. 治療に関する項目

<有効性>

ORR は FAS を解析対象とし、Clopper-Pearson 法を用いた正確な両側 95%信頼区間 (CI) とともに要約した。DOR、PFS 及び OS は一覧を提示し、Kaplan-Meier (K-M) 法を用いて記述統計量により要約した。

<安全性>

安全性の解析は SAF を解析対象とし、主に on-treatment 期間の TEAE 及び post-treatment 期間の AE、さらに治験薬との因果関係が否定できない AE (副作用) に基づいて評価した。

試験成績：

<対象集団>

計 398 例 (用量漸増コホート：60 例、拡大コホート：338 例) が組み入れられ、1 回以上の投与を受けた (本剤単剤療法：130 例、併用療法：268 例)。最終のデータカットオフ日時点 (2019 年 4 月 30 日) において、全被験者が治療期間及び追跡調査期間を完了し、2 例が再治療中、2 例が再投与後の追跡調査中であった。用量漸増コホート 60 例のうち 12 例 (20%) が 48 週間の治療期間を完了した。投与中止例の主な理由は、病勢進行又は再発の 38 例 (63.3%) であった。

本剤単剤療法を受けた計 130 例のうち 87 例 (66.9%) が投与を中止し、主な投与中止理由は病勢進行又は再発 (52.3%、68 例) 及び TEAE (6.9%、9 例) によるものであった。単剤療法の 130 例中男性は 89 例 (68.5%) であった。年齢の中央値は 63.0 歳 (範囲：27~88 歳) で、そのうち 65 歳以上の被験者は 62 例 (47.7%) であった。全体の曝露期間中央値は 20.55 週 (範囲：1.4~144.4 週) で、62 例 (47.7%) が治験薬の投与を 24 週以上受けた。

R/M CC 患者は拡大コホート 23 (本剤単剤療法) 及びコホート 24 (放射線療法との併用) に各 10 例が組み入れられ、コホート 23 の 9 例及びコホート 24 では全例がデータカットオフ日前又は当日に投与を中止した。いずれも主な中止理由は病勢進行/再発であった。年齢の中央値はそれぞれ 55.0 歳 (範囲：31~76 歳) 及び 51.5 歳 (範囲：29~65 歳) であった。両コホートの全被験者ががんに対する全身療法の治療歴があり、コホート 24 では 10 例中 8 例が、がんに対する放射線療法の治療歴を有していた。

<安全性の結果>

用量漸増コホートの安全性評価では、DLT は確認されなかった。

SAF の 398 例中 393 例 (98.7%) で 1 件以上の TEAE を発現し、そのうち本剤単剤療法を受けた 130 例では 127 例 (97.7%) に発現した。本剤による副作用は全被験者 398 例中 287 例 (72.1%) に発現し、発現割合 5%以上の副作用は、疲労 77 例 (19.3%)、悪心 44 (11.1%)、下痢 36 例 (9.0%)、関節痛 31 例 (7.8%)、食欲減退 26 例 (6.5%)、斑状丘疹状皮疹 24 例 (6.0%)、甲状腺機能低下症 23 例 (5.8%)、無力症 22 例 (5.5%)、発熱 21 例 (5.3%) の他、そう痒症及び筋肉痛が各 20 例 (各 5.0%) であった。単剤療法群 130 例では 90 例 (69.2%) に発現し、同様に発現割合 5%以上の副作用は、疲労 28 例 (21.5%)、関節痛 12 例 (9.2%)、下痢 11 例 (8.5%)、斑状丘疹状皮疹及びそう痒症が各 10 例 (各 7.7%)、甲状腺機能低下症 9 例 (6.9%)、食欲減退 8 例 (6.2%)、悪心 7 例 (5.4%) であった。SAE は全 398 例中 112 例 (28.1%)、そのうち単剤療法を受けた 130 例中 32 例 (24.6%) で発現した。いずれも発現割合 2%以上の SAE は肺炎で、全被験者の 11 例 (2.8%)、単剤療法群では 3 例 (2.3%) に認められた。全被験者の 34 例 (8.5%)、単剤療法群の 8 例 (6.2%) で発現した SAE は、本剤との因果関係が否定できない重篤な副作用と判断され、2 例以上に発現したのは、全被験者では肺臓炎 7 例 (単剤療法 2 例) の他、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス (単剤療法 1 例)、自己免疫性肝炎 (いずれも単剤療法)、発熱及び注入に伴う反応が各 2 例であった。

本剤単剤療法を受けた 130 例のうち死亡に至った TEAE は 4 例 (3.1%) に発現し、肺塞栓症、肝不全、腫瘍随伴性脳脊髄炎及び急性腎障害の各 1 例であった。

投与中止に至った TEAE は 9 例 (6.9%) に発現し、2 例以上に発現したのは自己免疫性肝炎 2 例 (1.5%) であった。

V. 治療に関する項目

<PK>

本剤の PK は、全体として 1~10 mg/kg Q2W の用量範囲で線形かつ用量比例的であり、がん種や治療法（単剤治療、放射線治療や化学療法との併用など）にかかわらず類似していた。また R/M CC 患者（拡大コホート 23 及び 24）における PK は、様々な固形がん患者の全体集団と類似していた（表）。

対象	評価時点	評価例数	C _{trough} (mg/L)	C _{max} (mg/L)	AUC _{2w} (day*mg/L)	t _{1/2} (days)
R/M CC (単剤療法)	初回	10	20.7 (9.34)	75.1 (21.5)	516 (155)	9.47 (1.82)
	定常状態	10	61.3 (10.6)	135 (19.4)	—	—
R/M CC (併用療法)	初回	10	16.7 (7.88)	69.7 (12.8)	446 (187)	8.24 (2.54)
	定常状態	10	44.3 (10.4)	105 (21.5)	—	—
R/M CC 合計	初回	20	18.8 (8.69)	72.4 (17.5)	481 (171)	8.85 (2.15)
	定常状態	20	52.8 (13.2)	120 (24.8)	—	—
全固形がん	初回	333	21.0 (12.6)	70.0 (30.3)	443 (168)	11.2 (5.19)
	定常状態	333	60.5 (25.3)	129 (40.1)	—	—

平均値(SD)

<有効性>

R/M CC 患者（拡大コホート 23 及び 24）における予備的有効性

各評価項目について下表に要約した。

評価項目	拡大コホート 23（単剤療法）：10 例	拡大コホート 24（併用療法）：10 例
ORR	10.0% (1/10 例)	10.0% (1/10 例)
DOR	11.2 ヶ月	6.4 ヶ月
TTR	1.84 ヶ月	1.77 ヶ月
PFS*	1.9 ヶ月 (95% CI : 1.0~9.0 ヶ月)	3.6 ヶ月 (95% CI : 0.6~5.7 ヶ月)
OS*	10.3 ヶ月 (95% CI : 2.1 ヶ月~NE)	8.0 ヶ月 (95% CI : 1.7 ヶ月~NE)

※K-M 推定中央値 NE : 評価不能

用量漸増コホートの子宮頸癌患者 3 例（1 mg/kg Q2W : 2 例、3 mg/kg Q2W : 1 例）中 2 例で治験責任医師の評価による ORR が認められ、上記拡大コホートと合わせ子宮頸癌患者 23 例中 4 例で奏効がみられた。これら 4 例の被験者は、いずれも組織型は扁平上皮癌（SCC）であった。放射線療法併用下で本剤を評価したコホートでは、抗腫瘍免疫応答の更なる改善を示す所見は認められなかった。

その他の固形がん患者における有効性（ORR）

他のコホートでは、それぞれのがん種に対する本剤 3mg/kg と放射線療法（±GM-CSF、±CTX）の多様な併用療法により、本剤単独療法で予想された程度を超える ORR の改善を示すエビデンスは得られなかった。

CSCC 患者：本剤単剤療法を受けた 26 例における ORR は 50.0%であった。

NSCLC 患者：本剤単剤療法を受けた 20 例における ORR は 25.0%、本剤 3 mg/kg Q2W + 放射線療法（9 Gy x 3）の併用療法を受けた 33 例では 6.1%であった。

HNSCC 患者（+放射線療法）：6.7%

乳癌患者（+放射線療法）：2.4%

他の抗 PD-1/PD-L1 抗体療法後の進行性固形がん患者（+放射線療法+CTX+GM-CSF）：10.0%

<免疫原性>

ADA 解析対象集団に含まれた 337 例において、9 例（2.7%、1 mg/kg Q2W : 1 例、3 mg/kg Q2W : 7 例、10 mg/kg Q2W : 1 例）に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。このうち 2 例（1 mg/kg Q2W 及び 3mg/kg Q2W の各 1 例）に持続性 ADA 反応が、3 mg/kg Q2W の 2 例に一過性 ADA 反応

V. 治療に関する項目

が、5例（3 mg/kg Q2W：4例、10 mg/kg Q2W：1例）に不確定な ADA 反応が認められた。ADA 抗体価は全体的に低く、中等度抗体価を示した被験者は1例であった。NAb 陽性の被験者はいなかった。

R/M CC 患者では、用量漸増コホートで 10 mg/kg Q2W 投与を受けた3例のうち1例が ADA 陽性を示したが、拡大コホートで 3 mg/kg Q3W 投与を受けた被験者（拡大コホート 23 及び拡大コホート 24：各7例）はいずれも ADA 陽性を示さなかった。

<結論>

用量漸増コホートにおける本剤の安全性及び PK の解析結果により、本剤 3 mg/kg Q2W の用法・用量を用いて試験を継続することの妥当性が支持された。

R/M CC 患者を含む様々な種類の進行性固形がん患者における本剤の許容可能な安全性プロファイル及び予備的な有効性が示されたことから、本試験の結果は、本剤による第Ⅲ相検証試験の実施を支持するものであった。

2) 外国人各種悪性腫瘍患者を対象とした海外第Ⅱ相試験

① 進行性 CSCC 患者を対象とした第Ⅱ相試験（R2810-ONC-1540試験）⁴⁾

目的：

主要目的： CSCC 患者における本剤単剤療法の ORR に基づく有効性の評価

副次目的：

- その他の副次評価項目による有効性の評価
 - 安全性及び忍容性の評価
 - PK 及び免疫原性の評価
-

試験デザイン： 第Ⅱ相、多施設共同、非ランダム化、3群

対象： 進行性 CSCC 患者

主な選択基準：

- 組織学的診断によりリンパ節転移／遠隔転移性 CSCC（mCSCC）、又は切除不能な局所進行性 CSCC（laCSCC）と診断された患者
 - 年齢 18 歳以上の男女
-

主な除外基準：

- 免疫関連有害事象のリスクを示唆する可能性がある全身免疫抑制治療を必要とする、重大な自己免疫疾患が継続中または最近(5年以内)に確認された患者
 - PD-1/PD-L1 経路を遮断する薬剤による前治療歴
-

試験方法：

試験に組み入れた CSCC 患者を、独立中央判定による組織学的診断により以下の3群（G1、G2、G3）とし、G1 及び G2 では本剤 3 mg/kg を Q2W で最長 96 週間、G3 では本剤 350 mg を Q3W で最長 54 週間、30 分かけて IV 投与した。

G1：mCSCC 患者を対象とし、CSCC の転移（肺、肝臓、骨又は遠隔リンパ節など）を有することとした。

G2：laCSCC 患者を対象とし、予測される死亡リスク／外観不良又は前治療の効果不発揮により、外科的切除又は放射線療法の対象とならないこととした。

G3：mCSCC 患者を対象とし、G1 の組み入れが完了した後に最初の患者の組み入れを開始した。G1 と同様に CSCC の転移を有することとし、リンパ節転移と遠隔転移の両方を有する患者も含めた。G1 及び G2 の用量は個々の被験者の体重に応じて調整した。G3 では、各サイクルの体重変化が 10% 以上の場合は用量を調整し、体重変化が 10%未満の場合、用量調整は治験責任医師の判断で行った。

V. 治療に関する項目

G2 の全被験者を対象に、病勢進行時に治験終了時の腫瘍生検が行われた。また、全ての被験者について任意のゲノムサブスタディに参加可能とした。

投与期間：最長 96 週間

観察期間：スクリーニング期間＋治療期間＋追跡調査期間

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

- ORR：独立中央判定による BOR で PR 以上（CR 又は PR：奏効）の被験者の割合^{注1)}

注1) G1 及び G3 では RECIST 1.1 を、G2 では複合効果判定基準を用いた。

副次評価項目

- RECIST 1.1、又は複合効果判定基準に基づく治験責任医師による各時点での ORR
- DOR：奏効（BOR で PR 以上）の被験者を対象とし、最初に CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準に合致した時点から、再発若しくは PD（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間
- TTR：奏効の被験者を対象とし、CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準に最初に合致した時点までの期間
- PFS：投与開始から、再発若しくは PD（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間
- OS：投与開始から、理由を問わない死亡までの期間
- CR 率：BOR で CR と判定された被験者の割合
- 患者報告による生活の質（QOL）：全てのサイクルの Day 1 における European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）

<安全性>

TEAE、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、ECG、凝固系、免疫グロブリン

<PK>

- 血清中セミプリマブ濃度：C_{trough}、投与終了時の濃度（C_{eo1}）
 - ADA
-

統計解析：

FAS：それぞれのデータカットオフ日時点で G1、G2 及び G3 に組み入れられた全ての被験者

SAF：G1、G2 及び G3 に組み入れられ、各群のデータカットオフ日時点で少なくとも 1 回の本剤投与を受けた全ての被験者

PK 解析対象集団：各群のデータカットオフ日時点で本剤が投与され、初回投与後に少なくとも 1 時点以上の欠測ではない血清中薬物濃度が得られた全ての被験者

ADA 解析対象集団：各群のデータカットオフ日時点で本剤が投与され、初回投与後に少なくとも 1 時点以上の投与後の ADA の結果が得られた全ての被験者

有効性の評価は各群の FAS を主要な解析対象とした。G2 の中間解析では ORR に対する仮説検定は行わなかった。ORR の最終解析では両側有意水準 0.0499 とし、正確な 95.01%信頼区間 (CI) を算定した。その他の有効性変数については、中間解析及び最終解析の両方で両側 95% CI のみを算定した。

安全性の評価は SAF を解析対象とした。TEAE の発現例数及び発現割合を発現頻度順に要約し、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の結果は、記述統計量を用い、ベースラインから各評価

V. 治療に関する項目

時点までの変化について要約した。

PK パラメータは記述統計量を用いて要約した。

ADA の有無及び抗体価は、各被験者、各評価時点及び各群で一覧にした。

試験成績：

<対象集団>

データカットオフ日時点で合計 193 例（G1：59 例、G2：78 例、G3：56 例）の被験者が組み入れられ、1 回以上本剤の投与を受けた（SAF）。22 例（11.4%）は投与を完了した。108 例（56.0%）が投与を中止し、最も多く認められた投与中止の理由は病勢進行（51 例 [26.4%]）で、次に有害事象（15 例 [7.8%]）であった。

全被験者のうち男性は 161 例（83.4%）であった。年齢の平均値は 71.1 歳（範囲：38～96 歳）で、65 歳以上の被験者は 144 例（74.6%）であった。被験者の人口統計学的特性は、進行性 CSCC 患者で予想されるものと一致していた。

全体での曝露期間の中央値は 39.10 週（範囲：2.0～96.1 週）で、126 例（65.3%）が本剤の投与を 24 週以上受けた。

<有効性>

主要評価項目（ORR）

G1、2 及び 3 を併合した全被験者の解析（The full analysis set [FAS]）に基づく ORR は 44.6%（95% CI：37.4%～51.9%）であった。86 例が奏効（CR 又は PR）と判定され、ITT に基づく ORR は、G1 で 49.2%（95% CI：35.9%～62.5%）、G2 で 43.6%（95% CI：32.4%～55.3%）、G3 で 41.1%（95% CI：28.1%～55.0%）であった。

副次評価項目

TTR：奏効が認められた全被験者 86 例において、TTR の中央値は 2.04 か月（範囲：1.7～9.1 か月）であった。

DOR：奏効が認められた全被験者 86 例のうち 75.6%で 6 ヶ月以上の DOR を達成した。観察期間が最も長い G1 では、93.1%で 6 ヶ月以上の DOR を達成した。G2 及び G3 では、それぞれ奏効が認められた被験者の 67.6%及び 65.2%で 6 ヶ月以上の DOR を達成した。K-M の推定によると、奏効が 6 ヶ月間継続する確率は 95.8%（95% CI：87.7%～98.6%）、12 ヶ月間継続する確率は 89.4%（95% CI：78.9%～94.8%）であった。

その他に探索的目的として PD-1 発現と臨床反応との相関性を評価するため、G2 に組み入れられた laCSCC 患者 78 例のうち 48 例で PD-L1 免疫組織化学染色法（IHC）検査のための腫瘍検体が得られた。PD-L1 陰性（Tumor Proportion Score [TPS] <1%）の 17 例の被験者における ORR は 35.3%（6/17 例）で、PD-L1 陽性（TPS ≥1%）の全ての被験者における ORR は 54.8%（17/31 例）であった。ベースラインにおける PD-L1 の状態と臨床効果の間には一貫した関連性は見られなかったことから、進行性 CSCC 患者ではベースラインの PD-L1 IHC 検査に臨床的有用性がほぼないことが示唆された。

<安全性の結果>

データカットオフ日時点で、SAF の 193 例中 191 例（99.0%）が 1 件以上の TEAE を発現し、発現割合は 3 群で同程度であった。Grade 3 以上の TEAE を 1 件以上発現したのは 86 例（44.6%）であった。AE の発現状況を下表に要約した。

AE の発現例数及び発現頻度（%）

	G1 (N=59)	G2 (N=78)	G3 (N=56)	全被験者 (N=193)
TEAE	59 (100)	78 (100)	54 (96.4)	191 (99.0)
副作用	46 (78.0)	62 (79.5)	36 (64.3)	144 (74.6)
SAE	24 (40.7)	23 (29.5)	22 (39.3)	69 (35.8)
重篤な副作用	7 (11.9)	7 (9.0)	4 (7.1)	18 (9.3)

N：評価対象例数

V. 治療に関する項目

全被験者 193 例における発現割合 5%以上の副作用は、疲労 37 例 (19.2%)、そう痒症 25 例 (13.0%)、下痢 24 例 (12.4%)、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 21 例 (各 10.9%)、甲状腺機能低下症 19 例 (9.8%)、悪心 17 例 (8.8%)、肺臓炎 13 例 (6.7%)、ALT 増加 5.7% (11 例)、AST 増加及び関節痛が各 10 例 (各 5.2%) であった。Grade 3 以上の副作用を発現したのは全被験者 193 例中 26 例 (13.5%) で、2 例以上で認められた Grade 3 以上の副作用は、肺臓炎 5 例 (2.6%)、自己免疫性肝炎及び貧血各 2 例 (各 1.0%) であった。

SAE は 69 例 (35.8%) に発現し、全被験者で発現割合 2%以上の SAE は、肺臓炎 8 例 (4.1%)、蜂巣炎 7 例 (3.6%)、肺炎 5 例 (2.6%) 及び敗血症 4 例 (2.1%) であった。このうち肺臓炎 8 例 (4.1%) は重篤な副作用と判断され、その他に 2 例以上で報告された重篤な副作用はなかった。

治験中に 20 例 (10.4%) が死亡し (G1: 9 例 [15.3%]、G2: 3 例 [3.8%]、G3: 8 例 [14.3%])、最も多く報告された主な死因は病勢進行 13 例 (6.7%) であった。死亡に至った TEAE は 5 例 (2.6%) に発現し、内訳は死亡 2 例 (1.0%)、肺炎、急性呼吸窮迫症候群及び動脈出血が各 1 例 (0.5%) であった。

全体で 15 例 (7.8%) が TEAE により治験薬投与を中止し、最も多く認められた投与中止に至った TEAE は、肺臓炎 6 例 (3.1%) であった。その他はいずれも各 1 例に発現したものであった。

<PK 及び免疫原性>

血清中セミプリマブ曝露量 (C_{trough} 及び C_{eoi}) の濃度-時間プロファイルは、mCSCC 患者及び laCSCC 患者で同様であった。また本剤の 3mg/kg Q2W 又は 350 mg Q3W の IV 投与によるセミプリマブの曝露量は類似していることが示された。

ADA 陽性検体は報告されなかった。

② 進行性 BCC 患者を対象とした第 II 相試験 (R2810-ONC-1620試験) ⁵⁾

目的:

主要目的: BCC 患者における本剤単剤療法の ORR に基づく有効性の評価

副次目的:

- その他の副次評価項目による有効性の評価
- 安全性及び忍容性の評価
- PK 及び免疫原性の評価

探索的目的: 一部被験者の腫瘍組織検体を用いた評価

- 薬力学的作用の評価
- 各種バイオマーカーの予測可能性及び臨床反応との関連の評価

試験デザイン: 第 II 相、多施設共同、非ランダム化、2 群

対象: 進行性 BCC 患者

主な選択基準:

- HHI 療法中に病勢進行が認められた、若しくは 9 ヶ月以上安定 (SD) より良い効果が認められなかった、又は HHI 療法に不耐容であった mBCC 患者又は切除不能な laBCC 患者
- 年齢 18 歳以上の男女

主な除外基準:

- 進行中または最近重大な自己免疫疾患が確認された患者
- 特定の経路遮断薬 (PD-1/PD-L1) による前治療歴のある患者

試験方法:

試験に組み入れた以下 2 群の BCC 患者に、本剤 350 mg を Q3W で 28 週間、30 分かけて IV 投与した。

G1: mBCC (リンパ節転移及び/又は遠隔転移) を有する患者

G2: 集学的評価に基づく手術又は放射線療法の候補とならない laBCC を有する患者

V. 治療に関する項目

投与期間：最長 93 週間

観察期間：最長 28 日間のスクリーニング期間+投与期間+追跡調査期間

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

- ORR：独立中央判定による BOR で PR 以上（CR 又は PR）の被験者の割合^{注1)}

注1) G1 (mBCC 患者) では RECIST 1.1 を、G2 (laBCC 患者) では一般的な臨床効果判定基準を用いた。

副次評価項目

- 治験責任医師の評価による ORR
- DOR（主要な副次評価項目）：BOR で奏効（CR 又は PR）と判定された被験者の割合
- TTR：BOR で奏効と判定された被験者を対象とし、投与開始から CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準が最初に合致した時点までの期間
- PFS：投与開始から、再発若しくは PD（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間
- OS：投与開始から、理由を問わない死亡までの期間

探索的評価項目

- バイオマーカー

<安全性>

TEAE、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、ECG、妊娠可能な女性に対する妊娠検査

<PK>

- 血清中セミプリマブ濃度：C_{trough}、C_{max}

<免疫原性>

- ADA
-

統計解析：

FAS：スクリーニングに適合し、本試験に適格であるとみなされる各群の全被験者

SAF：少なくとも1回の本剤投与を受けた全ての被験者

PK 解析対象集団：本剤の投与を受け、初回投与後に少なくとも1時点の欠測ではない血中セミプリマブ濃度が得られた被験者

有効性の主要評価項目（ORR）

有効性の解析は FAS を対象とした。独立中央判定による ORR は群ごとに要約し、Clopper-Pearson 法を用いて対応する正確な二項分布の両側 95%CI を算出した。ORR の正確な二項分布の両側 95% CI の下限が G1 (mBCC) では 15%又は G2 (laBCC) では 20%を除外した場合は、統計的閾値に達し、それぞれの群で帰無仮説が棄却された。

治験責任医師の評価に基づく ORR は、主要評価項目と同様に解析した。

G1 (mBCC) を対象とした中間解析は、G2 (laBCC) を対象とした主解析の時点で実施した。

有効性の副次評価項目

DOR、PFS、OS の分布は K-M 法を用いて推定した。中央値及びその 95% CI を群ごとに示し、特定の時点（例：6、12、18 及び 24 ヶ月）での K-M による推定値とその両側 95% CI を要約した。K-M 曲線は群ごとに示した。

TTR は群ごとに注目すべき特定の時期での記述統計量を要約した。

V. 治療に関する項目

安全性の評価は SAF を対象とし、AE の発現者数及び発現割合を発現頻度順に要約し、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の結果は、記述統計量を用い、ベースラインから各評価時点までの変化について要約した。

PK パラメータは記述統計量を用いて要約した。

ADA の有無及び抗体価は、各被験者、各評価時点及び各群で一覧にした。

試験成績：

<対象集団>

データカットオフ日時点で合計 132 例（G1：48 例、G2：84 例）の被験者が組み入れられ、1 回以上本剤の投与を受けた（SAF）。32 例（24.2%）は投与継続中で、最も多く認められた投与中止の理由は病勢進行病勢進行 53 例（40.2%）であった。

<有効性>

有効性の結果は組み入れの完了した laBCC 群（G2）で解析し、中間解析は mBCC 群（G1）の一部の被験者を対象に実施した。データカットオフ日時点における FAS（112 例）での観察期間の中央値は 13.26 カ月（laBCC：15.06 カ月、mBCC：9.46 カ月）であった。

主要評価項目（ORR）

laBCC 患者 84 例を対象とした主解析では、独立中央判定による ORR は 28.6%（24 例、95% CI：19.2%～39.5%）であった。HHI 療法で病勢進行が認められた又は効果不十分であった laBCC 患者の ORR は 28.6%（18/63 例）、HHI 療法に不耐容であった laBCC 患者の ORR は 28.6%（6/21 例）で、有効性は HHI 療法の中止理由にかかわらず一貫していた。

mBCC 患者 28 例を対象とした中間解析では、独立中央判定による ORR は 21.4%（6 例、95% CI：8.3%～41.0%）であった。

副次評価項目

DOR：K-M の推定による DOR の中央値は、いずれの群でもデータカットオフ日時点で未到達であった。DOR が 6 カ月以上に到達した被験者の割合は laBCC 患者で 79.2%、mBCC 患者で 100%であった。

TTR：CR 又は PR が確認された laBCC 患者 24 例における TTR の中央値は 4.21 カ月（範囲：2.1～13.4 カ月）であった。mBCC 患者 6 例の中央値は 3.17 カ月（範囲：2.1～10.5 カ月）であった。

OS：いずれの群でも未到達であった。laBCC 患者では、12 カ月時点の生存率の推定値は 92.3%、mBCC 患者では 92.6%であった。

治験責任医師の評価に基づく ORR：全 112 例において、laBCC 患者 84 例では 32.1%（27 例）、mBCC 患者 28 例では 28.6%（8 例）であった。

<安全性の結果>

データカットオフ日時点で、SAF の 132 例中 125 例（99.0%）が 1 件以上の TEAE を発現し、重症度 Grade 3 以上の TEAE は 59 例（44.7%）の被験者に認められた。AE の発現状況を下表に要約した。

AE の発現例数及び発現頻度（%）

	G1: mBCC (N=48)	G2: laBCC (N=84)	全被験者 (N=132)
TEAE	43 (89.6)	82 (97.6)	125 (94.7)
副作用	34 (70.8)	65 (77.4)	99 (75.0)
SAE	13 (27.1)	29 (34.5)	42 (31.8)
重篤な副作用	7 (14.6)	9 (10.7)	16 (12.1)

N：評価対象例数

全被験者 132 例において発現割合 5%以上の副作用は、疲労 37 例（28.0%）、そう痒症 19 例（14.4%）、無力症 15 例（11.4%）、下痢 14 例（10.6%）、関節痛及び甲状腺機能低下症が各 11 例（各 8.3%）、悪心 10 例（7.6%）、食欲減退 9 例（6.8%）、斑状丘疹状皮疹 8 例（6.1%）であった。このうち Grade

V. 治療に関する項目

3以上の副作用を発現したのは24例(18.2%)で、2例以上で認められたGrade 3以上の副作用は、大腸炎4例の他、疲労、無力症、自己免疫性大腸炎、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び副腎機能不全が各2例であった。

SAEは全被験者132例中42例(31.8%)に発現し、重篤な副作用と判定された16例(12.1%)のうち、2例以上に発現したのは大腸炎4例(3.0%)及び副腎機能不全2例(1.5%)であった。

全被験者132例において、8例(6.1%)がon-treatment期間中に死亡し、このうち4例は病勢進行又は基礎疾患により死亡した。死亡に至ったTEAEは4例に認められ、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

全被験者132例のうち17例(12.9%)の被験者がTEAEにより治験薬投与を中止した。

IRRは、全体被験者132例のうちの6例(4.5%)に認められたが、IRRにより治験薬投与を中止した被験者はいなかった。Grade 3のimAEは8.3%(11/132例)の被験者に認められ、2例以上に認められたGrade 3のimAEは、大腸炎3/132例(2.3%)、副腎機能不全及び自己免疫性大腸炎各2/132例(各1.5%)であった。Grade 4以上のimAEは認められなかった。

<PK>

血清中セミプリマブ濃度(C_{trough} 及び C_{max})の濃度-時間プロファイルは、初回投与後と比較して約2倍に上昇した。本剤投与開始後約18週間(サイクル3のDay 1)で、 C_{max}/C_{trough} 比は約3倍となり、定常状態に達した。全被験者132例で得られた血中セミプリマブ濃度(C_{trough} 及び C_{max})は、mBCC患者及びlaBCC患者のそれぞれで得られた値と投与期間を通して同程度であった。BCC患者全体で、定常状態におけるセミプリマブの C_{trough} 及び C_{max} の平均値(標準偏差)は、それぞれ66.2(32.1)mg/L及び184(84.3)mg/Lであった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①R/M CC患者を対象とした国際共同第Ⅲ試験(R2810-ONC-1676試験)⁶⁻⁷⁾

目的:

主要目的: R/M CC患者に本剤又は化学療法を用いたときの有効性(OS)の比較

副次目的:

- その他の副次評価項目による本剤又は化学療法の有効性の比較
- 安全性及び忍容性の評価

探索的目的:

- PK及び免疫原性の評価
 - 本剤の臨床的有効性と治療前の腫瘍検体の分子的特徴との関連性の探索
 - 免疫系に対する本剤の薬力学的活性の探索
-

試験デザイン: 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較

対象: 根治目的の治療選択肢(化学療法の併用/非併用下での外科手術又は放射線療法)のないR/M CC患者

主な選択基準:

- 腫瘍の組織型が扁平上皮癌(SCC)又は腺癌/腺扁平上皮癌(AC)いずれかの適格性基準に合致した患者
- R/M CCの治療目的で使用されたプラチナ製剤の投与後に病勢進行又は再発が認められ、RECIST 1.1で定義された測定可能な病変を有する患者
- 年齢18歳以上で、米国東海岸がん臨床試験グループ(ECOG)パフォーマンスステータス(PS)が1以下である患者(PD-L1発現状態は問わない)

ただし、日本で組み入れる18歳以上20歳未満の被験者については、被験者及び親/法定代理

V. 治療に関する項目

人から同意説明文書への署名を取得することとした。

- 12週間超の余命が見込まれ、来院及び治験に関連した手順に従う意思及び能力があり、同意説明文書に署名し、治験に関する質問票を理解して記入できる患者
- 過去のベバシズマブによる治療に関し、以下の基準のうち少なくとも1つに合致する患者
 1. 過去にベバシズマブを含む治療を受けていたが病勢進行又は毒性のために中止した患者
 2. 瘻孔形成の容認できないリスク、コントロール不良の高血圧あるいは Moore Criteria に基づく「低リスク」の疾患のいずれかにより、過去にベバシズマブによる治療が適さないと判断された患者
 3. 過去にベバシズマブによる治療を拒否した患者
 4. 医療環境上の理由（例：ベバシズマブが子宮頸癌患者に対し市販されていない地域に住んでいた、ベバシズマブが保険の補償範囲ではない）によりベバシズマブ治療が利用可能でなかった患者
- 過去のパクリタキセルによる治療に関し、以下の基準のうち少なくとも1つに合致する患者
 5. 過去にパクリタキセルを含む治療を受けていたが病勢進行又は毒性のために中止した患者
 6. ニューロパチー、あるいはパクリタキセル又はその成分に対するアレルギーにより、過去にパクリタキセルによる治療が適さないと判断された患者
 7. 過去にパクリタキセルによる治療を拒否したことがある患者

主な除外基準：

- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）の活動性感染がある患者
- 活動性と考えられる脳転移の既往歴がある患者
- 抗 PD1/PD-L1 療法やその他の免疫チェックポイント阻害剤による治療歴のある患者
- 重篤な自己免疫疾患を有する患者
- 免疫抑制療法を必要とする患者

試験方法：

試験に組み入れた被験者を本剤群あるいは治験担当医師が選択した化学療法による対照群（IC群）に1：1の比率でランダム割付し、最長96週間又は病勢進行、許容できない毒性、若しくは同意の撤回まで、それぞれの投与を行った。抗PD-1療法により通常とは異なる反応が表れる可能性があるため、本剤群の被験者には病勢進行後の治療を可能とした。

1サイクルを6週間とし、サイクル1～4、6、8、10、12、14及び16のDay 42（±7）に腫瘍の画像診断を行うこととした。

<治験薬の投与方法>

本剤群

350 mg を Q3W で、30 分かけて IV 投与した。

IC群

次のいずれかの化学療法剤を単剤で投与した。

- 葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセド（500 mg/m² を Q3W で Day 1 に IV 投与）
- トポイソメラーゼ 1 阻害剤：トポテカン（1.0 mg/m² を Q3W で Day 1～5 に IV 投与）又はイリノテカン（100 mg/m² を週 1 回 4 週間 IV 投与後 10～14 日間休薬、6 週ごとに 1 回 [Q6W] IV 投与）
- ヌクレオシドアナログ：ゲムシタビン（1000 mg/m² を Q3W で Day 1 及び Day 8 に IV 投与）
- ビンカアルカロイド：ビノレルビン（30 mg/m² を Q3W で Day 1 及び Day 8 に IV 投与）

投与期間：最長 96 週間

観察期間：最長 28 日間のスクリーニング期間＋投与期間＋追跡調査期間

V. 治療に関する項目

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

- OS：ランダム化日から死亡日までの期間（死亡しなかった被験者のデータは、データカットオフ日前に最後に生存が確認された日で打ち切りとした）

副次評価項目

- PFS：ランダム化日から、RECIST 1.1 に基づく進行の最初の記録、又は理由を問わない死亡のいずれかが認められた日までの期間
被験者は次の規定に従い打ち切りとした。
 1. RECIST 1.1 に基づく進行又は死亡が記録されていない被験者は、評価可能な腫瘍の最終評価日で打ち切りとした。
 2. ランダム化後に、評価可能な腫瘍の評価を一度も受けておらず、かつ死亡しなかった被験者は、ランダム化日で打ち切りとした。
- ORR：RECIST 1.1 に基づき、BOR で CR 又は PR のいずれかと判定された被験者数を、有効性解析対象集団の被験者数で割った値
- DOR：RECIST 1.1 に基づき、最初に奏効（CR 又は PR）が確認された日から、最初の進行の記録又は理由を問わない死亡のいずれかが認められた日までの期間
- QOL：EORTC QLQ-C30 の GHS（Global Health Status）/ QOL スコア及び身体機能スコアのベースラインからの平均変化量

探索的評価項目

- バイオマーカー（PD-L1）

<安全性>

TEAE、身体検査、臨床検査、ECG

<PK>

- 血清中セミプリマブ濃度：C_{trough}、C_{max}

<免疫原性>

- ADA

統計解析：

FAS 及び ITT 集団：ランダム割付された全ての被験者（投与に関わらずランダム割付された療法に基づく）

SAF：ランダム割付され、いずれかの治験薬投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者

PK 解析対象集団：ランダム割付され、本剤を投与された全被験者のうち、初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではないセミプリマブ濃度が得られた全ての被験者

ADA 解析対象集団：本剤を投与され、初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全ての被験者

全ての有効性評価項目は FAS を用いて解析した。

有効性

本試験では被験者を組織型（SCC、AC）で層別した。主要評価項目である OS では最初に SCC 患者を対象とし、次に全組織型（SCC+AC）を対象として解析した。AC 患者は正式な統計学的検定には含めなかったが、階層間での効果の一貫性を評価するため、記述的に示した。

最終解析に加え、SCC 患者を対象に、主要評価項目である OS について Lan-DeMets（O'Brien-Fleming）の消費関数を用いて 2 回（それぞれ約 70%及び 85%の OS イベントが観察された時点）の中間解析を実施することとした^{注)}。

注) 2 回目の中間解析の時点で SCC 患者における OS に対するベネフィットが示されたことから独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告に基づき早期終了し、本中間解析を主要解析かつ最終解析とみなした。

V. 治療に関する項目

多重性については、階層化した検定の手順により調整した。即ち、OSの主解析は、SCC患者において事前に規定した数のOSイベントが報告された後に実施した。最初にSCC患者で地域を層別因子とした層別log-rank検定により解析した。SCC患者でのOS（ステップ1）が有意であったことから、組織型、地域を層別因子として全体集団（SCC+AC患者）のOSを層別log-rank検定により解析した。

ハザード比（HR）及びその95% CIは、Tieの取扱いにEfron法を用い、投与群を共変量として用いた層別Cox回帰モデルに基づき推定した。OSの分布はK-M法を用いて推定し、投与群ごとにOSの中央値及びその95% CI、また、特定の時点のK-M推定値及びその両側95% CIを示した。

PFSは、OSと同じ統計手法を用いて解析した。ORRは、OSと同じ層別因子で層別したCochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて解析し、関連のオッズ比及び95% CIを算出した。各投与群について、ORR及び対応する正確な95% CIをClopper-Pearson法により算出した。

EORTC QLQ-C30各項目のスコアの変化量は、ベースライン後の評価時点ごとに記述的に要約し、GHS/QOL及び身体機能スコアのベースラインからの経時的変化は、各投与群で10例以上の被験者を有するサイクルについてmixed-effect model with repeated measures（MMRM）解析を用いて評価した。

安全性

全ての臨床的安全性評価項目は、SAFを用いて投与群別に解析し、表及び一覧で示した。

PK及び免疫原性

血清中セミプリマブ濃度（ C_{trough} 、 C_{max} ）について集計し表に示した。

ADAについて記述的に示した。

試験成績：

本試験では、2回目の中間解析でSCC患者における本剤単剤療法の化学療法に対する有意なOSの延長が示されたため、IDMCによる勧告に基づき、治験を早期終了することとした。

<対象集団>

全体集団

合計608例（FAS）がそれぞれの群にランダム割付され（本剤群：304例、IC群：304例）、そのうち590例（本剤群：300例、IC群：290例）が1回以上治験薬の投与を受けた（SAF）。データカットオフ日（2021年1月4日）時点で、全体集団の観察期間の中央値は18.18ヵ月（範囲：6.0～38.2ヵ月）で、SCC患者では16.76ヵ月（6.0～38.2ヵ月）、AC患者では21.88ヵ月（6.9～36.6ヵ月）であった。全体集団の7.2%（44/608例）の被験者（本剤群：12.2% [37/304例]、IC群：2.3% [7/304例]）が治験治療を継続しており、2.1%（13/608例）の被験者（全て本剤群）が治験治療を完了した。最も多い治験中止理由は病勢進行で、全体集団70.4%（428/608例）、本剤群65.5%（199/304例）、IC群では75.3%（229/304例）であった。

患者背景は本剤群及びIC群で同様であった。

年齢の中央値は51.0歳（範囲：22～87歳）で、87.7%（533/608例）が65歳未満であった。

ECOG PSは0が46.5%（283/608例）で、組み入れ時点で94.4%（574/608例）の被験者が転移を有していた。

日本人集団

日本人患者は、SCC患者53例を含む合計56例（本剤群：29例、IC群：27例）が投与を受けた。日本人集団における観察期間の中央値は、全被験者で13.60ヵ月（範囲：6.0～25.3ヵ月）、本剤群で13.60ヵ月（6.0～18.9ヵ月）、IC群で13.60ヵ月（6.5～25.3ヵ月）であった。

データカットオフ日時点で14.3%（8/56例）の被験者（本剤群：20.7% [6/29例]、IC群：7.4% [2/27例]）が治験治療を継続中であった。本剤群の79.3%（23/29例）、IC群の92.6%（25/27例）が治験を中止し、最も多い治験中止理由は病勢進行であった。

年齢の中央値は57.0歳（30～81歳）で、67.9%（38/56例）が65歳未満であった。ECOG PSは0が73.2%（41/56例）で、組み入れ時点で92.9%（52/56例）の被験者が転移を有していた。

V. 治療に関する項目

<有効性>

主要評価項目 (OS)

本剤群では、IC 群（化学療法）と比較して、SCC 及び全組織型の患者集団の両方において OS を有意に延長した（表及び図）。なお、化学療法と比較した OS の延長効果は、過去のペバシズマブ投与歴に関係なく認められた。

全体集団における OS（月）

対象集団 (例)	全被験者 (N=608)		SCC (N=477)		AC (N=131)	
	本剤群 (304)	IC 群 (304)	本剤群 (239)	IC 群 (238)	本剤群 (65)	IC 群 (66)
死亡例数 (%)	184 (60.5)	211 (69.4)	143 (59.8)	161 (67.6)	41 (63.1)	50 (75.8)
OS 中央値 ^a (95%CI)	12.0 (10.3, 13.5)	8.5 (7.5, 9.6)	11.1 (9.2, 13.4)	8.8 (7.6, 9.8)	13.3 (9.6, 17.6)	7.0 (5.1, 9.7)
HR ^b (95%CI)	0.685 (0.560, 0.838)		0.727 (0.579, 0.914)		0.556 (0.363, 0.853)	
P 値 ^c	0.00011		0.00306		—	

N：評価対象例数

a：K-M 法による

b：組織型及び地域を層別因子とする比例ハザードモデルによる

c：比例ハザードモデルによる片側 p 値

日本人集団では、死亡イベントが報告された合計 43 例（本剤群及び IC 群各 17 例）について OS を解析した。日本人集団の OS の結果については、被験者数が少ないこと及び全体集団と比較して観察期間が短いことを考慮する必要がある。

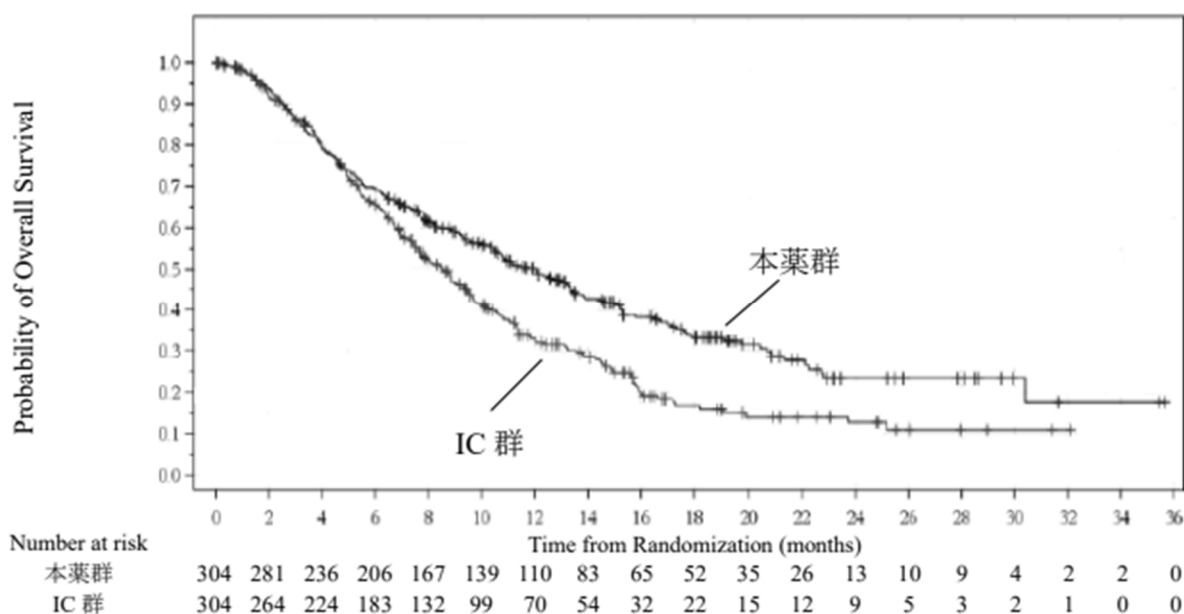
日本人集団における OS（月）

投与群	本剤群 (N=29)	IC 群 (N=27)
死亡例数 (%)	17 (58.6)	17 (63.0)
OS 中央値 (95%CI) ^a	8.4 (7.0, NE)	9.4 (5.4, 14.9)
HR (95%CI) ^b	0.855 (0.434, 1.684)	

NE：評価不能

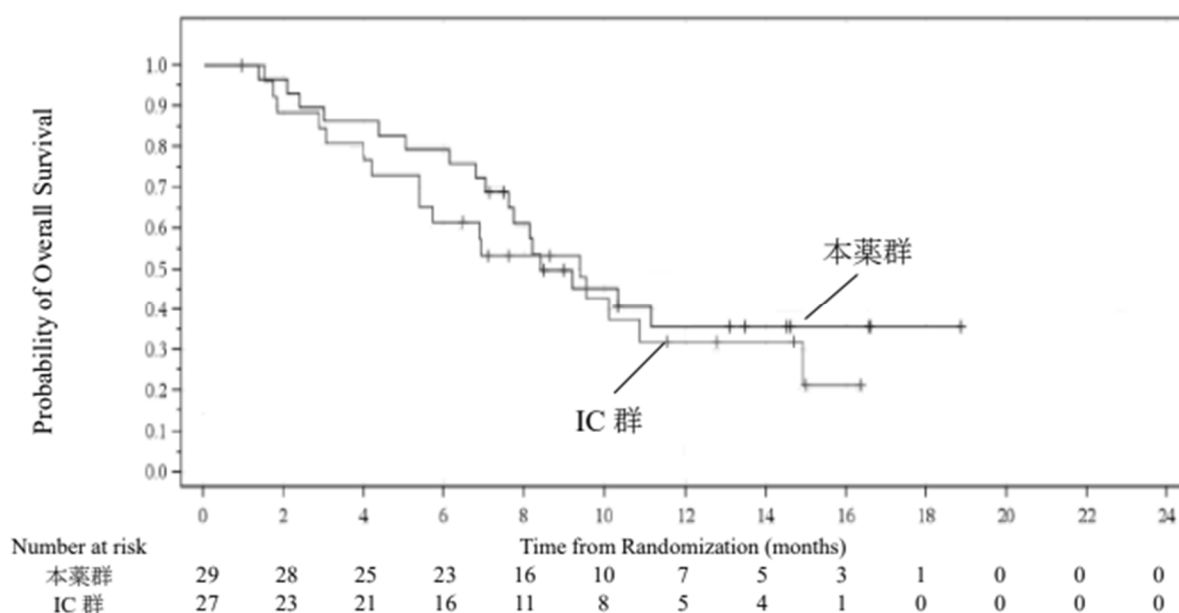
a：K-M 法による

b：組織型及び地域を層別因子とする比例ハザードモデルによる



全体集団における OS の K-M 曲線

V. 治療に関する項目



日本人集団における OS の K-M 曲線

副次評価項目

全体集団及び日本人集団における主な副次評価項目の結果を下表に示す。

全体集団における副次評価項目の結果

評価項目	全被験者 (N=608)		SCC (N=477)		AC (N=131)	
	本剤群 (304)	IC群 (304)	本剤群 (239)	IC群 (238)	本剤群 (65)	IC群 (66)
PFS (月)						
中央値 ^a (95%CI)	2.8 (2.6, 3.9)	2.9 (2.7, 3.4)	2.8 (2.6, 4.0)	2.9 (2.7, 3.9)	2.7 (2.3, 4.0)	2.8 (2.0, 3.2)
HR ^b (95%CI)	0.745 (0.625, 0.890)		0.705 (0.578, 0.861)		0.912 (0.623, 1.335)	
P 値 ^c	0.00048		0.00026		—	
ORR (%)						
中央値 (95%CI) ^d	16.4 (12.5, 21.1)	6.3 (3.8, 9.6)	17.6 (13.0, 23.0)	6.7 (3.9, 10.7)	12.3 (5.5, 22.8)	4.5 (0.9, 12.7)
オッズ比 (95%CI) ^e	2.984 (1.707, 5.215)		3.002 (1.629, 5.530)		2.894 (0.732, 11.445)	
P 値 ^e	0.00004		0.00014		—	
DOR (月)						
評価例数	50	19	42	16	8	3
中央値 ^a (95%CI)	16.4 (12.4 - NE)	6.9 (5.1 - 7.7)	16.4 (12.4 - NE)	6.9 (4.2 - 7.7)	7.7 (4.2 - NE)	9.9 (5.6 - 10.1)

NE : 評価不能

a : K-M 法による

b : 組織型及び地域を層別因子とする比例ハザードモデルによる

c : 比例ハザードモデルによる片側 p 値

d : Clopper-Pearson 法による

e : 地域により層別した CMH 検定による

V. 治療に関する項目

日本人集団における副次評価項目の結果

評価項目	本剤群 (N=29)	IC 群 (N=27)
PFS (月)		
中央値 (95%CI) ^a	4.0 (1.4, 8.2)	3.7 (1.8, 4.2)
HR (95%CI) ^b	0.896 (0.498, 1.612)	
ORR (%)		
中央値 (95%CI) ^c	17.2 (5.8, 35.8)	7.4 (0.9, 24.3)
オッズ比 (95%CI) ^d	2.471 (0.436, 13.990)	

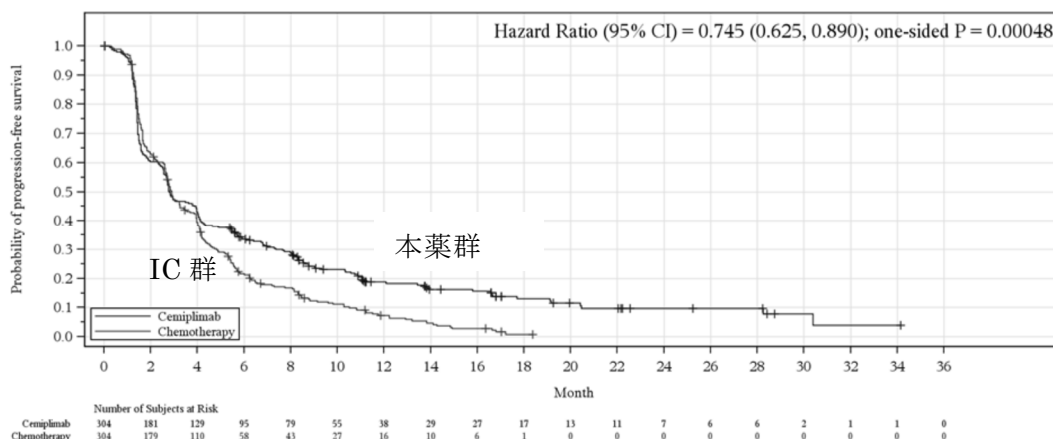
a : K-M 法による

b : 組織型及び地域を層別因子とする比例ハザードモデルによる

c : Clopper-Pearson 法による

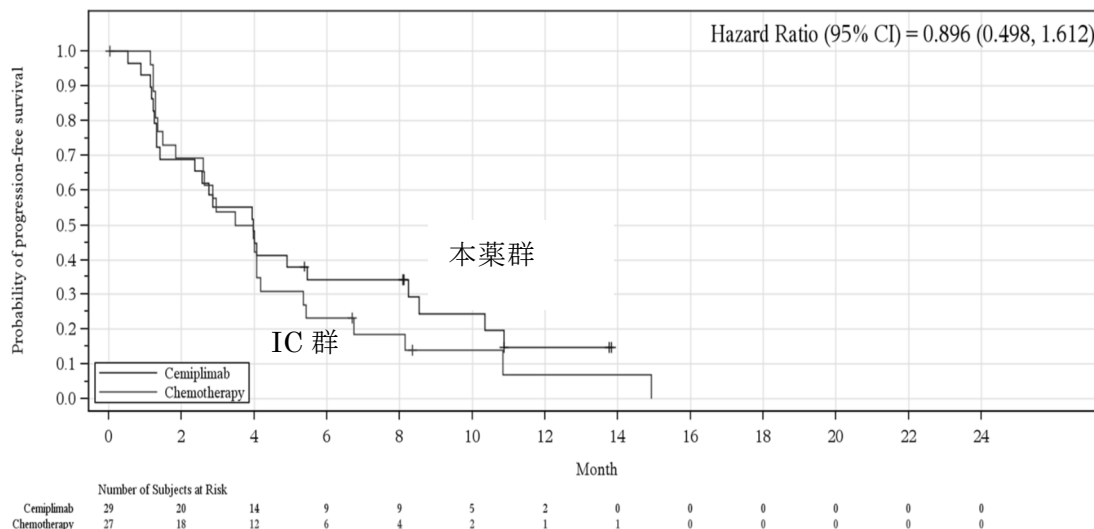
d : 地域により層別した CMH 検定による

PFS 中央値は、本剤群と IC 群で類似していたが（表）、HR は本剤群は IC 群に対して臨床的及び統計学的に有意な差を示した（片側 $p = 0.00048$ ）。両群の PFS の K-M 曲線は中央値に達した後に分離していることから（図）、全体での有意な HR は両群の曲線の後半部分の差によって生じたことが示された。SCC 患者及び AC 患者の部分集団解析では、全体集団の結果と同様、本剤の有効性は PFS が中央値に達した後に認められた。



全体集団における PFS の K-M 曲線

日本人集団でも、全体集団と同様に PFS が中央値に達した後に分離する傾向がみられた。



日本人集団における PFS の K-M 曲線

V. 治療に関する項目

全体集団において、ORR は IC 群と比較して本剤群で有意に高く、オッズ比は 2.984 (95% CI : 1.707~5.215) であった (CMH 検定の片側 p = 0.00004)。日本人では、本剤群の ORR 中央値は IC 群より 2 倍以上高かった。

全体集団における DOR 推定中央値は、本剤群の方が IC 群よりも長く、それぞれの 95%CI の重なりはなかった。

EORTC QLQ-C30 各項目のベースラインからの変化量について下表に示す。ベースライン時の平均スコアは本剤群と IC 群間でおおむね類似していた。

全体集団及び SCC 型被験者における全サイクルを通じての GHS/QOL 及び身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均において、本剤群と IC 群の間に統計学的な有意差が認められた。

全体集団における EORTC QLQ-C30 各項目のベースラインからの変化量

評価項目	全被験者 (N=396)		SCC (N=318)		AC (N=78)	
	本剤群 (215)	IC 群 (181)	本剤群 (172)	IC 群 (146)	本剤群 (43)	IC 群 (35)
GHS/QOL						
調整平均 (95%CI)	1.01 (-2.033, 4.047)	-6.81 (-10.997, -2.637)	1.18 (-1.981, 4.340)	-7.31 (-11.449, -3.122)	-1.73 (-7.02, 3.55)	-3.69 (-9.72, 2.35)
群間差 (95%CI)	7.81 (3.295, 12.333)		8.49 (3.771, 13.209)		1.95 (-5.406, 9.313)	
P 値	p=0.0004 ^a		p=0.00025		-	
身体機能スコア						
調整平均 (95%CI)	-0.45 (-3.197, 2.298)	-8.70 (-12.300, -5.110)	1.01 (-1.859, 3.882)	-7.34 (-11.052, -3.625)	-4.70 (-9.46, 0.07)	-7.30 (-12.97, -1.64)
群間差 (95%CI)	8.26 (4.291, 12.219)		8.35 (4.081, 12.619)		2.60 (-4.300, 9.508)	
P 値	p=0.00003 ^a		p=0.00008		-	

a : 名目上の片側 p 値

探索的評価項目

PD-L1 発現状況と有効性の関連性を評価するため、ベースラインの PD-L1 発現状況について調査した。

全体集団における OS 中央値のベネフィットは、PD-L1 発現レベルが 1%以上及び 1%未満の両集団で傾向は一致していたが、PD-L1 発現レベル (総数 [TC] スコア) が 1%以上の集団でより大きな効果がみられた。評価可能な治療前の腫瘍検体を有する 254 例の被験者のうち、投与前腫瘍の PD-L1 発現レベルが 1%以上の被験者 162 例 (63.8%) では、本剤群及び IC 群の OS 中央値はそれぞれ 13.9 カ月 (95% CI : 9.6 カ月~NE) 及び 9.3 カ月 (95% CI : 7.0~11.4 カ月)、HR は 0.698 (95% CI : 0.463~1.053) であり、1%未満の被験者では本剤群及び IC 群の OS 中央値はそれぞれ 7.7 カ月 (95% CI : 4.3~12.3 カ月) 及び 6.7 カ月 (95% CI : 3.9~9.5 カ月)、HR は 0.976 (95% CI : 0.588~1.617) であった。

PD-L1 発現状況や治療群にかかわらず、全体集団における PFS 中央値は短く (1.9~3.0 カ月)、この評価項目におけるベネフィットのほとんど又は全てが、PFS の中央値に達した後にみられたという K-M 曲線のデータ (副次評価項目) と一致していた。

PD-L1 発現レベルが 1%以上及び 1%未満の両集団で ORR の傾向は一致していたが、1%以上の集団 (18.3%、15/82 例) で 1%未満の集団 (11.4%、5/44 例) より大きなベネフィットが得られた。

PD-L1 発現状況は臨床効果の増大と関連があると考えられるものの、本剤では、二次治療以降の R/M CC 患者において、PD-L1 発現の有無によらず有効性が認められた。

<安全性の結果>

データカットオフ日時点において、SAF の治験薬曝露期間の中央値は、本剤群 (300 例) で 15.15 週 (範囲 : 1.4~100.7 週)、IC 群 (290 例) で 10.05 週 (1.0~81.9 週) であった。日本人集団における曝露期間の中央値は、本剤群 (29 例) で 18.10 週 (3.0~71.9)、IC 群 (27 例) で 11.00 週 (1.0~35.0 週) であった。

全体で 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は本剤群で 88.3% (265/300 例)、IC 群で

V. 治療に関する項目

91.4% (265/290 例) で、重症度 Grade 3 以上の TEAE は、本剤群の 45.0% (135 例)、IC 群では 53.4% (155 例) に認められた。AE の発現状況について下表に要約した。

AE の発現例数及び発現頻度 (%)

	全体集団		日本人集団	
	本剤群 (N=300)	IC 群 (N=290)	本剤群 (N=29)	IC 群 (N=27)
TEAE	265 (88.3)	265 (91.4)	23 (79.3%)	27 (100%)
副作用	170 (56.7)	236 (81.4)	14 (48.3%)	26 (96.3%)
SAE	89 (29.7)	78 (26.9)	9 (31.0%)	9 (33.3%)
重篤な副作用	26 (8.7)	34 (11.7)	2 (6.9)	3 (11.1)
死亡に至った TEAE	5 (1.7)	2 (0.7)	0	0
投与中止に至った TEAE	26 (8.7)	15 (5.2)	1 (3.4%)	3 (11.1%)
投与延期又は中断に至った TEAE	75 (25.0)	114 (39.3)	5 (17.2%)	14 (51.9%)

本剤群 300 例において発現割合 5%以上の副作用は、疲労 10.7% (32 例)、悪心 9.3% (28 例)、貧血、無力症及び食欲減退が各 7.3% (各 22 例)、下痢 6.7% (20 例)、甲状腺機能低下症 6.0% (18 例)、嘔吐及び関節痛が各 5.7% (各 17 例)、発疹及びそう痒症が各 5.0% (各 15 例)であった。IC 群と比較して本剤群で発現割合が 5%以上高かった副作用は、甲状腺機能低下症であった。Grade 3 以上の副作用を発現したのは、本剤群 44 例 (14.7%)、IC 群では 117 例 (40.3%)で、本剤群で 2 例以上に発現したのは、貧血 11 例 (3.7%)、免疫性肝炎 4 例 (各 1.3%)、発疹、好中球減少症及び自己免疫性肝炎各 3 例 (各 1.0%) の他、疲労、無力症、発熱性好中球減少症、AST 増加、ALT 増加、血小板数減少、肺臓炎及び蛋白尿が各 2 例 (各 0.7%) であった。本剤群 300 例において発現割合 2%以上の SAE は、12 例 (4.0%) に発現した尿路感染であった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された発現割合 1%以上の重篤な副作用は、自己免疫性肝炎 4 例 (1.3%)、免疫性肝炎及び肺臓炎各 3 例 (各 1.0%) であった。一方、IC 群で発現割合 1%以上の重篤な副作用は、貧血 12 例 (4.1%)、発熱性好中球減少症 5 例 (1.7%) 及び血小板減少症 3 例 (1.0%) であった。

日本人集団 56 例における副作用発現割合は本剤群 (48.3%、14/29 例) で IC 群 (96.3%、26/27 例) より低く、全体集団と同様の傾向がみられた。本剤群で発現割合 5%以上の副作用は、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、口内炎、発疹及び食欲減退各 10.3% (各 3 例) の他、ALT 増加、倦怠感、発熱及び貧血各 6.9% (各 2 例) で、本剤又は他の PD-1/PD-L1 阻害剤でこれまでに報告されている安全性プロファイルと比較しても、新たな副作用の情報はなかった。本剤群で 2 例以上に発現した SAE は認められず、IC 群では尿路感染 3 例 (11.1%)、腎盂腎炎及び下痢各 2 例 (各 7.4%) であった。本剤群で重篤な副作用と判断された 2 例は、肝機能異常及び関節炎各 1 例であった。IC 群で認められた重篤な副作用 3 例は、下痢が 2 例、発熱性好中球減少症及び発熱が各 1 例であった。

全体集団において本剤群 5 例で認められた死亡に至った TEAE は、死亡、突然死、脳血管発作、虚血性脳卒中及び肺炎で、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。IC 群の同一被験者で報告された 2 例 3 件 (活動状態低下 1 例、多臓器機能不全症候群及び好中球減少性敗血症 1 例) については、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

日本人集団では死亡例あるいは死亡に至った TEAE は認められなかった。

全体集団において本剤群で 2 例以上に発現した投与中止に至った TEAE は、治験投与下で発現した imAE として特定された自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎が各 3 例 (各 1.0%)、肺臓炎 5 例 (1.7%)、甲状腺機能低下症 2 例 (0.7%) であった。

IRR の発現割合は、本剤群 2.7% (8/300 例)、IC 群では 4.5% (13/290 例) であった。いずれも重篤な IRR を発現した被験者はいなかった。日本人集団では、IRR は IC 群でのみ認められ、10 例 (37.0%) が注入に伴う反応を発現した。

本剤群 300 例の 15.7% (47 例) に 1 件以上の imAE が認められ、Grade 3 以上は 5.3% (16 例)、重篤な imAE は 5.0% (15 例) の被験者に発現した。最も多く認められた imAE は「内分泌障害」(8.0% [24 例]) に分類されるもので、次に「肝胆道系障害」(3.3% [10 例]) 及び「皮膚お

V. 治療に関する項目

よび皮下組織障害」(1.7% [5例])に分類されるものであった。本剤群 300 例で発現割合 1% 以上の imAE は、甲状腺機能低下症 6.0% (18 例)、免疫介在性肝炎 3.3% (10 例)、甲状腺機能亢進症 3.0% (9 例)、免疫介在性皮膚疾患 1.7% (5 例)、免疫介在性大腸炎及び免疫介在性肺臓炎が各 1.3% (各 4 例)であった。日本人集団では本剤群 29 例の 24.1% (7 例)に 1 件以上の imAE が認められ、Grade 3 以上の imAE は 1 例に、重篤な imAE は 2 例に発現した。

全体集団で 15%以上に認められた臨床的に意義のある臨床検査値異常について、TEAE として報告されたのは貧血(本剤群: 25.0%、IC 群: 44.5%)及び好中球減少症(本剤群: 2.0%、IC 群 15.2%)であった。血液学的検査値異常の発現割合は IC 群と比較して本剤群で低く、両群間で臨床的に意味のある差が認められたが、血液生化学検査値では臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

<PK>

PK 解析対象集団 295 例(組織型 SCC: 231 例、AC: 64 例)において、血清中セミプリマブ濃度(C_{trough} 及び C_{max})は組織型 SCC と AC の被験者で同様であった。

本剤 350mg を Q3W で反復 IV 投与したとき、血清中セミプリマブ濃度は Week 12 までに定常状態に達し、投与期間中維持された。

日本人被験者の定常状態におけるセミプリマブの平均曝露量は、全体集団と比較して約 13% (C_{max})から 20% (C_{trough})高かったが、この差は患者におけるセミプリマブ曝露量の全体的な患者間変動の範囲内であった。また、腫瘍の組織型にかかわらず、日本人集団者と全体集団で血中セミプリマブの濃度-時間プロファイルは類似していた。

<免疫原性>

ADA 解析対象集団 206 例において、組織型(SCCあるいはAC)による ADA の発現に明らかな違いはみられなかった。6 例(2.9%)に既存の ADA が認められた。治験薬投与下で発現した ADA は、SCC 患者 4 例(合計 1.9%)で認められ、1 例は一過性 ADA 反応、3 例は不確定な ADA 反応であったが、いずれも抗体価は 1,000 未満であった。ADA 陽性の検体で NAb の存在が確認されたものはなかった。本試験では、ADA による曝露への影響は認められなかった。

日本人集団 25 例のうち 1 例(4.0%)に治験薬投与下で発現した ADA が認められたが、不確定な ADA 反応で抗体価は 1,000 未満であった。

1. 進行性又は転移性 NSCLC を対象とした海外第Ⅲ相試験 (R2810-ONC-1624試験)⁸⁾

目的:

主要目的: 本剤単剤とプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の有効性(OS 及び PFS)の比較

副次目的:

- その他の副次評価項目による本剤単剤及び 2 剤併用化学療法の有効性の比較
- 安全性及び忍容性の比較評価
- PK 及び免疫原性の評価

探索的目的:

- ベースラインでの PD-L1 発現レベルと有効性との相関性の評価
- 本剤の臨床的有効性と治療前の腫瘍検体の分子的特徴との関連性の探索
- バイオマーカー(サイトカイン、血中循環腫瘍核酸等)の薬力学的変化の評価等

試験デザイン: 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較

対象: 進行性又は転移性の NSCLC 患者

V. 治療に関する項目

主な選択基準：

- 18 歳以上の男女で、細胞学的又は組織学的に扁平上皮型又は非扁平上皮型の NSCLC と診断された患者
 - 根治目的の外科的切除や化学放射線療法の対象とならない化学放射線療法後の局所再発がある Stage IIIB～Stage IIIC（局所進行性）癌、又は全身療法を受けたことがない Stage IV（転移性）癌で、腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 発現（PD-L1 IHC 22C3 pharmDx アッセイ）が認められる患者
 - RECIST 1.1 に基づき画像診断で測定可能な病変が 1 つ以上ある患者
 - ECOG PS が 0 又は 1 で、余命が 3 ヶ月以上あり、臓器及び骨髄の機能が十分である患者
 - 喫煙歴を有する、及び現在喫煙している患者
-

主な除外基準：

- 上皮成長因子受容体変異、未分化リンパ腫キナーゼ変異及び *c-ros* 癌遺伝子 1 受容体チロシンキナーゼ異常がある患者
- 活動性の非感染性肺炎を含む間質性肺疾患の既往がある患者
- 過去 2 年間に全身療法を必要とする活動性の自己免疫疾患（既知又は疑い）がある患者

本試験では、実臨床における患者集団、即ち進行性 NSCLC に対する一次治療を受けている患者にできるだけ近づくことを目的とし、スクリーニング時に脳転移が確認された患者でも、転移が適切に治療され、ランダム割付前 2 週間以上にわたり神経学的にベースラインに戻っていれば組み入れを認めることとした（効果の画像診断によるエビデンスは必要としなかった）。同様に、HBV、HCV 及び HIV の感染がコントロールされている患者も組み入れ可能とした。

試験方法：

試験に組み入れた被験者を本剤 350 mg 単剤（本剤群）あるいはプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法（PBC 群）のいずれかに 1：1 の比率でランダム割付し、それぞれの投与を行った。ランダム割付は組織型（SCC、AC）及び地域（欧州、アジア、その他の地域）で層別した。

生存期間の解析が完了した時点で試験を終了することとした。

<治験薬の投与方法>

本剤群

350 mg を Q3W で、30 分かけて IV 投与した。投与は、最長 108 週間又は RECIST 1.1 の定義による進行、許容できない毒性、死亡若しくは同意撤回まで継続した。

本剤群に割付された被験者は、独立判定委員会（IRC）が進行を確認した時点から 2 剤併用化学療法を追加して本剤の投与を継続することができた。

PBC 群

標準化学療法（プラチナ製剤を含む 2 剤併用療法のいずれか 1 つ）を各国の処方情報及び診療ガイドラインに従って 4～6 サイクル、又は RECIST 1.1 に基づき IRC が評価した進行、許容できない毒性、死亡若しくは同意撤回まで継続した。

PBC 群に割付された被験者は、IRC が進行を確認した時点から本剤の投与を受けることができた。

投与期間：最長 108 週間

観察期間：48 ヶ月（最長 28 日間のスクリーニング期間＋投与期間＋追跡調査期間）

評価項目：

<有効性>

主要評価項目

- IRC 評価による OS 及び PFS

副次評価項目

- IRC 評価による ORR（主要な副次評価項目）
- DOR

V. 治療に関する項目

- 患者アウトカム：EORTC QLQ-C30 / -Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-C30 /-LC31)

探索的評価項目

- ORR 及びベースライン時の腫瘍検体における PD-L1 発現レベル
- 新たな抗がん治療までの時間

<安全性>

TEAE、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、ECG

<PK>

- 血清中セミプリマブ濃度： C_{trough} 、 C_{max}

<免疫原性>

- ADA、NAb
-

統計解析：

FAS：ランダム割付された全ての被験者

SAF：少なくとも1回の本剤投与を受けた全ての被験者

PK 解析対象集団：ランダム化され、本剤を投与された全被験者のうち、初回投与後に少なくとも1回の欠測ではないセミプリマブ濃度が得られた被験者

ADA 解析対象集団：本剤を投与され、セミプリマブの初回投与後に少なくとも1回の欠測ではない ADA の結果が得られた全被験者

有効性の主要評価項目 (OS 及び PFS)

主解析は ITT 集団^{注)}において、組織型 (SCC、AC) を層別因子とした層別 log-rank 検定により解析した。HR とその 95% CI は治療を共変量とし、組織型を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより推定した。

注) 組み入れ時の PD-L1 IHC 22C3 pharmDx アッセイによる PD-L1 検査結果の信頼性に問題が生じたことから、被験者 235 例について PD-L1 発現レベルの再検査が必要となり、2つの有効性解析対象集団 (mITT-1 集団及び mITT-2 集団) を追加してこれらの解析対象集団で本試験の有効性仮説と同じ仮説を検証した。

- mITT-1 集団：同アッセイを実施したときの腫瘍の PD-L1 発現レベルが 50%以上の全被験者 (再検査を含む)
- mITT-2 集団：アッセイ結果の信頼性に影響を及ぼす品質の問題が解決された後に検査を受けた全被験者

副次評価及び探索的評価項目

ORR (主要な副次評価項目)：CMH 検定を用いて組織型で層別して解析し、関連するオッズ比と 95% CI を算出した。投与群ごとに ORR 及び対応する正確な 95%CI を Clopper-Pearson 法によって算出した。

EORTC QLQ-C30/-LC13：初回評価から治験終了までのスコアの変化を、ベースライン後の各時点で記述的に要約し、必要に応じて混合効果モデルを用いて比較した。

新たな抗がん治療を受けるまでの期間：主要評価項目と同様の方法で解析し、有効性評価項目と PD-L1 発現レベルとの関連性について評価した。

安全性評価項目

SAF において、全ての安全性評価項目について観察及び測定結果を集計し、要約表及び一覧表で示した。重症度の評価は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (NCI-CTCAE) version 4.03 の Grade を使用した。

PK 及び免疫原性

記述統計量を提示した。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

合計 710 例 (ITT 集団) の被験者がランダム割付され、データカットオフ日 (2020 年 3 月 1 日) 時点で 697 例 (本剤群：355 例、PBC 群：342 例) が 1 回以上治験薬の投与を受けた (SAF)。全体の治験薬曝露期間の中央値は、本剤群が 27.30 週 (範囲：0.3~115.0 週)、PBC 群が 17.70 週 (0.6~86.7 週) であった。PBC 群の曝露期間が短かった理由として、本剤群 (最長 108 週) に対し、PBC 群の大部分の被験者が 4 又は 6 サイクル (12~18 週に相当) で投与を終了したためである。人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群で類似していた。

全体の 85.4% (606 例) が男性であった。年齢の中央値は 63.0 歳 (範囲：31~84 歳) で、65 歳未満が 54.9% (390 例) であった。73.0% (518 例) は ECOG PS が 1 で、現在喫煙中は 35.6%、喫煙歴のある者は 64.4% であった。組織型の割合は SCC 型が 56.2%、AC 型が 43.8% で、スクリーニング時に転移性 (Stage IV) 癌の被験者は 83.8% を占め、局所進行性 (Stage IIIB 又は Stage IIIC) 癌の被験者は 16.1% であった。

<有効性>

主要評価項目

OS：ITT 集団 710 例 (本剤群：356 例、PBC 群：354 例) での OS 中央値は、本剤群で 22.1 カ月 (95% CI：17.7 カ月~NE)、PBC 群で 14.3 カ月 (95% CI：11.7~19.2 カ月) であった ($p = 0.0022$ 、HR：0.676 [95% CI：0.525~0.870])。

mITT-1 集団 563 例では、本剤群で未到達 (95% CI：17.9 カ月~NE)、PBC 群で 14.2 カ月 (95% CI：11.2~17.5 カ月) であった ($p = 0.0002$ 、HR：0.566 [95% CI：0.418~0.767])。

mITT-2 集団 475 例では、本剤群で未到達 (95% CI：NE~NE)、PBC 群で 12.1 カ月 (95% CI：10.2~17.5 カ月) であった ($p = 0.0012$ 、HR：0.569 [95% CI：0.403~0.804])

PFS：ITT 集団での PFS 中央値は、本剤群で 6.2 カ月 (95% CI：4.5~8.3 カ月)、PBC 群で 5.6 カ月 (95% CI：4.5~6.1 カ月) であった ($p < 0.0001$ 、HR：0.593 [95% CI：0.491~0.718])。

mITT-1 集団 563 例では、本剤群で 8.2 カ月 (95% CI：6.1~8.8 カ月)、PBC 群で 5.7 カ月 (95% CI：4.5~6.2 カ月) であった ($p < 0.0001$ 、HR：0.541 [95% CI：0.433~0.675])。mITT-2 集団 475 例では、本剤群で 6.3 カ月 (95% CI：4.5~8.5 カ月)、PBC 群 5.6 カ月 (95% CI：4.3~6.2 カ月) であった ($p < 0.0001$ 、HR：0.604 [95% CI：0.473~0.770])。

副次評価項目

ORR：本剤群で 36.5% (95% CI：31.5%~41.8%)、PBC 群で 20.6% (95% CI：16.5%~25.2%) であった ($p < 0.0001$)。

EORTC QLQ-C30：本剤群の GHS/QoL の平均改善度はサイクル 2 (平均±標準偏差：5.16±20.49、以下同様) で 5 点を超え、サイクル 6 (9.38±23.36) では 9 点、サイクル 18 (10.53±25.71) では 10 点を超えた。その後、サイクル 30 まで 10 点以上で推移した。

EORTC QLQ-C30 / -LC13：疲労、痛み、咳、呼吸困難、食欲不振、不眠など、被験者が報告するほとんどの症状に改善が認められた。痛みと咳を除き、本剤群でみられたこれらの改善は、PBC 群ではみられなかった。また、ベースラインからの平均変化量では PBC 群で脱毛症と末梢神経障害が明らかに悪化した。

探索的評価項目

探索的バイオマーカー解析により、mITT-1 集団及び mITT-2 集団において、PD-L1 発現レベルが高三分位 (PD-L1 発現レベルが 90%以上) に含まれる被験者が、OS 中央値、PFS 中央値及び ORR のほぼ全てにおいて本剤のベネフィットを最も大きく受けていた。

<安全性の結果>

SAF (697 例) の治験薬曝露期間の中央値は、本剤群 (355 例) で 27.30 週 (範囲：0.3~115.0 週)、PBC 群 (342 例) で 17.70 週 (0.6~86.7 週) であった。

全体で 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は本剤群で 88.2% (313 例)、PBC 群で

V. 治療に関する項目

94.2% (322 例) で、重症度 Grade 3 以上の TEAE は、本剤群の 37.2% (132 例)、PBC 群では 48.5% (166 例) に認められた。AE の発現状況について下表に要約した。

AE の発現例数及び発現頻度 (%)

	本剤群 (N=355)	PBC 群 (N=342)
TEAE	313 (88.2)	322 (94.2)
副作用	204 (57.5)	303 (88.6)
SAE	100 (28.2)	94 (27.5)
重篤な副作用	38 (10.7)	53 (15.5)
死亡に至った TEAE	34 (9.6)	31 (9.1)
投与中止に至った TEAE	23 (6.5)	14 (4.1)
投与延期/中断に至った TEAE	100 (28.2)	106 (31.0)
減量に至った TEAE	0	51 (14.9)

N：評価対象例数

本剤投与を受けた 355 例における発現割合 5%以上の副作用は、そう痒症及び AST 増加が各 22 例 (各 6.2%)、ALT 増加 21 例 (5.9%)、甲状腺機能低下症 20 例 (5.6%) の他、発疹、食欲減退及び貧血が各 18 例 (各 5.1%) であった。

本剤群における発現割合 1%以上の SAE は、肺炎 17 例 (4.8%)、肺臓炎及び肺塞栓症が各 6 例 (各 1.7%) の他、死亡 5 例 (1.4%)、敗血症性ショック、呼吸困難、胸水及び呼吸不全が各 4 例 (各 1.1%) で、2 例以上に認められた本剤との因果関係が否定できない重篤な副作用は、肺臓炎 6 例 (1.7%)、肺炎 4 例 (1.1%) の他、呼吸困難、疲労、発熱、口内炎、免疫性肝炎及び食欲減退が各 2 例 (各 0.6%) であった。

<PK>

本剤を投与された合計 345 例 (PK 解析対象集団) において、定常状態における C_{trough} 及び C_{max} の平均値±標準偏差は、それぞれ 60.0 ± 28.7 mg/L 及び 189 ± 105 mg/L であった。350 mg Q3W の反復投与により、血中セミプリマブ濃度は約 2 倍に上昇し、 C_{max}/C_{trough} 比は約 3 倍となり、投与開始後約 18 週間 (サイクル 9 の Day 1) で定常状態に達した。

<免疫原性>

本剤の投与を受けた ADA 解析集団 221 例において、5 例 (2.3%) の被験者に治験薬投与下で発現した ADA が認められ (持続性 ADA 反応：1 例、一過性 ADA 反応：2 例、不確定な ADA 反応：2 例)、全被験者で抗体価は 1,000 未満であった。既存の ADA は 6 例 (2.7%) に認められた。ADA 検査で陽性を示した被験者で NAb は検出されなかった。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者での血中のセミプリマブ曝露量は、ADA 陰性の NSCLC 患者の全集団と同程度であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

医薬品リスク管理計画 (RMP) 書に基づき、以下の調査実施予定又は実施中である。

V. 治療に関する項目

特定使用成績調査

【安全性検討事項】

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、間質性肺疾患、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、免疫性血小板減少性紫斑病、膵炎、ぶどう膜炎

【目的】

がん化学療法後に増悪した再発・転移性の子宮頸癌患者に対し、本剤の使用実態下における安全性検討事項の発現状況の把握

【実施計画】

目標症例数：120例（安全性解析対象症例として）

調査期間：2023年10月1日～2028年3月31日（4年半）

登録期間：2023年10月1日～2027年3月31日（3年半）

ただし、登録期間終了前に安全性解析対象症例数120例の集積が見込まれた場合は登録を早期に終了する。

観察期間：1年間

実施方法：中央登録方式にて実施する

【実施計画の根拠】

• 目標症例数の根拠

本調査での安全性検討事項の内、1676試験の本剤投与群において発現割合が10%以上の事象は、「肝不全・肝機能障害・肝炎」17.0%及び「神経障害（ギラン・バレー症候群等）」16.3%であった。一方、発現割合が3%以下の事象は「大腸炎・重度の下痢」各1.7%、1.0%、「間質性肺疾患」2.3%、「発熱性好中球減少症」1.0%、「1型糖尿病」及び「膵炎」各0.3%、また、「筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症」、「ぶどう膜炎」、「脳炎・髄膜炎」、「免疫性血小板減少性紫斑病」、「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」については認められていない。臨床試験での発現割合が低い事象並びに発現が認められていない全ての事象について十分な確率で検出することは実施可能性の観点から困難であるが、実臨床においても同様の発現割合が得られると仮定すると、100例を超える症例数を収集することで、2%程度の発現割合の事象を90%以上の確率で1例検出することが可能である。

これら及び市販後の使用患者予測を踏まえ、登録期間3.5年で目標登録例数として140例（安全性解析対象症例：120例）の収集が可能であり、発現割合が2.3%であった「間質性肺炎」は90%以上の確率で1例の検出が可能となる。また、「発熱性好中球減少症」1.0%は70%以上、「1型糖尿病」及び「膵炎」各0.3%は30%以上の確率で1例検出の可能性はある。1.0%以下の発現割合が低い事象については、当該追加の安全性監視活動と通常の安全性監視活動である副作用報告等の分析を合わせて一定の検討は可能と考える。

V. 治療に関する項目

- 観察期間の根拠

1676試験の本剤投与群において、本剤投与開始から安全性検討事項の初回発生時までの経過日数は、膝炎（1例のみの発現で、361日以降に発現）を除き、いずれの事象もほとんどが360日経過以前の発現であることから、1年間とした。

【節目となる予定の次期及びその根拠】

- 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を定期的に行う。
- 最終報告書作成時：回収されたすべての調査票のデータ固定後、安全性定期報告で最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。

- 本剤投与による安全性検討事項のリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。
- 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当なし

(7) その他

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

PD-1 は免疫調節に重要な役割を果たす抑制性チェックポイント受容体で、リガンドである PD-L1 と PD-L2 が T 細胞上の PD-1 に結合すると、T 細胞の増殖とサイトカイン産生が阻害される。この経路は、腫瘍に対する能動的 T 細胞免疫監視の阻害要因となりうる。セミプリマブは組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、PD-1 に結合し、PD-L1 及び PD-L2 との相互作用を遮断し、抗腫瘍免疫応答を含む免疫応答の PD-1 媒介性阻害を打ち消す⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

セミプリマブの薬理作用について、*in vitro* アッセイにより PD-1 に対する結合親和性、PD-1/リガンド（PD-L1 及び PD-L2）相互作用に対する阻害活性及び T 細胞シグナル伝達に対する作用を評価した。また、遺伝子組み換えによりヒト PD-1 を発現させた PD-1 ヒト化マウス（huPD-1 マウス）の腫瘍モデルを用いた *in vivo* 試験により、抗腫瘍効果を検討した。

1) PD-1 に対する結合親和性 (*in vitro*)¹⁰⁾

セミプリマブの標的抗原 PD-1 に対する親和性及び特異性について、表面プラズモン共鳴法（SPR）法により、ヒト、サル、マウス及びラット由来遺伝子組換え PD-1 タンパク質における結合動態パラメータを測定した。また、セミプリマブの親和性を、臨床で使用されている2つの既承認抗 PD-1 抗体と一次配列が同一の REGN1672 及び REGN2626 と比較した（表）。

セミプリマブ及び既承認 PD-1 抗体と各種遺伝子組換え PD-1 タンパク質との相互作用
(25°Cでの結合動態パラメータの要約)

PD-1タンパク質	抗体	結合動態パラメータ			
		k_a (mol ⁻¹ L s ⁻¹) ^a	k_d (s ⁻¹) ^b	K_D (mol/L) ^c	$t_{1/2}$ (分) ^d
hPD-1.mmH	セミプリマブ	1.37×10 ⁵	7.68×10 ⁻⁴	5.61×10 ⁻⁹	15.0
	REGN1672	2.58×10 ⁵	2.42×10 ⁻³	9.39×10 ⁻⁹	4.8
	REGN2626	5.22×10 ⁵	6.20×10 ⁻³	1.19×10 ⁻⁸	1.9
hPD-1.mFc	セミプリマブ	2.37×10 ⁵	1.37×10 ⁻⁴	5.77×10 ⁻¹⁰	84.4
	REGN1672	4.57×10 ⁵	2.02×10 ⁻⁴	4.42×10 ⁻¹⁰	57.1
	REGN2626	5.64×10 ⁵	1.70×10 ⁻⁴	3.00×10 ⁻¹⁰	68.1
MfPD-1.mmH	セミプリマブ	1.09×10 ⁵	8.28×10 ⁻⁴	7.61×10 ⁻⁹	14.0
	REGN1672	1.69×10 ⁵	1.52×10 ⁻³	9.02×10 ⁻⁹	7.6
	REGN2626	3.71×10 ⁵	1.26×10 ⁻³	3.38×10 ⁻⁹	9.2
MfPD-1.mFc	セミプリマブ	2.64×10 ⁵	1.32×10 ⁻⁴	4.99×10 ⁻¹⁰	87.8
	REGN1672	4.41×10 ⁵	1.98×10 ⁻⁴	4.48×10 ⁻¹⁰	58.5
	REGN2626	5.92×10 ⁵	1.52×10 ⁻⁴	2.57×10 ⁻¹⁰	75.9
rPD-1.mmH mPD-1.mmH	セミプリマブ REGN1672 REGN2626	使用したアッセイ条件下で検出可能な結合なし			

a 結合速度定数、b 解離速度定数、c 平衡解離定数、d 解離半減期 ($t_{1/2}$) : 結合した PD-1 の50%が抗体から解離するのに必要な時間

hPD-1.mmH = C 末端に myc-myc-ヘキサヒスチジンタグを付加したヒト単量体 PD-1

hPD-1.mFc = マウス Fc ドメインと融合させたヒト二量体 PD-1

MfPD-1 = カニクイザル PD-1、rPD-1 = ラット PD-1、mPD-1 = マウス PD-1

REGN1672 : 一次配列がニボルマブと同一、REGN2626 : 一次配列がペムプロリズマブと同一

セミプリマブは、ヒト及びカニクイザルの myc-myc-ヘキサヒスチジン (mmH) タグ単量体 PD-1タンパク質に同程度の結合親和性を示し、平衡解離定数 (K_D) はそれぞれ5.61及び7.61 nmol/L であった。ヒト及びカニクイザルの二量体 PD-1タンパク質に対するセミプリマブの

VI. 薬効薬理に関する項目

結合親和性は単量体に比べて約10倍高く、 K_D 値はそれぞれ577及び499 pmol/Lであった。また、対照抗体 REGN1672 及び REGN2626では、ヒト及びカニクイザルの PD-1タンパク質に対してセミプリマブと同程度の結合親和性を示した。

一方、ラット及びマウスの単量体 PD-1（それぞれ rPD-1.mmH 及び mPD-1.mmH）に対してはセミプリマブ及び対照抗体のいずれも同一のアッセイ条件下で結合せず、これらの結果は、ヒト PD-1とラット及びマウス PD-1との間でアミノ酸配列一致率が低いことと関連していた。

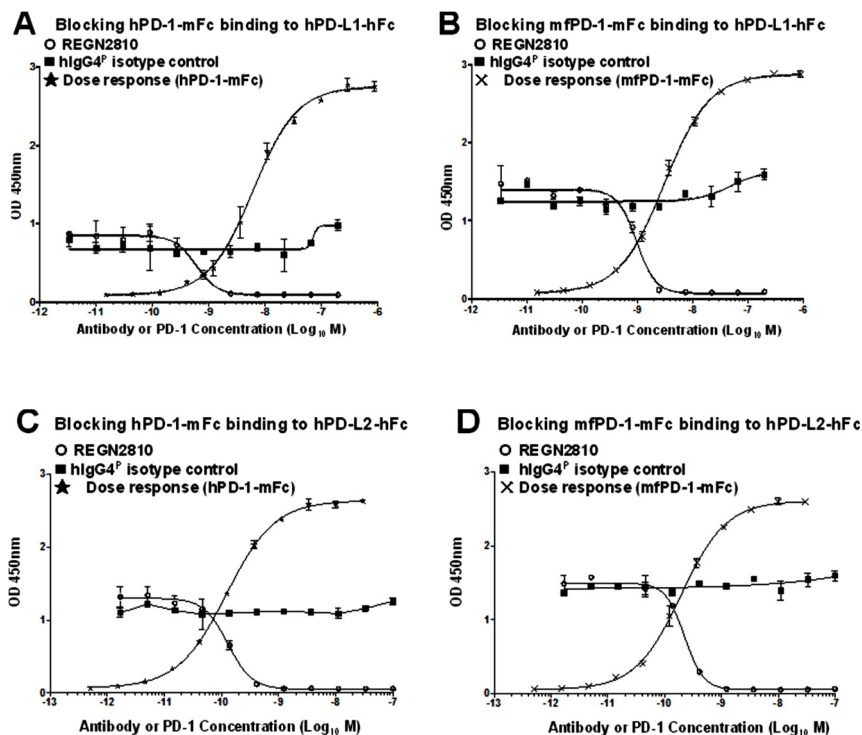
2) PD-1/PD-L1シグナル伝達阻害作用 (*in vitro*)¹¹⁾

PD-1/PD-L1及び PD-L2 結合阻害

ヒト PD-L1及びヒト PD-L2へのヒト及びサル二量体 PD-1の結合に対するセミプリマブの阻害能を、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) により評価した。

セミプリマブは、ヒト PD-L1 (hPD-L1.hFc) に対する一定濃度の遺伝子組換えヒト PD-1 (hPD-1.mFc : 1.5 nmol/L) 及びサル PD-1 (mfPD-1.mFc : 2 nmol/L) の結合を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ0.60及び0.97 nmol/Lであった (図 A、B)。ヒト PD-L2 (hPD-L2.hFc) に対しても、hPD-1.mFc (0.1 nmol/L) 及び mfPD-1.mFc (0.25 nmol/L) の結合を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ0.13及び0.22 nmol/Lであった (図 C、D)。

いずれのアッセイにおいても hIgG4^P アイソタイプ対照抗体 (REGN1945) による阻害は認められなかった。



A : ヒト PD-L1 に対する hPD-1.mFc の結合の濃度反応曲線 (EC_{50} : 6.19 nmol/L) (★)
 B : ヒト PD-L1 に対する mfPD-1.mFc の結合の濃度反応曲線 (EC_{50} : 3.08 nmol/L) (×)
 C : ヒト PD-L2 に対する hPD-1.mFc の結合の濃度反応曲線 (EC_{50} : 0.12 nmol/L) (★)
 D : ヒト PD-L2 に対する mfPD-1.mFc の結合の濃度反応曲線 (EC_{50} : 0.19 nmol/L) (×)
 ■ : hIgG4^P アイソタイプ対照

セミプリマブのヒト PD-L1 及び PD-L2 に対するヒト及びサル PD-1 の結合阻害作用

VI. 薬効薬理に関する項目

ヒト T 細胞株 PD-1/PD-L1 を介したシグナル伝達に対する作用

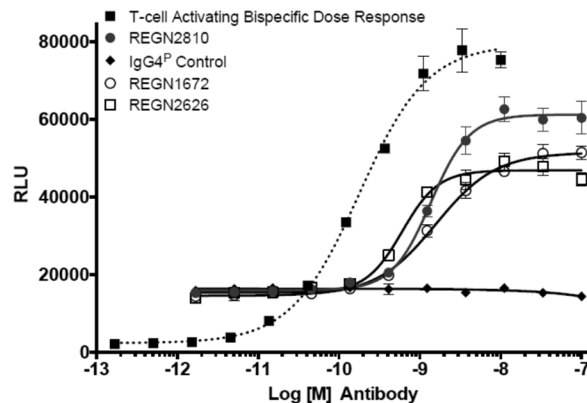
遺伝子組み換え T 細胞を用いたバイオアッセイにおいて、セミプリマブは PD-1/PD-L1 を介した抑制シグナル伝達を阻害したが、非特異的な T 細胞の活性化は誘導しなかった。

① 遺伝子組み換え T 細胞を用いたバイオアッセイ

< T 細胞 / 抗原提示細胞 (APC) を用いた第1世代 PD-1 バイオアッセイ >

セミプリマブ及び2つの抗 PD-1 対照抗体 (REGN1672 及び REGN2626) について、PD-1/PD-L1 を介した T 細胞抑制シグナル伝達の阻害による T 細胞活性化促進能を評価した。

PD-1 キメラ受容体を導入した Jurkat 細胞 (ヒト白血病 T 細胞株) (Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc 細胞) 及び APC 様細胞株として完全長 PD-L1 を導入した Raji 細胞 (ヒト B 細胞株) (Raji/PD-L1 細胞) を、T 細胞活性化抗 CD3 × CD20 二重特異性抗体 (REGN2281) で活性化させた (図)。TCR シグナル伝達を活性化する一定濃度 (30 pmol/L) の REGN2281 の存在下において、セミプリマブは T 細胞活性化を最大値の約 75% まで回復させ、EC₅₀ 値は 1.37 nmol/L で、対照抗体 REGN1672 及び REGN2626 の EC₅₀ 値はそれぞれ 1.58 及び 0.60 nmol/L であった (表)。一方 hIgG4^P アイソタイプ対照抗体は作用を示さなかった。



REGN2281、Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc 細胞及び CD20 発現 Raji/PD-L1 細胞を使用するとき、Jurkat 細胞表面での CD3 のクラスター形成により濃度依存的に T 細胞が活性化された (■)。セミプリマブ (REGN2810 ●) は PD-1/PD-L1 相互作用を阻害することにより、Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc 細胞における T 細胞活性化を濃度依存的に促進した。REGN1672 (○) 及び REGN2626 (□) は、セミプリマブと同程度のアンタゴニスト作用を示したが、PD-1 の抑制シグナル伝達を阻害することにより得られる最大シグナル強度は REGN2810 が最も高かった。hIgG4^P アイソタイプ対照抗体 (◆) では濃度依存的な活性の増加は認められなかった。TCR 活性は AP-1-ルシフェラーゼレポーター遺伝子によりモニタリングし、シグナル強度を相対発光量 (RLU) で表した。

PD-L1 発現細胞存在下でセミプリマブ及び対照抗体による PD-1 アンタゴニスト活性

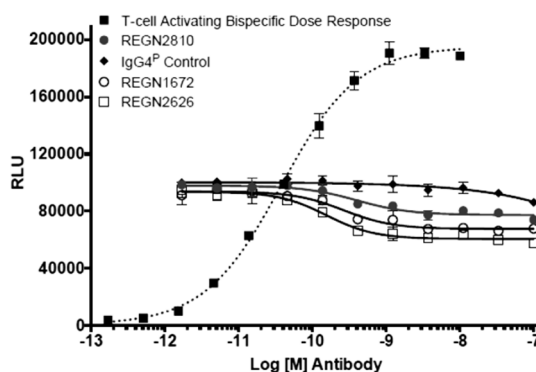
また、セミプリマブ及び抗 PD-1 対照抗体の免疫抑制 (PD-1 アゴニスト) 活性の有無について検討した。

PD-L1 を発現していない野生型 Raji 細胞の存在下で Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc 細胞をインキュベートし、一定濃度 (30 pmol/L) の REGN2281 で TCR シグナル伝達を刺激した。本アッセイでは、野生型 Raji 細胞は PD-L1 を発現していないため、受容体 PD-1 を介した PD-L1 による抑制シグナル伝達は生じない。よって、観察される PD-1 の抑制シグナル伝達及びシグナル強度の減少はいずれも抗 PD-1 抗体の PD-1 アゴニスト作用に起因するものと考えられる。

本アッセイにおいてセミプリマブで処理したとき、非結合性アイソタイプ対照抗体処理時と比較して、相対発光量 (RLU) で示すシグナル強度が約 11% 減少し、IC₅₀ は 0.40 nmol/L であった (表)。抗 PD-1 対照抗体でもアゴニスト活性が認められ、REGN1672 では RLU が 21%

VI. 薬効薬理に関する項目

減少し、IC₅₀は0.26 nmol/L、REGN2626ではRLUは29%減少しIC₅₀は0.16 nmol/Lであった。アッセイ間でばらつきがあり、一部のアッセイでは活性が認められなかった。



野生型 Raji 細胞存在下において漸増濃度の REGN2281により Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc 細胞表面で CD3 のクラスターが形成され、T 細胞が濃度依存的に活性化した (■)。セミプリマブ (●)、抗 PD-1 対照抗体 [REGN1672 (○) REGN2626 (□)] 又は hIgG4^P アイソタイプ対照抗体 (◆) を Jurkat/PD-1-CD300a/AP-1-Luc 細胞及び野生型 Raji 細胞とともにインキュベートし、これらのアゴニスト活性を評価した。TCR 活性は AP1-ルシフェラーゼレポーター遺伝子によりモニタリングし、シグナル強度を RLU で表した。

PD-L1 発現細胞非存在下でのセミプリマブ及び対照抗体による PD-1 アゴニスト活性

セミプリマブ及び対照抗体の T 細胞活性化促進作用及び免疫抑制作用

抗体	PD-1アンタゴニストアッセイ (細胞表面 PD-L1存在下)		PD-1アゴニストアッセイ (細胞表面 PD-L1非存在下)		
	EC ₅₀ [nmol/L]	RLU ^a 最大値 (30 pmol/L REGN2281) ^b	IC ₅₀ [nmol/L]	RLU ^a 最大値 (30 pmol/L REGN2281) ^b	RLU 減少率 (%) ^c
セミプリマブ	1.37	約61,000	0.40	約77,000	約11
REGN1672	1.58	約51,000	0.26	約68,000	約21
REGN2626	0.60	約47,000	0.16	約61,000	約29
hIgG4 ^P 対照	> 100	約16,000	> 100	約86,000	—

a : RLU 最大値及び RLU 最小値は3例の概略値を示す。

b : いずれのアッセイでも一定濃度 (30 pmol/L) の REGN2281を用いて T 細胞を活性化した。

c : % = 100 · (RLU_{Test Ab}/RLU_{REGN1945}) × 100

<第2世代 PD-1バイオアッセイによるアゴニスト及びアンタゴニスト活性>

T 細胞活性化抗体を用いないバイオアッセイを構築し、T 細胞活性化に対するセミプリマブの作用を更に評価した。

本アッセイでは、キメラ受容体ではなく完全長 PD-1を導入した Jurkat/PD-1/AP-1-Luc 細胞と、APC様細胞として遺伝子導入により抗 CD3 可変ドメインを有する膜結合型 IgE (mIgE) を発現させた HEK293 細胞 (HEK293/mIgE 細胞) を使用し、細胞表面で CD3のクラスターを形成させることにより遺伝子導入 Jurkat 細胞を活性化した。この HEK293 細胞に更に PD-L1を導入 (HEK293/mIgE/PD-L1細胞) すると、遺伝子導入 Jurkat 細胞に発現している受容体 PD-1と結合することにより、Jurkat 細胞のシグナル伝達が抑制された。

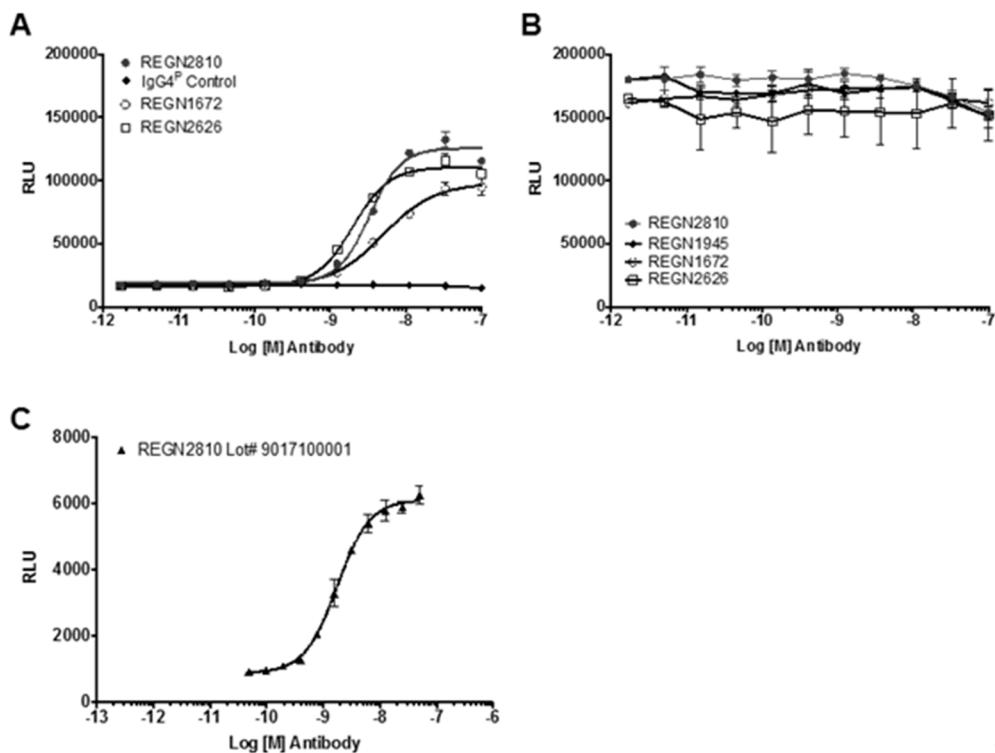
本アッセイ系において、PD-L1発現 HEK293 細胞存在下で、セミプリマブは Jurkat 細胞活性化を促進し、EC₅₀ は3.3 nmol/L であった (図 A)。REGN1672 及び REGN2626 も T 細胞活性化を促進し、EC₅₀ 値はそれぞれ5.0及び2.0 nmol/L であった。全体として、セミプリマブ及び2つの抗 PD-1対照抗体により PD-1を阻害すると、Jurkat 細胞のシグナル伝達が、

VI. 薬効薬理に関する項目

T細胞活性化抗体で得られる E_{max} の約60~75%まで回復した。非結合性アイソタイプ対照抗体はシグナル伝達に作用を示さず、hIgG4^Pアイソタイプ対照抗体はT細胞活性を増加させなかった。

さらに、PD-L1非発現HEK293/mIgE細胞とともにJurkat/PD-1/AP-1-Luc細胞をインキュベートし、PD-L1発現APC細胞非存在下で、セミプリマブ及び対照抗体のPD-1アゴニスト活性を更に評価した結果、セミプリマブ、REGN1672及びREGN2626によるAP-1 Luc活性の減少は認められなかった(図B)。アゴニスト活性が認められなかったのは、HEK293細胞にFcγ^{注1)}受容体が発現していないためと考えられることから、抑制シグナル伝達を誘導するのに抗体を介したPD-1の二量体化では不十分であることが示唆された。なお、セミプリマブの毒性試験用ロットについても第2世代PD-1バイオアッセイで評価したところ、T細胞活性化を促進し、EC₅₀は1.8 nmol/Lであった(図C)。

注1) IgGの結晶化可能断片



セミプリマブ (REGN2810 ●)、REGN1672 (○)、REGN2626 (□) 又は hIgG4^Pアイソタイプ対照抗体 (REGN1945 ◆)

セミプリマブ及び対照抗体のアンタゴニスト活性

②ヒト初代培養T細胞活性化作用¹²⁾

ヒト初代培養T細胞を用いたPD-1/PD-L1バイオアッセイにより、PD-L1結合により誘導された受容体PD-1シグナル伝達に対するセミプリマブの機能的阻害能について検討した。

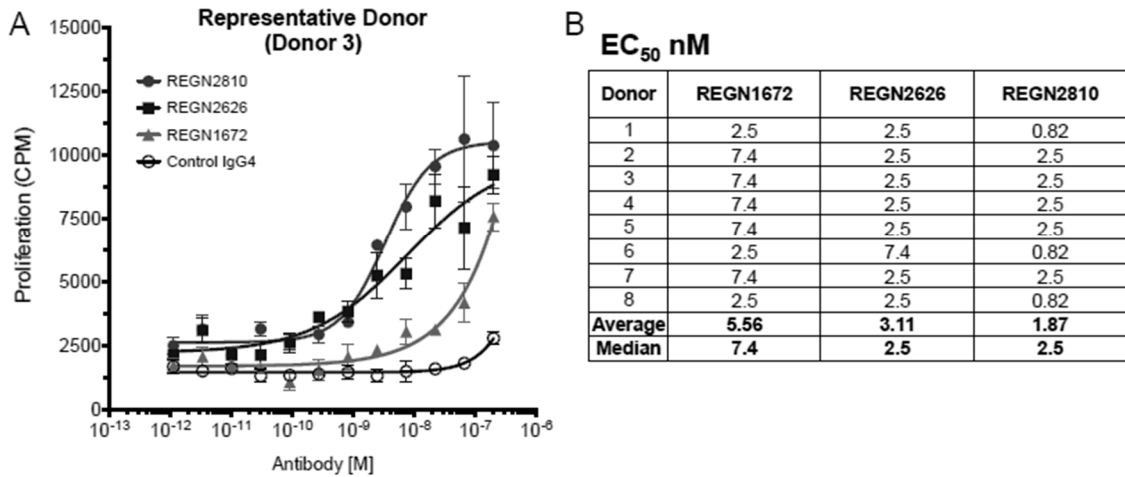
<ヒト初代培養CD4⁺T細胞増殖促進>

健康ドナー由来末梢血単核細胞(hPBMC)から単離し、あらかじめ活性化させてPD-1発現を誘導したヒト初代培養CD4⁺T細胞をHEK293/hCD20/hPD-L1及び抗PD-1抗体(セミプリマブ、REGN1672及びREGN2626)又はアイソタイプ対照抗体とともにインキュベートし、T細胞活性化抗CD3×CD20二重特異性抗体(REGN1979)で刺激した。いずれの抗PD-1抗

VI. 薬効薬理に関する項目

体もアイソタイプ対照抗体と比較して T 細胞の増殖を濃度依存的に促進し（図：代表的なドナー3のデータ）、 EC_{50} の平均値（Average）及び中央値（Median）は同程度であった（表：ドナー全8例のデータ一覧）。

特記すべきこととして、PD-1の阻害では、 $CD4^+$ T 細胞を REGN1979 及び hPD-L1 非発現 HEK293/hCD20 細胞で刺激したときと同程度にしか T 細胞増殖が回復しなかったことから、サイトカインストームが誘導される可能性は低いことが示唆された。



センプリマブ（REGN2810 ●）は PD-L1 の PD-1 への結合により阻害された T 細胞の活性化を回復させ、 EC_{50} 値は対照抗体の REGN1672（▲）及び REGN2626（■）と同程度であった。hIgG4^P アイソタイプ対照抗体（○）では増殖の亢進は認められなかった。

ヒト初代培養 $CD4^+$ T 細胞における抗 PD-1 抗体の PD-1/PD-L1 抑制シグナル伝達阻害作用

<サイトカイン放出アッセイ>

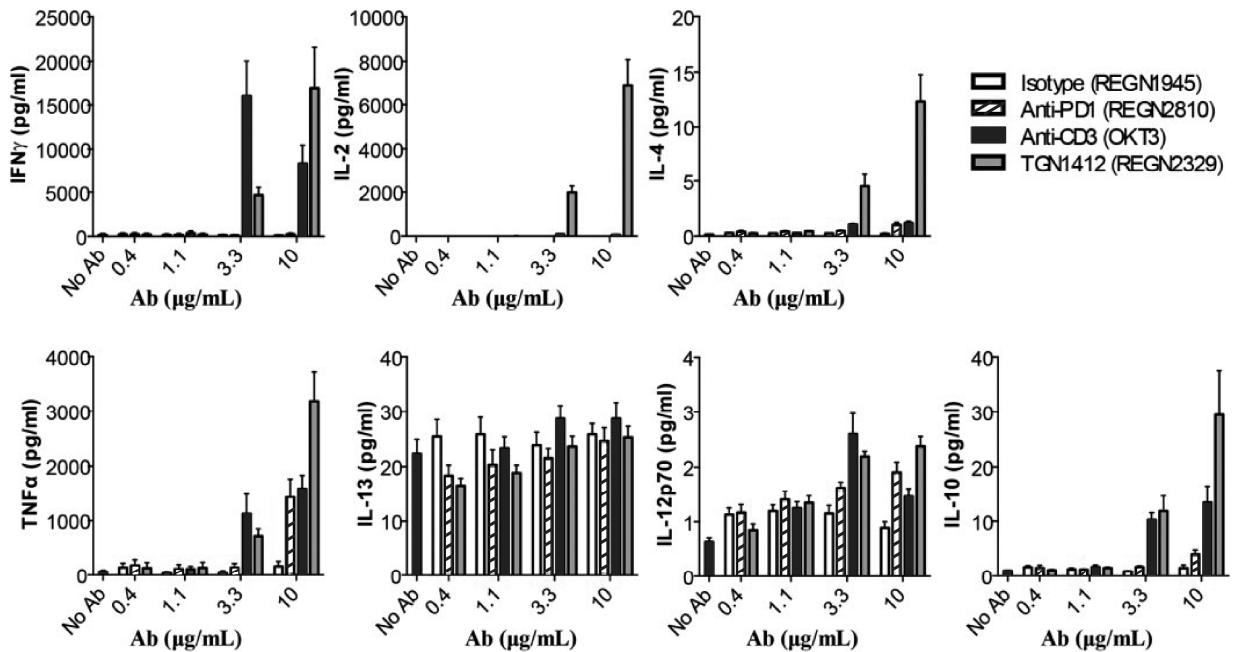
アゴニストにより誘導されるサイトカイン IL-2 及び $IFN\gamma$ の放出は、CD28共刺激受容体経路によるサイトカインストーム誘導の有無を予測する信頼できる因子であることが示されている。健康ドナー由来末梢血から単離した hPBMC とともにセンプリマブをインキュベートし、本抗体のスーパーアゴニスト活性の有無について検討した。

インキュベーション条件は、過去に確立され、スーパーアゴニストである抗 CD28mAb（TeGenero TGN1412）及び抗 CD3 mAb（OKT3クローン）により誘導されるサイトカイン放出の測定に有効であることが立証されたものである。REGN2329（アミノ酸配列が hIgG4^P 抗 CD28 スーパーアゴニスト抗体の TeGenero TGN1412と同一）及び抗 CD3 抗体（OKT3）の両方を陽性対照として使用した。

本サイトカイン放出アッセイにおいて、センプリマブ及びアイソタイプ対照抗体（REGN1945）のいずれも hPBMC からのサイトカイン（IL-2 及び $IFN\gamma$ ）の放出を誘導しなかった（図）。同様に、hPBMC をアイソタイプ対照抗体 REGN1945とインキュベートしたとき、最高濃度（10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）においてみられた TNF α 誘導を除き、センプリマブは TNF α 、IL-12p70、IL-4、IL-10 及び IL-13 産生の亢進は認められなかった。

以上の結果から、センプリマブは非特異的な T 細胞活性化及びサイトカイン放出を引き起こさないことが示された。本アッセイで得られた値は、固相化した陽性対照抗体 REGN2329及び抗 CD3 抗体（OKT3）で刺激したときに得られた値と同程度であった。

VI. 薬効薬理に関する項目



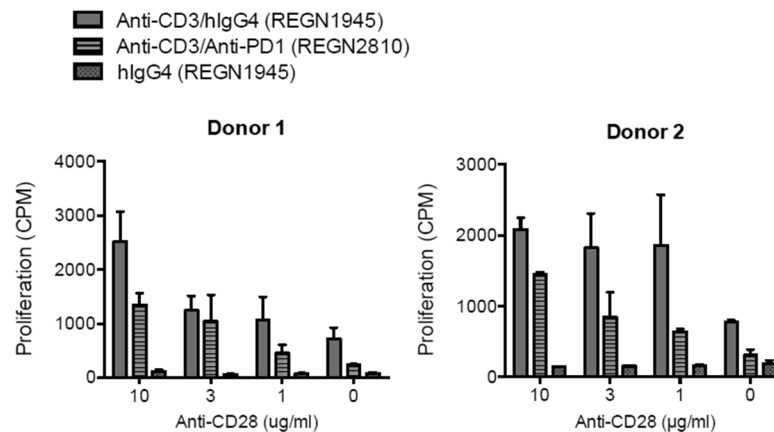
セミプリマブ (REG2810)、陽性対照抗 PD-1抗体 (REGN2329)、抗 CD3抗体 (OKT3)、アイソタイプ対照抗体 (REG1945) : 0.4~10 μ mL
 IL-2、IFN γ 、TNF α 、IL-12p70、IL-4、IL-10 及び IL-13の値 (pg/mL) は、12例の hPBMC の平均値 \pm 標準偏差を示す。

サイトカイン放出に対するセミプリマブ及び対照抗体の作用

<非特異的 T 細胞活性化>

抗 CD28アゴニスト抗体でヒト初代培養 T 細胞を活性化する PD-1イムノビーズアッセイにより、非特異的な T 細胞活性化に対するセミプリマブの作用について検討した。セミプリマブ+抗 CD3 抗体、又は hIgG4^Pアイソタイプ対照抗体 (REGN1945) +抗 CD3 抗体でコートしたイムノビーズを、漸増濃度の溶液相抗 CD28 mAb の存在下で新鮮単離ヒト初代培養 CD4⁺ T 細胞とともに37 $^{\circ}$ Cで72 時間インキュベートした。陰性対照として、REGN1945 のみでコートした。細胞増殖は³[H]-チミジン取込みにより測定した。ヒト初代培養 T 細胞において、セミプリマブの結合による非特異的な活性化は認められなかった。抗 CD3 抗体コートビーズ上にセミプリマブが存在すると (セミプリマブ+抗 CD3 抗体)、REGN1945+抗 CD3 抗体でコートしたビーズと比較して、T 細胞活性化が抑制された。可溶性抗 CD28 mAb の非存在下及び存在下において、セミプリマブは T 細胞の増殖を誘導及び促進しなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目



<ヒト初代培養 CD8⁺T 細胞活性化>

ヒト初代培養 CD8⁺T 細胞に対する、FcγR1を介したセミプリマブの架橋による増殖への作用の有無について、抗 CD3 抗体を発現させた HEK293 細胞 (HEK293/anti-CD3) 又は抗 CD3 抗体 + FcγR1を発現させた HEK293 細胞 (HEK293/anti-CD3/FcγR1) の存在下で検討した。FcγR1 の組込みにより、試験抗体と CD8⁺T 細胞が架橋を形成する。CD8⁺T 細胞の活性化を³[H]-チミジン取込みにより測定した。

セミプリマブ、陽性対照 REGN2329 (一次配列が抗 CD28スーパーアゴニスト抗体 TGN1412 と同一) 又は REGN1945 (hIgG4^P アイソタイプ対照抗体) の存在下で T 細胞をインキュベートした。陰性対照として、各抗体の存在下でドナー由来ヒト初代培養 CD8⁺T 細胞を野生型 HEK293 親細胞と混合して測定したところ、CD8⁺T 細胞の増殖は認められなかった。抗 CD3 抗体のみを発現させた HEK293/anti-CD3における膜結合型抗 CD3 抗体の発現により低度の増殖が誘導され、スーパーアゴニスト抗体 REGN2329 はこれを大幅に促進したが、セミプリマブはこれらの条件下で CD8⁺T 細胞の増殖を誘導及び促進しなかった。同様に、抗 CD3抗体及び FcγR1を共発現している HEK293/anti-CD3/FcγR1は CD8⁺T 細胞の増殖を誘導し、REGN2329 はこれを促進したが、セミプリマブは促進しなかった。

以上の結果から、陽性対照 (REGN2329) とは異なり、セミプリマブは非特異的な T 細胞増殖を誘導しないことが示された。

3) Fc エフェクター機能活性 (*in vitro*)¹³⁾

前記 *in vitro* 薬理試験において、セミプリマブが PD-1/PD-L1の結合を阻害することにより T細胞における PD-1の抑制シグナル伝達を効果的に阻害することが示された。しかしながら、*in vivo* では循環性免疫複合体 (CIC) の形成による補体活性化又はセミプリマブ Fc ドメインを介したエフェクター機能活性等のメカニズムにより、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 及び補体依存性細胞傷害 (CDC) を誘導する可能性がある。

細胞を用いた *in vitro* 機能アッセイにより、セミプリマブの ADCC 活性誘導能及び CDC 活性増加能を評価した結果、セミプリマブに関連する検出可能な Fc エフェクター機能活性は認められず、セミプリマブは250 及び500 nmol/L までの濃度でそれぞれ ADCC 及び CDC を媒介しなかった。また、セミプリマブは補体 C1q^{注)}タンパク質に測定可能な結合を示さず、その作用は可溶性の遺伝子組換えヒト PD-1の存在に影響されなかった。

注) C1q : 補体活性化の古典的経路の C1酵素複合体サブユニット

ADCC 活性

フローサイトメトリーにより、野生型 Jurkat 細胞、CD3/CD28刺激 Jurkat 細胞及び

VI. 薬効薬理に関する項目

HEK293/PD-1 細胞の表面には PD-1 が存在し、HEK293 陰性対照細胞には PD-1 が存在しないことを確認し、各細胞株において、セミプリマブが ADCC エフェクター機能活性を媒介するか否かを検討した。

エフェクター細胞として hPBMC を使用したとき、セミプリマブは、標的の Jurkat 細胞、CD3/CD28 刺激 Jurkat 細胞、HEK293/PD-1 細胞及び HEK293 細胞において ADCC を誘導しなかった。本アッセイで使用した hPBMC の ADCC 誘導能は、陽性対照の抗 EGFR 抗体 (REGN171) で確認された。また hIgG4^P アイソタイプ対照抗体とともにインキュベートしたとき、これらの標的細胞のいずれにおいても ADCC は誘導されなかった。

CDC 活性

ヒト血清中補体とともにインキュベートした標的細胞株におけるセミプリマブの CDC 活性増加能について評価した。陽性対照抗体 (リツキシマブ) を Raji 細胞とともにインキュベートしたとき、顕著かつ濃度依存的な CDC 反応が引き起こされ、最高濃度 (100 nmol/L) で 90% を超える細胞傷害が認められた。一方、セミプリマブは Jurkat 細胞、CD3/CD28 刺激 Jurkat 細胞、HEK293/PD-1 細胞及び HEK293 細胞において CDC を媒介しなかった。

また、hIgG4^P アイソタイプ対照抗体とともにインキュベートしたとき、これらの標的細胞株のいずれにおいても CDC は誘導されなかった。

C1c C1q

組織内での抗体及び可溶性抗原の多量体化により CIC が形成され、それによって免疫複合体が形成された後、沈着部位で炎症反応及び組織障害が生じる可能性がある。大型の免疫複合体により血清中の補体成分 C1q タンパク質が活性化する可能性もある。これらの可能性について、セミプリマブ及び遺伝子組換え PD-1 タンパク質を用いて検討した結果、セミプリマブ + PD-1.mmH 溶液又は hIgG4^P アイソタイプ対照抗体 + PD-1.mmH 溶液のいずれにおいても C1q 結合は認められなかったが、対照の熱凝集ヒト γ グロブリンの値は予想された範囲内であった。

4) PD-1 ヒト化マウスにおける抗腫瘍効果 (*in vivo*)¹⁴⁾

セミプリマブはげっ歯類の PD-1 に結合しないことから、ヒト PD-1 の細胞外ドメインとマウス PD-1 の膜貫通及び細胞質ドメインとを融合させたヒト/マウスキメラ受容体を発現する遺伝子組換えマウス (huPD-1 マウス) を用い、移植同系結腸直腸癌腫瘍 (MC38.Ova) の増殖及びマウスの生存に対する対するセミプリマブ (2.5~10 mg/kg) の作用を、2つの独立した試験において検討した。抗 PD-1 対照抗体として、REGN1672 (一次配列がニボルマブと同一) 及び REGN2626 (一次配列がペムブロリズマブと同一) を用い、対照マウスにはアイソタイプ対照抗体 (REGN1945) を腹腔内 (IP) 投与した。

MC38.Ova 担癌 huPD-1 マウス (各用量群 5 例) に、セミプリマブ及び REGN1672 を、5 及び 10 mg/kg の用量で 3、7、10、13、14 及び 17 日目に IP 投与したとき、いずれも 10 mg/kg 群では投与期間中に 5 例中 5 例 (100%) で完全な腫瘍退縮が認められた。5 mg/kg 群でも腫瘍退縮促進効果が認められ、両 5 mg/kg 群で 21 日目に 5 例中 4 例 (80%) で腫瘍が認められなかった (表、図)。

一方、IgG4^P アイソタイプ対照抗体群 (REGN1945) で腫瘍が認められなかった 1 例 (20%) は、自然退縮によるものであった。セミプリマブ及び REGN1672 投与群の腫瘍容積は、REGN1945 投与群と比較して統計学的に有意な差が認められ、18 日目に 5 mg/kg 群で $p < 0.05$ 、10 mg/kg 群で $p < 0.01$ 、21 日目に全ての投与群で $p < 0.05$ であった (一元配置 ANOVA 後の Dunnett の多重比較検定による)。

VI. 薬効薬理に関する項目

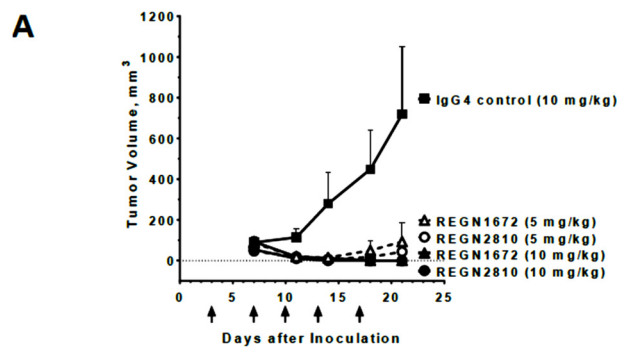
PD-1 ヒト化マウスにおける MC38. Ova 腫瘍増殖阻害作用

抗体	腫瘍容積：平均値±標準偏差 (mm ³)				腫瘍を認めない：n/N(%)	
	18日目		21日目		21日目	
	5 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
セミプリマブ	17±17	0	43±43	0	4/5 (80%)	5/5 (100%)
REGN1672	50±50	0	93±93	0	4/5 (80%)	5/5 (100%)
REGN1945	—	449±194	—	718±330	—	1/5 (20%)

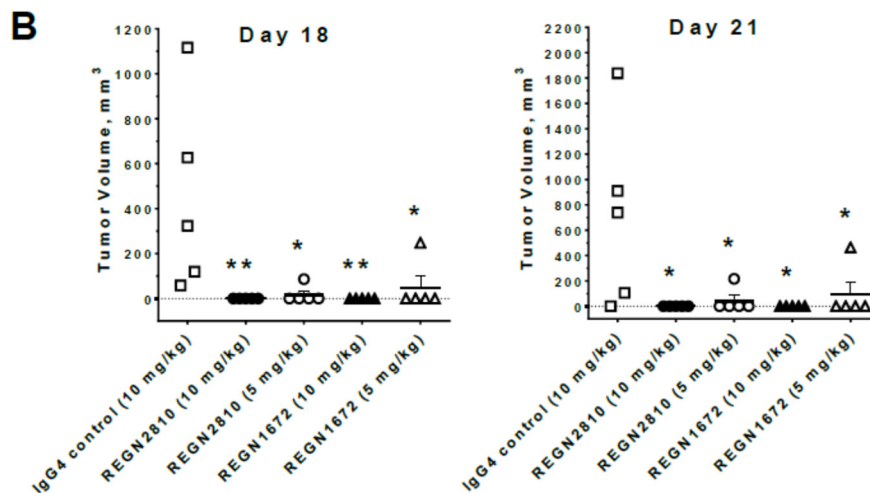
—：検討せず

PD-1 ヒト化マウスにおける MC38. Ova 異種移植腫瘍の増殖阻害作用

<腫瘍移植後の複数の時点における各投与群のマウスの平均腫瘍容積>



<腫瘍移植後18及び21日目に測定された各投与群の各マウスの個別別腫瘍容積>



*p<0.05、**p<0.01

セミプリマブ (REGN2810) : 5 mg/kg 群 (○)、10 mg/kg 群 (●)

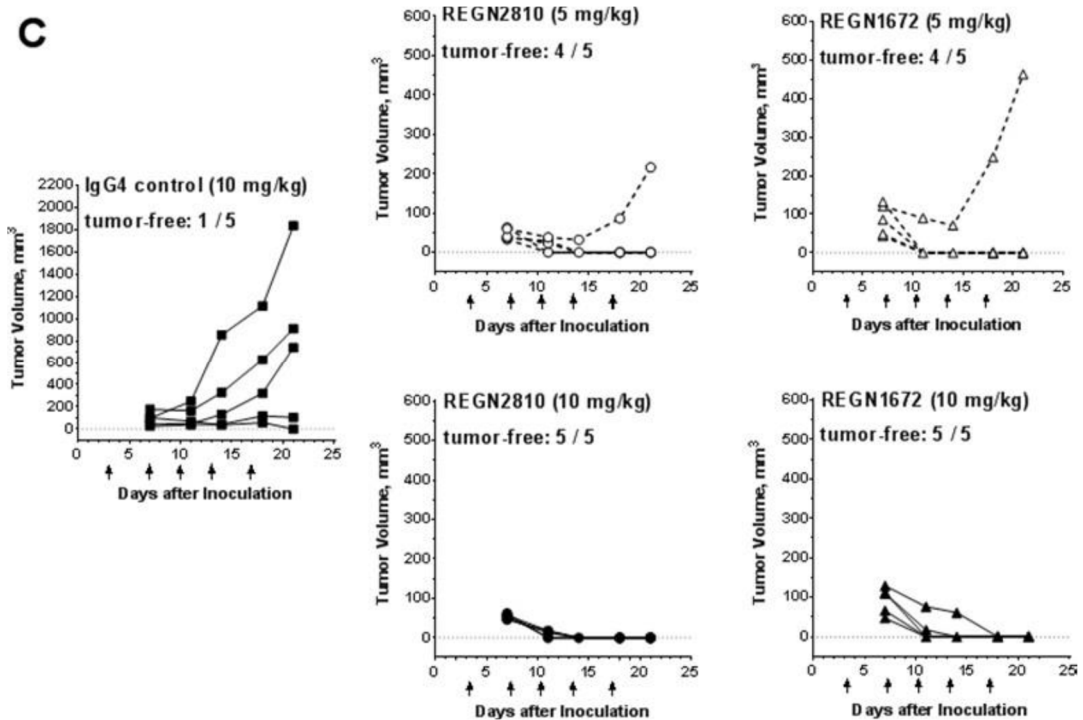
REGN1672 : 5 mg/kg 群 (△)、10 mg/kg 群 (▲)

10 mg/kg アイソタイプ対照抗体 REGN1945 (A : ■、B : □)

<21日間の投与期間における各群の各マウスの個別別腫瘍容積>

: 各群において21日目に腫瘍が認められなかったマウスの数 (n/N)

VI. 薬効薬理に関する項目



*p<0.05, **p<0.01

tumor free : 腫瘍が認められなかったマウス、Tumor volume : 腫瘍容積

セミプリマブ (REGN2810) : 5 mg/kg 群 (○)、10 mg/kg 群 (●)

REGN1672 5 mg/kg 群 (△)、10 mg/kg 群 (▲)

10 mg/kg アイソタイプ対照抗体 REGN1945 (■)

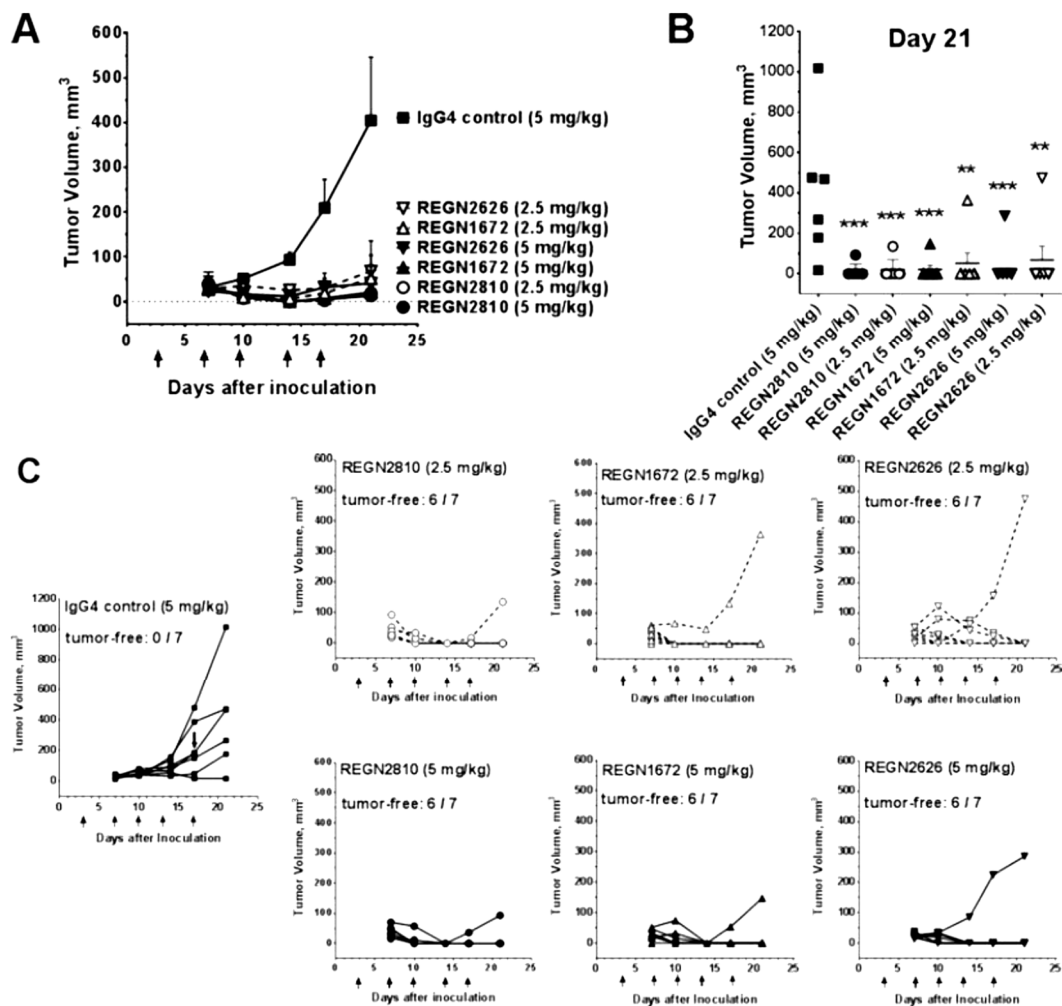
huPD-1マウス (各用量群7例) に、セミプリマブ、REGN1672 又は REGN2626 を2.5 及び 5 mg/kg の用量で3、7、10、13及び17 日目に IP 投与したとき、2.5 mg/kg 群では投与期間中に7 例中6 例 (85.7%) で完全な腫瘍退縮が認められた。3つの全ての抗体について、5 mg/kg 群でも7 例中 6 例 (85.7%) で完全な腫瘍退縮が認められた。一方、5 mg/kg のアイソタイプ対照群で腫瘍が認められなかったのは7例中0例 (0%) であった (図 C、表)。アイソタイプ対照群と比較して、セミプリマブ、REGN1672 及び REGN2626 投与群の腫瘍容積に有意な減少が認められた。p 値 (投与群対対照群) は、REGN1672 及び REGN2626 の2.5 mg/kg 群で p<0.01 であったのを除き、p<0.001であった (図 B)。

PD-1 ヒト化マウスにおける MC38. Ova 腫瘍増殖阻害作用 (21 日目)

抗体	腫瘍容積 : 平均値±標準偏差 (mm ³)		腫瘍を認めない : n/N(%)	
	2.5 mg/kg	5 mg/kg	2.5 mg/kg	5 mg/kg
セミプリマブ	19±19	13±13	6/7 (85.7%)	6/7 (85.7%)
REGN1672	52±52	21±21	6/7 (85.7%)	6/7 (85.7%)
REGN2626	68±68	41±41	6/7 (85.7%)	6/7 (85.7%)
REGN1945	—	405±142	—	0/7 (0%)

— : 検討せず

VI. 薬効薬理に関する項目



A : 腫瘍移植後各時点における各投与群のマウスの平均腫瘍容積 (mm³)

B : 移植後21日目に測定された各投与群の各マウスの個別腫瘍容積

p<0.01、*p<0.001 (一元配置 ANOVA 後の Dunnett の多重比較検定)

C : 21 日間の投与期間における各群の各マウスの個別腫瘍容積 : 各群において21日目に腫瘍が認められなかったマウスの数 (n/N) を示す。

アイソタイプ対照抗体投与群の1例は17日目 (↑) に死亡発見された。

セミプリマブ (REGN2810) : 2.5 mg/kg 群 (○)、5 mg/kg 群 (●)

REGN1672 : 2.5 mg/kg 群 (△)、5 mg/kg 群 (▲)

REGN2626 : 2.5 mg/kg 群 (▽)、5 mg/kg 群 (▼)

10 mg/kg アイソタイプ対照抗体 REGN1945 (A : ■、B : □)

PD-1 ヒト化マウスにおける MC38. Ova 異種移植腫瘍の増殖阻害作用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

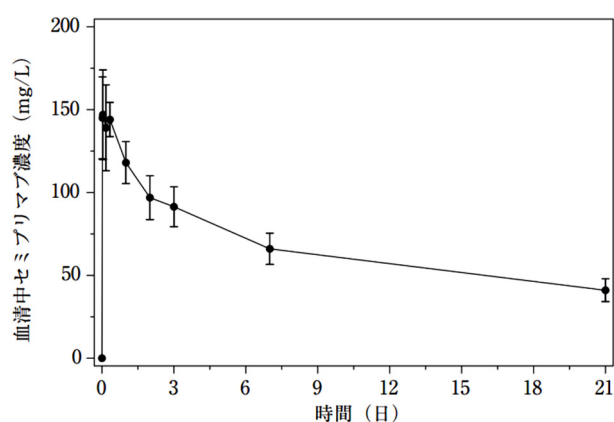
1) 悪性腫瘍患者における血中濃度

①単回投与試験 (R2810-ONC-1622試験) ³⁾

日本人進行性悪性腫瘍患者13例を対象に、本剤を350 mg Q3W (7例) で、1回 IV 投与したときの投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下の図表のとおりであった。また、本剤を250 mg Q3W (6例) で1回 IV 投与したとき薬物動態パラメータも示した。最高血清中濃度到達時間 (T_{max}) の中央値は、250 mg Q3W 投与で3 時間、350 mg Q3W 投与で1.5 時間であった。初回投与後の推定 $t_{1/2}$ は、用量にかかわらず18日であった。

本剤 250mg 又は 350mg を Q3W で投与したときの初回投与後 PK パラメータ : 平均±SD

投与量	C_{trough} (mg/L)	C_{max} (mg/L)	AUC (mg · day/L)
350 mg	41.0 ± 6.91 (n=6)	157 ± 21.9 (n=7)	1345 ± 99.7 (n=6)
250 mg	31.3 ± 7.14 (n=6)	144 ± 24.4 (n=6)	1,077 ± 86.3 (n=6)



本剤350mg を Q3W で投与したときの初回投与後の血清中濃度推移

②反復投与試験 (R2810-ONC-1622試験) ¹⁵⁻¹⁶⁾

R/M CC 患者において本剤350 mg を Q3W で反復静脈内投与したとき、血清中濃度は Week 12までに定常状態に達し、投与期間中維持された。そのため、定常状態の濃度を報告する代表的な時点として Week 18を選択した。R/M CC 患者の全体集団における本剤の初回投与後 (サイクル1、1日目) の C_{max} は134 (58.7) であり、定常状態では、 C_{trough} が65.6 (30.0) mg/L、 C_{max} が186 (60.8) mg/L であった (C_{trough} 及び C_{max} の平均値 [標準偏差 (SD)])。また日本人悪性腫瘍患者 (2例) に、本剤を350mg Q3W で6 回 IV 投与後の Week 21での定常状態における本剤血中濃度の平均値 (範囲) は、 C_{trough} が103 (91.8~114) mg/L、 C_{max} が211 (177~244) mg/L であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

2) 日本人 R/M CC 患者における血中濃度 (R2810-ONC-1676試験)¹⁵⁾

R/M CC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ試験において本剤 (350mg Q3W) の投与を受けた日本人患者28例 (SCC 型: 26例、AC 型: 2例) の PK パラメータは以下のとおりであった。

日本人患者に本剤 350mg を Q3W で投与したときの PK パラメータ

	初回投与後		Week 18	
	C _{trough} (mg/L)	C _{max} (mg/L)	C _{trough} (mg/L)	C _{max} (mg/L)
全被験者	NA	144±32.1 (n=28)	78.4±29.8 (n=13)	211±36.8 (n=12)
SCC	NA	144±33.0 (n=26)	86.0±25.2 (n=11)	221±29.4 (n=10)
AC	NA	143±24.7 (n=2)	36.6±13.5 (n=2)	164±42.4 (n=2)

平均値±SD NA: 採血なし

R/M CC 患者では、腫瘍の組織型にかかわらず、日本人被験者と全体集団で血清中セミプリマブの濃度-時間プロファイルは類似していた。

3) 母集団薬物動態解析による悪性腫瘍患者における血中濃度¹⁶⁾

FIH 試験を含む各種固形がん患者を対象とした海外臨床試験4試験で、本剤の単剤投与を受けた計1,063例における血清中セミプリマブ濃度データをまとめて母集団薬物動態解析を実施した。本剤1~10 mg/kg を Q2W 及び350 mg を Q3W で IV 投与した場合、本剤の薬物動態は直線的かつ用量比例的であり、用量範囲において全身の標的分子を介した経路が飽和することが示唆された。350 mg を Q3W で IV 投与したときの、定常状態における本剤濃度の平均値は、C_{trough} の59mg/L から、C_{max} の171mg/L までの範囲であり、投与開始から約4か月後に定常状態に達した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

初回投与後の PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団 PK 解析により、初回投与後は 0.25 L/day、定常状態では 0.22 L/day と推定された。

(5) 分布容積

母集団 PK 解析により、5.9 L と推定された。

(6) その他

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

4 試験（R2810-ONC-1423、-1540、-1620 及び-1624 試験）で得られた合計 1,063 例のデータに基づき、非線形混合効果モデルを用いた母集団 PK 解析を実施した。本剤の PK は、0 次速度の IV 投与と 1 次速度の消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

(2) パラメータ変動要因

mAb の PK 特性と一致して、体重に依存した CL と分布容積を示した。また、セミプリマブの CL は、経時的に変化するアルブミン値に対して負の相関関係を示し、アルブミン値が高くなるにつれて CL が低下することが示された。体重及び経時的に変化するアルブミン値、統計学的に有意であると同定された他の共変量（性別、ベースラインの ALT 値、がん種）について、曝露量への影響は限定的であったことから、臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

本剤は親水性の性質を有し、高分子量（約 150 kDa）であるため、問題となる程度に血液脳関門を通過する可能性は極めて低いと考えられる。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤は mAb であるため、一般的なタンパク分解過程によりペプチド及びアミノ酸に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

本剤はタンパク質であるため、アミノ酸へと異化され、内因性アミノ酸プールに入った後、内因性タンパク質に組み込まれると予想される。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害が本剤の曝露量に及ぼす影響については、軽度(クレアチニンクリアランス[CLcr] 60~89 mL/min)、中等度 (CLcr 30~59 mL/min)、重度 (CLcr 15~29 mL/min) の腎機能障害を有する患者を対象に母集団 PK 解析により評価した。腎機能障害患者と正常腎機能患者の間で、本剤の曝露量に臨床的意義のある差は認められなかった。

(2) 肝機能障害患者

軽度の肝機能障害 (総ビリルビン値が基準範囲上限 [ULN] の1.0~1.5倍、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST] の値によらない) 及び中等度の肝機能障害 (総ビリルビン値が ULN の1.5~3.0倍、AST の値によらない) の患者において、肝機能障害がセミプリマブの曝露に及ぼす影響を母集団 PK 解析で評価した。軽度から中等度の肝機能障害患者と正常肝機能患者の間で、本剤の曝露量に臨床的意義のある差は認められなかった。

11. その他

(1) 子宮頸癌患者における曝露-反応 (E-R) 関係

R/M CC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ試験 (R2810-ONC-1676 試験) で、本剤 350 mg Q3W の投与を受けた全体集団 295 例 (日本人被験者 28 例を含む) を対象に、E-R 関係の解析を行い、本剤の曝露と有効性又は安全性との関係について評価した。

有効性評価項目については C_{trough} が、また安全性評価項目については C_{max} が最も感度が高い曝露指標と考えられるため、これらに重点を置いて解析した。

曝露-有効性解析は、主要評価項目である OS、副次評価項目である PFS、ORR、DOR について実施し、曝露-安全性解析は、安全性評価項目として imAE (全 Grade 及び Grade 3 以上の imAE) について実施した。

1) 有効性に関する E-R 関係

初回投与後の C_{trough} ($C_{trough,1}$) の四分位グループごとの OS の記述的な K-M 解析では明らかな曝露-反応関係が示唆され、曝露量の高い四分位グループの方がより OS が改善することが示された。しかしこの単変量解析では $C_{trough,1}$ と相関して影響を与える交絡因子があることを考慮し、Cox 比例ハザード (Cox PH) モデルによる解析も実施した。この Cox PH モデルにおいて、ベースラインのアルブミン値、体重及び ECOG-PS の影響を調整した場合、 $C_{trough,1}$ は OS の有意な予測因子ではないことが示された。また、その他の有効性評価項目 (PFS、DOR、ORR) においても、曝露量によらない一定の E-R 関係が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 安全性に関する曝露－反応関係

Grade 3 以上の imAE と全 Grade の imAE の K-M プロットから、曝露量 (C_{max}) が大きいほど imAE の発現割合が高くなる傾向が示唆された。

しかしながら、単変量 Cox PH モデルを用いた解析により、初回投与後の最高血清中濃度 ($C_{max,1}$) は統計学的に有意な予測因子ではないことが示された。したがって、R/M CC 患者の imAE に意味のある E-R 関係がある可能性は低いと考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の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。

1.2 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。[8.2、9.1.2、11.1.1参照]

(解説)

- (1) 本剤の使用に際して治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、本剤についての十分な知識とがん化学療法の経験を持つ医師が使用すべきであり記載した。また本剤での治療開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用の発現の可能性を含め、本剤の治療による有効性及び危険性を十分説明し同意を得る必要があるために注意を喚起した。
- (2) 海外の臨床試験において重篤な間質性肺疾患が認められていることから、喚起すべき注意として記載した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して、重篤な過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避ける必要があることから設定した。本剤の成分については「IV. 2. 製剤の組成」を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。
- 8.2 間質性肺炎があらわれることがあるので、初期症状の確認及び胸部 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 [1.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 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を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.2 参照]
- 8.4 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。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。 [11.1.3-11.1.5 参照]
- 8.5.1 型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。 [11.1.6 参照]
- 8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.7 参照]
- 8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。 [11.1.8 参照]
- 8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。 [11.1.9 参照]
- 8.9 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK 上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。 [11.1.10 参照]

(解説)

重要な基本的注意として、それぞれの副作用の注意喚起と共に推奨される対処方法について CCDS に基づき設定した。

本剤の作用機序より、抗 PD-1/PD-L1 抗体に関連した重要なリスクとして imAE 及び IRR を発現することが考えられる。臨床試験の結果、重篤な imAE や Grade3 以上の imAE が認められていること、発現すると重篤な転帰をたどる可能性があることから、これらに関連する副作用を注意すべき重要なリスクと判断した。また、海外において市販後 2021 年 3 月 31 日までの定期的安全性最新報告において、本剤の重要なリスクとして imAE 及び IRR が特定されている。

日本人を含む R/M CC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ試験において、比較的多く認められた imAE は、甲状腺機能低下症、肝機能障害、甲状腺機能亢進症、皮膚障害、間質性肺炎及び大腸炎・下痢で、Grade 3 以上の imAE は肝機能障害であった。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
- 9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

(解説)

- 9.1.1 自己免疫疾患が増悪するおそれがある。
- 9.1.2 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 [1.2、8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.3 移植臓器に対する拒絶反応が市販後に報告されている。同種造血幹細胞移植に際し、移植片対宿主病が他の PD-1/PD-L1 抗体薬で市販後に報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者
設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

本剤の受胎能に対する影響は検討されていないが、本剤の作用機序に基づく、妊娠中の女性に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されている。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

(解説)

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないことから、胎児への影響については不明であるが、動物試験では PD-1/PD-L1 経路の阻害により、発達中の胎児で免疫介在性の拒絶反応のリスクが上昇し、胎児が死亡する可能性が示唆されている。また IgG4 モノクローナル抗体である本剤は胎盤を通過し、発達中の胎児に移行する可能性があることから、妊娠中の女性に投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。従って、妊娠中及び効果的な避妊をしていない妊娠の可能性のある女性については、臨床上の有用性が潜在的なリスクを上回る場合を除き、本剤の使用は推奨されない。妊娠中に本剤が投与された場合、又は投与中に妊娠した場合、胎児への潜在的なリスクを患者に説明しなければならない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

(解説)

本剤のヒト母乳中への移行、あるいは授乳中の乳児への影響に関する情報は得られていない。しかしながら IgG4 モノクローナル抗体である本剤が乳汁中に移行する可能性が考えられ、授乳中の乳児に重篤な副作用が生じる可能性は否定できない。従って、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 4 か月間は授乳を中止することが推奨される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

18歳未満の患者における本剤の投与経験がないことから、18歳未満の小児及び青年における臨床における安全性及び有効性は確立されていない。

なお、この年齢層における R/M CC の発現は極めてまれである。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（1.7%）

[1.2、8.2、9.1.2 参照]

11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全（頻度不明）、AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（6.0%）、肝炎（3.3%）があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.0%）、甲状腺機能亢進症（3.0%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.4 下垂体機能障害

下垂体炎（頻度不明）、下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。[8.4 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.5 副腎機能障害

副腎機能不全（頻度不明）等の副腎機能障害があらわれることがある。 [8.4 参照]

11.1.6 1型糖尿病

1型糖尿病（頻度不明）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。 [8.5 参照]

11.1.7 腎障害

急性腎障害（1.0%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある [8.6 参照]

11.1.8 筋炎（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）

[8.7 参照]

11.1.9 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。 [8.8 参照]

11.1.10 心筋炎（頻度不明）、心膜炎（0.7%）

[8.9 参照]

11.1.11 Infusion reaction（6.7%）

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

11.1.12 大腸炎（1.0%）、重度の下痢（0.3%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.13 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）

11.1.14 類天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.15 神経障害

末梢性ニューロパチー（0.7%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.16 脳炎（頻度不明）、髄膜炎（頻度不明）

11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（頻度不明）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

（解説）

本剤で注意を要する重大な副作用に対する一般的な注意喚起として、申請後の審査に基づき設定した。

副作用は、R/M CC 患者を対象とした国際共同試験（R2810-ONC-1676 試験）の他、他の各種悪性腫瘍患者を対象とした計 5 試験において少なくとも 1 回の本剤投与を受けた全ての被験者の併合データ（計 1,116 例）について、治験責任医師の評価及び潜在的な薬理学的メカニズムに

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

関する医学的評価等に基づき判定した。

本剤による重大な副作用については、特に作用機序に関連した重要なリスクとして特定された im AE 及び IRR について併合データに基づき解析した。

比較的発現頻度の高い im AE は、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、間質性肺炎、肝機能障害、大腸炎・下痢及び皮膚障害等であった。

Grade 3 以上の im AE は 71 例 (6.4%) に発現し、主に肝機能障害、間質性肺炎、大腸炎・下痢、皮膚障害、心筋炎及び副腎機能不全であった。

また、4 例 (0.4%) に死亡に至った imAE (肝機能障害、腎機能障害、心筋炎及び腫瘍随伴性脳脊髄炎) が発現した。

併合データ 1,116 例中 83 例 (7.4%) で特定された IRR のうち、発現頻度 1%以上の IRR は注入に伴う反応 (3.0%)、悪心 (1.3%) 及び発熱 (1.1%) であった。

他の治療用タンパク質と同様、本剤にも免疫原性の可能性が考えられる。5 試験の併合データにおいて ADA 解析対象集団 1,029 例中 22 例 (2.1%) に治験薬投与下で発現した ADA が認められた。中等度抗体価であった 1 例を除き、抗体価は低く、NAb の発現が確認された被験者はいなかった。持続性 ADA (ベースライン後の 16 週間以上離れた 2 時点の連続した検体で ADA 陽性である場合と定義) は、全体の 0.3% (3/1,029 例) で認められた。これら治験薬投与下で発現した ADA の存在は、血清中セミプリマブ濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられ、ADA の発現と重要な TEAE 又は imAE との間に関連は認められなかった。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応				
	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	尿路感染	上気道感染		
血液およびリンパ系障害	貧血		血小板減少症	
免疫系障害				シェーグレン症候群
神経系障害		頭痛		慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
血管障害		高血圧		
代謝および栄養障害	食欲減退			
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難		
胃腸障害	悪心、便秘、腹痛、嘔吐	口内炎		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症		
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛		関節炎	筋力低下、リウマチ性多発筋痛
腎および尿路障害		腎炎		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、発熱			
臨床検査			血中クレアチニン増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤で特に注意を要する副作用について、本剤の CCDS に基づき設定した。

副作用及び発現頻度については、R/M CC 患者を対象とした国際共同試験（R2810-ONC-1676 試験）の被験者（safety pool 1）及び各種悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験において、少なくとも 1 回の本剤投与を受けた全ての被験者計 1,116 例の併合データ（Safety pool 2）を対象とし、治験責任医師の評価及び潜在的な薬理学的メカニズムに関する医学的評価等に基づき集計した。副作用の定義は、以下の基準のうち 1 つ以上を満たした TEAE とした。

1. Safety Pool 1 又は Safety Pool 2 の 10% 以上で発現した TEAE
2. Safety Pool 2 の 1 例以上に発現した確定した imAE
3. Safety Pool 2 の 1 例以上に発現した IRR（「注入に伴う反応」のみを含む）

<参考情報>

器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）

・ 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC+AC）（R2810-ONC-1676 試験）

	セミプリマブ群 (N=300)		化学療法群 (N=290)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
全副作用, n (%)	170 (56.7)	44 (14.7)	236 (81.4)	117 (40.3)
胃腸障害	74 (24.7)	5 (1.7)	147 (50.7)	14 (4.8)
悪心	28 (9.3)	0	87 (30.0)	3 (1.0)
下痢	20 (6.7)	1 (0.3)	27 (9.3)	3 (1.0)
嘔吐	17 (5.7)	0	53 (18.3)	4 (1.4)
腹痛	9 (3.0)	1 (0.3)	12 (4.1)	2 (0.7)
口内炎	8 (2.7)	1 (0.3)	22 (7.6)	3 (1.0)
便秘	5 (1.7)	0	23 (7.9)	0
上腹部痛	3 (1.0)	0	4 (1.4)	0
大腸炎	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0
口内乾燥	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
腹部不快感	1 (0.3)	0	0	0
呼気臭	1 (0.3)	0	0	0
消化不良	1 (0.3)	0	4 (1.4)	0
歯肉出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
舌炎	1 (0.3)	0	0	0
口唇水疱	1 (0.3)	0	0	0
口腔内出血	1 (0.3)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
口内丘疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腹部膨満	0	0	1 (0.3)	0
下腹部痛	0	0	1 (0.3)	0
肛門の炎症	0	0	1 (0.3)	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
鼓腸	0	0	1 (0.3)	0
胃炎	0	0	1 (0.3)	0
歯肉痛	0	0	1 (0.3)	0
痔核	0	0	1 (0.3)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	セミプリマブ群 (N=300)		化学療法群 (N=290)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
腸閉塞	0	0	1 (0.3)	0
嚥下痛	0	0	1 (0.3)	0
直腸出血	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
流涎過多	0	0	3 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (21.0)	5 (1.7)	104 (35.9)	7 (2.4)
疲労	32 (10.7)	2 (0.7)	39 (13.4)	3 (1.0)
無力症	22 (7.3)	2 (0.7)	33 (11.4)	2 (0.7)
発熱	8 (2.7)	1 (0.3)	29 (10.0)	0
インフルエンザ様疾患	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0
悪寒	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
倦怠感	2 (0.7)	0	8 (2.8)	0
末梢性浮腫	2 (0.7)	0	6 (2.1)	0
胸痛	1 (0.3)	0	0	0
高体温症	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	0	0
不快感	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面浮腫	0	0	1 (0.3)	0
歩行障害	0	0	1 (0.3)	0
粘膜乾燥	0	0	1 (0.3)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
疼痛	0	0	2 (0.7)	0
活動状態低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
穿刺部位紅斑	0	0	1 (0.3)	0
腫脹	0	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	40 (13.3)	5 (1.7)	42 (14.5)	0
そう痒症	15 (5.0)	0	9 (3.1)	0
発疹	15 (5.0)	3 (1.0)	14 (4.8)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (2.0)	0	0	0
皮膚乾燥	5 (1.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.3)	0	0	0
爪破損	1 (0.3)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脱毛症	0	0	9 (3.1)	0
冷汗	0	0	1 (0.3)	0
紅斑	0	0	1 (0.3)	0
爪変色	0	0	1 (0.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (0.3)	0
敏感肌	0	0	1 (0.3)	0
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.3)	0
皮膚変色	0	0	2 (0.7)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.3)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	セミプリマブ群 (N=300)		化学療法群 (N=290)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
皮膚色素減少	0	0	1 (0.3)	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	31 (10.3)	15 (5.0)	136 (46.9)	87 (30.0)
貧血	22 (7.3)	11 (3.7)	106 (36.6)	62 (21.4)
好中球減少症	6 (2.0)	3 (1.0)	43 (14.8)	25 (8.6)
好酸球増加症	2 (0.7)	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)
白血球減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	11 (3.8)	7 (2.4)
リンパ球減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
血小板減少症	1 (0.3)	0	16 (5.5)	9 (3.1)
血小板増加症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
高色素血	0	0	1 (0.3)	0
骨髄抑制	0	0	1 (0.3)	0
汎血球減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
臨床検査	30 (10.0)	10 (3.3)	58 (20.0)	19 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.0)	2 (0.7)	13 (4.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.7)	2 (0.7)	15 (5.2)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	0	4 (1.4)	1 (0.3)
血小板数減少	3 (1.0)	2 (0.7)	12 (4.1)	3 (1.0)
体重減少	3 (1.0)	0	4 (1.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (0.7)	0	3 (1.0)	0
リンパ球数減少	2 (0.7)	0	4 (1.4)	2 (0.7)
アマラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能検査異常	1 (0.3)	0	0	0
トリヨードチロニン減少	1 (0.3)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.3)	0	13 (4.5)	6 (2.1)
血中クロール減少	0	0	1 (0.3)	0
血中鉄減少	0	0	1 (0.3)	0
好中球数減少	0	0	26 (9.0)	12 (4.1)
代謝および栄養障害	27 (9.0)	1 (0.3)	43 (14.8)	2 (0.7)
食欲減退	22 (7.3)	0	28 (9.7)	1 (0.3)
低カリウム血症	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0
高カリウム血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
高尿酸血症	1 (0.3)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
低リン酸血症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	セミプリマブ群 (N=300)		化学療法群 (N=290)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
脱水	0	0	1 (0.3)	0
電解質失調	0	0	1 (0.3)	0
耐糖能障害	0	0	1 (0.3)	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	0
高血糖	0	0	4 (1.4)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	27 (9.0)	1 (0.3)	13 (4.5)	1 (0.3)
関節痛	17 (5.7)	0	3 (1.0)	0
筋肉痛	8 (2.7)	0	6 (2.1)	0
関節炎	1 (0.3)	0	0	0
骨痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
膵径部痛	1 (0.3)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格痛	0	0	2 (0.7)	0
内分泌障害	24 (8.0)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	18 (6.0)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	9 (3.0)	0	0	0
甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0
肝胆道系障害	12 (4.0)	10 (3.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
自己免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
免疫性肝炎	4 (1.3)	4 (1.3)	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝細胞損傷	0	0	1 (0.3)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	12 (4.0)	2 (0.7)	8 (2.8)	5 (1.7)
胃腸炎	2 (0.7)	0	0	0
細気管支炎	1 (0.3)	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.3)	0	0	0
腎感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0	0
上気道感染	1 (0.3)	0	0	0
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
外陰部炎	1 (0.3)	0	0	0
菌血症	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
蜂巣炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上咽頭炎	0	0	2 (0.7)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	セミプリマブ群 (N=300)		化学療法群 (N=290)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
歯膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	12 (4.0)	0	31 (10.7)	1 (0.3)
頭痛	5 (1.7)	0	7 (2.4)	0
浮動性めまい	3 (1.0)	0	6 (2.1)	0
味覚不全	1 (0.3)	0	6 (2.1)	0
知覚過敏	1 (0.3)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0	0	0
過眠症	0	0	1 (0.3)	0
嗜眠	0	0	1 (0.3)	0
神経毒性	0	0	4 (1.4)	1 (0.3)
錯感覚	0	0	2 (0.7)	0
味覚障害	0	0	2 (0.7)	0
振戦	0	0	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (3.0)	0	13 (4.5)	1 (0.3)
注入に伴う反応	8 (2.7)	0	12 (4.1)	1 (0.3)
皮膚損傷	1 (0.3)	0	0	0
各種物質毒性	0	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.0)	3 (1.0)	7 (2.4)	1 (0.3)
肺臓炎	5 (1.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
呼吸困難	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
咳嗽	1 (0.3)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
喉頭の炎症	1 (0.3)	0	0	0
鼻出血	0	0	2 (0.7)	0
鼻漏	0	0	3 (1.0)	0
腎および尿路障害	8 (2.7)	2 (0.7)	8 (2.8)	2 (0.7)
急性腎障害	3 (1.0)	0	4 (1.4)	1 (0.3)
蛋白尿	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0
血尿	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
慢性腎臓病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
尿意切迫	1 (0.3)	0	0	0
腎炎	1 (0.3)	0	0	0
頻尿	1 (0.3)	0	0	0
腎不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿失禁	0	0	1 (0.3)	0
心臓障害	7 (2.3)	0	6 (2.1)	1 (0.3)
洞性頻脈	2 (0.7)	0	0	0
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.3)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.3)	0	0	0
心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	セミプリマブ群 (N=300)		化学療法群 (N=290)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
狭心症	0	0	1 (0.3)	0
心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
左室機能不全	0	0	1 (0.3)	0
動悸	0	0	2 (0.7)	0
生殖系および乳房障害	4 (1.3)	0	1 (0.3)	0
膣出血	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
女性生殖器瘻	1 (0.3)	0	0	0
性器発疹	1 (0.3)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (0.3)	0	0	0
骨盤不快感	0	0	1 (0.3)	0
眼障害	3 (1.0)	0	7 (2.4)	0
ドライアイ	2 (0.7)	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
霧視	1 (0.3)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.3)	0
流涙増加	0	0	6 (2.1)	0
耳および迷路障害	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
耳不快感	2 (0.7)	0	0	0
耳そう痒症	0	0	1 (0.3)	0
血管障害	2 (0.7)	0	3 (1.0)	0
高血圧	1 (0.3)	0	0	0
低血圧	1 (0.3)	0	0	0
血管痛	0	0	2 (0.7)	0
血管炎	0	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
過敏症	0	0	1 (0.3)	0
精神障害	0	0	2 (0.7)	0
不眠症	0	0	2 (0.7)	0

2021年1月4日時点のデータカットオフ。

NCI グレードは、CTCAE バージョン 4.03 を使用。MedDRA 23.1

器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数 (%)

- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC+AC）（R2810-ONC-1676 試験）

	セミプリマブ群 (N=300)		化学療法群 (N=290)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
全副作用, n (%)	26 (8.7)	19 (6.3)	34 (11.7)	28 (9.7)
肝胆道系障害	8 (2.7)	7 (2.3)	0	0
自己免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
免疫性肝炎	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	4 (1.3)	3 (1.0)	8 (2.8)	6 (2.1)
腹痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
下痢	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	セミプリマブ群 (N=300)		化学療法群 (N=290)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
口内丘疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
直腸出血	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
口内炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺臓炎	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.0)	2 (0.7)	19 (6.6)	18 (6.2)
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)
貧血	1 (0.3)	0	12 (4.1)	11 (3.8)
好中球減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
汎血球減少症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
血小板減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.4)	2 (0.7)
無力症	1 (0.3)	0	0	0
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
活動状態低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球数減少	0	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	2 (0.7)	0	3 (1.0)	2 (0.7)
急性腎障害	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
腎不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.4)	4 (1.4)
腎感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
関節炎	1 (0.3)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

2021年1月4日時点のデータカットオフ。

NCI グレードは、CTCAE バージョン 4.03 を使用。MedDRA 23.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

Infusion Reactions 発現例数 (%)

- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC+AC）（R2810-ONC-1676 試験）

	セミプリマブ群 (N=300)	化学療法群 (N=290)
Number of infusion reactions	8	38
Number of NCI grade 3/4/5 infusion reactions	0	1
Number of serious infusion reactions	0	0
Number of patients with any infusion reaction, n (%)	8 (2.7%)	13 (4.5%)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 infusion reaction, n (%)	0	1 (0.3%)
Number of patients with any serious infusion reaction, n (%)	0	0
Number of patients who discontinued study treatment due to infusion reactions, n (%)	0	2 (0.7%)
Number of patients with any infusion reaction leading to a dose interruption/delay, n (%)	5 (1.7%)	9 (3.1%)
Number of patients with any infusion reaction leading to a dose reduction, n (%)	0	0
Number of patients with any infusion reaction resulting in death, n (%)	0	0

2021年1月4日時点のデータカットオフ

NCI グレードは、CTCAE バージョン 4.03 を使用

投与中又は投与終了後2時間以内に発現した全ての有害事象をIRRと定義

器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数 (%)

- 安全性解析対象集団（日本人集団、組織型：SCC+AC）（R2810-ONC-1676 試験）

	セミプリマブ群 (N=29)		化学療法群 (N=27)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
全副作用, n (%)	14 (48.3)	2 (6.9)	26 (96.3)	15 (55.6)
臨床検査	5 (17.2)	1 (3.4)	11 (40.7)	8 (29.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	0	1 (3.7)	0
アミラーゼ増加	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
リンパ球数減少	1 (3.4)	0	1 (3.7)	1 (3.7)
血小板数減少	1 (3.4)	1 (3.4)	6 (22.2)	3 (11.1)
体重減少	1 (3.4)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.7)	0
好中球数減少	0	0	9 (33.3)	4 (14.8)
白血球数減少	0	0	5 (18.5)	4 (14.8)
内分泌障害	4 (13.8)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	3 (10.3)	0	0	0
甲状腺機能低下症	3 (10.3)	0	0	0
甲状腺炎	1 (3.4)	0	0	0
胃腸障害	4 (13.8)	0	18 (66.7)	2 (7.4)
口内炎	3 (10.3)	0	4 (14.8)	0
下痢	1 (3.4)	0	5 (18.5)	2 (7.4)
口内乾燥	1 (3.4)	0	0	0
悪心	1 (3.4)	0	11 (40.7)	1 (3.7)
腹痛	0	0	1 (3.7)	0
肛門の炎症	0	0	1 (3.7)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	セミプリマブ群 (N=29)		化学療法群 (N=27)	
	全 Grades	Grades 3/4/5	全 Grades	Grades 3/4/5
便秘	0	0	3 (11.1)	0
胃炎	0	0	1 (3.7)	0
嘔吐	0	0	6 (22.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (13.8)	0	13 (48.1)	0
倦怠感	2 (6.9)	0	6 (22.2)	0
発熱	2 (6.9)	0	5 (18.5)	0
末梢性浮腫	1 (3.4)	0	2 (7.4)	0
疲労	0	0	3 (11.1)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (13.8)	0	1 (3.7)	0
発疹	3 (10.3)	0	1 (3.7)	0
皮膚炎	1 (3.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (10.3)	0	6 (22.2)	1 (3.7)
食欲減退	3 (10.3)	0	5 (18.5)	1 (3.7)
電解質失調	0	0	1 (3.7)	0
血液およびリンパ系障害	2 (6.9)	2 (6.9)	9 (33.3)	6 (22.2)
貧血	2 (6.9)	2 (6.9)	9 (33.3)	6 (22.2)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
白血球減少症	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
心臓障害	2 (6.9)	0	0	0
心筋虚血	1 (3.4)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (3.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.9)	0	1 (3.7)	0
関節痛	1 (3.4)	0	0	0
関節炎	1 (3.4)	0	0	0
筋肉痛	1 (3.4)	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (3.7)	0
眼障害	1 (3.4)	0	0	0
ドライアイ	1 (3.4)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
肝機能異常	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
神経系障害	1 (3.4)	0	3 (11.1)	0
味覚不全	1 (3.4)	0	2 (7.4)	0
浮動性めまい	0	0	1 (3.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0
喉頭の炎症	1 (3.4)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (3.7)	0
免疫系障害	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
菌血症	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	11 (40.7)	0
注入に伴う反応	0	0	10 (37.0)	0
各種物質毒性	0	0	1 (3.7)	0
血管障害	0	0	2 (7.4)	0
血管痛	0	0	1 (3.7)	0
血管炎	0	0	1 (3.7)	0

2021年1月4日時点のデータカットオフ。

NCI グレードは、CTCAE バージョン 4.03 を使用。MedDRA 23.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。

14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量 7 mL (350mg) をバイアルから抜き取り、日局 生理食塩液又は日局 5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1 ~20mg/mL とする。

14.2.2 点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく攪拌しないこと。

14.2.3 希釈液は凍結させないこと。

14.2.4 本剤は保存料を含まない。希釈液は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で 8 時間以内又は 2 ~ 8 ℃で 24 時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.2.5 他剤との混注はしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては 0.2~5µm のインラインフィルターを使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

(解説)

14.1.1、14.1.2、14.1.4/14.2.4-2.5 臨床試験実施時の試験方法、および海外添付文書を参照し設定した。

14.1.3 タンパク質製剤の一般的な注意として設定した。

14.3.1 高分子の本剤を、溶解時に激しく震盪すると凝集体が生成し微粒子が生成する可能性があり、投与時にインラインフィルターを使用すること。

14.3.2 本剤と他剤との混注に関するデータはない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(解説)

R/M CC 患者を対象とした国際共同試験では、本剤の投与を受け ADA の測定結果が得られた 206 例（ADA 解析対象集団）において、治験薬投与前に 6 例（2.9%）で ADA の発現が認められた。治験薬投与下では ADA は 4 例（全体の 1.9%）で認められ、1 例は一過性 ADA 反応、3 例は不確定な ADA 反応で、いずれも抗体価は 1,000 未満であった。ADA 陽性の検体で中和抗体の発現が確認されたものはなかった。

各種固形がん患者を対象とした 5 試験の ADA 解析対象集団 1,029 例の被験者において、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者の割合は 2.1%であった。持続性 ADA が認められた被験者は 3 例（0.3%）のみで、ADA の抗体価は 1,000 未満であった。中和抗体の発現が確認された被験者はいなかった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹⁷⁾

主要な安全性薬理評価項目（中枢神経系、心血管系、呼吸系）について、カニクイザルを用いたセミプリマブ（2、10 又は 50mg/kg/週）の4週間反復 IV 投与毒性及び8週間回復性試験、並びに26週間反復 IV 投与毒性及び12週間回復性試験において評価した。

ECG 及び血圧、呼吸数並びに中枢神経機能に、セミプリマブに関連する変化は認められず、実施した毒性試験において、これら評価項目の障害を示す機能的及び解剖学的所見はみられなかった。

1) 中枢神経系

サルを用いたセミプリマブの反復投与毒性試験において、生死及び瀕死状態の有無を1日2回以上観察し、一般状態の観察を投与期間に1日1回以上、詳細な身体検査を週1回以上行った。その結果、セミプリマブに関連する中枢神経系関連の一般状態観察の変化及び体温の変化は認められなかった。

2) 心血管系

4週間毒性試験において、血圧及び心拍数を投与開始前並びに4及び12週目に1回ずつ測定し、改変 II 誘導を用いた ECG 検査を試験前、22日目及び12週目に1回行った。26週間毒性試験では、血圧及び心拍数を投与前期間に2回、92日目、並びに投与及び回復期間終了時剖検前1週間以内に測定し、改変 II 誘導を用いた ECG 検査は24時間の投与前期間に1回、投与開始3時間前、85及び162日目の投与約24時間後並びに回復期間中の剖検前1週間以内に行った。いずれの反復投与毒性試験においても、セミプリマブに関連する心拍数、血圧及び QTc 間隔延長を示唆する ECG パラメータの変化は認められなかった。

3) 呼吸系

サルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系関連の一般状態観察と同時に評価した結果、被験物質に関連する呼吸関連（呼吸数及びパルスオキシメトリー）の変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験¹⁸⁻¹⁹⁾

In vitro 薬理試験により、セミプリマブはカニクイザルの受容体 PD-1 にヒトの受容体 PD-1 と同程度の親和性で結合することが示されたことから、カニクイザルを用いてセミプリマブの毒性プロファイルを評価した。いずれの毒性試験においても、50 mg/kg/週までの用量で週1回反復 IV 投与したとき、セミプリマブの薬理作用に直接起因する毒性変化は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

サルへの異種ヒトタンパク質投与を反映した ADA 産生及びそれに続く ADA/薬物免疫複合体形成による所見がみられたが、これら所見は必ずしもヒトにおけるセミプリマブへの反応を予測するものではないと考えられる。

反復投与毒性試験の概要

試験系 (数/群)	投与量 (mg/kg/週) 投与期間・投与方法	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
カニクイザル (雌雄各 5)	0、2、10 又は 50 4 週間 IV 投与 8 週間回復	50	途中死亡、セミプリマブ関連の変化はみられなかった。 剖検時にセミプリマブ関連の肉眼所見は認められず、病理組織学的所見（副腎、脾臓及び腋窩リンパ節の血管変化、脾臓及び肝臓のヘモジデリン沈着、脾臓及び下顎リンパ節のリンパ濾胞胚中心増加、副腎皮質束状帯細胞の空胞化/肥大)の多くは ADA 産生及びそれに続く ADA/薬物免疫複合体形成に起因すると考えられた。
カニクイザル (雌雄各 6)	0、2、10 又は 50 26 週間 IV 投与 12 週間回復	50	セミプリマブ関連の変化はみられなかった。 10 及び 50 mg/kg 群で ADA 形成及びそれに続く免疫複合体沈着に起因する死亡がみられた（死因：それぞれ肺出血及び肺水腫）。

IV：静脈内

毒性変化ではないが、セミプリマブの薬理作用に一致する所見として、非用量依存的かつ可逆的な T 細胞増殖が誘導された。また、4 週間反復投与毒性試験ではキーホールリンペットヘモシアニン (KLH) に対する二次免疫応答が軽度に亢進し、カニクイザルへのセミプリマブ投与による抗 KLH 抗体反応の低下は起こらないことが示された。

(3) 遺伝毒性試験²⁰⁾

該当資料なし

「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」のガイドラインに従い、遺伝毒性試験は実施していない。セミプリマブのようなモノクローナル抗体については、DNA 又はその他の染色体物質との直接的な相互作用はないと予想される。

(4) がん原性試験²¹⁾

該当資料なし

本剤は進行悪性腫瘍患者を対象として使用されることから、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に従い、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験²²⁻²⁸⁾

PD-1/PD-L1 シグナル伝達経路は、免疫寛容により妊娠の維持において役割を果たし、過去の試験において、受容体 PD-1 阻害の結果として妊娠の早期終了が生じることが示されている。そのため、セミプリマブの正式な生殖発生毒性試験を実施しても、ヒトの生殖におけるリスク評価に有用な情報が得られる可能性は低いと考えられた。従って、受胎能への影響の有無について、性成熟カニクイザルを用いた 13 週間 IV 投与受胎能評価及び 12 週間回復性試験により評価した。

- 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

性成熟したカニクイザル（雌雄各 6/群）に、セミプリマブを 0、10 及び 50 mg/kg の用量で週 1 回、13 週間、30 分間 IV 投与し、その後 12 週間の回復期間をおいた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

全ての動物が計画剖検時まで生存し、セミプリマブ関連の一般状態の変化並びに体重及び摂餌量の変化は認められず、雌雄の生殖組織の病理組織学的所見及び受胎能パラメータには、セミプリマブ関連の変化は認められなかった。

雄では、いずれの投与群においても、投与期間中及び回復期間中の平均総精子数、精子密度、精子運動能、精子形態及び精巣測定値に、セミプリマブ関連の変化は認められなかった。全ての雄の精巣で、精子形成周期段階の正常な進行、精細管における正常な細胞会合及び予想（主観的）される割合で正常な精子形成の種々の段階の比率が認められた。

雌では、投与期間中及び回復期間中における月経周期の回数及び平均持続時間にセミプリマブ関連の差はみられず、全ての雌で正常な卵巣の形態学的特徴及び月経周期性が認められた。

以上、毒性変化がみられなかったことから、本試験での受胎能に関する NOAEL は、雌雄ともに最高投与量の 50 mg/kg/週と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験²⁹⁾

セミプリマブの IV 投与による局所刺激性について、サルを用いた 4 及び 26 週間反復 IV 投与（2～50mg/kg/週）毒性試験の一環として評価した結果、最高用量である 50 mg/kg/週までの用量で、投与部位における毒性的な一般状態の変化、肉眼的変化及び病理組織学的変化は認められなかった。いずれの試験においても、投与期間終了時又は回復期間終了時の剖検で注射部位に観察された病理組織学的所見（軽微から軽度の皮下出血及び線維化、軽微な血栓形成並びに／又は軽微から軽度の単核細胞、好中球若しくは混合細胞浸潤）は、偶発的又は処置関連であり、セミプリマブ投与との関連はないと考えられた。

また、セミプリマブ 15 mg/kg までの用量での SC 投与による局所刺激性について、雌サルを用いた単回投与薬物動態試験の一環として評価した。セミプリマブ投与部位と希釈剤投与部位の病理組織学的所見は類似しており、偶発的な処置関連の変化と考えられたことから、注射部位におけるセミプリマブ関連の変化は認められなかった。

以上、IV（臨床投与経路）及び SC 投与のいずれにおいても、注射部位に観察された軽微な局所所見は、偶発的又は処置関連であり、セミプリマブへの曝露の直接的な結果ではないと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 正常ヒト及びサルの組織を用いた *ex vivo* 組織交差反応性³⁰⁾

ビオチン標識セミプリマブ（REGN2810-Bio）及び 36 種類の異なる正常なヒト及びカニクイザル組織の凍結切片を用いて、*ex vivo* 組織交差反応性を実施し、受容体 PD-1 に対するモノクローナルヒト IgG4 抗体である REGN2810-Bio の結合能を検討した。

濃度 15 及び 2 µg/mL の REGN2810-Bio を、1 組織当たり 3 例のドナーから採取した正常ヒト及びカニクイザル組織の凍結切片に適用し、ビオチン標識抗ヒト IgG4 二次抗体を用いた免疫組織化学染色により結合を検出した。

本試験で REGN2810-Bio により染色された全ての組織は予想された標的抗原反応性を反映しており、予想外の染色は認められなかった。組織染色パターンはヒトとカニクイザルで類似しており、認められた違いは軽度で、恐らくは切片のばらつき、ドナーの年齢差若しくは疾患状態、染色過程又は未特定の違いによると考えられた。

リンパ球における既知の PD-1 発現に基づいて予想されたとおり、REGN2810-Bio による染色は、ヒト及びカニクイザルの組織において単核白血球の膜又は細胞質に認められた。

REGN2810-Bio による染色は、ヒト及びサルの脳（小脳、大脳）、眼、脊髄及び下垂体における

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

膠細胞の細胞質／細胞質突起にもみられたが、セミプリマブのようなモノクローナル抗体は *in vivo* で細胞質にアクセスできないため、この細胞質染色には毒性学的意義はないと考えられる。

2) 免疫毒性³¹⁾

サルを用いた 4 及び 26 週間反復投与毒性試験において、特異的な免疫毒性について評価した。4 週間反復投与毒性試験では、セミプリマブの作用機序に一致して、非用量依存的かつ可逆的な T 細胞増殖が誘導され、T 細胞依存的抗体反応アッセイにおいて、セミプリマブ投与による抗 KLH 抗体反応の低下は認められなかった。セミプリマブ投与は *in vitro* T 細胞刺激に対する単離末梢血単球の反応に影響を及ぼさず、セミプリマブに関連した補体存在下での循環血中免疫複合体の増加は認められなかった。26 週間反復投与毒性試験では、T リンパ球、細胞傷害性 T リンパ球、ヘルパー T リンパ球、単球、B リンパ球及びナチュラルキラー細胞集団に、セミプリマブ関連の変化は認められなかった。血液学的パラメータ及び標準的な病理組織学的検査の結果、セミプリマブ関連の血液学的変化は認められなかった。いずれの試験においても、リンパ系器官重量に対するセミプリマブの影響は認められなかった。4 週間反復投与毒性試験では、骨髄及び胸腺の肉眼所見及び病理組織学的所見はみられず、脾臓、腋窩及び下顎リンパ節並びに肝臓における病理組織学的所見の多くは、異種ヒトタンパク質のサルへの投与に一致する ADA 産生及びそれに続く ADA／薬物免疫複合体形成に起因すると考えられた。13 週間受胎能評価試験及び 26 週間反復投与毒性試験では、骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節及び肝臓の肉眼所見（13 及び 26 週間）及び病理組織学的所見（26 週間）は認められなかった（「Ⅸ. 2 (2) 反復投与毒性試験」の項参）。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、生物由来製品

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬、生物由来製品

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

(「X. 4. 取り扱い上の注意」の項参照)

4. 取り扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

(解説)

必要な取り扱い上の注意について CCDS に基づき設定した。

光安定性試験の結果、本剤は光感受性であり、光から保護する必要があることが示された。

5. 患者向け資材

くすりのしおり：

患者向け医薬品ガイド：

その他の患者向け資材：

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）、ベバシズマブ（遺伝子組換え）、パクリタキセル

7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 28 日（米国）

注) 本邦承認外適応（転移性 CSCC 又は局所進行性 CSCC）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
リブタヨ点滴静注 350mg	2022年12月23日	30400AMX00458000	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2022年12月23日～2030年12月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
リブタヨ点滴静注 350mg				

14. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

- [資料請求番号]
- 1) 社内資料：海外第 I 相試験 (R2810-ONC-1423: CTD2.7.6.2) [LBT-01]
 - 2) Rischin D, et al. : Gynecol Oncol. 2020 ; 159 (2) : 322-328.(PMID: 32917410)
 - 3) 社内資料：国内第 I 相試験 (R2810-ONC-1622: CTD2.7.2.2, CTD5.3.5.2-2) [LBT-02]
 - 4) 社内資料：海外第 II 相試験 (R2810-ONC-1540: CTD2.7.6.2) [LBT-03]
 - 5) 社内資料：海外第 II 相試験 (R2810-ONC-1620: CTD2.7.6.2) [LBT-04]
 - 6) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (R2810-ONC-1676: M2.7.4 – 2.1.3.1, M2.7.3 – 2.1.2.1) [LBT-05]
 - 7) Tewari KS, et al. : N Engl J Med. 2022 ; 386 (6) : 544-555 (PMID: 35139273) [LBT0001]
 - 8) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (R2810-ONC-1624: M2.7.6.2) [LBT-06]
 - 9) 社内資料：非臨床薬効薬理試験 (CTD2.6.2.1) [LBT-07]
 - 10) 社内資料：REGN2810-MX-14078 (CTD2.6.2.2) [LBT-08]
 - 11) 社内資料：REGN2810-MX-14079 (CTD2.6.2.2) [LBT-09]
 - 12) 社内資料：REGN2810-MX-14082 (CTD2.6.2.2) [LBT-10]
 - 13) 社内資料：REGN2810-MX-14080 (CTD2.6.2.2) [LBT-11]
 - 14) 社内資料：REGN2810-MX-14081 (CTD2.6.2.2) [LBT-12]
 - 15) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (R2810-ONC-1676: M2.7.2.2) [LBT-13]
 - 16) 社内資料：母集団薬物動態解析 (CTD2.7.2.2) [LBT-14]
 - 17) 社内資料：安全性薬理試験 (CTD2.6.2.4) [LBT-15]
 - 18) 社内資料：REGN2810-TX-14059 (CTD2.6.6.3) [LBT-16]
 - 19) 社内資料：REGN2810-TX-14153 (CTD2.6.6.3) [LBT-17]
 - 20) 社内資料：遺伝毒性試験 (CTD2.6.6.4) [LBT-18]
 - 21) 社内資料：がん原性試験 (CTD2.6.6.5) [LBT-19]
 - 22) 社内資料：生殖発生毒性試験 (CTD2.6.6.6) [LBT-20]
 - 23) Guleria I, et al. : J Exp Med. 2005 ; 202 (2) : 231-237. [LBT0002]
 - 24) Habicht A, et al. : J Immunol. 2007 ; 179 (8) : 5211-5219. [LBT0003]
 - 25) Wafula PO, et al. : Am J Reprod Immunol. 2009 ; 62 (5) : 283-292. [LBT0004]
 - 26) Aluvihare VR, et al. : Nat Immunol. 2004 ; 5 (3) : 266-271. [LBT0005]
 - 27) Sasaki Y, et al. : Mol Hum Reprod. 2004 ; 10 (5) : 347-353. [LBT0006]
 - 28) Yervoy (Ipilimumab) FDA label 2014. [LBT0007]
 - 29) 社内資料：局所刺激性試験 (CTD2.6.6.7) [LBT-21]
 - 30) 社内資料：組織交差反応性試験 (CTD2.6.6.8) [LBT-22]
 - 31) 社内資料：免疫毒性試験 (CTD2.6.6.8) [LBT-23]

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

セミプリマブは、転移性または手術適応のない局所進行性皮膚扁平上皮がん患者の治療薬として、米国では2018年9月28日に、欧州連合では2019年6月28日に承認されており、その他にも世界の複数の国で承認されている。子宮頸癌の効能については、スイス、ブラジル、カナダ、オーストラリアはProject Orbisの参加国として2021年8月に承認申請し、カナダは2022年3月、ブラジルは2022年6月に製造販売承認を取得した。欧州は2021年11月に承認申請し、2022年11月に製造販売承認を取得した。

米国における添付文書の概要

効能又は効果	<p>Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC)</p> <ul style="list-style-type: none"> for the treatment of patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC) or locally advanced CSCC (laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation. (1.1) <p>Basal Cell Carcinoma (BCC)</p> <ul style="list-style-type: none"> for the treatment of patients with locally advanced BCC (laBCC) previously treated with a hedgehog pathway inhibitor or for whom a hedgehog pathway inhibitor is not appropriate. (1.2) for the treatment of patients with metastatic BCC (mBCC) previously treated with a hedgehog pathway inhibitor or for whom a hedgehog pathway inhibitor is not appropriate.1 (1.2) <p>The mBCC indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for mBCC may be contingent upon verification and description of clinical benefit.</p> <p>Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</p> <ul style="list-style-type: none"> for the first-line treatment of patients with NSCLC whose tumors have high PD-L1 expression [Tumor Proportion Score (TPS) \geq 50%] as determined by an FDA-approved test, with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, and is: <ul style="list-style-type: none"> locally advanced where patients are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation or metastatic. (1.3, 2.1)
用法及び用量	The recommended dosage of LIBTAYO is 350 mg as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. (2.2)

(2022年12月)

欧州における添付文書の概要

効能又は効果	<p>Cutaneous Squamous Cell Carcinoma 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.</p> <p>Basal Cell Carcinoma LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (laBCC or mBCC) who have progressed on or are intolerant to a hedgehog pathway inhibitor (HHI).</p> <p>Non-Small Cell Lung Cancer LIBTAYO as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) expressing PD-L1 (in \geq 50% tumour cells), with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have: <ul style="list-style-type: none"> locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation, or metastatic NSCLC. </p>
用法及び用量	The recommended dose is 350 mg cemiplimab every 3 weeks (Q3W) administered as an intravenous infusion over 30 minutes.

(2022年12月)

XII. 参考資料

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	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	通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350mgを3週間間隔（Q3w）で30分間かけて点滴静注する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D（2021年12月添付文書）
---	-----------------

<参考>

オーストラリア分類：

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

米国における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on its mechanism of action, LIBTAYO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1)]. There are no available data on the use of LIBTAYO in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing fetus resulting in fetal death (see Data). Human IgG4 immunoglobulins (IgG4) are known to cross the placenta; therefore, LIBTAYO has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Animal reproduction studies have not been conducted with LIBTAYO to evaluate its effect on reproduction and fetal development. A central function of the PD-1/PD-L1 pathway is to preserve pregnancy by maintaining maternal immune tolerance to the fetus. In murine models of pregnancy, blockade of PD-L1 signaling has been shown to disrupt tolerance to the fetus and to result in an increase in fetal loss; therefore, potential risks of administering LIBTAYO during pregnancy include increased rates of abortion or stillbirth. As reported in the literature, there were no malformations related to the blockade of PD-1/PD-L1 signaling in the offspring of these animals; however, immune-mediated disorders occurred in PD-1 and PD-L1 knockout mice. Based on its mechanism of action, fetal exposure to cemiplimab-rwlc may increase the risk of developing immune-mediated disorders or altering the normal immune response.

XII. 参考資料

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of cemiplimab-rwlc in human milk, or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment and for at least 4 months after the last dose of LIBTAYO.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating LIBTAYO [see Use in Specific Populations (8.1)].

Contraception

LIBTAYO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LIBTAYO and for at least 4 months after the last dose.

(2022年12月)

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスに抗 PD-1抗体又は抗 PD-L1抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されている。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

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

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	The safety and effectiveness of LIBTAYO have not been established in pediatric patients.
欧州の添付文書 (2022年12月)	<p><u>Women of childbearing potential</u> Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment with cemiplimab and for at least 4 months after the last dose of cemiplimab.</p> <p><u>Pregnancy</u> Animal reproduction studies have not been conducted with cemiplimab. There are no available data on the use of cemiplimab in pregnant women. Animal studies have demonstrated that inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway can lead to increased risk of immune-mediated rejection of the developing foetus resulting in foetal death (see section 5.3).</p> <p>Human IgG4 is known to cross the placental barrier and cemiplimab is an IgG4; therefore, cemiplimab has the potential to be transmitted from the mother to the developing foetus. Cemiplimab is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception unless the clinical benefit outweighs the potential risk.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether cemiplimab is secreted in human milk. It is known that antibodies (including IgG4) are secreted in human milk; a risk to the breast-feeding newborn/infant cannot be excluded. If a woman chooses to be treated with cemiplimab, she should be instructed not to breast-feed while being treated with cemiplimab and for at least 4 months after the last dose.</p> <p><u>Fertility</u> No clinical data are available on the possible effects of cemiplimab on fertility. No effects on fertility assessment parameters or in the male and female reproductive organs were observed in a 3-month repeat dose fertility assessment study with sexually mature cynomolgus monkeys.</p>

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材については、患者向け資材と同様、医療関係者向け情報サイト：
サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

