医薬薬審発 0824 第２号
令 和 ８ 年 ８ 月 24 日

各 都道府県 保健所設置市 特別区 衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（有棘細胞癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（子宮頸癌及び非小細胞肺癌）の一部改正について

経済財政運営と改革の基本方針2016(平成28年６月２日閣議決定)において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供することを目的に「最適使用推進ガイドライン」を作成することとしています。

今般、セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤について、有棘細胞癌に対して使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用にあたっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

また、セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤を子宮頸癌及び非小細胞肺癌に対して使用する際の留意事項については、「セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤の最適使用推進ガイドライン（非小細胞肺癌）の作成及び最適使用推進ガイドライン（子宮頸癌）の一部改正について」（令和７年９月 19 日付け医薬薬審発 0919 第２号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）により、「最適使用推進ガイドライン」として示してきたところです。

今般、セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤について、電子化された添付文書の改訂に伴い、最適使用推進ガイドラインを、それぞれ別紙のとおり改正いたしましたので、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。改正後の

「最適使用推進ガイドライン」は、別添参考のとおりです。

　なお、本通知の写しについて、別記の団体等に事務連絡するので、念のため申し添えます。

別 記

公益社団法人　日本医師会
日本医学会
一般社団法人　日本癌治療学会
公益社団法人　日本臨床腫瘍学会
一般社団法人　日本臨床内科医会
公益社団法人　日本皮膚科学会
公益社団法人　日本婦人科腫瘍学会
特定非営利活動法人　日本肺癌学会
一般社団法人　日本呼吸器学会
一般社団法人　日本内科学会
公益社団法人　日本薬剤師会
一般社団法人　日本病院薬剤師会
一般社団法人　日本臨床腫瘍薬学会
リジェネロン・ジャパン株式会社
独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
各地方厚生局

別紙

子宮頸癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
4. 施設について （略） ③副作用への対応について （略） ③-3　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、infusion reaction、大腸炎、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、血管炎、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、硬化性胆管炎等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	4. 施設について （略） ③副作用への対応について （略） ③-3　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患に加え、infusion reaction、大腸炎、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

非小細胞肺癌の最適使用推進ガイドラインの改訂箇所（新旧対照表）

（傍線部は改正部分）

新	旧
4．施設について （略） ③副作用への対応について （略） ③-3　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、血管炎、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、硬化性胆管炎等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。	4．施設について （略） ③副作用への対応について （略） ③-3　副作用の診断や対応に関して 副作用（間質性肺疾患、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

別添

最適使用推進ガイドライン
セミプリマブ（遺伝子組換え）
～有棘細胞癌～

令和８年８月

厚生労働省

目次

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

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	セミプリマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法
対象となる用法及び用量：	根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌 通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350 mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法 通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350 mg を 3 週間間隔で 16 回まで、30 分間かけて点滴静注する。または、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1 回 350 mg を 3 週間間隔で 4 回、30 分間かけて点滴静注し、その後、1 回 700 mg を 6 週間間隔で 6 回まで、30 分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：	リジェネロン・ジャパン株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

3. 臨床成績

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

【有効性】

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

根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌患者[*1]193 例（グループ 1：59 例、グループ 2：78 例、グループ 3：56 例）を対象に、本剤 3 mg/kg 2 週間間隔投与（グループ 1 及びグループ 2）又は、本剤 350 mg 3 週間間隔投与（グループ 3）の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

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

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

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

表 1：最良総合効果及び奏効率（R2810-ONC-1540 試験）

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

Non-CR/Non-PD：測定可能病変のない患者における評価結果

*1：データカットオフ日：2017 年 10 月 27 日

*2：データカットオフ日：2018 年 10 月 10 日

*3：データカットオフ日：2018 年 9 月 20 日

② 国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 試験のパート 1）

外科的切除後及び放射線治療後の再発リスクの高い[*1] の有棘細胞癌患者 415 例（日本人患者 11 例を含む）を対象に、本剤[*2] の有効性及び安全性を、プラセボと比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。

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

*1:以下のいずれかの基準を満たす場合、再発高リスクと判断された。

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

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

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

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

NE: not evaluable, NR: not reached

*1：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ群との比較

*2：層別ログランク検定、有意水準（両側）0.00455

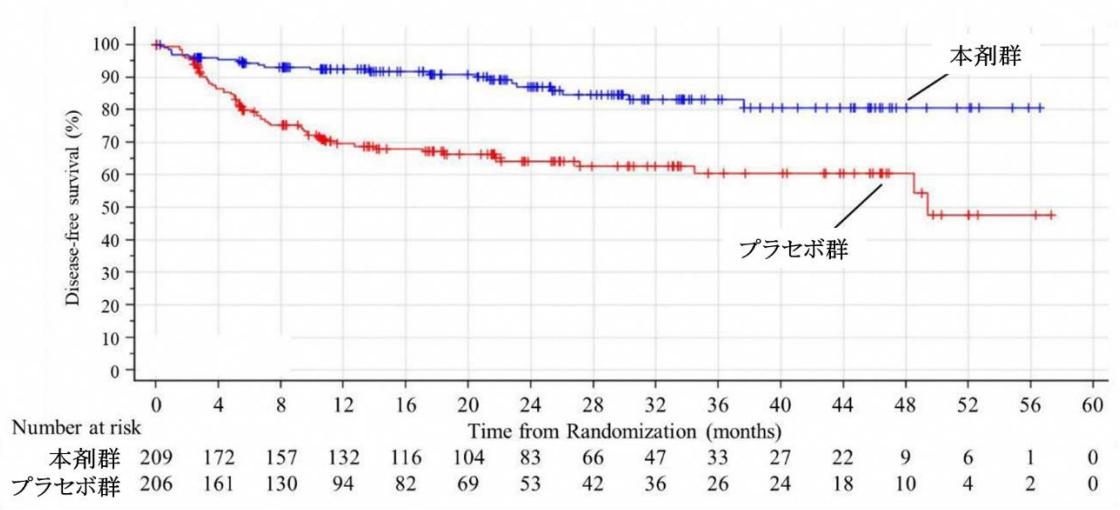


図 1 DFS の Kaplan-Meier 曲線（R2810-ONC-1788 試験パート 1、2024 年 10 月 4 日データカットオフ）

【安全性】

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

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

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

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

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

MedDRA version 24.1
NCI grade: CTCAE Version 4.03

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

② 国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788 試験のパート 1）

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

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

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

データカットオフ：2024年10月4日
MedDRA version 27.0
NCI grade CTCAE version 5

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

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）

(2) 特定機能病院

(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

(4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

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

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

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

③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3　副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、infusion reaction、大腸炎、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、血管炎、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、硬化性胆管炎等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の有効性が示されている。

- 根治切除不能な進行・再発の有棘細胞癌
- 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法

② 再発高リスクの有棘細胞癌における術後補助療法に関しては、術後放射線治療歴のある患者を対象とすること。また、国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1788試験パート1）における「再発高リスク」の定義（以下のいずれかの基準を満たす場合）を熟知した上で、適応患者の選択を行うこと。

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

③ 下記に該当する本剤の投与および使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

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

（注1）ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。

④ 本剤の臨床試験において、R2810-ONC-1540試験では8週間（グループ1及び2）あるいは9週間（グループ3）ごと、R2810-ONC-1788試験のパート1では投与開始から12週間ごとに有効性の評価が行われたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査等で効果の確認を行うこと。

参考１

最適使用推進ガイドライン

セミプリマブ（遺伝子組換え）

～子宮頸癌～

令和５年３月（令和８年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P2
2. 本剤の特徴、作用機序 P3
3. 臨床成績 P4
4. 施設について P8
5. 投与対象となる患者 P10
6. 投与に際して留意すべき事項 P11

1. はじめに

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

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

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

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

対象となる医薬品：	セミプリマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
対象となる用法及び用量：	通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：	リジェネロン・ジャパン株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

3．臨床成績

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676 試験）

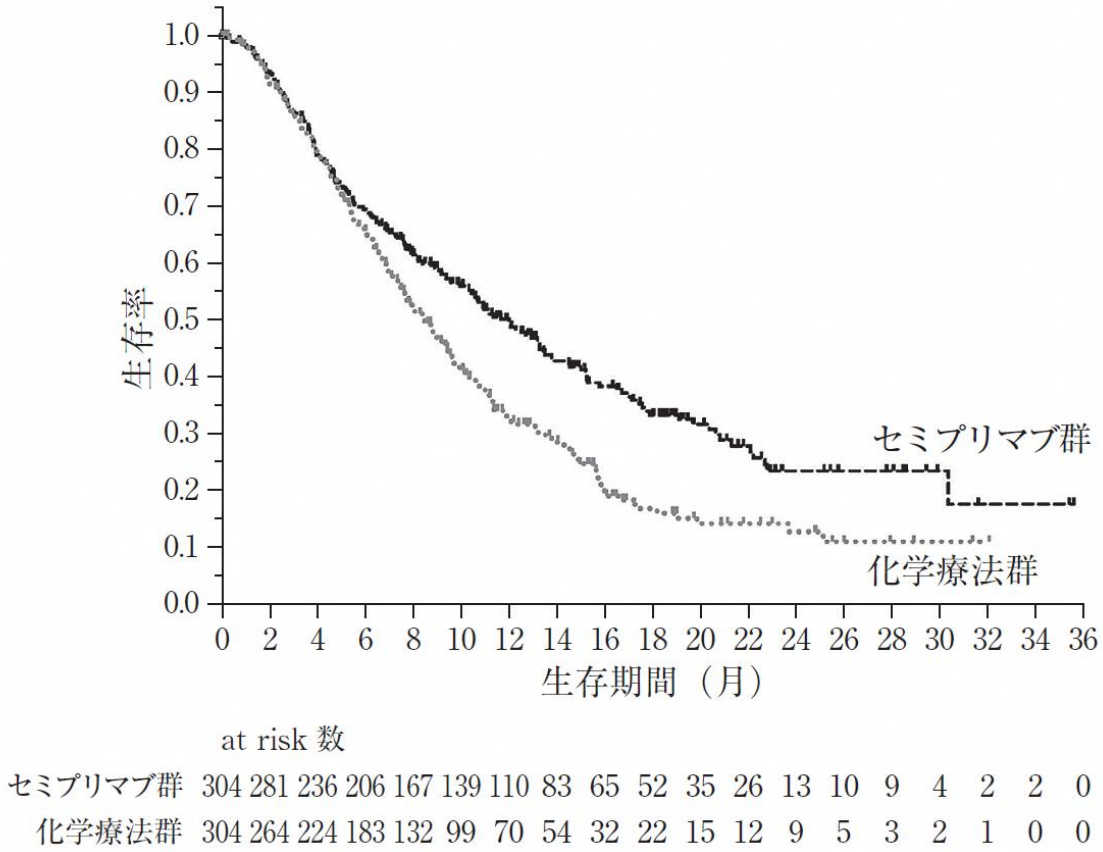
化学療法歴[*1]のある進行又は再発の子宮頸癌患者[*2]608 例（日本人患者 56 例を含む）を対象に、本剤 350 mg 3 週間間隔投与［本剤群 304 例］の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法[*3]（ペメトレキセドナトリウム水和物、ノギテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩）［化学療法群 304 例］と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。

中間解析の結果、主要評価項目である全生存期間（以下、「OS」）（中央値［95%信頼区間］）（395 件のイベント）は、本剤群で 12.0［10.3, 13.5］カ月、化学療法群で 8.5［7.5, 9.6］カ月であり、本剤群は化学療法群に対し統計学的に有意な延長を示した（ハザード比［95%信頼区間］: 0.685［0.560, 0.838］、p=0.00011（片側）［層別ログランク検定、有意水準（片側）0.025］、2021 年 1 月 4 日データカットオフ）。

*1：ベバシズマブ（遺伝子組換え）による治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れられた。

*2：扁平上皮癌及び腺癌（腺扁平上皮癌を含む）患者が組み入れられた。

*3：ペメトレキセドナトリウム水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩は、本邦において子宮頸癌の効能・効果では承認されていない。



at risk 数

セミプリマブ群	304	281	236	206	167	139	110	83	65	52	35	26	13	10	9	4	2	2	0
化学療法群	304	264	224	183	132	99	70	54	32	22	15	12	9	5	3	2	1	0	0

図 1　OS の Kaplan-Meier 曲線（R2810-ONC-1676 試験）

【安全性】

国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676 試験）

有害事象は本剤群 265/300 例（88.3%）、化学療法群 265/290 例（91.4%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 170/300 例（56.7%）及び 236/290 例（81.4%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表 1　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（R2810-ONC-1676 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.1）	例数（%）					
	本剤群 300例			化学療法群 290例		
	全Grade	Grade 3/4	Grade 5	全Grade	Grade 3/4	Grade 5
全副作用	170 (56.7)	44 (14.7)	0	236 (81.4)	115 (39.7)	2 (0.7)
胃腸障害						
悪心	28 (9.3)	0	0	87 (30.0)	3 (1.0)	0
下痢	20 (6.7)	1 (0.3)	0	27 (9.3)	3 (1.0)	0
嘔吐	17 (5.7)	0	0	53 (18.3)	4 (1.4)	0
口内炎	8 (2.7)	1 (0.3)	0	22 (7.6)	3 (1.0)	0
便秘	5 (1.7)	0	0	23 (7.9)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	32 (10.7)	2 (0.7)	0	39 (13.4)	3 (1.0)	0
無力症	22 (7.3)	2 (0.7)	0	33 (11.4)	2 (0.7)	0
発熱	8 (2.7)	1 (0.3)	0	29 (10.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	15 (5.0)	0	0	9 (3.1)	0	0
発疹	15 (5.0)	3 (1.0)	0	14 (4.8)	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血	22 (7.3)	11 (3.7)	0	106 (36.6)	62 (21.4)	0
好中球減少症	6 (2.0)	3 (1.0)	0	43 (14.8)	25 (8.6)	0
血小板減少症	1 (0.3)	0	0	16 (5.5)	9 (3.1)	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.7)	2 (0.7)	0	15 (5.2)	1 (0.3)	0
好中球数減少	0	0	0	26 (9.0)	12 (4.1)	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	22 (7.3)	0	0	28 (9.7)	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害						

器官別大分類（SOC: System Organ Class） 基本語（PT: Preferred Term） （MedDRA ver.23.1）	例数（%）					
	本剤群 300例			化学療法群 290例		
	全Grade	Grade 3/4	Grade 5	全Grade	Grade 3/4	Grade 5
関節痛	17 (5.7)	0	0	3 (1.0)	0	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	18 (6.0)	1 (0.3)	0	0	0	0

なお、本剤群において、infusion reaction 20 例（6.7%）、大腸炎 3 例（1.0%）、重度の下痢 1 例（0.3%）、心筋炎・心膜炎 2 例（0.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4 例（1.3%）、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）24 例（8.0%）、重度の皮膚障害 5 例（1.7%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）24 例（8.0%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 25 例（8.3%）、間質性肺疾患 5 例（1.7%）、発熱性好中球減少症 2 例（0.7%）が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、1 型糖尿病、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

(1) 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）

(2) 特定機能病院

(3) 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

(4) 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設

(5) 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 5 年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち、2 年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること
• 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に 4 年以上の臨床経験を有していること。うち、3 年以上は、婦人科腫瘍のがん薬物療法を含むがん治療の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③副作用への対応について

③-1　施設体制に関する要件

間質性肺疾患等の重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制の下、当該施設又は連

携施設において、発現した副作用に応じて入院管理及び CT 等の副作用の鑑別に必要な検査の結果が当日中に得られ、直ちに対応可能な体制が整っていること。

③-2　医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3　副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患に加え、infusion reaction、大腸炎、重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、血管炎、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、硬化性胆管炎等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者において、本剤の有効性が示されている。

② 下記に該当する本剤の投与及び使用方法については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 術後補助療法
- 化学療法による治療歴のない患者
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治験前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化がみられる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 (注1) の患者

（注1）ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 本剤の投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。

④ 本剤の臨床試験において、R2810-ONC-1676 試験では投与開始から 24 週目までは 6 週間ごと、それ以降は 12 週間ごとに有効性の評価を行っていたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。

参考２

最適使用推進ガイドライン
セミプリマブ（遺伝子組換え）
～非小細胞肺癌～

令和７年９月（令和８年８月改訂）

厚生労働省

目次

1. はじめに P 2
2. 本剤の特徴、作用機序 P 3
3. 臨床成績 P 4
4. 施設について P15
5. 投与対象となる患者 P17
6. 投与に際して留意すべき事項 P19

1. はじめに

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

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

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

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本臨床内科医会、特定非営利活動法人日本肺癌学会及び一般社団法人日本呼吸器学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：セミプリマブ（遺伝子組換え）
対象となる効能又は効果：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
対象となる用法及び用量：通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、1回350 mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。
製造販売業者：リジェネロン・ジャパン株式会社

2．本剤の特徴、作用機序

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

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

本剤は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

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

3. 臨床成績

切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

【有効性】

① 国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622 試験のパート 2、コホート A 及び C）

（ⅰ）化学療法歴のない PD-L1 陽性[*1] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（コホート A：60 例）及び（ⅱ）化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（コホート C：50 例）[*2] を対象に、それぞれ（ⅰ）本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与及び（ⅱ）本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与と化学療法[*3] との併用の安全性、薬物動態等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

副次評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく独立判定委員会判定による奏効率（完全奏効又は部分奏効）は、コホート A 及び C でそれぞれ 60.0［90%信頼区間：48.6, 71.4］%[*4] 及び 42.0［90%信頼区間：30.5, 53.5］%であった[*5]。なお、コホート C では、事前に設定された奏効率の閾値は 28%であり、コホート A では、事前に奏効率の閾値は設定されなかった。

*1：腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 が発現していることが確認された患者が組み入れられた。
*2：上皮増殖因子受容体（以下、「*EGFR*」）遺伝子変異、未分化リンパ腫キナーゼ（以下、「*ALK*」）融合遺伝子又は c-ros oncogene 1（以下、「*ROS1*」）融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。
*3：治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与

*4：中央検査で PD-L1 発現率が 50%以上であることが確認されなかった 10 例を除く 50 例が有効性解析対象とされた。
*5：コホート A は 2023 年 9 月 5 日データカットオフ、コホート C は 2023 年 10 月 18 日データカットオフ

② 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624 試験）

化学療法歴のない PD-L1 陽性[*1] の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[*2]710 例を対象に、本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与（本剤群：356 例）と化学療法[*3]（化学療法群：354 例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。

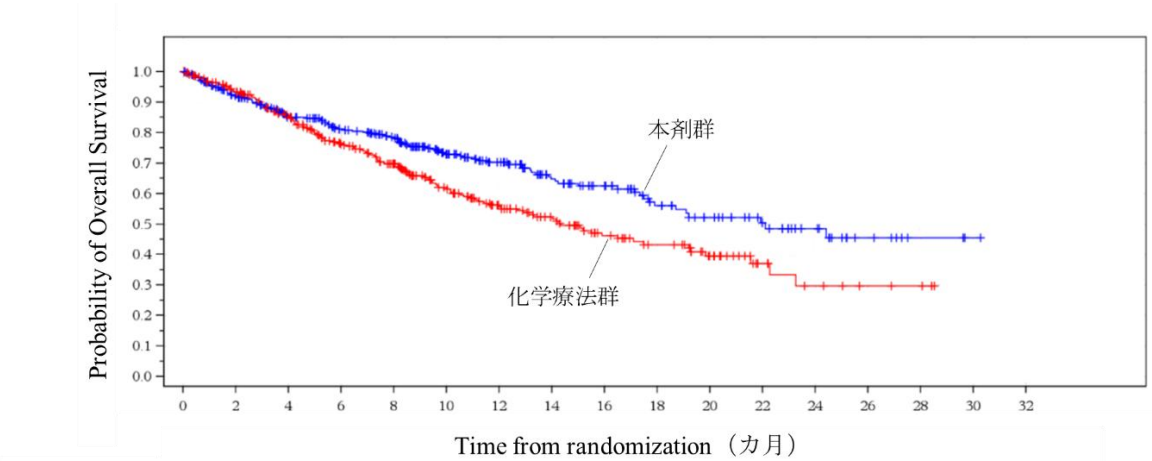
主要評価項目の一つとされた全生存期間（以下、「OS」）の 2 回目の中間解析の結果は、表 1 及び図 1 のとおりであった。

*1：腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 が発現していることが確認された患者が組み入れられた。
*2：*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。
*3：治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4～6 回静脈内投与
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4～6 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与
- 3 週間を 1 サイクルとして、白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）を第 1 日目、ゲムシタビン塩酸塩を第 1 及び 8 日目に 4～6 回静脈内投与

表 1　有効性成績（R2810-ONC-1624 試験、2020 年 3 月 1 日データカットオフ）

	本剤群 （356 例）	化学療法群 （354 例）
OS		
イベント数（%）	108（30.3）	141（39.8）
中央値（カ月） ［95%信頼区間］	22.1［17.7, 推定不能］	14.3［11.7, 19.2］
ハザード比[*1] ［95%信頼区間］	0.676［0.525, 0.870］	
p 値[*2]	0.0022[*3]	

*1:層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較
*2:層別ログランク検定、有意水準（両側）0.00255
*3：事前に規定されていない OS 等の解析実施後に変更された統計解析計画に基づく解析結果



Number of patients at risk

本剤群	356	304	254	223	198	147	120	87	71	48	37	27	18	8	3	1	0
化学療法群	354	303	254	205	172	126	193	73	52	41	27	12	7	4	3	0	0

図 1　OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（R2810-ONC-1624 試験、ITT 集団、2020 年 3 月 1 日データカットオフ）

③　海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113 試験のパート 2）

化学療法歴のない切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者[*1]466 例を対象に、本剤 350 mg を 3 週間間隔で静脈内投与と化学療法[*2]の併用（以下、「本剤/化学療法」）（312 例）とプラセボと化学療法[*2]との併用（以下、「プラセボ/化学療法」）（154 例）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検比較試験が実施された。

主要評価項目とされた OS の 2 回目の中間解析の結果は表 2 及び図 2 のとおりであり、プラセボ/化学療法群と比較して本剤/化学療法群で統計学的に有意な延長を示した。

*1：*EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の患者は対象外とされた。

*2：治験担当医師により、以下のいずれかが選択された。

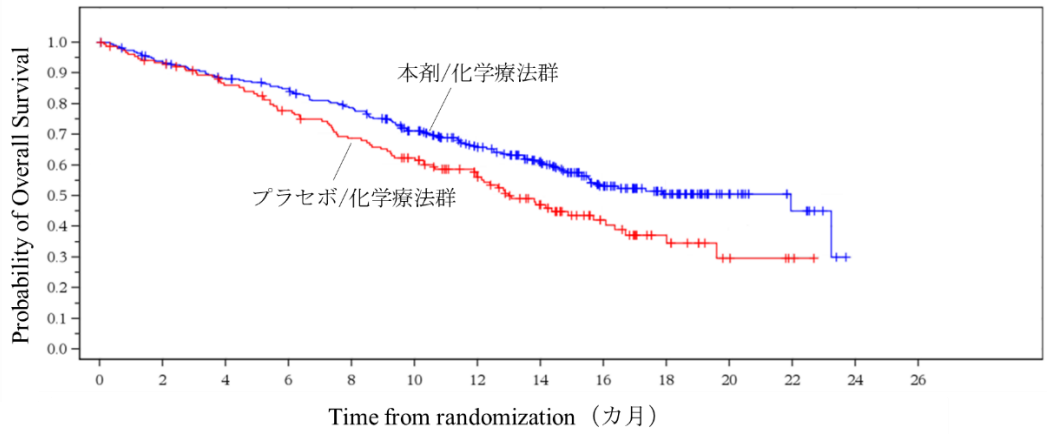
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とパクリタキセルを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与
- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）とペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で 4 回静脈内投与した後、ペメトレキセドナトリウムを 3 週間間隔で静脈内投与

表 2　有効性成績（R2810-ONC-16113 試験のパート 2、2021 年 6 月 14 日データカットオフ）

	本剤/化学療法群 （312 例）	プラセボ/化学療法群 （154 例）
OS		
イベント数（%）	132（42.3）	82（53.2）
中央値（カ月） ［95%信頼区間］	21.9［15.5, 推定不能］	13.0［11.9, 16.1］
ハザード比[*1] ［95%信頼区間］	0.706［0.534, 0.933］	
p 値[*2]	0.0140	

*1：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ/化学療法群との比較

*2：層別ログランク検定、有意水準（両側）0.01631



Number of patients at risk

本剤/化学療法群	312	289	269	256	233	199	162	131	86	52	18	8	0	0
プラセボ/化学療法群	154	141	126	112	98	85	65	46	26	14	5	2	0	0

図 2　OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（R2810-ONC-16113 試験、ITT 集団、2021 年 6 月 14 日データカットオフ）

（PD-L1 発現状況別の有効性及び安全性）

海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113 試験のパート 2）に組み入れられた患者のうち、PD-L1 発現率*が解析可能であった患者のデータに基づき、PD-L1 発現率別に探索的に解析を行った有効性及び安全性の結果は以下のとおりであった。

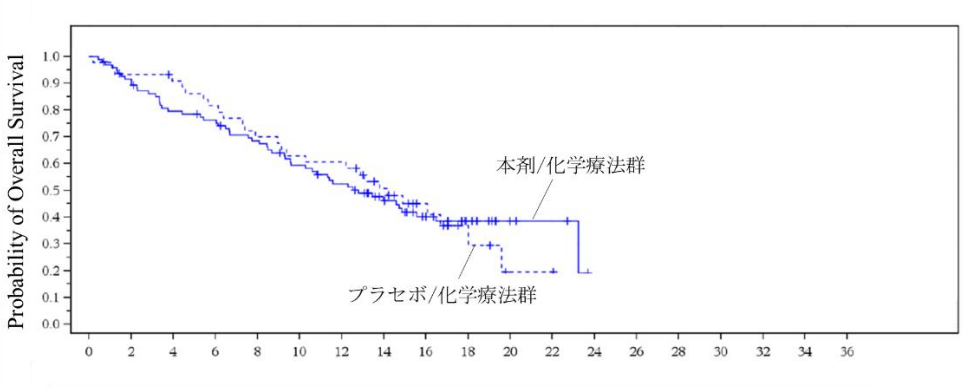
有効性について、PD-L1 発現率が 1%未満の場合に、OS の延長効果が小さい傾向が認められた（表 3 及び図 3）。なお、PD-L1 発現率にかかわらず、本剤の安全性プロファイルは同様であった。

*：腫瘍細胞全体における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合

表 3　PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析結果
（R2810-ONC-16113 試験のパート 2、2021 年 6 月 14 日データカットオフ）

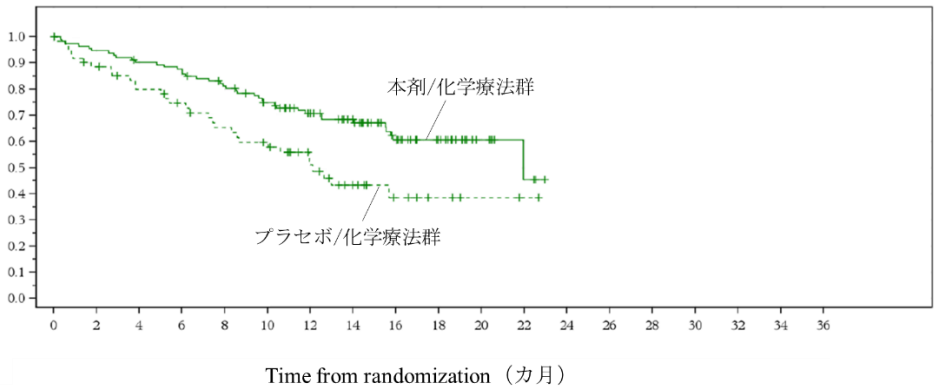
PD-L1 発現	投与群	例数	中央値［95%信頼区間］（カ月）	ハザード比*1［95%信頼区間］	交互作用の p 値*2
1%未満	本剤/化学療法群	95	12.8［9.6, 16.5］	1.006［0.633, 1.600］	0.0959
	プラセボ/化学療法群	44	14.2［9.1, 18.0］		
1%以上 50%未満	本剤/化学療法群	114	21.9［15.9, 推定不能］	0.518［0.323, 0.830］	
	プラセボ/化学療法群	61	12.1［8.3, 推定不能］		
50%以上	本剤/化学療法群	103	17.9［15.3, 推定不能］	0.613［0.367, 1.024］	
	プラセボ/化学療法群	49	13.8［9.3, 推定不能］		

*1：非層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ/化学療法群との比較
*2：投与群に加えて、PD-L1 発現状況及び投与群と PD-L1 発現状況との交互作用を共変量とした非層別 Cox 比例ハザードモデル



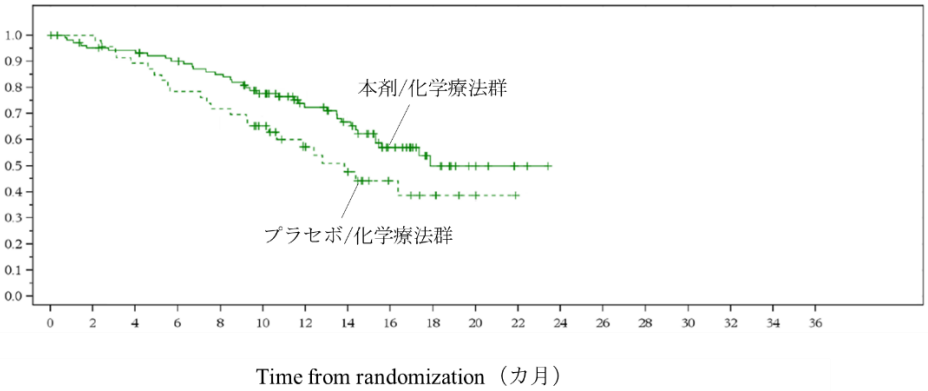
Number of patients at risk

本剤/化学療法群	95	85	73	69	61	52	45	33	24	15	4	3	0	0	0	0	0	0	0
プラセボ/化学療法群	44	41	39	35	30	27	26	19	11	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0



Number of patients at risk

本剤/化学療法群	114	107	101	98	89	78	64	53	36	24	8	3	0	0	0	0	0	0	0
プラセボ/化学療法群	61	53	45	41	35	31	21	19	7	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0



Number of patients at risk

本剤/化学療法群	103	97	95	89	83	69	53	45	26	13	6	2	0	0	0	0	0	0	0
プラセボ/化学療法群	49	47	41	36	33	27	18	14	8	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0

図 3　PD-L1 発現状況別の OS の 2 回目の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線
（R2810-ONC-16113 試験のパート 2、2021 年 6 月 14 日データカットオフ）
（上段：1%未満、中段：1%以上 50%未満、下段：50%以上）

【安全性】

① 国内第 I 相試験（R2810-ONC-1622試験のパート2、コホートA及びC）

コホート A において、有害事象は 59/60 例（98.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 55/60 例（91.7%）に認められた。発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表4 発現割合が 5%以上の副作用（R2810-ONC-1622 試験のパート 2、コホート A）（安全性解析対象集団）

	例数（%） 60 例		
器官別大分類 基本語	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5
全副作用	55（91.7）	18（30.0）	0
皮膚および皮下組織障害	32（53.3）	2（3.3）	0
そう痒症	14（23.3）	0	0
発疹	10（16.7）	0	0
皮膚乾燥	6（10.0）	1（1.7）	0
ざ瘡様皮膚炎	5（8.3）	0	0
斑状丘疹状皮疹	5（8.3）	2（3.3）	0
湿疹	3（5.0）	0	0
傷害、中毒および処置合併症	19（31.7）	1（1.7）	0
注入に伴う反応	19（31.7）	1（1.7）	0
胃腸障害	15（25.0）	2（3.3）	0
下痢	6（10.0）	1（1.7）	0
悪心	6（10.0）	0	0
口内炎	5（8.3）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15（25.0）	3（5.0）	0
肺臓炎	12（20.0）	3（5.0）	0
内分泌障害	13（21.7）	0	0
甲状腺機能低下症	9（15.0）	0	0
副腎皮質刺激ホルモン欠損症	3（5.0）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13（21.7）	1（1.7）	0
倦怠感	7（11.7）	0	0
末梢性浮腫	3（5.0）	0	0
臨床検査	10（16.7）	1（1.7）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4（6.7）	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3（5.0）	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3（5.0）	0	0
代謝および栄養障害	8（13.3）	4（6.7）	0
食欲減退	5（8.3）	1（1.7）	0
神経系障害	6（10.0）	0	0
味覚不全	4（6.7）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5（8.3）	0	0
関節痛	3（5.0）	0	0
腎および尿路障害	5（8.3）	2（3.3）	0
急性腎障害	3（5.0）	2（3.3）	0

なお、infusion reaction 20 例（33.3%）、大腸炎 2 例（3.3%）、重度の下痢 1 例（1.7%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4 例（6.7%）、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）13 例（21.7%）、1 型糖尿病 2 例（3.3%）、重度の皮膚障害 2 例（3.3%）、脳炎・髄膜炎 1 例（1.7%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 4 例（6.7%）、

間質性肺疾患 12 例（20.0%）、ぶどう膜炎 1 例（1.7%）が認められた。神経障害（ギラン・バレー症候群等）、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、膵炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。

コホートCにおいて、有害事象は全例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例（100%）に認められた。発現割合が5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表5　発現割合が 5%以上の副作用（R2810-ONC-1622 試験のパート 2、コホート C）（安全性解析対象集団）

	例数（%） 50 例		
器官別大分類 基本語	全 Grades	Grades3/4	Grade5
全副作用	50（100）	31（62.0）	1（2.0）
皮膚および皮下組織障害	35（70.0）	3（6.0）	0
脱毛症	11（22.0）	0	0
発疹	7（14.0）	0	0
斑状丘疹状皮疹	6（12.0）	0	0
湿疹	5（10.0）	0	0
そう痒症	5（10.0）	1（2.0）	0
多形紅斑	4（8.0）	2（4.0）	0
胃腸障害	26（52.0）	4（8.0）	0
便秘	15（30.0）	0	0
悪心	13（26.0）	1（2.0）	0
下痢	7（14.0）	2（4.0）	0
口内炎	7（14.0）	0	0
上腹部痛	3（6.0）	0	0
嘔吐	3（6.0）	0	0
臨床検査	24（48.0）	13（26.0）	0
好中球数減少	13（26.0）	10（20.0）	0
血小板数減少	9（18.0）	2（4.0）	0
白血球数減少	6（12.0）	3（6.0）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4（8.0）	2（4.0）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4（8.0）	2（4.0）	0
血中クレアチニン増加	3（6.0）	0	0
血液およびリンパ系障害	22（44.0）	10（20.0）	0
貧血	20（40.0）	5（10.0）	0
白血球減少症	3（6.0）	2（4.0）	0
好中球減少症	3（6.0）	3（6.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20（40.0）	2（4.0）	0
倦怠感	10（20.0）	0	0
末梢性浮腫	5（10.0）	0	0
発熱	4（8.0）	1（2.0）	0
代謝および栄養障害	19（38.0）	4（8.0）	0
食欲減退	13（26.0）	3（6.0）	0
高カリウム血症	3（6.0）	0	0
低ナトリウム血症	3（6.0）	1（2.0）	0
神経系障害	16（32.0）	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	8（16.0）	0	0

器官別大分類 基本語	例数（%） 50 例		
	全 Grades	Grades3/4	Grade5
味覚不全	4（8.0）	0	0
末梢性ニューロパチー	3（6.0）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12（24.0）	1（2.0）	1（2.0）
肺臓炎	5（10.0）	0	1（2.0）
しゃっくり	3（6.0）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10（20.0）	1（2.0）	0
関節痛	8（16.0）	0	0
筋肉痛	3（6.0）	0	0
感染症および寄生虫症	9（18.0）	5（10.0）	0
肺炎	4（8.0）	2（4.0）	0
傷害、中毒および処置合併症	6（12.0）	2（4.0）	0
注入に伴う反応	6（12.0）	2（4.0）	0
内分泌障害	5（10.0）	1（2.0）	0
副腎機能不全	4（8.0）	1（2.0）	0

なお、infusion reaction 3 例（6.0%）、大腸炎 2 例（4.0%）、重度の下痢 2 例（4.0%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）3 例（6.0%）、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）5 例（10.0%）、重度の皮膚障害 2 例（4.0%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）12 例（24.0%）、脳炎・髄膜炎 1 例（2.0%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 2 例（4.0%）、間質性肺疾患 6 例（12.0%）、発熱性好中球減少症 1 例（2.0%）が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、1 型糖尿病、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。

本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

② 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1624試験）

有害事象は本剤群 313/355 例（88.2%）、化学療法群 322/342 例（94.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 204/355 例（57.5%）及び 303/342 例（88.6%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表6 いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（R2810-ONC-1624 試験）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本剤群 355 例			化学療法群 342 例		
	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5
全副作用	204（57.5）	41（11.5）	9（2.5）	303（88.6）	127（37.1）	7（2.0）
皮膚および皮下組織障害	69（19.4）	5（1.4）	0	104（30.4）	2（0.6）	0
そう痒症	22（6.2）	0	0	11（3.2）	0	0
発疹	18（5.1）	3（0.8）	0	8（2.3）	0	0
臨床検査	58（16.3）	10（2.8）	0	109 （31.9）	35（10.2）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22（6.2）	5（1.4）	0	12（3.5）	1（0.3）	0

器官別大分類 基本語	本剤群 355 例			化学療法群 342 例		
	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5	全 Grades	Grades 3/4	Grade 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21（5.9）	3（0.8）	0	12（3.5）	0	0
代謝および栄養障害	41（11.5）	7（2.0）	0	86（25.1）	14（4.1）	0
食欲減退	18（5.1）	1（0.3）	0	49（14.3）	1（0.3）	0
内分泌障害	32（9.0）	0	0	3（0.9）	0	0
甲状腺機能低下症	20（5.6）	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	29（8.2）	4（1.1）	0	189（55.3）	89（26.0）	0
貧血	18（5.1）	2（0.6）	0	152（44.4）	51（14.9）	0

なお、本剤群において、infusion reaction 23 例（6.5%）、大腸炎 6 例（1.7%）、重度の下痢 1 例（0.3%）、筋炎 2 例（0.6%）、重症筋無力症 1 例（0.3%）、心筋炎・心膜炎 2 例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）4 例（1.1%）、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）32 例（9.0%）、重度の皮膚障害 5 例（1.4%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）6 例（1.7%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 8 例（2.3%）、間質性肺疾患 13 例（3.7%）、深部静脈血栓症 1 例（0.3%）、頸静脈塞栓症 1 例（0.3%）、肺塞栓症 1 例（0.3%）が認められた。横紋筋融解症、1 型糖尿病、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、発熱性好中球減少症、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

③　海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113試験のパート2）

有害事象は本剤/化学療法群 299/312 例（95.8%）、プラセボ/化学療法群 144/153 例（94.1%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 275/312 例（88.1%）及び 129/153 例（84.3%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は下表のとおりであった。

表7　いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用（R2810-ONC-16113 試験のパート 2）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本剤/化学療法群 312 例			プラセボ/化学療法群 153 例		
	全 Grades	Grades3/4	Grade5	全 Grades	Grades3/4	Grade5
全副作用	275（88.1）	86（27.6）	4（1.3）	129（84.3）	27（17.6）	1（0.7）
血液およびリンパ系障害	161（51.6）	45（14.4）	0	68（44.4）	20（13.1）	0
貧血	127（40.7）	30（9.6）	0	52（34.0）	10（6.5）	0
好中球減少症	45（14.4）	17（5.4）	0	19（12.4）	9（5.9）	0
血小板減少症	39（12.5）	7（2.2）	0	19（12.4）	1（0.7）	0
白血球減少症	18（5.8）	3（1.0）	0	10（6.5）	2（1.3）	0
皮膚および皮下組織障害	142（45.5）	3（1.0）	0	75（49.0）	0	0
脱毛症	114（36.5）	0	0	65（42.5）	0	0
発疹	16（5.1）	1（0.3）	0	4（2.6）	0	0
臨床検査	132（42.3）	27（8.7）	0	47（30.7）	5（3.3）	0

器官別大分類 基本語	本剤/化学療法群 312 例			プラセボ/化学療法群 153 例		
	全 Grades	Grades3/4	Grade5	全 Grades	Grades3/4	Grade5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45（14.4）	6（1.9）	0	19（12.4）	1（0.7）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	39（12.5）	1（0.3）	0	15（9.8）	1（0.7）	0
血中クレアチニン増加	27（8.7）	0	0	7（4.6）	0	0
白血球数減少	23（7.4）	10（3.2）	0	5（3.3）	2（1.3）	0
血中尿素増加	21（6.7）	0	0	6（3.9）	0	0
アミラーゼ増加	18（5.8）	1（0.3）	0	4（2.6）	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	18（5.8）	0	0	5（3.3）	0	0
血小板数減少	16（5.1）	3（1.0）	0	6（3.9）	0	0
体重減少	16（5.1）	0	0	6（3.9）	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	14（4.5）	0	0	10（6.5）	0	0
胃腸障害	118（37.8）	6（1.9）	1（0.3）	39（25.5）	0	1（0.7）
悪心	71（22.8）	0	0	25（16.3）	0	0
嘔吐	33（10.6）	0	0	14（9.2）	0	0
便秘	28（9.0）	0	0	12（7.8）	0	0
下痢	26（8.3）	3（1.0）	0	4（2.6）	0	0
代謝および栄養障害	104（33.3）	11（3.5）	0	40（26.1）	3（2.0）	0
食欲減退	42（13.5）	1（0.3）	0	16（10.5）	0	0
高血糖	33（10.6）	2（0.6）	0	12（7.8）	0	0
低アルブミン血症	18（5.8）	0	0	4（2.6）	0	0
低カリウム血症	17（5.4）	3（1.0）	0	4（2.6）	1（0.7）	0
神経系障害	78（25.0）	1（0.3）	0	34（22.2）	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	28（9.0）	0	0	15（9.8）	0	0
末梢性ニューロパチー	17（5.4）	0	0	6（3.9）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	65（20.8）	6（1.9）	2（0.6）	23（15.0）	2（1.3）	0
無力症	28（9.0）	2（0.6）	0	10（6.5）	1（0.7）	0
疲労	26（8.3）	3（1.0）	0	9（5.9）	1（0.7）	0
筋骨格系および結合組織障害	53（17.0）	3（1.0）	0	26（17.0）	1（0.7）	0
関節痛	29（9.3）	1（0.3）	0	11（7.2）	0	0
四肢痛	8（2.6）	0	0	8（5.2）	0	0
内分泌障害	36（11.5）	1（0.3）	0	5（3.3）	0	0
甲状腺機能低下症	24（7.7）	1（0.3）	0	3（2.0）	0	0
甲状腺機能亢進症	16（5.1）	0	0	2（1.3）	0	0
精神障害	35（11.2）	0	0	8（5.2）	0	0
不眠症	27（8.7）	0	0	8（5.2）	0	0

なお、本剤/化学療法群において、infusion reaction 7 例（2.2%）、大腸炎 3 例（1.0%）、重度の下痢 3 例（1.0%）、心筋炎・心膜炎 2 例（0.6%）、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）8 例（2.6%）、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）36 例（11.5%）、1 型糖尿病 1 例（0.3%）、重度の皮膚障害 3 例（1.0%）、神経障害（ギラン・バレー症候群等）69 例（22.1%）、肝不全・肝機能障害・肝炎 10 例（3.2%）、間質性肺疾患 13 例（4.2%）、肺塞栓症 1 例（0.3%）、表在静脈血栓症 1 例（0.3%）、血栓性静脈炎 1 例（0.3%）、発熱性好中球減少症 4 例（1.3%）が認められた。筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、脳炎・髄膜炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のあ

る患者への使用、免疫性血小板減少症、膵炎、ぶどう膜炎及び血球貪食性リンパ組織球症は認められなかった。本副作用発現状況は関連事象（臨床検査値異常を含む）を含む集計結果を示す。

4. 施設について

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

① 施設について

①-1 下記の（1）～（5）のいずれかに該当する施設であること。

（1） 厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等（都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など）

（2） 特定機能病院

（3） 都道府県知事が指定するがん診療連携病院（がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など）

（4） 外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料 1、外来腫瘍化学療法診療料 2 又は外来腫瘍化学療法診療料 3 の施設基準に係る届出を行っている施設

（5） 抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設

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

表

• 医師免許取得後、2年の初期研修を修了した後に、5年以上のがん治療の臨床研修を行っていること。うち2年以上は、がん薬物療法を主とした臨床腫瘍学の研修を行っていること。
• 医師免許取得後、2年の初期研修を修了した後に、4年以上の臨床経験を有していること。うち3年以上は、肺癌のがん薬物療法を含む呼吸器病学の臨床研修を行っていること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

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

③副作用への対応について

③-1 施設体制に関する要件

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

③-2 医療従事者による有害事象対応に関する要件

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

③-3 副作用の診断や対応に関して

副作用（間質性肺疾患、infusion reaction、大腸炎・重度の下痢、筋炎・横紋筋融解症・重症筋無力症、心筋炎・心膜炎、腎機能障害（尿細管間質性腎炎等）、内分泌障害（甲状腺機能障害・副腎機能障害・下垂体機能障害）、1 型糖尿病、重度の皮膚障害、神経障害（ギラン・バレー症候群等）、脳炎・髄膜炎、肝不全・肝機能障害・肝炎、臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者への使用、静脈血栓塞栓症、免疫性血小板減少症、血管炎、発熱性好中球減少症、膵炎、ぶどう膜炎、血球貪食性リンパ組織球症、硬化性胆管炎等）に対して、当該施設又は近隣医療機関の専門性を有する医師と連携し（副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受けられる条件にあること）、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

① 下記の患者において本剤の単独投与の有効性が示されている。

- 化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性、及び *ROS1* 融合遺伝子陰性の、PD-L1 陽性（PD-L1 発現率が 50%以上）*の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者

  *：本剤のコンパニオン診断薬として、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」（販売名）が承認されている。

② 下記の患者において本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の有効性が示されている。

- 白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びパクリタキセルとの併用投与、又は白金製剤（カルボプラチン又はシスプラチン）及びペメトレキセドナトリウムとの併用投与：化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性、及び *ROS1* 融合遺伝子陰性の、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者

③ 海外第Ⅲ相試験（R2810-ONC-16113試験のパート2）において、PD-L1発現率*により本剤/化学療法の有効性が異なる傾向が示唆されていること（p7～8参照）から、本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与に際しては、PD-L1発現率も確認した上で投与の可否を判断することが望ましい。PD-L1発現率が1%未満であることが確認された患者においては、本剤以外の治療選択肢も考慮すること。

*：本剤の診断薬として、ベンタナOptiView PD-L1（SP263）（販売名）が承認されている。なお、PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」（販売名）によるPD-L1発現率を踏まえて、本剤の投与の可否を検討することもできる。

④ 下記に該当する本剤の投与については、本剤の有効性が確立されておらず、本剤の投与対象とならない。

- 術前・術後補助療法
- 化学療法歴のない PD-L1 陰性（PD-L1 発現率が 50%未満）の患者に対する本剤の単独投与
- ②で本剤の有効性が示されていない他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

【安全性に関する事項】

① 下記に該当する患者については本剤の投与が禁忌とされていることから、投与を行わないこと。

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

② 治療前の評価において下記に該当する患者については、本剤の投与は推奨されないが、他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を使用することを考慮できる。

- 間質性肺疾患の合併又は既往のある患者
- 胸部画像検査で間質影を認める患者及び活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎等の肺に炎症性変化が認められる患者
- 自己免疫疾患の合併、又は慢性的な若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者
- 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- ECOG Performance Status 3-4 [注1] の患者

（注1）ECOG の Performance Status（PS）

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

6. 投与に際して留意すべき事項

① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

② 治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

③ 主な副作用のマネジメントについて

- 本剤投与により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。異常が認められた場合には、発現した事象に応じた専門的な知識と経験を持つ医師と連携して適切な鑑別診断を行い、過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、本剤の休薬又は中止、及び副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。なお、副腎皮質ホルモンの投与により副作用の改善が認められない場合には、副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤の追加も考慮すること。
- 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。
- 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の測定）を実施すること。
- 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離 T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。
- 1 型糖尿病があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 急性腎障害、尿細管間質性腎炎等の腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を実施すること。
- infusion reaction があらわれることがある。infusion reaction が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
- 投与終了後、数週間から数カ月経過してから副作用が発現することがあるため、本剤の投与終了後にも副作用の発現に十分に注意すること。

④ 本剤の臨床試験において、R2810-ONC-1624試験では9週間ごと、R2810-ONC-16113試験のパート2では投与開始から54週までは9週間ごと、それ以降は12週間ごとに有効性の評価が行われたことを参考に、本剤投与中は定期的に画像検査で効果の確認を行うこと。