サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 124

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表 目 次 7

図 目 次 9

略号と用語の定義 10

1　　製品開発の根拠 12

1.1　　製品の薬理学的分類 12

1.2　　目標適応症 12

1.3　　用法及び用量（案） 12

1.4　　疾患の背景 12

1.5　　再発性又は転移性子宮頸癌に対する全身療法の現在の治療戦略 13

1.6　　アンメットメディカルニーズ 15

1.6.1　　再発性又は転移性子宮頸癌における免疫療法の新たな役割：セミプリマブ治療の妥当性 16

1.6.2　　R2810-ONC-1676 試験の試験デザインの理論的根拠 16

1.6.3　　臨床開発プログラム 17

1.7　　承認状況 17

2　　生物薬剤学に関する概括評価 23

3　　臨床薬理に関する概括評価 24

3.1　　子宮頸癌患者における薬物動態 24

3.1.1　　日本人患者における薬物動態 24

3.2　　子宮頸癌患者における薬力学 25

3.3　　子宮頸癌患者における曝露－反応関係 25

3.4 免疫原性 26

3.5 臨床薬理学：用法・用量の選択 26

3.6 臨床薬理学：結論 27

4 有効性の概括評価 29

4.1 R2810-ONC-1676 試験のデザイン及び方法 29

4.1.1 対象患者集団の選定 29

4.1.2 治験治療の投与レジメン 30

4.1.3 主要な有効性評価項目の選択 31

4.1.3.1 有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目 31

4.1.4 有効性の評価手順 32

4.1.4.1 統計学的考察 33

4.2 R2810-ONC-1676 試験の被験者集団 35

4.2.1 被験者の内訳 35

4.2.1.1 日本で組み入れられた被験者 35

4.2.2 人口統計学及びベースライン特性 36

4.2.2.1 日本で組み入れられた被験者 37

4.2.3 がんに対する前治療 38

4.2.3.1 日本で組み入れられた被験者 38

4.3 R2810-ONC-1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌における有効性結果 39

4.3.1 主要評価項目 - 全生存期間 42

4.3.1.1 全生存期間の部分集団解析 44

4.3.1.2 日本で組み入れられた被験者 46

4.3.2 主な副次評価項目 48

4.3.2.1 無増悪生存期間 48

4.3.2.2 客観的奏効率 50

4.3.3 その他の評価項目 51

4.3.3.1 奏効期間 51

4.3.3.2 患者報告アウトカム 51

4.3.4 探索的評価項目 - PD-L1 54

4.4 R2810-ONC-1676 試験における有効性の結論 55

5 安全性の概括評価 60

5.1 緒言 60
5.2 安全性評価計画 60
5.2.1 関連する非臨床データ 60
5.2.2 リスク 60
5.2.3 安全性モニタリング計画 61
5.2.4 安全性解析計画 61
5.2.4.1 R2810-ONC-1676 試験の解析 61
5.2.4.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 の解析 61
5.2.4.3 併合解析方法 62
5.2.4.4 定義 63
5.2.5 統計手法 63
5.2.5.1 有害事象の解析 63
5.2.5.2 重要な特定されたリスクの解析 64
5.2.5.3 その他の安全性評価項目の解析 64
5.3 曝露状況及び被験者の内訳 64
5.3.1 曝露状況 65
5.3.1.1 R2810-ONC-1676 試験での曝露状況 65
5.3.1.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 での曝露状況 66
5.3.1.3 セミプリマブ単剤療法を受けた全ての被験者での曝露状況 66
5.3.2 被験者の内訳 66
5.4 人口統計学的特性及びその他の被験者特性 67
5.4.1 R2810-ONC-1676 試験 67
5.4.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者 67
5.4.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 67
5.5 有害事象 67
5.5.1 有害事象の概略 67
5.5.1.1 R2810-ONC-1676 試験 67
5.5.1.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 76
5.5.2 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度 80
5.5.2.1 R2810-ONC-1676 試験 80
5.5.2.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 84
5.5.3 死亡 85
5.5.3.1 R2810-ONC-1676 試験 85

5.5.3.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 87
5.5.4 その他の重篤な有害事象 87
5.5.4.1 R2810-ONC-1676 試験 87
5.5.4.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 88
5.5.5 投与中止に至った有害事象 88
5.5.5.1 R2810-ONC-1676 試験 88
5.5.5.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 89
5.5.6 投与延期又は投与中断に至った有害事象 89
5.5.6.1 R2810-ONC-1676 試験 89
5.5.6.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 89
5.5.7 減量に至った有害事象 90
5.5.7.1 R2810-ONC-1676 試験 90
5.5.7.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 90
5.5.8 Infusion-related reaction 90
5.5.8.1 R2810-ONC-1676 試験 90
5.5.8.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 91
5.5.9 治験薬投与下で発現した治験依頼者が特定した imAE 91
5.5.9.1 R2810-ONC-1676 試験 91
5.5.9.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 92
5.6 安全性の併合解析 92
5.6.1 Infusion-related reaction 92
5.6.2 imAE 93
5.6.3 部分集団における有害事象（R2810-ONC-1676 試験） 94
5.6.4 抗セミプリマブ抗体と関連がある有害事象（R2810-ONC-1676 試験） 94
5.7 臨床検査データ（R2810-ONC-1676 試験） 95
5.8 その他の安全性パラメータ 96
5.9 離脱症状及び反跳現象 96
5.10 依存性又は薬物乱用 97
5.11 過量投与 97
5.12 妊婦及び授乳婦における使用 97
5.13 高齢者における使用 97

5.14 小児患者における使用 98
5.15 日本人集団 98
5.16 セミプリマブと関連性のある有害事象（ADR） 98
5.16.1 ADR を特定するための有害事象の評価 98
5.16.2 R2810-ONC-1676 試験で特定された ADR 99
5.16.3 Safety Pool 1 又は Safety Pool 2 で特定された ADR 100
5.16.4 imAE 及び IRR に基づく ADR 101
5.17 市販後のデータ 102
5.18 安全性の考察及び結論 103
6 ベネフィットとリスクに関する結論 107
6.1 治療の背景 107
6.1.1 疾患又は症状 107
6.1.2 現行の治療 107
6.2 ベネフィット 109
6.3 リスク 112
6.4 ベネフィット・リスク評価 115
6.5 補遺 117
7 参考文献 118

表 目 次

表 1 - Single Arm Studies of Cytotoxic Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 14

表 2 - 本申請に含まれるセミプリマブの臨床試験の概要 19

表 3 - 有効性の結果の統計学的検定（統計解析計画書に規定した階層順に記載） 34

表 4 - Demographics and Baseline Characteristics in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population.... 36

表 5 - Demographics and Baseline Characteristics in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan .. 37

表 6 - Summary of Efficacy Results from Study 1676 40

表 7 - Patient Reported Outcomes for the EORTC QLQ-C30 GHS/QoL and Physical Functioning Scales in Study 1676 52

表 8 - Overall Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population 54

表 9 - Safety Pool 別の併合データベース 62

表 10 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 69

表 11 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1676 (All Grades in >5% or Grade 3/4/5 in >2% of Patients in Any Treatment Arm) and per 100 Patient-Years by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (Safety Analysis Set) - Total Population 69

表 12 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 73

表 13 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Grades in >5% or Grade 3/4/5 in >2% of Patients in Any Treatment Arm) and per 100 Patient-Years by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 73

表 14 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set).. 77

表 15 - Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 77

表 16 - Summary of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events of Grade ≥3 Severity (≥1% of patients in any treatment arm) in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 81

表 17 - Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 82

表 18 - Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 84

表 19 - Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 86

表 20 - Selected Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities in ≥15% in All Grades in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 95

表 21 - Adverse Drug Reactions Occurring in At Least 10% of Patients in the Cemiplimab Arm in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 99

表 22 - Adverse Drug Reactions Occurring in At Least 10% of Cemiplimab-Treated Patients in Study 1676 (Pool 1) or Pool 2 (Safety Analysis Set) 100

表 23 - Adverse Drug Reactions Based on imAEs and IRR in Pool 2 (Safety Analysis Set) 101

図　目　次

図 1 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients with SCC Histology 43

図 2 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population 43

図 3 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients with AC Histology 44

図 4 - Forest Plot for Overall Survival by Subgroup in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population ... 45

図 5 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan (Patients with SCC and AC Histology) 47

図 6 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan (Patients with SCC Histology) 47

図 7 - Kaplan-Meier Curve of Progression-free Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population 48

図 8 - Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan (Patients with SCC and AC Histology) 49

図 9 - Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan (Patients with SCC Histology) 50

略号と用語の定義

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
ADR:	Adverse drug reaction／（セミプリマブと）関連性のある有害事象
BCC:	Basel cell carcinoma／基底細胞癌
BOR:	Best overall response／最良総合効果
CD:	Cluster of differentiation ／分化抗原群
CI:	Confidence interval／信頼区間
$C_{max,1}$:	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
CSR:	Clinical study report／治験総括報告書
CT:	Computed tomography／コンピューター断層撮影法
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
$C_{trough,1}$:	Trough serum concentration after first dose／初回投与後のトラフ血清中濃度
DOR:	Duration of response／奏効期間
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
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
ENGOT:	European Network for Gynecological Oncological Trial
EORTC QLQ-C30:	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
FAS:	Full analysis set／最大の解析対象集団
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
FIGO:	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FIH:	First-in-Human
GCP:	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GHS:	Global Health Status
GOG:	Gynecologic Oncology Group／婦人科腫瘍グループ
HPV:	Human papillomavirus／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
ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議

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
imAE:	Immune-mediated adverse event／免疫介在性有害事象
IRR:	Infusion-related reaction
ISS:	Integrated Summary of Safety
IWRS:	Interactive web response system／双方向ウェブ応答システム
K-M:	Kaplan-Meier
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
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
NE:	Not evaluable／評価不能
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
Pap:	Papanicolaou／パパニコロウ
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
PK:	Pharmacokinetics／薬物動態
PMDA:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
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
PT:	Preferred term／基本語
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 補正 QT 間隔
QTcF:	QT interval corrected with Fridericia's formula／Fridericia 補正 QT 間隔
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours／固形がんにおける効果判定規準
SAF:	Safety analysis set／安全性解析対象集団
SAP:	Statistical analysis plan／統計解析計画書
SCC:	Squamous cell carcinoma／扁平上皮癌
SOC:	System organ class／器官別大分類
TC:	Total count／総数
TEAE:	Treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
UICC:	Union for International Cancer Control／国際対がん連合
VEGF-A:	Vascular endothelial growth factor A／血管内皮細胞増殖因子 A

1　製品開発の根拠

1.1　製品の薬理学的分類

セミプリマブ（遺伝子組換え）（開発コード：REGN2810）（以下、セミプリマブ）は、薬理学的には免疫調節モノクローナル抗体に属する。セミプリマブは、受容体であるプログラム細胞死 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り、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（抗腫瘍免疫反応を含む）の抑制を無効化する。

1.2　目標適応症

本申請では、セミプリマブを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患者に対する治療に使用することを目的としている。

1.3　用法及び用量（案）

セミプリマブは、1 回 350 mg を 30 分かけて静脈内投与し、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、3 週ごとに 1 回（Q3W）投与する。このセミプリマブの用法・用量は、現在、進行性の皮膚有棘細胞癌（CSCC）、基底細胞癌（BCC）及び非小細胞肺癌（NSCLC）の一次治療として米国及び欧州で承認されている。なお、日本では、セミプリマブはいずれの適応症についても承認されていない。

1.4　疾患の背景

子宮頸癌は、女性のがんの中で 4 番目に診断頻度の高いがんで、女性のがんの死因としても 4 番目に高く、世界全体では、2020 年に新たに子宮頸癌と診断された患者数は 604,000 人、子宮頸癌による死亡者数は 342,000 人と推定されている(1)。特に罹患率が高い地域は、カリブ地域、アフリカ、東欧、東南アジア（インドを含む）及び南米との報告がある(2)。米国では、2020 年に新たに子宮頸癌と診断される患者数は約 13,800 人、子宮頸癌による死亡者数は 4,290 人と推定されている(3)。

2018 年の欧州における年齢調整罹患率（女性 10 万人当たり）は、欧州西部の 6.8 から欧州中東部の 16.0 までの範囲にあった(4)。子宮頸癌の原因は、ほとんどの場合、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染によるものである。HPV の高リスク株に対するワクチン接種により、今後数十年の間に子宮頸癌の世界的な罹患率は徐々に低下すると予測されているが、本疾患による負担は依然として大きい(5)。日本では、2017 年の子宮頸癌の新規患者数は 11,012 人で、年齢調整罹患率（女性 10 万人当たり）は 14.1 であった。また、2019 年の子宮頸癌による死亡者数は 2,921 人であった(6)。日本では、子宮頸癌は 40 歳代の女性で最も多く、子宮頸癌による負担は 50 歳未満の女性に偏っている。2017 年に治療を

開始した患者のデータによると、46.4%が49歳以下であった(7)。子宮頸癌の約80%は扁平上皮癌（SCC）、約20%は腺癌である(8)(9)。

1940年代以降のパパニコロウ（Pap）染色による検診及びその後のHPV DNA検査の導入により、米国を始めとする先進国では子宮頸癌による死亡率が低下している(10)。子宮頸癌の患者は、病気を抱えたままでも長期間の生存が可能な場合はあるが、子宮頸癌による生活への影響は大きい(11)。すなわち、子宮頸癌の患者では、生活の質（QoL）が著しく損なわれているとの報告があり(12)(13)、米国の一般的な女性(14)や他の婦人科がんの患者(15)と比較して、QoLが著しく低いことが示されている。アジア、アフリカ、欧州、北米及び南米の子宮頸癌患者を対象とした定性的な疫学調査では、子宮頸癌が身体機能や日常生活動作に影響を及ぼすこと、性機能や婦人科学的な健康に影響を及ぼすこと、また、これら全てが心理的・社会的機能に大きな影響を与え、QoLの低下につながることが一貫して示されている(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)。

ほぼ全ての子宮頸癌は、発がん性HPV株の持続感染が原因とされている(24)。初期のワクチン接種は、HPV16型株及びHPV18型株を対象としていた(25)。その後、9種類の型のHPV株を予防するGardasil 9ワクチンが開発されたことにより、子宮頸癌の約90%は予防できる可能性があるとされている(26)。今後、発がん性HPV株に対する検診とワクチン接種が普及した場合、子宮頸癌の発生率は2030年までに毎年2%ずつ減少し、今世紀末には子宮頸癌がなくなる可能性があると推定されている(5)(27)。しかし、日本では、HPVワクチン接種との関連が疑われる数種の副反応が報道されたことにより、2013年に積極的なHPVワクチン接種の推奨が中止され、その結果、2013年には70%を超えていた接種率が、現在では1%未満に激減している(28)。HPVワクチン接種との関連性を示すエビデンスが明らかにされていないにもかかわらず、日本では積極的なHPVワクチン接種の推奨は最近まで差し控えられていた。その結果、特に20歳代の女性で子宮頸癌患者が増加しており、1994年から2007年に生まれた女性のうち、約5,000～5,700人がワクチン接種を受けなかったことにより子宮頸癌で死亡すると推定されている(28)。

子宮頸癌の初期の治療方針は、International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）進行期分類又は国際対がん連合（UICC）病期分類のいずれかの病期に応じて定められている(29)。早期がんの場合は手術のみでよいものの、再発リスク因子に応じて術後補助療法が考慮される。局所進行性がんの場合は、シスプラチンと放射線療法との同時化学放射線療法が、放射線療法単独よりも優れると報告されている(30)。Stage IB1～IVAの病巣が広がった病変に対しては、約20年間、同時化学放射線療法が標準治療となっている(29)。しかし、約15%の患者は遠隔転移を有する（Stage IVB）。転移性又は切除不能な再発性子宮頸癌の患者に対しては、緩和目的で全身療法が行われる(31)。

1.5　再発性又は転移性子宮頸癌に対する全身療法の現在の治療戦略

シスプラチンは、再発性又は転移性子宮頸癌に対して初めて確立された全身化学療法であるが、単剤での効果は限定的である(31)(32)。シスプラチン＋パクリタキセルの2剤併用療法は、第3相ランダム化試験のデータにより裏付けられ、再発性又は転移性子宮頸癌に対する一次治療の標準療法として

広く受け入れられている(33)。婦人科腫瘍グループ（GOG）の GOG-0240 試験では、シスプラチン＋パクリタキセルの 2 剤併用療法に血管内皮細胞増殖因子 A（VEGF-A）に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブを追加することにより、2 剤併用療法のみに比べて全生存期間（OS）の延長が示された（16.8 か月対 13.3 か月、ハザード比［HR］：0.77）(34)。シスプラチン＋パクリタキセルの 2 剤併用療法＋ベバシズマブ群では、放射線療法歴のある患者で胃腸管瘻のリスクが高くなったが、QoL の低下とは関連していなかった(35)。GOG-0240 試験の部分集団解析では、ベバシズマブの追加で得られる生存率の向上は、予後リスクの高い患者（マイナスの予後因子を多く有する患者）で最大となり、低リスク患者では小さいことが示された。したがって、「放射線療法歴のある低リスク患者は、慎重にカウンセリングを受け、場合によってはベバシズマブを投与しない選択も可能である」とされている(36)。

カルボプラチン＋パクリタキセルの 2 剤併用療法は、第 3 相試験でシスプラチン＋パクリタキセルの 2 剤併用療法より毒性プロファイルが良好であり、OS について非劣性が示されている(37)。一部の再発性又は転移性子宮頸癌患者、例として局所進行性の子宮頸癌に対する治癒目的の併用療法の一つとしてシスプラチンの投与歴がある患者などでは、カルボプラチン＋パクリタキセルの 2 剤併用療法（必要に応じてベバシズマブを追加）が再発性又は転移性子宮頸癌に対する一次治療として好ましいと考えられる。また、プラチナ製剤を使用できない患者には、トポテカン＋パクリタキセルの 2 剤併用療法（必要に応じてベバシズマブを追加）も考慮される(34)(38)。

再発性又は転移性子宮頸癌に対する化学療法による一次治療後に、OS の改善が示された全身療法はない。再発性又は転移性子宮頸癌に対する二次治療以降の療法に関するランダム化試験は、セミプリマブの臨床試験以前には行われていない。表 1 に示すように、単一群の第 2 相試験では、細胞傷害性化学療法剤の客観的奏効率（ORR）は低く、OS の中央値は 9 か月未満である。日本では、再発性又は転移性子宮頸癌（治療ライン数は問わない）に対して ORR におけるベネフィットが認められたことから、イリノテカンが承認されている(39)。しかし、2017 年の日本婦人科腫瘍学会の最新ガイドライン(40)では、再発性又は転移性子宮頸癌に対する二次治療として、イリノテカンを含めいずれの薬剤も明確には推奨されていない。

表 1 - Single Arm Studies of Cytotoxic Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

Drug	Number of Patients	Histology	Overall Response Rate (%)	Median Overall Survival (month)
Topotecan (41)	43	Sq	19	6
Topotecan (42)	40	Sq	13	7
Pemetrexed (43)	27	Any	15	7
Pemetrexed (44)	43	Any	14	8
Gemcitabine (45)	24	Sq	8	5
Gemcitabine (46)	19	Non-Sq	5	7

Drug	Number of Patients	Histology	Overall Response Rate (%)	Median Overall Survival (month)
Vinorelbine (47)	44	Sq	14	Not reported
Vinorelbine (48)	28	Non-Sq	7	Not reported
Irinotecan (49)	42	Sq	21	6
Irinotecan (39)	55	Any	24	Not reported

non-Sq= non-squamous; Sq= squamous

日本婦人科腫瘍学会は、再発性子宮頸癌に対して、単剤療法又は 2 剤併用療法中の一剤としてプラチナ製剤の使用を推奨しており、ベバシズマブの追加を含む投与レジメンも推奨している(40)。再発性又は転移性子宮頸癌に対する現在の全身療法の治療戦略には、日米間でおおむね違いはない。

1.6　アンメットメディカルニーズ

再発性又は転移性子宮頸癌は、治療困難で、重篤かつ生命を脅かす疾患である。再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療目標は、腫瘍を縮小し、がんの進行及び転移を鈍化又は遅延させることにより、OS の延長、合併症の軽減及び QoL を最大限に高めることである。

しかし、プラチナ製剤を含む化学療法による一次治療後、再発性又は転移性子宮頸癌患者で OS の延長効果を示した全身療法はなかった。上述のように、一次治療後の細胞傷害性化学療法では、OS の中央値が 9 か月未満であった。プラチナ製剤を含む化学療法後に病勢進行が認められ、ベバシズマブやパクリタキセルの投与歴がある再発性又は転移性子宮頸癌患者は、確立された二次治療がないために予後が不良であり、最もメディカルニーズの高い集団である。

抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブは、PD-L1 の発現が Combined Positive Score（CPS）1%以上の腫瘍で、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の治療薬として、2018 年に米国食品医薬品局（FDA）から迅速承認を取得した。この迅速承認は、小規模な単一投与群の試験結果に基づいており、米国以外では規制当局による承認の根拠として認められていない。2021 年 10 月 13 日、FDA は、PD-L1 発現（CPS：1%以上）が認められる持続性、再発性又は転移性子宮頸癌に対する一次治療として、ペムブロリズマブをベバシズマブの併用／非併用下での化学療法との併用で承認した(50)。ペムブロリズマブは、米国外の再発性又は転移性子宮頸癌患者、又は PD-L1 発現レベルが CPS で 1%未満若しくは不明の米国内の患者に対しては承認されておらず、広く使用できる薬剤ではない。韓国における子宮頸癌を対象としたペムブロリズマブのリアルワールド試験(51)では、38.5%（45/117 名）の患者で PD-L1 発現状態が不明であったことから、PD-L1 発現状態が不明な患者は、米国でもアンメットニーズが高い集団と考えられる。1.4 項で述べたように、米国以外でも世界的に、一次治療後の再発性又は転移性子宮頸癌患者は疾患による負担が非常に大きく、これらの患者に対して承認された免疫療法がないことから、極めてアンメットニーズが高い集団と考えられる。また、日本では、ペムブロリズマブは再発性又は転移性子宮頸癌の治療薬としては承認されていない。

1.6.1 再発性又は転移性子宮頸癌における免疫療法の新たな役割：セミプリマブ治療の妥当性

子宮頸癌は、T 細胞上の免疫チェックポイント受容体 PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現によって免疫応答を回避している可能性がある(52)。また、選択した遺伝子（PD-1、PD-L1 及び分化抗原群［CD］8A）の発現に関するがんゲノムアトラスの解析では、子宮頸癌が、抗 PD-1 療法によって OS が改善する他の種類の腫瘍とクラスターを形成することが示されている(53)。これらの結果は、エフェクターT 細胞が子宮頸癌に対して抗腫瘍免疫応答を誘導し、それが PD-1 遮断によって増強されるというモデルを支持している。

セミプリマブの First-in-Human（FIH）試験である R2810-ONC-1423 試験（以下、1423 試験）では、進行性子宮頸癌患者において持続的な抗腫瘍効果が認められた。本試験の用量漸増コホートでは、進行性子宮頸癌患者 3 名を組み入れ、セミプリマブ 1 mg/kg 又は 3 mg/kg を 2 週ごとに 1 回（Q2W）投与し、2 週目に放射線療法を実施した(54)。本試験の拡大コホートでは、子宮頸癌患者を組み入れ、セミプリマブ 3 mg/kg Q2W の単剤療法（拡大コホート 23：10 名）又はセミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋2 週目に放射線療法（拡大コホート 24：10 名）を実施した(53)。用量漸増コホート及び拡大コホートを併せた 23 名の被験者では、治験責任医師の評価による ORR は 17%（4/23 名）であった。4 名の奏効期間（DOR）は、用量漸増コホートの 2 名の被験者で 1 年以上、拡大コホートの 2 名の被験者ではそれぞれ 11.2 か月及び 6.4 か月であった。拡大コホート 23 でセミプリマブの単剤療法を受けた 10 名の被験者のうち、4 名で Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた。本試験でみられた有効性のシグナルは、6.1.2 項に記載した二次治療以降の子宮頸癌患者を対象とし、ORR の結果が示されている他の被験薬の試験結果と一致しているが、これらの試験では、対照群と比較して OS の延長が確認されたものはなかった。

以上、セミプリマブの 1423 試験におけるヒトでの最初の使用経験から、PD-1 阻害剤は二次治療以降の子宮頸癌である程度の奏効率を示し、その効果は多くの場合持続することが示された。二次治療以降の子宮頸癌におけるセミプリマブの ORR は化学療法の ORR と同程度の可能性があるが、セミプリマブによる持続的な効果が期待され、第 3 相ランダム化試験において（化学療法に対する）OS の延長につながるという仮説が考えられた。R2810-ONC-1676 試験（以下、1676 試験：評価資料）は、この仮説を検証するためにデザインされた。

1.6.2 R2810-ONC-1676 試験の試験デザインの理論的根拠

本申請の根拠となるピボタル試験である 1676 試験（GOG-3016/ENGOT-Cx9）は、二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とし、OS を主要評価項目とする初めての第 3 相ランダム化試験としてデザインされた。再発性又は転移性子宮頸癌の治療では、広く受け入れられている二次治療以降の標準治療がないため、対照群は治験担当医師が選択した（IC）細胞傷害性の全身化学療法とした。再発性又は転移性子宮頸癌の治療では、PD-L1 検査は通常診療では確立した検査ではないため、被験者は PD-L1 発現状態にかかわらず組み入れることとし、アンメットニーズの高い二次治療以降を必要とする子宮頸癌患者を代表するような広範囲の患者が参加可能となるようにした。

再発性、持続性又は転移性（「再発性」と「持続性」に臨床的に意味のある区別はないため、以降「再発性又は転移性」と表記する）の子宮頸癌治療を目的とした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患者を対象とした。主要評価項目は OS とした。副次評価項目は、無増悪生存期間（PFS）、ORR、DOR、安全性及び患者報告による QoL とした。1676 試験では、組織型が SCC、腺癌／腺扁平上皮癌（AC）の患者を組み入れた。治療効果を予測するバイオマーカーとしての有用性を探るため、探索的バイオマーカーとして免疫組織化学染色法（IHC）による PD-L1 発現状況の評価を含めた。治験デザイン及び統計解析計画の詳細は、4.1 項に記載した。

1.6.3 臨床開発プログラム

本申請で用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言を起源とする倫理原則に則り、また、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン及び適用される規制要件に準拠して実施された。臨床開発プログラム及び治験デザインに関しては、日本、米国及び欧州の規制当局と協議した。

セミプリマブは、現在複数の試験で評価されている。今回の申請には、再発性又は転移性子宮頸癌を対象としたピボタル試験である 1676 試験及び安全性に関して参考となる試験が含まれている（表 2）。日本の臨床開発プログラムは、以下のとおり進められた。

- 国内第 1 相試験である R2810-ONC-1622 試験（以下、1622 試験）は、日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象とし、セミプリマブの安全性、忍容性、抗腫瘍活性及び薬物動態（PK）を評価するために 2017 年 6 月に開始された。治験開始後まもなく、海外（米国及び欧州を含む）で CSCC 患者の治療薬としてセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与が承認された。したがって、FIH の海外第 1 相試験（1423 試験）では大多数の被験者がセミプリマブ 1 mg/kg 又は 3 mg/kg（Q2W 又は Q3W）の投与を受けたが、1622 試験の Part 1 では、セミプリマブを 250 mg 又は 350 mg Q3W で静脈内投与する 2 つの用量コホートを設定し、日本人被験者におけるセミプリマブの安全性、忍容性、抗腫瘍活性及び PK を評価した。
- 1622 試験の Part 1 の安全性及び忍容性の結果に基づき、セミプリマブは、日本人でも海外と同じ用法・用量（350 mg Q3W の静脈内投与）で投与できると判断された。
- 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 試験では、日本人患者におけるセミプリマブの有効性及び安全性が確認された。

本申請は、これらの臨床試験の結果に基づいて行うものである。

1.7 承認状況

セミプリマブ（350 mg Q3W、30 分かけた静脈内投与）は、転移性 CSCC 患者又は根治手術若しくは放射線療法の対象とならない局所進行性 CSCC 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。米国では、「cemiplimab-rwlc」という接尾辞を付けた名称で承認されている。また、セミプリマブは、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BCC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 NSCLC の一次治療として、複数の国で承認されている。一方、日本では、セミプリマブはいずれの適応症についても承認されていない。

再発性又は転移性子宮頸癌の治療を目的としたセミプリマブの臨床開発プログラムでは、PMDA、FDA 及び欧州医薬品庁（EMA）からの助言を取り入れた。PMDA との治験相談の概要については、Module [1.5]に示した。

表 2 - 本申請に含まれるセミプリマブの臨床試験の概要

試験番号（NCT 及び EudraCT 番号） 報告書の添付場所 試験の進行状況 評価資料／参考資料	対象集団	開発相 治験デザイン	用法・用量	本申請に含まれる有効性、安全性及び PK に関するデータ／データカットオフ日	観察期間
[R2810-ONC-1676] (NCT 03257267、EudraCT 2017-000350-19) Module 5.3.5.1 進行中 評価資料	再発性又は転移性子宮頸癌の成人患者	第 3 相 非盲検、ランダム化、日本を含む多施設共同試験	セミプリマブ 350 mg（30 分かけた静脈内投与）Q3W 予定投与期間：最長 96 週間	FAS に含まれる再発性又は転移性子宮頸癌患者の有効性データ：608 名（SCC：477 名、AC：131 名）、うちセミプリマブ群：304 名（SCC：239 名、AC：65 名）及び IC 化学療法群：304 名（SCC：238 名、AC：66 名） SAF に含まれる全被験者の安全性データ：590 名（SCC：465 名、AC：125 名）、うちセミプリマブ群：300 名（SCC：234 名、AC：66 名）及び IC 化学療法群：290 名（SCC：231 名、AC：59 名） PK 解析対象集団に含まれるセミプリマブの投与を受けた全被験者の PK データ：295 名（SCC：231 名、AC：64 名） ADA 解析対象集団に含まれるセミプリマブの投与を受けた全被験者の ADA データ：206 名（SCC：164 名、AC：42 名） SAF 及び FAS に含まれる日本で組み入れられた被験者：56 名、うちセミプリマブ群：29 名、IC 化学療法群：27 名） 全データのカットオフ日：2021 年 1 月 4 日	予定治験期間：最長 96 週間 FAS における観察期間：中央値 18.2 か月（範囲：6.0～38.2 か月）

試験番号（NCT 及び EudraCT 番号） 報告書の添付場所 試験の進行状況 評価資料／参考資料	対象集団	開発相 治験デザイン	用法・用量	本申請に含まれる有効性、安全性及び PK に関するデータ／データカットオフ日	観察期間
[R2810-ONC-1423] (NCT 02383212、EudraCT 2015-002132-41) Module 5.3.5.2 完了 評価資料	進行性固形がんを有する成人患者（398 名） 拡大コホート 23 及び 24 に組み入れられた再発性又は転移性子宮頸癌患者：20 名	第 1 相（FIH） 非盲検、反復投与、多施設共同試験：セミプリマブ単剤療法（130 名）及び併用療法（268 名） 併用療法には放射線療法、GM-CSF 及び細胞傷害性化学療法が含まれる。	セミプリマブ（30 分かけた静脈内投与）Q2W： - 3 mg/kg：333 名 - 1 mg/kg：27 名 - 10 mg/kg：6 名 - 200 mg：20 名 セミプリマブ 3 mg/kg（30 分かけた静脈内投与）Q3W：12 名 予定投与期間：全ての被験者で最長 48 週間 治療後の追跡調査期間：約 5.5 か月	CSCC 患者[a]の有効性データ：26 名（mCSCC ：16 名、laCSCC：10 名） SAF に含まれる全被験者の安全性データ：398 名 PK 解析対象集団に含まれる PK データ：398 名（拡大コホート 23 及び 24 に計 20 名の再発性又は転移性子宮頸癌患者を含む） ADA 解析対象集団に含まれる ADA データ：337 名（拡大コホート 23 及び 24 に計 14 名の再発性又は転移性子宮頸癌患者を含む） 有効性、安全性及び PK/ADA データのカットオフ日：2019 年 4 月 30 日	予定治験期間：16.5 か月（予定治療期間約 11 か月［48 週］＋治療後の追跡調査期間 5.5 か月） FAS に含まれる全 26 名の進行性 CSCC 患者における観察期間：中央値 13.3 か月（範囲：1.1～21.0 か月）
[R2810-ONC-1622] (NCT 03233139) Module 5.3.5.2 Part 1 完了 （Part 2 進行中） 評価資料	日本に起源を有する 20 歳以上の患者で、細胞学的又は組織学的に確認された悪性腫瘍と診断され、標準治療の選択肢が全て無効又は標準治療の対象にならず、PD-1/PD-L1 阻害療法による治療歴がない患者 （SAF に含まれる日本人被験者：13 名）	第 1 相 非盲検、非ランダム化、多施設共同試験	セミプリマブ 250 mg Q3W（30 分かけた静脈内投与）：6 名又はセミプリマブ 350 mg（30 分かけた静脈内投与）Q3W：7 名： 予定投与期間：全ての被験者で最長 108 週間	SAF に含まれる全被験者の安全性データ：13 名、うちセミプリマブ 250 mg Q3W：6 名、セミプリマブ 350 mg Q3W：7 名 有効性、安全性、抗腫瘍活性及び PK/ADA データのカットオフ日：2021 年 5 月 1 日	予定治験期間：約 136 週間（投与前のスクリーニング期間約 4 週間、on-treatment 期間約 108 週間、投与後の追跡調査期間約 24 週間） SAF に含まれる 13 名の被験者全体の観察期間：中央値 8.11 か月（範囲：1.3～44.2 か月）

試験番号（NCT 及び EudraCT 番号） 報告書の添付場所 試験の進行状況 評価資料／参考資料	対象集団	開発相 治験デザイン	用法・用量	本申請に含まれる有効性、安全性及び PK に関するデータ／データカットオフ日	観察期間
[R2810-ONC-1540] (NCT 02760498、EudraCT 2016-000105-36) Module 5.3.5.2 進行中 参考資料	進行性 CSCC（mCSCC［Group 1 及び 3］又は laCSCC［Group 2］）を有する成人患者（193 名）	第 2 相 非盲検、非ランダム化、多施設共同試験	セミプリマブ（30 分かけた静脈内投与）： - 3 mg/kg Q2W（Group 1 及び 2） - 350 mg Q3W（Group 3） 予定投与期間： Group 1 及び 2：最長 96 週間 Group 3：最長 54 週間	CSCC 患者の有効性データ：193 名（mCSCC：115 名［Group 1：59 名、Group 3：56 名］、laCSCC：78 名） SAF に含まれる全被験者の安全性データ：193 名 PK 解析対象集団に含まれる PK データ：188 名 ADA 解析対象集団に含まれる ADA データ：140 名 有効性、安全性及び PK/ADA データのカットオフ日： Group 1 及び 3：2018 年 9 月 20 日 Group 2：2018 年 10 月 10 日	予定治験期間：最長 29 か月（予定投与期間：最長 96 週間［Group 1 及び 2］、又は最長 54 週間［Group 3］、投与後の追跡調査期間：約 6 か月） FAS に含まれる全193名の進行性 CSCC 患者における観察期間：中央値 9.4 か月（範囲：0.6～27.9 か月）
[R2810-ONC-1620] (NCT 03132636、EudraCT 2016-003122-16) Module 5.3.5.2 進行中 参考資料	mBCC（Group 1）及び laBCC（Group 2）を有する成人患者	第 2 相 非盲検、非ランダム化、2 群、多施設共同試験	セミプリマブ 350 mg（30 分かけた静脈内投与）Q3W 予定投与期間：最長 93 週間	FAS に含まれる BCC 患者の有効性データ：112 名（laBCC：84 名、mBCC：28 名） SAF に含まれる全被験者の安全性データ：138 名 PK 解析対象集団に含まれる PK データ：132 名 ADA 解析対象集団に含まれる ADA データ：125 名 安全性データのカットオフ日：2020 年 6 月 30 日 PK/ADA データのカットオフ日：2020 年 2 月 17 日	予定治験期間：最長 39 か月（予定治療期間：約 21 か月［93 週］＋治療後の追跡調査期間:最長 1.5 年） FAS における観察期間：中央値 13.26 か月（範囲：0.5～27.2 か月）

試験番号（NCT 及び EudraCT 番号） 報告書の添付場所 試験の進行状況 評価資料／参考資料	対象集団	開発相 治験デザイン	用法・用量	本申請に含まれる有効性、安全性及び PK に関するデータ／データカットオフ日	観察期間
[R2810-ONC-1624] (NCT 03088540、EudraCT 2016-004407-31) Module 5.3.5.1 進行中 参考資料	腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 が発現している進行性又は転移性 NSCLC を有する成人患者（710 名）	第 3 相 非盲検、ランダム化、2 群、多施設共同試験	セミプリマブ 350 mg（30 分かけた静脈内投与）Q3W 予定投与期間：最長 108 週間	ITT に含まれる NSCLC 患者の有効性データ：710 名（セミプリマブ群：356 名、PBC 群：354 名）、mITT-1：563 名（セミプリマブ群：283 名、PBC 群：280 名）、mITT-2：475 名（セミプリマブ群：238 名、PBC 群：237 名） SAF に含まれる全被験者の安全性データ：697 名（セミプリマブ群：355 名、PBC 群：342 名） PK 解析対象集団に含まれる PK データ：345 名（全てセミプリマブ群） ADA 解析対象集団に含まれる ADA データ：221 名（全てセミプリマブ群） データカットオフ日：2020 年 3 月 1 日 PK/ADA データのカットオフ日：2020 年 2 月 28 日	予定治験期間：最長約 3 年（予定投与期間：108 週間＋投与後の追跡調査期間：最長約 1 年） ITT に含まれる全被験者における観察期間：中央値 13.08 か月（範囲：0.1～32.4 か月）

a 肛門性器の SCC 患者 1 名を除く。

AC：腺癌／腺扁平上皮癌、ADA：抗セミプリマブ抗体、BCC：基底細胞癌、CSCC：皮膚有棘細胞癌、EudraCT：European Clinical Trials Database、FAS：最大の解析対象集団、FIH：First-in-Human、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、IC：治験担当医師が選択した、ITT：intention-to-treat、laBCC：局所進行性基底細胞癌、laCSCC：局所進行性皮膚有棘細胞癌、mBCC：転移性基底細胞癌、mCSCC：転移性皮膚有棘細胞癌、mITT：modified intention-to-treat、NCT：National Clinical Trial、NSCLC：非小細胞肺癌、PBC：platinum-based chemotherapy、PD-1：プログラム細胞死 1、PD-L1：プログラム細胞死リガンド 1、PK：薬物動態、Q2W：2 週ごとに 1 回、Q3W：3 週ごとに 1 回、SAF：安全性解析対象集団、SCC：扁平上皮癌

Source: Module 2.7.2 表 2; Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1676 Primary Analysis CSR; Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1620 Interim CSR; Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1423 Final CSR; Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR; Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 Primary Analysis for Groups 2 and 3 CSR; Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1624 Primary Analysis CSR

2　生物薬剤学に関する概括評価

1676 試験では、子宮頸癌患者に対し、米国及び欧州で市販されているセミプリマブ製剤と同じ製造工程により製造されたセミプリマブ製剤（市販用製剤）を使用した。

子宮頸癌患者を対象としたセミプリマブの臨床開発プログラムを通して、機能性セミプリマブの全身曝露を評価し、免疫原性（抗セミプリマブ抗体［ADA］及び中和抗体［NAb］）を評価した。ヒト血清検体中の機能性セミプリマブ濃度は、機能性セミプリマブの分析法を用いて正確に定量した。検討した条件下では、この分析法は機能性セミプリマブに対して選択的であり，ヒト血清マトリックスによる干渉はなかった。免疫原性の評価にはバリデートされた分析法を用いた。ADA の評価に用いた分析法により、子宮頸癌患者における ADA 反応を特異的に検出することが可能であった。これらの分析法については、Module 2.7.1 [2.2 項]で要約した。

3　臨床薬理に関する概括評価

再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象としたセミプリマブ開発の臨床薬理プログラムでは、対象集団におけるセミプリマブの PK、薬力学、有効性及び安全性に関する曝露－反応関係、並びに免疫原性を評価した。また、PK については、再発性又は転移性子宮頸癌を対象とした試験を通した一貫性、組織型間（SCC 及び AC）の一貫性、並びにこれまでに報告されている他の患者集団（がん種）との一貫性を評価した。再発性又は転移性子宮頸癌患者の集団内では、セミプリマブの PK は、1423 試験及び 1676 試験（日本人患者 28 名を含む）を通して、また、組織型の異なる被験者間で評価した。なお、本項及び Module 2.7.2 では、1676 試験の「日本人被験者」は、人種（アジア人）及び参加国に基づき、日本在住のアジア人被験者（白人被験者 1 名を除く）と定義した。1622 試験の Part 1 では、日本人の進行性悪性腫瘍患者 13 名にセミプリマブを 250 mg Q3W 又は 350 mg Q3W の用量で投与したときの PK を評価した（詳細は Module 2.7.2 [2.2.2 項]参照）。

3.1　子宮頸癌患者における薬物動態

試験ごとの記述的解析では、1423 試験で再発性又は転移性子宮頸癌患者にセミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で投与したときのセミプリマブの PK は、1676 試験で再発性又は転移性子宮頸癌患者に 350 mg を Q3W で投与したときに観察された PK と同様であることが示された。また、1676 試験では、組織型が SCC と AC の被験者間で PK は類似していた。なお、1676 試験の日本人患者 28 名の部分集団解析については、Module 2.7.2 [2.2.1.1.1 項]に記載した。

母集団 PK 解析及び外部検証法により、再発性又は転移性子宮頸癌患者集団におけるセミプリマブの PK は、これまでに報告されている他の患者集団（進行性 CSCC、BCC 及び NSCLC）における PK と同様であることが明らかになった。特に、他のがん種の患者のデータに基づくこの母集団 PK モデルは、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者におけるセミプリマブの PK を適切に記述していた。このような異なるがん種間の一貫性を考慮し、更なる共変量の評価は行わず、PK パラメータにも再発性又は転移性子宮頸癌患者集団に基づく変更はなかった。それ以前に、再発性又は転移性子宮頸癌患者集団の母集団 PK 評価とは別に、進行性 CSCC、BCC 及び NSCLC 集団のデータに基づいて母集団 PK モデルを改良した結果、いくつかの PK パラメータに僅かな数値の変更が生じた。詳細は Module 2.7.2 [1.4.2 項]及び[2.3.3 項]に示した。

3.1.1　日本人患者における薬物動態

母集団 PK モデルでは、人種は有意な共変量としてモデルに組み込まれなかった（Module 2.7.2 [2.3.4 項]）。1676 試験の日本人患者における母集団 PK モデルの外部検証において、日本人患者におけるセミプリマブの曝露量のシミュレーション結果は、全患者集団における曝露量と類似していることが示された。1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた再発性又は転移性子宮頸

癌の日本人患者における PK は、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者全体の PK と類似していた。

詳細は、Module 2.7.2 [2.3 項]に示した。

3.2　子宮頸癌患者における薬力学

腫瘍サイズの変化から評価される ORR は、セミプリマブ治療に対する生物学的反応の薬力学的観点からの情報が得られ、再発性又は転移性子宮頸癌患者を含む様々ながん種の患者において、抗 PD-1 による治療効果の信頼できる臨床評価指標となる。

再発性又は転移性子宮頸癌患者は、FIH の 1423 試験でも評価されたが、同試験での被験者数（奏効が認められた被験者 2 名）は、薬力学的な反応を詳しく評価するには不十分であった。1676 試験では、固形がんにおける効果判定規準（RECIST）version 1.1（以下、RECIST 1.1）に基づき、画像診断により標的病変のサイズを測定し、標的病変のベースラインからの変化率を評価することで、個々の被験者における効果を決定した。RECIST 1.1 に基づき、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）であることが確定した被験者から、ORR を算出した。なお、個々の被験者をコンピューター断層撮影法（CT）及び磁気共鳴画像法（MRI）のどちらで画像診断を行うかは、治験実施計画書に記載した優先すべき画像診断の選択に基づき治験責任医師が決定し、治療期間中は同じ方法を維持することとした。セミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた全体集団（日本人患者 28 名を含む）及び組織型が SCC の部分集団（日本人患者 26 名を含む）における DOR の中央値は、いずれも 16.4 か月であった。

詳細は、Module 2.7.2 [3.2 項]に示した。

3.3　子宮頸癌患者における曝露－反応関係

1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者では、有効性評価項目（OS、PFS、ORR 及び DOR）については全体集団（日本人患者 28 名を含む）及び組織型が SCC の患者（日本人患者 26 名を含む）を対象に、また、安全性評価項目（免疫介在性有害事象［imAE、免疫関連有害事象とも呼ばれる］及び Grade 3 以上の imAE）については全体集団を対象に、曝露－反応関係を解析した。

初回投与後のトラフ血清中濃度（$C_{trough,1}$）の四分位グループごとの OS の記述的な Kaplan-Meier（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(55)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）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においても、曝露量によらない一定の曝露－反応関係が認められた。安全性イベント（imAE）については、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。このことは、再発性又は転移性子宮頸癌患者の imAE に意味のある曝露－反応関係がないことを裏付けている。

結論として、再発性又は転移性子宮頸癌患者では、有効性及び安全性の両事象について、曝露量によらない一定の曝露－反応関係が認められた。これらの結果は、進行性 CSCC、進行性 BCC 及び進行性 NSCLC 患者を対象としたこれまでのセミプリマブの曝露－反応関係の解析から得られた知見と一致している。

詳細は、Module 2.7.2 [3.3 項]に示した。

3.4 免疫原性

治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は低く、1622 試験の Part 1 の被験者を含まない固形がん患者全体では 2.1%、セミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた被験者では 2.2%であった。抗体価は全体的に低かった。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者のうち、セミプリマブに対する NAb を発現した被験者はいなかった。また、治験薬投与下で発現した ADA は、セミプリマブの濃度に影響を及ぼさないと考えられた。全ての試験で観察された ADA の発現割合と一致して、1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者（免疫原性を評価した日本人患者 25 名を含む）では、治験薬投与下で発現した ADA 及び持続性 ADA の発現割合は低かった（それぞれ 1.9%及び 0%）。1676 試験では、日本人患者 1 名において治験薬投与下で発現した ADA が認められたが、不確定な ADA 反応かつ低抗体価（1,000 未満）であり、NAb は陰性であった。

1622 試験の Part 1 で ADA を評価した日本人の進行性悪性腫瘍患者では、12 名中 1 名（8.3%）（250 mg Q3W）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 反応かつ低抗体価（1,000 未満）であった。350 mg Q3W の投与を受けた被験者では ADA 陽性は認められなかった。

詳細は、Module 2.7.2 [4.1 項]に示した。

3.5 臨床薬理学：用法・用量の選択

ピボタル試験である 1676 試験では、再発性又は転移性子宮頸癌患者にセミプリマブ 350 mg Q3W を静脈内投与したが、選択したこの用法・用量は、1423 試験の予備的な有効性データ、進行性 CSCC の治療における有効性データ（1540 試験）、及びセミプリマブの臨床開発プログラム全体の 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 Q3W で静脈内投与する用法・用量は、PK モデルに基づいてセミプリマブの曝露量が 1423 試験における 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、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 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。日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象とした 1622 試験の Part 1 での結果に基づき、1676 試験の日本人の再発性又は転移性子宮頸癌患者に対しても セミプリマブの用法・用量として 350 mg Q3W の静脈内投与が選択された。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、1622 試験の Part 1 でセミプリマブの PK が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 患者における抗 PD-1 薬の用法・用量での安全性及び有効性のデータを、NSCLC、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と、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(56)。

全体として、ピボタル試験である 1676 試験では、セミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた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・用量で、再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療薬として申請することを支持するものであった。

詳細は、Module 2.7.2 [1.8 項]に示した。

3.6 臨床薬理学：結論

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セミプリマブの曝露量は、腫瘍の組織型（SCC 又は AC）にかかわらず同程度であり、1423 試験の固形がん患者や、進行性 CSCC（1540 試験）、進行性 BCC（1620 試験）及び進行性 NSCLC（1624 試験）を対象とした 3 つのピボタル試験の他の固形がん患者における曝露量とも同程度であった。さらに、再発性又は転移性子宮頸癌患者及び複数のがん種を通したセミプリマブの PK の一貫性は、母集団 PK 解析によっても示され、外部検証により、このモデルが日本人を含む再発性又は転移性子宮頸癌患者におけるセミプリマブの PK を記述するために適切であることが示された。

全体として、1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者では、有効性及び安全性について曝露量によらない一定の曝露－反応関係が認められた。また、Cox PH モデルを用いた評価では、ベースラインのアルブミン値、体重及び ECOG PS による影響を考慮して調整した場合、$C_{trough,1}$ は OS の有意な予測因子にはならなかった。曝露量によらない一定の曝露－反応関係は、その他の有効性評価項目である PFS、ORR 及び DOR についても認められた。

安全性イベント（全ての imAE 及び Grade 3 以上の imAE）に関する曝露－反応関係を一連の単変量 Cox PH モデル解析で評価した結果、セミプリマブ曝露の指標（$C_{max,1}$）は、imAE ハザードの統計学的に有意予測因子にはならなかった。このことは、再発性又は転移性子宮頸癌患者における imAE に関する安全性については、意味のある曝露－反応関係がないことを裏付けている。

全ての試験で観察された ADA の発現割合と一致して、1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者では、治験薬投与下で発現した ADA 及び持続性 ADA 反応の発現割合は低かった（それぞれ 1.9%及び 0%）。

1676 試験で ADA を評価した日本人患者 25 名のうち 1 名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 反応かつ低抗体価（1,000 未満）であった。1622 試験の Part 1 で ADA を評価

した12名の日本人の進行性悪性腫瘍患者のうち1名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反応かつ低抗体価（1,000未満）であった。

1676試験でセミプリマブ350 mg Q3Wの静脈内投与を受けた再発性又は転移性子宮頸癌の日本人患者28名のPK及び免疫原性は、1676試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団と同様であった。

全体として、日本人を含む再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療に用いるセミプリマブ350 mg Q3W静脈内投与の用法・用量の適切性は、臨床薬理学的データから裏付けられると考えられる。

4　有効性の概括評価

本申請の裏付けとなる1676試験で得られた主な有効性データを本項に示す。これらのデータは、1676試験の2回目の中間解析（SCC患者における総OSイベントの約85%発生時点）の結果であるが、この時点で十分な有効性が認められたため、独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告に基づき本試験は早期終了することとなった。本項に示す1676試験の有効性解析の結果は、SCC患者及び全体集団（組織型：SCC＋AC）を対象とした中間解析結果であり、データカットオフ日は2021年1月4日であった。最初の被験者のランダム化日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最後（608番目）の被験者のランダム化日は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。

1423試験の拡大コホート23及び24で子宮頸癌患者20名を対象に予備的な有効性データが得られたが（Module 5.3.5.2 Study 1423 [Final Clinical Study Report (CSR)]）、同試験の子宮頸癌患者の被験者数は少数であり、1676試験の有効性の結果に意味のある影響を与えないと考えられるため、これらの有効性データは1676試験のデータとは併合しなかった。

4.1　R2810-ONC-1676 試験のデザイン及び方法

1676試験は、進行中の第3相、非盲検、ランダム化、多施設共同のピボタル試験であり、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象にセミプリマブによる治療と治験担当医師が選択した（IC）化学療法を比較した。被験者は、被験治療であるセミプリマブによる治療と対照治療であるIC化学療法のいずれかにランダムに割り付けられた。投与レジメンの詳細は4.1.2項に記載した。

1676試験ではデータカットオフ日時点で計6回の治験実施計画書の改訂が行われた。本項では、データベースロック日前の最新の治験実施計画書に反映された内容を記載した。治験デザインの全ての変更を、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 1]に示す。

本試験では、スクリーニング期間、治療期間、及び追跡調査期間の3つの期間を設定した。スクリーニング期間は、同意説明文書へ署名した時点から始まり、被験者が本試験に完全に適格であることが確認されてランダム化された時点、又は被験者が不適格でスクリーニング脱落することが確認された時点で終了した。1サイクルは6週間で、Cycle 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計画とした。計画された治療期間は最長96週間であった。被験者が治験治療を中止した時点で治療期間は終了とした。腫瘍の画像診断は、治験治療の中止にかかわらず、病勢が進行するまで継続した。本治験デザインでは、治療群間のクロスオーバーは認めなかった。治療期間終了後、被験者は追跡調査期間に入った。追跡調査期間では被験者の生存を追跡した。

4.1.1　対象患者集団の選定

1676試験では、セミプリマブの初回投与前28日以内に、全被験者が適格性判断のためのスクリーニング検査を受けた。選択基準として、18歳以上の再発性又は転移性子宮頸癌の女性を対象とした。

PD-L1 発現状況は選択基準に含めなかった。目標被験者数は 590 名（うち日本の被験者約 10%）で、組織型が SCC の被験者 460 名を含むこととした。

治験開始当初は、SCC 及び AC（腺癌及び腺扁平上皮癌を含む）の両集団でアンメットニーズが高いと想定されたため、両組織型が適格性基準に合致するものとした。しかし、治験実施計画書改訂第 5 版からは、組織型が SCC の患者のみを組入れ可とした。改訂の意図は次の 2 つである。すなわち、(i) SCC と AC の被験者数を調整し、これらの組織学的サブタイプの世界的な発生率(9)を反映させること、(ii) 組織型が SCC の被験者の OS のベネフィットを検出するための十分な検出力を確保することであった。治験実施計画書改訂第 5 版では、主要評価項目を最初に SCC 患者で評価するように解析計画を修正した。

1676 試験では、極めてアンメットニーズが高い、二次治療以降の子宮頸癌患者を代表する患者集団を評価するため、ベースラインの PD-L1 発現状況に関係なく被験者を組み入れた。子宮頸癌の後ろ向き研究では、SCC の 54%（83/154 名）、AC の 14%（7/49 名）で PD-L1 が免疫組織化学的（5%超の染色）に検出可能であったことから(52)、子宮頸癌は、PD-L1 発現状況によって免疫応答を回避している可能性が示唆されている。本試験のスクリーニング期間では腫瘍の PD-L1 検査は必須としなかったが、腫瘍の PD-L1 発現と有効性との関連性を探るために、治療前の腫瘍検体を入手した。スクリーニング期間中の新しい腫瘍生検は必要としなかった。細胞傷害性化学療法による OS 中央値が 9 か月未満であることを踏まえ（1.5 項）、二次治療の対象となる本試験の集団では、治験開始の遅れを避けるため、保存された検体を使用可能とした。

対象患者は、一次治療で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又は再発が認められた患者、RECIST 1.1 で定義された測定可能な疾患を有し、ECOG PS が 1 以下である患者、ベバシズマブによる治療歴があるか、いずれかの理由により過去にベバシズマブによる治療が不適であった患者とした。

1676 試験の除外基準は、試験結果の交絡因子を減らすことを目的とした。そのため、ヒト免疫不全ウイルス、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルスの活動性感染がある患者は除外した（安全性の交絡因子）。また、活動性と考えられる脳転移の既往歴がある患者も除外した。さらに、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も除外した(有効性の交絡因子)。重篤な自己免疫疾患を有する患者についても、これらの患者におけるセミプリマブの安全性がまだ検討されていないため除外した。

1676 試験の全ての選択基準及び除外基準は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 3.3.1]に示した。

4.1.2 治験治療の投与レジメン

被験治療群の投与レジメンは、セミプリマブの海外で承認された用法・用量である 350 mg Q3W 静脈内投与であった。対照療法群では、IC 化学療法として次の 4 分類のいずれかを用いた。

1. 葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセド（500 mg/m^2 を Day 1 に静脈内投与、Q3W）

2. トポイソメラーゼ 1 阻害剤：トポテカン（1.0 mg/m^2 を Day 1～5 に投与、Q3W）又はイリノテカン（100 mg/m^2 を週 1 回 4 週間投与後 10～14 日間休薬、6 週ごとに 1 回［Q6W］）
3. ヌクレオシドアナログ：ゲムシタビン（1000 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に静脈内投与、Q3W）
4. ビンカアルカロイド：ビノレルビン（30 mg/m^2 を Day 1 及び Day 8 に投与、Q3W）

本試験の IC 化学療法の選択肢は、単剤療法の選択肢として実臨床で一般的に使用されている治療法で構成した。実臨床では、進行性子宮頸癌の緩和のために、パクリタキセル、ベバシズマブ、イホスファミド、マイトマイシン、5-フルオロウラシルなどの選択可能な他の単剤療法が存在する(8)。パクリタキセルやその他のタキサン系製剤（例：ドセタキセル）は、治験実施計画書では IC 化学療法の選択肢に含まれていないが、これは対象患者の多くは、再発性、持続性又は転移性子宮頸癌に対する一次治療として、GOG-0240 試験の投与レジメン(57)に従ってシスプラチン＋パクリタキセルの 2 剤併用療法±ベバシズマブによる治療を受け、パクリタキセルの投与歴を有すると予測されたためである。また、ベバシズマブを利用可能な場合は、多くの患者が GOG-0240 試験の投与レジメンの一部としてベバシズマブの投与歴を有すると考えられたため、ベバシズマブも IC 化学療法の選択肢に含めなかった。この治療条件下において生存率の改善が確立された単剤療法の治療選択肢はないため、治験実施計画書の IC 化学療法の選択肢（ペメトレキセド、トポテカン、イリノテカン、ゲムシタビン及びビノレルビン）は、これらの薬剤が比較的良好な安全性プロファイルを有することから選択され、また、過去に使用されていた薬剤（イホスファミド、マイトマイシン及び 5-フルオロウラシル）は、現在では子宮頸癌の治療に一般的に使用されていないという GOG の見解に基づいて除外された。これらの IC 化学療法の投与レジメンの妥当性をまとめた文献レビューの結果は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 3.1.1.3]に記載している。

両群とも、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の治験治療が計画された。セミプリマブ群の被験者には、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、病勢進行後の治療を可能とした。本治験デザインでは、治療群間のクロスオーバーは認めなかった。

4.1.3 主要な有効性評価項目の選択

4.1.3.1 有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目

1676 試験では、OS を主要有効性評価項目とした。OS は、ランダム化から死亡日までの期間と定義した。データカットオフ日時点で死亡が確認されていない被験者については、最後に生存が確認された日で OS を打切りとした（詳細は Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 2]に記載）。OS は、測定が容易で、曖昧さがなく、客観的で、臨床的に意義があり、評価のタイミングに影響されない評価項目である(58)。

主な副次評価項目は以下のとおりである。

- PFS：ランダム化日から、RECIST 1.1 に基づく治験責任医師の評価による進行（PD）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。
- ORR：最良総合効果（BOR）で RECIST 1.1 に基づく CR 又は PR 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。BOR は、ランダム化日から、客観的な PD が最初に記録された日又は後続の抗がん治療を開始した日のうち、いずれか早い日までの間の最良の総合効果と定義した。

その他の評価項目として、DOR 及び患者報告アウトカム（PRO）を用いた。DOR は、最初の奏効（CR 又は PR）が得られた日から、最初に記録された RECIST 1.1 に基づく PD 又は何らかの原因による死亡が発生した日までの期間と定義した。

1676 試験では、再発性又は転移性子宮頸癌患者は、European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）version 3 を用いて、症状、機能及び全般的な QoL を報告することとした。

EORTC QLQ-C30 については、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Patient Reported Outcome (PRO) Report]に記載されている。EORTC QLQ-C30 には 1676 試験で特に関連性の高い 2 つの尺度、すなわち身体機能及び Global Health Status（GHS）/QoL が含まれており、これらは一般的ながん治療のベネフィット・リスクを理解する上で重要な評価項目である。

QoL は、子宮頸癌患者では著しく低下し(12)(13)(17)(22)(23)(59)(60)(61)、QoL の改善はがん治療における臨床的有用性の直接的なエビデンスと考えられている(62)(63)(64)。

身体機能又は日常生活動作を行う能力は、がん患者にとって QoL の重要な側面であり(65)、これらが子宮頸癌患者では著しく損なわれる(61)。したがって、身体機能はがん治療の臨床試験の重要な評価項目として推奨されている(66)。

4.1.4 有効性の評価手順

有効性の評価項目である PFS、ORR 及び DOR は、抗腫瘍効果の判定結果から得られた。抗腫瘍効果の判定は、FDA ガイダンス(63)及び EMA ガイダンス(64)に沿った、国際基準に基づいて実施した。

病勢進行は、RECIST 1.1 に基づいて判断した。画像診断による腫瘍評価は、Cycle 1～4、Cycle 6、Cycle 8、Cycle 10、Cycle 12、Cycle 14、Cycle 16 の Day 42（±7）に実施した。効果判定は治験責任医師が実施した。

有効性の評価には ORR と DOR も含まれている。患者報告による健康関連 QoL は、EORTC QLQ-C30 を用いて評価した。1676 試験では、患者は EORTC QLQ-C30 をスクリーニング来院時の治療開始前、Cycle 1～16 の各サイクルの Day 1、及び追跡調査期間中に 2 回、記入した。EORTC QLQ-C30 は、公表されているスコアリングマニュアル(67)に従ってスコア化した。

抗腫瘍効果の判定の詳細は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 3.5.1]に示した。

4.1.4.1 統計学的考察

1676 試験の統計学的デザインに関して 2 つの重要な側面がある。第一に、階層化した解析では、OS は最初に SCC 患者を対象とし、次に全体集団（組織型：SCC＋AC）を対象として解析した。AC 患者は統計学的検定の階層には含まなかったが、本試験では被験者を組織型で層別したことから、層間で効果の一貫性を評価するため、AC 患者の有効性の結果についても記述的ではあるが前向きに解析した。

第二に、統計解析計画には Lan-DeMets（O'Brien-Fleming）消費関数を用いた 2 回の中間解析が含まれた。中間解析は、SCC 患者においてそれぞれ約 70%及び 85%の OS イベントが観察された時点で実施する計画とした。1 回目の中間解析は、SCC 患者で約 238 件の OS イベント（全 OS イベントの 70%）が観察された後に、名目上の片側第一種過誤確率 0.0074 を消費して実施し、2 回目の中間解析は、SCC 患者で約 289 件の OS イベント（全 OS イベントの 85%）が観察された後に、名目上の片側第一種過誤確率 0.0129 を消費して実施する計画であった。実際の α 消費は、解析に含まれた実際の OS イベント数に基づき、中間及び最終解析時に O'Brien-Fleming の消費関数によって決定した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Statistical Analysis Plan (SAP)]）。IDMC の勧告に基づいて試験は早期終了したため、2 回目の中間解析を主要解析かつ最終解析とみなし、残存していた全ての α（0.01508）を割り当てた。

検定の多重性は、以下の階層化した検定の手順により調整した。

- OS の主要な解析は、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。
- 主要評価項目である OS は、最初に SCC 患者で、地域（北米、アジア太平洋、その他の地域）を層別因子とした層別 log-rank 検定により解析した。
- ステップ 1 において SCC 患者で OS が有意であったため、片側 $\alpha = 0.025$ でステップ 2 から 14 までの統計学的検定を行い、最終解析とした（表 3）
- SCC 患者における OS の解析結果が統計学的に有意であったため、以下の層別因子を用いた層別 log-rank 検定により全体集団の OS を解析した。
    - 組織型（双方向ウェブ応答システム［IWRS］に基づく）：SCC 及び AC。層別化において腺癌及び腺扁平上皮癌を AC とみなした。
    - 地域：北米、アジア太平洋、及びその他の地域。

階層化した検定の手順を用いた SCC 患者及び全体集団における主要評価項目（OS）及び副次評価項目（PFS、QoL、ORR）に関する第一種過誤確率を制御するための検定順序の詳細を表 3 に示す。

表 3 - 有効性の結果の統計学的検定（統計解析計画書に規定した階層順に記載）

評価項目	
1.	SCC患者でのOS
2.	全体集団でのOS
3.	SCC患者でのPFS
4.	SCC患者での全サイクルを通じてのGHS/QoLスコアのベースラインからの平均変化量
5.	SCC患者での全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの平均変化量
6.	SCC患者でのORR
7.	全体集団でのPFS
8.	全体集団でのORR
9.	SCC患者でのGHS/QoLスコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
10.	SCC患者での身体機能スコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
11.	全体集団での全サイクルを通じてのGHS/QoLスコアのベースラインからの平均変化量
12.	全体集団での全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの平均変化量
13.	全体集団でのGHS/QoLスコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量
14.	全体集団での身体機能スコアのベースラインからCycle 2までの平均変化量

SCC：扁平上皮癌、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、ORR：客観的奏効率、GHS：Global Health Status、QoL：生活の質

HR 及びその 95%信頼区間（CI）は、Tie の取扱いに Efron 法を用い、治療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、治療群ごとに 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 の解析と同じ統計手法を用いて解析した。ORR は、OS の解析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た。また、関連のオッズ比及び 95% CI を算出した。各治療群について、ORR 及び対応する正確な 95% CI を Clopper-Pearson 法により算出した。

PRO 評価項目は、各来院での PRO 入力状況及び PRO 完了率を要約した。EORTC QLQ-C30 の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た。各 PRO 評価時点における 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、各治療群で 10 名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。PRO に関する追加の補助的解析及び感度解析を事前に計画して実施したが、主要な解析の頑健性の評価を目的としており、そのため階層化した検定の手順には含めなかった。これらの解析は AC 患者でも実施した。

有効性に関する統計解析の詳細は、1676 試験の統計解析計画書（SAP）に示す（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR SAP [Section 4.4]）。

全ての有効性評価項目は、最大の解析対象集団（FAS）を用いて解析した。FAS にはランダム化された全被験者が含まれた。有効性評価項目の解析については、1676 試験の SAP に詳述している。日本の被験者について、全ての有効性評価の解析は記述的に行った。

4.2 R2810-ONC-1676 試験の被験者集団

4.2.1 被験者の内訳

1676 試験の治験総括報告書（CSR）の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 か月（範囲 : 6.0～38.2 か月）であった。SCC 患者の観察期間の中央値は 16.76 か月（範囲：6.0～38.2 か月）、AC 患者の観察期間の中央値は 21.88 か月（範囲：6.9～36.6 か月）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 6]、[Table 7]及び[Table 8]）。

全体集団の 7.2%（44/608 名）の被験者が治験治療を継続しており、治療群別ではセミプリマブ群が 12.2%（37/304 名）、IC 化学療法群が 2.3%（7/304 名）であった。全体集団の 2.1%（13/608 名）の被験者が治験実施計画書に従って治験治療を完了し、全てセミプリマブ群の被験者であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.5.1all]）。

治験治療の中止理由は、病勢進行が全体の 70.4%（428/608 名）と最も多く、治療群別ではセミプリマブ群が 65.5%（199/304 名）、IC 化学療法群が 75.3%（229/304 名）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.1.5.1all）。

被験者背景で SCC 患者と AC 患者の間に大きな違いは認められなかった。

4.2.1.1 日本で組み入れられた被験者

データカットオフ日（2021 年 1 月 4 日）時点で、FAS に含まれた日本で組み入れられた被験者（以下、日本の被験者）はセミプリマブ群 29 名、IC 化学療法群 27 名であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.3all.jp]）。FAS の日本の被験者全体では、SCC 患者 53 名及び AC 患者 3 名が含まれた。日本の被験者のランダム化からカットオフ日までの観察期間の中央値は 13.60 か月（範囲：6.0～25.3 か月）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.11all.jp]）。この観察期間は治験の全体集団（中央値 : 18.18 か月［範囲 : 6.0～38.2 か月］）と比較して短く、日本の被験者の組入れ時期が遅かったことを反映していた。

日本の被験者では、データカットオフ日時点で 14.3%（8/56 名）の被験者が治験治療を継続しており、その内訳はセミプリマブ群が 20.7%（6/29 名）、IC 化学療法群が 7.4%（2/27 名）であった。治験実施計画書に従って治験治療を完了した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.5.1all.jp]）。セミプリマブ群では 79.3%（23/29 名）、IC 化学療法群では 92.6%（25/27 名）の被験者が治験治療を中止した。治験治療中止の理由で最も多かったのは、病勢進行であった。

データカットオフ日時点で治験治療を継続していた被験者は、全体集団の 7.2%に対し、日本の被験者では 14.3%であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.5.1all.jp]）。これは、全体集団に比べて日本では組入れ時期が遅かったことを反映していた。

4.2.2 人口統計学及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースラインの腫瘍特性は、セミプリマブ群と IC 化学療法群で同様であった。組み入れた被験者数が多かった国は、ブラジル（89 名）、ロシア（85 名）及び韓国（76 名）であった。また、欧州（スペイン、ポーランド、イタリア、ベルギー、ギリシャ、英国）から 172 名、日本から 56 名、台湾から 34 名、オーストラリアから 30 名、北米（米国、カナダ）から 66 名の被験者が組み入れられた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Listing 14.1.1.4all]）。

全体集団の被験者の多くは白人（63.3%［385/608 名］）で、年齢は 65 歳未満（87.7%［533/608 名］）であった。全体集団の年齢の中央値は 51.0 歳であった。ECOG PS は、0 が 46.5%（283/608 名）、1 が 53.5%（325/608 名）であった。人口統計学的特性は、セミプリマブ群と IC 化学療法群で類似していた（表 4）。

組入れ時点で、94.4%（574/608 名）の被験者が転移を有していた。なお、「再発性」と「持続性」には臨床的な区別がないため、本試験の患者集団は「再発性、持続性又は転移性」ではなく「再発性又は転移性」と記載した。組織型以外のベースライン特性は、SCC 患者と AC 患者でおおむね一致していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 4.4.2]）。

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的及びベースライン特性は、北米、欧州及びアジアの患者集団並びに各医療環境を代表していた。

SCC 患者と AC 患者の間で人口統計学的特性に明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 4.4.1]）。

表 4 - Demographics and Baseline Characteristics in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab N=304	**Chemotherapy N=304**
Patient Characteristics		
Median Age, Years (min, max)	51 (22, 81)	50 (24, 87)
Age <65 Years, n (%)	269 (88.5)	264 (86.8)
Age ≥65 Years, n (%)	35 (11.5)	40 (13.2)
Race, n (%)		
White	193 (63.5)	192 (63.2)
Asian	88 (28.9)	88 (28.9)
Black	9 (3.0)	12 (3.9)
Geographic Region, n (%)		
North America	32 (10.5)	34 (11.2)

	Cemiplimab N=304	Chemotherapy N=304
Asia	83 (27.3)	83 (27.3)
Rest of world	189 (62.2)	187 (61.5)
ECOG Performance Status n (%)		
0	142 (46.7)	141 (46.4)
1	162 (53.3)	163 (53.6)
Disease Characteristics		
Extent of Disease n (%)		
Recurrent	20 (6.6)	14 (4.6)
Metastatic	284 (93.4)	290 (95.4)
Histological Subtype n (%)		
Squamous	240 (78.9)	233 (76.6)
Adenocarcinoma	54 (17.8)	62 (20.4)
Adenosquamous	10 (3.3)	9 (3.0)

Data cutoff as of 4 Jan 2021
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.2.1.1all and PTT 14.1.2.2.1all

4.2.2.1　日本で組み入れられた被験者

人口統計学的特性及びベースラインの腫瘍特性は、セミプリマブ群とIC化学療法群で同様であった。日本の被験者の多くが65歳未満（67.9%［38/56名］）であり、年齢の中央値は57.0歳であった（表5）。ECOG PSは、73.2%（41/56名）が0、26.8%（15/56名）が1であった。組入れ時点で、日本の被験者の92.9%（52/56名）が転移を有し、7.1%（4/56名）が再発性又は持続性であった。

表5 - Demographics and Baseline Characteristics in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)	Total (N=56)
Age (years)			
n	29	27	56
Mean (SD)	57.8 (11.82)	55.5 (12.62)	56.7 (12.15)
Median	57.0	52.0	57.0
Q1 : Q3	48.0 : 67.0	46.0 : 67.0	46.0 : 67.0
Min : Max	34 : 78	30 : 81	30 : 81
Age Groups (years), n (%)			
<65	19 (65.5%)	19 (70.4%)	38 (67.9%)
≥65	10 (34.5%)	8 (29.6%)	18 (32.1%)
Race, n (%)			
White	1 (3.4%)	0	1 (1.8%)
Asian	28 (96.6%)	27 (100%)	55 (98.2%)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	28 (96.6%)	27 (100%)	55 (98.2%)
Hispanic or Latino	1 (3.4%)	0	1 (1.8%)

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)	Total (N=56)
Geographic region, n (%)			
Asia	29 (100%)	27 (100%)	56 (100%)
ECOG performance status, n (%)			
0	22 (75.9%)	19 (70.4%)	41 (73.2%)
1	7 (24.1%)	8 (29.6%)	15 (26.8%)
Extent of Disease, n(%)			
Metastatic	28 (96.6%)	24 (88.9%)	52 (92.9%)
Recurrent/Persistent	1 (3.4%)	3 (11.1%)	4 (7.1%)
Histology/cytology, n (%)			
Adenocarcinoma	2 (6.9%)	1 (3.7%)	3 (5.4%)
Squamous cell carcinoma	27 (93.1%)	26 (96.3%)	53 (94.6%)

Data cutoff as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SD, standard deviation.
ECOG, Geographical region are based on the clinical database.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.2.1.1all.jp and 14.1.2.2.1all.jp

4.2.3　がんに対する前治療

全被験者（100.0%［608/608 名］）ががんに対する治療歴があり、48.8%（297/608 名）はベバシズマブの投与歴を有していた。ベバシズマブの投与歴がない被験者では、ベバシズマブ未投与の理由として「ベバシズマブが利用可能でなかった」が最も多く（37.0%［225/608 名］）、本国際共同試験が実施された全ての地域でベバシズマブが利用可能でなかったという事実と一致していた。ベバシズマブの投与歴は、セミプリマブ群と IC 化学療法群で同様であった。パクリタキセルは 92.1%（560/608 名）の被験者に投与されていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.1.1all]及び[Post-text Table 14.1.3.3.1all]）。

全体集団では、再発性又は転移性子宮頸癌に対し、24.2%（147/608 名）が一次治療の全身療法を、75.8%（461/608 名）が二次治療以降の全身療法を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.3.1.1all）。全体集団では、85.7%（521/608 名）ががんに対する放射線治療を受け、52.3%（318/608 名）ががんに対する手術を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.5.1all]及び[Post-text Table 14.1.3.4.1all]）。

がんに対する前治療について、SCC 患者と AC 患者の間で大きな違いは認められなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 4.5.1]）。

4.2.3.1　日本で組み入れられた被験者

日本では、全被験者（100.0%［56/56 名］）ががんに対する治療歴があり、58.9%（33/56 名）はベバシズマブの投与歴を有していた。ベバシズマブ未投与の理由で最も多かったのは、「瘻孔形成のリスク」であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.3.1all.jp]）。ベバシズマブの投与歴は治療群間で同様であった（セミプリマブ群 : 62.1%［18/29 名］、IC 化学療法群 : 55.6%［15/27 名］）。98.2%（55/56 名）はパクリタキセルの投与歴を有していた（Module 5.3.5.1 Study 1676

Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.1.1all.jp]及び[Post-text Table 14.1.3.3.1all.jp]）。全被験者がプラチナ製剤による前治療後に病勢が進行していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.3.1.1all.jp）。

再発性又は転移性子宮頸癌に対して、42.9%（24/56 名）が一次治療の全身療法、57.1%（32/56 名）が二次治療以降の全身療法を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.3.1.1all.jp）。全体では、87.5%（49/56 名）ががんに対する放射線治療を受け、41.1%（23/56 名）ががんに対する手術を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.5.1all.jp]及び[Post-text Table 14.1.3.4.1all.jp]）。

全般的に、全身療法、放射線療法及び手術を含む前治療歴は、セミプリマブ群と IC 化学療法群で同様であった。

4.3 R2810-ONC-1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌における有効性結果

2 回目の中間解析では、SCC 患者において、セミプリマブ単剤療法は化学療法と比較して有意な OS の延長を示したため、IDMC による全会一致での勧告に基づき、治験を早期終了することとした。次に、SAP に規定した計画どおり、全体集団（組織型：SCC＋AC）での OS を評価した。さらに、事前の規定に基づく AC 患者を対象とした組織型別の部分集団解析においても SCC 患者と同程度の OS の延長がみられ、全体集団での延長に寄与していることが示された。セミプリマブ群の統計学的に有意なベネフィットは、表 3 に示した階層的な検定の手順の最初の 8 つのステップで観察された。階層的な検定では全体集団より先に SCC 患者の解析を行ったため、主要評価項目である OS の SCC 患者における結果は、全体集団における結果よりも先に得られたものである。副次評価項目については、全体集団の結果を先に示し、次に SCC と AC の組織型別に結果を示した。副次評価項目について、両組織型の有効性の結果により全体集団の有効性の結果が裏付けられた。なお、AC 患者の有効性に関する個別の仮説検定は統計学的な階層に含まなかったため、AC 患者のデータは記述統計を用いて示した。

1676 試験の有効性について、全体集団及び日本の被験者における結果の概要を表 6 に示す。

表 6 - Summary of Efficacy Results from Study 1676

	Total		Squamous (SCC)		Adenocarcinoma/Adenosquamous Carcinoma (AC)		Patients in Japan Total	
Endpoint	**Cemiplimab n=304**	**Chemotherapy n=304**	**Cemiplimab n=239**	**Chemotherapy n=238**	**Cemiplimab n=65**	**Chemotherapy n=66**	**Cemiplimab n=29**	**Chemotherapy n=27**
Overall Survival								
Number of deaths (%)	184 (60.5)	211 (69.4)	143 (59.8)	161 (67.6)	41 (63.1)	50 (75.8)	17 (58.6)	17 (63.0)
Median in months (95% CI)[a]	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)	8.4 (7.0, NE)	9.4 (5.4, 14.9)
Hazard ratio (95% CI)[b,d]	0.685 (0.560, 0.838)		0.727 (0.579, 0.914)		0.556 (0.363, 0.853)		0.855 (0.434, 1.684)	
p-value[b,c]	0.00011		0.00306		NA[h]		NA[i]	
Progression-free Survival								
Number of events (%)	253 (83.2)	269 (88.5)	197 (82.4)	214 (89.9)	56 (86.2)	55 (83.3)	23 (79.3)	24 (88.9)
Median in months (95% CI) [a]	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)	4.0 (1.4, 8.2)	3.7 (1.8, 4.2)
Hazard ratio (95% CI) [b,d]	0.745 (0.625, 0.890)		0.705 (0.578, 0.861)		0.912 (0.623, 1.335)		0.896 (0.498, 1.612)	
p-value[b,c]	0.00048		0.00026		NA[h]		NA[i]	
Objective Response Rate (%)								
ORR (95% CI)[e]	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)	17.2 (5.8, 35.8)	7.4 (0.9, 24.3)
Complete response (CR) rate	3.3	1.0	2.9	0.8	4.6	1.5	3.4	3.7
Partial response (PR) rate	13.2	5.3	14.6	5.9	7.7	3.0	13.8	3.7
Odds ratio (95% CI)[f]	2.984 (1.707, 5.215)		3.002 (1.629, 5.530)		2.894 (0.732, 11.445)		2.471 (0.436, 13.990)	
p-value[f]	0.00004		0.00014		NA[h]		NA[i]	
K-M Estimated Duration of Response[g]								
n	50	19	42	16	8	3	NA[j]	
Median (months)[a]	16.4	6.9	16.4	6.9	7.7	9.9	NA[j]	
95% CI (months)	12.4 - NE	5.1 - 7.7	12.4 - NE	4.2 - 7.7	4.2 - NE	5.6 - 10.1	NA[j]	

a Based on Kaplan-Meier method.

b Stratified by geographic region (North America versus Asia versus ROW) for SCC and AC. Stratified by geographic region (North America versus Asia versus ROW) and histology (SCC versus adenocarcinoma) according to IWRS for Total.

c One-sided p-value converted from stratified log-rank test two-sided p-value.

d Based on stratified proportional hazards model (cemiplimab vs chemotherapy).

e Clopper-Person exact confidence interval.

f One-sided p-value and odds ratio using geographic region stratified Cochran-Mantel-Haenszel test for SCC and AC; One-sided p-value and odds ratio using geographic region and histology stratified Cochran-Mantel-Haenszel test for Total. Due to the low response rate in the IC arm,- the results from CMH test should be interpreted with caution.

g Based on patients with confirmed CR or PR.

h Not applicable because AC efficacy was not included in the hierarchical testing.

i For patients in Japan, all efficacy analyses were descriptive.

j For patients in Japan, duration of response was not calculated due to small number of response.

Abbreviations: AC, adenocarcinoma; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; CR, complete response; IWRS, interactive web response system; K-M, Kaplan-Meier; NA, not applicable; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PR, partial response; ROW, rest of world; SCC, squamous cell carcinoma.

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PPT 14.2.1.1, PPT 14.2.2.1, PPT 14.2.3.1all, PPT 14..2.3.1scc, PPT 14.2.3.1ade, PPT 14.2.3.5all, PPT 14.2.3.5scc, PPT 14.2.3.5ade, PPT 14.2.1.1all.jp, PPT 14.2.2.1all.jp and PPT 14.2.3.1all.jp.

4.3.1 主要評価項目 - 全生存期間

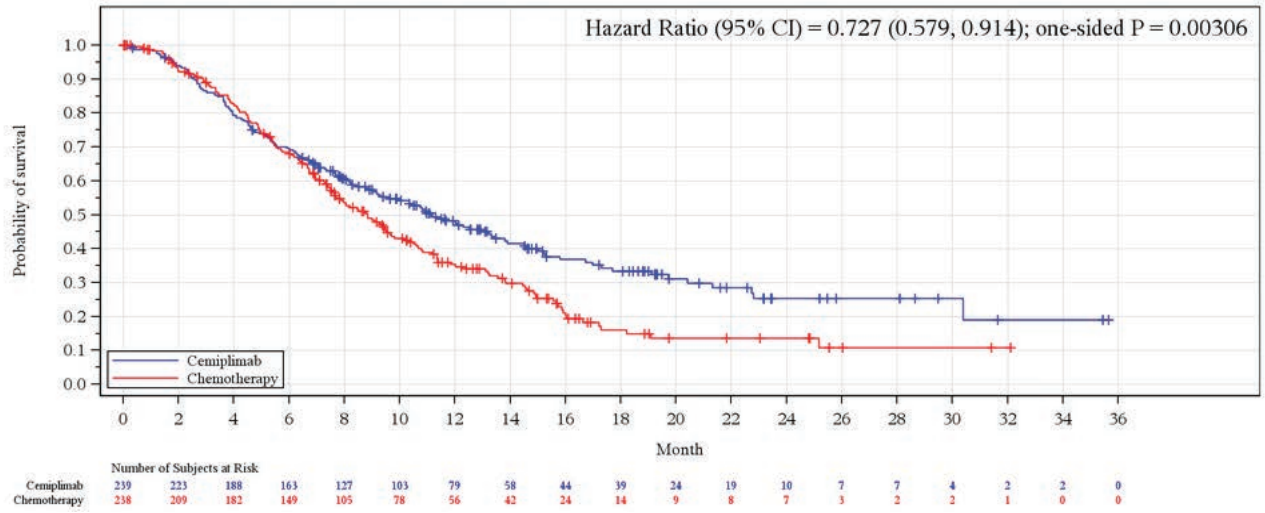
主要評価項目として、SCC 患者において OS を評価した。SCC 患者における OS の中央値は、IC 化学療法群（8.8 か月［95% CI：7.6～9. 8 か月］）に比べて、セミプリマブ群（11.1 か月［95% CI：9.2～13.4 か月］）の方が有意に延長した（HR：0.727［95% CI：0.579～0.914］）（表 6 及び図 1）。推定 12 か月生存率は、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 48.2%（95% CI：41.3%～54.7%）及び 35.3%（95% CI：28.6%～42.1%）であった。推定 24 か月生存率は、セミプリマブ群と IC 化学療法群でそれぞれ 25.3%（95% CI：17.8%～33.5%）及び 13.6%（95% CI：8.1%～20.4%）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 25]）。

ステップ 1 で主要評価項目が達成されたため、ステップ 2 として算出した全体集団（組織型：SCC＋AC）（608 名）における OS の中央値は、セミプリマブ群（12.0 か月［95% CI：10.3～13.5 か月］）の方が IC 化学療法群（8.5 か月［95% CI：7.5～9.6 か月］）より有意に延長した（片側 p = 0.00011、HR：0.685［95% CI：0.560～0.838］）（表 6 及び図 2）。推定 12 か月生存率は、セミプリマブ群（50.2%［95% CI：44.1～56.0］の方が IC 化学療法群（33.2%［95% CI：27.4%～39.0%］）よりも高かった。さらに、推定 24 か月生存率は、セミプリマブ群で 23.6%（95% CI：17.1%～30.6%）、IC 化学療法群で 12.8%（95% CI：8.0%～18.8%）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Table 25）。全体集団における統計学的に有意な OS の結果は、SCC 患者及び AC 患者における一貫した OS の結果に裏付けられた。

事前に規定した部分集団解析により主要評価項目の結果が組織型別の被験者集団を通して一貫しているかどうかを評価した結果、全体集団における統計学的に有意な OS の延長が、SCC 及び AC の組織型別の部分集団でも一貫して認められた。

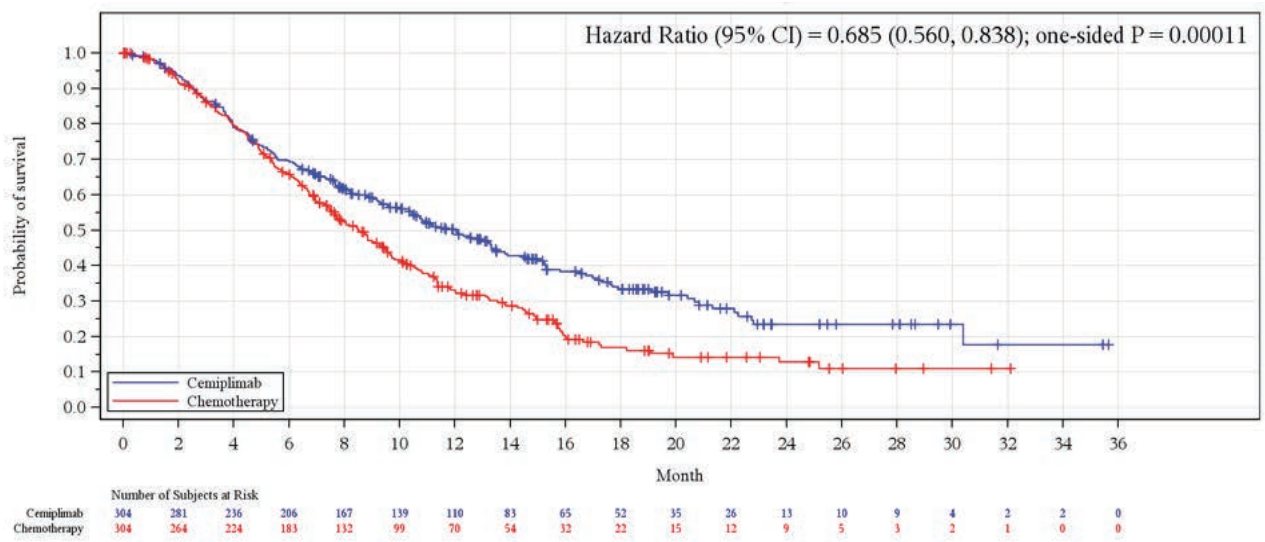
AC 患者の OS 中央値は、セミプリマブ群で 13.3 か月（95% CI：9.6～17.6 か月）、IC 化学療法群で 7.0 か月（95% CI：5.1～9.7 か月）であり、HR は 0.556（95% CI：0.363～0.853）であった（表 6 及び図 3）。推定 12 か月生存率は、セミプリマブ群及び IC 化学療法群で、それぞれ 57.4%（95% CI：43.9%～68.7%）及び 26.0%（95% CI：15.5%～37.8%）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Table 25）。

図 1 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients with SCC Histology



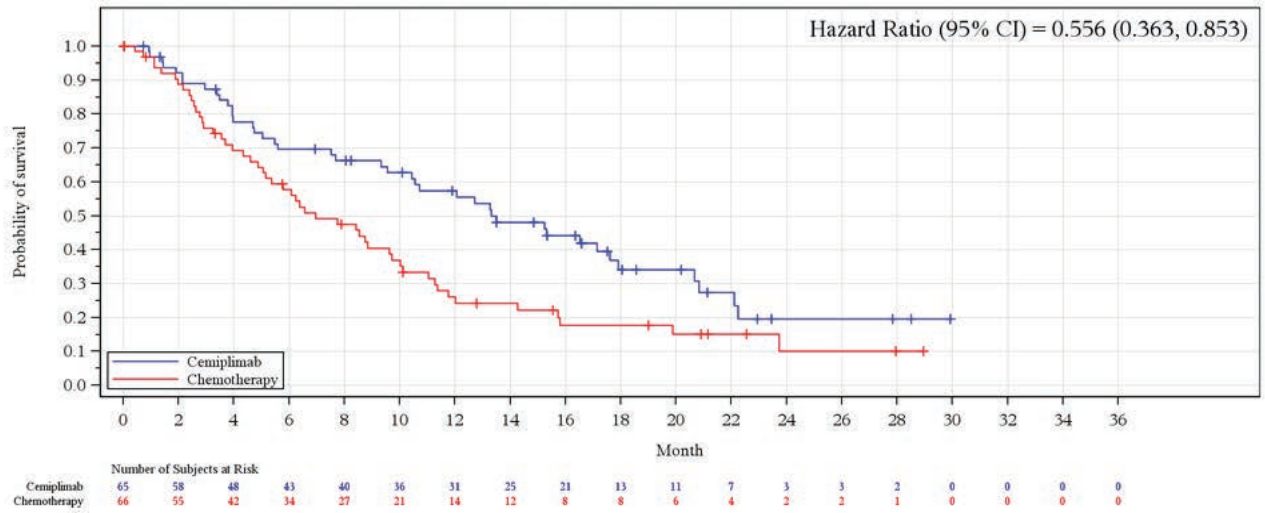
Abbreviations: CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.1.1scc

図 2 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population



Abbreviations: CI, confidence interval.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.1.1all

図 3 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients with AC Histology



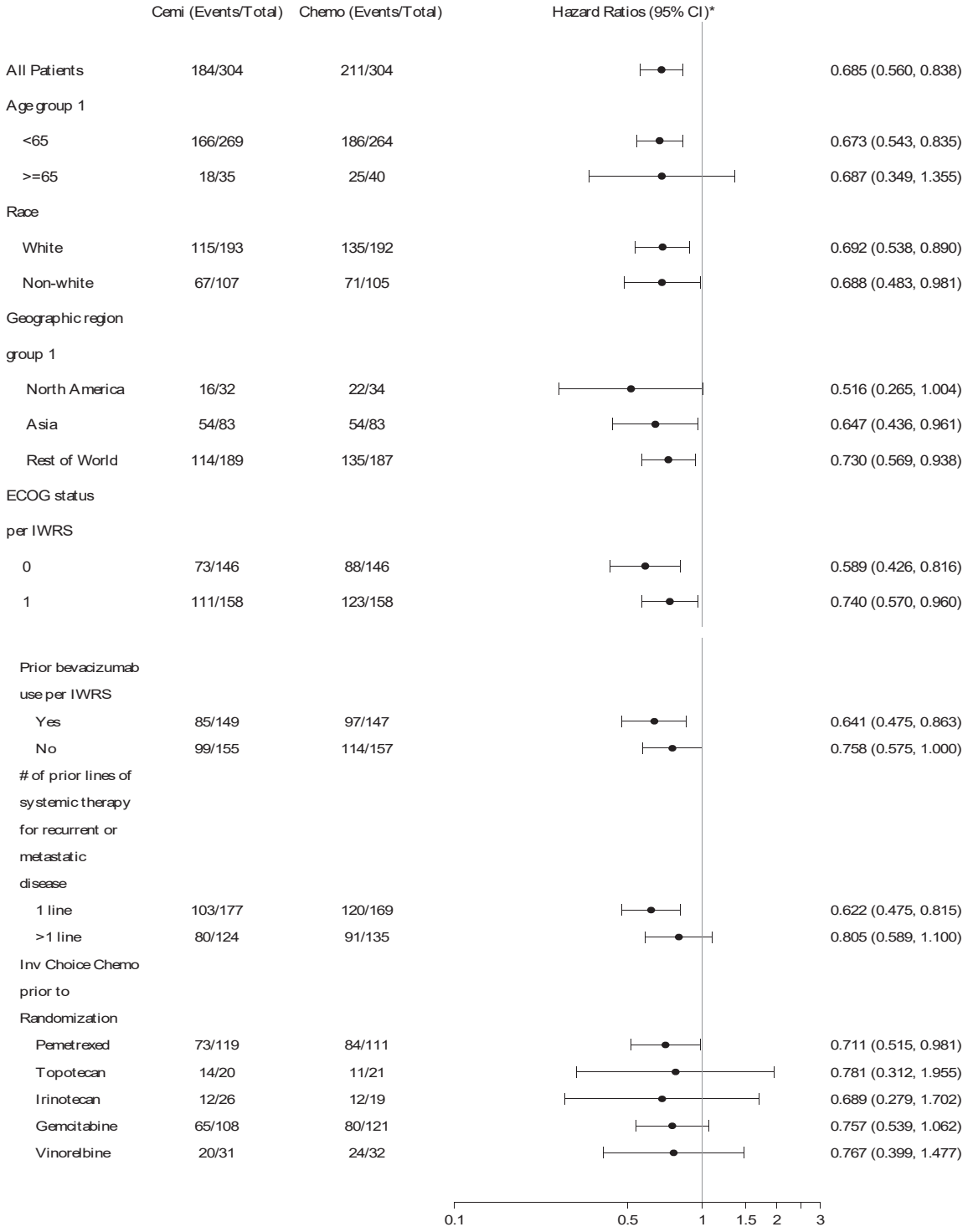
Abbreviations: CI, confidence interval; AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.1.1ade

4.3.1.1 全生存期間の部分集団解析

全体集団の部分集団解析では、事前に規定した部分集団で一貫した有効性が示された（図 4）。したがって、全ての再発性又は転移性子宮頸癌患者で、セミプリマブ単剤療法の有効性が期待できると考えられる。

地域（北米、アジア、その他の地域）別の部分集団解析では、全地域で HR が 0.730 以下とセミプリマブに良好な結果が得られた。ベバシズマブ投与歴及び ECOG PS は、治験治療のランダム化を均一にするための層別因子であった。セミプリマブによる OS のベネフィットは、ベバシズマブ投与歴や ECOG PS にかかわらず認められた。更なる部分集団解析で、選択された IC 化学療法や再発性又は転移性子宮頸癌に対する前治療の全身療法のライン数にかかわらず、IC 化学療法群に対してセミプリマブ群で OS が延長した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.1.1]）。

図 4 - Forest Plot for Overall Survival by Subgroup in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population



Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IWRS, interactive web response system.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.1.4all

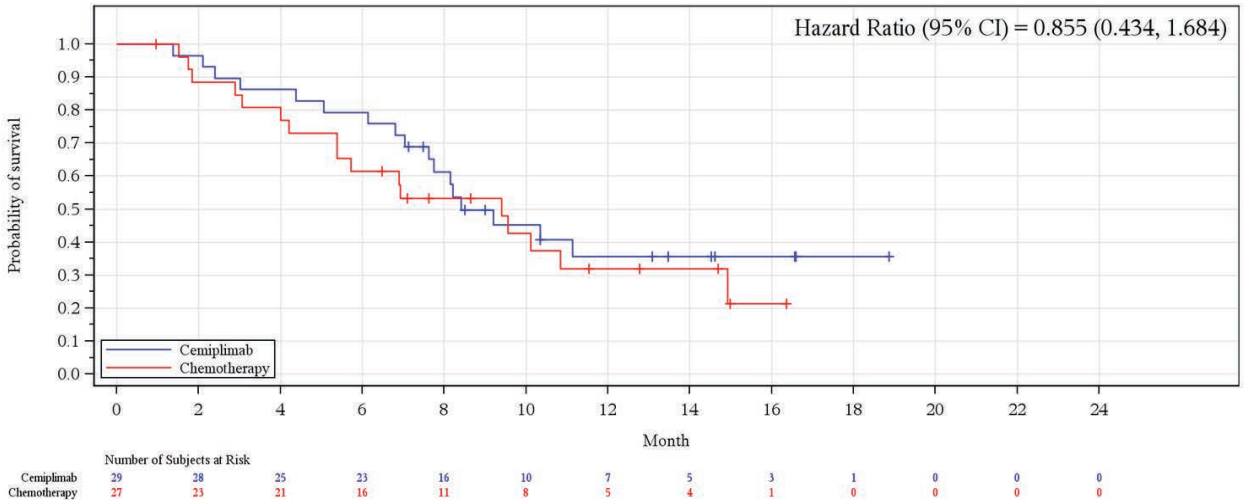
4.3.1.2　日本で組み入れられた被験者

日本の被験者において、セミプリマブ群で 17 名（58.6%）、IC 化学療法群で 17 名（63.0%）に死亡イベントが報告され、合計 34 名の死亡に基づいて OS を解析した。セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 12 名（41.4%）及び 10 名（37.0%）の被験者がデータカットオフ日で打切りとされ、それぞれ 20.7%（629 名）及び 7.4%（227 名）の被験者が治療を継続していた。OS の IC 化学療法群に対するセミプリマブ群の HR は 0.855（95% CI : 0.434～1.684）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.5.1all.jp]）。OS 中央値は、セミプリマブ群で 8.4 か月（95% CI：7.0 か月～評価不能［NE］）、IC 化学療法群で 9.4 か月（95% CI : 5.4～14.9 か月）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.1.1all.jp]及び図 5）。推定 12 か月生存率は、セミプリマブ群（35.7%［95% CI : 17.6%～54.2%］）の方が IC 化学療法群（32.0%［95% CI : 14.0%～51.7%］）よりも高かった。

日本の SCC 患者では、OS の IC 化学療法群に対するセミプリマブ群の HR は 0.924（95% CI：0.464～1.838）であった。OS 中央値は、セミプリマブ群で 8.3 か月（95% CI：6.8～11.1 か月）、IC 化学療法群で 9.4 か月（95% CI：5.4～14.9 か月）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.1.1scc.jp]及び図 6）。推定 12 か月間生存率は、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 29.7%（95% CI：12.4%～49.3%）及び 34.3%（95% CI：15.3%～54.3%）であった。

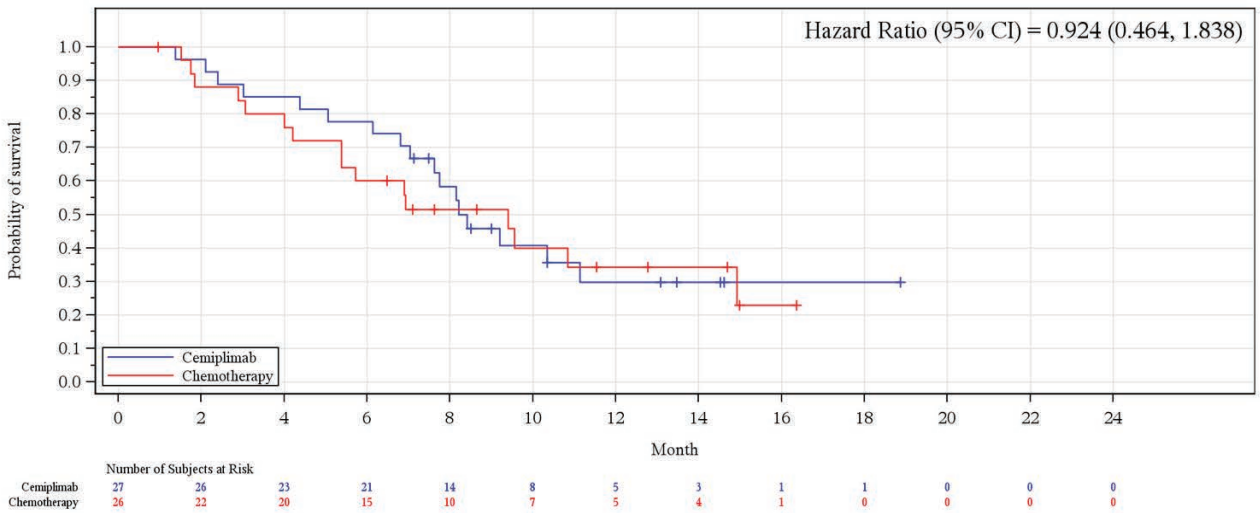
OS の結果の解釈については、被験者数が少ないこと、日本の被験者の観察期間（中央値：13.60 か月［範囲：6.0～25.3 か月］）が全体集団（中央値:18.18 か月［範囲：6.0～38.2 か月］と比較して短いこと、また、データカットオフ日に治験治療を継続していた日本の被験者はセミプリマブ群（20.7%）の方が IC 化学療法群（7.4%）より多いことを考慮する必要がある（4.2.1.1 項）。

図 5 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan (Patients with SCC and AC Histology)



Data cutoff as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma; CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.1.1all.jp

図 6 - Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan (Patients with SCC Histology)



Data cutoff as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.1.1scc.jp

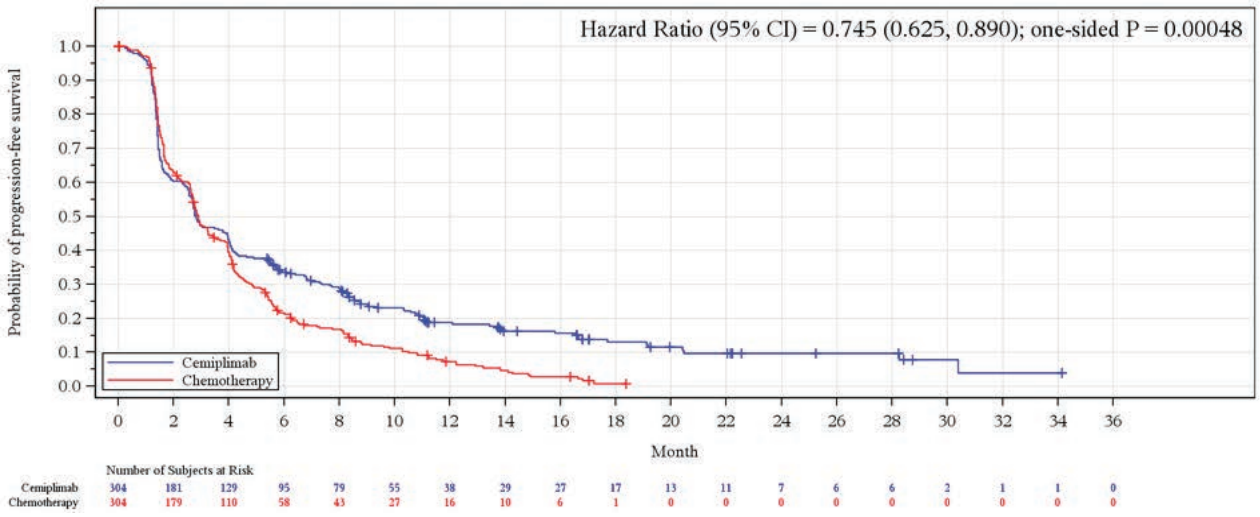
4.3.2 主な副次評価項目

4.3.2.1 無増悪生存期間

PFS 評価のための画像診断は、最初の 24 週間は 6 週ごと、その後は 12 週ごとに実施した。全体集団では、データの集積に応じてセミプリマブのベネフィットが認められた。PFS 中央値は、セミプリマブ群（2.8 か月［95% CI：2.6～3.9 か月］）と IC 化学療法群（2.9 か月［95% CI：2.7～3.4 か月］）で類似していたが（表 6）、HR は、セミプリマブ群は IC 化学療法群に対して臨床的及び統計学的に有意な差を示した（HR：0.745［95% CI：0.625～0.890］、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 7）、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。また、推定 12 か月無増悪生存率はセミプリマブ群（18.8%［95% CI：14.4%～23.6%］）の方が IC 化学療法群（7.3%［95% CI：4.6%～11.0%］）より 2 倍以上高かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 26]）。

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に、セミプリマブの有効性は PFS が中央値に達した後に明確に認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Figure 8]及び[Figure 9]）。

図 7 - Kaplan-Meier Curve of Progression-free Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population



Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.2.1all

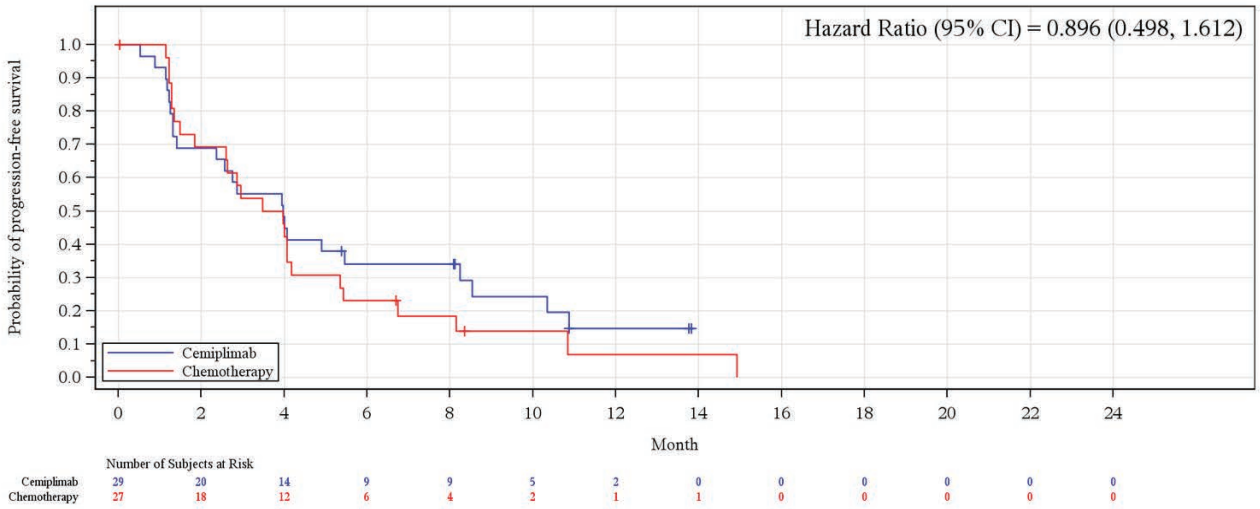
4.3.2.1.1 日本で組み入れられた被験者

PFS 評価のための画像診断は、最初の 24 週間は 6 週ごと、その後は 12 週ごとに実施した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR 1676 [Section 3.5.1]）。日本の被験者における PFS の IC 化学療法群に対するセミプリマブ群の HR は 0.896（95% CI：0.498～1.612）であった。PFS 中央値は、セミプリマブ群で 4.0 か月（95% CI：1.4～8.2 か月）、IC 化学療法群で 3.7 か月（95% CI：1.8～4.2 か月）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.2.1all.jp]）。PFS の K-M 曲線で

は、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（図 8）。また、推定 12 か月間無増悪生存率はセミプリマブ群（14.6%［95% CI : 4.0%～31.8%］）の方が IC 化学療法群（6.9%［95%CI：0.6%～24.5%］）より高かった。

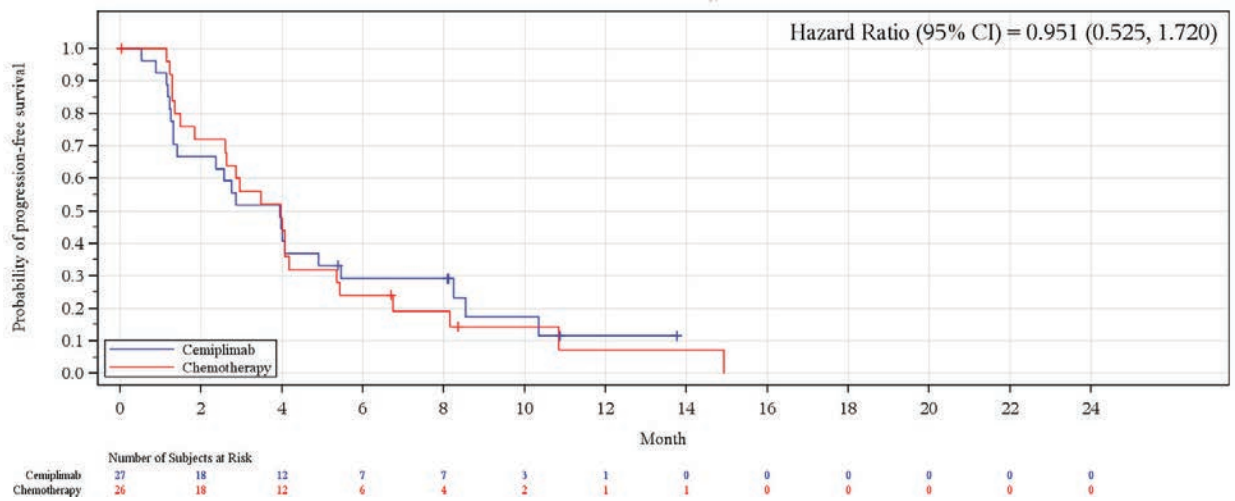
日本の被験者の SCC 集団では、PFS の IC 化学療法群に対するセミプリマブ群の HR は 0.951（95% CI: 0.525～1.720）であった。PFS 中央値は、セミプリマブ群で 3.9 か月（95% CI：1.3～5.5 か月）、IC 化学療法群で 4.0 か月（95% CI : 2.6～5.4 か月）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.2.1scc.jp]及び図 9）。

図 8 - Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan (Patients with SCC and AC Histology)



Data cutoff as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma; CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.2.1all.jp

図 9 - Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan (Patients with SCC Histology)



Data cutoff as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTF 14.2.2.1scc.jp

4.3.2.2　客観的奏効率

全体集団において、ORR はセミプリマブ群（16.4%［95% CI：12.5%～21.1%］）の方が IC 化学療法群（6.3%［95% CI：3.8%～9.6%］）より有意に高かった（表 6）。セミプリマブと化学療法を比較したオッズ比は 2.984（95% CI：1.707～5.215、CMH 検定の片側 p = 0.00004）であった。セミプリマブ群で奏効が認められた被験者は 50 名であり、40 名（13.2%）が PR、10 名（3.3%）が CR を達成した。一方、IC 化学療法群で奏効が認められた被験者は 19 名であり、16 名（5.3%）が PR、3 名（1.0%）が CR を達成した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 27]）。

組織型別の ORR は、SCC 患者でセミプリマブ群 17.6%（95% CI：13.0%～23.0%）及び IC 化学療法群 6.7%（95% CI：3.9%～10.7%、CMH 検定の片側 p = 0.00014）、AC 患者でセミプリマブ群 12.3%（95% CI：5.5%～22.8%）及び IC 化学療法群 4.5%［95% CI：0.9%～12.7%］であり、両組織型で化学療法に対するセミプリマブの ORR のベネフィットが観察された（表 6）。

4.3.2.2.1　日本で組み入れられた被験者

日本の被験者では、ORR はセミプリマブ群（17.2%［95% CI：5.8%～35.8%］）の方が IC 化学療法群（7.4%［95% CI：0.9%～24.3%］）よりも 2 倍以上高かった（表 6）。セミプリマブ群の IC 化学療法群に対するオッズ比は 2.471（95% CI：0.436～13.990）であった。セミプリマブ群では、奏効が認められた被験者は 5 名であり、4 名が PR、1 名が CR を達成した。IC 化学療法群では、奏効が認められた被験者は 2 名であり、1 名が PR、1 名が CR を達成した。

免疫療法による効果は、臨床的に意味のある期間持続することが知られている。日本の被験者における ORR の結果は、細胞傷害性化学療法に対してセミプリマブが明確な有効性を有することを裏付けるものであった。

4.3.3 その他の評価項目

4.3.3.1 奏効期間

全体集団における DOR の推定中央値は、セミプリマブ群（16.4 か月［95% CI：12.4 か月～NE］の方が IC 化学療法群（6.9 か月［95% CI：5.1～7.7 か月］）よりも長く、それぞれの CI は重なっていなかった（表 6）。推定された 6 か月及び 12 か月イベント率は、セミプリマブ群でそれぞれ 79.0%（95% CI：64.4%～88.1%）及び 69.0%（95% CI：53.1%～80.4%）、IC 化学療法群でそれぞれ 59.6%（95% CI：33.1%～78.5%）及び 0%（95% CI：NE～NE）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 29]）。

4.3.3.2 患者報告アウトカム

1676 試験では、EORTC QLQ-C30 の GHS/QoL 及び身体機能スコアの全サイクルを通じたベースラインからの平均変化量は、統計学的な階層（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [SAP]）で事前に規定した副次評価項目であり、SCC 患者及び全体集団でセミプリマブ群と IC 化学療法群を比較し、それぞれ統計学的な階層のステップ 4/5 及び 11/12 で評価した。FDA が特定の時点を選択することを要求したため、SCC 患者及び全体集団において、ベースラインから Cycle 2 までの平均変化量を、それぞれ統計学的な階層のステップ 9/10 及び 13/14 で評価した。KEYNOTE-158 試験(68)における奏効までの期間の中央値（2.1 か月）及び PFS の中央値（同じく 2.1 か月）に基づき、予想される病勢進行の前に、十分な被験者数を維持しながら最適なベネフィットを認識できる可能性を考慮して、Cycle 2（6 週間）を選択した。AC 患者については記述的解析を行ったが、被験者数が限られており、統計学的な階層手順には含めなかった。

4.3.3.2.1 EORTC QLQ-C30 - GHS/QoL 及び身体機能尺度

1676 試験では、EORTC QLQ-C30 のベースラインでの質問票完了率は、全項目で 95%以上と高かった。ベースライン後の質問票完了率は、治験治療を継続していた被験者で Cycle 16 まで約 90%であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.2all]、[Post-text Table 14.2.4.2scc] 及び[Post-text Table 14.2.4.2ade]）。

全ての EORTC QLQ-C30 の項目のベースライン時の平均スコアは、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間でおおむね類似していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.3al]）。

表 7 - Patient Reported Outcomes for the EORTC QLQ-C30 GHS/QoL and Physical Functioning Scales in Study 1676

	Overall Population N=396		**SCC** N=318		**AC** N=78	
	Cemiplimab	**Chemotherapy**	**Cemiplimab**	**Chemotherapy**	**Cemiplimab**	**Chemotherapy**
GHS/QoL (overall changes from baseline across cycles)						
LS means (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)
Difference in LS means (95% CI)	7.81 (3.295, 12.333)		8.49 (3.771, 13.209)		1.95 (-5.406, 9.313)	
p-value	p=0.0004[a]		p=0.00025		--[b]	
Physical Functioning (overall changes from baseline across cycles)						
LS means (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)
Difference in LS means (95% CI)	8.26 (4.291, 12.219)		8.35 (4.081, 12.619)		2.60 (-4.300, 9.508)	
p-value	p=0.00003[a]		p=0.00008		--[b]	

a One-sided nominal p-value

b Formal statistical test was not-pre-specified

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.2.4.5all, PTT 14.2.4.5scc, PTT 14.2.4.5ade, PTT 14.2.4.4all, PTT 14.2.4.4scc and PTT 14.2.4.4ade

患者報告の QoL 及び身体機能は、化学療法に対するセミプリマブのベネフィットを裏付けた。本試験は非盲検試験であり潜在的なバイアスの存在が考えられるが、質問票の入力完了率は両治療群ともに高く、バイアスの影響は小さいと考えられた。さらに、事前に規定した解析及び補助的解析のデータ全体から、PRO において化学療法に対するセミプリマブのベネフィットが一貫して示された。

- 組織型が SCC の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（階層化した検定のステップ 4 及び 5）において、セミプリマブ群は IC 化学療法群に対して統計学的に有意な差を示した（GHS/QoL：差＝8.49、p＝0.00025、身体機能：差＝8.35、p＝0.00008）（表 7 及び Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.7.1.1]）。
- 同様に、全体集団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（階層化した検定のステップ 11 及び 12）でも、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間に差が認められた（GHS/QoL：差＝7.81、名目上の片側 p＝0.00040、身体機能：差＝8.26、名目上の片側 p＝0.00003）。なお、ステップ 9 において SCC 患者での GHS/QoL スコアのベースラインから Cycle 2（6 週目）までの平均変化量で、階層化した検定が中止されたため（名目上の片側 p＝0.03113）、全体集団の p 値は名目上の値である（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Section 5.1.7.1.1）
- GHS/QoL スコアのベースラインから Cycle 2 までの早期のベネフィットについては、SCC 患者（階層化した検定のステップ 9）及び全体集団（ステップ 13）とも、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間に統計学的に有意な差はなかった（SCC 患者：差＝4.14、名目上の片側 p＝0.03113）及び（全体集団：差＝3.25、名目上の片側 p＝0.04632）。しかし、身体機能スコアのベースラインから Cycle 2 までの変化量の調整平均について、SCC 患者（ステップ 10）及び全体集団（ステップ 14）とも、IC 化学療法に対するセミプリマブの早期ベネフィットが認められた（SCC 患者：差＝4.09、名目上の片側 p＝0.01201、全体集団：差＝4.16、名目上の片側 p＝0.00406）（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Section 5.1.7.1.1）。
- 事前に規定した補助的解析である、役割機能、疼痛及び食欲不振についても、3 つの尺度全てで群間差は臨床的に意味のある閾値である 10 ポイントを超えており、化学療法に対するセミプリマブのベネフィットが認められた。このように、セミプリマブ群の被験者で認められたベネフィットは、セミプリマブの有効性と、細胞傷害性化学療法に比べて改善されたセミプリマブの忍容性に起因すると考えられる（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Patient Reported Outcomes (PRO) Report]）。
- これらの解析結果は、パターン混合モデル、レスポンダー解析、明確な悪化までの時間、及び他の機能尺度・症状尺度の解析結果によって裏付けられており、PRO についてもセミプリマブは化学療法に比べて優れたベネフィットを有することが示された（Module 5.3.5.1 Study 1676

Primary Analysis CSR [PRO Report]）。セミプリマブ群では、GHS/QoL 及び身体機能を全体的に維持／改善したが、IC 化学療法群ではこれらの機能スコアは全体的に悪化した。

以上をまとめると、1676 試験において認められた化学療法に対するセミプリマブの有意な臨床的有効性と安全性プロファイルの改善は、患者報告の臨床アウトカムの評価によって強力に裏付けられた。

4.3.4 探索的評価項目 - PD-L1

治験デザインに従い、ベースラインの PD-L1 発現状況に基づいて被験者を組み入れることはしなかった。しかし、PD-L1 発現状況（SP263 Ventana アッセイを使用説明書に従って使用）と有効性の関連性を調べるためにデータを収集した。使用説明書（スライド切片作成後 6 か月以内に染色）に従って評価可能な治療前の腫瘍検体を有する 254 名の被験者のうち、63.8%（162/254 名）の被験者が治療前の腫瘍で PD-L1 発現レベル（総数［TC］スコア）が 1%以上であった。

- 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 発現が 1%以上の集団でより大きな効果がみられた（表 8）。
  - PD-L1 発現レベルが 1%以上：OS 中央値は、セミプリマブ群 13.9 か月（95% CI：9.6 か月～NE）、IC 化学療法群 9.3 か月（95% CI：7.0～11.4 か月）であった。
  - PD-L1 発現レベルが 1%未満：OS 中央値は、セミプリマブ群 7.7 か月（95% CI：4.3～12.3 か月）、IC 化学療法群 6.7 か月（95% CI：3.9～9.5 か月）であった。

表 8 - Overall Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method in Study 1676 (Full Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=304)		**Chemotherapy (N=304)**		
	Event (%)	Median Time (95% CI) [a]	Event (%)	Median Time (95% CI)[a]	HR (95% CI)[b]
All Patients	184/304 (60.5%)	12.0 (10.3, 13.5)	211/304 (69.4%)	8.5 (7.5, 9.6)	0.685 (0.560, 0.838)
PD-L1 Status					
Without PD-L1	112/178 (62.9%)	12.7 (9.6, 14.5)	123/176 (69.9%)	8.7 (7.4, 9.7)	0.643 (0.493, 0.837)
With PD-L1	72/126 (57.1%)	11.2 (8.0, 15.0)	88/128 (68.8%)	8.2 (6.7, 10.8)	0.782 (0.571, 1.071)
Patients with PD-L1					
TC ≥1%	41/82 (50.0%)	13.9 (9.6, NE)	52/80 (65.0%)	9.3 (7.0, 11.4)	0.698 (0.463, 1.053)
TC <1%	31/44 (70.5%)	7.7 (4.3, 12.3)	36/48 (75.0%)	6.7 (3.9, 9.5)	0.976 (0.588, 1.617)

Data cutoff as of 04 Jan 2021.

a Based on Kaplan-Meier method.

b Based on geographic region (North America versus Asia versus ROW per IWRS) and histology (SCC versus adenocarcinoma per IWRS) stratified proportional hazards model (cemiplimab vs IC).

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.2.1.6all

- 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 の中央値は短く（1.9～3.0 か月）、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上述のデータと一致していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 55]）。
  - PD-L1 発現レベルが 1%以上：PFS 中央値は、セミプリマブ群 3.0 か月（95% CI：1.7～5.5 か月）、IC 化学療法群 2.9 か月（95% CI：1.8～4.2 か月）であった。
  - PD-L1 発現レベルが 1%未満：PFS 中央値は、セミプリマブ群 1.9 か月（95% CI：1.4～4.0 か月）、IC 化学療法群 2.9 か月（95% CI：2.0～4.2 か月）であった。
- 全体集団における ORR のベネフィットは、PD-L1 発現が 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 発現が 1%以上の集団でより大きなベネフィットが得られた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 56]）。
  - PD-L1 発現レベルが 1%以上：ORR は、セミプリマブ群 18.3%（15/82 名、95% CI：10.6%～28.4%）、IC 化学療法群 7.5%（6/80 名、95% CI：2.8%～15.6%）であった。
  - PD-L1 発現レベルが 1%未満：ORR は、セミプリマブ群 11.4%（5/44 名、95% CI：3.8%～24.6%）、IC 化学療法群 8.3%（4/48 名、95% CI：2.3%～20.0%）であった。

PD-L1 発現状況のデータが得られた被験者における有効性の結果は、PD-L1 発現状況のデータが得られなかった被験者の結果と同様であり、PD-L1 発現状況のデータが得られなかった被験者の部分集団解析で認められた臨床的有効性は、試験全体集団を代表するものであると考えられた。二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者では、腫瘍での PD-L1 発現が陽性（TC スコア 1%以上）の場合に最大の有効性のベネフィットが得られると考えられるが、セミプリマブの臨床的有効性（客観的奏効を含む）は、治療前の腫瘍で PD-L1 の発現が検出されなかった被験者を含め、全ての PD-L1 発現レベルにおいて認められた。実際に、PD-L1 発現レベルが 1%未満の集団でも、セミプリマブ群の OS は IC 化学療法群より僅かに延長した。したがって、OS のベネフィットが最も小さい集団においても、セミプリマブの OS のベネフィットは少なくとも化学療法（1676 試験の実薬対照として設定され、臨床的に確立された標準治療）に劣らなかった。

4.4 R2810-ONC-1676 試験における有効性の結論

1676 試験では、再発性又は転移性子宮頸癌患者 608 名を、セミプリマブ単剤療法（350 mg Q3W 静脈内投与）又は IC 化学療法に 1:1 でランダムに割り付けた。被験者は、過去に再発性又は転移性子宮頸癌に対するプラチナ製剤を用いた化学療法中に病勢進行が認められ、ベバシズマブ及びパクリタキセルの投与を受けていた（又は、ベバシズマブ若しくはパクリタキセルの投与が不適当とされた理由が記録されていた）。PD-L1 発現状況は組入れ条件としなかった。組み入れられた組織型の構成（SCC：78.5%［477/608 名］、AC：21.5%［131/608 名］）は、これらの組織型の世界的な分布を反映していた(9)。

本試験は、プラチナ製剤を用いた化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた子宮頸癌患者を対象とした初めてのランダム化臨床試験である。被験者は最長 96 週間、又は病勢進行、許容できない毒性の発現、若しくは同意の撤回まで治療を受けた。セミプリマブ群の被験者では、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、病勢進行後の治療を可能とした。

主要評価項目である OS は、事前に計画した 2 回目の中間解析に基づいて解析した。2 回目の中間解析で、SCC 患者におけるセミプリマブ群の OS のベネフィットは、O'Brien-Fleming の優越性条件を超えた。2回目の中間解析で組織型が SCC の被験者における OS のベネフィットが認められたため、IDMC の全会一致の勧告により本試験は早期終了することとなった。したがって、この 2 回目の中間解析が主要な解析とみなされる。実際に消費した α は 0.01508 であり、2 回目の中間解析のデータカットオフ日である 2021 年 1 月 4 日時点での実際の OS イベント数（304 名の死亡）に基づいて決定された。全体集団（組織型：SCC＋AC）の OS は、階層化した検定のステップ 2 で解析した。有効性のデータを分かり易く提示するために、以下に全体集団の結果を先に示し、次に SCC 及び AC の組織型別の結果を示す。

全体集団の結果から、再発性又は転移性子宮頸癌患者に二次治療又は二次治療以降の治療としてセミプリマブを投与された被験者では、OS、PFS 及び ORR が化学療法を受けた被験者と比較して有意に改善し、臨床的に極めて意味のある結果が示された。

- 全体集団の OS : セミプリマブ群の OS は IC 化学療法群と比較して有意に延長した（HR : 0.685［95% CI：0.560～0.838］、片側 p = 0.00011）。OS の推定中央値は、セミプリマブ群で 12.0 か月、IC 化学療法群で 8.5 か月であった。
- 全体集団の PFS : セミプリマブ群の PFS は IC 化学療法群と比較して有意に延長した（HR : 0.745［95% CI：0.625～0.890］、片側 p = 0.00048）。PFS の推定中央値は、セミプリマブ群で 2.8 か月、IC 化学療法群で 2.9 か月であった。両群の PFS は中央値に達した後に K-M 曲線が分離しており、これが本試験で観察された全体的な PFS のベネフィットをもたらしている。
- 全体集団の ORR：セミプリマブ群の ORR は IC 化学療法群と比較して有意に高く、それぞれ 16.4%及び 6.3%、片側 p = 0.00004 であった。

全体集団の部分集団解析では、フォレストプロットにより全ての部分集団で一貫した治療効果が示され、OS 中央値は化学療法に比べてセミプリマブでより延長し、全体集団での有効性の結果を裏付けた。具体的には、フォレストプロットにおいて、再発性又は転移性子宮頸癌に対する過去の全身療法のライン数（1 又は 2 以上）、ベバシズマブの投与歴の有無、並びに IC 化学療法の 4 種類の選択肢のいずれにおいても、セミプリマブに好ましい結果が示された。これらの結果は、化学療法に対するセミプリマブの有効性が、臨床的な部分集団の間で一貫していることを裏付けた。

セミプリマブの有効性のベネフィットは SCC 及び AC の両組織型で一貫していた。SCC 患者では、OS、PFS 及び ORR について、セミプリマブは化学療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善をもたらした。

- SCC 患者における OS:セミプリマブ群の OS は IC 化学療法群と比較して有意に延長した（HR: 0.727［95% CI：0.579～0.914］、片側 p = 0.00306）。OS の推定中央値は、セミプリマブ群で 11.1 か月、IC 化学療法群で 8.8 か月であった。
- SCC 患者における PFS:セミプリマブ群の PFS は IC 化学療法群と比較して有意に延長した（HR: 0.705［95% CI：0.578～0.861］、片側 p = 0.00026）。PFS の推定中央値は、セミプリマブ群で 2.8 か月、IC 化学療法群で 2.9 か月であった。全体集団と同様に、セミプリマブ群の PFS に関するベネフィットは PFS が中央値に達した後の持続的な曲線の分離によってもたらされた。
- SCC 患者における ORR：セミプリマブ群の ORR（17.6%）は、IC 化学療法群（6.7%）と比較して有意に高かった（片側 p = 0.00014）。

組織型が AC の被験者における有効性仮説は正式には検定しなかったが、セミプリマブは AC 患者でも OS、PFS 及び ORR について臨床的に意味のある改善をもたらした。

- AC 患者における OS：OS の推定中央値は、セミプリマブ群では 13.3 か月、IC 化学療法群で 7.0 か月であった（HR：0.556［95% CI：0.363～0.853］）。
- AC 患者における PFS：PFS の推定中央値は、セミプリマブ群で 2.7 か月、IC 化学療法群で 2.8 か月であった。
- AC 患者における ORR：ORR は、セミプリマブ群で 12.3%、IC 化学療法群で 4.5%であった。

患者報告による GHS/QoL 及び身体機能の結果も、化学療法に対するセミプリマブの臨床的有用性を裏付けるものであった。本試験は非盲検試験であり潜在的なバイアスの存在が考えらえる。また、階層化した検定の手順はステップ 9 で中止された（片側 p = 0.03113）。しかし、事前に規定した解析及び補足的解析データ全体から、PRO において化学療法に対するセミプリマブのベネフィットが一貫して示された。

- 組織型が SCC の被験者の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、セミプリマブ群は IC 化学療法群に対して統計学的に有意な差を示した（GHS/QoL：差 = 8.49、p = 0.00025、身体機能：差 = 8.35、p = 0.00008）。
- 同様に、全体集団の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でも、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間に差が認められた（GHS/QoL：差 = 7.81、名目上の p = 0.0004、身体機能：差 = 8.26、名目上の p = 0.00003）。

- GHS/QoL スコアのベースラインから Cycle 2 までの早期のベネフィットについては、SCC 患者及び全体集団において、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間に統計学的に有意な差はなかったが（SCC 患者 : 差＝4.14、名目上の p＝0.03113、全体集団 : 差＝3.25、名目上の p＝0.04632）、身体機能スコアのベースラインから Cycle 2 までの変化量の調整平均については、SCC 患者及び全体集団で IC 化学療法群に対するセミプリマブの早期のベネフィットが示された（SCC 患者：差＝4.09、名目上の p＝0.01201、全体集団：差＝4.16、名目上の p＝0.00406）。
- これらの解析結果は、パターン混合モデル、レスポンダー解析、明確な悪化までの時間、及び他の機能尺度・症状尺度の解析結果によって裏付けられており、PRO についてもセミプリマブは化学療法に比べて優れたベネフィットを有することが示された。

探索的な解析では、治療前の腫瘍の IHC による PD-L1 発現レベル（TC スコア）が 1%以上の被験者及び 1%未満の被験者のいずれにおいても、全体集団（組織型：SCC＋AC）でセミプリマブの有効性が認められた。PD-L1 陰性の被験者でも、セミプリマブ群の OS は IC 化学療法群より数値的に大きく、明らかに劣ることはなかった。

- PD-L1 発現レベルが 1%以上：OS 中央値は、セミプリマブ群で 13.9 か月（95% CI：9.6 か月～NE）、IC 化学療法群で 9.3 か月（95% CI：7.0～11.4）であった。
- PD-L1 発現レベルが 1%未満：OS 中央値は、セミプリマブ群で 7.7 か月（95% CI：4.3～12.3 か月）、IC 化学療法群で 6.7 か月（95% CI：3.9～9.5 か月）であった。
- PD-L1 発現レベルが 1%以上及び 1%未満の被験者の両方で客観的奏効が認められた（セミプリマブ群の ORR はそれぞれ 18.3%［15/82 名］及び 11.4%［5/44 名］）。
- 本試験では、現在利用可能な治療法である実薬対照群（プラセボではない）に対するセミプリマブの OS のベネフィットが、PD-L1 発現状況にかかわらず示された。本試験では PD-L1 発現レベルが 1%未満の被験者においてもセミプリマブ投与時の OS が IC 化学療法より劣らなかった（数値的に大きかった）。これは、本試験が OS を評価した実薬対照試験であることを踏まえると、臨床的に意味のある結果であった。この集団で客観的奏効が報告されたことから、セミプリマブ単剤療法の臨床的活性の更なるエビデンスが示された。

結論として、再発性又は転移性子宮頸癌において、組織型や PD-L1 発現状況にかかわらず、免疫チェックポイント阻害剤が患者の OS を延長することが 1676 試験で初めて示された。また、本試験は、再発性又は転移性子宮頸癌に対する一次治療後の全身療法で OS のベネフィットを示した最初の試験でもあった。OS のベネフィットは、全体集団（組織型：SCC＋AC）でも各組織型集団でも観察された。副次評価項目に関しては、セミプリマブの方が化学療法に比べて PFS 及び ORR をより改善した。EORTC QLQ-C30 の評価では、ベースライン後の各来院での患者報告による GHS/QoL 及び身体機能において、セミプリマブを投与された被験者ではおおむねベースラインを維持又はベースラインから改

善したが、化学療法を受けた被験者ではおおむね低下した。GHS/QoL 及び身体機能スコアの変化量の差はセミプリマブに有利であり、特に身体機能では Cycle 2 のような早期から潜在的な差が認められた。セミプリマブの有効性の程度はPD-L1 発現レベルに関連すると考えられたが、ベースラインのPD-L1 発現状況に関係なく、セミプリマブによる臨床的有用性が観察された。1676 試験では、二次治療以降の全身療法を必要とする組織型が SCC 又は AC の子宮頸癌患者に対する、セミプリマブの臨床的に意味のある持続的な有効性のベネフィットが示された。

日本の被験者は、全体集団と比較して観察期間の中央値が僅かに短かった（それぞれ 13.60 か月［範囲：6.0～25.3 か月］及び 18.18 か月［範囲：6.0～38.2 か月］）。1676 試験では、全体集団と同様に、日本の被験者においても細胞傷害性化学療法に対するセミプリマブの有効性のベネフィットが認められた。

- 日本の被験者では、主要評価項目である OS において IC 化学療法に対するセミプリマブのベネフィットが示され、HR は 0.855（95% CI：0.434～1.684）であった。OS 中央値はセミプリマブ群が 8.4 か月（95% CI：7.0 か月～NE）、IC 化学療法群が 9.4 か月（95% CI：5.4 か月～14.9）であった。OS の（HR における）良好な結果は、データカットオフ日時点で治験治療を継続していた被験者の割合がセミプリマブ群で高かったこと（セミプリマブ群：6 名［20.7%］、IC 化学療法群：2 名［7.4%］）、及びセミプリマブ群で打切りが多かったこと（セミプリマブ群：12 名［41.4%］、IC 化学療法群：10 名［37.0%］）によって裏付けられた。
- 副次的有効性評価項目は、日本の被験者における化学療法に対するセミプリマブの臨床的有用性のエビデンスを裏付ける結果を示した。
  - PFS：日本の被験者において、PFS の IC 化学療法群に対するセミプリマブ群の HR は 0.896（95% CI：0.498～1.612）であった。PFS 中央値は、セミプリマブ群で 4.0 か月（95% CI：1.4～8.2 か月）、IC 化学療法群で 3.7 か月（95% CI：1.8～4.2 か月）であった。
  - ORR：日本の被験者において、ORR（治験責任医師による評価）は、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群より 2 倍以上高かった（それぞれ 17.2%［95% CI：5.8%～35.8%］及び 7.4%［95% CI：0.9%～24.3%］）。オッズ比は 2.471（95% CI：0.436～13.990）であった。免疫療法による効果は臨床的に意味のある期間持続することが知られているが、日本の被験者における ORR の結果は、細胞傷害性化学療法に対するセミプリマブの明らかな有効性を裏付けるものであった。

日本の被験者における IC 化学療法に対するセミプリマブの奏効率、PFS、生存期間などの有効性のベネフィットは、全体集団にみられたベネフィットと方向的に一致していた。

5　安全性の概括評価

5.1　緒言

本申請を裏付ける主要な安全性データは、第 3 相ピボタル試験である 1676 試験及び日本人固形がん患者を対象とした 1622 試験の Part 1 で得られたものである。さらに、セミプリマブ単剤療法の 4 試験（1423 試験［各種進行性固形がん患者を対象とした FIH 試験］、1540 試験［進行性 CSCC］、1620 試験［進行性 BCC］及び 1624 試験［進行性 NSCLC］）から得られた安全性データを 1676 試験のデータと併合して評価した。これら 4 試験の組入れ被験者数とデータカットオフ日を表 2 に示す。

1676 試験に先立ち、1622 試験の Part 1 で進行性悪性腫瘍を有する日本人患者でのセミプリマブの安全性及び忍容性が確認された（表 2）。1622 試験の Part 1 の結果の要約を本項に記載する。また、Module [2.7.6]に試験の概要を示した。

子宮頸癌を対象とした 1676 試験、BCC を対象とした 1620 試験及び NSCLC を対象とした 1624 試験のセミプリマブの用法･用量は同じであった（海外で承認された用法･用量であるセミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与）。1540 試験の Group 3 の転移性 CSCC 被験者に対してもこの用法・用量を用いた。一方、1540 試験の Group 1 及び Group 2 の被験者と 1423 試験のほとんどの被験者には、セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与した。このように用法・用量は異なるものの、これらの被験者から得られた安全性データを併合することの妥当性は、セミプリマブの曝露量の類似性から裏付けられている。

5.2　安全性評価計画

5.2.1　関連する非臨床データ

セミプリマブの非臨床試験における安全性は、包括的な毒性試験プログラムで評価された。これらの試験結果は、添付文書に基づく他の PD-1/PD-L1 阻害剤の非臨床試験で報告された結果と一致している。

5.2.2　リスク

セミプリマブの臨床開発プログラムにおける安全性モニタリング及び解析計画のデザインでは、セミプリマブの作用機序に基づき、以下のリスクを考慮した。

- 薬理学的分類によるリスク
  - imAE：セミプリマブは PD-1 に特異的に結合し、そのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との相互作用を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。これにより、セミプリマブは PD-1 の免疫チェックポイント機能を阻害する。治療メカニズムには T 細

胞に特異的なエフェクター機能の増強が含まれるため、セミプリマブは正常組織に対する免疫関連の毒性を引き起こす可能性がある(69)(70)(71)。

- モノクローナル抗体に関連した一般的なリスク
  - Infusion-related reaction（IRR）：セミプリマブは治療用タンパク質であり、過敏症反応が起こる可能性がある。
  - 免疫原性：他のモノクローナル抗体と同様に、セミプリマブは ADA の産生を誘発する可能性がある。これまでのところ NAb の産生は確認されていない。
- 理論上のリスク
  - 胚・胎児毒性：セミプリマブはヒト IgG4 であり、胎盤を通過して胎児に害を及ぼす可能性があるため、セミプリマブの臨床開発プログラムでは妊娠中の女性は除外された。妊娠中の女性を対象としてセミプリマブのリスクを解析したデータ又は特徴づけるデータはない。妊娠中の女性における理論上のリスクについては、5.12 項に記載した。

5.2.3 安全性モニタリング計画

1676 試験及び 1622 試験の Part 1 では、全ての有害事象のモニタリング、臨床検査、バイタルサインなどの標準的な臨床試験の安全性評価により、安全性データを継続的にモニタリングした。免疫原性は、ADA の発現をモニタリングすることによって評価した。また、1676 試験では、進行中の臨床試験の安全性データを定期的に独立して評価するため、IDMC を設置した。組み入れられた被験者の保護と安全性を確保するため、IDMC は 1676 試験の実施について治験依頼者に早期終了を勧告した。同様の安全性モニタリングは、本申請の参考資料とした治験でも実施した。

5.2.4 安全性解析計画

5.2.4.1 R2810-ONC-1676 試験の解析

安全性解析の主要目的は、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象としてセミプリマブ単剤療法の安全性を評価することであった。1676 試験では、全ての被験者にセミプリマブを 350 mg Q3W の用法・用量で投与した。

1676 試験では、日本で組み入れられた被験者（以下、日本の被験者）を対象として追加解析を行った。

1676 試験の安全性データの解析及び表示に用いた統計手法の詳細は SAP に記載されている（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [SAP]）。

5.2.4.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 の解析

1622試験の主要目的は、進行性悪性腫瘍を有する日本人患者を対象として、セミプリマブの安全性、忍容性及び PK を評価することであった。副次目的は、セミプリマブの免疫原性を評価することであ

った。曝露状況、TEAE、臨床検査値、バイタルサイン及び ECOG PS などの安全性評価項目を要約し、表及び一覧で示した。重症度の評価に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 を用いた。1622 試験の Part 1 の詳細は本申請に含まれる。1622 試験の Part 1 では、被験者は各治療サイクルの Day 1 にセミプリマブ 250 mg Q3W 又は 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた。

1622 試験の安全性データの解析及び表示に用いた統計手法の詳細は SAP に記載されている（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [SAP]）。

5.2.4.3 併合解析方法

セミプリマブに関する既知の重要なリスク（5.2.2 項）を詳細に評価し、セミプリマブ単剤療法に関連するまれなリスクを特定するため、Safety Pool 1 で 1676 試験の安全性データを、Safety Pool 2 で 1676 試験の安全性データを子宮頸癌患者以外のがん種を対象とした 4 試験の安全性データと併合して評価した。Safety Pool 2 には、1676 試験、1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験のデータが含まれる（表 2）。これらの試験は、併合するのに十分な試験デザインの類似性があり、セミプリマブ単剤療法の安全性に関する最大の臨床データである。Safety Pool 2 で示すデータは、がん種や併用療法による影響を受けにくいと思われる重要なリスク（IRR、imAE 及び ADA）を明らかにするために使用した。

- Safety Pool 1（再発性又は転移性子宮頸癌の患者集団）：1676 試験で少なくとも 1 回のセミプリマブ単剤療法を受けた全ての被験者が安全性解析対象集団（SAF）に含まれた。Safety Pool 1 には 300 名の被験者が含まれた。
- Safety Pool 2（セミプリマブ単剤療法を受けた患者集団）：少なくとも 1 回のセミプリマブ単剤療法を受けた全ての被験者が含まれた（表 9）。

表 9 - Safety Pool 別の併合データベース

試験名／対象被験者	データカットオフ日	Safety Pool 1	Safety Pool 2
1676 試験（子宮頸癌）：セミプリマブ単剤療法を受けた全被験者（300 名）	2021 年 1 月 4 日	x	x
1423 試験（FIH 試験）：セミプリマブ単剤療法を受けた全被験者（130 名）	2019 年 4 月 30 日		x
1540 試験（CSCC）: Group 1、Group 2 及び Group 3 の被験者（193 名）	2018 年 9 月 20 日（Group 1 及び Group 3） 2018 年 10 月 10 日（Group 2）		x
1620 試験（BCC）：全被験者（138 名）	2020 年 6 月 30 日		x
1624 試験（NSCLC）：セミプリマブ単剤療法群（355 名）	2020 年 3 月 1 日		x

BCC：基底細胞癌、CSCC：皮膚有棘細胞癌、FIH：First-in-Human、NSCLC：非小細胞肺癌

Safety Pool 別の安全性解析は全て Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety（ISS）に記載されている。併合された安全性データの解析に用いた統計手法は、Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 3]に記載されている。

5.2.4.4 定義

SAF

SAF には、1676 試験、1423 試験、1540 試験の Group 1、Group 2 及び Group 3、1620 試験、並びに 1624 試験（クロスオーバーでセミプリマブが投与された被験者を除く）で少なくとも 1 回のセミプリマブ投与を受けた全ての被験者が含まれた。SAF は併合安全性解析の主要な解析データセットである。

解析期間

安全性の要約について、以下の 3 つの解析期間を定義した。

- Pre-treatment 期間：被験者が治験への参加に同意してから、セミプリマブの投与を開始するまでの期間
- On-treatment 期間：セミプリマブの初回投与から、各試験の治験実施計画書で定義した有害事象収集期間終了までの期間。すなわち、1423 試験ではセミプリマブ最終投与後 30 日、1676 試験及び 1624 試験ではセミプリマブ最終投与後 90 日、1540 試験及び 1620 試験ではセミプリマブ最終投与後 105 日（又はデータカットオフ日のいずれか早い日）までとした。
- Post-treatment 期間：on-treatment 期間終了日の翌日から、治験終了日又はデータカットオフ日のいずれか早い日までの期間

5.2.5 統計手法

5.2.5.1 有害事象の解析

有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングは、治験参加への同意取得時点から開始し、on-treatment 期間の有害事象収集期間の終了時まで実施した。有害事象収集期間の終了後は、治験責任医師がセミプリマブとの因果関係が否定できないと判断した有害事象を記録した。病勢進行及び病勢進行による死亡は、有害事象とはみなさなかった。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に従って分類した。有害事象の重症度は、NCI-CTCAE version 4.03 に基づいて評価した。有害事象の解析は、TEAE に基づいて行った。TEAE は、on-treatment 期間に発現した有害事象、並びに post-treatment 期間及び該当する場合はセミプリマブの再投与開始前に発現したセミプリマブとの因果関係が否定できない有害事象と定義した。

5.2.5.2 重要な特定されたリスクの解析

セミプリマブに関する重要な特定されたリスクは IRR と imAE であり、これらはセミプリマブの添付文書に記載予定である。これらのリスクを十分に把握するために、セミプリマブ単剤療法での最大の安全性データセットである Safety Pool 2（1676 試験、1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験の併合データ）を用いて解析を行った。

IRR

本解析を目的として、2 つの個別対応 MedDRA 検索式の一覧（IRR Diagnoses 及び IRR Symptoms）を用いて、以下の基準に従って IRR を特定した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT が、IRR Diagnoses 及び IRR Symptoms の 2 つの個別対応 MedDRA 検索式の一覧のいずれかに含まれ、以下の基準を満たす場合に IRR として分類された。

- IRR Diagnoses : この一覧には、IRR を提示するために一般的に用いられる PT が含まれている。これらの PT に該当し、発現日がセミプリマブの投与当日（投与中又は投与終了後）又は翌日の全ての有害事象は、消失日にかかわらず、IRR とみなした。
- IRR Symptoms：この一覧には、一般的に観察される IRR の症状に関する PT が含まれている。これらの PT に該当し、発現日がセミプリマブの投与当日又は翌日で、発現から 2 日以内に消失した有害事象は、IRR とみなした。

imAE

imAE を特定するための個別対応 MedDRA 検索式である「Sponsor List of Potential imAE PTs」を作成した（6.5 項）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT がこの一覧に含まれている場合、「潜在的な imAE」とみなした。「確定した imAE」は、「潜在的な imAE」のうち、全身性ステロイド薬若しくは免疫抑制薬による治療を必要とするもの、又は免疫関連の内分泌障害であるものと定義した。

5.2.5.3 その他の安全性評価項目の解析

1676 試験の臨床検査、12 誘導心電図（ECG）及びバイタルサインの結果は、それぞれ Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.3.1.1all]～[Post-text Table 14.3.3.5.3all]、[Post-text Table 14.3.4.3all]及び[Post-text Table 14.3.4.1all]に要約した。臨床検査の結果は、Module 5.3.5.3 ISS SAP [Section 6.6.2]に記載された手順に従って要約した。

5.3 曝露状況及び被験者の内訳

本申請で示した安全性データに関する各試験の用法・用量を表 2 に示す。

各試験のデータカットオフ日時点での曝露状況及び被験者の内訳は以下のとおりである。

- 1676 試験（Safety Pool 1）の SAF には、少なくとも 1 回のセミプリマブ単剤療法を受けた 300 名及び少なくとも 1 回の IC 化学療法を受けた 290 名が含まれた。

- 1676 試験における日本の被験者の SAF（及び FAS）には、少なくとも 1 回のセミプリマブ単剤療法を受けた 29 名及び少なくとも 1 回の IC 化学療法を受けた 27 名が含まれた。
- 1622 試験の Part 1 の SAF には、セミプリマブ 250 mg Q3W の静脈内投与を受けた 6 名及びセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた 7 名が含まれた。
- Safety Pool 2 には、1676 試験、1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験で少なくとも 1 回のセミプリマブ単剤療法を受けた 1,116 名が含まれた。

5.3.1 曝露状況

5.3.1.1 R2810-ONC-1676 試験での曝露状況

1676 試験では、被験者はセミプリマブ 350 mg Q3W 又は IC 化学療法（ペメトレキセド、トポテカン、イリノテカン、ゲムシタビン又はビノレルビンの中から選択）のいずれかにランダム化され、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで最長 96 週間の治験治療を受けた。

被験者（セミプリマブ群：300 名、IC 化学療法群：290 名）は 14 か国、97 施設の実施医療機関で治験治療を受けた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 4]）。

データカットオフ日時点で、SAF での曝露期間の中央値は、セミプリマブ群（セミプリマブ単剤療法を受けた 300 名）で 15.15 週（範囲：1.4～100.7 週）、IC 化学療法群（IC 化学療法を受けた 290 名）で 10.05 週（範囲：1.0～81.9 週）であり、セミプリマブ群の方が長かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.4.1all]）。データカットオフ日時点で、セミプリマブ群の 37.0%（111/300 名）及び IC 化学療法群の 16.9%（49/290 名）が 24 週以上の治験治療を受けており、セミプリマブ群の 19.3%（58/300 名）及び IC 化学療法群の 3.4%（10/290 名）が 48 週以上の治験治療を受けていた。1676 試験での両治療群間の安全性評価は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で曝露期間の中央値が長かったことを考慮して解釈しなければならない。

曝露された被験者数と曝露期間は、再発性又は転移性子宮頸癌患者に対するセミプリマブの安全性を明らかにするために十分であると考えられた。

5.3.1.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者での曝露状況

データカットオフ日時点（2021 年 1 月 4 日）で、日本では 29 名がセミプリマブの投与を受け、27 名が IC 化学療法を受けていた（Module 2.7.4 [表 11]）。日本の被験者での曝露期間の中央値は、IC 化学療法群（11.00 週［範囲：1.0～35.0 週］）と比較して、セミプリマブ群（18.10 週［範囲：3.0～71.9 週］）で長かった。データカットオフ日時点で、セミプリマブ群の 12 名（41.4%）及び IC 化学療法群の 3 名（11.1%）が、それぞれセミプリマブの投与及び IC 化学療法を 24 週以上受けており、セミプリマブ群の 4 名（13.8%）がセミプリマブの投与を 48 週以上受けていた。IC 化学療法群では IC 化学療法を 48 週以上受けていた被験者はいなかった。1676 試験における日本の被験者での両治療群間の全

ての安全性評価は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で曝露期間の中央値が長かったことを考慮して解釈しなければならない。

5.3.1.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 での曝露状況

1622 試験の Part 1 は、第 1 相、単施設試験であり、2 つのセミプリマブ用量群について検討した。初めの用量群でセミプリマブ 250 mg を Q3W で静脈内投与し、安全性及び忍容性を確認したのち、次の用量群でセミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した。

データカットオフ日時点（2021 年 5 月 1 日）で、6 名がセミプリマブ 250 mg Q3W の静脈内投与を受け、7 名がセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けていた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Section 4]）。

データカットオフ日時点で、SAF での曝露期間の中央値は、セミプリマブ 350 mg Q3W 群（9.10 週［範囲：3.0～45.0 週］）と比較して、セミプリマブ 250 mg Q3W 群（39.05 週［範囲：6.0～194.6 週］）で長かった（Module 2.7.4 [表 12]）。これは、250 mg Q3W 群が最初に評価されたためであった。

1622 試験の Part 1 の両用量群間の全ての安全性評価は、セミプリマブ 350 mg Q3W 群と比較してセミプリマブ 250 mg Q3W 群で曝露期間の中央値が長かったことを考慮して解釈しなければならない。

5.3.1.3 セミプリマブ単剤療法を受けた全ての被験者での曝露状況

セミプリマブ単剤療法を受けた被験者を対象とした全ての試験（Safety Pool 2）では、合計 1,116 名が少なくとも 1 回のセミプリマブ投与を受けた。曝露期間の中央値は 26.90 週（範囲：0.3～144.4 週）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.4.1]）。これは 1,000 人に 1 人未満の割合で発現するまれな副作用を特定するために十分な被験者数であると考えられた。合計 321 名が 48 週以上セミプリマブに曝露された。全体として、300 名を超える被験者が 48 週以上セミプリマブに曝露されており、セミプリマブの長期的な安全性プロファイルを評価するためには十分な期間であると考えられた。

1676 試験での治験治療への曝露状況の詳細は Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 4.6]、1622 試験の Part 1 でのセミプリマブへの曝露状況の詳細は Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Section 4.6]に記載されている。

5.3.2 被験者の内訳

1676 試験の全体集団での被験者の内訳の詳細は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 4.1]及び Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.1.1]、1676 試験における日本の被験者の内訳の詳細は Module 2.7.4 [1.2.1.1.1 項]に記載されている。1622 試験の Part 1 での被験者の内訳の詳細は、Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Section 4.1]に記載されている。

5.4　人口統計学的特性及びその他の被験者特性

5.4.1　R2810-ONC-1676 試験

1676 試験のセミプリマブ群では、191 名（63.7%）が白人であり、年齢の中央値は 51.0 歳（範囲：22～81 歳）であった。IC 化学療法群では、181 名（62.4%）が白人であり、年齢の中央値は 50.0 歳（範囲 : 24～87 歳）であった。全体の 12.4%が 65 歳以上であった。いずれの治療群でも約半数の被験者（セミプリマブ群：52.7%、IC 化学療法群：53.4%）は ECOG PS が 1 であった。人口統計学的特性は、セミプリマブ群と IC 化学療法群で類似していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2all]）。

5.4.1.1　R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

1676 試験における日本の被験者での年齢の中央値は、セミプリマブ群で 57.0 歳、IC 化学療法群で 52.0 歳であり、全体の 32.1%が 65 歳以上であった。ほとんどの被験者（セミプリマブ群：75.9%、IC 化学療法群：70.4%）は ECOG PS が 0 であった。人口統計学的特性は、セミプリマブ群と IC 化学療法群で類似していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.1.1all.jp]）。

5.4.2　R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、年齢の中央値はセミプリマブ 250 mg Q3W 群で 55.5 歳、セミプリマブ 350 mg Q3W 群で 64.0 歳であり、全体の 38.5%が 65 歳以上であった。多くの被験者（8/13 名［61.5%］）は ECOG PS が 0 であった。被験者の人口統計学的特性は、進行性悪性腫瘍を有する日本の患者集団で予想されるものと一致していた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.1]）。

5.5　有害事象

5.5.1　有害事象の概略

5.5.1.1　R2810-ONC-1676 試験

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に対して、セミプリマブは IC 化学療法と比較して良好な安全性プロファイルを示した。セミプリマブ群では IC 化学療法群と比較して、TEAE、Grade 3 以上の TEAE 及び重篤な有害事象の発現が少なく（特に血液毒性が少ない）、投与延期、投与中断及び治験治療中止の必要性がより低かったことから、患者にとって臨床的に重要な観点において、セミプリマブの安全性プロファイルは望ましいと考えられる。PD-1 阻害剤の作用機序から予想されたとおり、セミプリマブ投与において imAE の発現が認められたが、これらは確立された臨床ガイドラインに従って適切に管理された。

曝露期間の中央値は IC 化学療法群（10.05 週）と比較してセミプリマブ群（15.15 週）で長かったため（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.4.1all]）、正確な比較及び解釈のために、TEAE、重篤な TEAE、及び治験治療中止に至った TEAE の発現率を曝露期間に応じて調整した。

曝露期間で調整した TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 661.2 名/100 人年、IC 化学療法群で 2,420.4 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.15all]）。曝露期間で調整しない場合、治験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、セミプリマブ群で 88.3%（265/300 名）、IC 化学療法群で 91.4%（265/290 名）であった（表 10）。

曝露期間で調整した重篤な TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 70.4 名/100 人年、IC 化学療法群で 112.5 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.2.1.15all）。曝露期間で調整しない場合、1 件以上の重篤な TEAE を発現した被験者の割合は、セミプリマブ群で 29.7%（89/300 名）、IC 化学療法群で 26.9%（78/290 名）であった（5.5.4.1 項）。

曝露期間で調整した治験治療中止に至った TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 17.1 名/100 人年、IC 化学療法群で 19.0 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.16all]）。曝露期間で調整しない場合、治験治療中止に至った TEAE は、セミプリマブ群の 26 名（8.7%）、IC 化学療法群の 15 名（5.2%）に発現した（5.5.5.1 項）。

Grade 3 以上の TEAE を発現した被験者は、IC 化学療法群（155 名［53.4%］）と比較して、セミプリマブ群（135 名［45.0%］）で少なかった（表 10）。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者も、IC 化学療法群（117 名［40.3%］）と比較して、セミプリマブ群（44 名［14.7%］）で少なかった（表 16）。

死亡に至った TEAE の発現割合は、セミプリマブ群（1.7%［5/300 名］）と IC 化学療法群（0.7%［2/290 名］）で同程度であった（5.5.3.1 項）。セミプリマブ群で死亡に至った TEAE は、併発した医学的問題によるものであり、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できると判断された。一方、IC 化学療法群の 2 名に発現した 3 件の死亡に至った TEAE 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。なお、セミプリマブ群の死亡に至った TEAE の発現割合は、セミプリマブの曝露期間の中央値がより長いことを考慮して評価する必要がある（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 8]）。

投与延期又は投与中断に至った TEAE を発現した被験者は、IC 化学療法群（114 名［39.3%］）と比較して、セミプリマブ群（75 名［25.0%］）で少なかった（5.5.6.1 項）。

SAF では、比較的多く認められた TEAE のほとんどが、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が低いか又は同程度であった（表 11）。比較的多く認められた重症度を問わない TEAE（いずれかの治療群で 10%以上の PT）は、貧血（セミプリマブ群：25.0%、IC 化学療法群：44.5%、以下同順）、悪心（18.3%、33.4%）、疲労（16.7%、15.5%）、嘔吐（16.0%、23.4%）、便秘（15.0%、20.3%）、食欲減退（15.0%、15.9%）、発熱（11.7%、21.0%）、尿路感染（11.7%、8.6%）、無力症（11.0%、

15.2%）、背部痛（11.0%、8.6%）、下痢（10.7%、13.4%）、関節痛（10.3%、2.8%）、腹痛（9.7%、11.4%）及び好中球減少症（2.0%、15.2%）であった。

IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が高かった TEAE（差が 5%以上の PT）は、関節痛（10.3%、2.8%）及び甲状腺機能低下症（6.0%、0%）であった。

表 10 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)	**Chemotherapy (N=290)**
Number of TEAEs	1969	2356
Number of NCI grade 3/4/5 TEAE	299	385
Number of serious TEAEs	147	133
Number of patients with any TEAE, n (%)	265 (88.3%)	265 (91.4%)
Exposure-adjusted rate of TEAEs, per 100 patient-years	661.19	2420.39
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 TEAE, n (%)	135 (45.0%)	155 (53.4%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	89 (29.7%)	78 (26.9%)
Exposure-adjusted rate of serious TEAEs, per 100 patient-years	70.40	112.53
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAEs, n (%)	26 (8.7%)	15 (5.2%)
Exposure-adjusted rate of TEAEs leading to treatment discontinuation, per 100 patient-years	17.09	18.95
Number of patients with any TEAE leading to drug interruption/delay, n (%)	75 (25.0%)	114 (39.3%)
Number of patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	0	58 (20.0%)
Number of patients with any TEAE resulting in death, n (%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)

Data cutoff as of 4 Jan 2021.
Abbreviations: NCI, National Cancer Institute; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Table 35 and PTTs 14.3.1.2.15all, 14.3.1.2.1.16all, and 14.3.2.1.15all

表 11 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1676 (All Grades in >5% or Grade 3/4/5 in >2% of Patients in Any Treatment Arm) and per 100 Patient-Years by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)			**Chemotherapy (N=290)**		
	All Grades		**Grades 3/4/5**	**All Grades**		**Grades 3/4/5**
System Organ Class Preferred Term	**n (%)**	**Rate per 100PY**	**n (%)**	**n (%)**	**Rate per 100PY**	**n (%)**
Number of patients with any TEAE	265 (88.3)	661.19	135 (45.0)	265 (91.4)	2420.39	155 (53.4)
胃腸障害	151 (50.3)	163.40	23 (7.7)	185 (63.8)	518.82	28 (9.7)
悪心	55 (18.3)	42.08	1 (0.3)	97 (33.4)	177.64	6 (2.1)
嘔吐	48 (16.0)	35.56	2 (0.7)	68 (23.4)	102.34	7 (2.4)
便秘	45 (15.0)	32.35	0	59 (20.3)	82.51	1 (0.3)
下痢	32 (10.7)	22.95	3 (1.0)	39 (13.4)	54.87	4 (1.4)

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=300)			Chemotherapy (N=290)		
	All Grades		Grades 3/4/5	All Grades		Grades 3/4/5
	n (%)	Rate per 100PY	n (%)	n (%)	Rate per 100PY	n (%)
腹痛	29 (9.7)	20.25	3 (1.0)	33 (11.4)	45.74	3 (1.0)
口内炎	12 (4.0)	8.33	1 (0.3)	22 (7.6)	29.19	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	124 (41.3)	108.90	19 (6.3)	152 (52.4)	339.52	11 (3.8)
疲労	50 (16.7)	38.40	4 (1.3)	45 (15.5)	67.35	4 (1.4)
発熱	35 (11.7)	24.61	1 (0.3)	61 (21.0)	90.73	0
無力症	33 (11.0)	22.72	7 (2.3)	44 (15.2)	60.97	3 (1.0)
末梢性浮腫	19 (6.3)	12.82	1 (0.3)	16 (5.5)	20.42	0
感染症および寄生虫症	107 (35.7)	93.48	30 (10.0)	87 (30.0)	138.81	30 (10.3)
尿路感染	35 (11.7)	24.98	15 (5.0)	25 (8.6)	32.67	8 (2.8)
代謝および栄養障害	92 (30.7)	74.51	20 (6.7)	88 (30.3)	136.88	14 (4.8)
食欲減退	45 (15.0)	32.24	1 (0.3)	46 (15.9)	63.75	2 (0.7)
低アルブミン血症	21 (7.0)	14.23	4 (1.3)	18 (6.2)	22.88	4 (1.4)
低カリウム血症	18 (6.0)	12.24	8 (2.7)	17 (5.9)	22.29	7 (2.4)
高血糖	4 (1.3)	2.65	1 (0.3)	16 (5.5)	21.23	3 (1.0)
血液およびリンパ系障害	87 (29.0)	68.99	41 (13.7)	157 (54.1)	348.87	101 (34.8)
貧血	75 (25.0)	56.80	36 (12.0)	129 (44.5)	242.22	78 (26.9)
好中球減少症	6 (2.0)	4.01	3 (1.0)	44 (15.2)	63.43	26 (9.0)
白血球減少症	4 (1.3)	2.67	1 (0.3)	13 (4.5)	16.80	7 (2.4)
血小板減少症	2 (0.7)	1.33	1 (0.3)	16 (5.5)	20.63	9 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	83 (27.7)	72.60	10 (3.3)	65 (22.4)	98.65	6 (2.1)
背部痛	33 (11.0)	23.54	4 (1.3)	25 (8.6)	32.54	2 (0.7)
関節痛	31 (10.3)	22.70	1 (0.3)	8 (2.8)	10.35	0
四肢痛	18 (6.0)	12.41	2 (0.7)	7 (2.4)	8.99	2 (0.7)
臨床検査	70 (23.3)	55.13	21 (7.0)	93 (32.1)	160.15	26 (9.0)
血中クレアチニン増加	20 (6.7)	13.69	4 (1.3)	17 (5.9)	22.00	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (4.3)	8.93	2 (0.7)	20 (6.9)	26.76	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.0)	8.14	2 (0.7)	19 (6.6)	25.35	0
好中球数減少	2 (0.7)	1.33	1 (0.3)	26 (9.0)	36.12	12 (4.1)
白血球数減少	2 (0.7)	1.31	0	14 (4.8)	18.42	6 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	62 (20.7)	47.71	8 (2.7)	41 (14.1)	58.31	5 (1.7)
呼吸困難	26 (8.7)	17.82	5 (1.7)	17 (5.9)	22.42	1 (0.3)
咳嗽	20 (6.7)	13.73	1 (0.3)	20 (6.9)	26.17	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	60 (20.0)	47.82	5 (1.7)	57 (19.7)	91.92	1 (0.3)
発疹	18 (6.0)	12.48	3 (1.0)	19 (6.6)	25.35	0
そう痒症	16 (5.3)	10.97	0	15 (5.2)	19.85	1 (0.3)
神経系障害	49 (16.3)	37.09	3 (1.0)	59 (20.3)	87.77	4 (1.4)
頭痛	22 (7.3)	15.42	1 (0.3)	17 (5.9)	22.40	0
腎および尿路障害	47 (15.7)	34.20	17 (5.7)	38 (13.1)	52.90	8 (2.8)
水腎症	9 (3.0)	6.01	7 (2.3)	4 (1.4)	5.05	2 (0.7)
生殖系および乳房障害	44 (14.7)	32.36	4 (1.3)	33 (11.4)	44.47	5 (1.7)
骨盤痛	14 (4.7)	9.60	1 (0.3)	16 (5.5)	20.84	3 (1.0)

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=300)			Chemotherapy (N=290)		
	All Grades		Grades 3/4/5	All Grades		Grades 3/4/5
	n (%)	Rate per 100PY	n (%)	n (%)	Rate per 100PY	n (%)
精神障害	39 (13.0)	27.61	2 (0.7)	36 (12.4)	48.59	1 (0.3)
不眠症	19 (6.3)	12.95	0	16 (5.5)	21.01	1 (0.3)
内分泌障害	25 (8.3)	17.74	1 (0.3)	1 (0.3)	1.26	0
甲状腺機能低下症	18 (6.0)	12.52	1 (0.3)	0	0	0

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Abbreviations: AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; PY, patient-years; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
All AEs were coded using MedDRA Version 23.1. NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group.
Note: For patients with event, number of patient years is calculated up to date of the first event; for patients without event, it corresponds to the length of treatment duration.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_grade_py_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_grade_py_1676_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

曝露期間で調整した TEAE 発現率では、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現率が高かった TEAE は、関節痛（セミプリマブ群：22.70 名/100 人年、IC 化学療法群：10.35 名/100 人年、以下同順）、四肢痛（12.41 名/100 人年、8.99 名/100 人年）、甲状腺機能低下症（12.52 名/100 人年、0 名/100 人年）及び水腎症（6.01 名/100 人年、5.05 名/100 人年）であった（表 11）。その他の TEAE では、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で曝露期間で調整した TEAE 発現率が低かった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、IC 化学療法群（81.4%［236/290 名］）と比較して、セミプリマブ群（56.7%［170/300 名］）で低かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 38]）。セミプリマブ群で比較的多く認められた重症度を問わない治験薬との因果関係が否定できない TEAE（5%以上の PT）は、疲労（セミプリマブ群：10.7%、IC 化学療法群：13.4%、以下同順）、悪心（9.3%、30.0%）、貧血（7.3%、36.6%）、無力症（7.3%、11.4%）、食欲減退（7.3%、9.7%）、下痢（6.7%、9.3%)、甲状腺機能低下症（6.0%、0%）、嘔吐（5.7%、18.3%）、関節痛（5.7%、1.0%）、発疹（5.0%、4.8%）及びそう痒症（5.0%、3.1%）であった。

IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE（差が 5%以上の PT）は、甲状腺機能低下症のみであった。

5.5.1.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

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再発性子宮頸癌を有する日本の被験者に対して、セミプリマブは IC 化学療法と比較して良好な安全性プロファイルを示した。日本の被験者の安全性プロファイルは、1676 試験の全体集団での安全性プロファイルと一致していた。

曝露期間の中央値は IC 化学療法群（11.00 週）と比較してセミプリマブ群（18.10 週）で長かったため（Module 2.7.4 [表 11]）、正確な比較及び解釈のために、TEAE、重篤な TEAE、及び治験治療中止に至った TEAE の発現率を曝露期間に応じて調整した。

曝露期間で調整した TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 602.64 名/100 人年、IC 化学療法群で 7,585.96 名/100 人年であった（表 12）。曝露期間で調整しない場合、治験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、セミプリマブ群で 79.3%（23/29 名）、IC 化学療法群で 100%（27/27 名）であった（表 12）。

曝露期間で調整した重篤な TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 79.52 名/100 人年、IC 化学療法群で 150.10 名/100 人年であった（表 12）。曝露期間で調整しない場合、1 件以上の重篤な TEAE を発現した被験者の割合は、セミプリマブ群で 31.0%（9/29 名）、IC 化学療法群で 33.3%（9/27 名）であった（表 12）（5.5.4.1.1 項）。

曝露期間で調整した治験治療中止に至った TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 7.41 名/100 人年、IC 化学療法群で 46.55 名/100 人年であった（表 12）。曝露期間で調整しない場合、治験治療中止に至った TEAE は、セミプリマブ群の 1 名（3.4%）、IC 化学療法群の 3 名（11.1%）に発現した（表 12）（5.5.5.1.1 項）。

Grade 3 以上の TEAE を発現した被験者は、IC 化学療法群（18 名［66.7%］）と比較して、セミプリマブ群（11 名［37.9%］）で少なかった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者も、IC 化学療法群（15 名［55.6%］）と比較して、セミプリマブ群（2 名［6.9%］）で少なかった（表 12）。

日本では、データカットオフ日時点で TEAE により死亡した被験者はいなかった。

投与延期又は投与中断に至った TEAE の発現割合は、IC 化学療法群（51.9%［14/27 名］）と比較して、セミプリマブ群（17.2%［5/29 名］）で低かった（5.5.6.1.1 項）。減量に至った TEAE は、IC 化学療法群（33.3%［9/27 名］）でのみ認められた（表 12）（5.5.7.1.1 項）。

表 12 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
Number of TEAEs	143	251
Number of NCI grade 3/4/5 TEAE	28	51
Number of serious TEAEs	12	12
Number of patients with any TEAE, n (%)	23 (79.3%)	27 (100%)
Exposure-adjusted rate of TEAEs, per 100 patient-years	602.64	7585.96
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 TEAE, n (%)	11 (37.9%)	18 (66.7%)
Number of patients with a treatment-related TEAE, n (%)	14 (48.3%)	26 (96.3%)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 treatment-related TEAE, n(%)	2 (6.9%)	15 (55.6%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	9 (31.0%)	9 (33.3%)
Exposure-adjusted rate of serious TEAEs, per 100 patient-years	79.52	150.10
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAEs, n (%)	1 (3.4%)	3 (11.1%)
Exposure-adjusted rate of TEAEs leading to treatment discontinuation, per 100 patient-years	7.41	46.55
Number of patients with any TEAE leading to dose interruption/delay, n (%)	5 (17.2%)	14 (51.9%)
Number of patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	0	9 (33.3%)
Number of patients with any TEAE resulting in death, n (%)	0	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; TEAE, treatment-emergent adverse event

NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.

A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTTs 14.3.1.2.1all.jp, 14.3.1.2.15all.jp, 14.3.1.2.16all.jp, 14.3.1.3.1all.jp and 14.3.2.1.15all.jp

表 13 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (All Grades in >5% or Grade 3/4/5 in >2% of Patients in Any Treatment Arm) and per 100 Patient-Years by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)			Chemotherapy (N=27)		
	All Grades		Grades 3/4/5	All Grades		Grades 3/4/5
System Organ Class Preferred Term	n (%)	Rate per 100PY	n (%)	n (%)	Rate per 100PY	n (%)
Number of patients with any TEAE	23 (79.3)	602.64	11 (37.9)	27 (100)	7585.96	18 (66.7)
皮膚および皮下組織障害	10 (34.5)	92.84	0	4 (14.8)	77.30	0
発疹	3 (10.3)	22.55	0	1 (3.7)	16.50	0
接触皮膚炎	2 (6.9)	15.12	0	0	0	0
胃腸障害	9 (31.0)	98.92	3 (10.3)	18 (66.7)	691.32	2 (7.4)
悪心	4 (13.8)	33.73	0	12 (44.4)	348.41	1 (3.7)
下痢	3 (10.3)	24.97	0	6 (22.2)	106.07	2 (7.4)
口内炎	3 (10.3)	25.50	0	4 (14.8)	69.14	0

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=29)			Chemotherapy (N=27)		
	All Grades		Grades 3/4/5	All Grades		Grades 3/4/5
	n (%)	Rate per 100PY	n (%)	n (%)	Rate per 100PY	n (%)
十二指腸潰瘍	2 (6.9)	15.46	1 (3.4)	0	0	0
嘔吐	2 (6.9)	16.39	0	6 (22.2)	110.91	0
アフタ性潰瘍	1 (3.4)	7.46	1 (3.4)	0	0	0
便秘	1 (3.4)	7.53	0	5 (18.5)	84.39	0
イレウス	1 (3.4)	7.33	1 (3.4)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (31.0)	85.32	4 (13.8)	7 (25.9)	117.01	5 (18.5)
膀胱炎	2 (6.9)	15.25	0	1 (3.7)	15.53	0
尿路感染	2 (6.9)	15.52	2 (6.9)	3 (11.1)	47.39	3 (11.1)
菌血症	1 (3.4)	7.36	1 (3.4)	1 (3.7)	15.96	1 (3.7)
腎盂腎炎	1 (3.4)	7.43	1 (3.4)	2 (7.4)	31.87	2 (7.4)
敗血症	1 (3.4)	7.42	1 (3.4)	0	0	0
皮膚感染	1 (3.4)	7.43	1 (3.4)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (3.7)	15.69	1 (3.7)
感染性リンパ嚢腫	0	0	0	1 (3.7)	15.33	1 (3.7)
臨床検査	8 (27.6)	84.89	2 (6.9)	14 (51.9)	475.67	10 (37.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	17.65	0	2 (7.4)	31.42	0
体重減少	2 (6.9)	15.21	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (3.4)	7.40	1 (3.4)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (3.4)	7.40	0	1 (3.7)	16.15	1 (3.7)
好中球数減少	1 (3.4)	8.22	1 (3.4)	9 (33.3)	222.56	4 (14.8)
血小板数減少	1 (3.4)	7.41	1 (3.4)	6 (22.2)	114.38	3 (11.1)
白血球数減少	1 (3.4)	7.53	0	5 (18.5)	90.27	4 (14.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (3.7)	15.48	1 (3.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0	2 (7.4)	30.86	1 (3.7)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (3.7)	16.22	1 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (24.1)	59.91	0	17 (63.0)	483.96	1 (3.7)
発熱	6 (20.7)	50.88	0	10 (37.0)	210.52	0
倦怠感	2 (6.9)	14.92	0	7 (25.9)	128.42	1 (3.7)
末梢性浮腫	1 (3.4)	7.47	0	3 (11.1)	47.37	0
疲労	0	0	0	3 (11.1)	58.47	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (24.1)	66.34	0	2 (7.4)	31.45	0
背部痛	3 (10.3)	24.70	0	1 (3.7)	15.42	0
筋肉痛	2 (6.9)	15.42	0	0	0	0
四肢痛	2 (6.9)	16.60	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (17.2)	39.44	2 (6.9)	10 (37.0)	184.01	4 (14.8)
食欲減退	4 (13.8)	31.56	1 (3.4)	7 (25.9)	124.96	2 (7.4)
低アルブミン血症	2 (6.9)	14.81	0	3 (11.1)	47.54	2 (7.4)
低カリウム血症	1 (3.4)	7.41	1 (3.4)	0	0	0
精神障害	5 (17.2)	40.64	0	4 (14.8)	62.81	0
不眠症	5 (17.2)	40.64	0	2 (7.4)	31.28	0
譫妄	0	0	0	2 (7.4)	31.01	0

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=29)			Chemotherapy (N=27)		
	All Grades		Grades 3/4/5	All Grades		Grades 3/4/5
	n (%)	Rate per 100PY	n (%)	n (%)	Rate per 100PY	n (%)
血液およびリンパ系障害	4 (13.8)	30.44	4 (13.8)	11 (40.7)	223.83	7 (25.9)
貧血	4 (13.8)	30.44	4 (13.8)	11 (40.7)	223.08	7 (25.9)
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (3.7)	15.96	1 (3.7)
白血球減少症	0	0	0	1 (3.7)	16.01	1 (3.7)
内分泌障害	4 (13.8)	33.82	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	3 (10.3)	24.77	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	3 (10.3)	22.65	0	0	0	0
血管障害	4 (13.8)	30.11	1 (3.4)	2 (7.4)	34.85	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (3.4)	7.51	1 (3.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (10.3)	23.05	1 (3.4)	11 (40.7)	264.67	0
放射線性膀胱炎	1 (3.4)	7.50	1 (3.4)	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	10 (37.0)	224.22	0
腎および尿路障害	3 (10.3)	22.49	2 (6.9)	2 (7.4)	32.24	0
出血性膀胱炎	1 (3.4)	7.43	1 (3.4)	0	0	0
血尿	1 (3.4)	7.41	1 (3.4)	0	0	0
眼障害	2 (6.9)	15.42	1 (3.4)	0	0	0
白内障	1 (3.4)	7.70	1 (3.4)	0	0	0
神経系障害	2 (6.9)	15.49	0	5 (18.5)	93.08	2 (7.4)
味覚不全	2 (6.9)	15.49	0	2 (7.4)	31.89	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (3.7)	16.48	1 (3.7)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (3.7)	15.44	1 (3.7)
肝胆道系障害	1 (3.4)	7.41	1 (3.4)	0	0	0
肝機能異常	1 (3.4)	7.41	1 (3.4)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	2 (7.4)	31.05	2 (7.4)
アナフィラキシー反応	0	0	0	1 (3.7)	15.48	1 (3.7)
過敏症	0	0	0	1 (3.7)	15.48	1 (3.7)

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Abbreviations: AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; PY, patient-years; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
All AEs were coded using MedDRA Version 23.1. NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group.
Note: For patients with event, number of patient years is calculated up to date of the first event; for patients without event, it corresponds to the length of treatment duration.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_grade_py_1676_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_grade_py_1676_jp_s_t_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

1676 試験における日本の被験者での TEAE の発現割合は、IC 化学療法群（100%［27/27 名］）と比較して、セミプリマブ群（79.3%［23/29 名］）で低かった。セミプリマブ群で比較的多く認められた重症度を問わない TEAE（12%以上の PT）は、発熱、不眠症、悪心、食欲減退及び貧血であった（表 13）。

IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が高かった TEAE（差が 7%以上の PT）は、不眠症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症であった。

比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE のほとんどが、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が低いか又は同程度であった（表 13）。比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE（いずれかの治療群で 3 名以上に発現した PT）は、貧血（セミプリマブ群 : 13.8%、IC 化学療法群 : 25.9%、以下同順）、尿路感染（6.9%、11.1%）、好中球数減少（3.4%、14.8%）、血小板数減少（3.4%、11.1%）及び白血球数減少（0%、14.8%）であった。

1676 試験における日本の被験者で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、IC 化学療法群（96.3%［26/27 名］）と比較して、セミプリマブ群（48.3%［14/29 名］）で低かった（表 12）。セミプリマブ群で比較的多く認められた重症度を問わない治験薬との因果関係が否定できない TEAE（5%以上の PT）は、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症（セミプリマブ群：各 10.3%、IC 化学療法群：各 0%、以下同順）、口内炎（10.3%、14.8%）、発疹（10.3%、3.7%）、食欲減退（10.3%、18.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.9%、3.7%）、倦怠感（6.9%、22.2%）、発熱（6.9%、18.5%）及び貧血（6.9%、33.3%）であった（表 17）。セミプリマブ又は他の 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、セミプリマブが投与された被験者で特定された新たな有害事象（PT）はなかった。

IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE（差が 5%以上の PT）は、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症及び発疹のみであった（表 17）。

5.5.1.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、1676 試験の全体集団及び 1676 試験における日本の被験者での結果と同様に、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、投与延期又は投与中断に至った TEAE、及び減量に至った TEAE の発現割合は低かった（表 14）。

表 14 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set)

	Cemiplimab: 250 mg Q3W (N=6)	**Cemiplimab: 350 mg Q3W (N=7)**
Number of TEAEs	47	25
Number of NCI grade 3/4/5 TEAEs	4	2
Number of serious TEAEs	1	1
Number of patients with any TEAE, n (%)	6 (100%)	6 (85.7%)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 TEAE, n (%)	2 (33.3%)	2 (28.6%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	1 (16.7%)	1 (14.3%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAEs, n (%)	0	1 (14.3%)
Number of patients with any TEAE leading to a dose interruption/delay, n (%)	2 (33.3%)	0
Number of patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	0	0
Number of patients with any TEAE resulting in death, n (%)	0	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; Q3W, every 3 weeks; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Data cutoff as of 01 May 2021.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR PTT 14.3.1.2.1

表 15 - Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set)

	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		**Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)**	
System Organ Class Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, n (%)	6 (100)	2 (33.3)	6 (85.7)	2 (28.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	0	3 (42.9)	0
接触皮膚炎	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0
発疹	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0
そう痒症	2 (33.3)	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (16.7)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (14.3)	0
胃腸障害	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	0
下痢	2 (33.3)	0	0	0
腹痛	1 (16.7)	0	0	0
自己免疫性大腸炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
便秘	0	0	1 (14.3)	0

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
口内乾燥	1 (16.7)	0	0	0
小腸閉塞	1 (16.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (83.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)
低リン酸血症	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
高脂血症	1 (16.7)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (16.7)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (16.7)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
内分泌障害	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0
甲状腺機能亢進症	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (16.7)	0	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (14.3)	0
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0
上咽頭炎	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0
インフルエンザ	0	0	1 (14.3)	0
肺炎	1 (16.7)	0	0	0
上気道感染	0	0	1 (14.3)	0
臨床検査	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0
血中免疫グロブリンＥ増加	1 (16.7)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (14.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (16.7)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
リンパ球減少症	0	0	1 (14.3)	0
好中球減少症	1 (16.7)	0	0	0
眼障害	0	0	2 (28.6)	0
ドライアイ	0	0	1 (14.3)	0
眼そう痒症	0	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (28.6)	0
疲労	0	0	2 (28.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)
関節痛	1 (16.7)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
脊柱管狭窄症	1 (16.7)	0	0	0
精神障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
不眠症	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (33.3)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
咳嗽	1 (16.7)	0	0	0
肺臓炎	1 (16.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0	0	0
挫傷	1 (16.7)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (16.7)	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (16.7)	0	0	0
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0
味覚不全	1 (16.7)	0	0	0
血管障害	1 (16.7)	0	0	0
高血圧	1 (16.7)	0	0	0

Data cutoff as of May 1st, 2021.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; Q3W, every 3 weeks; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
All adverse events were coded using MedDRA 23.1. NCI grade were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a system organ class/preferred term.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the total group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the total group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_1622_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_1622_s_t_teae_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

1622 試験の Part 1 で比較的多く認められた重症度を問わない TEAE（全被験者で 15%以上の PT）は、接触皮膚炎、発疹及び上咽頭炎（各 23.1%［3/13 名］）、そう痒症、下痢、低リン酸血症、甲状腺機能亢進症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労、不眠症及び口腔咽頭痛（各 15.4%［2/13 名］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4]及び表 15）。

データカットオフ日時点で、Grade 3 以上の TEAE が 30.8%（4/13 名）で発現した（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.1]）。比較的多く認められた Grade 3 の TEAE（全被験者で 5%以上の PT）は、自己免疫性大腸炎、低リン酸血症、脱水、低ナトリウム血症及び筋力低下（各 7.7%［1/13 名］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7]）。Grade 4 以上の TEAE を発現した被験者はいなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、両用量群で同程度であった（表 18）。比較的多く認められた重症度を問わない治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全体で 2 名以上に発現した PT）は、発疹（3 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労及び甲状腺機能亢進症（各 2 名）であった。

5.5.2 治験薬投与下で発現した有害事象の重症度

5.5.2.1 R2810-ONC-1676 試験

重症度が軽症又は中等症の TEAE の発現割合は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で高かった。最大 Grade が 1 又は 2 の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群で 43.3%（130/300 名）、IC 化学療法群で 37.9%（110/290 名）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7all]）。

セミプリマブ群では、IC 化学療法群と比較して Grade 3 以上の TEAE を発現した被験者が少なかった。SAF では、データカットオフ日時点で Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群で 45.0%（135/300 名）、IC 化学療法群で 53.4%（155/290 名）であった。Grade 3 以上の TEAE のほとんどは、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が低いか又は同程度であった（表 11）。

セミプリマブ群で比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE（2%以上の PT）は、貧血（セミプリマブ群 : 12.0%、IC 化学療法群 : 26.9%、以下同順）、尿路感染（5.0%、2.8%）、低カリウム血症（2.7%、2.4%）、無力症（2.3%、1.0%）及び水腎症（2.3%、0.7%）であった。IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が高かった Grade 3 以上の TEAE（差が 2%以上の PT）は、尿路感染のみであった。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE を発現した被験者は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で少なかった（表 16）。SAF では、Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、セミプリマブ群で 14.7%（44/300 名）、IC 化学療法群で 40.3%（117/290 名）であった。セミプリマブ群で最も多く認められた Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、貧血（セミプリマブ群：3.7%、IC 化学療法群：21.4%、以下同順）であった。次いで PT の免疫性肝炎、自己免疫性肝炎及び肝炎を含む肝炎（2.6%、0%）で、これらの事象はセミプリマブ群でそれぞれ 1.3%、1.0%及び 0.3%に認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.3.4all]）。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない発疹は、セミプリマブ群の 1.0%で発現したが、IC 化学療法群では認められなかった。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない好中球減少症は、セミプリマブ群の 1.0%及び IC 化学療法群の 8.6%で発現した。その他の Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、いずれもセミプリマブ群の 1%未満で発現した。一方、IC 化学療法群では、表 16 に示した Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、発疹、自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎を除く全ての事象が 1%以上で発現した。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない貧血及び好中球減少症の発現割合は、それぞれ 21.4%及び 8.6%であった。

表 16 - Summary of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events of Grade ≥3 Severity (≥1% of patients in any treatment arm) in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)	Chemotherapy (N=290)
Number of patients with any TEAE, n (%)	44 (14.7)	117 (40.3)
胃腸障害	5 (1.7)	14 (4.8)
悪心	0	3 (1.0)
下痢	1 (0.3)	3 (1.0)
嘔吐	0	4 (1.4)
口内炎	1 (0.3)	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.7)	7 (2.4)
疲労	2 (0.7)	3 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.7)	0
発疹	3 (1.0)	0
血液およびリンパ系障害	15 (5.0)	87 (30.0)
貧血	11 (3.7)	62 (21.4)
好中球減少症	3 (1.0)	25 (8.6)
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	5 (1.7)
白血球減少症	1 (0.3)	7 (2.4)
血小板減少症	0	9 (3.1)
汎血球減少症	0	3 (1.0)
臨床検査	10 (3.3)	19 (6.6)
血小板数減少	2 (0.7)	3 (1.0)
白血球数減少	0	6 (2.1)
好中球数減少	0	12 (4.1)
肝胆道系障害	10 (3.3)	3 (1.0)
自己免疫性肝炎	3 (1.0)	0
免疫性肝炎	4 (1.3)	0

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Abbreviations: AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
All AEs were coded using MedDRA Version 23.1. NCI grade were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m25_ae_socpt_rel_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m25_ae_socpt_rel_1676_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

5.5.2.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

1676 試験における日本の被験者では、重症度が軽症又は中等症の TEAE の発現割合は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で高かった。最大 Grade が 1 又は 2 の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群で 41.4%（12/29 名）、IC 化学療法群で 33.3%（9/27 名）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7all.jp]）。

セミプリマブ群では、IC 化学療法群と比較して Grade 3 以上の TEAE を発現した被験者は少なかった。SAF では、データカットオフ日時点で Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群で 37.9%（11/29 名）、IC 化学療法群で 66.7%（18/27 名）であった。Grade 3 以上の TEAE のほとんどは、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で発現割合が低いか又は同程度であった（表 13）。

セミプリマブ群で比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE（2 名以上に発現した PT）は、貧血（セミプリマブ群：13.8%、IC 化学療法群：25.9%、以下同順）及び尿路感染（6.9%、11.1%）であった（表 13）。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE を発現した被験者は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で少なかった（表 17）。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、セミプリマブ群の 2 名（6.9%）及び IC 化学療法群の 15 名（55.6%）に発現した。セミプリマブ群の 2 名以上で認められた PT 別の Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、貧血（2 名［6.9%］）のみであった。IC 化学療法群で比較的多く認められた Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE（10%超の PT）は、貧血（22.2%）、好中球数減少（14.8%）、白血球数減少（14.8%）及び血小板数減少（11.1%）であった。

表 17 - Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)		Chemotherapy (N=27)	
System Organ Class Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, 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)

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=29)		Chemotherapy (N=27)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
腹痛	0	0	1 (3.7)	0
肛門の炎症	0	0	1 (3.7)	0
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

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=29)		Chemotherapy (N=27)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
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

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Abbreviations: AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
All AEs were coded using MedDRA Version 23.1. NCI grade were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_rel_grade_1676_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_rel_grade_1676_jp_s_t_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

5.5.2.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者は少なく、両用量群で各 1 名に認められた。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、自己免疫性大腸炎及び脱水（250 mg Q3W 群）、筋力低下（350 mg Q3W 群）であった（表 18）。

表 18 - Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set)

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-related TEAE, n (%)	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (85.7)	1 (14.3)
臨床検査	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0
血中免疫グロブリンＥ増加	1 (16.7)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (14.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (16.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0
発疹	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0
水疱性皮膚炎	1 (16.7)	0	0	0
そう痒症	1 (16.7)	0	0	0

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6) All Grades	 Grades 3/4/5	Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7) All Grades	 Grades 3/4/5
蕁麻疹	0	0	1 (14.3)	0
内分泌障害	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0
甲状腺機能亢進症	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
甲状腺機能低下症	1 (16.7)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0
リンパ球減少症	0	0	1 (14.3)	0
好中球減少症	1 (16.7)	0	0	0
眼障害	0	0	2 (28.6)	0
ドライアイ	0	0	1 (14.3)	0
眼そう痒症	0	0	1 (14.3)	0
胃腸障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
自己免疫性大腸炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
口内乾燥	1 (16.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (28.6)	0
疲労	0	0	2 (28.6)	0
代謝および栄養障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
低マグネシウム血症	1 (16.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)
関節痛	1 (16.7)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0
味覚不全	1 (16.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0	0	0
肺臓炎	1 (16.7)	0	0	0
血管障害	1 (16.7)	0	0	0
高血圧	1 (16.7)	0	0	0

Data cutoff as of May 1st, 2021.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; Q3W, every 3 weeks; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
All adverse events were coded using MedDRA 23.1. NCI grade were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a system organ class/preferred term.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the total group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the total group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_1622_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_1622_s_t_terelae_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

5.5.3 死亡

5.5.3.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、合計 7 名（セミプリマブ群：5 名［1.7%］、IC 化学療法群：2 名［0.7%］）が死亡に至った TEAE を発現した。2 名以上で報告された PT 別の死亡に至った TEAE はなかった（表 19）。

病勢進行は有害事象とはみなさず、病勢進行による死亡は安全性イベントとして報告されなかった。死亡に至ったTEAEを発現した被験者についての詳細な叙述は、CSRに記載されている（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 8]）。

セミプリマブ群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あった。これらのTEAE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ると判断された（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Appendix 16.2.7.3]）。

IC化学療法群で認められた死亡に至ったTEAEは、活動状態低下が1名、多臓器機能不全症候群及び好中球減少性敗血症が1名（同一被験者）であった。2名に発現した3件の死亡に至ったTEAE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（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Appendix 16.2.7.3）。

表 19 - Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)	Chemotherapy (N=290)
Number of patients with any TEAE resulting in death, n (%)	5 (1.7)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7)	2 (0.7)
死亡	1 (0.3)	0
突然死	1 (0.3)	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.3)
活動状態低下	0	1 (0.3)
神経系障害	2 (0.7)	0
脳血管発作	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)	0
好中球減少性敗血症	0	1 (0.3)

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Abbreviations: AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
All AEs were coded using MedDRA Version 23.1. A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_death_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_death_1676_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

5.5.3.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

データカットオフ日時点で、1676試験における日本の被験者で死亡に至ったTEAEは認められなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Listing 14.3.2.3.1all.jp]）。

5.5.3.2　R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 の被験者で死亡に至った TEAE は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.3.1]及び[Post-text Table 14.3.2.3.3]）。

5.5.4　その他の重篤な有害事象

5.5.4.1　R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、曝露期間で調整した重篤な TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 70.4 名/100 人年、IC 化学療法群で 112.5 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.1.15all]）。曝露期間で調整しない場合、1 件以上の重篤な TEAE は、セミプリマブ群の 29.7%（89/300 名）及び IC 化学療法群の 26.9%（78/290 名）で発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.1.3all]）。セミプリマブ群の 2%以上で発現した PT 別の重篤な TEAE は、尿路感染（セミプリマブ群：4.0%［12/300 名］、IC 化学療法群：3.4%［10/290 名］）のみであった。曝露期間で調整した尿路感染の発現率は、セミプリマブ群で 8.23 名/100 人年、IC 化学療法群で 12.71 名/100 人年であった。IC 化学療法群で比較的多く認められた重篤な TEAE（2%以上の PT）は、貧血（4.8%［14/290 名］）及び尿路感染（3.4%［10/290 名］）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、セミプリマブ群の 26 名（8.7%）及び IC 化学療法群の 34 名（11.7%）に発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.2.3all]）。セミプリマブ群の 1%以上で発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、自己免疫性肝炎（4 名［1.3%］）、免疫性肝炎及び肺臓炎（各 3 名［1.0%］）であった。IC 化学療法群の 1%以上で発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、貧血（12 名［4.1%］）、発熱性好中球減少症（5 名［1.7%］）及び血小板減少症（3 名［1.0%］）であった。

1676 試験におけるセミプリマブの重篤な有害事象のプロファイルは、比較的多く認められた重篤な有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合を含めて、他のセミプリマブを用いた臨床試験のデータと一致していた（Module 5.3.5.2 [Study 1620 Interim CSR]、Module 5.3.5.2 [Study 1423 Final CSR]、Module 5.3.5.2 [Study 1540 Interim CSR]、Module 5.3.5.1 [Study 1624 Primary Analysis CSR]）。

5.5.4.1.1　R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

1676 試験における日本の被験者では、曝露期間で調整した重篤な TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 79.52 名/100 人年、IC 化学療法群で 150.10 名/100 人年であった（表 12）。曝露期間で調整しない場合、1 件以上の重篤な TEAE は、セミプリマブ群の 9 名（31.0%）及び IC 化学療法群の 9 名（33.3%）に発現した（表 12）。

セミプリマブ群では、2 名以上に発現した重篤な TEAE は認められなかった。IC 化学療法群で比較的多く認められた重篤な TEAE（2 名以上に発現した PT）は、尿路感染（3 名［11.1%］）、腎盂腎炎

及び下痢（各 2 名［7.4%］）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.1.3all.jp]）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、セミプリマブ群の 2 名（6.9%）及び IC 化学療法群の 3 名（11.1%）に発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.2.3all.jp]）。セミプリマブ群で認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、肝機能異常及び関節炎（各 1 名）であった。IC 化学療法群で認められた治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、下痢（2 名）、発熱性好中球減少症及び発熱（各 1 名）であった。

5.5.4.2　R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、重篤な TEAE が 2 名（両用量群で各 1 名）に発現した（表 14）。重篤な TEAE は、自己免疫性大腸炎（250 mg Q3W 群）及び低ナトリウム血症（350 mg Q3W 群）であった。いずれも Grade 3 以上の TEAE であり、このうち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（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.2.4]）。

5.5.5　投与中止に至った有害事象

5.5.5.1　R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、曝露期間で調整した治験治療中止に至った TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 17.1 名/100 人年、IC 化学療法群で 19.0 名/100 人年であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.16all]）。曝露期間で調整しない場合、治験治療中止に至った TEAE は、セミプリマブ群の 26 名（8.7%）及び IC 化学療法群の 15 名（5.2%）に発現した（表 10）。

セミプリマブ群では、imAE である自己免疫性肝炎及び免疫性肝炎（各 1.0%［3/300 名］）、肺臓炎（1.7%［5/300 名］）、甲状腺機能低下症（0.7%［2/300 名］）を除き、2 名以上に発現した治験治療中止に至った TEAE はなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.9all]）。

曝露期間で調整した場合、セミプリマブの投与中止に至った TEAE は、主に imAE（自己免疫性肝炎、免疫性肝炎、肺臓炎及び甲状腺機能低下症など）であり、これらは PD-1 阻害剤の作用機序から予想されるものであった。最も多く認められた治験治療中止理由は、免疫介在性肝炎（統合語）であり、含まれる PT は自己免疫性肝炎、免疫性肝炎、肝炎、肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.1.2.16all）。

IC 化学療法群では、注入に伴う反応（0.7%［2/290 名］）を除き、2 名以上に発現した治験治療中止に至った TEAE はなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.1.2.9all）。

5.5.5.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

1676 試験における日本の被験者で、曝露期間で調整した治験治療中止に至った TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 7.41 名/100 人年、IC 化学療法群で 46.55 名/100 人年であった。曝露期間で調整しない場合、治験治療中止に至った TEAE は、セミプリマブ群の 1 名（3.4%）及び IC 化学療法群の 3 名（11.1%）に発現した（表 12）。

5.5.5.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、投与中止に至った TEAE は 1 名（全体の 7.7%）に発現した。当該被験者はセミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けており、投与中止に至った TEAE として筋力低下（PT）が認められた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Appendix 16.2.7.3]）。当該事象は治験責任医師によりセミプリマブとの因果関係が否定できないと判断された。

5.5.6 投与延期又は投与中断に至った有害事象

5.5.6.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、投与延期又は投与中断に至った TEAE の発現割合は、IC 化学療法群（39.3%［114/290 名］）と比較して、セミプリマブ群（25.0%［75/300 名］）で低かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.11all]）。セミプリマブ群で比較的多く認められた PT 別の投与延期又は投与中断に至った TEAE は、貧血（3.3%［10/300 名］）、尿路感染（3.0%［9/300 名］）、下痢及び注入に伴う反応（各 1.7%［5/300 名］）であった。IC 化学療法群で比較的多く認められた PT 別の投与延期又は投与中断に至った TEAE は、貧血（11.0%［32/290 名］）、好中球減少症（6.6%［19/290 名］）及び発熱（3.4%［10/290 名］）であった。

5.5.6.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

1676 試験における日本の被験者で、投与延期又は投与中断に至った TEAE を発現した被験者は、IC 化学療法群（14/27 名［51.9%］）と比較して、セミプリマブ群（5/29 名［17.2%］）で少なかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.1.2.11all.jp）。セミプリマブ群では、2 名以上に発現した投与延期又は投与中断に至った TEAE はなかった。IC 化学療法群では、比較的多く認められた PT 別の投与延期又は投与中断に至った TEAE は、注入に伴う反応（7/29 名［25.9%］）、好中球数減少及び血小板数減少（各 4/29 名［14.8%］）であった。

5.5.6.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、投与延期又は投与中断に至った TEAE は 2 名（15.4%）に発現した。いずれもセミプリマブ 250 mg Q3W の投与を受けていた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.4.2]）。

PT 別の投与延期又は投与中断に至った TEAE は、自己免疫性大腸炎、下痢、挫傷、関節痛及び水疱性皮膚炎（各 1 名）であった（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.10]）。

5.5.7 減量に至った有害事象

他の PD-1/PD-L1 阻害剤を用いた臨床診療と同様に、本申請に含まれる 6 試験の治験実施計画書では、有害事象管理ガイドラインにおいて減量ではなく投与延期を優先している。このため、セミプリマブの減量はまれであった。

5.5.7.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、セミプリマブ群で減量に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。一方、IC 化学療法群では58名（20.0%）で減量に至ったTEAEが発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.12all]）。

5.5.7.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

5.5.7.1 項に記載したとおり、1676 試験における日本の被験者では、セミプリマブ群で減量に至った TEAE は認められなかった（表 12）。IC 化学療法群では、27 名中 9 名（33.3%）に減量に至った TEAE が発現した。

5.5.7.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、減量に至った TEAE は認められなかった（表 14）。

5.5.8 Infusion-related reaction

5.5.8.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験での IRR の発現割合は、IC 化学療法群（4.5%［13/290 名］）と比較して、セミプリマブ群（2.7%［8/300 名］）で低かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.7.1all]）。

Grade 3 以上の IRR はセミプリマブ群では認められなかったが、IC 化学療法群では 0.3%（1/290 名）で発現した。いずれの治療群でも重篤な IRR を発現した被験者はいなかった。投与延期又は投与中断に至った IRR は、セミプリマブ群の 1.7%（5/300 名）及び IC 化学療法群の 3.1%（9/290 名）で発現した。

5.5.8.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

1676 試験における日本の被験者では、IRR は IC 化学療法群でのみ認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.2.7.1all.jp）。セミプリマブ群では IRR を発現した

被験者はいなかった。IC 化学療法群の 10 名（37.0%）が注入に伴う反応（PT）を発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.7.2all.jp]）。

5.5.8.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、IRR を発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.7.1]～[Post-text Table 14.3.2.7.3]）。

5.5.9 治験薬投与下で発現した治験依頼者が特定した imAE

5.5.9.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、セミプリマブ群の 15.7%（47/300 名）で 1 件以上の治験薬投与下で発現した確定した imAE が認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.1all]）。セミプリマブ群の 5.3%（16/300 名）が Grade 3 以上の確定した imAE を発現し、5.0%（15/300 名）が重篤な確定した imAE を発現した。治験治療中止に至った確定した imAE の発現割合は 5.0%（15/300 名）であり、投与延期又は投与中断に至った確定した imAE の発現割合は 2.7%（8/300 名）であった。

全体として、最も多く認められた SOC 別の確定した imAE は「内分泌障害」（8.0%［24/300 名］）であり、次いで「肝胆道系障害」（3.3%［10/300 名］）及び「皮膚および皮下組織障害」（1.7%［5/300 名］）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.2all]）。セミプリマブ群で比較的多く認められた確定した imAE（1%以上の統合語又は PT）は、甲状腺機能低下症（統合語）（6.0%［18/300 名］）、免疫介在性肝炎（統合語）（3.3%［10/300 名］）、甲状腺機能亢進症（統合語）（3.0%［9/300 名］）、免疫介在性皮膚疾患（統合語）（1.7%［5/300 名］）、免疫介在性大腸炎（統合語）及び免疫介在性肺臓炎（統合語）（各 1.3%［4/300 名］）であった（Module 2.7.4 [2.1.6.2.1 項]、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.11all]）。セミプリマブ群の 1%以上で発現した Grade 3 以上の確定した imAE は、免疫介在性肝炎（統合語）（3.3%［10/300 名］）のみであった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13all]）。

これらのデータは、セミプリマブの既知の imAE プロファイルと一致していた。

5.5.9.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

1676 試験における日本の被験者では、セミプリマブ群の 24.1%（7/29 名）で 1 件以上の治験薬投与下で発現した確定した imAE が認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.12all.jp]）。7 名のうち、1 名が Grade 3 以上の確定した imAE（Grade 4 の免疫介在性肝炎［統合語］）を発現し（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13all.jp]及び[Post-text Table 14.3.2.5.15all.jp]）、2 名（6.9%）が重篤な確定した imAE を発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.1all.jp]）。1 名が確定した imAE（甲状腺機能低下症［統合語］及び免疫介在性肝炎［統合語］）により治験治療を中止し（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.17all.jp]）、1 名が確

定した imAE（発疹［PT］）により投与延期又は投与中断に至った（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.19all.jp]）。

5.5.9.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 の全体集団では、治験薬投与下で発現した確定した imAE が 38.5%（5/13 名）で認められた。その内訳は、甲状腺機能亢進症（2 名）、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（各 1 名）であった。Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した確定した imAE は 15.4%（2/13 名）（自己免疫性大腸炎及び筋力低下）で認められた。重篤な治験薬投与下で発現した確定した imAE は 7.7%（1/13 名）（自己免疫性大腸炎）で認められた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.5.1]、[Post-text Table 14.3.2.5.4]及び[Appendix 16.2.7.12]）。投与延期又は投与中断に至った治験薬投与下で発現した確定した imAE は 1 名に認められた。1 名は治験薬投与下で発現した確定した imAE によりセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.2.5.1）。

5.6 安全性の併合解析

安全性併合解析の目的は、セミプリマブの重要な安全性リスク（IRR 及び imAE）の発現割合に関する最新のデータを提供することである。

5.6.1 Infusion-related reaction

Safety Pool 2 は、1676 試験、1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験で少なくとも 1 回のセミプリマブ投与を受けた全ての被験者を含んでおり、セミプリマブ単剤療法の安全性データセットとしては最大のものであるため、本項では主に Safety Pool 2 の結果を示す。申請者が定義した IRR の基準については 5.2.5.2 項を参照すること。

Safety Pool 2 では、申請者が定義した IRR が 7.4%（83/1,116 名）で発現した。比較的多く認められた IRR（Safety Pool 2 で 1%以上の PT）は、注入に伴う反応（3.0%）、悪心（1.3%）及び発熱（1.1%）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.5.1]及び[Table 14.3.2.5.4]）。

Safety Pool 1 では、申請者が定義した IRR が 6.7%（20/300 名）で発現した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.5.3]）。比較的多く認められた IRR（Safety Pool 1 で 1%以上の PT）は、注入に伴う反応（2.7%）、悪心（2.0%）、嘔吐（1.3%）及び発熱（1.0%）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.5.3）。

Safety Pool 2 では、IRR のほとんどは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。1 名（0.1%未満）に Grade 3 の IRR（呼吸困難）が発現した。Grade 4 又は Grade 5 の IRR は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Listing 14.3.2.5.1]）。

Safety Pool 1 では、いずれの IRR も重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.5.1）。

Safety Pool 2 では、投与中止に至った IRR は 1 名（0.1%未満）に発現し、投与延期又は投与中断に至った IRR は 2.7%（30/1,116 名）で発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.5.1）。Safety Pool 2 で重

症度を問わない IRR が発現した 83 名のうち、15 名（18.1%）が全身性ステロイド薬による治療を受けた（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.5.9]）。いずれの被験者も回復した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.5.10]）。

Safety Pool 1 では、投与延期又は投与中断に至った IRR は 1.7%（5/300 名）で発現した。IRR によりセミプリマブの投与を中止した被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.5.1]）。Safety Pool 1 で重症度を問わない IRR が発現した 20 名のうち、1 名（5.0%［1/20 名］）が全身性ステロイド薬による治療を受けた（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.5.9）。

要約すると、1676 試験（Safety Pool 1）で発現した IRR は、セミプリマブ単剤療法を受けた被験者を併合した安全性解析対象集団（Safety Pool 2）で発現した IRR と発現事象及び発現割合が類似していた（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.5.1）。セミプリマブ単剤療法を受けた被験者（Safety Pool 2）での IRR の発現割合及び重症度は、他の PD-1/PD-L1 阻害剤の結果とも一致していた。

5.6.2 imAE

申請者が定義した imAE の基準については 5.2.5.2 項を参照すること。

Safety Pool 2 の 20.5%（229/1,116 名）で確定した imAE が発現した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.1]）。比較的多く認められた重症度を問わない確定した imAE は、甲状腺機能低下症（統合語）（79 名［7.1%］）、甲状腺機能亢進症（統合語）（36 名［3.2%］）、免疫介在性肺臓炎（統合語）（30 名［2.7%］）、免疫介在性肝炎（統合語）（27 名［2.4%］）、免疫介在性大腸炎（統合語）（23 名［2.1%］）及び免疫介在性皮膚疾患（統合語）（18 名［1.6%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.11]及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis [CSR Erratum]）。

Safety Pool 1 の 15.7%（47/300 名）で確定した imAE が発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.1）。比較的多く認められた重症度を問わない確定した imAE は、甲状腺機能低下症（統合語）（18 名［6.0%］）、免疫介在性肝炎（統合語）（10 名［3.3%］）、甲状腺機能亢進症（統合語）（9 名［3.0%］）、免疫介在性皮膚疾患（統合語）（5 名［1.7%］）、免疫介在性肺臓炎（統合語）及び免疫介在性大腸炎（統合語）（各 4 名［1.3%］）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.9]）。

Safety Pool 2 では、Grade 3 以上の確定した imAE は 71 名（6.4%）に発現した。Grade 4 の確定した imAE が 0.7%で発現し、Grade 5 の確定した imAE が 0.4%で発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.1、[Table 14.3.2.4.12]及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Erratum）。比較的多く認められた Grade 3 以上の確定した imAE（Safety Pool 2 で 3 名以上）は、免疫介在性肝炎（統合語）（24 名［2.2%］）、免疫介在性肺臓炎（統合語）（10 名［0.9%］）、免疫介在性大腸炎（統合語）（9 名［0.8%］）、免疫介在性皮膚疾患（統合語）（8 名［0.7%］）、心筋炎（統合語）（4 名［0.4%］）及び副腎機能不全（統合語）（3 名［0.3%］）であった。その他の Grade 3 以上の確定した imAE は、いずれも Safety Pool 2 の 2 名以下に発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.11 及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Erratum）。

Safety Pool 1 では、Grade 3 以上の確定した imAE が 16 名（5.3%）に発現した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.10]）。Safety Pool 1 の 1%以上で発現した Grade 3 以上の確定した imAE は、免疫介在性

肝炎（統合語）（3.3%［10/300 名］）のみであった。その他の Grade 3 以上の確定した imAE は、いずれも Safety Pool 1 の 2 名以下に発現した。

Safety Pool 2 では、51 名（4.6%）が確定した imAE によりセミプリマブの投与を中止した。Safety Pool 1 では、15 名（5.0%）が確定した imAE によりセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.1]及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis [CSR Erratum]）。

Safety Pool 2 では、4 名（0.4%）に死亡に至った確定した imAE（免疫介在性肝炎［統合語］、免疫介在性腎炎［統合語］、心筋炎［統合語］及び腫瘍随伴性脳脊髄炎）が発現した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.12]及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Erratum）。

Safety Pool 1 では、死亡に至った確定した imAE は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.1）。

要約すると、1676 試験（Safety Pool 1）で発現した確定した imAE は、セミプリマブ単剤療法を受けた被験者を併合した安全性解析対象集団（Safety Pool 2）で発現した確定した imAE と発現事象及び発現割合が類似していた。また、これらの確定した imAE は、他の PD-1/PD-L1 阻害剤の imAE とも一致していた。

セミプリマブの投与後に認められた imAE は、ほとんどが軽症から中等症であり、早期に発見、治療することにより回復した。imAE の管理には、対症療法、投与変更（投与の中断又は中止）、全身性ステロイド薬若しくはその他の免疫抑制薬の投与又はホルモン補充療法による治療が含まれる。imAE を管理するための投与変更については添付文書に記載予定である。

5.6.3 部分集団における有害事象（R2810-ONC-1676 試験）

1676 試験では、いずれの部分集団でも TEAE プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。高齢者でのセミプリマブの TEAE プロファイルについては、5.13 項に記載した。その他の部分集団（性別、民族、人種、地域、組織型及び ECOG PS）のデータは Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.1s2]～[Table 14.1.2.1s7]及び[Table 14.3.1.2.7.s2]～[Table 14.3.1.2.7.s7]に示した。

5.6.4 抗セミプリマブ抗体と関連がある有害事象（R2810-ONC-1676 試験）

他の治療用タンパク質と同様に、セミプリマブにも免疫原性の可能性が考えられる。Safety Pool 2 の ADA 解析対象集団に含まれる全ての被験者のうち、2.1%（22/1,029 名）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 名を除いて最大の抗体価は低く、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 名）で認められた。治験薬投与下で発現した ADA の存在は、セミプリマブの血清中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た（Module 2.7.2 [4.1.2 項]）。

1676 試験では、206 名の被験者が ADA 解析対象集団に含まれた。子宮頸癌患者でのセミプリマブの免疫原性は低く、SCC 患者と AC 患者との間に免疫原性（ADA の発現）に関する明らかな違いはみられなかった。治験薬投与前に ADA の発現が認められた子宮頸癌を有する被験者は 6 名（2.9%）で

あった。治験薬投与下で発現した ADA は SCC 患者 4 名（全体集団の 1.9%）で認められ、1 名は一過性 ADA 反応、3 名は不確定な ADA 反応であり、いずれも抗体価は低かった（1,000 未満）。ADA 陽性の検体で NAb の発現が確認されたものはなかった（Module 2.7.2 [4.1.1 項]）。

ADA の発現と重要な TEAE 又は imAE との間に関連はなかった。1676 試験では、再発性又は転移性子宮頸癌患者で免疫原性（ADA）の影響は認められなかった。

5.7 臨床検査データ（R2810-ONC-1676 試験）

1676 試験の全体集団で 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、治療群ごとの要約を表 20 に示す。

- 血液学的検査値異常が認められた被験者の割合は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で低く、両治療群間で臨床的に意味のある差が認められた。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。
- 貧血（セミプリマブ群：25.0%、IC 化学療法群：44.5%、以下同順）及び好中球減少症（2.0%、15.2%）を除き、TEAE として報告された臨床検査値異常の発現割合は、両治療群とも 10%未満であった（表 11）。
- PT 別の臨床検査値異常に関連する重篤な TEAE 及び治験治療中止に至った TEAE の発現割合は、IC 化学療法群の貧血（重篤な TEAE の発現割合が 4.8%）を除き、2%未満であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.1.3all]及び [Post-text Table 14.3.1.2.9all]）。

表 20 - Selected Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities in ≥15% in All Grades in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

Parameter (CTCAE Term)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades n/N (%)	Grades 3/4 n/N (%)	All Grades n/N (%)	Grades 3/4 n/N (%)
Liver Function				
Number of patients with at least one lab abnormality	209/294 (71.1%)	27/294 (9.2%)	187/271 (69.0%)	24/271 (8.9%)
Alanine aminotransferase increased	71/294 (24.1%)	10/294 (3.4%)	97/271 (35.8%)	4/271 (1.5%)
Hypoalbuminemia	115/293 (39.2%)	9/293 (3.1%)	98/271 (36.2%)	12/271 (4.4%)
Alkaline phosphatase increased	103/293 (35.2%)	10/293 (3.4%)	81/269 (30.1%)	5/269 (1.9%)
Aspartate aminotransferase increased	87/294 (29.6%)	12/294 (4.1%)	84/271 (31.0%)	3/271 (1.1%)
Electrolytes				
Number of patients with at least one lab abnormality	199/294 (67.7%)	42/294 (14.3%)	154/271 (56.8%)	32/271 (11.8%)
Hypercalcemia (Uncorrected Calcium)	45/294 (15.3%)	3/294 (1.0%)	27/271 (10.0%)	2/271 (0.7%)

Parameter (CTCAE Term)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades n/N (%)	Grades 3/4 n/N (%)	All Grades n/N (%)	Grades 3/4 n/N (%)
Hypocalcemia (Uncorrected Calcium)	76/294 (25.9%)	5/294 (1.7%)	69/271 (25.5%)	4/271 (1.5%)
Hyperkalemia	40/294 (13.6%)	7/294 (2.4%)	41/271 (15.1%)	2/271 (0.7%)
Hypokalemia	58/294 (19.7%)	14/294 (4.8%)	52/271 (19.2%)	11/271 (4.1%)
Hyponatremia	93/294 (31.6%)	18/294 (6.1%)	71/271 (26.2%)	15/271 (5.5%)
Hematology				
Number of patients with at least one lab abnormality	210/293 (71.7%)	83/293 (28.3%)	254/278 (91.4%)	137/278 (49.3%)
Anemia	156/293 (53.2%)	49/293 (16.7%)	212/278 (76.3%)	83/278 (29.9%)
White blood cell decreased	45/293 (15.4%)	4/293 (1.4%)	151/277 (54.5%)	38/277 (13.7%)
Lymphocyte count decreased	107/293 (36.5%)	42/293 (14.3%)	154/278 (55.4%)	61/278 (21.9%)
Neutrophil count decreased	20/293 (6.8%)	7/293 (2.4%)	115/278 (41.4%)	44/278 (15.8%)
Platelet count decreased	38/293 (13.0%)	6/293 (2.0%)	78/278 (28.1%)	19/278 (6.8%)
Other Chemistry				
Number of patients with at least one lab abnormality	237/294 (80.6%)	12/294 (4.1%)	210/272 (77.2%)	10/272 (3.7%)
Creatinine (Creatinine increased)	200/294 (68.0%)	9/294 (3.1%)	188/272 (69.1%)	8/272 (2.9%)
Fasting Glucose (Hyperglycemia)	91/228 (39.9%)	2/228 (0.9%)	72/193 (37.3%)	3/193 (1.6%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; n, number of patients with abnormality; N, total number of patients; NCI, National Cancer Institute
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Percentages are based on the number of patients with at least 1 postbaseline value available for that parameter.
Postbaseline value is for on-treatment period only.
A patient is counted only once for multiple occurrences for the same parameter.
Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Sources: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.3.1.1all, Post-text Table 14.3.3.2.1all, Post-text Table 14.3.3.3.1all, and Post-text Table 14.3.3.4.1all.

5.8 その他の安全性パラメータ

Safety Pool 2 では、評価対象とした被験者の 43.1%（283/657 名）で ECG 異常が認められた（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.4.2]）。比較的多く認められた ECG 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。セミプリマブを含むモノクローナル抗体では、一般的に QT 間隔の延長は予想されない(72)。

5.9 離脱症状及び反跳現象

作用機序が既知であり、投与経路が末梢であることから、セミプリマブによる離脱症状や反跳現象が生じる可能性は低いと考えられる。

5.10　依存性又は薬物乱用

ヒトでは薬物乱用傾向の評価に特化したセミプリマブの試験は実施しなかった。カニクイザルを用いた試験を含むセミプリマブの非臨床毒性試験及び薬理試験では、セミプリマブの依存性や薬物乱用傾向を示唆するエビデンスは認められなかった。物理化学的特性（高分子量、親水性など）から、セミプリマブの血液脳関門の通過は限定的であり、活性代謝物が生成される可能性は低い。また、セミプリマブは標的である PD-1 に対して高い親和性を有しており、これらのことは、セミプリマブが薬物乱用傾向に関連する中枢神経系の受容体又はトランスポーター（オピオイド、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニン、N-メチル-D-アスパラギン酸、シグマ、γ-アミノ酪酸など）に作用する可能性が極めて低いことを示している。

申請者は、活動化／刺激、鎮静、気分高揚／多幸症、精神異常発現作用など、薬物探索行動、薬物乱用又は薬物依存の可能性を示唆する TEAE について、臨床安全性データを評価した。報告された TEAE からは、セミプリマブの依存性及び乱用の可能性を示すエビデンスは認められなかった。

5.11　過量投与

セミプリマブの過量投与の事例は報告されていない。

5.12　妊婦及び授乳婦における使用

作用機序に基づくと、セミプリマブを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。妊娠中の女性を対象としたセミプリマブの使用に関するデータは得られていない。動物実験では、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。ヒト IgG4 は胎盤を通過することが知られていることから、セミプリマブは母体から発達中の胎児に移行する可能性がある。セミプリマブの投与は、臨床上の有用性が潜在的なリスクを上回る場合を除き、妊娠中及び効果的な避妊をしていない妊娠の可能性がある女性には推奨されない。妊娠の可能性がある女性は、セミプリマブの投与中及び最終投与後少なくとも 4 か月間は、効果的な避妊を行う必要がある。

ヒト母乳中へのセミプリマブの移行、授乳中の乳児への影響、又は母乳分泌への影響に関する情報は得られていないが、抗体薬を含む多くの薬剤はヒト母乳中に分泌されることが知られている。授乳中の乳児に重篤な副作用が生じる可能性が否定できないことから、授乳中の女性には、セミプリマブの投与中及び最終投与後少なくとも 4 か月間の授乳中止が推奨される。

5.13　高齢者における使用

1676 試験でセミプリマブが投与された 300 名の再発性又は転移性子宮頸癌患者のうち、88.7%（266/300 名）が 65 歳未満、11.3%（34/300 名）が 65 歳以上であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.2.1.7.1]）。

Safety Pool 1 では、Grade 3 以上の TEAE は 65 歳未満の 47.0%（125/266 名）及び 65 歳以上の 29.4%（10/34 名）で発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.1all.s1]）。重篤な TEAE は 65 歳未満の 29.3%（78/266 名）及び 65 歳以上の 32.4%（11/34 名）で発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.1.1all.s1]）。治験治療中止に至った TEAE は、65 歳未満の 9.4%（25/266 名）及び 65 歳以上の 2.9%（1/34 名）で発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.1.2.1all.s1）。65 歳未満と 65 歳以上の被験者との間で、全体的に安全性に関して意味のある違いは認められなかった。

Safety Pool 2 では、年齢の上昇に伴い、重篤な TEAE 及び治験治療中止に至った TEAE を発現した被験者の割合が増加する傾向が認められた。これは、治療対象集団の年齢上昇に伴って併存疾患が増加することを考慮すると予測されたものであった。報告された有害事象には、高齢者集団でのリスクプロファイルの違いを示唆するような傾向は認められず、有害事象は概して高齢者集団での併存疾患と一致するものであった。なお、85 歳以上の被験者（33 名［3.0%］）が少なかったため（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.2.1]）、この年齢層に対する結論を導き出すには限界があった。要約すると、セミプリマブの安全性プロファイルについて、高齢の進行性固形がん患者での予側を超えるような年齢層間での臨床的に意味のある違いはみられなかった。

高齢者（65 歳以上）に対する用量調節は推奨されない。

5.14　小児患者における使用

18 歳未満の小児及び青年におけるセミプリマブの安全性及び有効性は確立されていない。この集団では再発性又は転移性の子宮頸癌の発現は極めてまれである。

5.15　日本人集団

1676 試験における日本の被験者及び 1622 試験の Part 1 の日本人被験者（日本人集団）と、1676 試験の全体集団との間で、人口統計学的特性、曝露状況、TEAE、死亡及び重篤な TEAE に明確な差は認められなかった。

5.16　セミプリマブと関連性のある有害事象（ADR）

5.16.1 ADR を特定するための有害事象の評価

セミプリマブとの関連性のある有害事象（ADR）は、治験責任医師による因果関係の評価、潜在的な薬理学的メカニズムに関する医学的評価、発現割合及び潜在的なクラスエフェクトに基づいて判定した。以下の基準のうち、1 つ以上を満たす有害事象を ADR と定義した。

- Safety Pool 1 又は Safety Pool 2 の 10%以上で発現した TEAE
- Safety Pool 2 の 1 名以上に発現した確定した imAE

- Safety Pool 2 の 1 名以上に発現した IRR（PT の「注入に伴う反応」のみを含む）

5.16.2 R2810-ONC-1676 試験で特定された ADR

1676 試験のセミプリマブ群の 10%以上で発現した特定された ADR と、それらの事象の IC 化学療法群での発現割合を、SOC 及び PT ごとに重症度別（全 Grade 及び Grade 3 以上）に表 21 に示す。

表 21 - Adverse Drug Reactions Occurring in At Least 10% of Patients in the Cemiplimab Arm in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
System Organ Class Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, n (%)	265 (88.3)	135 (45.0)	265 (91.4)	155 (53.4)
胃腸障害	151 (50.3)	23 (7.7)	185 (63.8)	28 (9.7)
悪心	55 (18.3)	1 (0.3)	97 (33.4)	6 (2.1)
嘔吐	48 (16.0)	2 (0.7)	68 (23.4)	7 (2.4)
便秘	45 (15.0)	0	59 (20.3)	1 (0.3)
下痢	32 (10.7)	3 (1.0)	39 (13.4)	4 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	124 (41.3)	19 (6.3)	152 (52.4)	11 (3.8)
疲労	50 (16.7)	4 (1.3)	45 (15.5)	4 (1.4)
発熱	35 (11.7)	1 (0.3)	61 (21.0)	0
無力症	33 (11.0)	7 (2.3)	44 (15.2)	3 (1.0)
感染症および寄生虫症	107 (35.7)	30 (10.0)	87 (30.0)	30 (10.3)
尿路感染	35 (11.7)	15 (5.0)	25 (8.6)	8 (2.8)
代謝および栄養障害	92 (30.7)	20 (6.7)	88 (30.3)	14 (4.8)
食欲減退	45 (15.0)	1 (0.3)	46 (15.9)	2 (0.7)
血液およびリンパ系障害	87 (29.0)	41 (13.7)	157 (54.1)	101 (34.8)
貧血	75 (25.0)	36 (12.0)	129 (44.5)	78 (26.9)
筋骨格系および結合組織障害	83 (27.7)	10 (3.3)	65 (22.4)	6 (2.1)
背部痛	33 (11.0)	4 (1.3)	25 (8.6)	2 (0.7)
関節痛	31 (10.3)	1 (0.3)	8 (2.8)	0

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Abbreviations: AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
All AEs were coded using MedDRA Version 23.1. NCI grade were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_grade_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_grade_1676_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

5.16.3 Safety Pool 1 又は Safety Pool 2 で特定された ADR

Safety Pool 1（1676 試験）又は Safety Pool 2 の 10%以上で発現した ADR を表 22 に示す。

表 22 - Adverse Drug Reactions Occurring in At Least 10% of Cemiplimab-Treated Patients in Study 1676 (Pool 1) or Pool 2 (Safety Analysis Set)

	Pool 1 All Cervical Patients (N=300)		Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116)	
System Organ Class Composite/Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, n (%)	265 (88.3)	135 (45.0)	1030 (92.3)	472 (42.3)
胃腸障害	151 (50.3)	23 (7.7)	506 (45.3)	58 (5.2)
悪心	55 (18.3)	1 (0.3)	155 (13.9)	2 (0.2)
嘔吐	48 (16.0)	2 (0.7)	108 (9.7)	3 (0.3)
腹痛*	45 (15.0)	4 (1.3)	124 (11.1)	9 (0.8)
便秘	45 (15.0)	0	133 (11.9)	2 (0.2)
下痢*	32 (10.7)	3 (1.0)	168 (15.1)	7 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	124 (41.3)	19 (6.3)	484 (43.4)	57 (5.1)
疲労*	83 (27.7)	11 (3.7)	312 (28.0)	30 (2.7)
発熱*	40 (13.3)	1 (0.3)	95 (8.5)	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	107 (35.7)	30 (10.0)	427 (38.3)	122 (10.9)
尿路感染*	49 (16.3)	19 (6.3)	99 (8.9)	28 (2.5)
上気道感染*	24 (8.0)	0	112 (10.0)	3 (0.3)
代謝および栄養障害	92 (30.7)	20 (6.7)	365 (32.7)	82 (7.3)
食欲減退	45 (15.0)	1 (0.3)	147 (13.2)	6 (0.5)
血液およびリンパ系障害	87 (29.0)	41 (13.7)	246 (22.0)	84 (7.5)
貧血	75 (25.0)	36 (12.0)	181 (16.2)	63 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	83 (27.7)	10 (3.3)	367 (32.9)	32 (2.9)
筋骨格痛*	72 (24.0)	6 (2.0)	315 (28.2)	19 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	62 (20.7)	8 (2.7)	331 (29.7)	64 (5.7)
咳嗽*	24 (8.0)	1 (0.3)	126 (11.3)	2 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	60 (20.0)	5 (1.7)	374 (33.5)	20 (1.8)
発疹*	37 (12.3)	5 (1.7)	223 (20.0)	18 (1.6)
そう痒症*	16 (5.3)	0	123 (11.0)	1 (<0.1)

Data cutoffs: 04 Jan 2021 for patients in Study 1676; 01 Mar 2020 for patients in Study 1624; 30 Apr 2019 for patients in Study 1423; 20 Sep 2018 for patients in Group 1 and Group 3 and 10 Oct 2018 for patients in Group 2 in Study 1540; and 30 Jun 2020 for patients in Study 1620.
Abbreviations: AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; Regeneron, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
All AEs were coded using MedDRA Version 23.1. NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
* Each composite term includes multiple MedDRA PTs based on Regeneron defined list.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/composite term/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in Pool 1. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in Pool 1.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_com_grade_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_com_grade_iss_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

5.16.4 imAE 及び IRR に基づく ADR

Safety Pool 2 で認められた imAE 及び IRR に基づく ADR を表 23 に示す。

表 23 - Adverse Drug Reactions Based on imAEs and IRR in Pool 2 (Safety Analysis Set)

System Organ Class Composite/Preferred Term, n (%)	Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116) All Grades	 Grades 3/4/5
免疫系障害		
シェーグレン症候群	2 (0.2)	0
免疫性血小板減少症	1 (<0.1)	0
内分泌障害		
甲状腺機能低下症 *a*	79 (7.1)	1 (<0.1)
甲状腺機能亢進症	36 (3.2)	0
甲状腺炎 *b*	6 (0.5)	0
副腎機能不全	3 (0.3)	3 (0.3)
下垂体炎	3 (0.3)	2 (0.2)
１型糖尿病 *c*	1 (<0.1)	1 (<0.1)
神経系障害		
末梢性ニューロパチー *d*	14 (1.3)	1 (<0.1)
脳炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
髄膜炎 *e*	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腫瘍随伴性脳脊髄炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (<0.1)	0
心臓障害		
心筋炎 *f*	5 (0.4)	4 (0.4)
心膜炎 *g*	4 (0.4)	2 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺臓炎 *h*	39 (3.5)	12 (1.1)
胃腸障害		
大腸炎 *i*	21 (1.9)	9 (0.8)
口内炎	20 (1.8)	1 (<0.1)
肝胆道系障害		
肝炎 *j*	29 (2.6)	21 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害		
関節炎 *k*	10 (0.9)	2 (0.2)
筋力低下	3 (0.3)	0
筋炎 *l*	2 (0.2)	0
リウマチ性多発筋痛	1 (<0.1)	0
腎および尿路障害		
腎炎 *m*	15 (1.3)	2 (0.2)
臨床検査		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	48 (4.3)	9 (0.8)

System Organ Class Composite/Preferred Term, n (%)	Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116) All Grades	 Grades 3/4/5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (4.1)	7 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	24 (2.2)	3 (0.3)
血中クレアチニン増加	18 (1.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7 (0.6)	0
トランスアミナーゼ上昇	5 (0.4)	1 (<0.1)
血中ビリルビン増加	4 (0.4)	1 (<0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (<0.1)	0
障害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	34 (3.0)	0

Data cutoffs: 04 Jan 2021 for patients in Study 1676;01 Mar 2020 for patients in Study 1624; 30 Apr 2019 for patients in Study 1423; 20 Sep 2018 for all patients in Group 1 and Group 3 and 10 Oct 2018 for Group 2 in Study 1540; and 30 Jun 2020 for all patients in Study 1620.
Abbreviations: PT, preferred term; SOC, system organ class
All AEs were coded using MedDRA Version 23.1. NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the total group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the total group.

a 甲状腺機能低下症は統合語であり、含まれる PT は甲状腺機能低下症及び免疫性甲状腺機能低下症である。
b 甲状腺炎は統合語であり、含まれる PT は自己免疫性甲状腺炎及び甲状腺炎である。
c 1 型糖尿病は統合語であり、含まれる PT は糖尿病性ケトアシドーシス及び 1 型糖尿病である。
d 末梢性ニューロパチーは統合語であり、含まれる PT は神経炎、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び多発ニューロパチーである。
e 髄膜炎は統合語であり、含まれる PT は無菌性髄膜炎である。
f 心筋炎は統合語であり、含まれる PT は自己免疫性心筋炎、免疫性心筋炎及び心筋炎である。
g 心膜炎は統合語であり、含まれる PT は自己免疫性心膜炎及び心膜炎である。
h 肺臓炎は統合語であり、含まれる PT は肺臓炎、免疫性肺臓炎及び間質性肺疾患である。
i 大腸炎は統合語であり、含まれる PT は大腸炎、自己免疫性大腸炎、腸炎及び免疫性腸炎である。
j 肝炎は統合語であり、含まれる PT は自己免疫性肝炎、免疫性肝炎、肝炎、肝不全、肝機能異常、肝毒性及び肝細胞損傷である。
k 関節炎は統合語であり、含まれる PT は関節炎及び多発性関節炎である。
l 筋炎は統合語であり、含まれる PT は筋炎及び皮膚筋炎である。
m 腎炎は統合語であり、含まれる PT は腎炎、急性腎障害、中毒性ネフロパシー及び腎不全である。

Source: Module 5.3.5.3 ISS Tables 14.3.2.6.4 (composite terms), 14.3.2.4.26 (imAEs), 14.3.2.6.2 (frequencies)

5.17 市販後のデータ

セミプリマブは、根治的手術や根治的放射線療法の対象とならない転移性又は局所進行性の CSCC を有する成人患者の治療薬として、複数の国で承認されている。一部の国では、BCC 及び NSCLC の一次治療薬としても承認されている。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの累積では、複数の臨床試験で合計 3,945 名の被験者（Regeneron 社が治験依頼者である試験：3,349 名、Regeneron 社以外が治験依頼者である試験：596 名、以下同順）に、治験薬としてセミプリマブの単剤療法、併用療法、又は比較対照薬が投与された。臨床試験でのセミプリマブの累積曝露は 97,072 人週（82,266 人週、14,806 人週）と推定される。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの売上高に基づき、セミプリマブの世界での累積曝露は 6,484 人年と推定される。

定期的安全性最新報告で考察しているセミプリマブの重要な特定されたリスクは、imAE 及び IRR である。セミプリマブの重要な潜在的リスクは、ADA による効果の欠如、胚・胎児毒性（欧州連合のリスク管理計画書ではリスクとしていない）である。セミプリマブに関する不足情報は、長期的な安全性データ（リスク管理計画書の安全性の懸念）、妊娠中及び授乳中の女性への使用である。

2018 年 9 月の米国での初回承認以降、市販後データから新たな安全性の懸念／重要なリスクは特定されていない。

5.18 安全性の考察及び結論

本申請における主要な安全性データベースは 1676 試験のデータである。この試験では、300 名の再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象に、セミプリマブ 350 mg Q3W を静脈内投与した。曝露期間の中央値は 15.15 週であった。また、290 名に IC 化学療法を行った。曝露期間の中央値は 10.05 週であった。

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に対して、セミプリマブは IC 化学療法と比較して良好な安全性プロファイルを示した。セミプリマブ群では IC 化学療法群と比較して、TEAE、Grade 3 以上の TEAE 及び重篤な有害事象の発現が少なく（特に血液毒性が少ない）、投与延期、投与中断及び治験治療中止の必要性がより低かったことから、患者にとって臨床的に重要な観点において、セミプリマブの安全性プロファイルは望ましいと考えられる。

他の PD-1 阻害剤と同様に、セミプリマブ投与において imAE の発現が認められた。セミプリマブの投与後に認められた imAE は、ほとんどが軽症から中等症であり、早期に発見、治療することにより回復した。imAE の管理には、対症療法、投与変更（投与の中断又は中止）、全身性ステロイド薬若しくはその他の免疫抑制薬の投与又はホルモン補充療法による治療が含まれる。imAE を管理するための投与変更については添付文書に記載予定である。

Safety Pool 1（1676 試験でセミプリマブが投与された被験者）

1676 試験のデータカットオフ日時点で、被験者の 37.0%（111/300 名）が 24 週以上、19.3%（58/300 名）が 48 週以上セミプリマブの投与を受けていた。この曝露量及び曝露期間は、再発性又は転移性の子宮頸癌患者を対象としてセミプリマブ 350 mg Q3W を静脈内投与したときの非常に多く認められる（very common）副作用、比較的多く認められる（common）副作用、及び複数のまれな（some uncommon）副作用を特定し、明らかにするために十分であると考えられる。

セミプリマブが投与された被験者の 88.3%（265/300 名）で 1 件以上の TEAE が発現した。また、45.0%（135/300 名）で Grade 3 以上の TEAE が発現し、29.7%（89/300 名）で重篤な TEAE が発現した。治験治療中止に至った TEAE は、8.7%（26/300 名）で発現した。5 名（1.7%）に死亡に至った TEAE が発現したが、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ると判断された。

曝露期間で調整した TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 661.2 名/100 人年、IC 化学療法群で 2,420.4 名/100 人年であった。曝露期間で調整した重篤な TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 70.4 名/100 人年、IC 化学療法群で 112.5 名/100 人年であった。曝露期間で調整した治験治療中止に至った TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 17.1 名/100 人年、IC 化学療法群で 19.0 名/100 人年であった。これらの曝露期間で調整した TEAE 発現率は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で低かった。Grade 3 以上の TEAE を発現した被験者は、IC 化学療法群（155 名［53.4%］）と比較して、セミプリマブ群（135 名［45.0%］）で少なかった。また、Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE を発現した被験者も、IC 化学療法群（117 名［40.3%］）と比較して、セミプリマブ群（44 名［14.7%］）で少なかった。

確定した imAE はセミプリマブ群の 15.7%（47/300 名）で発現した。比較的多く認められた重症度を問わない確定した imAE は、甲状腺機能低下症（統合語）（6.0%）、免疫介在性肝炎（統合語）（3.3%）、甲状腺機能亢進症（統合語）（3.0%）、免疫介在性皮膚疾患（統合語）（1.7%）、免疫介在性大腸炎（統合語）及び免疫介在性肺臓炎（統合語）（各 1.3%）であった。Grade 3 以上の確定した imAE は 5.3%（16/300 名）で発現した。最も多く認められた Grade 3 以上の確定した imAE は、免疫介在性肝炎（統合語）（3.3%［10/300 名］）であった。その他の Grade 3 以上の確定した imAE は、いずれも 2 名以下に発現した。治験治療中止に至った確定した imAE は 5.0%（15/300 名）で発現した。死亡に至った確定した imAE は認められなかった。

IRR の重症度はいずれも軽症又は中等症で、治験治療中止に至った IRR は認められなかった。

年齢、性別及び民族の部分集団間で、安全性の所見に意味のある違いは認められなかった。また、臨床検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

治験薬投与下で発現した ADA は、4 名（1 名は一過性 ADA 反応、3 名は不確定な ADA 反応）に認められた。いずれも抗体価は低く（1,000 未満）、NAb の発現は確認されなかった。ADA の発現と重要な有害事象との間に関連はなかった。

全体として、1676 試験では、再発性又は転移性の子宮頸癌患者に対してセミプリマブは良好な安全性プロファイルを示した。

1676 試験及び 1622 試験の Part 1 における日本人集団

1676 試験では、全体集団での結果と同様に、再発性又は転移性の子宮頸癌を有する日本の被験者において、セミプリマブ群で IC 化学療法群と比較して全般的な TEAE、重篤な有害事象、Grade 3 以上の TEAE、治験治療中止に至った TEAE、及び投与延期又は投与中断に至った TEAE が少なく、セミプリマブ投与は優れた忍容性を示した。PD-1 阻害剤の作用機序から予想されたとおり、セミプリマブ投与において imAE の発現が認められた。1676 試験における日本の被験者で認められた imAE は、いずれも PD-1 阻害剤で既知の有害事象であり、確立された臨床ガイドラインに従って適切に管理された。なお、imAE の管理については、セミプリマブの添付文書に記載予定である。

1622 試験の Part 1 の結果、セミプリマブはいずれの用量群でも概して忍容性が良好であり、安全性プロファイルは様々な固形がんを対象とした過去のセミプリマブの試験で認められた結果と一致した。

ほとんどの TEAE は、いずれの用量群でも重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。1622 試験では用量制限毒性は認められず、いずれの用量群でも新たな安全性の懸念は特定されなかった。

1676 試験の全体集団での結果と比較して、1676 試験及び 1622 試験の Part 1 における日本の被験者でセミプリマブに関する明らかな安全性の懸念は特定されなかった。

安全性併合解析

PD-1 阻害剤で既知の安全性プロファイルと同様に、セミプリマブの重要な特定されたリスクには imAE 及び IRR が含まれる。まれな imAE 及び IRR を特定し、その特徴を明らかにするための十分な安全性データベースを確保するため、1676 試験の安全性データベースを他の固形がんを対象とした類似する他のセミプリマブの 4 試験（1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験）の安全性データと併合した。併合された安全性データベースには、複数の進行性固形がんを対象としてセミプリマブの単剤療法を受けた 1,116 名の被験者が含まれた。

確定した imAE の発現事象及び発現割合は、Safety Pool 1（15.7%）及び Safety Pool 2（20.5%）で同様であった。Safety Pool 1 及び Safety Pool 2 で比較的多く認められた重症度を問わない確定した imAE は、甲状腺機能低下症（統合語）（Safety Pool 1：6.0%［18/300 名］、Safety Pool 2：7.1%［79/1,116 名］、以下同順）、甲状腺機能亢進症（統合語）（3.0%［9/300 名］、3.2%［36/1,116 名］）、免疫介在性肺臓炎（統合語）（1.3%［4/300 名］、2.7%［30/1,116 名］）、免疫介在性肝炎（統合語）（3.3%［10/300 名］、2.4%［27/1,116 名］）、免疫介在性大腸炎（統合語）（1.3%［4/300 名］、2.1%［23/1,116 名］）、及び免疫介在性皮膚疾患（統合語）（1.7%［5/300 名］、1.6%［18/1,116 名］）であった。

確定した imAE の重症度は Safety Pool 1 と Safety Pool 2 で同様であった。Grade 3 以上の確定した imAE は、Safety Pool 1 の 5.3%（16/300 名）及び Safety Pool 2 の 6.4%（71/1,116 名）で発現した。

Grade 3 以上の確定した imAE の種類は、Safety Pool 1 と Safety Pool 2 で同様であった。Safety Pool 1 又は Safety Pool 2 のいずれかの 1%以上で発現した Grade 3 以上の確定した imAE は、免疫介在性肝炎（統合語）のみであった（Safety Pool 1：3.3%［10/300 名］、Safety Pool 2：2.2%［24/1,116 名］）。

投与中止に至った確定した imAE の発現割合は、Safety Pool 1（5.0%［15/300 名］）と Safety Pool 2（4.6%［51/1,116 名］）で同程度であった。

Safety Pool 1 では死亡に至った確定した imAE は認められなかったが、Safety Pool 2 では死亡に至った確定した imAE（免疫介在性肝炎［統合語］、免疫介在性腎炎［統合語］、心筋炎［統合語］及び腫瘍随伴性脳脊髄炎）が 4 名（0.4%）に発現した。

要約すると、1676 試験（Safety Pool 1）で発現した確定した imAE は、セミプリマブ単剤療法を受けた被験者を併合した安全性解析対象集団（Safety Pool 2）で発現した確定した imAE と発現事象及び発現割合が類似していた。また、これらの確定した imAE は、他の PD-1/PD-L1 阻害剤の安全性プロファイルとも一致していた。

全体として、発現割合、種類及び転帰に関する imAE のプロファイルは、固形がんに対して確立されたセミプリマブの安全性プロファイル及び他の PD-1/PD-L1 阻害剤の安全性プロファイルと一致し

ていた。1676 試験では、このクラスの治療法でこれまでに報告されていない新たな imAE は認められなかった。

1676 試験（Safety Pool 1）で発現した IRR は、セミプリマブ単剤療法を受けた被験者を併合した安全性解析対象集団（Safety Pool 2）で発現した IRR と発現事象及び発現割合が同様であった。申請者が定義した IRR は、Safety Pool 1 の 6.7%（20/300 名）及び Safety Pool 2 の 7.4%（83/1,116 名）で発現した。Safety Pool 1 では、いずれの IRR も重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。Safety Pool 2 では、1 名を除きいずれの IRR も重症度は Grade 2 以下であった。最も発現割合が高かった IRR は、Safety Pool 1 及び Safety Pool 2 ともに注入に伴う反応（PT）であった。

結論として、1676 試験（Safety Pool 1）でセミプリマブが投与された再発性又は転移性子宮頸癌患者に対する TEAE（imAE 及び IRR を含む）のプロファイルは、固形がんを対象とした他の試験（Safety Pool 2［1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験］）で報告されたプロファイルと一致していた。

市販後データ

市販後の患者に対するセミプリマブの累積曝露は 6,484 人年と推定された。海外の製造販売後調査では、製造販売承認取得後にセミプリマブの新たな重要なリスクは確認されていない。

全般的な結論

再発性又は転移性子宮頸癌患者に対して、全般的にセミプリマブは IC 化学療法と比較して良好な忍容性を有し、安全性プロファイルの改善も示された。また、1676 試験で確認されたセミプリマブの安全性プロファイルは、海外でこれまでに承認された適応症で確立されたセミプリマブの安全性プロファイルと一致しており、他の PD-1/PD-L1 阻害剤で明らかになっている安全性プロファイルとも同様であった(70)。1676 試験では、ほとんどの TEAE は重症度が軽症から中等症であり、投与の中断と対症療法により適切に管理できるものであった。重要な特定されたリスクである imAE 及び IRR の発現事象及び発現割合は、他の PD-1/PD-L1 阻害剤での結果と同様であった。imAE の管理には、対症療法、投与変更（投与の中断又は中止）、全身性ステロイド薬若しくは他の免疫抑制薬の投与又はホルモン補充療法による治療が含まれる。imAE を管理するための投与変更についてはセミプリマブの添付文書に記載予定である。

日本人集団における全般的な安全性の結論

1676 試験及び 1622 試験の Part 1 での日本人集団におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、1676 試験の全体集団での安全性プロファイルと同様であり、PD-1/PD-L1 阻害剤のセミプリマブの作用機序と一致していた。これまでのセミプリマブの臨床試験で認められていない新たな imAE は確認されず、安全性の懸念は特定されなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

6.1　治療の背景

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におけるメディカルニーズは高い。本申請に記載した有効性及び安全性のデータは、進行性の再発性又は転移性子宮頸癌を対象とした前向き、ランダム化、実薬対照試験としては、これまでに報告された最大規模のデータであり、これらの患者の治療薬としてセミプリマブの承認を裏付ける説得力のあるエビデンスを提供している。本疾患の詳細情報については、1.4 項に示した。

6.1.1　疾患又は症状

世界全体で新たに子宮頸癌と診断される患者数は、年間約 604,000 人、子宮頸癌による死亡者数は約 342,000 人である(1)。特に罹患率が高い地域は、カリブ地域、アフリカ、東欧、東南アジア（インドを含む）及び南米との報告がある(2)。米国では、新たに子宮頸癌と診断される患者数は約 13,800 人／年であり、子宮頸癌による死亡者数は 4,290 人／年である(3)。日本では、2017 年には 11,012 人が新たに子宮頸癌と診断され、年齢調整罹患率（女性 10 万人当たり）は 14.1 であった。また、2019 年には 2,921 名が子宮頸癌により死亡した(6)。2018 年の欧州における年齢調整罹患率（女性 10 万人当たり）は、欧州西部の 6.8 から欧州中東部の 16.0 までの範囲にあった(4)。子宮頸癌の原因は、ほとんどの場合、HPV 感染によるものである。HPV の高リスク株に対するワクチン接種により、今後子宮頸癌の世界的な罹患率は徐々に減少すると予測されているが､本疾患による負担は依然として大きい(27)。子宮頸癌の女性では、QoL (12)(13)(17)(22)(23)(59)(60)(61)及び身体機能(61)、又は日常生活活動能力が著しく損なわれている。

6.1.2　現行の治療

局所進行性子宮頸癌患者に対する治癒目的の治療は、シスプラチンを併用した根治的放射線療法である。しかし、米国では子宮頸癌患者の約 3 分の 1 で再発や転移がみられる。日本人では、6 試験の合計 2,307 名の患者で 597 件の子宮頸癌の再発が報告されており、再発率は約 26%であった(73)。GOG-0240 試験により、再発性又は転移性子宮頸癌患者に対しては、プラチナ製剤とタキサン系製剤の 2 剤併用療法に、臨床的に適切な場合はベバシズマブを追加する療法が標準的な一次治療として確立されている。この 3 剤併用療法による生存期間の中央値は 17 か月である(38)。

一次治療の化学療法中又は化学療法後に進行が認められた再発性又は転移性子宮頸癌に対し、広く受け入れられている標準治療はない。これまでの第 2 相試験（表 1）や 1676 試験の対照群で示されたように、細胞傷害性の全身化学療法による OS の中央値は 9 か月未満であった。このように、この患者集団には、新たな全身療法の選択肢が必要である。PD-1 阻害剤であるペムブロリズマブは、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で、PD-L1 発現（CPS：1%以

上）が認められる腫瘍を有する患者を対象とした単群の試験における ORR の結果に基づき、米国 FDA から迅速承認を取得した(50)。ただし、日本では、ペムブロリズマブは子宮頸癌の治療薬としては承認されていない(74)。ペムブロリズマブに加え、いくつかの薬剤がこの患者集団で有望な効果を示している。これらの試験の大多数は、生存期間のベネフィットを示すためにデザインされたものではないが、主な結果を以下に要約した。

- ペムブロリズマブは、最初に治療歴のある子宮頸癌患者を対象とした単群の試験で評価された。98 名の被験者の年齢の中央値は 46.0 歳で、組み入れられた組織型は SCC（92 名）、腺癌（5 名）、腺扁平上皮癌（1 名）であった。中央判定による ORR は 12.2%（12/98 名、95% CI : 6.5%～20.4%）であった。OS の中央値は 9.4 か月であった。12.2%の被験者で、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した(68)。PD-L1 陽性（IHC による CPS 1%以上）の腫瘍を有する 77 名の被験者における ORR は 14.3%（11/77 名）であり、奏効が認められた被験者の 91%（10/11 名）で、DOR は 6 か月以上であった(50)。FDA は、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で、FDA が承認した検査により 1%以上の腫瘍で PD-L1 の発現（CPS：1%以上）が確認された患者の治療薬として、ペムブロリズマブを迅速承認した。また、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験により、パクリタキセル＋シスプラチン又はパクリタキセル＋カルボプラチン併用療法（いずれもベバシズマブの併用／非併用下）へのペムブロリズマブの上乗せ効果が検討された。PD-L1 発現状況を問わず、持続性、再発性又は転移性の子宮頸癌患者で、化学療法の治療歴がない患者計 617 名が組み入れられた。そのうち、PD-L1 の発現が確認された 548 名の年齢の中央値は 51 歳であった。診断時の組織型は、SCC（75%）、腺癌（21%）、腺扁平上皮癌（5%）であった。組入れ時、21%は転移性子宮頸癌のみの患者で、79%は遠隔転移有り又は無しの持続性又は再発性の子宮頸癌患者であった。PD-L1 を発現している腫瘍を有する被験者（CPS : 1%以上、548 名）において、ペムブロリズマブ群では OS は中央値に到達しなかった（95% CI : 19.8 か月～NE）が、プラセボ群の OS の中央値は 16.3 か月（95% CI : 14.5～19.4 か月）であった。PFS の中央値は、ペムブロリズマブ群で 10.4 か月（95% CI : 9.7～12.3 か月）、プラセボ群で 8.2 か月（95% CI : 6.3～8.5 か月）であった。ORR は、ペムブロリズマブ群で 68%（95% CI : 62%～74%）、プラセボ群で 50%（95% CI : 44%～56%）、また、DOR の中央値はそれぞれ 18.0 か月及び 10.4 か月であった(50)。比較的多く認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血（ペムブロリズマブ群 : 30.3%、プラセボ群 : 26.9%、以下同順）及び好中球減少症（12.4%及び 9.7%）であった(75)。2021 年 10 月 13 日、FDA は、FDA が承認した検査で PD-L1 の発現（CPS：1%以上）が確認された持続性、再発性又は転移性子宮頸癌患者に対して、ペムブロリズマブをベバシズマブの併用／非併用下での化学療法との併用で承認した。
- Balstilimab は、PD-1 を標的とする抗体であり、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 2 つの別々の非対照第 2 相試験で、単剤投与又は細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4（CTLA-4）を標的とする抗体である zalifrelimab

との併用で評価された。Balstilimab の単剤投与を受けた 161 名の被験者の年齢の中央値は 53 歳であり、組織型は SCC（101 名）、AC（59 名）であった。中央判定による ORR は 14%（評価可能な 160 名中 23 名、95% CI：10%～21%）であった。一方、balstilimab＋zalifrelimab の併用療法を受けた 155 名では、年齢の中央値は 50 歳であり、SCC（82 名）、AC（37 名）で中央判定による ORR は 20%（評価可能な被験者 119 名中 24 名、95% CI：14%～28%）であった。これらの試験では、OS 及び PFS は評価されなかった。また、Grade 3 又は 4 の有害事象の件数も報告されていない(76)。

- ニボルマブは、PD-1 を標的とする抗体であり、進行性扁平上皮癌を対象とした第 2 相試験で、単独又は CTLA-4 を標的とする抗体であるイピリムマブとの併用で評価された。45 名の被験者がニボルマブ 3 mg/kg Q2W＋イピリムマブ 1 mg/kg Q6W の投与を受け、年齢の中央値は 48 歳、また、26 名が再発性又は転移性子宮頸癌に対する全身療法の前治療を受けていた。治験責任医師の評価による ORR は、前治療を受けた被験者 26 名で 23.1%（95% CI：9.0%～43.6%）であった。28.9%の被験者で Grade 3 又は 4 の TEAE が発現した。46 名の被験者がニボルマブ 1 mg/kg Q3W＋イピリムマブ 3 mg/kg Q3W×4 回の投与後にニボルマブ 240 mg Q2W の投与を受け、年齢の中央値は 46 歳、22 名の被験者が再発性又は転移性子宮頸癌に対する全身療法の前治療を受けていた。治験責任医師の評価による ORR は、前治療を受けた 22 名の被験者で 36.4%（95% CI：17.2%～59.3%）であった。37.0%の被験者で Grade 3 又は 4 の TEAE が発現した(77)。
- Tisotumab vedotin は、組織因子に対する抗体－薬物複合体であり、進行性子宮頸癌を対象とした単群の第 2 相試験で評価された。組み入れられた 101 名の被験者のうち、組織型は SCC 69 名、腺癌 27 名及び腺扁平上皮癌 5 名であった。中央判定による ORR は 24%（24/101 名、95% CI：15.9%～33.3%）であった。28%の被験者で治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象が発現した(78)。
- イリノテカンは、DNA トポイソメラーゼ I 阻害薬であり、奏効率のベネフィットが示されたことにより、日本では再発性又は転移性子宮頸癌（治療ライン数を問わない）を対象に承認されている。子宮頸癌患者 55 名を対象とした後期第 2 相試験では、奏効率（CR+PR）は 23.6%、CR 率は 9.1%であった(39)。

これらの治療はいずれも、子宮頸癌の二次治療として、化学療法に対するランダム化臨床試験で検討されたものではない。

6.2 ベネフィット

1676 試験は、再発性又は転移性子宮頸癌患者における二次治療以降の治療として実施され、PD-1 阻害薬（単剤療法として）により、選択した標準治療の化学療法に比べ、OS のベネフィットが得られることを示した初めてのランダム化臨床試験である。本試験の対象は、プラチナ製剤を含む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である。本試験に組み入れられた被験者の

うち、48.8%の被験者がベバシズマブの投与歴を有し、また、92.1%の被験者がパクリタキセルの投与歴を有していたことは、この患者集団で高いアンメットニーズがあることを示している。これらの患者は、世界的に確立された二次治療がないために予後が悪く、メディカルニーズが最も高い集団である。したがって、OS のベネフィットが示されたことから、セミプリマブは現在の治療環境の大きなギャップを埋めると考えられる。セミプリマブは、組織型が SCC の被験者及び全体集団のいずれにおいても、OS の延長を含め臨床的かつ統計学的に意味のある有効性を示した。また、臨床的に重要な部分集団である組織型が AC の被験者においても、臨床的に意味のある OS の改善が認められた。これらの結果に基づき、セミプリマブは、一次治療の化学療法後の再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療薬になる可能性があると考えられる。

主要評価項目である OS に関し、セミプリマブは事前に規定した閾値を超える有効性を示した。セミプリマブは、SCC 患者（階層的な検定のステップ 1）及び全体集団（階層的な検定のステップ 2）において、化学療法に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS のベネフィットを示した。SCC 患者では、OS の中央値は IC 化学療法群の 8.8 か月に対し、セミプリマブ群では 11.1 か月であった（HR：0.727、片側 p＝0.00306）。全体集団においても、OS の中央値は IC 化学療法群の 8.5 か月に対し、セミプリマブ群では 12.0 か月であった（HR：0.685、片側 p＝0.00011）。また、AC 患者においても同様の傾向が見られ、セミプリマブ群では IC 化学療法群に比べ臨床的に意味のある OS の改善がみられた。OS の推定中央値は、IC 化学療法群の 7.0 か月に対し、セミプリマブ群では 13.3 か月であった（HR：0.556）。これまで知られている限り、1676 試験は、治療が困難とされる二次治療の AC 患者における臨床的有効性を最も頑健に示した試験である。

OS のベネフィットは、層別因子であるベバシズマブの投与歴を含め、臨床的に関連がある全ての部分集団でも維持されていた。

また、主要な副次評価項目である PFS 及び ORR についても、全体集団で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。また、SCC 患者及び AC 患者で同様の傾向が認められた。

- 全体集団では、セミプリマブ群の PFS は IC 化学療法群よりも有意に長かった（HR：0.745、95% CI：0.625～0.890、片側 p＝0.00048）。両群の PFS 曲線は、中央値に達した後に持続的に分離し、これにより PFS のベネフィットがもたらされた。両群の PFS の中央値が短いことは、本疾患が急速に悪化することを示している。主要評価項目である OS のベネフィットは、セミプリマブ群の一部の被験者でみられた長期間の PFS によるものであった。

- 全体集団では、セミプリマブ群の ORR は IC 化学療法群よりも有意に高く、それぞれ 16.4%及び 6.3%であった（片側 p＝0.00004）。本試験では、セミプリマブ群の ORR は、SCC 患者（17.6%）の方が AC 患者（12.3%）より高かった。しかし、AC 患者におけるセミプリマブの有効性は、IC 化学療法群でみられた効果を上回っており、本試験の IC 化学療法群でみられた弱い効果（OS の中央値：7.0 か月、ORR：4.5%）は、この患者集団で有効な全身療法がないというこれまでの報告(79)(80)と一致していた。奏効が認められた被験者のうち、効果が 12 か月間継続する推

定確率は、セミプリマブ群では 69.0%（95% CI：53.1%～80.4%）であったのに対し、IC 化学療法群では 0%であった。

セミプリマブは、事前に規定した有効性に関する階層的な検定の最初の 8 ステップにおいて、IC 化学療法に対して統計学的に有意な差を示した。階層的な検定における有効性の主要評価項目及び副次評価項目の高い一貫性は、主要評価項目である OS で達成された結果を強く支持するエビデンスになると考えられる。

これまで知られている限り、本試験は再発性又は転移性子宮頸癌の二次治療の患者を対象とし、PRO を収集した最大規模のランダム化比較試験である。再発性又は転移性の子宮頸癌に対する化学療法に関する 2012 年のコクラン・レビュー(81)に記載されているように、治療開始前の再発性又は転移性子宮頸癌患者では、身体機能及び健康状態を中心とした QoL が一般集団に比べ低いということが 2 つの試験により示されている(82)(83)。事前に規定した解析及び補足的解析を通した 1676 試験の全体的なデータは、PRO に関するセミプリマブの化学療法に対するベネフィットを一貫して示している。

PRO の結果について、FDA を含む一部の規制当局は、非盲検試験の PRO データがバイアスの影響を受けている可能性があることを指摘している(84)。EMA は、患者及び治療提供者を確実に盲検化することが常に可能とは限らないことを認識しており、「全ての種類の臨床試験デザインにおいて、PRO データを通じて患者の経験を収集することを優先すべきである」と強調している(62)。複数のグループが実施した研究から、潜在的な非盲検バイアスの程度は、当初考えられていたほどには大きくない可能性が示唆されているが(85)(86)(87)、潜在的な非盲検バイアスの懸念を軽減するには、試験データの精査が不可欠である。具体的な検討事項の 1 つとして、非盲検試験における完了率の違い（すなわち、対照群より被験薬群の方が完了率が高い）が報告されている(88)(89)。1676 試験では、PRO 評価の完了率が高く、治療群間で類似していたことから、バイアスの程度は低いと考えられる。さらに、重要な点として、EORTC QLQ-C30 の評価尺度のベースラインスコアは、治療群間で類似していた。

全体として、SCC 患者では、セミプリマブの投与により、IC 化学療法に比べ GHS/QoL 及び身体機能に意味のあるベネフィットが認められた（階層的な検定のステップ 4 及び 5）。GHS/QoL については Cycle 2 で検定は中止されたが（階層的な検定のステップ 9、片側 $p = 0.03113$）、Cycle 3 及び 4 では治療群間で 95% CI が重なっていなかったことから、この結果は、単に治験依頼者が GHS/QoL におけるセミプリマブの IC 化学療法に対する早期のベネフィットを示すための適切な測定時点を設定できなかったことを意味し、セミプリマブの早期ベネフィットが達成されなかったわけではないことを示している。また、SCC 患者及び全体集団の両方で、Cycle 2 での身体機能はセミプリマブの方が良好な結果であった。要約すると、事前に規定した様々な解析で得られた PRO データは、化学療法を上回るセミプリマブのベネフィットを全体として裏付けていると考えられる。

PD-L1 発現レベルが 1%以上及び 1%未満の両部分集団における OS の中央値は、全体集団の結果と方向性は一致していたが、PD-L1 発現レベルが 1%以上の集団でより大きなベネフィットが認められた。これらの結果は、二次治療以降の子宮頸癌患者において、PD-L1 発現レベルからセミプリマブ治療のベネフィットの程度を予測できる可能性はあるものの、治療前の腫瘍で PD-L1 発現が検出されな

かった被験者を含む全ての被験者で臨床効果（客観的奏効を含む）が認められたことから、PD-L1 発現レベルがセミプリマブ治療のベネフィットの有無を予測するものではないことを示している。この点から、PD-L1 検査は、セミプリマブ治療に対するレスポンダーとノンレスポンダーを区別するものではない。深刻なアンメットニーズがある二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌に対し、新しい治療法のベネフィットが得られる患者とそうでない患者が識別できないという点は、バイオマーカー候補としては潜在的な欠点である。特に二次治療以降の子宮頸癌で PD-L1 の IHC がバイオマーカー候補として信頼性が低い理由はこれまでも報告されており、PD-L1 発現の動的な性質や、PD-L1 発現をアップレギュレートする複数のメカニズムが含まれる(90)。子宮頸癌におけるこのバイオマーカー候補のもう 1 つの限界として、通常の臨床診療では、多くの患者、特に二次治療以降の患者で PD-L1 の IHC の状態が不明である、いう点がある。これは、PD-L1 の IHC 検査では検体の検査に時間的制限があることや、二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌の場合、臨床医が侵襲的な生検を避けたがることが原因である可能性がある。ペムブロリズマブによる治療を受けた子宮頸癌患者のリアルワールドの経験では、38.5%（45/117 名）の患者で PD-L1 発現状況が不明であった(51)。

1676 試験では、抗 PD-1 療法が PD-L1 発現レベルの低い腫瘍を有する子宮頸癌患者においても客観的奏効をもたらすことが確認された。1676 試験は実薬（プラセボではない）を対照としたランダム化試験であり、二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者におけるセミプリマブの OS のベネフィットは、PD-L1 発現状況にかかわらず、現在利用できる化学療法で得られる有効性を上回るという結果が得られた。また、PD-L1 発現レベルが 1%未満の部分集団では、セミプリマブ群の OS は、IC 化学療法群に比べ僅かに延長した。二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌に対してセミプリマブが OS を改善することが示されたこと、上述した結果及び以下で考察する化学療法に比べ改善されたセミプリマブの安全性プロファイルを考慮すると、現時点で治療開始前に PD-L1 発現レベルを確認することに、十分な臨床的有用性はないと考えられる。

要約すると、1676 試験の全体的な有効性データは、組織型、PD-L1 発現状況、ベバシズマブの前治療の有無にかかわらず、セミプリマブが再発性又は転移性子宮頸癌の患者の二次治療（又はそれ以降）に大きな進歩をもたらすことを示している。

6.3 リスク

全体的に、セミプリマブは、再発性又は転移性子宮頸癌患者において良好な忍容性、化学療法に比べ改善された安全性プロファイルを示した。また、セミプリマブは海外では数種の適応症で承認されているが、1676 試験で示されたセミプリマブの安全性プロファイルは、それらの適応症での安全性プロファイルと一貫しており、他の抗 PD-1/PD-L1 抗体の安全性プロファイルとも類似していた。

1676 試験でセミプリマブの投与を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者 300 名で認められた TEAE のほとんどは Grade 1 又は 2 であり、投与の中断や対症療法により適切に管理可能であった。

セミプリマブと IC 化学療法との間で、臨床的に意味のある安全性プロファイルの差が示されたと考えられる。

- 比較的多く認められた有害事象（全 Grade）6 事象中 4 事象の発現割合はセミプリマブ群に比べ IC 化学療法群で高く、2 事象の発現割合は両群で同程度であった。
  - 比較的多く認められた PT 別の重症度を問わない TEAE（セミプリマブ群及び IC 化学療法群）は、貧血（25.0%及び 44.5%）、悪心（18.3%及び 33.4%）、疲労（16.7%及び 15.5%）、嘔吐（16.0%及び 23.4%）、便秘（15.0%及び 20.3%）並びに食欲減退（15.0%及び 15.9%）であった。
- Grade 3 以上の TEAE は、セミプリマブ群では 45.0%（135/300 名）、IC 化学療法群では 53.4%（155/290 名）の被験者で発現した。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、セミプリマブ群では 14.7%（44/300 名）、IC 化学療法群では 40.3%（117/290 名）の被験者で発現した。
- セミプリマブでは 8.7%（26/300 名）、IC 化学療法群では 5.2%（15/290 名）の被験者が治験治療中止に至った有害事象を発現した。曝露期間で調整した治験治療中止に至った TEAE 発現率は、セミプリマブ群で 17.1 名/100 人年、IC 化学療法群で 19.0 名/100 人年であった。
- セミプリマブ群で 5 名（1.7%）、IC 化学療法群で 2 名（0.7%）の合計 7 名が死亡に至った TEAE を発現した。セミプリマブ群で転帰が死亡であった TEAE は、「死亡」、「突然死」、「脳血管発作」、「虚血性脳卒中」及び「肺炎」であった。これらの事象のうち、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ものはなかった。一方、TEAE により死亡した IC 化学療法群の 2 名の被験者における転帰死亡の 3 件の TEAE は、全て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。

セミプリマブの重要な特定されたリスクは imAE 及び IRR である。1676 試験（Safety Pool 1）及びセミプリマブ単剤療法を併合した Safety Pool 2（1676 試験、1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験でセミプリマブ単剤療法を少なくとも 1 回受けた全ての被験者）の安全性データを評価した結果、新たなリスクは特定されなかった。これまで海外での承認時に重要なリスクとして特定された imAE 及び IRR は、他の抗 PD-1/PD-L1 阻害剤使用時にも認められており、発現事象及び発現割合は類似していた。

1676 試験（Safety Pool 1）では、セミプリマブ投与開始後に被験者の 15.7%（47/300 名）で、1 件以上の治験薬投与下で発現した確定した imAE が認められた。セミプリマブ群で比較的多く認められた確定した imAE（1%以上の PT）は、甲状腺機能低下症（6.0%［18/300 名］）、甲状腺機能亢進症（3.0%［9/300 名］）、肺臓炎及び免疫性肝炎（各 1.3%［4/300 名］）、自己免疫性肝炎及び発疹（各 1.0%［3/300 名］）であった。1%以上で報告された Grade 3 以上の確定した imAE の PT は、免疫性肝炎（1.3%［4/300 名］）及び自己免疫性肝炎（1.0%［3/300 名］）であった。その他の報告された Grade 3 以上の確定した imAE の PT は、全て 2 名以下での発現であった。

様々な固形がんでセミプリマブの単剤療法を評価した Safety Pool 2 では、20.5%（229/1,116 名）の被験者で確定した imAE が報告された。比較的多く認められた重症度を問わない確定した imAE は、甲状腺機能低下症（統合語）（7.1%）、甲状腺機能亢進症（統合語）（3.2%）、免疫介在性肺臓炎（統合語）（2.7%）、免疫介在性肝炎（統合語）（2.4%）、免疫介在性大腸炎（統合語）（2.1%）、免疫介在性皮膚疾患（統合語）（1.6%）であった。Grade 3 以上の確定した imAE は、Safety Pool 2 の 6.4%に報告され、そのうち、Grade 4 の確定した imAE が 0.7%、Grade 5 の確定した imAE が 0.4%であった。比較的多く認められた Grade 3 以上の確定した imAE（Safety Pool 2 で 3 名以上に発現した統合語）は、免疫介在性肝炎（統合語）（2.1%）、免疫介在性肺臓炎（統合語）（0.9%）、免疫介在性大腸炎（統合語）（0.8%）、免疫性介在皮膚疾患（統合語）（0.7%）、心筋炎（統合語）（0.4%）及び副腎機能不全（統合語）（0.3%）であった。その他の Grade 3 以上の確定した imAE は、Safety Pool 2 の 2 名以下で報告された。1676 試験（Safety Pool 1）の imAE は、発現事象及び発現割合が Safety Pool 2 で認められたものと類似していた。

再発性又は転移性子宮頸癌患者におけるセミプリマブの imAE の発現事象及び発現割合は、CSCC、BCC 及び NSCLC でこれまでに確立されたセミプリマブの安全性プロファイル、並びに他の既承認の抗 PD-1/PD-L1 抗体の安全性プロファイルと一致していた。確定した imAE は、一般的に副腎皮質ステロイド又はホルモン補充療法で管理可能であった。添付文書には、imAE を効果的に同定、管理及び回復させるための十分に確立された詳細なリスク最小化策に関するガイドラインが含まれる予定である。

1676 試験（Safety Pool 1）では、6.7%の被験者で IRR が発現したが、全て重症度は軽症又は中等症であり、セミプリマブの投与中止に至ったものはなかった。IRR を発現した被験者は全て回復した。Safety Pool 2 では、7.4%の被験者で IRR が発現し、うち 1 名（1/1,116 名、0.1%未満）で Grade 3 の IRR（呼吸困難）が発現した。Safety Pool 2 では、1 名（0.1%未満）の被験者が IRR によりセミプリマブの投与を中止した。1676 試験（Safety Pool 1）の IRR は、量的及び質的に Safety Pool 2 で認められたものと類似していた。IRR は、注入の一時的な中断、注入速度の低減、抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイド薬などによる対症療法など、通常の方法で管理可能であった。IRR の管理ガイドラインは添付文書に記載予定である。

免疫原性

1676 試験では、数名の被験者が ADA を発現したが、NAb は認められず、セミプリマブの血清中濃度に臨床的に意味のある影響はみられなかった。ADA の存在は有害事象とは関連しなかった。

用法及び用量に関する使用上の注意に関連する臨床情報の解析

セミプリマブの推奨用法・用量は、Q3W で 1 回 350 mg を 30 分かけて静脈内投与であり、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与する。本推奨用法・用量は、他の固形がん（CSCC、BCC 及び NSCLC）で現在海外で承認されているセミプリマブの用法・用量と同じである。

6.4　ベネフィット・リスク評価

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（組織型 SCC 又は AC）患者にセミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与したとき、ベネフィット・リスク評価の結果は PD-L1 発現状況やベバシズマブの前治療歴にかかわらず好ましいものであった。

1676 試験で評価した二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者では、これまで OS のベネフィットを示した薬剤はなかった。本試験は、この患者集団を対象とした初のランダム化試験であり、セミプリマブの望ましいベネフィット・リスクを示す包括的なエビデンスを提供している。プラセボではなく、化学療法群とのランダム化により、患者がリアルワールドで受けている既存療法を上回る OS のベネフィットが、（PD-L1 発現状況にかかわらず）セミプリマブにより達成されたことが示された。

組織型や PD-L1 の発現レベルにかかわらず、二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者は、ベネフィットが実証された治療法を必要としている。セミプリマブは、SCC 及び AC の両組織型の子宮頸癌患者において、OS の改善を含む、説得力のある有効性データを示した。1676 治験は、この患者集団で生存期間のベネフィットを示したこれまでで唯一のランダム化試験である。また、本試験は、組織型が AC の患者（131 名）の二次治療としてこれまでで最大のランダム化試験であり、過去の成績をみても AC 患者は SCC 患者に比べ転帰が不良であることから(79)(80)、AC 患者でベネフィットが認められたことは重要である。さらに、セミプリマブは、患者報告による GHS/QoL 及び身体機能においても、IC 化学療法に比べ意味のあるベネフィットをもたらした。セミプリマブのベネフィットは、役割機能、疼痛及び食欲不振についても認められ、3 つの尺度全てで群間差は臨床的に意味のある閾値である 10 ポイントを超え、セミプリマブを支持する結果であった。このような患者の経験上のベネフィットは、セミプリマブの有効性によるものだけでなく、細胞傷害性の治療に付随してよくみられる有害事象が少ないことも寄与していると考えられる。

再発性又は転移性子宮頸癌患者におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、CSCC、BCC 及び NSCLC において確立されたセミプリマブの安全性プロファイルや、他の抗 PD-1/PD-L1 モノクローナル抗体の安全性プロファイルと類似していた。セミプリマブは、有効性を損なうことなく、かつ忍容性が向上した化学療法ではない治療選択肢を再発性又は転移性子宮頸癌患者に提供する。

1676 試験のランダム化デザインは、二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者における細胞傷害性の化学療法の試験としても、報告された最大規模のものであり、厳しい前治療を受けた患者における IC 化学療法の毒性を示している。重症度を問わない、また、Grade 3 以上のよくみられる有害事象（貧血、悪心など）は、おおむね IC 化学療法群の方が高い割合で発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、IC 化学療法群に比べセミプリマブ群で低かったことから、セミプリマブの安全性プロファイルが既存の治療法に比べて良好であることが強く示唆された。CSCC、BCC 及び NSCLC での結果と一致して、セミプリマブの免疫原性は低く、ADA の存在は再発性又は転移性子宮頸癌患者の PK、有効性及び安全性に臨床的な影響を与えなかった。

1676 試験の全体集団におけるセミプリマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルに加え、以下の要因によって示されるように、PD-L1 発現レベルが低い（又は不明な）被験者のサブグループにおいても、セミプリマブにより好ましいベネフィット・リスクが示された。

a) これらの患者におけるメディカルニーズはこれまでと同様に非常に高く、PD-L1 発現状況が不明な患者で侵襲的な生検を行うことは、二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者に安全上のリスクをもたらす可能性がある。

b) 重要な点として、1676 試験は実薬対照試験であり、プラセボ対照とは異なり、対照群では標準的な化学療法が使用されている。PD-L1 発現レベルが 1%未満であることが確認された被験者の部分集団において、セミプリマブを投与したときの OS が IC 化学療法より僅かではあるが数値的に良好であったという 1676 試験の結果は、本試験が実薬対照試験であるという点及び使用された評価項目が OS であるという点で臨床的に意味がある。

c) これらの患者におけるセミプリマブ単剤療法の臨床効果の更なるエビデンスは、PD-L1 発現レベルが 1%未満の被験者の部分集団における ORR の結果からも認められている。

d) セミプリマブは、GHS/QoL 及び身体機能だけでなく、他の機能尺度や主な症状尺度においても化学療法に比べ有意なベネフィットをもたらし、この点からも化学療法に優るセミプリマブの好ましい有効性及び安全性プロファイルが裏付けられる。

e) 全体として、1676 試験の全被験者を通じて、セミプリマブの安全性プロファイルは、標準治療の化学療法よりも改善されていた。PT 別で比較的多く認められた重症度を問わない TEAE（セミプリマブ群及び IC 化学療法群）は、貧血（25.0%及び 44.5%）及び悪心（18.3%及び 33.4%）であった。

二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者では高いアンメットニーズがあること、他に利用可能な治療法がないこと、1676 試験の全体集団で示された説得力のある OS のベネフィット及び部分集団で認められた OS 及び ORR の臨床的に意味のある有効性、また、化学療法に比べ改善されたセミプリマブの安全性及び忍容性に基づき、ベネフィット・リスク分析は、PD-L1 発現レベルが低い患者においてもセミプリマブが利用できる他の治療法に比べ望ましい選択肢となることを示している。

1676 試験では、再発性又は転移性子宮頸癌の二次治療に関する最初のランダム化試験として、この患者集団における指標となるデータが提示された。再発性又は転移性子宮頸癌における PD-1 阻害剤の過去の単群での試験（ペムブロリズマブ、balstilimab など）では、一部の患者で持続的な客観的奏効が得られることが示されていたものの、1676 試験は、二次治療における PD-1 阻害剤の現在利用可能な治療法に対する OS のベネフィットを示した初めての試験である。また、ランダム化デザインにより、再発性又は転移性子宮頸癌におけるセミプリマブと化学療法の安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いがあることを示す十分な根拠が示された。

全体集団と同様に、セミプリマブのベネフィット・リスクプロファイルは日本人患者においても良好であり、日本の再発性又は転移性子宮頸癌患者の二次治療に意味のある進展をもたらすと考えられる。セミプリマブのベネフィット・リスクプロファイルは、日本人集団と全体集団の間で一貫していた。

全体として、セミプリマブは良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、組織型や PD-L1 発現状況にかかわらず、再発性又は転移性子宮頸癌患者の二次治療を大きく進展させると考えられる。セミプリマブで認められた有効性は、その良好な安全性プロファイルとともに、二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌患者に新たな標準治療の機会を提供すると考えられる。

6.5 補遺

imAE に含まれる PT の一覧を Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Sponsor List of Potential imAE PTs]に示す。

7 参考文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71(3):209-249.
2. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. Vaccine 2012; 30 Suppl 5:F12-F23.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70(1):7-30.
4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health 2020; 8(2):e191-e203.
5. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. Lancet Oncol 2019; 20(3):394-407.
6. 公益財団法人 がん研究振興財団、がんの統計 2021. [Internet]. Available from: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2021/cancer_statistics_2021.pdf
7. Nagase S, Ohta T, Takahashi F, Yaegashi N. Annual report of the Committee on Gynecologic Oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Annual patient report for 2017 and annual treatment report for 2012. J Obstet Gynaecol Res 2021; 47(5):1631-1642.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer. Version 1. 2017.NCCN.org. Published 2016. Updated 10 Oct 2016.
9. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodill A, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. Int J Cancer 2006; 118(6):1481-1495.
10. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr., Devesa S. Cervical Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma Incidence Trends among White Women and Black Women in the United States for 1976-2000. Cancer 2004; 100(5):1035-1044.
11. Zeng YC, Ching SSY, Loke AY. Quality of life measurement in women with cervical cancer: implications for Chinese cervical cancer survivors. Health Qual Life Outcomes 2010; 8:30.
12. Corkum MT, Shaddick H, Jewlal E, Patil N, Leung E, Sugimoto A, et al. When Pap Testing Fails to Prevent Cervix Cancer: A Qualitative Study of the Experience of Screened Women Under 50 with Advanced Cervix Cancer in Canada. Cureus 2019; 11(1):e3950.
13. Herzog TJ, Wright JD. The impact of cervical cancer on quality of life—The components and means for management. Gynecol Oncol 2007; 107(3):572-577.

14. Osann K, Hsieh S, Nelson EL, Monk BJ, Chase D, Cella D, et al. Factors associated with poor quality of life among cervical cancer survivors: implications for clinical care and clinical trials. Gynecol Oncol 2014; 135(2):266-272.
15. Ferrandina G, Mantegna G, Petrillo M, Fuoco G, Venditti L, Terzano S, et al. Quality of life and emotional distress in early stage and locally advanced cervical cancer patients: a prospective, longitudinal study. Gynecol Oncol 2012; 124(3):389-394.
16. Ashing-Giwa KT, Padilla GV, Bohórquez DE, Tejero JS, Garcia M, Meyers EA. Survivorship: A Qualitative Investigation of Latinas Diagnosed with Cervical Cancer. J Psychosoc Oncol 2006; 24(4):53-88.
17. Binka C, Doku DT, Awusabo-Asare K. Experiences of cervical cancer patients in rural Ghana: An exploratory study. PLoS One 2017; 12(10):e0185829.
18. Kirchheiner K, Nout RA, Czajka-Pepl A, Ponocny-Seliger E, Sturdza AE, Dimopoulos JC, et al. Health related quality of life and patient reported symptoms before and during definitive radio(chemo)therapy using image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer and early recovery - a mono-institutional prospective study. Gynecol Oncol 2015; 136(3):415-423.
19. Maree JE, Kaila I. Zambian Women's Experiences and Understanding of Cervical Cancer: A Qualitative Study. Int J Gynecol Cancer 2014; 24(6):1065-1071.
20. Maree JE, Langley G, Nqubezelo L. "Not a nice experience, not at all": Underprivileged women's experiences of being confronted with cervical cancer. Palliat Support Care 2015; 13(2):239-247.
21. Martínez RG. "What's wrong with me?": cervical cancer in Venezuela—living in the borderlands of health, disease, and illness. Soc Sci Med 2005; 61(4):797-808.
22. Mesafint Z, Berhane Y, Desalegn D. Health Seeking Behavior of Patients Diagnosed with Cervical Cancer in Addis Ababa, Ethiopia. Ethiop J Health Sci 2018; 28(2):111-116.
23. Mwaka AD, Okello ES, Wabinga H, Walter FM. Symptomatic presentation with cervical cancer in Uganda: a qualitative study assessing the pathways to diagnosis in a low-income country. BMC Womens Health 2015; 15:15.
24. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. J Natl Cancer Inst 2011; 103(5):368-383.
25. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. J Clin Virol 2007; 38(3):189-197.
26. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. N Engl J Med 2015; 372(8):711-723.
27. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. Lancet Oncol 2012; 13(8):790-801.
28. Larson HJ. Japan's HPV vaccine crisis: act now to avert cervical cancer cases and deaths. Lancet Public Health 2020; 5(4):e184-e185.

29. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(suppl_4):iv72-iv83.
30. Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, et al. Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin, Cisplatin-Based Combination Chemotherapy, or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25(19):2804-2810.
31. Tewari KS, Monk BJ. Evidence-Based Treatment Paradigms for Management of Invasive Cervical Carcinoma. J Clin Oncol 2019; 37(27):2472-2489.
32. Eskander RN, Tewari KS. Chemotherapy in the treatment of metastatic, persistent, and recurrent cervical cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2014; 26(4):314-321.
33. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009; 27(28):4649-4655.
34. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Final Overall Survival of the Phase III Randomised Trial of Chemotherapy with and without Bevacizumab for Advanced Cervical Cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Lancet 2017; 390(10103):1654-1663.
35. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ, 3rd, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol 2015; 16(3):301-311.
36. Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, Penson RT, Long HJ, 3rd, Poveda A, et al. Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. Clin Cancer Res 2015; 21(24):5480-5487.
37. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol 2015; 33(19):2129-2135.
38. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. N Engl J Med 2014; 370(8):734-743.
39. Takeuchi S, Dobashi K, Fujimoto S, Tanaka K, Suzuki M, Terashima Y, et al. [A late phase II study of CPT-11 on uterine cervical cancer and ovarian cancer. Research Groups of CPT-11 in Gynecologic Cancers]. Gan To Kagaku Ryoho 1991; 18(10):1681-89. Japanese.
40. Ebina Y, Mikami M, Nagase S, Tabata T, Kaneuchi M, Tashiro H, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol 2019; 24(1):1-19.
41. Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL, Jr. A Phase II Study of Topotecan in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2001; 81(2):213-215.

42. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA. Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2000; 77(3):446-449.
43. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, Bonebrake AJ, Schorge JO. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2008; 110(1):65-70.
44. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Viganò R, Scalone S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Ann Oncol 2010; 21(1):61-66.
45. Schilder RJ, Blessing JA, Morgan M, Mangan CE, Rader JS. Evaluation of Gemcitabine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2000; 76(2):204-207.
46. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2005; 96(1):103-107.
47. Muggia FM, Blessing JA, Method M, Miller DS, Johnson GA, Lee RB, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2004; 92(2):639-643.
48. Muggia FM, Blessing JA, Waggoner S, Berek JS, Monk BJ, Sorosky J, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent nonsquamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2005; 96(1):108-111.
49. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Llerena E, Ende K, Freedman RS, et al. Phase II Study of Irinotecan in Prior Chemotherapy-Treated Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. J Clin Oncol 1997; 15(2):625-631.
50. Keytruda [Prescribing Information]. 2021; Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ.
51. Choi MC, Kim YM, Lee JW, Lee YJ, Suh DH, Lee SJ, et al., Real-World Experience of Pembrolizumab Monotherapy in Patients with Recurrent or Persistent Cervical Cancer: A Korean Multi-Center Retrospective Study (KGOG1041). Cancers (Basel). 2020; 12(11):3188.
52. Heeren AM, Punt S, Bleeker MCG, Gaarenstroom KN, van der Velden J, Kenter GG, et al. Prognostic effect of different PD-L1 expression patterns in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix. Mod Pathol 2016; 29(7):753-763.
53. Rischin D, Gil-Martin M, González-Martin A, Braña I, Hou JY, Cho D, et al. PD-1 blockade in recurrent or metastatic cervical cancer: Data from cemiplimab phase I expansion cohorts and characterization of PD-L1 expression in cervical cancer. Gynecol Oncol 2020; 159(2):322-328.

54. Papadopoulos KP, Johnson ML, Lockhart AC, Moore K, Falchook GS, Formenti SC, et al. First-In-Human Study of Cemiplimab Alone or In Combination with Radiotherapy and/or Low-dose Cyclophosphamide in Patients with Advanced Malignancies. Clin Cancer Res 2020; 26(5):1025-1033.
55. Marchand M, Zhang R, Chan P, Quarmby V, Ballinger M, Sternheim N, et al. Time-dependent population PK models of single-agent atezolizumab in patients with cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2021; 88(2):211-221.
56. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, He K, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. Oncologist 2016; 21(5):643-650.
57. Tewari KS, Monk BJ. New Strategies in Advanced Cervical Cancer: From Angiogenesis Blockade to Immunotherapy. Clin Cancer Res 2014; 20(21):5349-5358.
58. Cheema PK,Burkes RL. Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. Curr Oncol 2013; 20(2):e150-160.
59. Afiyanti Y, Milanti A. Physical sexual and intimate relationship concerns among Indonesian cervical cancer survivors: A phenomenological study. Nurs Health Sci 2013; 15(2):151-156.
60. Vermeer WM, Bakker RM, Kenter GG, Stiggelbout AM, ter Kuile MM. Cervical cancer survivors' and partners' experiences with sexual dysfunction and psychosexual support. Support Care Cancer 2016; 24(4):1679-1687.
61. Zeng YC, Li D, Loke AY. Life after cervical cancer: Quality of life among Chinese women. Nurs Health Sci 2011; 13(3):296-302.
62. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.[Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatoryguidance-use-healthrelated-quality-life-hrql-measures-evaluation_en.pdf
63. US Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/71195/download
64. European Medicines Agency (EMA). Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. European Medicines Agency: Science Medicines Health. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
65. Donovan KA, Donovan HS, Cella D, Gaines ME, Penson RT, Plaxe SC, et al. Recommended Patient-Reported Core Set of Symptoms and Quality-of-Life Domains to Measure in Ovarian Cancer Treatment Trials. J Natl Cancer Inst 2014; 106(7).

66. Kluetz PG, Slagle A, Papadopoulos EJ, Johnson LL, Donoghue M, Kwitkowski VE, et al. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Symptomatic Adverse Events, Physical Function, and Disease-Related Symptoms. Clin Cancer Res 2016; 22(7):1553-1558.
67. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3rd ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
68. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol 2019; 37(17):1470-1478.
69. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Ann Oncol 2015; 26(12):2375-2391.
70. Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. Oncologist 2016; 21(10):1230-1240.
71. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer 2016; 60:210-225.
72. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH guideline E14: the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (R3) - questions and answers. EMA/CHMP/ICH/310133/2008. 2016.
73. Matsuo K, Shimada M, Matsuzaki S, Machida H, Nagase Y, Saito T, et al. Significance of Malignant Peritoneal Cytology on the Survival of Women with Early-Stage Cervical Cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group Study. J. Clin. Med. 2019, 8, 1822
74. キイトルーダ®点滴静注［添付文書］. 2021; MSD 株式会社
75. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385(20):1856-1867.
76. O'Malley DM, Oaknin A, Monk BJ, Leary A, Selle F, Alexandre J, et al. Single-agent anti-PD-1 balstilimab or in combination with anti-CTLA-4 zalifrelimab for recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer (CC): Preliminary results of two independent phase II trials. Ann Oncol 2020; 31(suppl_4):S1164-S1165.
77. Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, Lopez-Picazo JM, Lao C, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) + ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: Results from CheckMate 358. Ann Oncol 2019; 30(suppl_5):v898-v899.
78. Coleman RL, Lorusso D, Gennigens C, González-Martin A, Randall L, Cibula D, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer: Results from the phase II innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 study. Ann of Oncol 2020; 31(suppl_4):S1162-S1163.
79. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu YS, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. Gynecol Oncol 2012; 125(2):287-291.

80. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Cervical Adenocarcinoma Has a Poorer Prognosis and a Higher Propensity for Distant Recurrence Than Squamous Cell Carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2017; 27(6):1228-1236.
81. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10(10):CD006469.
82. Monk BJ, Huang HQ, Cella D, Long HJ 3rd. Quality of Life Outcomes From a Randomised Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Advanced Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clinl Oncol 2005; 23(21):4617-4625.
83. McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore D. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006; 101(2):296-304.
84. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/77832/download
85. Atkinson TM, Wagner JS, Basch E. Trustworthiness of Patient-Reported Outcomes in Unblinded Cancer Clinical Trials. JAMA Oncol 2017; 3(6):738-739.
86. Chakravarti PB, Basch EM, Hirshfield KM, King-Kallimanis B, Clark KJ, Strickland PO, et al. Exploring open-label bias in patient-reported outcome (PRO) emotional domain scores in cancer trials. J Clin Oncol 2018; 36(15_suppl):e18702.
87. Mouillet G, Efficace F, Thiery-Vuillemin A, Charton E, Van Hemelrijck M, Sparano F, et al. Investigating the impact of open label design on patient-reported outcome results in prostate cancer randomized controlled trials. Cancer Med 2020; 9(20):7363-7374.
88. Roydhouse JK, Fiero MH, Kluetz PG. Investigating Potential Bias in Patient-Reported Outcomes in Open-label Cancer Trials. JAMA Oncol 2019; 5(4):457-458.
89. Roydhouse JK, King-Kallimanis BL, Howie LJ, Singh H, Kluetz PG. Blinding and Patient-Reported Outcome Completion Rates in US Food and Drug Administration Cancer Trial Submissions, 2007-2017. J Natl Cancer Inst 2019; 111(5):459-464.
90. Grossman JE, Vasudevan D, Joyce CE, Hildago M. Is PD-L1 a consistent biomarker for anti-PD-1 therapy? The model of balstilimab in a virally-driven tumor. Oncogene 2021; 40(8):1393-1395.