サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Total number of pages: 19

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 1

目　　次 2

表 目 次 4

略号と用語の定義 5

1　　背景及び概観 6

1.1　　背景 6

1.2　　品質特性に関わる同等性／同質性の概略及び製剤間の製造工程変更の程度 7

1.2.1　　臨床試験用製造工程から商業用製造工程への細胞株と製法変更における同等性／同質性 7

1.3　　薬物動態学的な同等性／同質性を検討した試験の概要 7

1.4　　分析法の概略 7

2　　個々の試験結果の要約 9

2.1　　品質特性に関わる同等性／同質性評価 9

2.2　　分析法 9

2.2.1　　機能性セミプリマブ 9

2.2.1.1　　REGN2810-AV-14109-VA-01V2：ヒト血清中の機能性セミプリマブを定量するための分析法のバリデーション 9

2.2.2　　抗セミプリマブ抗体 10

2.2.2.1　　REGN2810-AV-17008-VA-01V2：ヒト血清中抗セミプリマブ抗体を検出するための化学発光を用いた分析法のバリデーション 10

2.2.2.2　　R2810-AV-17131-VA-01V1：ヒト血清中の抗セミプリマブ中和抗体を検出するための競合的リガンド結合試験のバリデーション 11

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 13

4　　結論 14

参 考 文 献 15

5 付録 16

表　目　次

表 1 - 製造工程、剤形、容器及び各製剤を使用した臨床試験の概略 16
表 2 - セミプリマブの製造工程、剤形及び臨床試験における使用製剤の比較 17
表 3 - 臨床試験におけるセミプリマブの濃度測定及び免疫原性の評価に用いた分析法の要約 18
表 4 - 臨床試験で実施した incurred sample reanalysis の要約 19

略号と用語の定義

ADA:	Anti-drug antibody／抗セミプリマブ抗体
BCC:	Basal cell carcinoma／基底細胞癌
CF:	Cut-point factor／カットポイント係数
CLB:	Competitive ligand binding／競合的リガンド結合
CSCC:	Cutaneous squamous cell carcinoma／皮膚有棘細胞癌
DTL:	Drug tolerance limit
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
FDA:	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
IgG:	Immunoglobulin G／免疫グロブリン G
ISR:	Incurred sample reanalysis
LDL:	Low density lipoprotein／低比重リポタンパク
LLOQ:	Lower limit of quantification／定量下限
MQC:	Medium quality control
NAb:	Neutralizing antibody／中和抗体
NSCLC:	Non-small cell lung cancer／非小細胞肺癌
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
Q3W:	Every 3 weeks／3 週ごとに 1 回
QC:	Quality control／品質コントロール
ULOQ:	Upper limit of quantification／定量上限

1　背景及び概観

1.1　背景

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、受容体であるプログラム細胞死 1（PD-1）に結合し、受容体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。セミプリマブは、局所進行性又は転移性の皮膚有棘細胞癌（CSCC）の治療薬として、3 週ごとに 1 回（Q3W）350 mg を 30 分かけて静脈内投与する用法・用量で、米国では 2018 年 9 月 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の基底細胞癌（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の非小細胞肺癌（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。

Sanofi 社及び Regeneron Pharmaceuticals, Inc.は、第 3 相ピボタル試験である R2810-ONC-1676 試験（以下、1676 試験）のデータを基に、化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発性又は転移性の子宮頸癌に対する新規の治療法としてセミプリマブを評価した。1676 試験は、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て、セミプリマブと治験担当医師が選択した化学療法を比較する国際共同、ランダム化、第 3 相非盲検試験である。

本 Module では、市販予定のセミプリマブ製剤（50 mg/mL 濃度の注射剤）の製造販売承認を裏付ける情報を提供している。臨床試験用製造工程と商業用製造工程間の変更点及び変更の理由は、各製造工程の製剤（以下、それぞれ「臨床試験用製剤」及び「市販用製剤」）を使用した臨床試験とともに、付録の表 1 及び表 2 に要約した。製造工程の詳細な説明は、Module 3.2.S.2.6 に記載した。

セミプリマブの市販用製剤は、50 mg/mL のセミプリマブ、10 mmol/L の L-ヒスチジン、5%の（w/v）精製白糖、1.5%（w/v）の L-プロリン、及び 0.2%（w/v）のポリソルベート 80 を含む、pH 6.0 の水溶液である。セミプリマブ製剤は、[redacted]をガラス製バイアルに無菌的に充填して製造される。バイアルは、7.0 mL が抜取り可能となるよう設計されている。製剤は、FluroTec®でコーティングされた 20 mm のストッパー付きの 10 mL のタイプ 1 透明ガラスバイアルに封入された静脈内投与用の溶液として供給される。

非臨床試験及び第 1 相 First-in-Human の R2810-ONC-1423 試験（以下、1423 試験）では、臨床試験用製剤が使用された。R2810-ONC-1540 試験（以下、1540 試験）では、当初、臨床試験用製剤が使用され、その後、試験の途中で市販用製剤が導入された。R2810-ONC-1620 試験（以下、1620 試験）及び R2810-ONC-1624 試験（以下、1624 試験）では市販用製剤が使用された。また、日本人患者を対

象にセミプリマブの安全性及び薬物動態を評価した R2810-ONC-1622 試験（以下、1622 試験）並びにピボタル第 3 相試験（1676 試験）でも市販用製剤が使用された。

本 Module では、両製剤の製造工程の概要とともに、血清中セミプリマブ濃度及びセミプリマブの免疫原性（血清中の抗セミプリマブ抗体［ADA］及び中和抗体［NAb］）を評価するために開発し、バリデートした分析法を要約した（2.2 項）。

1.2 品質特性に関わる同等性／同質性の概略及び製剤間の製造工程変更の程度

本項では、臨床試験用製剤から市販用製剤への製造上の変更点の概要を説明する。これらの間には品質特性に関わる同等性／同質性が示された。

1.2.1 臨床試験用製造工程から商業用製造工程への細胞株と製法変更における同等性／同質性

物理化学的な品質面での同等性／同質性評価（[redacted]）を実施し、臨床試験用製造工程と商業用製造工程で製造されたセミプリマブ原薬の同等性／同質性を評価した。これら 2 つの製造工程で製造されたセミプリマブ原薬について、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]に関して同等性／同質性が示された。この同等性／同質性評価の詳細は、Module 3.2.S.2.6 に記載している。

1.3 薬物動態学的な同等性／同質性を検討した試験の概要

薬物動態学的な同等性／同質性を検討する試験は実施していない。

1.4 分析法の概略

臨床試験で得られた血清中の機能性セミプリマブ濃度を評価し、ADA 及び NAb の存在を検出するために開発し、バリデートした全ての分析法を 2.2 項に要約した。2.2 項には、incurred sample reanalysis（ISR）と検体の安定性に関する詳細も記載した。また、全ての分析法について、その分析法を試料分析に使用した臨床試験とともに付録の表 3 に示した。

ヒト血清中の機能性セミプリマブ濃度を測定するため、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を開発し、バリデーションを実施した（Module 5.3.1.4 [REGN2810-AV-14109-VA-01V2]）（2.2.1.1 項）。機能性セミプリマブ測定法は、1 つ又は両方の結合部位が標的分子である PD-1 に占有されておらず、標的分子との結合に利用可能な機能的なセミプリマブを定量的に測定するものであり、本測定法により薬理学的に活性のあるセミプリマブの量に関する情報が得られる（2.2 項）。

臨床試験におけるセミプリマブの免疫原性を評価するため、2 種類の分析法を開発した。1 つはセミプリマブに対する抗薬物抗体（ADA）を検出する分析法であり、もう 1 つはセミプリマブに対する NAb を検出する分析法である。免疫原性を評価するために、スクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定の 3 段階のアプローチを採用し、バリデートされた電気化学発光に基づくブリッジング免疫分析法を用いて ADA を評価した（Module 5.3.1.4 [REGN2810-AV-17008-VA-01V2]）（2.2.2.1 項）。

また、臨床試験において得られた ADA 陽性検体から NAb を検出するため、競合的リガンド結合（CLB）法を開発し、バリデートした（Module 5.3.1.4 [R2810-AV-17131-VA-01V1]）（2.2.2.2 項）。

2　個々の試験結果の要約

2.1　品質特性に関わる同等性／同質性評価

品質特性に関わる同等性／同質性評価に関する詳細な説明は、Module 3.2.S.2.6 に記載している。

2.2　分析法

本項では、ヒト血清検体中の機能性セミプリマブ、ADA 及びセミプリマブに対する NAb を分析するための全ての分析法を要約している。これらの分析法は、1423 試験、1540 試験、1620 試験、1622 試験、1624 試験及び 1676 試験に参加した被験者の検体を分析するために使用された。これらの分析法の概要は付録の表 3 に記載されている。

2.2.1　機能性セミプリマブ

2.2.1.1　REGN2810-AV-14109-VA-01V2：ヒト血清中の機能性セミプリマブを定量するための分析法のバリデーション

目的及び方法：ヒト血清中の機能性セミプリマブ濃度を測定する分析法は ELISA である。本分析法では、ヒト PD-1 の細胞外ドメインをコーティングしたマイクロタイタープレートを使用し、標準物質としてセミプリマブを使用している。プレート上に捕捉された機能性セミプリマブは、ビオチン化マウス抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体とホースラディッシュペルオキシダーゼを結合させた NeutrAvidin（NeutrAvidin-HRP）を用いて検出される。その後、ペルオキシダーゼに特異的なルミノールベースの基質を加えることにより、機能性セミプリマブの濃度に比例したシグナルが得られる。本分析法がヒト血清中のセミプリマブの定量に適していることを示すため、事前に規定した一連のパラメータについてバリデーションを行った。

結果：ヒト血清中の機能性セミプリマブを測定する ELISA は、バリデーション計画書で定めた全ての判定基準を満たした。測定間及び測定内真度、精度及び直線性は許容範囲内であった。また、分析感度及び範囲も決定した。必要最小限の希釈率を超える希釈が必要な検体で許容できる回収率が示されたことから、本分析法は、血清中の高濃度のセミプリマブを正確に定量することが可能である。検討した条件下で、本分析法はセミプリマブの定量に選択的であり、ヒト血清マトリックス、ヘモグロビン、高濃度の低比重リポタンパク（LDL）による干渉は認められなかった。本分析法は、重要試薬以外の試薬の意図的なロット変更や測定者の違いによる影響を受けず、全ての分析法性能パラメータは、頑健性及び堅牢性のそれぞれの判定基準を満たした。ヒト血清中セミプリマブの短期安定性は、バリデーション計画書に記載した保存条件（室温で 4 時間以上、4℃で一晩保存及び 8 回の凍結融解サイクル）で影響を受けなかった。長期安定性試験では、検体の保存に用いた条件（-20℃及び -80℃）下で、セミプリマブがヒト血清中で 24 か月間以上安定であることが示された。

2%のヒト血清マトリックスを用いた測定では、バリデートされた本分析法の定量上限（ULOQ）及び定量下限（LLOQ）は、それぞれ 100 ng/mL 及び 1.56 ng/mL であり、これらは未希釈のヒト血清では、ULOQ が 5 µg/mL、LLOQ が 0.078 µg/mL に相当する。

1423 試験、1540 試験、1620 試験、1622 試験、1624 試験及び 1676 試験では、機能性セミプリマブの分析に関して、ISR を実施した。これらの試験の ISR のデータは、付録の表 4 に記載したそれぞれの分析報告書に記載されている。これらの ISR は全て判定基準を満たしており、本分析によりそれぞれの試験集団において頑健なデータが得られたことを示している。個々の臨床試験における分析性能は、それぞれの臨床試験における生体試料分析報告書に記載している。

2.2.2 抗セミプリマブ抗体

2.2.2.1 REGN2810-AV-17008-VA-01V2：ヒト血清中抗セミプリマブ抗体を検出するための化学発光を用いた分析法のバリデーション

目的及び方法：本分析法は、ビオチン化セミプリマブ（Bio-REGN2810）及びルテニウム標識したセミプリマブ（Ru-REGN2810）をブリッジング成分として用いる、非定量的な電気化学発光ブリッジング免疫分析法である。

本分析法は、陽性反応を判定するためにフローティングカットポイントを採用し、最初のスクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定の 3 つの異なる評価を必要とする。まず、スクリーニング試験で検体を分析する。スクリーニング試験で陽性となった検体は、次に確認試験で分析する。確認試験で陽性となった血清検体は ADA 陽性とみなし、次に抗体価測定法で分析して検体中の ADA の相対的なレベル（抗体価）を決定する。血清中に存在する抗体と薬物の複合体を解離させ、血清中に薬物が存在している状態で ADA の検出を向上させるため、本ブリッジング分析では分析の前に血清検体の酸処理が含まれる。本分析法が悪性腫瘍患者のヒト血清中の ADA の検出に適していることを示すため、事前に規定した一連のバリデーションパラメータについて検討した。

結果：本分析法の性能は、バリデーション計画書で定めた全ての判定基準を満たした。

セミプリマブの ADA 分析法で設定されたカットポイントは、米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス(1)、欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン(2)、及び文献(3)(4)で推奨されている統計学的手法に基づいている。この ADA 分析法のスクリーニング試験では、様々な進行性固形がんの患者を組み入れた 1423 試験のベースラインの 229 検体を分析し、Module 5.3.1.4 [REGN2810-AV-17008-VA-01V2]に記載した統計学的に定義したスクリーニング分析用のフローティングカットポイント係数（CF）を決定した。統計学的に定義した CF は、偽陽性率が 5%となるよう、測定したデータの 95 パーセンタイル値に基づき 1.59 と算出された。確認試験では、偽陽性率を 1%として、確認分析用のフローティングノンパラメトリック CF を 31.3%と設定した。抗体価測定用のフローティング CF は、スクリーニング試験用の CF の設定に使用した S/N 比の 99 パーセンタイル値のノンパラメトリック推定値に基づき、1.96 と決定した。スクリーニングカットポイントに基づき、未希釈血清における分析感度は、陽性対照として用いたモノクローナル抗体（REGN3461）及び抗セミプリマブポリクローナル抗体血清

で、それぞれ約 2.4 ng/mL 及び約 6.6 ng/mL であった。REGN3461 を 500 ng/mL 及び 100 ng/mL 添加した未希釈の血清での本分析法の drug tolerance limit（DTL）は、セミプリマブ濃度として、それぞれ 734 µg/mL 及び 415 µg/mL であった（Module 5.3.1.4 REGN2810-AV-17008-VA-01V2）。この DTL は、セミプリマブ 350 mg を Q3W で投与したときの定常状態におけるセミプリマブのトラフ薬物濃度である約 66 µg/mL を大幅に上回っている（Module [2.7.2]）。したがって、本 ADA 分析法は、1676 試験の子宮頸癌患者で観察された血清中セミプリマブ濃度範囲で ADA の発現を評価するために適切なものであった。

分析中に複数の独立した medium quality control（MQC）試料を評価して、抗体価測定における測定者内及び測定者間精度を評価した。これら試料の抗体価は、MQC の抗体価の中央値と同じ希釈率の範囲内に収まっており、複数回の希釈を必要とする検体でも本抗体価測定法の信頼性が高いことが示された。

また、MQC 試料の連続的な希釈により、陽性対照抗体の濃度に比例したシグナルが得られ、検討した濃度範囲内でフック効果がみられなかったことから、希釈の直線性が示された。ヒト血清マトリックス中の ADA の検出において、ヒト血清による干渉はほとんど認められなかった。

本分析法は、測定者の違い、重要試薬以外の試薬のロットの違い、インキュベーション時間の違いなどの変動による影響を受けなかった。これらの分析で得られた結果は、バリデーション計画書で定めた判定基準を満たした。陽性品質コントロール（QC）試料の短期安定性は、室温での 4 時間以上の保存、4℃の冷蔵庫での一晩保存、また、10 回の凍結融解サイクルによる影響を受けなかった。

2.2.2.2 R2810-AV-17131-VA-01V1：ヒト血清中の抗セミプリマブ中和抗体を検出するための競合的リガンド結合試験のバリデーション

目的及び方法：本分析法は、悪性腫瘍患者のヒト血清中の抗セミプリマブ NAb を検出する電気化学発光ベースの CLB 法である。本 CLB 法では、陽性対照として、マウス抗セミプリマブ中和モノクローナル抗体、捕捉試薬としてビオチン化セミプリマブ、検出試薬としてルテニウム標識 PD-1（Ru-PD-1）を用いた。本分析法ががん患者の血清中 NAb の検出に適していることを示すため、事前に規定した一連のバリデーションパラメータについて十分に検討した。

結果：本分析法は、バリデーション計画書で定めた判定基準を満たした。様々な進行性固形がんの患者を組み入れた 1423 試験に参加したセミプリマブの投与を受けたことがない悪性腫瘍患者 220 名の血清検体を分析し、母集団特異的な分析法のカットポイントを決定した。セミプリマブの投与を受けたことがない悪性腫瘍患者の血清から得られたデータを統計学的に評価し、偽陽性率を 1%とすると、本分析法のカットポイントは 42%の阻害率となった。以降、このカットポイントを用いて、対照試料及び検体の NAb 陽性／陰性を判定した。

陽性対照で問題のない精度が示され、ヒト血清による干渉は認められなかった。また、ヘモグロビン（2 mg/mL まで）、LDL（130 mg/dL 超）又はトリグリセリド（260 mg/dL 超）の濃度を上げたヒト血清マトリックス中でも、抗セミプリマブ NAb の検出に干渉は認められなかった。QC 試料を連続的に希釈したときの阻害率は試料中に存在する抗体の濃度に比例し、また、検討した濃度範囲

（100 µg/mL まで）でフック効果がみられなかったことから、希釈の直線性が示された。本分析法は、測定者の違い、重要試薬以外の試薬のロットの違い、インキュベーション時間の違いなど、検討した変動要因による影響を受けなかった。これらの検討では、全てのパラメータが頑健性及び堅牢性の基準を満たした。陽性 QC 試料の短期安定性は、バリデーション計画書に記載した保存条件（室温で 4 時間以上、4℃の冷蔵庫で 24 時間以上、10 回の凍結融解サイクル）による影響を受けなかった。陽性対照として用いたマウス抗セミプリマブ中和モノクローナル抗体の測定結果に基づき、本分析法の感度は約 274 ng/mL であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

前述のとおり、臨床試験用及び商業用製造工程により製造されたセミプリマブ原薬（5 項）の品質特性に関わる同等性／同質性を評価した。最終的に、物理化学的な同等性／同質性評価により、これら 2 つの製造工程により製造されたセミプリマブ原薬の同等性／同質性が確認された（1.2 項）。

臨床開発プログラムの全ての開発相を通して、十分な感度、測定内及び測定間真度並びに精度を有するバリデートされた分析法を用いて血清中セミプリマブ濃度を評価した（2.2 項）。セミプリマブの薬物動態を評価し、安全性、薬力学及び有効性に関するセミプリマブの曝露－反応関係を考察するため、薬理学的活性を有する機能性セミプリマブの全身曝露を評価した（Module [2.7.2]）。

臨床開発プログラムでは、バリデートされたブリッジング免疫分析法を用いてセミプリマブの免疫原性を評価した（2.2.2.1 項）。1423 試験、1540 試験、1620 試験、1622 試験、1624 試験及び 1676 試験の ADA 陽性の検体は、NAb 分析法を用いて中和活性を評価した。臨床試験における免疫原性評価の結果については、Module 2.7.2 で考察している。

4　結論

臨床試験で使用したセミプリマブは、臨床試験用及び商業用製造工程で製造された。品質特性に関わる同等性／同質性試験では、2 つの製造工程で製造されたセミプリマブ原薬間で同等性／同質性が示された。

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、バリデートされた分析法を用い、セミプリマブ投与後の機能性セミプリマブの全身曝露及び免疫原性（ADA 及び NAb）を評価した。機能性セミプリマブの測定法は、ヒト血清検体中の機能性セミプリマブ濃度を正確に定量可能であった。さらに、ヒト血清マトリックスからの干渉は認められず、本分析法は、検討した条件下で機能性セミプリマブの定量に選択的であると考えられた。

参 考 文 献

1. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/119788/download
2. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Bioanalytical Method Validation. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf
3. Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008; 48(5):1267-81.
4. Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, Koren E, Liu H, Maia M, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. J Immunol Methods. 2004; 289(1-2):1-16.

5 付録

表 1 - 製造工程、剤形、容器及び各製剤を使用した臨床試験の概略

製剤特性	臨床試験用製剤 （臨床試験用製造工程）	市販用製剤 （商業用製造工程）
剤形	[redacted]	液剤
セミプリマブ	[redacted]mg/mL	50 mg/mL
L-ヒスチジン	[redacted]mmol/L	10 mmol/L
pH	[redacted]	6.0
精製白糖	[redacted]% (w/v)	5% (w/v)
L-プロリン	-	1.5% (w/v)
ポリソルベート 80	[redacted]% (w/v)	0.2% (w/v)
容器	[redacted]mL バイアル	10 mL バイアル
使用した臨床試験	R2810-ONC-1423 R2810-ONC-1540	R2810-ONC-1540 R2810-ONC-1620 R2810-ONC-1622 R2810-ONC-1624 R2810-ONC-1676

Sources: Module 3.2.P.2.2 Drug Product.

表 2 - セミプリマブの製造工程、剤形及び臨床試験における使用製剤の比較

	臨床試験用製剤 （臨床試験用製造工程）	市販用製剤 （商業用製造工程）
工程の変更理由	[redacted]	[redacted]
剤形及び組成	[redacted] [redacted]mg/mL セミプリマブ [redacted]mmol/L L-ヒスチジン [redacted]% (w/v) ポリソルベート 80 [redacted]% (w/v) 精製白糖 pH [redacted]	液剤 50 mg/mL セミプリマブ 10 mmol/L L-ヒスチジン 1.5% (w/v) L-プロリン 0.2% (w/v) ポリソルベート 80 5% (w/v) 精製白糖 pH 6.0
組成の変更理由	[redacted]	[redacted] [redacted]変更
容器	バイアル	バイアル
使用した臨床試験 （開発の相）	[redacted]	[redacted]

Sources: Module 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development and Module 3.2.P.2.2 Drug Product.

表 3 - 臨床試験におけるセミプリマブの濃度測定及び免疫原性の評価に用いた分析法の要約

バリデーション／特性解析 報告書の添付場所	分析対象	マトリックス （MRD）	感度 LLOQ （ng/mL）	Drug Tolerance （µg/mL）	真度 （%AR）	測定内精度 （CV%）	測定間精度 （CV%）	臨床試験
[REGN2810-AV-14109-VA-01V2] Module 5.3.1.4	機能性セミプリマブ	ヒト血清 （1:50）	78	--	104–109	< 10	< 6	R2810-ONC-1423 R2810-ONC-1540 R2810-ONC-1620 R2810-ONC-1622 R2810-ONC-1624 R2810-ONC-1676
[REGN2810-AV-17008-VA-01V2] Module 5.3.1.4	抗セミプリマブ抗体	ヒト血清 （1:30）	2.4	734	--	--	--	R2810-ONC-1423 R2810-ONC-1540 R2810-ONC-1620 R2810-ONC-1622 R2810-ONC-1624 R2810-ONC-1676
[R2810-AV-17131-VA-01V1] Module 5.3.1.4	中和抗体	ヒト血清 （1:20）	274	0.33	--	--	--	R2810-ONC-1423 R2810-ONC-1540 R2810-ONC-1620 R2810-ONC-1622 R2810-ONC-1624 R2810-ONC-1676

%AR：回収率、CV%：変動係数、LLOQ：定量下限、MRD：minimum required dilution

表 4 - 臨床試験で実施した incurred sample reanalysis の要約

分析法	分析対象	ISR を実施した臨床試験（試験対象集団）	分析報告書の添付場所
[REGN2810-AV-14109-VA-01V2] Module 5.3.1.4	機能性セミプリマブ	R2810-ONC-1423（固形がん）	Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1423 CSR [R2810-ONC-1423-BA-01V2]
		R2810-ONC-1540（CSCC）	Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 CSR [R2810-ONC-1540-BA-01V2]
		R2810-ONC-1620（BCC）	Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1620 CSR [R2810-ONC-1620-BA-01V1]
		R2810-ONC-1622（固形がん）	Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1622 CSR [R2810-ONC-1622-BA-01V1]
		R2810-ONC-1624（NSCLC）	Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1624 CSR [R2810-ONC-1624-BA-01V1]
		R2810-ONC-1676（子宮頸癌）	Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1676 CSR [R2810-ONC-1676-BA-01V1]

BCC：基底細胞癌、CSCC：皮膚有棘細胞癌、ISR：incurred sample reanalysis、NSCLC：非小細胞肺癌
注：ISR の基準は、再測定結果の 66.7%以上が元の結果±30%の変動範囲内にあることとした。

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

Total number of pages: 90

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要 1

目　　次 2

表 目 次 5

図 目 次 7

略号と用語の定義 9

1　　背景及び概観 11

1.1　　背景 11

1.2　　薬物動態、薬力学及び免疫原性データを収集した試験の概要 13

1.3　　薬物動態データ及び解析の概要 16

1.3.1　　分析法 16

1.3.2　　薬物動態の解析対象集団 16

1.3.3　　再発性又は転移性子宮頸癌患者における薬物動態解析の概要 17

1.4　　母集団薬物動態解析の概要 17

1.4.1　　母集団薬物動態モデル（PopPK 21056）の解析対象集団 17

1.4.2　　母集団薬物動態モデル（PopPK 21056） 18

1.4.2.1　　以前の母集団薬物動態モデル 19

1.4.2.2　　現在の母集団薬物動態モデル 19

1.4.3　　母集団薬物動態モデルの外部検証 20

1.5　　再発性又は転移性子宮頸癌患者における薬力学データの概要 20

1.5.1　　薬力学データ 20

1.5.2　　評価方法 20

1.6　　曝露－反応関係の解析の概要 21

1.6.1　　有効性に関する曝露－反応関係の解析 21

1.6.2　　安全性に関する曝露－反応関係の解析 22

1.7 免疫原性及び解析の概要 22
1.7.1 免疫原性を評価した試験 22
1.7.2 免疫原性評価の解析方法 23
1.7.3 免疫原性（抗セミプリマブ抗体及び中和抗体）の解析対象集団 24
1.8 用法・用量の選択 25
2 個々の試験結果の要約 26
2.1 試験一覧表 26
2.2 患者を対象とした試験 29
2.2.1 再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした試験 29
2.2.1.1 再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした R2810-ONC-1676 試験 29
2.2.1.2 様々ながん種の患者を対象とした First-in-Human の R2810-ONC-1423 試験 37
2.2.2 日本人被験者を対象に安全性及び薬物動態を検討した R2810-ONC-1622 試験の Part 1 39
2.2.3 再発性又は転移性子宮頸癌以外の固形がん患者を対象としたピボタル試験 41
2.2.3.1 進行性皮膚有棘細胞癌患者を対象とした R2810-ONC-1540 試験 41
2.2.3.2 進行性基底細胞癌患者を対象とした R2810-ONC-1620 試験 41
2.2.3.3 進行性非小細胞肺癌患者を対象とした R2810-ONC-1624 試験 41
2.3 母集団薬物動態解析 41
2.3.1 母集団薬物動態解析の目的 41
2.3.2 母集団薬物動態解析モデル（PopPK 21056）の解析対象集団 42
2.3.3 母集団薬物動態解析モデルの方法 43
2.3.4 母集団薬物動態解析の結果 44
2.3.5 R2810-ONC-1676 試験の被験者におけるセミプリマブの薬物動態に対する母集団薬物動態解析モデル（PopPK 21056）の外部検証 45
2.3.5.1 R2810-ONC-1676 試験の外部検証における日本人被験者でのセミプリマブの薬物動態 45
2.4 曝露－反応関係の解析 47
2.4.1 有効性に関する曝露－反応関係の解析 47
2.4.1.1 有効性に関する曝露－反応関係の解析の目的 48
2.4.1.2 有効性に関する曝露－反応関係のデータセット 48
2.4.1.3 有効性に関する曝露－反応関係の解析方法 48
2.4.1.4 有効性に関する曝露－反応関係の解析結果 49
2.4.2 安全性に関する曝露－反応関係の解析 49
2.4.2.1 安全性に関する曝露－反応関係の解析の目的 49

2.4.2.2 安全性に関する曝露－反応関係のデータセット 49
2.4.2.3 安全性に関する曝露－反応関係の解析方法 50
2.4.2.4 安全性に関する曝露－反応関係の解析結果 50

3 全試験を通しての結果の比較と解析 51

3.1 全試験を通しての薬物動態の比較 51
3.1.1 結論 57
3.2 再発性又は転移性子宮頸癌患者における薬力学の結果 57
3.3 R2810-ONC-1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における曝露－反応関係 58
3.3.1 有効性に関する曝露－反応関係 59
3.3.2 安全性に関する曝露－反応関係 66
3.3.3 曝露－反応関係の結論 69

4 特別な試験 71

4.1 免疫原性 71
4.1.1 R2810-ONC-1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における免疫原性 71
4.1.2 固形がん患者における免疫原性 72
4.1.3 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 の進行性悪性腫瘍患者における免疫原性 73
4.1.4 免疫原性の結論 74

5 全体的な結論 75

参 考 文 献 78

6 付録 81

6.1 補足情報 81
6.2 日本人被験者における薬物動態及び免疫原性－R2810-ONC-1676 試験 89

表 目 次

表 1 - 種々のがん種の患者を対象としたセミプリマブの母集団 PK 解析 18

表 2 - セミプリマブの臨床薬理を評価した臨床試験の概要 27

表 3 - Patients With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in the Primary Analysis Sets (Study 1676) .. 29

表 4 - Observed Cemiplimab Exposure (C_{trough} and C_{max}) After the First Dose and at Steady State in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer at 350 mg Q3W Monotherapy (Study 1676) 30

表 5 - Japanese, Asian, and Overall Patient Populations With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in the Primary Analysis Sets (Study 1676) 32

表 6 - Observed Cemiplimab Exposure (C_{trough} and C_{max}) After the First Dose and at Steady State in Japanese, Asian and in the Overall Patient Populations with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W as Monotherapy (Study 1676) 36

表 7 - Observed Pharmacokinetic Parameters of Cemiplimab in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer and All Patients Who Received Cemiplimab 3 mg/kg Q2W as Monotherapy or Combination Therapy (Study 1423) 38

表 8 - Japanese Patients with Advanced Malignancies in the Analysis Sets (Study 1622; Part 1) 40

表 9 - 母集団 PK のデータセット（PopPK 21056） 42

表 10 - Summary of Individual Predicted Estimates of Exposure of Cemiplimab at 350 mg Q3W After the First Dose and at Steady-State in Japanese Patients and in the Overall Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in Study 1676 (N=292) 46

表 11 - Observed Cemiplimab Exposure (C_{trough} and C_{max}) after the First Dose and at Steady State in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer compared to Patients with Other Solid Tumor Types Receiving Cemiplimab 3 mg/kg Q2W as Monotherapy or in Combination Therapy (Study 1423) 52

表 12 - Observed Mean Cemiplimab Exposure After the First Dose and at Steady State (C_{trough} and C_{max}) in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676) Compared to those with Advanced CSCC, Advanced BCC, Advanced NSCLC, and All Patients Receiving Cemiplimab 350 mg Q3W and All Patients Receiving Cemiplimab 3 mg/kg Q2W 54

表 13 - Summary of Results from Cox PH Models of OS Fit with Predicted Exposure Metrics and Baseline Covariates as the Only Individual Predictor in Each Model in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 61

表 14 - Summary of Results from Logistic Regression Models of BOR Fit with Individual Predicted Exposure Metrics After the First Dose and Baseline Covariates as the Only Predictor in Each Model in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 65

表 15 - Summary of Results from Cox PH Models of Grade 3 or Higher irAEs Fit with Predicted Exposure Metrics and Baseline Covariates as the Only Individual Predictor in Each Model in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 67

表 16 - Summary of Results from Cox PH Models of irAEs Fit with Predicted Exposure Metrics and Baseline Covariates as the Only Individual Predictor in Each Model in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 69

表 17 - Summary of ADA Status, ADA Category, Maximum Titer, and NAb Status by Histology Type in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W (Study 1676) 72

表 18 - Summary of the ADA Status, Category, Maximum Titer, and NAb Status in All Patients with Solid Tumors by Dose (ADA Analysis Set; Studies 1423, 1540, 1620, 1624, and 1676)..... 73

表 19 - Summary of Individual Predicted Cemiplimab Concentrations at 350 mg Q3W after the First Dose and at Steady State in the Tumor Type-specific Pivotal Studies, in the FIH Study, and in All Patients, Using the Pop PK Model (PopPK 21056) 83

表 20 - Summary of Population Predicted Cemiplimab Concentrations at 350 mg Q3W after the First Dose and at Steady State in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in Study 1676, Using the Pop PK Model (PopPK 21056) 83

表 21 - Descriptive Statistics for Post-Hoc Cemiplimab PK Parameters in the Pop PK Patient Population (N=1062) with Solid Tumors Estimated Using Pop PK Model (PopPK 21056) 84

表 22 - Comparison of Descriptive Statistics for Post-Hoc Cemiplimab PK Parameters Obtained from Pop PK Models PopPK 20039 and PopPK 21056 in Patients with Solid Tumors 86

表 23 - Descriptive Statistics for Post-Hoc Cemiplimab PK Parameters in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in Study 1676 (N=292) Estimated Using the Pop PK Model (PopPK 21056) .. 86

表 24 - Comparison of Population Pharmacokinetic Parameter Estimates Obtained from the Pop PK Models PopPK 20039 and PopPK 21056 in Patients with Solid Tumors 87

表 25 - Summary of ADA Status and ADA Category in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676) 89

表 26 - Summary of ADA Category and Maximum Titer Category in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676)..... 89

表 27 - Summary of ADA and NAb Status in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676)..... 90

図 目 次

図 1 - Population PK Base Model Diagram 19

図 2 - Observed Mean (±SD) Cemiplimab C_{trough} and C_{max} Over Time and by Histology Type in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676) 31

図 3 - Observed Mean (±SD) Cemiplimab C_{trough} and C_{max} Over Time in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W as Monotherapy (Study 1676) 34

図 4 - Boxplot of Cemiplimab Concentrations (C_{trough} and C_{max}) in Serum at Steady State (Week 18) in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W (Study 1676) 35

図 5 - External Posterior Predictive Check in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer, including Japanese Patients (Study 1676) 47

図 6 - Observed Mean (±SD) Cemiplimab Concentration-Time Profiles After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Compared to Those with Other Solid Tumor Types Receiving Cemiplimab 3 mg/kg Q2W as Monotherapy or in Combination Therapy (FIH Study 1423) 53

図 7 - Observed Mean (±SD) Cemiplimab C_{trough} and C_{max} Concentrations Over Time in Patients Who Received Cemiplimab 350 mg Q3W Monotherapy in the Pivotal Studies (Studies 1540, 1620, 1624, and 1676) 55

図 8 - Box Plot of Observed Cemiplimab Exposure at Steady State (C_{trough} and $C_{max)}$ in Patients who Received Cemiplimab 350 mg Q3W as Monotherapy in the Pivotal Studies (Studies 1540, 1620, 1624, and 1676) 56

図 9 - Spider Plot for Change in Target Lesions Relative to Baseline over Time in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Patients with SCC Histology who Received Cemiplimab 350 mg Q3W in Study 1676 58

図 10 - Spider Plot for Change in Target Lesions Relative to Baseline over Time in All Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W in Study 1676 58

図 11 - Kaplan-Meier Curves of OS Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 60

図 12 - Forest Plot of Cox PH Model of OS with Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose and Baseline Covariates as Model Predictors in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer ... 61

図 13 - Kplan-Meier Curves of PFS Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 62

図 14 - Kaplan-Meier Curves of DOR Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 63

図 15 - Boxplot of Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose by BOR in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 64

図 16 - Logistic Regression of ORR based on BOR versus Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose with ORR (Mean of BOR) by Quartiles of Exposure in Patients with Cervical Carcinoma 65

図 17 - Kaplan-Meier Curves of Grade 3 or Higher irAEs Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{max} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 66

図 18 - Kaplan-Meier Curves of irAEs Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{max} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer 68

図 19 - Mean (SD) Observed C_{trough} and C_{max} Concentrations of Cemiplimab in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676) - Logarithmic Scale 81

図 20 - Mean (SD) Observed C_{trough} and C_{max} Cemiplimab Concentrations by Time in Patients with CSCC (Study 1540), BCC (Study 1620), NSCLC (Study 1624), and Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676) at 350 mg Q3W (Logarithmic Scale)..... 82

図 21 - External Posterior Predictive Check for Study 1676 in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Patients 88

略号と用語の定義

AC:	Adenocarcinoma/Adenosquamous cell carcinoma／腺癌／腺扁平上皮癌
ADA:	Anti-drug antibody／抗セミプリマブ抗体
ALT:	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST:	Asparate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC:	Area under the serum concentration-time curve／血清中濃度－時間曲線下面積
BCC:	Basal cell carcinoma／基底細胞癌
BOR:	Best overall response／最良総合効果
C_{av}:	Average concentration／平均濃度
$C_{av,1}$:	Average concentration after the first dose／初回投与後の平均濃度
CI:	Confidence interval／信頼区間
CL:	Clearance／クリアランス
C_{max}:	Maximum serum concentration／最高血清中濃度
$C_{max,1}$:	Maximum serum concentration after the first dose／初回投与後の最高血清中濃度
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
C_{trough}:	Concentration just before treatment administration during repeated dosing／反復投与時のトラフ血清中濃度
$C_{trough,1}$:	Trough concentration at the end of the dosing interval after the first dose／初回投与後のトラフ血清中濃度
CV:	Coefficient of variation／変動係数
DLT:	Dose-limiting toxicity／用量制限毒性
DOR:	Duration of response／奏効期間
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay／酵素結合免疫吸着測定法
E_{max}:	Maximum change in clearance with time／クリアランスの時間的変化の最大値
E-R:	Exposure-response／曝露－反応
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
FIH:	First-in-Human
GOG:	Gynecologic Oncology Group／婦人科腫瘍グループ
hfRT:	Hypofractionated radiotherapy／寡分割照射放射線療法
HHI:	Hedgehog inhibitor／ヘッジホッグ伝達経路阻害剤
HPV:	Human papilloma virus／ヒトパピローマウイルス
IC:	Investigator's choice／治験担当医師が選択した
IgG:	Immunoglobulin G／免疫グロブリン G

IIV:	Inter-individual variability／個体間変動
irAE:	Immune-related adverse event／免疫関連有害事象
K-M:	Kaplan-Meier
laBCC:	Locally advanced basal cell carcinoma／局所進行性基底細胞癌
laCSCC:	Locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma／局所進行性皮膚有棘細胞癌
LLOQ:	Lower limit of quantification／定量下限
mAb:	Monoclonal antibody／モノクローナル抗体
mBCC:	Metastatic basal cell carcinoma／転移性基底細胞癌
MRI:	Nuclear magnetic resonance imaging／核磁気共鳴画像法
NAb:	Neutralizing antibody／中和抗体
NCA:	Non-compartmental analysis／ノンコンパートメント解析
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
PD:	Pharmacodynamics／薬力学
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
PH:	Proportional hazard／比例ハザード
PK:	Pharmacokinetics／薬物動態
PR:	Partial response／部分奏効
PS:	Performance status／パフォーマンスステータス
Q:	Intercompartmental clearance／コンパートメント間クリアランス
Q2W:	Every 2 weeks／2 週ごとに 1 回
Q3W:	Every 3 weeks／3 週ごとに 1 回
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors／固形がんにおける治療効果判定規準
SCC:	Squamous cell carcinoma／扁平上皮癌
SD:	Standard deviation／標準偏差
$t_{1/2}$:	Elimiation half life／消失半減期
T50:	Time to decline by 50% of the maximum／最大値の 50%に減少するまでの時間
TCGA:	The Cancer Genome Atlas／がんゲノムアトラス
T_{max}:	Time to maximum serum concentration／最高血清中濃度到達時間
V1:	Volume of distribution in the central compartment／中心コンパートメントの分布容積
V2:	Volume of distribution in the peripheral compartment／末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}:	Volume of distribution at the steady state／定常状態における分布容積

1　背景及び概観

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、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（mAb）であり、受容体であるプログラム細胞死 1（PD-1）に結合し、PD-1 とプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）を介した T 細胞の抑制を阻害する(1)。セミプリマブは、局所進行性又は転移性の皮膚有棘細胞癌（CSCC）の治療薬として、3 週ごとに 1 回（Q3W）350 mg を 30 分かけて静脈内投与する用法・用量で、米国では 2018 年 9 月 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（HHI）による治療後の局所進行性又は転移性の基底細胞癌（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の非小細胞肺癌（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。

1.1　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(2)。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(3)。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(4)。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(5)。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(6)。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(7)。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(8)。

局所進行性の子宮頸癌患者に対する治癒目的の治療は、シスプラチン併用で根治的放射線療法を行い、その後、膣内近接照射療法を行う。しかし、局所進行性子宮頸癌患者の約 3 分の 1 は化学放射線療法後に再発が認められる(9)。このような生命を脅かす状況に対処するため、米国婦人科腫瘍グループ（GOG）の GOG-0240 試験により、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標準的な一次治療が確立した。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(10)。

プラチナ製剤とタキサン系製剤の化学療法による一次治療で病勢進行が認められた場合、国際的に認められた標準治療はない。様々な化学療法の単剤による試験では、臨床的有用性の明確なエビデンスは得られていない(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)。この患者集団には、新しい全身療法の選択肢が必要である。

現在進行中のピボタル試験である R2810-ONC-1676 試験（以下、1676 試験）は、プラチナ製剤による治療後に病勢進行が認められた再発性、持続性又は転移性の子宮頸癌患者を対象に、セミプリマブの臨床的有効性を評価するためにデザインされたものである。子宮頸癌を対象としたセミプリマブの臨床試験は、子宮頸癌及び他の HPV に関連するがんに対する抗腫瘍免疫応答の抑制における PD-1/PD-L1 免疫チェックポイントシグナルの役割に関する以下の 4 つの主要な観察結果を裏付けとして実施された。

第一に、ほぼ全ての子宮頸癌は、HPV の高リスク株と関連している(19)。抗 PD-1 抗体であるニボルマブの HPV 関連の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした臨床試験及びペムブロリズマブのポリオーマウイルス関連のメルケル細胞癌患者を対象とした臨床試験において、それぞれ肯定的な結果が示されたように(20)(21)、ウイルス抗原を発現する腫瘍は、抗腫瘍免疫応答を強化する戦略である PD-1 遮断に反応すると考えられる。組織型が扁平上皮癌（SCC）の子宮頸癌患者における PD-1 遮断の有効性は、PD-L1 を発現し、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を目的としたペムブロリズマブの単群試験における客観的奏効率（ORR）に基づいて、米国食品医薬品局（FDA）が 2018 年にペムブロリズマブの迅速承認を認めたことからも裏付けられる。さらに、FDA は 2021 年 10 月 13 日に、FDA が承認した検査で PD-L1 の発現（Combined Positive Score：1%以上）が確認された再発性又は転移性子宮頸癌に対し、ペムブロリズマブをベバシズマブ併用／非併用下での化学療法との併用で承認した(22)。

第二に、子宮頸癌は、PD-L1 を発現することにより免疫応答を回避している可能性があり、レトロスペクティブな報告によると、SCC の 54%（83/154 名）、腺癌の 14%（7/49 名）で PD-L1 が免疫組織化学染色法で検出可能（5%超の染色）であった(23)。PD-1 は、活性化した T 細胞に発現し、そのリガンドである PD-L1 及びプログラム細胞死リガンド 2（PD-L2）との結合により、細胞傷害性 T 細胞の活性が阻害される(24)。腫瘍微小環境における PD-1/PD-L1 免疫チェックポイントシグナルのアップレギュレーションは、抗腫瘍免疫応答に対する抵抗性に重要な役割を果たしている(25)。

第三に、予備的な臨床データから、子宮頸癌に対するセミプリマブの有効性が示されている。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）の用量漸増コホートでは、セミプリマブと寡分割照射放射線療法（hfRT）（2 週目）の併用療法を受けた SCC の子宮頸癌患者 3 名中 2 名で持続的な奏効が認められた(1)。この有効性シグナルは、1423 試験の拡大コホートで、子宮頸癌を対象としたセミプリマブの単剤療法（拡大コホート 23：10 名）又は hfRT との併用療法（拡大コホート 24：10 名）においても確認された。これら 2 つのコホートにおける ORR はいずれも 10%で、奏効期間（DOR）はいずれも 6 か月超であった(26)。以上から、これらの結果はセミプリマブが単剤療法でも子宮頸癌において持続的な抗腫瘍反応を発揮することを示唆し、一方で 2 週

目の hfRT が有効性を向上させることを示唆するエビデンスは認められなかった。これらの効果の持続性は、セミプリマブが子宮頸癌の全生存期間（OS）を延長する可能性があるという仮説を支持している。

第四に、がんゲノムアトラス（TCGA）の遺伝子発現データの解析では、子宮頸癌と抗 PD-1 療法の有用性が認められている他のがん種（NSCLC、黒色腫、腎明細胞癌及び頭頸部扁平上皮癌）との間に、TCGA の免疫シグネチャーにおける類似性があることが示された。これらのがん種のそれぞれを対象としたランダム化第 3 相試験でも、PD-1 遮断による OS の改善が見られている(27)(28)(29)。

以上より、再発性、持続性又は転移性の子宮頸癌患者を対象とし、OS の改善を期待して、PD-1 阻害剤であるセミプリマブの前向きランダム化試験を実施する科学的妥当性が示されたものと考えられた。

本申請の対象

本申請は、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、持続性又は転移性子宮頸癌患者に対するセミプリマブの単剤投与を支持するものである。主要な薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性のデータは、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした現在進行中のピボタル試験（1676 試験）に基づいており、該当する場合、組織型、すなわち SCC 及び腺癌／腺扁平上皮癌（AC）で分類した。子宮頸癌患者における PK 及び免疫原性データは、子宮頸癌患者を含む様々な固形がん患者を対象とした 1423 試験でも収集されており、用量漸増コホートから 3 名（セミプリマブ 1 mg/kg の 2 週間ごとに 1 回［Q2W］投与：2 名、セミプリマブ 3 mg/kg の Q2W 投与：1 名）(1)、拡大コホートから 20 名（拡大コホート 23 及び 24、セミプリマブ 3 mg/kg の Q2W 投与）が含まれた。

CSCC 患者に用いたセミプリマブの用法・用量である 350 mg Q3W の静脈内投与は、最初に 1423 試験で評価した 3 mg/kg Q2W 投与時の曝露量と同程度になるよう、血清中セミプリマブ曝露量のモデル解析に基づいて選択し、セミプリマブの臨床開発プログラム全体を通して維持された。ピボタル試験である 1676 試験で再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象に用いた 350 mg Q3W の用法・用量は、子宮頸癌患者における 3 mg/kg Q2W での予備的な有効性（ORR：10%）と、1423 試験の全コホートで蓄積された安全性データによって裏付けられている。

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、CSCC 患者における抗 PD-1 抗体薬の投与レジメンの安全性及び有効性データを、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、がん種を問わず同じになると推測される(30)。

1.2　薬物動態、薬力学及び免疫原性データを収集した試験の概要

本 Module では、再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療として、セミプリマブ 350 mg を 30 分かけて Q3W で静脈内投与することを裏付ける PK、PD、有効性及び安全性との曝露－反応（E-R）関係、並びに免疫原性のデータを提示した。

セミプリマブの血清中濃度及びPKは、異なる固形がんの患者間で類似していることが確認された。本申請では、1423 試験で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 3 mg/kg Q2W の単剤療法（拡大コホート 23：10 名）及び放射線療法との併用療法（拡大コホート 24：10 名）、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象としたピボタル試験である 1676 試験でのセミプリマブ 350 mg Q3W 単剤療法（295 名、日本人被験者 28 名を含む）、並びに日本人進行性悪性腫瘍患者を対象とした R2810-ONC-1622 試験（以下、1622 試験）の Part 1 におけるセミプリマブ 250 mg Q3W 単剤療法（6 名）及び 350 mg Q3W 単剤療法（7 名）でのセミプリマブの血清中濃度の測定値及び母集団解析での予測値を提示した。なお、本 Module では、1676 試験の「日本人被験者」は、人種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。

進行中の 1676 試験（2.2.1.1 項）では、組織型が SCC 又は AC の再発性又は転移性子宮頸癌患者を組み入れ、セミプリマブ 350 mg Q3W を最長 96 週間（各サイクル 6 週間×16 サイクルまで）静脈内投与するか、治験担当医師が選択した（IC）化学療法を実施した。1423 試験では、子宮頸癌患者におけるセミプリマブ 3 mg/kg Q2W の PK、有効性（ORR：10%）及び安全性に関するデータを収集し、様々な投与レジメンを用いた固形がん患者の全体集団と比較した。

1423 試験では、単剤療法としてセミプリマブ 1～10 mg/kg を Q2W で投与するコホート並びに併用療法（セミプリマブと放射線療法及び／又はシクロホスファミドとの併用）としてセミプリマブ 1 mg/kg 及び 3 mg/kg Q2W 投与するコホートからなる用量漸増コホートに続き、単剤療法及び併用療法（放射線療法及び／又は化学療法）として異なる投与レジメン及び異なる固形がんを対象とした 22 の拡大コホートを実施し、多数回 PK 採血によりセミプリマブの PK を広範に評価した（2.2.1.2 項）。用量漸増コホートには再発性又は転移性子宮頸癌患者 3 名（「固形がん」として報告）が含まれ、セミプリマブ 1 mg/kg Q2W（2 名）又は 3 mg/kg Q2W（1 名）が投与された。拡大コホートには再発性又は転移性子宮頸癌患者 20 名が含まれ、10 名の被験者にセミプリマブ 3 mg/kg Q2W が単剤で投与され、10 名の被験者に hfRT（9 Gy×3）との併用でセミプリマブ 3 mg/kg Q2W が投与された。この 1423 試験のデータにより、10 倍に及ぶ用量範囲で静脈内投与されたセミプリマブの基本的な PK 特性が明らかとなった。1423 試験（2.2.1.2 項）では、セミプリマブの PK は線形かつ用量比例的であり、再発性又は転移性子宮頸癌を含む全てのがん種で類似しており、単剤で使用した場合と放射線療法及び／又は化学療法と併用した場合とで類似していた。

1622 試験の Part 1 では、日本人進行性悪性腫瘍患者 13 名を対象に、セミプリマブを 250 mg Q3W 及び 350 mg Q3W の用法・用量で投与したときの PK を評価した（2.2.2 項）。後者の用法・用量は、セミプリマブの臨床開発プログラム全体で使用された用法・用量であり、日本人 NSCLC 患者を含む Part 2 での更なる評価でも用いられている。1622 試験の Part 2 のデータは本申請には含めていないが、これらのデータは別途まとめる予定である。また、本申請対象と異なる適応症におけるピボタル試験である R2810-ONC-1540 試験（進行性 CSCC 患者対象、以下、1540 試験）、R2810-ONC-1620 試験（進行性 BCC 患者対象、以下、1620 試験）、及び R2810-ONC-1624 試験（進行性 NSCLC 患者対象、以下、

1624 試験）の PK データも、試験間及びがん種間の比較の根拠資料として本 Module に含めた。これらの試験については、2 項で簡単に説明した。

母集団薬物動態（母集団 PK）解析を、様々な種類の固形がん患者を対象に異なる投与レジメンで実施した 1423 試験のデータ、及び以下に示す患者を対象に単剤療法としてセミプリマブ 350 mg Q3W を静脈内投与した 3 つのピボタル試験のデータを用いて実施した。

1. 1540 試験：進行性 CSCC（転移性 CSCC［mCSCC］と局所進行性 CSCC［laCSCC］に分類）
2. 1620 試験：進行性 BCC（転移性 BCC［mBCC］と局所進行性 BCC［laBCC］に分類）
3. 1624 試験：進行性 NSCLC

これら 3 つの集団（CSCC、BCC 及び NSCLC）のデータを利用して最初の母集団 PK モデルが開発され、Module 5.3.3.5 Population PK Report [R2810-PK-20039-SR-01V1]（以下、PopPK 20039）に記載されている。その後、この母集団 PK モデルは、頑健性を改善するために改良され、Module 5.3.3.5 Population PK Report [R2810-PK-21056-SR-01V1]（以下、PopPK 21056）に記載されている。

結果として得られた母集団 PK モデル（PopPK 21056）には、1423 試験の数名の子宮頸癌患者からの PK データが含まれていたが、ピボタル試験である 1676 試験における本申請対象の適応症である子宮頸癌患者 292 名のデータはモデルに含まれていない。そこで、本母集団 PK モデルが、1676 試験で得られ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 PK を正確に記述できることを外部検証法を用いて評価・確認した（1.4 項）。

母集団 PK モデル（PopPK 21056）の外部検証の一環として、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者で観察された PK データを、個々の被験者の特性に基づいて母集団 PK モデルで予測した値と比較した（2.3.5 項）。この比較により、全体集団の母集団 PK モデルにより決定された PK パラメータ及び曝露指標は、再発性又は転移性子宮頸癌患者を含む集団におけるセミプリマブの PK の頑健かつ臨床的に意味のある評価となることが示される。

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における有効性の PD マーカーは、固形がんにおける効果判定規準（RECIST）version 1.1（以下、RECIST 1.1）に基づいて画像診断により測定した標的腫瘍病変のサイズの変化である。セミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた被験者が最大の解析対象集団（FAS）に含まれた（1.5 項）。

1676 試験の全ての再発性又は転移性子宮頸癌患者及び組織型が SCC の被験者における有効性（最良総合効果［BOR］に基づく ORR、DOR、OS 及び無増悪生存期間［PFS］）について、また、全被験者の安全性（全ての免疫関連有害事象［irAE］及び Grade 3 以上の irAE）について、E-R 関係を評価した（1.6 項）。

全ての治療用 mAb と同様に、セミプリマブは免疫原性を誘発する可能性がある。そのため、1423 試験、1540 試験、1620 試験、1622 試験、1624 試験、及び 1676 試験でセミプリマブの免疫原性を評価した。1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者では 350 mg Q3W の静脈内投与での免疫原性、また、1423 試験及び 4 つのピボタル試験（1540 試験、1620 試験、1624 試験及び 1676 試験）の固形がん患者

では、全試験を通して用量別の免疫原性を報告した（4 項）。試験横断的な評価に含まれる試験については、本 Module の 2 項で要約した。

セミプリマブは T 細胞上の PD-1 に対する mAb であり、シトクロム P450 との直接的又は間接的な相互作用は予想されないこと、また、mAb であるセミプリマブは小さなペプチドや個々のアミノ酸に分解されると予想されることから、他の薬剤との薬物相互作用試験は実施しなかった。さらに、mAb はその分子量及び流体力学的な分子径から、腎排泄を受けないと考えられる。したがって、セミプリマブの代謝又は腎排泄試験は実施しておらず、腎障害又は肝障害のある患者を対象とした特別な試験も実施していない。これらを含む共変量がセミプリマブの PK に与える影響については、母集団 PK の共変量解析で評価しており、併用薬の使用、腎機能及び肝機能がセミプリマブの PK に与える影響のほか、疾患（固形がんのがん種）、性別、人種、年齢、体重、地域／医療機関、免疫グロブリン（1423 試験及び 1540 試験のみ）、アルブミンなどを評価した。

1.3　薬物動態データ及び解析の概要

1.3.1　分析法

機能性セミプリマブ（1 つ又は両方の結合部位が標的 PD-1 との結合に利用可能なセミプリマブ）を定量するため、バリデートされた酵素結合免疫吸着法（ELISA）を用いて血清検体を分析した。この分析法では、1 つ又は両方の結合部位が占有されておらず、標的 PD-1 との結合が可能なセミプリマブが検出される。機能性セミプリマブの定量下限値（LLOQ）は、未希釈のヒト血清中で 0.078 mg/L であった。ヒト血清中の機能性セミプリマブの濃度を測定するために用いた分析法の詳細は、Module 2.7.1 [2.2.1 項]で要約した。

1.3.2　薬物動態の解析対象集団

全試験において、PK 解析対象集団には、セミプリマブの投与を受け、初回投与後に少なくとも 1 時点の欠測ではないセミプリマブ濃度が得られた被験者を含めた。

1676 試験（2.2.1.1 項）では、セミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与にランダム化された再発性又は転移性子宮頸癌患者から、血清中セミプリマブ濃度を評価するための血液検体を、投与期間中及び追跡調査期間中に少数時点採血により採取した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis Clinical Study Report (CSR) [Section 3.5]）。

日本人被験者を対象とした 1622 試験の Part 1（2.2.2 項）では、血清中セミプリマブ濃度を評価するため、初回投与後は多数回採血により、その後、投与期間中及び追跡調査期間中は少数時点採血により血液検体を採取した（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Section 3.5]）。

全試験を通しての比較に用いた母集団 PK の解析対象集団に含まれる試験では、血清中セミプリマブ濃度を評価するための血液検体を、それぞれの治験総括報告書（CSR）に記載されているとおりに採取した。すなわち、再発性又は転移性子宮頸癌患者を含む 1423 試験においては、初回投与後に多数

回 PK 採血、投与期間中及び追跡調査中は少数時点 PK 採血を行い（2.2.1.2 項）、その他の固形がんを対象としたピボタル試験では少数時点 PK 採血を行った（2.2.3 項）。

1.3.3 再発性又は転移性子宮頸癌患者における薬物動態解析の概要

1423 試験では、初回投与後に多数回 PK 採血、残りの投与期間中に少数時点 PK 採血によりセミプリマブの濃度データを評価し、初回投与後の PK パラメータの決定にはノンコンパートメント解析（NCA）を用い、記述統計量により要約した。投与期間中に観察されたセミプリマブのトラフ濃度（C_{trough}）及び最高血清中濃度（C_{max}）は、記述統計量を用いて規定時点ごとに報告した。1423 試験のデータには、「固形がん」として報告された用量漸増コホートの再発性又は転移性子宮頸癌患者 3 名（1 mg/kg Q2W：2 名、3 mg/kg Q2W：1 名）(1)と、拡大コホートの再発性又は転移性子宮頸癌患者 20 名（拡大コホート 23 及び 24、3 mg/kg Q2W）が含まれていた。

日本人進行性悪性腫瘍患者を対象として安全性及び PK を検討した 1622 試験の Part 1 では、初回投与後に多数回 PK 採血、残りの投与期間中に少数時点採血でセミプリマブの濃度データを評価し、初回投与後の PK パラメータは NCA を用いて算出し、記述統計量により要約した。投与期間中に観察されたセミプリマブの C_{trough} 及び C_{max} は、記述統計量を用いて規定時点ごとに報告した。1622 試験の Part 1 のデータセットには、セミプリマブ 250 mg Q3W の投与を受けた日本人被験者 6 名とセミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた日本人被験者 7 名のデータが含まれている。1622 試験の Part 1 で観察された PK パラメータは、臨床薬理報告書（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR Appendix 16.1.15 [Clinical Pharmacology (CP) Report]）で報告した。

少数時点 PK 採血のみを実施したピボタル試験では、投与期間中に観察されたセミプリマブの C_{trough} 及び C_{max} は、記述統計量を用いて規定時点ごとに報告した。全試験を通して、観察された PK パラメータは、それぞれの CSR に添付された臨床薬理報告書に記載した。1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者において観察された PK パラメータも、臨床薬理報告書（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Appendix 16.1.15 [CP Report]）に記載した。また、1676 試験の日本人被験者 28 名の部分集団解析については、2.2.1.1.1 項に記載した。

1.4 母集団薬物動態解析の概要

1.4.1 母集団薬物動態モデル（PopPK 21056）の解析対象集団

母集団 PK の解析対象集団は、1423 試験の被験者、並びに CSCC 患者、BCC 患者及び NSCLC 患者を対象とした単剤療法の 3 つのピボタル試験（それぞれ 1540 試験、1620 試験及び 1624 試験）の被験者の合計 1,063 名からなる（表 1）。母集団 PK の解析対象集団全体の規模と、過去の全てのがん種におけるセミプリマブの PK の一貫性、さらに公表文献(31)を考慮し、外部検証を実施して母集団 PK モデル（PopPK 21056）を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 を記述することの妥当性を検証した。

表 1 - 種々のがん種の患者を対象としたセミプリマブの母集団 PK 解析

報告書番号 添付場所	報告書タイトル（対象被験者数）	母集団 PK モデルに含まれる試験
[R2810-MX-18022-SR-01V1] Module 5.3.3.5	Population Pharmacokinetics Analysis of Cemiplimab (PD-1) in Patients with Advanced Malignancies（505名）	R2810-ONC-1423 R2810-ONC-1540
[R2810-MX-18022-SR-01V2] Module 5.3.3.5	Supplemental Population Pharmacokinetics Analysis of Cemiplimab (PD-1) in Patients with Advanced Malignancies（548名）(31)	R2810-ONC-1423 R2810-ONC-1540
[R2810-PK-20039-SR-01V1] Module 5.3.3.5	Population Pharmacokinetics Analysis of REGN2810 (anti-PD-1 mAb) in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma and in Patients with Advanced or Metastatic PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer （PopPK 20039）（1,062名）	R2810-ONC-1423 R2810-ONC-1540 R2810-ONC-1620 R2810-ONC-1624
[R2810-PK-21056-SR-01V1] Module 5.3.3.5	Population Pharmacokinetics Analysis of Cemiplimab (REGN2810) in Patients with Cervical Cancer（PopPK 21056）（データカットオフ日：2020 年 3 月 1 日）（1,063 名） 注：本報告書には、1676 試験（R2810-ONC-1676）におけるセミプリマブ曝露に対するモデルの外部検証が含まれている（データカットオフ日：2021 年 1 月 4 日）。	R2810-ONC-1423 R2810-ONC-1540 R2810-ONC-1620 R2810-ONC-1624

mAb：モノクローナル抗体、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

1.4.2 母集団薬物動態モデル（PopPK 21056）

BCC 及び NSCLC を対象とした海外での販売承認申請を支持する母集団 PK モデル（PopPK 20039）を新たな母集団 PK モデル（PopPK 21056）に改良し、モデルの安定性を向上させた。その結果、ブートストラップの成功率は 94.8%となった（PopPK 20039 では 47.6%）。モデルの頑健性が向上したことにより、以前の母集団 PK モデルでは除外されていた 129 個の外れ値のデータポイントを改めて組み込むことが可能となった。

頑健な母集団 PK モデル（PopPK 21056）を開発した目的は、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者など、モデルに含まれていないがん種の患者におけるセミプリマブの PK を正確に記述することである。母集団 PK モデル（PopPK 21056）にこれらの患者のセミプリマブの PK を正確に記述できる能力があることは、外部検証法により確認した（1.4.3 項）。これらの PK 特性は 2.3.4 項で要約した。

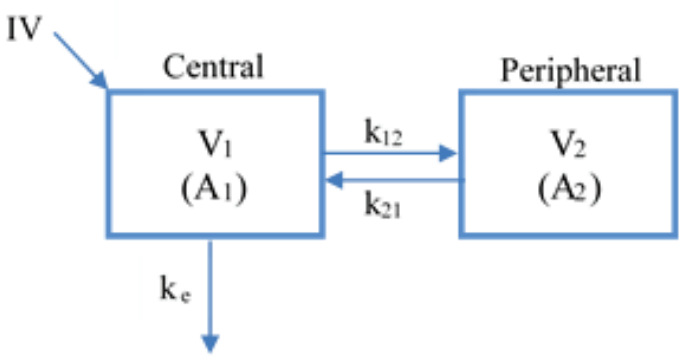
この母集団 PK モデル（PopPK 21056）は、以前の母集団 PK モデル（表 1）で使用したセミプリマブの PK を特徴づける構造モデルと同じ、0 次速度の静脈内注入と 1 次速度の消失を伴う 2-コンパートメントモデルで、クリアランス（CL）の時間的変化を経験則に基づき記述するためにシグモイド E_{max} 関数を含んでいる。

1.4.2.1 以前の母集団薬物動態モデル

母集団 PK モデル（PopPK 20039）は、1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験の合計 1,062 名の被験者から得られたセミプリマブの濃度データを用いて開発された。図 1 に示すように、0 次速度の静脈内注入と 1 次速度の消失を伴う 2-コンパートメントモデルが適切な構造モデルと考えられた。CL 及びコンパートメント間クリアランス（Q）、並びに中枢及び末梢コンパートメントの分布容積（それぞれ V1 及び V2）に対する個体間変動（IIV）は、それぞれをまとめたパラメータ（CL_Q 及び V1_V2）に対する指数誤差として表し、これらの IIV の間には非対角の相関関係があるものとしてモデル化した。残差は等誤差と比例誤差の混合誤差としてモデル化した。CL の時間変化はシグモイド E_{max} 関数形式で記述した。

最終モデルの共変量には、CL_Q 及び V1_V2 に対するベースラインの体重、CL に対する時点ごとでのアルブミン値、ベースラインの IgG（1423 試験及び 1540 試験にのみ適用）及びがん種（NSCLC 又は CSCC）が含まれた。

図 1 - Population PK Base Model Diagram



IV = Intravenous; V1 or Vc = Volume of distribution in the central compartment; V2 or Vp = Volume of distribution in the peripheral compartment; k_{12}, k_{21} = Inter-compartmental rate constants; k_e = Elimination rate constant; A_1 = Amount of cemiplimab in the central compartment with volume V1; A_2 = Amount of cemiplimab in the peripheral compartment with volume V2
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-20039-SR-01V1 Figure 32

1.4.2.2 現在の母集団薬物動態モデル

4 つの試験（1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験）の合計 1,063 名の全体集団のデータを用いて、以前のセミプリマブの母集団 PK モデル（PopPK 20039）を更新した（PopPK 21056）。モデルの安定性が改善された新しいモデルでは、ブートストラップの成功率が 94.8%（PopPK 20039 では 47.6%）となった。以前のモデルに構造的な変更は加えていない。以前のモデルとの主な違いは、誤差構造の変更であり、CL の時間的変化の最大値（E_{max}）に対する変量効果の除去、CL が最大値の 50%に減少するまでの時間（T50）に対する変量効果の除去、残差に対する指数誤差のみの使用などである。詳細は 2.3.3 項に示した。

1.4.3 母集団薬物動態モデルの外部検証

母集団 PK モデル（PopPK 21056）が 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濃度を適切に予測できるかどうかを、確率的事後予測性能評価を用いた外部検証法により評価した（Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 [Section 6.2]）。シミュレーションデータの中央値及び 90%予測区間の濃度－時間プロファイルをプロットし、これらの被験者で観測された個々のセミプリマブ濃度と重ね合わせた。観察された個々のセミプリマブ濃度データの大部分がシミュレーションされた予測区間内に分布している場合、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濃度を適切に記述していることになる（図 21）。この外部検証により、母集団 PK モデルが再発性又は転移性子宮頸癌患者におけるセミプリマブ濃度の予測に適していることが示された。そのため、共変量の新たな評価は不要と考え、実施しなかった。

1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における個々のセミプリマブ曝露量の母集団予測値（C_{trough}、C_{max}、平均血清中濃度［C_{av}］又は血清中濃度－時間曲線下面積［AUC］）のポストホック推定値を母集団 PK モデルに基づいて算出し、有効性及び安全性に関する E-R 関係の解析の曝露指標として使用した（1.6 項及び 3.3 項参照）。

1.5 再発性又は転移性子宮頸癌患者における薬力学データの概要

腫瘍サイズの変化は、ORR として評価されるように、セミプリマブ治療に対する生物学的応答の薬力学的観点からの情報を提供し、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ける抗 PD-1 治療効果の信頼性の高い臨床評価指標である(32)(33)。腫瘍サイズの評価は RECIST 1.1 の要素であり、RECIST 1.1 には成人及び小児の臨床研究における固形がんの測定に対する標準的なアプローチと、腫瘍サイズの変化の客観的な評価のための定義が記載されている(34)。

1.5.1 薬力学データ

1423 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者の被験者数（拡大コホート 23 及び 24 の計 20 名のうち 2 名が奏効）は、薬力学的反応を詳細に評価するには不十分であった。そのため、本申請で提示した薬力学的解析は、ピボタル試験である 1676 試験においてセミプリマブ 350 mg Q3W が投与された再発性又は転移性子宮頸癌患者に限定して実施した。1676 試験でセミプリマブの投与を受けた全ての再発性又は転移性子宮頸癌患者（304 名、日本人被験者 28 名を含む）及び組織型が SCC の部分集団（239 名、日本人被験者 26 名を含む）における有効性の PD マーカーとして、標的病変のサイズの変化を評価した。

1.5.2 評価方法

1676 試験では、試験スケジュールに記載したように、RECIST 1.1 に基づいて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して、個々の被験者の奏効状態を判定した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 3.5]）。個々の被験者の画像診断にコンピューター断層撮影法（CT）と磁気共鳴画像法（MRI）のどちらを用いるかは、治験実施計画書

に記載した望ましい画像診断の選択肢に従って治験責任医師が決定した。また、RECIST 1.1 に基づき、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定した被験者より ORR を算出した。組織型が SCC の部分集団及びセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた全体集団について、奏効の深さ及び推移を示すために標的病変のベースラインからの変化率のスパイダープロット及び DOR の Kaplan-Meier（K-M）推定値を要約で示した（3.2 項）。

1.6　曝露－反応関係の解析の概要

PK 解析対象集団には、1676 試験でランダム化された 295 名（日本人被験者 28 名を含む）が含まれ、この中には少なくとも 1 回のセミプリマブ投与を受け、初回投与後に少なくとも 1 時点の欠測ではないセミプリマブ濃度データが得られた被験者が含まれていた。

1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした E-R 関係の解析を行い、セミプリマブの曝露と有効性又は安全性の評価項目との関係を検討した。1423 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者の数（20 名中 2 名が奏効）は E-R 関係の解析を行うためには不十分であったため、これらの E-R 関係の解析は 1676 試験のみのデータを用いて実施した（Module 5.3.3.5 [R2810-PK-21058-SR-01V1]）。

初回投与後の PK パラメータの個別の予測値（曝露指標）は、母集団 PK モデル（PopPK 21056）を用いて算出した。本 E-R 解析では、定常状態での曝露指標は考慮していないが、これは、295 名の被験者のうち、145 名はデータカットオフ日時点でのセミプリマブの投与回数が 4 回以下であり、一方、セミプリマブの定常状態は 16 週間の投与（Q3W で 5 回投与）後に達成されるためである。また、定常状態での曝露量が治療反応の影響を受け、CL が時間的に変化する mAb では、定常状態における曝露指標を使用することで、治療に反応した被験者で CL が経時的に減少するという治療後の効果により、薬剤の曝露量が増加して誤った E-R 関係を導かれ、これにより偏った E-R 関係が生じる。そのため、この交絡効果を最小限に抑えるため、初回投与後の曝露指標のみを利用した(35)(36)。

有効性の指標である（BOR に基づく）ORR、DOR、OS 及び PFS の E-R 関係の解析には、(1) BOR で CR 又は PR を達成した被験者（奏効が認められた被験者）と残りの被験者（それ以外の全ての被験者）の曝露指標の分布を比較する箱ひげ図を用いた記述的解析、(2) 連続的な曝露の測定値の関数としての ORR のロジスティック回帰分析によるモデルベースの有効性評価、(3) 有効性の評価項目である PFS、OS 及び DOR の K-M 解析が含まれる。

安全性評価項目の E-R 関係として、曝露量の四分位数に基づき被験者を 4 つのグループ（以下、四分位グループ）に分け、irAE（本申請の他の Module では免疫介在性有害事象［imAE］とも呼ばれる）を比較した。

1.6.1　有効性に関する曝露－反応関係の解析

有効性に関する E-R 関係の解析では、セミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた全被験者及び組織型が SCC の被験者では OS、PFS、BOR、ORR 及び DOR の全項目について実施したが、組織型が AC の被験者では有効性の解析と同様に実施しなかった。主要な曝露指標は、初回投与後の C_{trough}（$C_{trough,1}$）

及び初回投与後の C_{av}（初回投与後の平均濃度 $C_{av,1}$）とした。また、治験責任医師の評価による BOR で CR 又は PR を達成した被験者（奏効が認められた被験者）と残りの被験者（それ以外の全ての被験者）で、箱ひげ図を用いて曝露指標の分布を比較した。次に、ロジスティック回帰モデルを用いて、BOR に基づく ORR の考えられる予測因子として、連続的な曝露指標をモデルに当てはめた（曝露量の四分位グループごとでも表示）。セミプリマブの曝露量と有効性変数である OS、PFS 及び DOR との相関関係は、曝露量の四分位グループごとにノンパラメトリックな K-M 曲線を用いて検討した。グラフ解析で関係性の可能性が示唆された場合や、視覚的な方法を通して一貫した傾向がみられた場合には、追加のモデリング手法を用いてグラフの結果を更に検証した。具体的には、ベースラインのアルブミン値、PD-L1 発現レベル、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）スコアの影響を調整するために、Cox 比例ハザード（PH）モデルを使用した。

1.6.2 安全性に関する曝露－反応関係の解析

安全性に関する E-R 関係の解析として、治験薬投与下で発現した irAE について、曝露量の四分位グループごとにノンパラメトリックな K-M 曲線を用いて解析し、全患者集団における全ての irAE 及び Grade 3 以上の irAE として表示した。主要な曝露指標は、初回投与後の C_{max}（$C_{max,1}$）及び $C_{av,1}$ とし、加えて初回投与後の C_{trough}（$C_{trough,1}$）も評価した。グラフ解析で潜在的な関係性が示唆された場合や、視覚的な方法を通して一貫した傾向がみられた場合には、追加のモデリング手法を用いてグラフの結果を更に検証した。これには、Cox PH モデルの使用が含まれる。

1.7 免疫原性及び解析の概要

1.7.1 免疫原性を評価した試験

全ての治療用 mAb と同様に、セミプリマブでも免疫原性が発現する可能性がある。そのため、臨床試験では、投与期間中及び投与後にセミプリマブ群の被験者から血清検体を採取し、抗セミプリマブ抗体（ADA）を評価した。

免疫原性は、ピボタル試験である 1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた 206 名（日本人被験者 25 名を含む）の再発性又は転移性子宮頸癌患者（全被験者及び組織型別）、及びセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた 591 名の被験者を含む合計 1,029 名の固形がん患者を対象に評価した。固形がん患者 1,029 名には、1423 試験（固形がん患者：337 名、350 mg Q3W 投与：なし）、1540 試験（CSCC 患者：140 名、350 mg Q3W 投与：39 名）、1620 試験（BCC 患者：125 名、全て 350 mg Q3W 投与）、1624 試験（NSCLC 患者：221 名、全て 350 mg Q3W 投与）、及び 1676 試験（再発性又は転移性子宮頸癌患者：206 名、全て 350 mg Q3W 投与）の被験者を含み、用量別に報告した。

再発性又は転移性子宮頸癌患者 206 名を対象とした 1676 試験の免疫原性の解析結果は 4.1.1 項に、日本人被験者 25 名の部分集団の結果については 6.2 項に記載した。固形がん（再発性又は転移性子宮頸癌を含む）を対象とした試験については、全被験者の免疫原性の結果をまとめて 4.1.2 項に記載した。

また、日本人被験者を対象とした 1622 試験の Part 1 における免疫原性評価については、4.1.3 項に別途報告した。

1.7.2 免疫原性評価の解析方法

バリデートされた電気化学発光ブリッジング免疫測定法を用い、血清検体中の ADA を評価した。この分析法では、初期スクリーニング試験、競合に基づく確認試験、検体中の ADA の抗体価測定という 3 つの異なる評価を実施する必要がある。この測定法では、陽性対照としてマウス抗セミプリマブ mAb を使用し、ブリッジング成分として標識セミプリマブを使用した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR R2810-ONC-1676-CP-01V1 [Section 2]）。抗セミプリマブ中和抗体（NAb）の存在は、バリデートされた競合的リガンド結合法を用い、ADA 陽性の血清検体のみ評価した。

ADA のデータは、治験の評価時点ごとに、発現した被験者の数及び割合で要約した。さらに、ADA のデータは、以下に示したとおり、ADA の状態、ADA の分類、及び最高抗体価で提示した。ADA 検査は、スクリーニング試験、確認試験及び抗体価測定の 3 段階で構成された。ADA 用検体が初期スクリーニング検査で陰性の場合、結果は陰性として報告した。スクリーニング検査で陽性で、確認試験で陰性の場合、結果は陰性として報告した。確認試験で陽性（薬物特異的）であった場合、抗体価を測定した。抗体価が最低希釈率である 1:30 未満であることが判明した場合、抗体価は 30 とし、それ以外は抗体価の測定結果を報告した。ベースラインの ADA 用検体が欠損していた場合、ADA のベースライン結果は陰性とした。

各被験者の ADA の状態は、以下のいずれかで判定した。

- ADA 陽性
- 既存の ADA : ベースラインの検体が陽性で、ベースライン後の全ての ADA 抗体価がベースラインの抗体価の 9 倍未満であった場合
- ADA 陰性：全ての検体が ADA 検査で陰性と判定された場合

ADA 陽性被験者の ADA の分類は以下のとおりとした。

- 治験薬投与下で増強した ADA : ベースライン時の ADA 検査で陽性であり、ベースライン後の ADA 抗体価が少なくとも 1 回はベースラインの抗体価の 9 倍以上となった場合
- 治験薬投与下で発現した ADA : ベースライン時の ADA 検査で陰性又は欠測であり、ベースライン後に少なくとも 1 回の ADA 陽性の結果が得られた場合。

治験薬投与下で発現した ADA は、以下のとおり、更に分類した。

- 持続性 ADA 反応：ベースライン後の（規定の検体採取時点に基づき）16 週間以上離れた 2 時点の連続した検体で ADA 検査が陽性であり、その間に ADA 陰性の結果がない場合。検体の欠損を問わない。

- 一過性 ADA 反応：持続性 ADA 反応又は不確定な ADA 反応でない場合。検体の欠損を問わない。
- 不確定な ADA 反応 : 最後の検体採取時点のみで ADA 検査が陽性である場合。検体の欠損を問わない。

ADA の状態、ADA の分類、及び治験期間中の最高 ADA 抗体価は以下のとおりとした。

- ADA の状態
  - ADA 陰性
  - 既存の ADA
  - ADA 陽性
- ADA の分類
  - 治験薬投与下で増強した ADA
  - 治験薬投与下で発現した ADA
- 最高 ADA 抗体価
  - 低抗体価：1,000 未満
  - 中等度抗体価：1,000 以上 10,000 以下
  - 高抗体価：10,000 超

ADA 検査で陽性と判定された検体は、バリデートされた競合的リガンド結合法を用いて NAb の検査を行った。

ADA 検査で陰性となった検体は、NAb の検査を行わず、NAb の結果は陰性と判定した。NAb の状態は以下のとおり分類した。

- NAb 陰性：ADA 検査で陰性と判定された検体、又は ADA 検査で陽性だが NAb 検査で陰性と判定された検体
- NAb 陽性：NAb 検査で陽性と判定された検体

免疫原性（最高 ADA 抗体価と NAb の状態）と機能性セミプリマブ濃度の関係は、実際の時点（週）での個々の機能性セミプリマブ濃度を最高 ADA 抗体価と NAb の状態別、また、投与コホートと用量別にプロットして評価した。

1.7.3 免疫原性（抗セミプリマブ抗体及び中和抗体）の解析対象集団

ADA 解析対象集団は、いずれかの用量のセミプリマブの投与を受け、初回投与後に少なくとも 1 時点の欠測ではないセミプリマブ濃度データが得られた被験者を含んだ。ADA 解析対象集団は、ランダム化されたものではなく、実際に受けた治療に基づいている。

NAb 解析対象集団は、セミプリマブの投与を受け、初回投与後の欠測ではない ADA の結果を 1 つ以上有し、全ての時点の検体で ADA が陰性であったか、又は ADA が陽性で初回投与後の欠測ではない NAb の結果を 1 つ以上有する被験者を含んでいた。ADA 検査で陰性と判定された検体は、NAb 検査は行わずに陰性と判定し、NAb 解析対象集団には陰性として含めた。

1.8　用法・用量の選択

再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象としたピボタル試験である 1676 試験で選択した 350 mg Q3W の静脈内投与という用法・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。

CSCC 患者におけるセミプリマブの用法・用量である 350 mg Q3W の静脈内投与は、当初 1423 試験での 3 mg/kg Q2W の静脈内投与と同程度のセミプリマブ曝露量となるよう、PK モデルに基づいて選択され、セミプリマブの臨床開発プログラム全体を通して維持された。同様に、ピボタル試験である 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における 350 mg Q3W の用法・用量は、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（ORR：10%）及び 1423 試験の全コホートで蓄積された安全性データによって裏付けられている。

抗 PD-1 抗体薬は、活性化された T 細胞に作用し、がん細胞への直接的な結合を伴わないため、CSCC 患者におけるセミプリマブ 350 mg Q3W の用法・用量を、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の患者へ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(30)。

日本人における安全性及び PK を検討した 1622 試験の Part 1 では、日本人の進行性悪性腫瘍患者は全患者集団と比較して体重が軽いためにセミプリマブの曝露量が多くなる可能性があることを考慮して、セミプリマブ 250 mg Q3W 及び 350 mg Q3W の用法・用量を検討した(37)。高用量群でも許容できる安全性を有することが示され、日本人 NSCLC 患者を対象とした 1622 試験の Part 2 にはセミプリマブ 350 mg Q3W が選択された。

1622 試験の Part 1 で得られた日本人の進行性悪性腫瘍患者の結果に基づき、1676 試験ではセミプリマブの用法・用量として 350 mg Q3W 静脈内投与が用いられた。本用法・用量は、日本人被験者における PK が明らかになっており、また、忍容性も良好で用量制限毒性（DLT、事前に規定した血液学的及び非血液学的毒性）は認められなかった（1622 試験の Part 1 の詳細な結果は、Module 5.3.5.2 Study 1622 [Part 1 Interim Primary Analysis CSR]参照）。

以上より、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 を静脈内投与したときに良好な有効性の結果及び望ましい有効性／安全性プロファイルが得られ、これらの結果は再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療としてセミプリマブを 350 mg Q3W の静脈内投与の用法・用量で申請する根拠になった。

2　個々の試験結果の要約

本項では、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした 1676 試験（2.2.1.1 項）（日本人被験者［2.2.1.1.1 項］を含む）及び 1423 試験（2.2.1.2 項）の PK 及び免疫原性データの結果を示した。日本人固形がん患者を対象に安全性及び PK を検討した 1622 試験の Part 1 の結果は 2.2.2 項に記載した。さらに、適応症の異なるピボタル試験である 1540 試験、1620 試験及び 1624 試験のデータについても、試験間及びがん種間の比較の根拠資料となるため、簡単に説明した（2.2.3 項）。また、母集団 PK モデル（2.3 項）及び E-R 関係の解析（2.4 項）についても記載した。

2.1　試験一覧表

実施された臨床試験の概要を表 2 に示した。

表 2 - セミプリマブの臨床薬理を評価した臨床試験の概要

試験番号 **報告書の添付場所** **報告書の種類** **試験の進行状況** **データカットオフ日**	**対象集団**	**臨床薬理の目的** **PK／免疫原性（ADA）の解析対象集団**	**治験デザイン** **PK 採血** **投与期間**	**投与レジメン** **安全性解析対象集団の被験者数**
[R2810-ONC-1676] Module 5.3.5.1 Primary Analysis CSR 進行中 [a] データカットオフ日： 2021 年 1 月 4 日	プラチナ製剤による治療後に病勢進行が認められた再発性又は転移性子宮頸癌を有する成人女性患者 18 歳以上 女性	セミプリマブの PK 及び免疫原性 有効性及び安全性評価項目の E-R 解析 PK 解析対象集団：295 名 （組織型が SCC の患者：231 名、 組織型が AC の患者：64 名） ADA 解析対象集団：206 名 （組織型が SCC の患者：164 名、 組織型が AC の患者：42 名） 結果は 2.2.1.1 項参照	第 3 相、ランダム化、非盲検、多施設共同、2 群、ピボタル試験 C_{trough} 及び C_{max} での少数時点採血 セミプリマブ：96 週まで IC 化学療法：96 週まで 追跡調査：最終の治験治療（セミプリマブ又は IC 化学療法）後 1 か月、その後試験終了まで 3 か月ごと	セミプリマブ単剤療法（350 mg Q3W）：300 名（組織型が SCC の患者：234 名、組織型が AC の患者：66 名） 又は IC 化学療法：290 名（組織型が SCC の患者：231 名、組織型が AC の患者：59 名）
[R2810-ONC-1423] Module 5.3.5.2 Final CSR 完了 データカットオフ日： 2019 年 4 月 30 日	進行性悪性腫瘍を有する、又は難治性かつ 標準治療で効果が認められなかった若しくは腫瘍の病勢進行が認められた成人患者 標準治療の対象とならない、臨床的有用性が得られると予想される利用可能な治療選択肢がない、又は標準治療と少なくとも同程度の PD-1 阻害剤の効果が示されている患者 固形がんを有する全ての患者（6 か月超の投与）を解析 18 歳以上 男性（204 名）又は女性（194 名）	単剤療法及び他の抗がん療法との併用でのセミプリマブの PK 及び免疫原性 PK 解析対象集団：398 名 （うち再発性又は転移性子宮頸癌患者：20 名［拡大コホート 23 及び 24：各 10 名］） ADA 解析対象集団：337 名 （うち再発性又は転移性子宮頸癌患者：14 名［拡大コホート 23 及び 24：各 7 名］） 結果は 2.2.1.2 項参照	セミプリマブ単剤療法又は併用療法を評価する第 1 相、First-in-Human、非盲検、多施設共同、反復投与試験。用量漸増コホート及び拡大コホートからなる。 全ての用量漸増コホート及び拡大コホートで初回投与後多数回 PK 採血 48 週（56 日間［8 週間］の治療サイクルを 6 サイクル）及び 24 週間（約 5.5 か月）の追跡調査	セミプリマブ単剤療法（1、3 及び 10 mg/kg Q2W 又は 200 mg Q2W） 又は セミプリマブ（1 及び 3 mg/kg Q2W 又は 3 mg/kg Q3W）と放射線療法及び／又は化学療法の併用 固形がん患者：398 名（うち再発性又は転移性子宮頸癌の患者 [b]：23 名）

2.7.2 臨床薬理の概要
セミプリマブ（遺伝子組換え） - 子宮頸癌

試験番号 **報告書の添付場所** **報告書の種類** **試験の進行状況** **データカットオフ日**	**対象集団**	**臨床薬理の目的** **PK／免疫原性（ADA）の解析対象集団**	**治験デザイン** **PK 採血** **投与期間**	**投与レジメン** **安全性解析対象集団の被験者数**
[R2810-ONC-1622] Module 5.3.5.2 Part 1 Interim Primary Analysis CSR 進行中（Part 2） データカットオフ日： 2021 年 5 月 1 日	日本人で、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 20 歳以上 男性（5 名）又は女性（8 名）	セミプリマブの PK 及び免疫原性 PK 解析対象集団：13 名 ADA 解析対象集団：12 名 結果は 2.2.2 項参照	第 1 相、多施設共同、2 パート試験。Part 1 では、セミプリマブ単剤療法の安全性、忍容性及び PK を評価した。 108 週まで（3 週間の治療サイクルを 36 サイクルまで）及び 24 週間の追跡調査 Part 1 では、初回投与後多数回 PK 採血	セミプリマブ単剤療法： セミプリマブ 250 mg Q3W 静脈内投与：6 名 又は セミプリマブ 350 mg Q3W 静脈内投与：7 名

AC：腺癌／腺扁平上皮癌、ADA：抗セミプリマブ抗体、CSR：治験総括報告書、E-R：曝露－反応、IC：治験担当医師が選択した、IDMC：独立データモニタリング委員会、PK：薬物動態、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、SCC：扁平上皮癌、Q2W：2 週ごとに 1 回、Q3W：3 週ごとに 1 回

a 本試験は、2 回目の中間解析で組織型が SCC の患者における生存期間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早期に終了した。

b 1423 試験の 23 名の再発性又は転移性子宮頸癌患者のうち、用量漸増コホートの 3 名（セミプリマブ単剤療法、1 mg/kg Q2W：2 名、3 mg/kg Q2W：1 名）は、PK 解析対象集団では「固形がん」に分類された。拡大コホート 23 の 10 名はセミプリマブ 3 mg/kg Q2W の単剤療法を受け、拡大コホート 24 の 10 名は放射線療法（9 Gy x 3）との併用でセミプリマブ 3 mg/kg Q2W の投与を受けた。

2.2　患者を対象とした試験

2.2.1　再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした試験

2.2.1.1　再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした R2810-ONC-1676 試験

試験デザイン

1676 試験は、プラチナ製剤による治療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て、セミプリマブ 350 mg Q3W 静脈内投与の単剤療法又は IC 化学療法の OS を比較する非盲検、ランダム化、多施設共同、第 3 相試験である。本試験には、組織型が SCC 及び AC の再発性又は転移性子宮頸癌患者を組み入れた。全ての被験者は、セミプリマブ又は IC 化学療法の初回投与前 28 日以内に、適格性を判断するためのスクリーニング検査を受けた。スクリーニング期間終了後、被験者は 6 週間を 1 サイクルとして 16 サイクル、最大 96 週間の治験治療を受けた。本試験は組入れを完了し、本申請時点で進行中である。有効性の PD マーカーとして、標的腫瘍病変サイズのベースラインからの変化率を評価し、その結果を 3.2 項に要約した。

治験スケジュール（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 3.5]）に従い、投与期間中の事前に規定した様々な時点で血清中セミプリマブ濃度及び免疫原性評価のための血液検体を採取した。薬物濃度評価のための血液検体は、Cycle 1 の Day 1 の投与前及び投与後、Cycle 2～6、Cycle 7、Cycle 9、Cycle 11、Cycle 13、Cycle 15 の Day 1 の投与前及び投与後と、少数時点採血により採取した。血液検体は、追跡調査期間の Visit 1（セミプリマブの最終投与後約 30 日）でも採取した。追跡調査期間の Visit 2（セミプリマブ最終投与後約 4 か月）での血液検体の採取は任意とした。

1676 試験の主解析の解析対象集団に含まれる再発性又は転移性子宮頸癌患者数を表 3 に示した。

表 3 - Patients With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in the Primary Analysis Sets (Study 1676)

Analysis Set	SCC 350 mg Q3W N (%)	AC 350 mg Q3W N (%)	Total N (%)
Safety	234 (100%)	66 (100%)	300 (100%)
PK	231 (98.7%)	64 (97.0%)	295 (98.3%)
ADA	164 (70.1%)	42 (63.6%)	206 (68.7%)

AC=Adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma; ADA=Anti-drug antibody; N=Number of patients; PK=Pharmacokinetic; SCC=Squamous cell carcinoma; Q3W=Every 3 weeks
Note: Percentages are based on the total in the safety analysis set.
Note: Data cutoff 04 Jan 2021.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report Table 1.

PK の結果

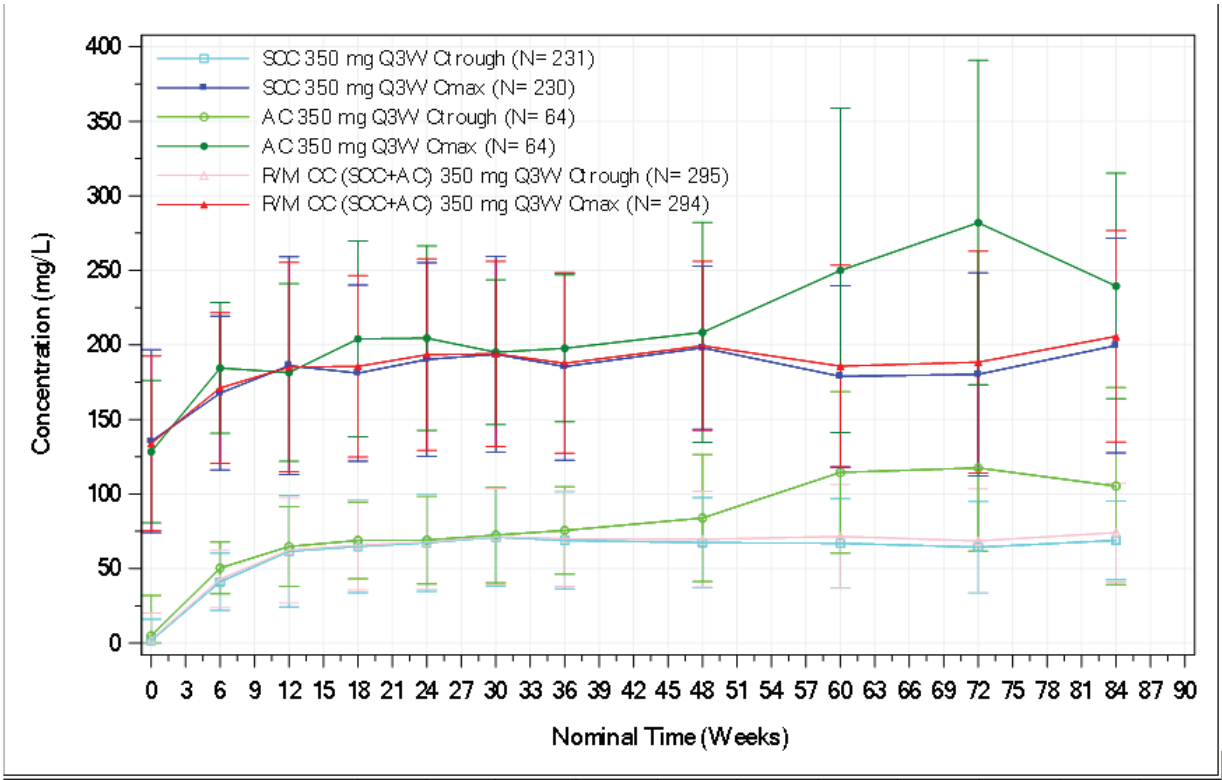
1676 試験のセミプリマブ群の再発性又は転移性子宮頸癌患者において観察されたセミプリマブの PKパラメータを表 4に要約した。再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団では、セミプリマブ 350 mg を Q3W で反復静脈内投与したとき、血清中濃度は Week 12 までに定常状態に達し、投与期間中維持された。そのため、定常状態の濃度を報告する代表的な時点として Week 18 を選択した。再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団におけるセミプリマブの定常状態での曝露量（C_{trough} 及び C_{max} の平均値［標準偏差（SD）］）は、C_{trough} が 65.6（30.0）mg/L、C_{max} が 186（60.8）mg/L の範囲であった。セミプリマブの C_{trough} 及び C_{max} は、組織型が SCC と AC の被験者の部分集団で類似していた（図 2）。

表 4 - Observed Cemiplimab Exposure (C_{trough} and C_{max}) After the First Dose and at Steady State in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer at 350 mg Q3W Monotherapy (Study 1676)

		After the First Dose				At Steady State			
		C_{trough} (mg/L)		C_{max} (mg/L)		C_{trough} (mg/L)		C_{max} (mg/L)	
Histology Type	N	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
All	295	NA	NA (NA)	284	134 (58.7)	113	65.6 (30.0)	112	186 (60.8)
SCC	231	NA	NA (NA)	224	135 (61.3)	91	64.8 (31.0)	90	181 (59.0)
AC	64	NA	NA (NA)	60	128 (47.8)	22	68.9 (25.8)	22	204 (65.7)

N=Number of patients in PK analysis set; n=Number of patients for descriptive statistics; AC=Adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma; C_{max}=Peak concentration; C_{trough}=Trough concentration; LLOQ=Lower limit of quantitation; PK=Pharmacokinetic; Q3W=Every 3 weeks; SCC=Squamous cell carcinoma; SD=Standard deviation; NA=not applicable (PK samples were not collected per protocol).
Week 18 was selected as the representative time point to report steady-state concentrations.
Note: Descriptive statistics included all available PK data in the 295 patients on cemiplimab 350 mg Q3W; although 3 patients who received two doses of cemiplimab showed end-of-infusion concentrations after the first dose that were below the LLOQ, one of them with possible inversion of PK samples between pre-dose (174 mg/L) and end-of-infusion (below the LLOQ). Overall reliable PK data were therefore available from a total of 292 patients in Study 1676. Concentrations below the LLOQ were set to 0. After first dose: C_{max} at Cycle 1 Day 1 end of infusion. At steady state: C_{trough} at Cycle 4 Day 1 pre-infusion; C_{max} at Cycle 4 Day 1 end of infusion.
Data Cutoff: 04 Jan 2021.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report Table 4.

図 2 - Observed Mean (±SD) Cemiplimab C_{trough} and C_{max} Over Time and by Histology Type in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676)



Treatment Group	WK0	WK6	WK12	WK18	WK24	WK30	WK36	WK48	WK60	WK72	WK84
SCC 350 mg Q3W Ctrough	227	169	116	91	72	60	51	38	28	23	12
SCC 350 mg Q3W Cmax	224	160	115	90	69	59	50	38	28	23	11
AC 350 mg Q3W Ctrough	61	42	31	22	20	17	10	6	3	2	2
AC 350 mg Q3W Cmax	60	41	31	22	20	16	11	6	3	2	2
R/M CC (SCC+AC) 350 mg Q3W Ctrough	288	211	147	113	92	77	61	44	31	25	14
R/M CC (SCC+AC) 350 mg Q3W Cmax	284	201	146	112	89	75	61	44	31	25	13

N=Number of patients; AC=Adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma; LLOQ=Lower limit of quantitation; Q3W=Every 3 weeks; SCC=Squamous cell carcinoma; R/M CC=recurrent or metastatic cervical cancer; WK=Week
Data Cutoff: 04 Jan 2021.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to 0. Numbers in the table indicate the number of patients at each visit. C_{trough} indicates pre-infusion concentration at each visit; C_{max} indicates end of infusion concentration at each visit. At nominal time 0, pre-dose value is shown instead of C_{trough}. For a graphical representation of these data using a logarithmic scale (log_{10}) for concentration see Figure 19.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report

免疫原性の結果

ADA 解析対象集団（206 名）の再発性又は転移性子宮頸癌患者における免疫原性は低く、組織型が SCC と AC の被験者で ADA の発現に明らかな違いはなかった。再発性又は転移性子宮頸癌患者の 6

名（2.9%）に既存の ADA が認められた。治験薬投与下で発現した ADA は、SCC 患者 4 名（合計 1.9%）で認められ、1 名は一過性 ADA 反応、3 名は不確定な ADA 反応であったが、いずれも抗体価は低かった（1,000 未満）。ADA 陽性の検体で NAb の存在が確認されたものはなかった。本試験では、再発性又は転移性子宮頸癌患者において、ADA による曝露への影響は認められなかった。本試験における ADA 評価の詳細については、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.4]に示した。

結論

セミプリマブ 350 mg を Q3W で反復静脈内投与したとき、再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団では、血清中セミプリマブ濃度は Week 12 までに定常状態に達し、定常状態の濃度を報告するための代表的な時点として Week 18 を選択した。Week 18 の C_{trough} 及び C_{max} の平均値（SD）は、それぞれ 65.6（30.0）mg/L 及び 186（60.8）mg/L であり、C_{max}/C_{trough} 比は約 3.0 であった。組織型が SCC 及び AC の再発性又は転移性子宮頸癌患者において、血清中セミプリマブ濃度はおおむね同程度であった。初回投与後の C_{trough} 濃度は測定しなかったが、C_{max} に基づく蓄積係数は 1.4 であった。

2.2.1.1.1 R2810-ONC-1676 試験－日本人被験者

日本人被験者の疾患特性

PK 解析対象集団の日本人被験者 28 名の腫瘍の組織型は、SCC が 26 名、AC が 2 名であった（表 5）。ADA 解析対象集団の日本人被験者 25 名の腫瘍の組織型は、SCC が 23 名、AC が 2 名であった。

表 5 - Japanese, Asian, and Overall Patient Populations With Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in the Primary Analysis Sets (Study 1676)

Analysis Set Ethnicity	SCC 350 mg Q3W N (%)	AC 350 mg Q3W N (%)	Total N (%)
Safety			
Japanese	26 (11.1%)	2 (3.0%)	28 (9.3%)
Asian	65 (27.8%)	16 (24.2%)	81 (27.0%)
Overall	234 (100%)	66 (100%)	300 (100%)
PK			
Japanese	26 (11.1%)	2 (3.0%)	28 (9.3%)
Asian	64 (27.4%)	16 (24.2%)	80 (26.7%)
Overall	231 (98.7%)	64 (97.0%)	295 (98.3%)
ADA			
Japanese	23 (9.8%)	2 (3.0%)	25 (8.3%)
Asian	46 (19.7%)	12 (18.2%)	58 (19.3%)
Overall	164 (70.1%)	42 (63.6%)	206 (68.7%)

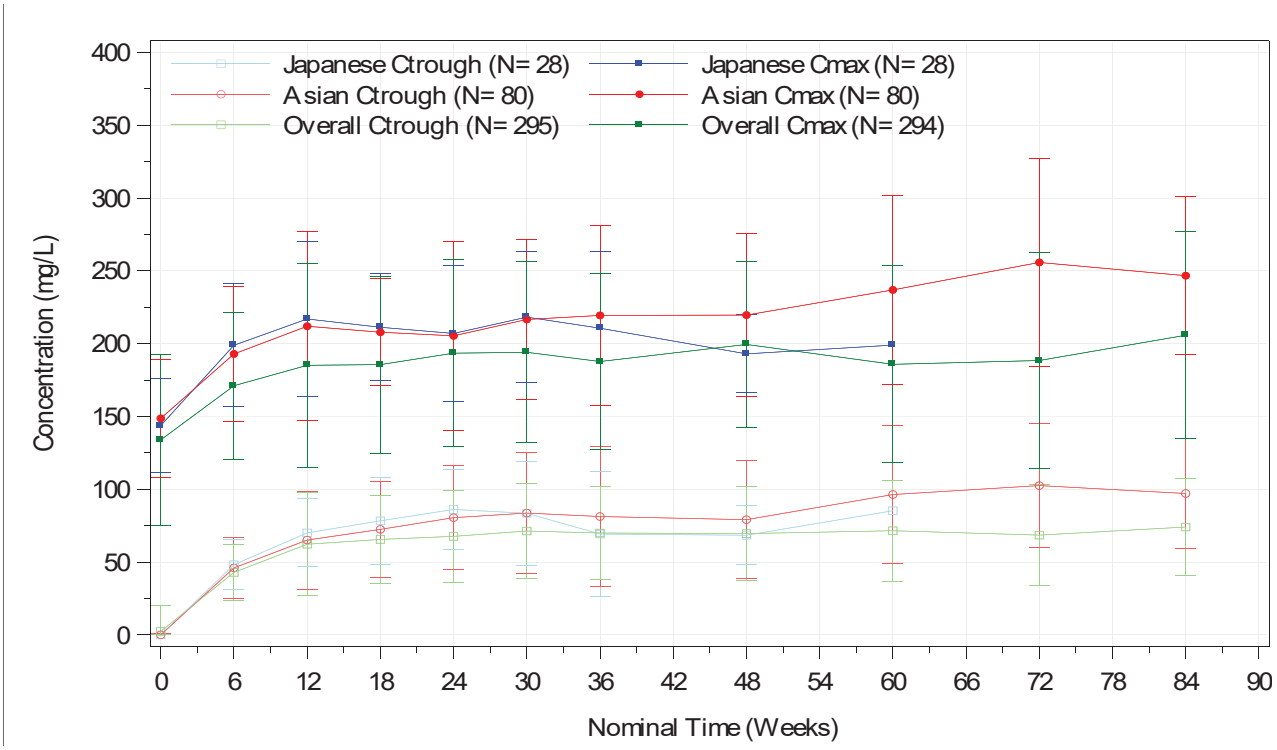
AC=Adenocarcinoma/Adenosquamous; ADA= Anti-drug antibody; N=Number of patients; PK=Pharmacokinetic; SCC=Squamous Cell Carcinoma; Q3W=Every 3 weeks.
Note: Percentages are based on the safety set.
Japanese: Race = Asian and Country = Japan. Asian: Race = Asian and Country = Japan, Taiwan, and Korea. Overall includes all patients.
Source:
/home/sruthi.ragavula/sasdata/Data/Production/PK/R2810/R2810-ONC/R2810-ONC-1676/CC_PMDA/Analysis_CSR/Programs/Generated/T_PCNT_01.sas (sruthi.ragavula 01OCT2021 17:07 SAS Linux 9.4)

日本人被験者における PK の結果

定常状態のセミプリマブの曝露量（平均値［SD］）は、再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団では C_{trough} が 65.6（30.0）mg/L、C_{max} が 186（60.8）mg/L であったのに対し、日本人被験者では C_{trough} が 78.4（29.8）mg/L、C_{max} が 211（36.8）mg/L であった。全体として、日本人被験者の定常状態におけるセミプリマブの平均曝露量は、全体集団と比較して約 13%（C_{max}）から 20%（C_{trough}）高かったが、この差は患者におけるセミプリマブ曝露量の全体的な患者間変動の範囲内であった（表 6）。

再発性又は転移性子宮頸癌患者では、腫瘍の組織型にかかわらず、日本人被験者と全体集団でセミプリマブの濃度ー時間プロファイルは類似していた（図 3）。Week 18 の定常状態における血清中セミプリマブ濃度（C_{trough} 及び C_{max}）の箱ひげ図を図 4 に示した。

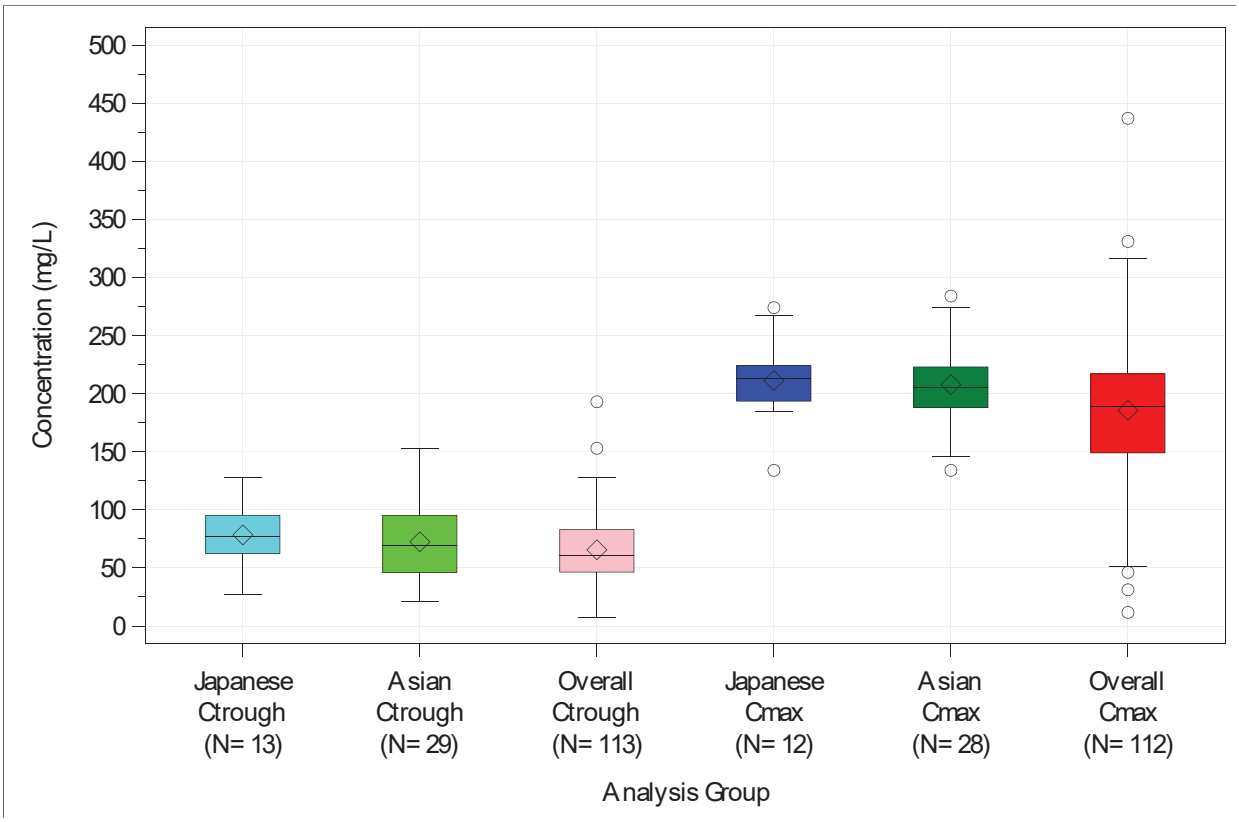
図 3 - Observed Mean (±SD) Cemiplimab C_{trough} and C_{max} Over Time in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W as Monotherapy (Study 1676)



Treatment Group	WK0	WK6	WK12	WK18	WK24	WK30	WK36	WK48	WK60	WK72	WK84
Japanese C_{trough}	28	23	16	13	11	9	5	3	1		
Japanese C_{max}	28	21	16	12	11	9	5	2	1		
Asian C_{trough}	78	56	40	29	26	21	16	14	9	8	6
Asian C_{max}	79	52	40	28	26	21	16	13	9	8	6
Overall C_{trough}	288	211	147	113	92	77	61	44	31	25	14
Overall C_{max}	284	201	146	112	89	75	61	44	31	25	13

C_{max}=End of Infusion Concentration at each visit; C_{trough}=Pre-Infusion Concentration at each visit; N = Number of patients. Numbers in the table indicate the number of subjects at each visit; WK=Week.
Concentrations below the LLOQ were set to 0.
Japanese: Race = Asian and Country = Japan. Asian: Race = Asian and Country = Japan, Taiwan, and Korea. Overall includes all patients.
Source: /sasdata/Data/Production/PK/R2810/R2810-ONC/R2810-ONC-1676/CC_PMDA/Analysis_CSR/Programs/TFL/Figures/F_PCMN_CTRCE.sas (sruthi.ragavula :01OCT21:12:09 SAS Linux 9.4)

図 4 - Boxplot of Cemiplimab Concentrations (C_{trough} and C_{max}) in Serum at Steady State (Week 18) in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W (Study 1676)



IQR=interquartile range, N=number of patients, Q=quartile
Japanese: Race = Asian and Country = Japan. Asian: Race = Asian and Country = Japan, Taiwan, and Korea. Overall includes all patients.
Concentrations below the LLOQ were set to 0.
Steady State C_{trough}: Cycle 4 Day 1 Pre-infusion. Steady State C_{max}: Cycle 4 Day 1 End of Infusion.
Diamond is Mean; Vertical lines extending from top to bottom are the maximum value below upper fence and minimum value above lower fence respectively; circles are outliers defined by the '1.5 rule' namely when less than [Q1 - 1.5*IQR] or greater than [Q3 + 1.5*IQR], with IQR = Q3 - Q1.
Source:
/home/sruthi.ragavula/sasdata/Data/Production/PK/R2810/R2810-ONC/R2810-ONC-1676/CC_PMDA/Analysis_CSR/Programs/TFL/Figures/F_PCBOX_SS.sas (sruthi.ragavula 04OCT21:09:49 SAS Linux 9.4)

表 6 - Observed Cemiplimab Exposure (C_{trough} and C_{max}) After the First Dose and at Steady State in Japanese, Asian and in the Overall Patient Populations with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W as Monotherapy (Study 1676)

		After the First Dose						At Steady State (Assessed on Week 18)					
		C_{trough} (mg/L)			C_{max} (mg/L)			C_{trough} (mg/L)			C_{max} (mg/L)		
Histology Type	**N**	**n**	**Mean (SD)**	**Median (Q1 – Q3)**	**n**	**Mean (SD)**	**Median (Q1 – Q3)**	**n**	**Mean (SD)**	**Median (Q1 – Q3)**	**n**	**Mean (SD)**	**Median (Q1 – Q3)**
All													
Japanese	28	NA	NA	NA	28	144 (32.1)	143 (124 – 159)	13	78.4 (29.8)	77.1 (62.4 – 95.3)	12	211 (36.8)	213 (194 – 224)
Asian	80	NA	NA	NA	79	149 (40.6)	141 (122 – 168)	29	72.5 (33.0)	69.0 (46.1 – 95.3)	28	208 (36.6)	205 (188 – 223)
Overall	295	NA	NA	NA	284	134 (58.7)	130 (108 – 156)	113	65.6 (30.0)	60.7 (46.4 – 82.9)	112	186 (60.8)	189 (149 – 217)
SCC 350 mg Q3W													
Japanese	26	NA	NA	NA	26	144 (33.0)	143 (122 – 157)	11	86.0 (25.2)	84.5 (67.5 – 99.0)	10	221 (29.4)	217 (197 – 225)
Asian	64	NA	NA	NA	64	146 (40.5)	136 (121 – 160)	23	74.8 (34.0)	72.3 (48.2 – 95.5)	22	213 (36.2)	212 (191 – 225)
Overall	231	NA	NA	NA	224	135 (61.3)	130 (108 – 154)	91	64.8 (31.0)	59.2 (46.2 – 81.6)	90	181 (59.0)	186 (146 – 214)
AC 350 mg Q3W													
Japanese	2	NA	NA	NA	2	143 (24.7)	143 (125 – 160)	2	36.6 (13.5)	36.6 (27.0 – 46.1)	2	164 (42.4)	164 (134 – 194)
Asian	16	NA	NA	NA	15	161 (39.6)	164 (125 – 181)	6	63.7 (30.1)	57.6 (43.9 – 91.0)	6	187 (32.6)	198 (164 – 207)
Overall	64	NA	NA	NA	60	128 (47.8)	131 (108 – 161)	22	68.9 (25.8)	72.2 (53.4 – 91.0)	22	204 (65.7)	206 (153 – 223)

AC=Adenocarcinoma/Adenosquamous; n=Number of patients for descriptive statistics; N=Number of patients in PK Analysis Set; NA=PK sample were not collected per protocol; SCC=Squamous Cell Carcinoma; SD=Standard Deviation; Q=Quartile.
Steady state exposure was estimated at Cycle 4 Day 1 (ie. on week 18)
After First dose: C_{max} at Cycle 1 Day 1 End of Infusion. At Steady State: C_{trough} at Cycle 4 Day 1 Pre-infusion; C_{max} at Cycle 4 Day 1 End of Infusion.
Concentrations below the LLOQ were set to 0.
Japanese: Race = Asian and Country = Japan. Asian: Race = Asian and Country = Japan, Taiwan, and Korea. Overall includes all patients.
Source: /home/sruthi.ragavula/sasdata/Data/Production/PK/R2810/R2810-ONC/R2810-ONC-1676/CC_PMDA/Analysis_CSR/Programs/Generated/T_PC_SUM_CTRCE.sas (sruthi.ragavula 01OCT2021 17:43 SAS Linux 9.4)

日本人被験者における免疫原性の結果

ADA 解析対象集団の日本人の再発性又は転移性子宮頸癌患者 25 名のうち 1 名（4.0%）に治験薬投与下で発現した ADA が認められたが、不確定な ADA 反応で抗体価は低かった（1,000 未満）（表 25 及び表 26）。一方、全体集団では、SCC 患者 4 名で治験薬投与下で発現した ADA（1.9%）が認められ、1 名は一過性 ADA 反応、3 名は不確定な ADA 反応であったが、いずれも抗体価は低かった（1,000 未満）。ADA 陽性の検体で NAb の存在が確認されたものはなかった（表 27）。本試験では、再発性又は転移性子宮頸癌患者において、ADA による曝露への影響は認められなかった（2.2.1.1 項）。

結論

1676 試験の日本人の再発性又は転移性子宮頸癌患者（28 名）におけるセミプリマブの曝露量は、全体集団における曝露量と同程度であった。

2.2.1.2　様々ながん種の患者を対象とした First-in-Human の R2810-ONC-1423 試験

1423 試験では、一定の用量範囲のセミプリマブ投与を評価した（用量漸増コホート：1～10 mg/kg Q2W 静脈内投与）。様々な種類の固形がん患者を組み入れ、初回投与後に PK パラメータを測定するための多数回採血を行ったことで、がん種間での PK パラメータの比較が可能となった。また、本試験では、セミプリマブを単剤で投与した場合と、併用療法（セミプリマブと放射線療法及び／又は化学療法の併用）で投与した場合の PK パラメータを比較した。1423 試験の詳細については、Module 5.3.5.2 Study 1423 [Final CSR]に示した。

試験デザイン

1423 試験は、進行性固形がん患者を対象とした FIH の非盲検試験で、セミプリマブの単剤及び併用療法（放射線療法及び／又は化学療法と併用）の反復静脈内投与を評価した。本試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートで構成された。被験者は最大 48 週間の治療を受け、その後、24 週間の追跡調査を実施した。1 サイクル 8 週間の治療を最大 6 サイクル、計 48 週間の治療を行った。用量漸増コホートでは、60 名の被験者がセミプリマブの 3 つの用量からなる各コホート（1、3 又は 10 mg/kg Q2W を単剤又は他の抗がん療法［放射線療法及び／又は化学療法］との併用で静脈内投与）に割り当てられた。用量漸増コホートの安全性評価では、DLT は確認されなかった。拡大コホートは 22 のコホートからなり、異なるがん種を対象とし、単剤又は他の抗がん療法（放射線療法及び／又は化学療法）との併用によるセミプリマブの PK、免疫原性、安全性及び有効性を評価した。

初回投与後は多数回採血、また、投与期間及び追跡調査期間中は少数時点採血を実施し、血清中セミプリマブの PK を NCA により評価した。

PK の結果

1423 試験に組み入れられた被験者は、CSCC、BCC、NSCLC、再発性又は転移性子宮頸癌など、様々ながん種の患者であった。再発性又は転移性子宮頸癌患者は、合計で 23 名が組み入れられた。内訳は、用量漸増コホートの被験者 3 名（1 mg/kg Q2W：2 名、3 mg/kg Q2W：1 名、なお、データベース上で腫瘍の種類が特定されていなかったため、これらの被験者は全て「固形がん」として報告された(1)）、

並びに拡大コホート 23 及び 24 の被験者 20 名（データベース上で再発性又は転移性子宮頸癌と特定）である。拡大コホート 23 の 10 名にはセミプリマブ 3 mg/kg Q2W が単剤で投与され、拡大コホート 24 の 10 名にはセミプリマブ 3 mg/kg Q2W が放射線療法（9 Gy×3）と併用投与された。ORR は、拡大コホート 23、拡大コホート 24 ともに 10%であった。

全体として、セミプリマブの PK は、1～10 mg/kg Q2W の静脈内投与の用量範囲で線形かつ用量比例的であった。

セミプリマブの PK は、がん種や治療法（単剤治療、放射線治療や化学療法との併用など）にかかわらず類似していた。拡大コホート 23 及び 24 の再発性又は転移性子宮頸癌患者における PK は、様々な固形がん患者の全体集団における PK と類似していた（表 7）。

表 7 - Observed Pharmacokinetic Parameters of Cemiplimab in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer and All Patients Who Received Cemiplimab 3 mg/kg Q2W as Monotherapy or Combination Therapy (Study 1423)

Patients at 3 mg/kg Q2W	Assessment	N	C_{trough} (mg/L)	C_{max} (mg/L)	AUC_{2w} (day*mg/L)	$t_{1/2}$* (days)
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
R/M CC (EXP23, MONO)	After First Dose	10	20.7 (9.34)	75.1 (21.5)	516 (155)	9.47 (1.82)
	At Steady State	10	61.3 (10.6)	135 (19.4)	NR	NR
R/M CC (EXP24, RADIO)	After First Dose	10	16.7 (7.88)	69.7 (12.8)	446 (187)	8.24 (2.54)
	At Steady State	10	44.3 (10.4)	105 (21.5)	NR	NR
All R/M CC (EXP23+EXP24)	After First Dose	20	18.8 (8.69)	72.4 (17.5)	481 (171)	8.85 (2.15)
	At Steady State	20	52.8 (13.2)	120 (24.8)	NR	NR
All Patients MONO+COMBO	After First Dose	333	21.0 (12.6)	70.0 (30.3)	443 (168)	11.2 (5.19)
	At Steady State	333	60.5 (25.3)	129 (40.1)	NR	NR

AUC_{2w}=area under the concentration-time curve for 2 weeks; C_{max}=concentration at end of infusion; C_{trough}=trough concentration at the end of the dosing interval; N=number of patients; NR=not reported; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; $t_{1/2}$*=estimated elimination half-life is underestimated as assessed over a dosing interval; R/M CC=recurrent or metastatic cervical cancer; MONO=monotherapy; RADIO=in combination with radiotherapy; COMBO =in combination with radiotherapy and/or chemotherapy; all patients=all patients with solid tumors in Study 1423 at 3 mg/kg Q2W (MONO and COMBO).
Steady State exposure was assessed on Cycle 3 Day 1, ie. on Week 18.
Note: Patients with cervical cancer in Study 1423 were in Expansion Cohorts (EXP): EXP23 (MONO) and EXP24 (RADIO).
Source: Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Clinical Pharmacology Report

免疫原性の結果

1423試験のADA解析対象集団に含まれた337名において、ADAの発現割合は低く、9名（2.7%、1 mg/kg Q2W：1名、3 mg/kg Q2W：7名、10 mg/kg Q2W：1名）に治験薬投与下で発現したADAが認められた。これら9名の被験者のうち、2名（1 mg/kg Q2W：1名、3 mg/kg Q2W：1名）に持続性ADA反応、2名（いずれも3 mg/kg Q2W）に一過性ADA反応、5名（3 mg/kg Q2W：4名、10 mg/kg Q2W：1名）に不確定なADA反応が認められた。ADA抗体価は全体的に低く、中等度抗体価を示した被験者は1

名のみであった。また、NAb が陽性の被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した ADA が認められた少数の被験者では、ADA の状態とセミプリマブの曝露量に関係は認められなかった。

1423 試験の ADA 解析対象集団に含まれる再発性又は転移性子宮頸癌患者において、用量漸増コホートで 10 mg/kg Q2W 投与を受けた被験者 3 名のうち 1 名が ADA 陽性を示したが、拡大コホートで 3 mg/kg Q3W 投与を受けた被験者（拡大コホート 23：7 名、拡大コホート 24：7 名）はいずれも ADA 陽性を示さなかった（Module 5.3.5.2 Study 1423 final CSR Appendix 5 CP Report [Section 4.4.4.5]）。

結論

1423 試験では、初回投与後に多数回 PK 採血を行うことにより、セミプリマブの PK の特徴が明らかとなった。セミプリマブの PK は、1～10 mg/kg Q2W の用量範囲で線形かつ用量比例的であり、再発性又は転移性子宮頸癌を含む全てのがん種において、また、単剤療法、放射線療法や化学療法との併用療法にかかわらず類似していた。ADA 解析対象集団（337 名）では、治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は 2.7%と低く、拡大コホートの再発性又は転移性子宮頸癌患者 14 名では ADA 検査で陽性を示した被験者はいなかった。

2.2.2　日本人被験者を対象に安全性及び薬物動態を検討した R2810-ONC-1622 試験の Part 1

試験デザイン

1622 試験は、Part 1 及び Part 2 の 2 つのパートからなる、多施設共同、第 1 相試験である。本項では、日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象として、セミプリマブ単剤療法の 2 つの用量での安全性、忍容性及び PK を評価した Part 1 の結果に焦点を当てている。Part 1 の最初の用量はセミプリマブ 250 mg Q3W で、次の用量の 350 mg Q3W は、最初の用量で安全性及び忍容性が確認された後に開始した。各被験者の治験期間は約 136 週間であった。

血清中セミプリマブ濃度及び ADA を測定するために血液検体を採取した。また、治験実施計画書に示した治験スケジュールに従い、全ての被験者で事前に規定した投与期間中の様々な時点で、探索的バイオマーカーを測定するための血液検体を採取した（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7 [Section 8.2.3.2]）。

セミプリマブの初回投与後に血清中セミプリマブの PK を評価し、治験期間中の複数回の投与時にトラフ濃度及び静脈内投与終了時の濃度を測定し、また、ADA 抗体価及び NAb も評価した。

各解析対象集団に含まれる被験者数を以下に示した（表 8）。

表 8 - Japanese Patients with Advanced Malignancies in the Analysis Sets (Study 1622; Part 1)

Analysis Set, n (%)	Cemiplimab: 250 mg Q3W (N=6)	Cemiplimab: 350 mg Q3W (N=7)	Total (N=13)
Safety	6 (100%)	7 (100%)	13 (100%)
PK	6 (100%)	7 (100%)	13 (100%)
ADA	6 (100%)	6 (85.7%)	12 (92.3%)

N=Number of patients; ADA=Anti-drug antibody; PK=Pharmacokinetic; Q3W=Every 3 weeks
Note: Percentages are based on the total in the safety analysis set.
Note: Data cutoff 01 May 2021.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report Table 1.

PK の結果

日本人の進行性悪性腫瘍患者 13 名を対象に、セミプリマブを 250 mg Q3W（6 名）及び 350 mg Q3W（7 名）で投与したときの血清中セミプリマブ濃度及び PK パラメータを評価した。他のセミプリマブの試験における非日本人被験者の体重の平均値が 80 kg であったのに対し、本試験における日本人被験者の体重の平均値（250 mg Q3W 群：57.2 kg、350 mg Q3W 群：57.5 kg）は予想されたとおり低かった。

日本人被験者におけるセミプリマブの初回投与後、セミプリマブの C_{trough} 及び C_{max} の平均値（SD）は、250 mg Q3W 投与でそれぞれ 31.3（7.14）mg/L 及び 144（24.4）mg/L、350 mg Q3W 投与でそれぞれ 41.0（6.91）mg/L 及び 157（21.9）mg/L であった。C_{max} の平均値は静脈内投与終了時の濃度と同程度であり、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の中央値は、250 mg Q3W 投与で 3 時間、350 mg Q3W 投与で 1.5 時間であった。C_{av} は、250 mg Q3W 投与及び 350 mg Q3W 投与でそれぞれ 51.9 mg/L 及び 61.6 mg/L であった。日本人被験者における初回投与後 3 週間間隔での投与での推定消失半減期（$t_{1/2}$）は、用量にかかわらず 18 日であった。

日本人被験者におけるセミプリマブの Q3W での 6 回投与後の Week 21 の定常状態における C_{trough} 及び C_{max} の平均値（SD）は、250 mg Q3W 投与でそれぞれ 60.3（13.5）mg/L 及び 166（2.31）mg/L、350 mg Q3W 投与でそれぞれ 103（15.7）mg/L 及び 211（47.4）mg/L であった。250 mg Q3W 投与から用量で 40%増量した 350 mg Q3W 投与では、全体として、定常状態での C_{trough} の平均値は 71%、C_{max} の平均値は 27%増加した。また、350 mg を Q3W で反復投与したとき、初回投与時と比較して、定常状態の C_{trough} の平均値は約 2.5 倍、C_{max} の平均値は約 1.3 倍に増加した。全体として、セミプリマブの血清中濃度は用量に比例しているとみられた。

免疫原性の結果

ADA を評価した日本人被験者 12 名におけるセミプリマブの免疫原性は低かった。250 mg Q3W 投与の 1 名（8.3%）の被験者が、追跡調査期間の Visit 4（Week 47）において、低抗体価（1,000 未満）の不確定な ADA 反応を発現したが、血清中 NAb は認められず、セミプリマブの曝露に影響はみられなかった。ADA 陽性となった 1 名の被験者におけるセミプリマブの曝露は、前述の 250 mg Q3W 群の被

験者と類似していた。この被験者では、最終投与日である Week 15 から 32 週後の追跡調査期間の Visit 4（Week 47）で ADA 陽性が認められた。

結論

全体的に、血清中セミプリマブ濃度は 250 mg Q3W 及び 350 mg Q3W の両用量群で体重が低いほど高くなる傾向がみられた。

日本人被験者の定常状態における C_{trough} の平均値（SD）は、250 mg Q3W 投与で 60.3（13.5）mg/L、350 mg Q3W 投与で 103（15.7）mg/L であった。

ADA を評価した日本人被験者 12 名における免疫原性は低かった。

2.2.3 再発性又は転移性子宮頸癌以外の固形がん患者を対象としたピボタル試験

2.2.3.1 進行性皮膚有棘細胞癌患者を対象とした R2810-ONC-1540 試験

1540 試験は、セミプリマブ単剤療法の非ランダム化、多施設共同試験であり、セミプリマブ単剤療法を受けた進行性 CSCC 患者におけるセミプリマブの安全性及び有効性に関するデータが得られた。重要な点として、本試験において進行性 CSCC 患者にセミプリマブを 3 mg/kg Q2W 又は 350 mg Q3W で静脈内投与したときの PK を比較したところ、350 mg Q3W と 3 mg/kg Q2W で観察されたセミプリマブの曝露量は類似していることが示された。1540 試験の詳細は、Module 5.3.5.2 Study 1540 [Interim CSR] に示した。

2.2.3.2 進行性基底細胞癌患者を対象とした R2810-ONC-1620 試験

1620 試験は、HHI による治療中に病勢進行が認められた、又は HHI による治療に不耐容であった進行性 BCC 患者を対象に、セミプリマブ 350 mg Q3W を単剤で投与する非ランダム化、2 群、多施設共同試験である。本試験の目的は、セミプリマブの単剤療法を受けた進行性 BCC 患者を対象として、セミプリマブの有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価することであった。1620 試験の詳細は、Module 5.3.5.2 Study 1620 [Interim CSR]に示した。

2.2.3.3 進行性非小細胞肺癌患者を対象とした R2810-ONC-1624 試験

ピボタル試験である 1624 試験では、進行性 NSCLC 患者を対象にセミプリマブ単剤療法の有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価した。1624 試験の詳細は、Module 5.3.5.1 Study 1624 [Primary Analysis CSR]に示した。

2.3 母集団薬物動態解析

2.3.1 母集団薬物動態解析の目的

母集団 PK 解析の主な目的は以下のとおりである。

- 1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験で得られたセミプリマブの母集団 PK モデル（PopPK 20039）を更新し、進行性 CSCC、BCC 及び NSCLC を含む固形がん患者におけるモデルの安定性を改善する。
- 更新された母集団 PK モデル（PopPK 21056）を用い、PK パラメータの変動を説明する可能性のある共変量の影響を特定し、定量化する。
- 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者のデータを用い、母集団 PK モデル（PopPK 21056）の外部検証を行う。
- 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における有効性及び安全性の評価項目の E-R 解析に用いるため、母集団モデルから予測した個人の曝露指標を算出する。

2.3.2 母集団薬物動態解析モデル（PopPK 21056）の解析対象集団

血清中セミプリマブ濃度のデータは、1423 試験では固形がんの患者から、1540 試験では進行性 CSCC の患者から、1620 試験では進行性 BCC の患者から、1624 試験ではセミプリマブ単剤療法を受けた進行性 NSCLC の患者から、多数回及び少数時点採血により得られた。1423 試験は、進行性 CSCC、進行性 BCC、進行性 NSCLC などの様々な固形がんの患者と、再発性又は転移性子宮頸癌の被験者 20 名を含んでいた。本 Module で「全体の母集団 PK 解析対象集団」という母集団 PK のデータセットは固形がん患者 1,063 名で構成され、そのうち 530 名の被験者がセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた。詳細は表 9 に示した。

表 9 - 母集団 PK のデータセット（PopPK 21056）

試験 がん種（全被験者数）	投与レジメン	被験者数	投与後の PK 検体の数 [a]
1423 試験 全ての固形がん （398 名）	1 mg/kg Q2W	27	899
	10 mg/kg Q2W	6	188
	200 mg Q2W	20	680
	3 mg/kg Q2W	333	7,940
	3 mg/kg Q3W	12	293
1540 試験 [b] CSCC （188 名）	3 mg/kg Q2W	135	1,959
	350 mg Q3W	53	512
1620 試験 BCC （132 名）	350 mg Q3W	132	1,621

試験 がん種（全被験者数）	投与レジメン	被験者数	投与後の PK 検体の数 [a]
1624 試験 NSCLC （345 名）	350 mg Q3W	345	3,220
計		1,063	17,312

BCC：基底細胞癌、CSCC：皮膚有棘細胞癌、NSCLC：非小細胞肺癌、PK：薬物動態、Q2W：2 週ごとに 1 回、Q3W：3 週ごとに 1 回

a 定量可能であった投与後の PK 検体のみを含む

b 1540 試験は Group 1～3 のみ

Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Table 3

2.3.3 母集団薬物動態解析モデルの方法

セミプリマブの母集団 PK 特性は、NONMEM® Version 7.4（ICON Development Solutions, Ellicott City, Maryland）を用いた非線形混合効果モデルで記述した。併合した NONMEM 対応のデータセットは、SAS（Version 9.4）を用いて構築した。モデリングの各ステップのデータの事前・事後処理には R（Version 4.0.2）を用いた。初期の 548 名の被験者データを用いた母集団 PK モデルで記載したとおり(31)、全てのデータセットの作成及び解析方法は、FDA が提案する母集団 PK データの解析に関するガイドラインに従って実施した。

以前のセミプリマブの母集団 PK モデル（PopPK 20039）を、4 試験（1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験）1,063 名の全体集団から得られたデータセットに基づいて更新した（PopPK 21056）。モデルの安定性を改善するためにモデルを更新し、ブートストラップの成功率は 94.8%となった（以前のモデルでは 47.6%）。モデルに構造的な変更はない。主な変更点は誤差モデルの構造であり、これには E_{max} に対する変量効果の除去、T50 に対する変量効果の除去、及び残差に対する指数誤差のみの使用が含まれる。

また、共変量として、ベースラインの年齢、性別、アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン、クレアチニンクリアランスの予測値、血清クレアチニン、ECOG PS、人種、民族、及びがん種を評価した。

今回のモデルにおける共変量効果の、以前のモデルとの主な比較は以下のとおりである。

- 以前のモデルと同様に、mAb の PK 特性と一致して、セミプリマブは体重に依存した CL と分布容積を示した。
- 以前のモデルと同様に、セミプリマブの CL とアルブミン値の経時変化との間に逆線形の関係が認められ、アルブミン値が高くなると CL が低下することが示された。
- 更新された最終モデルを用い、ベースラインの IgG 値（1423 試験及び 1540 試験のみ）がセミプリマブの CL に与える影響をポストホック解析により評価した。以前の解析結果と同様に、

ベースライン IgG 値が低い被験者と比較して、ベースライン IgG 値が高いほどセミプリマブの CL は大きくなり、曝露量は減少した。

- 更新された最終モデルを用い、PD-L1 の発現（1423 試験、1540 試験及び 1620 試験では被験者の約 3 分の 1、また、1624 試験では被験者の 87%でデータが得られており、全体では 50%の被験者でデータが得られている）がセミプリマブの CL に及ぼす影響をポストホック解析により評価した。以前の解析結果と同様に、PD-L1 の発現レベルはセミプリマブの CL に影響を及ぼさなかった。

- ベースラインの CL は、NSCLC 患者では CSCC 及び BCC 患者に比べて約 20%高いと推定された。これは、NSCLC 患者での CL が 18%高いと予測した以前のモデルと一致している。

更新されたモデルでは、いくつかの追加の共変量効果が検出されたが、これらはセミプリマブの曝露に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。これらの効果には、E_{max} に対する「がん種が BCC」、T50 に対する「その他のがん種」、CL 及び V1 に対する「女性」、CL に対するベースラインの ALT 値、V1 に対するベースラインのアルブミン値が含まれていた。

母集団 PK モデル間の類似性の更なるエビデンスは、異なるがん種間の曝露予測でも示されており、更新されたモデルで予測した CSCC、BCC、NSCLC 患者におけるセミプリマブの曝露量は、以前のモデルで予測したセミプリマブの曝露量と僅かに数値的な違いがあるのみで一致していた。

この解析の詳細は、母集団 PK レポート（Module 5.3.3.5 [R2810-PK-21056-SR-01V1]）に記載した。

2.3.4 母集団薬物動態解析の結果

モデルの安定性を改善するために、固形がん患者 1,063 名の PK データを用いた母集団 PK モデル（PopPK 21056）を開発した。この母集団 PK モデルを用いたセミプリマブの PK 特性は、当初、より少ないデータセットで記述されたものや、同じデータセットを用いた以前の母集団 PK モデル（PopPK 20039）で記述されたものと一致している（表 22 及び表 24）。過去の全てのモデルの一覧は表 1 に示した。

セミプリマブの曝露は、1～10 mg/kg Q2W の静脈内投与の用量範囲で用量比例的であり、排泄に関して濃度依存的な要素が関与することを示すデータはなかった。

母集団 PK モデル（PopPK 21056）で記述されたように、分布容積（V_{ss}）は 5.9 L（変動係数［CV%］：29%）と小さく、セミプリマブは主に血管コンパートメントに分布する。反復投与後、セミプリマブは時間依存的な CL の低下を示し、これはシグモイド E_{max} 関数で最もよく表された。母集団 PK モデルに基づき、セミプリマブは、投与開始から約 4 か月後に定常状態に達することが示された。セミプリマブ 350 mg を Q3W で反復静脈内投与したときの蓄積係数は約 2 であった。初回投与後のセミプリマブの CL の平均値（CV%）は 0.25 L/day（41%）であった。その後 CL は 11%減少し、定常状態における CL の平均値（CV%）は 0.22 L/day（44%）となった。全体集団におけるセミプリマブの定常状態における $t_{1/2}$ の平均値（CV%）は 22 日（42%）であった。母集団 PK モデルに基づき、350 mg を Q3W

で静脈内投与したときの定常状態におけるセミプリマブ濃度の平均値（CV%）は、C_{trough} の 59 mg/L（47%）から、C_{max} の 171 mg/L（27%）までの範囲となった。

以前の母集団 PK モデル（PopPK 20039、Module 5.3.3.5 R2810-PK-20039-SR-01V1）を用いて、潜在的な PK の変動要因を詳細に評価した。体重、アルブミン値、IgG、がん種を含む内因性共変量のうち、最も関連性の高い変動要因を最新の母集団 PK モデル（PopPK 21056、Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1）で再評価した。治療効果（単剤療法及び放射線療法又は化学療法との併用療法）や国（地域／医療機関）を含む外因性共変量は、セミプリマブの PK 変動に影響を及ぼさなかったため、今回の母集団 PK モデル（PopPK 21056）では再評価しなかった。人種は母集団 PK モデルでは有意な共変量として同定されなかった。

mAb の PK 特性と一致して、セミプリマブは体重に依存した CL と V_{ss} を示した。また、セミプリマブの CL は、経時的に変化するアルブミン値に対して負の線形関係を示し、アルブミン値が高くなるにつれて CL が低下することが示された。このモデル（PopPK 21056）で統計学的に有意であると同定された他の共変量（性別、ベースラインの ALT 値、がん種）は、いずれもセミプリマブの曝露に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。限られた数の被験者及び試験から得られたデータではあるが、ベースラインの IgG 値及びベースラインの PD-L1 発現レベルによる影響について事後予測を行ったところ、これらの共変量はセミプリマブの曝露に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

2.3.5 R2810-ONC-1676 試験の被験者におけるセミプリマブの薬物動態に対する母集団薬物動態解析モデル（PopPK 21056）の外部検証

外部検証により、改良された母集団 PK モデル（PopPK 21056）が 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者 292 名のセミプリマブ濃度を記述するのに適していることが示された（図 21 及び Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 [Section 6.2]）。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は、進行性 CSCC、BCC 及び NSCLC、並びに全ての固形がんの患者と同程度であり、この一貫性から、再発性又は転移性子宮頸癌を含む全てのがん種においてセミプリマブの曝露が類似していることが確認された（表 19 及び表 20）。1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者に対し、母集団 PK モデルで記述されたセミプリマブの PK 特性を表 23 に示した。

2.3.5.1 R2810-ONC-1676 試験の外部検証における日本人被験者でのセミプリマブの薬物動態

最新の母集団 PK モデル（PopPK 21056）を用いて、1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W を投与された子宮頸癌患者での初回投与後及び定常状態での曝露指標を予測した。母集団 PK モデルのパラメータは現在の最終モデルの値に固定し、被験者レベルの全ての関連する共変量データを用いて、個々の被験者の曝露指標を予測した。全体集団及び日本人被験者の部分集団について、曝露指標の要約統計量を表 10 に示した。日本人の子宮頸癌患者における初回投与後及び定常状態におけるセミプリマブの予測曝露指標は、全体の子宮頸癌患者における予測曝露指標と類似していた。

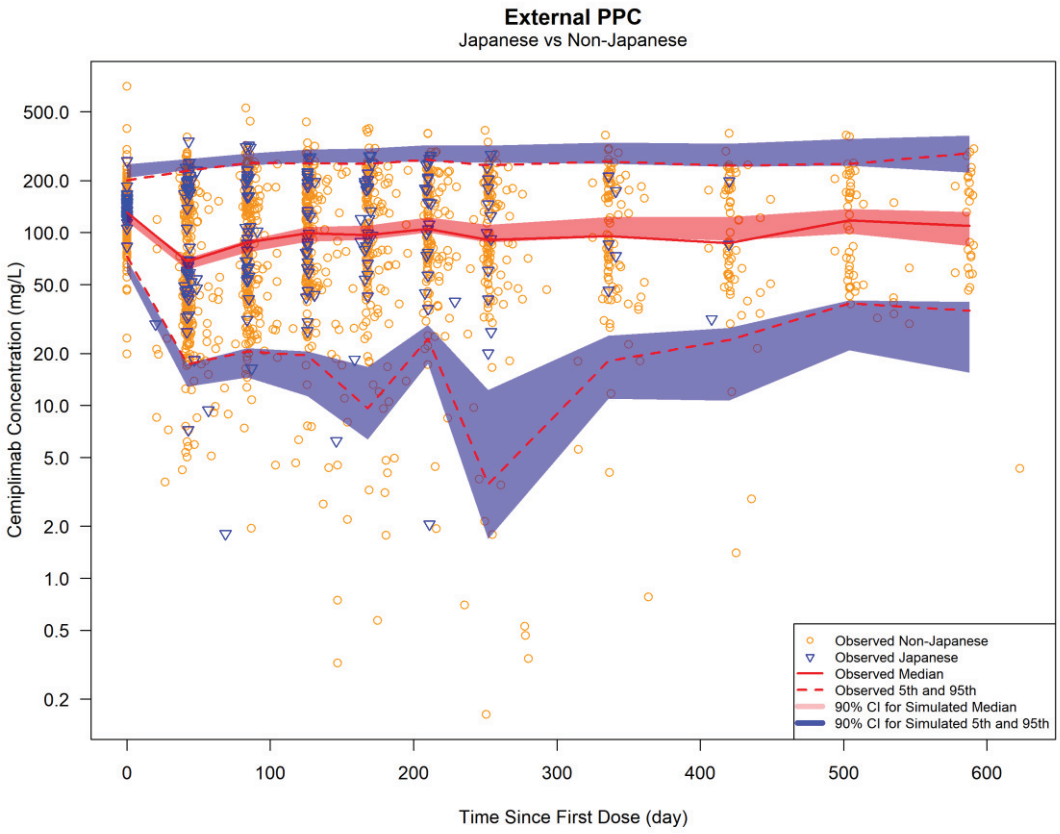
表 10 - Summary of Individual Predicted Estimates of Exposure of Cemiplimab at 350 mg Q3W After the First Dose and at Steady-State in Japanese Patients and in the Overall Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in Study 1676 (N=292)

R/M CC	N	Mean (CV%) Exposure Metric					
		First Dose			Steady-State		
		AUC_{3wks} (mg·day/L)	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	$AUC_{3wks,ss}$ (mg·day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)
All patients	292	1021 (22.2)	131 (27.3)	27.6 (20.9)	2006 (34.9)	192 (23.7)	61.6 (45.9)
Japanese patients	28	1125 (19.8)	141 (16.0)	30.4 (28.4)	2126 (38.5)	206 (23.3)	64.4 (52.4)

Q3W=Every 3 weeks; N=Number of patients; CV=Coefficient of variation; AUC_{3wks}=Area under the concentration time curve for a 3-week dosing interval; C_{max}=Maximum concentration; C_{min}=Minimum concentration; SS=Steady-state; R/M CC=recurrent or metastatic cervical cancer.
Note: Study R2810-ONC-1676 included 29 patients from Japan; however, one patient was not identified as Asian so this patient was not counted among Japanese patients in the summary of exposure metrics.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1

再発性又は転移性子宮頸癌患者 292 名における外部検証の結果、改良した母集団 PK モデル（PopPK 21056）は、日本人被験者 28 名を含む 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌の全体集団のセミプリマブ濃度を記述するのに適していることが示された（図 5）。

図 5 - External Posterior Predictive Check in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer, including Japanese Patients (Study 1676)



90% CI=90 percent confidence interval
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Figure 5

2.4 曝露－反応関係の解析

2.4.1 有効性に関する曝露－反応関係の解析

再発性又は転移性子宮頸癌患者にセミプリマブ 350 mg Q3W を単剤で投与した 1676 試験では、主要評価項目である OS について、セミプリマブ投与により IC 化学療法に比べて臨床的かつ統計学的に有意な改善が認められ、副次評価項目である PFS 及び ORR についても、全体集団及び組織型が SCC の被験者において有意な改善が認められた。ただし、全体集団の 20%である組織型が AC の被験者については、解析しなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 3.7]）。これらの試験の結果として、また、セミプリマブ投与とこれらの有効性に関する知見との関係をさらに理解するため、有効性の評価項目に関する E-R 関係を解析した。本項ではこれらの E-R 関係について要約し、Module 5.3.3.5 [R2810-PK-21058-SR-01V1]で詳述した。これらの E-R 解析では、セミプリマブの曝露量（$C_{trough,1}$ 及び $C_{av,1}$）の四分位グループごとに OS、PFS、DOR の K-M 曲線をプロットすることにより、

それぞれの有効性評価項目について検討した。また、箱ひげ図を用いて、BOR で CR 又は PR を達成した被験者（奏効が認められた被験者）と残りの被験者（それ以外の全ての被験者）の曝露指標の分布を比較した。観察された BOR に基づく ORR のロジスティック回帰分析を行い、曝露量の四分位グループごとに示した。また、単変量解析で傾向がみられた有効性評価項目については、視覚的な結果を更に検証する目的で、K-M 曲線に加えて記述的結果の Cox PH モデル解析等を行うモデル解析の手法を用いた。

2.4.1.1　有効性に関する曝露－反応関係の解析の目的

E-R 解析の主な目的は、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において、以下の有効性評価項目に関する E-R 関係の特徴を明らかにすることである。

- 有効性の主要評価項目である OS
- 主要な副次評価項目である ORR
- 主要な副次評価項目である PFS
- DOR

さらに、SCC 患者の部分集団についても同様の解析を行った。

2.4.1.2　有効性に関する曝露－反応関係のデータセット

有効性に関する E-R 解析（以下、曝露－有効性解析）は、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者 295 名から得られた有効性データから構成されている（データカットオフ日：2021 年 1 月 4 日）。曝露－有効性解析に使用したデータセットには、必要に応じて PK 解析対象集団に含まれる被験者のうち、1 つ以上の欠測ではないセミプリマブ投与後の有効性の変数を有する被験者のデータが含まれている。

2.4.1.3　有効性に関する曝露－反応関係の解析方法

記述的な曝露－有効性解析では、セミプリマブの曝露量と有効性変数である OS、PFS、DOR との相関関係を、セミプリマブの各曝露指標を四分位グループごとに分けて K-M 曲線をプロットすることにより探索的に評価した。また、箱ひげ図を用いて、治験責任医師の評価による BOR で CR 又は PR を達成した被験者（奏効が認められた被験者）と残りの被験者（それ以外の全ての被験者）の曝露指標の分布を比較した。その後、ロジスティック回帰モデルを用いて、奏効の予測因子となりうる連続的な曝露指標を当てはめた。また、モデルに当てはめた傾向が観察されたデータと一致するかどうかを検証するため、曝露量の四分位グループごとの BOR に基づく ORR を各四分位グループ内の奏効が認められた被験者の割合とみなし、二項比率の信頼区間（CI）の正規近似から得られた 95% CI とともに図示した。

曝露－有効性解析の対象となる主要な曝露指標には、被験者ごとの以下の PK パラメータが含まれる。

- 初回投与後のトラフ濃度（$C_{trough,1}$）
- 初回投与後の平均濃度（$C_{av,1}$）

$C_{max,1}$、及びベースラインのアルブミン値、体重、PD-L1 発現レベルに関する解析結果は、Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 [Appendix B]に記載されている。

視覚的な解析により E-R 関係がみられる可能性が示唆された場合、又は上述した視覚化方法で一貫した傾向が明らかになった場合、K-M 曲線に加えて記述的結果の Cox PH モデルを用いた解析等を行う追加のモデリング手法を用いて視覚的解析より得られた結果を更に検証した。プロットに一貫した傾向がみられない場合は、意味のある E-R 関係が存在する可能性が低いため、更なる解析は行わなかった。

2.4.1.4 有効性に関する曝露－反応関係の解析結果

単剤療法としてセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた 1676 試験の被験者における有効性の評価項目に関する E-R 関係は、本 Module（3.3.1 項）に記載した。再発性又は転移性子宮頸癌の全被験者（295 名）又は組織型が SCC の被験者（231 名）おける曝露－有効性解析の結果は、Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 [Section 4.3]に記載した。組織型が SCC の被験者の部分集団における有効性の E-R 関係は、全体集団と類似しており、Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Appendix B [Section 6.4]に記載した。再発性又は転移性子宮頸癌患者において、有効性に関する変数（OS、PFS、ORR、DOR）について意味のある E-R 関係は認められず、セミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与で検討した曝露範囲では、曝露量による有効性の違いはないと考えられた。

2.4.2 安全性に関する曝露－反応関係の解析

2.4.2.1 安全性に関する曝露－反応関係の解析の目的

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を対象とし、以下の安全性評価項目について E-R 関係の特徴を明らかにした。

- Grade 3 以上の irAE（安全性の主要評価項目）
- 全 Grade の irAE

2.4.2.2 安全性に関する曝露－反応関係のデータセット

安全性に関する E-R 関係の解析（以下、「曝露－安全性解析」）には、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者 295 名の安全性データを利用した（データカットオフ日：2021 年 1 月 4 日）。曝露－安全性解析に使用したデータセットには、少なくとも 1 回のセミプリマブ投与を受け、欠測ではない投与後の安全性の変数を 1 つ以上有する被験者のデータが含まれている。

2.4.2.3 安全性に関する曝露－反応関係の解析方法

曝露－安全性解析では、Grade 3以上の治験薬投与下で発現したirAEについてK-M曲線を提示した。曝露－安全性解析では、全 Grade の irAE についても K-M 曲線を作成したが、安全性の主要評価項目ではないため、報告書の付録に示した（Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 [Appendix C]）。

曝露－安全性解析の注目すべき主要な曝露指標には、被験者ごとの以下の PK パラメータが含まれる。

- 初回投与後の C_{max}（$C_{max,1}$）
- 初回投与後の平均濃度（$C_{av,1}$）

その他の注目すべき指標については、Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Appendix C に記載した。

2.4.2.4 安全性に関する曝露－反応関係の解析結果

1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W の単剤投与を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした安全性評価項目に関する E-R 関係は、本 Module（3.3.2 項）に記載した。再発性又は転移性子宮頸癌患者 295 名全員を対象とした結果は、Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 [Section 4.4]に示した。再発性又は転移性子宮頸癌患者において、irAE（Grade 3 以上の irAE 及び全ての irAE）に意味のある E-R 関係は認められなかった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　全試験を通しての薬物動態の比較

セミプリマブの血清中濃度及び PK は、異なる固形がんの患者で類似していた。本申請では、1423 試験でセミプリマブ 3 mg/kg Q2W の単剤投与（拡大コホート 23：10 名）又は放射線療法との併用療法（拡大コホート 24：10 名）を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者、ピボタル試験である 1676 試験でセミプリマブ 350mg Q3W の単剤投与を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者（295 名、日本人被験者 28 名を含む）、及び日本人における安全性及び PK を検討した 1622 試験の Part 1 でセミプリマブ単剤療法を受けた進行性悪性腫瘍患者（250 mg Q3W：6 名、350 mg Q3W：7 名）で観察されたセミプリマブの血清中濃度及び母集団解析結果を示した。投与期間中の濃度－時間プロファイルは、がん種によらず、初期の短時間の分布相とそれに続く一相性の消失相を特徴としていた。

1423 試験及び過去のピボタル試験（1540 試験、1620 試験及び 1624 試験）を比較した結果、セミプリマブの PK は、異なるがん種の患者で類似していることが示された。1423 試験において、3 mg/kg Q2W の初回投与後に観察されたセミプリマブの濃度－時間プロファイルを比較した結果、PK プロファイル及び分布は再発性又は転移性子宮頸癌患者を含む異なるがん種の患者で類似していることが示された（図 6）。1423 試験の異なるがん種の患者において、初回投与後及び定常状態で観察されたセミプリマブの曝露量（C_{trough} 及び C_{max}）の類似性を表 11 に示した。3 mg/kg Q2W から 350 mg Q3W への用法・用量の変更の裏付けとして示されているように、観察された定常状態におけるセミプリマブ濃度（C_{trough} 及び C_{max}）は、個々の試験及び複数の試験の各用量の併合データともに、350 mg Q3W の静脈内投与を受けた被験者と 3 mg/kg Q2W の静脈内投与を受けた被験者で類似していた（表 12）。

セミプリマブ 350 mg Q3W を投与したときに観察されたセミプリマブの曝露量（C_{trough} 及び C_{max}）を、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者と、各ピボタル試験の進行性 CSCC、BCC 及び NSCLC 患者で比較した結果、セミプリマブの曝露量は、経時的推移（図 7）及び定常状態の曝露量（図 8）ともにがん種を通して類似していることが示された。数値データは表 12 に要約した。

体重、ベースラインのアルブミン値、がん種、及びベースラインの IgG 値の違いを考慮した母集団 PK モデルは、がん種を通して類似したセミプリマブの PK を示した（表 19 及び表 21）。がん種を通しての類似性は、母集団 PK モデル（PopPK 21056）の外部検証により、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者で更に確認された（表 20）。母集団 PK モデルでは、人種はセミプリマブ曝露の共変量にならなかった。この知見と一致して、1676 試験の日本人被験者（28 名）におけるセミプリマブの曝露量は、再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団の曝露量と類似していた。

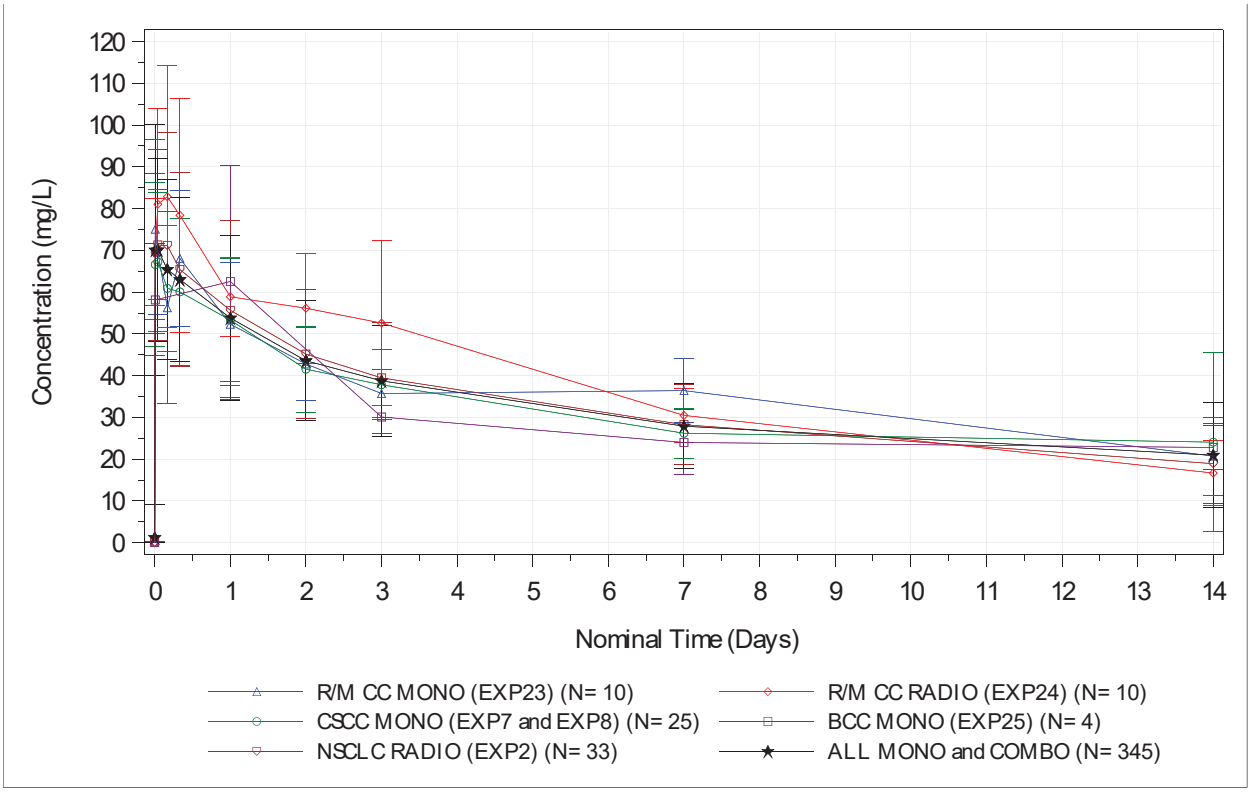
全体として、母集団 PK モデル（PopPK 21056）は、再発性又は転移性子宮頸癌患者及び全ての固形がん患者におけるセミプリマブの PK を適切に記述している。この母集団 PK モデルによって記述されたセミプリマブの主な PK 特性を 2.3.4 項に要約し、追加情報は母集団 PK 報告書（Module 5.3.3.5 [R2810-PK-21056-SR-01V1]）に記載した。

表 11 - Observed Cemiplimab Exposure (C_{trough} and C_{max}) after the First Dose and at Steady State in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer compared to Patients with Other Solid Tumor Types Receiving Cemiplimab 3 mg/kg Q2W as Monotherapy or in Combination Therapy (Study 1423)

				After the First Dose		At Steady State	
				C_{trough} (mg/L)	Cmax (mg/L)	C_{trough} (mg/L)	C_{max} (mg/L)
Cancer Type	Cohort	Therapy	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
R/M CC	EXP23	MONO	10	20.7 (9.34)	75.1 (21.5)	61.3 (10.6)	135 (19.4)
	EXP24	RADIO	10	16.7 (7.88)	69.7 (12.8)	44.3 (10.4)	105 (21.5)
CSCC	EXP7, EXP8	MONO	25	24.1 (21.4)	66.6 (19.6)	63.2 (24.1)	124 (27.8)
BCC	EXP25	MONO	4	22.8 (5.35)	58.1 (13.4)	50.9 (17.4)	106 (55.3)
NSCLC	EXP2	RADIO	33	18.9 (9.53)	69.3 (19.1)	50.7 (21.4)	133 (46.1)
ALL	DE and EXP	MONO	98	20.9 (12.4)	71.3 (42.1)	59.3 (21.8)	122 (35.1)
		RADIO	189	21.5 (13.6)	69.8 (24.4)	61.0 (26.4)	136 (42.0)
ALL	DE and EXP	MONO and COMBO	333	21.0 (12.6)	70.0 (30.3)	60.5 (25.3)	129 (40.1)

All=all solid tumors. DE= dose escalation cohort; EXP=expansion cohort; BCC=basal cell carcinoma; COMBO=in combination with radiotherapy and/or chemotherapy; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; MONO=cemiplimab monotherapy; NSCLC=non-small cell lung cancer; N=number of patients in each analysis set; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; RADIO=cemiplimab + radiotherapy; R/M CC=recurrent or metastatic cervical cancer; SD=standard deviation
Steady state is defined at cycle 3 day 1, 4-week cycles.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Clinical Pharmacology Report

図 6 - Observed Mean (±SD) Cemiplimab Concentration-Time Profiles After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Compared to Those with Other Solid Tumor Types Receiving Cemiplimab 3 mg/kg Q2W as Monotherapy or in Combination Therapy (FIH Study 1423)



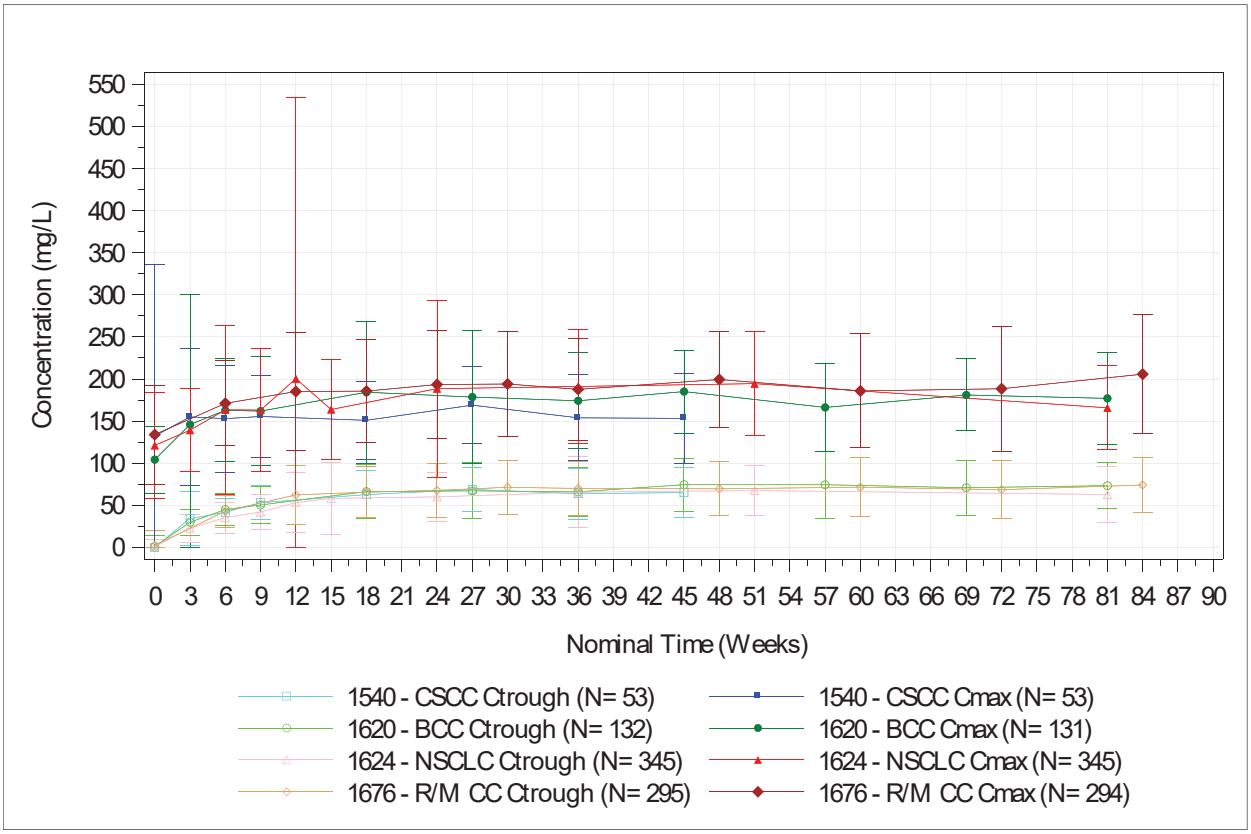
N=Number of patients.
R/M CC=recurrent/metastatic cervical cancer; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma (advanced CSCC); BCC=basal cell carcinoma (advanced BCC); NSCLC=non-small cell lung cancer (advanced NSCLC).
ALL=all solid tumors, MONO=Monotherapy; RADIO=in combination with radiotherapy ; COMBO=in combination with radiotherapy and/or chemotherapy; SD=standard deviation; Q2W=every 2 weeks
Concentrations below the LLOQ were set to 0.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Clinical Pharmacology Report

表 12 - Observed Mean Cemiplimab Exposure After the First Dose and at Steady State (C_{trough} and C_{max}) in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676) Compared to those with Advanced CSCC, Advanced BCC, Advanced NSCLC, and All Patients Receiving Cemiplimab 350 mg Q3W and All Patients Receiving Cemiplimab 3 mg/kg Q2W

Cancer Type - Histology	Study	Group - Dose	N	After the First Dose				At Steady State			
				C_{trough} (mg/L)		C_{max} (mg/L)		C_{trough} (mg/L)		C_{max} (mg/L)	
				n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
All R/M CC		Group 1+2: 350 mg Q3W	295	NR	NR (NR)	284	134 (58.7)	113	65.6 (30.0)	112	186 (60.8)
R/M CC- SCC	1676	Group 1: 350 mg Q3W	231	NR	NR (NR)	224	135 (61.3)	91	64.8 (31.0)	90	181 (59.0)
R/M CC - AC		Group 2: 350 mg Q3W	64	NR	NR (NR)	60	128 (47.8)	22	68.9 (25.8)	22	204 (65.7)
CSCC	1540	Group 3: 350 mg Q3W	53	47	34.2 (32.0)	52	132 (203)	34	62.7 (28.3)	33	151 (46.2)
	1540	Group 1+2: 3 mg/kg Q2W	135	123	24.3 (12.0)	131	88.1 (96.2)	96	68.4 (26.1)	96	150 (79.0)
	1423 and 1540	3 mg/kg Q2W	161	150	24.2 (13.9)	158	90.6 (115)	112	68.1 (25.9)	112	147 (74.7)
BCC	1620	Group 1+2: 350 mg Q3W	132	119	29.8 (15.1)	123	104 (39.9)	90	66.2 (32.1)	83	184 (84.3)
NSCLC	1624	PKAS - 350 mg Q3W	343	320	22.8 (16.8)	336	121 (63.3)	175	60.0 (28.7)	175	189 (105)
Solid Tumors	1423 and 1540	3 mg/kg Q2W	468	438	21.9 (12.5)	463	77.2 (72.2)	232	63.8 (25.9)	227	138 (60.5)
CSCC, BCC, NSCLC, R/M CC	1540, 1620, 1624, and 1676	350 mg Q3W	825	486	25.7 (18.8)	795	124 (77.0)	412	63.1 (29.8)	403	184 (86.7)

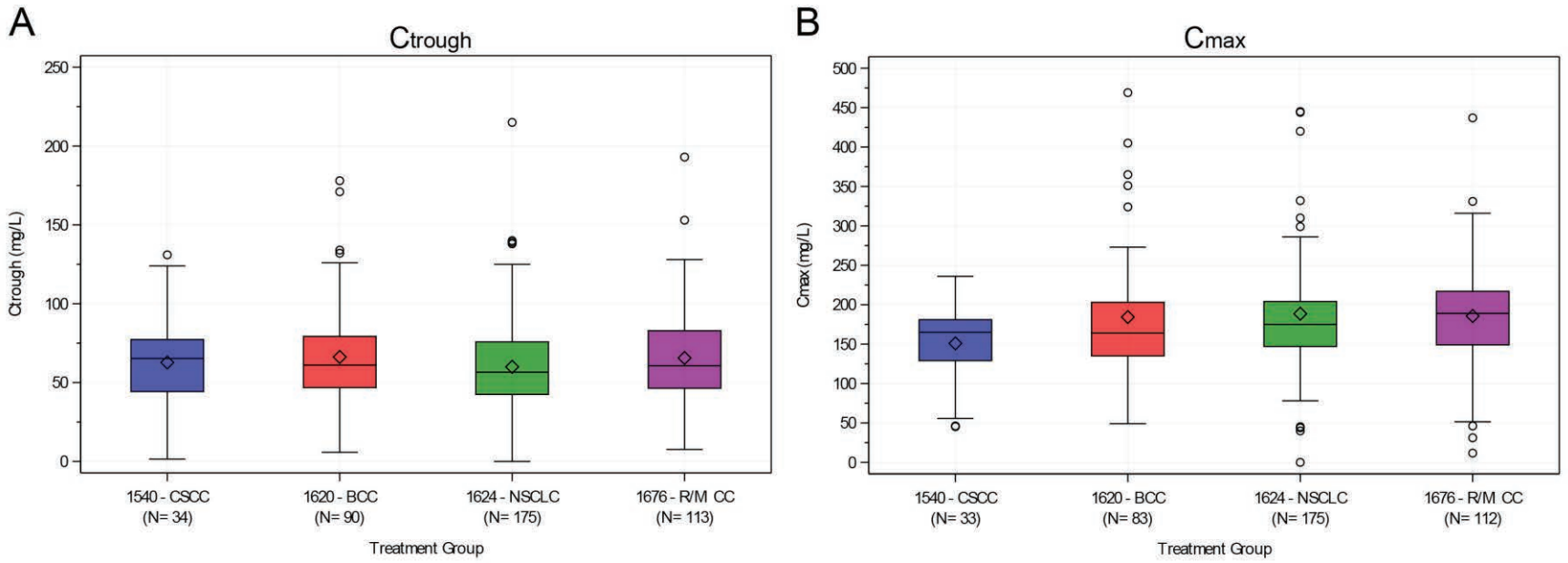
N=Number of patients in PK Analysis Set. n=Number of patients for descriptive statistics.
R/M CC=recurrent/metastatic cervical cancer; SCC=squamous cell carcinoma; AC=adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; BCC=basal cell carcinoma; NSCLC=non-small cell lung cancer. SD=Standard Deviation; Q=Quartile, NR=not reported
Concentrations below the LLOQ were set to 0.
After the First Dose: C_{trough} is Pre-Infusion at Cycle 1 Day 15 (3 mg/kg Q2W; Study 1423 and 1540), Cycle 1 Day 22 (350 mg Q3W; Study 1423 and 1540), and Cycle 2 Day 1 (350 mg Q3W; Study 1624); C_{max} is End-of-Infusion at Cycle 1 Day 1.
At Steady State: C_{trough} is Pre-Infusion; C_{max} is End-of-Infusion at Cycle 3 Day 1 (Study 1423, 1540, and 1620), at Cycle 9 Day 1 (Study 1624), and at Cycle 4 Day 1 (Study 1676).
Source: Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report

図 7 - Observed Mean (±SD) Cemiplimab C_{trough} and C_{max} Concentrations Over Time in Patients Who Received Cemiplimab 350 mg Q3W Monotherapy in the Pivotal Studies (Studies 1540, 1620, 1624, and 1676)



N=Number of patients in the PK Analysis Set; SD=standard deviation; R/M CC=recurrent/metastatic cervical cancer (SCC+AC histology); CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; BCC=basal cell carcinoma; NSCLC=non-small cell lung cancer.
For Study 1676 only, pre-dose value is shown instead of C_{trough} at nominal time 0.
Concentrations below the LLOQ were set to 0.
For a graphical representation of these data using a logarithmic scale (log_{10}) for concentration see Figure 20.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report

図 8 - Box Plot of Observed Cemiplimab Exposure at Steady State (C_{trough} and $C_{max)}$ in Patients who Received Cemiplimab 350 mg Q3W as Monotherapy in the Pivotal Studies (Studies 1540, 1620, 1624, and 1676)



N=Number of patients for descriptive statistics.
R/M CC=recurrent/metastatic cervical cancer; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; BCC=basal cell carcinoma; NSCLC=non-small cell lung cancer; IQR=interquartile range; Q=quartile
At Steady State: (A) C_{trough} is at Pre-Infusion at Cycle 3 Day 1 (Study 1540 and 1620) and at Cycle 9 Day 1 (Study 1624) and at Cycle 4 Day 1 (Study 1676); (B)C_{max} is at End-of-Infusion at Cycle 3 Day 1 (Study 1540 and 1620) and at Cycle 9 Day 1 (Study 1624) and at Cycle 4 Day 1 (Study 1676).
Concentrations below the LLOQ were set to 0.
Bottom and top edges of box are 25th and 75th percentiles, respectively; Horizontal line is Median (50th percentile);Diamond is Mean; Vertical lines extending from top to bottom are the maximum value below upper fence and minimum value above lower fence respectively; circles are outliers defined by the '1.5 rule' namely when less than [Q1 - 1.5*IQR] or greater than [Q3 + 1.5*IQR], with IQR=Q3 - Q1.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report

3.1.1 結論

固形がん患者の全体集団におけるセミプリマブの PK、特に 1676 試験の日本人 28 名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 は、線形の消失及び CL の経時的減少を伴う 2-コンパートメントモデルで最もよく記述された。また、母集団 PK モデル（PopPK 21056）では、人種（白人対非白人［アジア人を含む］）はセミプリマブの曝露に有意な影響を与える共変量にならなかった。この知見と一致して、母集団 PK モデルを用いた外部検証の結果、日本人被験者（28 名）におけるセミプリマブの曝露量は、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団における曝露量と類似していた。

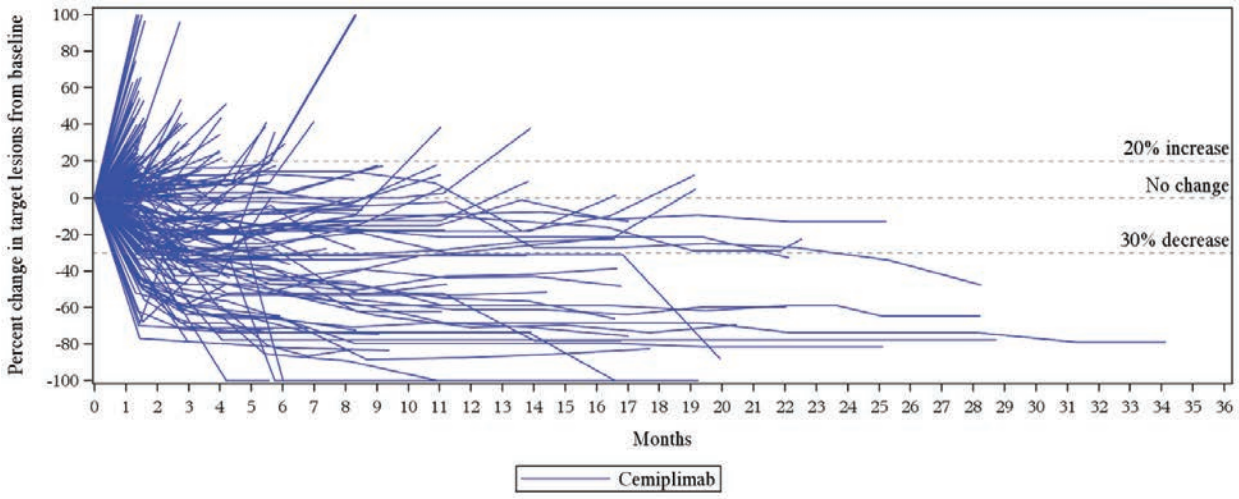
3.2 再発性又は転移性子宮頸癌患者における薬力学の結果

1423 試験では、再発性又は転移性子宮頸癌患者の数が不十分であったため（拡大コホート 23 及び 24 の計 20 名のうち 2 名が奏効）、薬力学的解析は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のみを対象に行った。本項では、セミプリマブ 350 mg Q3W を投与した再発性又は転移性子宮頸癌の全被験者（304 名）と、組織型が SCC の被験者（239 名）のデータを示した。

1676 試験では、有効性の PD マーカーとして、RECIST 1.1 に基づき、画像診断により標的病変のベースラインからの変化率を評価した。RECIST 1.1 に基づき、BOR で CR 又は PR が確定した被験者（奏効が認められた被験者）に基づき ORR を算出した（奏効が認められた被験者は、全体集団で 50 名、組織型が SCC の被験者で 42 名）。

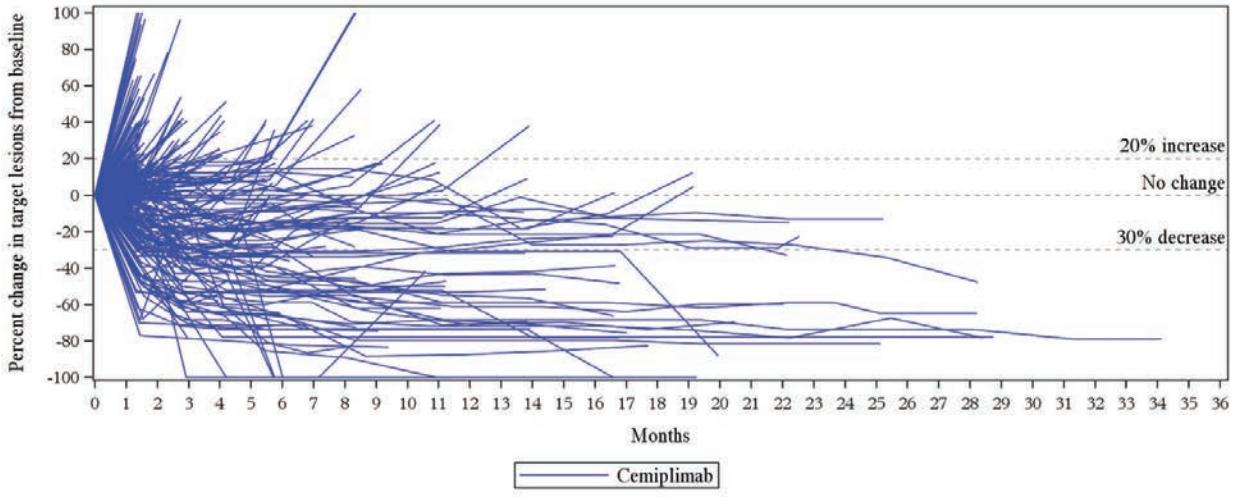
奏効の深さ及び経時的推移に関する包括的な視点を提供するため、スパイダープロットを用いて個々の被験者の標的病変の測定値の経時的な変化率を示した。セミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた組織型が SCC の被験者（図 9）及び全体集団（図 10）について、標的病変のベースラインからの変化率を示すスパイダープロットを作成した。スパイダープロットでは、再発性又は転移性子宮頸癌患者における効果の持続性が明らかになったことに加え、時間経過とともに深い奏効が得られる傾向が示された。セミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた被験者の DOR の中央値は、SCC 患者及び全体集団とも 16.4 か月であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.5]）。

図 9 - Spider Plot for Change in Target Lesions Relative to Baseline over Time in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Patients with SCC Histology who Received Cemiplimab 350 mg Q3W in Study 1676



N= 42 responders (CR or PR) out of 239 patients in the subgroup with SCC histology on cemiplimab 350 mg Q3W. Data cutoff as of Jan 4th, 2021.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.3.2scc

図 10 - Spider Plot for Change in Target Lesions Relative to Baseline over Time in All Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W in Study 1676



N= 50 responders (CR or PR) out of 304 patients in the total population of patients with R/M cervical cancer on cemiplimab 350 mg Q3W. Data cutoff as of Jan 4th, 2021.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.3.2all

3.3 R2810-ONC-1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における曝露－反応関係

有効性及び安全性の評価項目について、曝露指標として初回投与後の C_{trough}、C_{max} 及び C_{av} のポストホック推定値を用いた記述的及びモデルに基づく E-R 関係の解析を行った。有効性評価項目について

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

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

本項では、1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W（1.6 項で定義）の投与を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象に実施した有効性及び安全性に関する E-R 関係の解析結果を示した。組織型が SCC の被験者の部分集団及び全体集団を対象に実施した有効性に関する E-R 関係の解析結果は、Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Appendix B [Section 6.4]に示した。なお、有効性解析と同様に組織型が AC の被験者の部分集団での解析は実施しなかった。

3.3.1 有効性に関する曝露－反応関係

記述的な曝露－有効性解析では、初回投与後の C_{trough}（$C_{trough,1}$）の四分位グループごとの OS の K-M 曲線を図 11 に示した。この OS の単変量記述的 K-M 評価では、曝露量の高い四分位グループで OS がより改善するという明らかな E-R 関係が示唆された。しかし、この単変量解析では、$C_{trough,1}$ とベースラインのアルブミン値との相関関係によって交絡が生じており、ベースラインのアルブミン値はベースラインの ECOG PS と相関している。これまで報告されているように、アルブミン値は薬物の CL と相関することが知られている。アルブミン値は体内の代謝変化を反映して薬物の曝露量全体に影響を与え、CL が低下すると薬物の曝露量が増加し、その逆も同様である(38)。これらの交絡因子を考慮すると、利用可能なデータでは解析からこれらの交絡因子を完全に除去することはできないため、E-R 関係の結果の有意性について、特にこのような狭い曝露範囲において結論付けることは困難である。

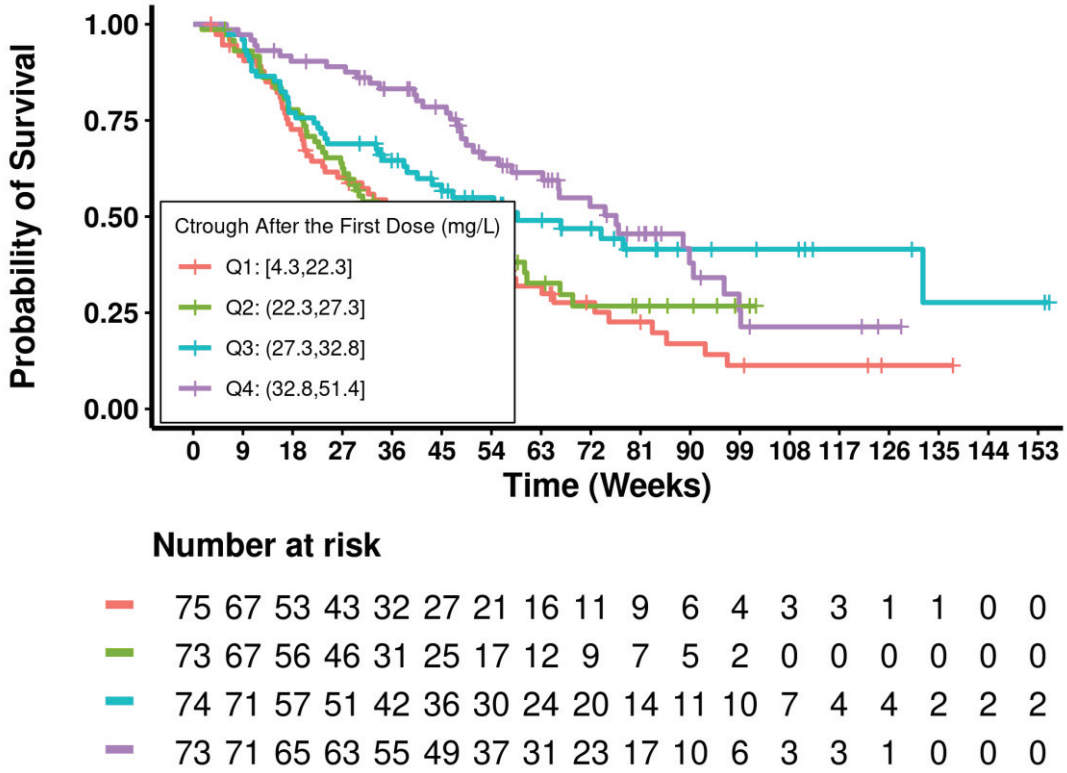
記述的な E-R 解析（$C_{trough,1}$ による OS の K-M 解析）に伴う限界を解決するために、Cox PH モデルを実施した。この Cox PH モデルでは、$C_{trough,1}$ をモデルの唯一の予測因子とした単変量解析の場合は、$C_{trough,1}$ は OS ハザードの有意な予測因子になった（表 13）。しかし、ベースラインのアルブミン値、体重及び ECOG PS の影響を調整した場合は、$C_{trough,1}$ のハザード比の 95% CI は 1 を含み、$C_{trough,1}$ は有意な予測因子にはならなかった（図 12）。

PFS（図 13）と DOR（図 14）の K-M 曲線には一定の傾向がみられず、四分位グループの順序とも一致していなかった。したがって、これらの評価項目については、Cox PH モデルによる更なる解析は必要ないと判断した。ORR について実施したロジスティック回帰分析では、ORR に関して曝露量によらず一定の E-R 関係に示されるように、セミプリマブの曝露と ORR に有意な関係は認められなかった。

曝露指標は、「奏効が認められた被験者」と「それ以外の全ての被験者」の間で分布が重複しており、平均値と中央値が同程度であることから、これらの被験者間で曝露指標が異なっている可能性は低い（図 15）。BOR を反応とし、連続的な曝露指標を独立変数としたロジスティック回帰モデルでは、当てはめたモデルと観察データの傾向の両方で、曝露によらず一定の有効性が示された（図 16）。

また、モデル間で比較した場合、単変量ロジスティック回帰モデルでは、切片のみのモデルに対する優位性はみられなかった（表 14）。

図 11 - Kaplan-Meier Curves of OS Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



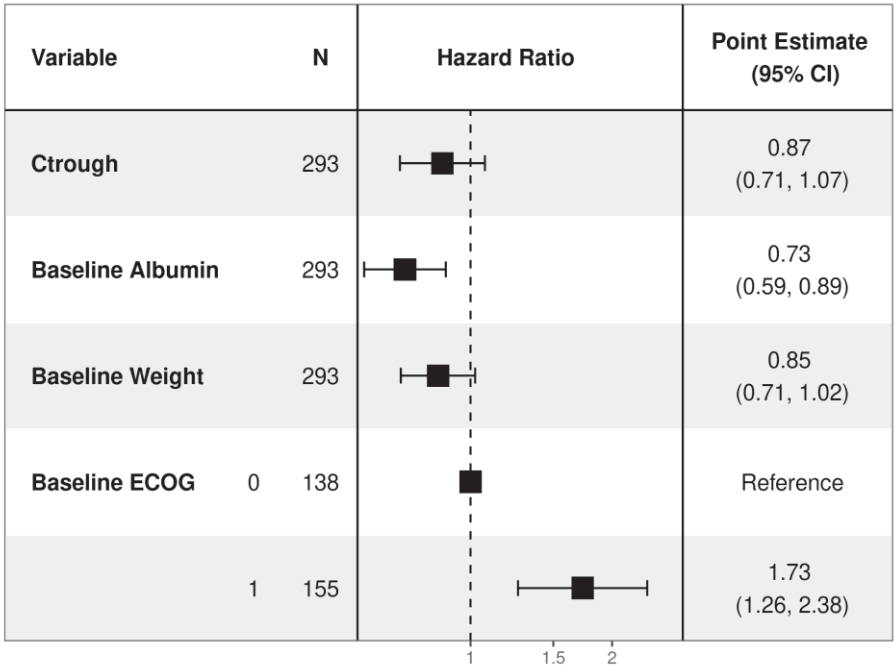
The vertical hatches through the Kaplan-Meier curves represent the last documented times that patients were observed to be alive. These censored patients may have dropped out of the study, or, since not all patients were enrolled in the study at the same time, they may have been censored at the time that the data cutoff occurred for this analysis. A drop in the Kaplan-Meier curve indicates the time of death due to any cause. The table provided underneath the Kaplan-Meier plot describes the number of patients alive in each quartile at each time point, which, for those patients, occurred before the data cutoff date.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Figure 1

表 13 - Summary of Results from Cox PH Models of OS Fit with Predicted Exposure Metrics and Baseline Covariates as the Only Individual Predictor in Each Model in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

Exposure Metric	AIC	BIC	P-Value
Baseline PD-L1 (%)	591	593	2.09e-01
Baseline Albumin (g/L)	1718	1721	4.93e-10
Baseline ECOG Score	1757	1760	1.23e-05
C_{trough} After the First Dose (mg/L)	1758	1761	1.68e-05
C_{av} After the First Dose (mg/L)	1768	1771	3.64e-03
Baseline Weight (kg)	1773	1776	6.80e-02
C_{max} After the First Dose (mg/L)	1776	1779	6.44e-01

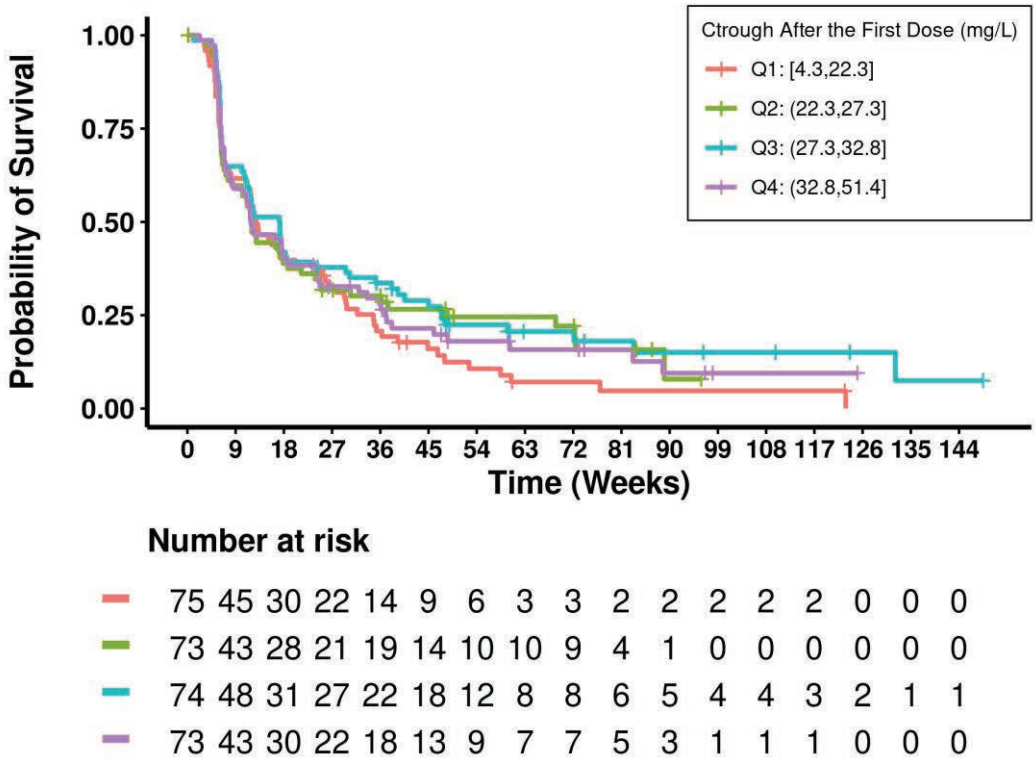
Lower AIC or BIC values indicate better model fits. In general, a difference of more than 10 in AIC between the best model and the next best model provides evidence that the model with the lowest AIC is the best model. Models where the difference in AIC is 4 or less suggests that either model would be appropriate.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Table 1

図 12 - Forest Plot of Cox PH Model of OS with Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose and Baseline Covariates as Model Predictors in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



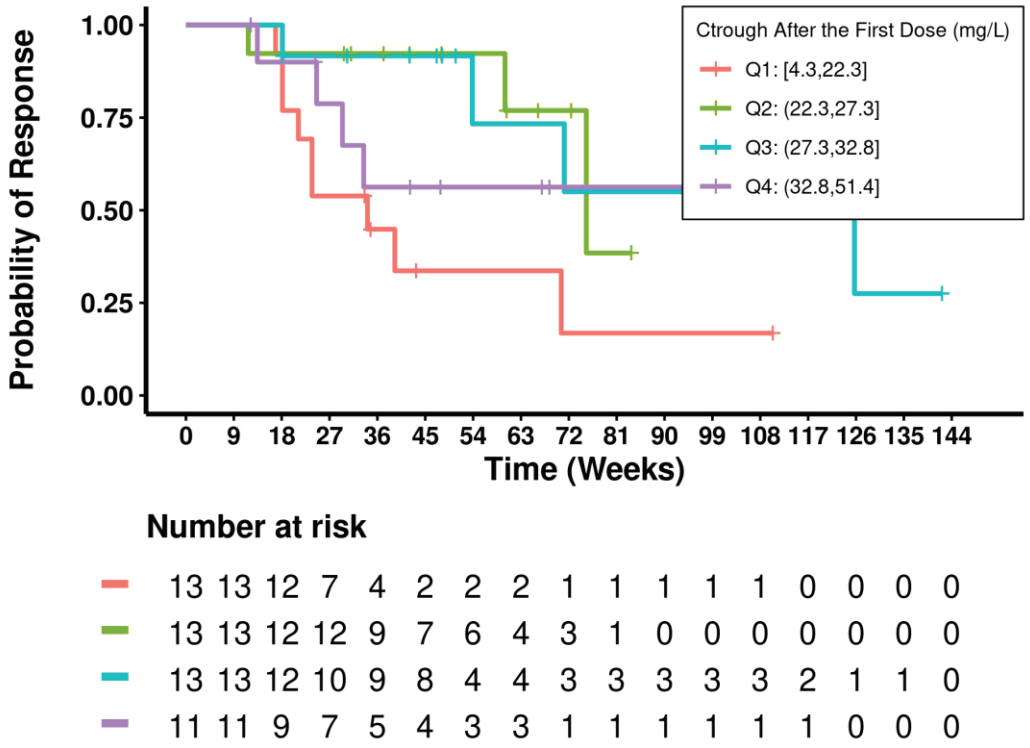
Note: C_{trough} was fit based on after first dose values in this model. Point estimates are interpreted in terms of an increase in one unit of SD from the mean value of the variable.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Figure 2

図 13 - Kplan-Meier Curves of PFS Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



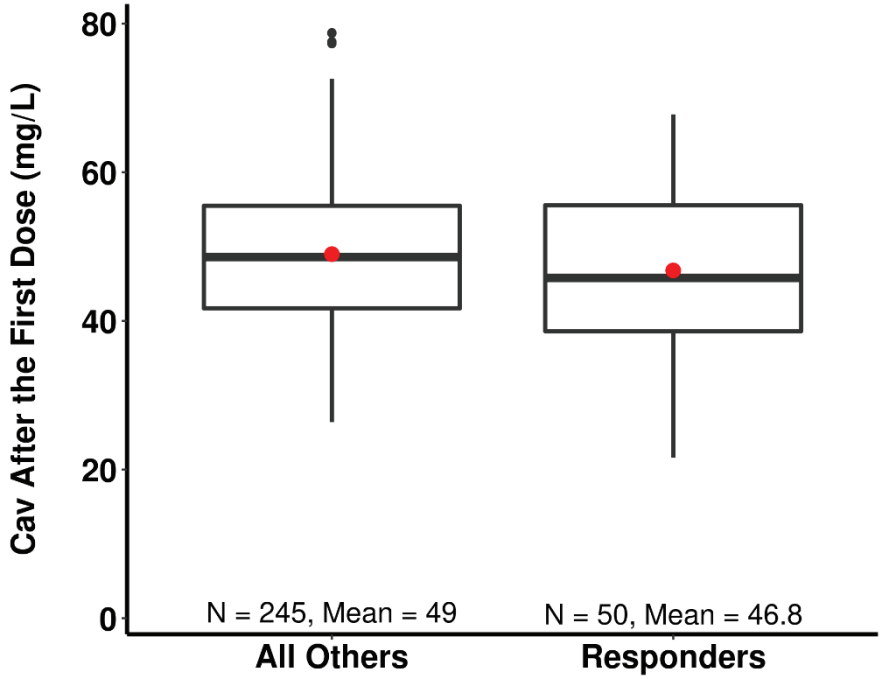
The vertical hatches through the Kaplan-Meier curves represent the last documented times that patients were observed to be alive with no disease progression. A drop in the Kaplan-Meier curves indicates the time of disease progression or death due to any cause. The table provided underneath the plot describes the number of patients alive with no disease progression in each quartile at each time point.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Figure 3

図 14 - Kaplan-Meier Curves of DOR Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



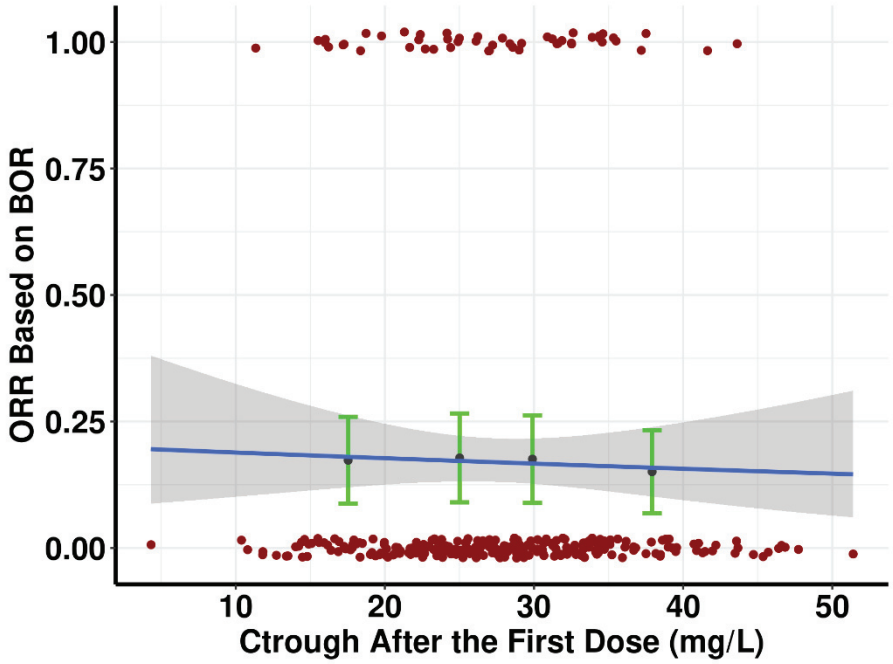
The vertical hatches through the Kaplan-Meier curves indicate the last known date where the patient is still alive and has not experienced progressive or recurrent disease.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Figure 6

図 15 - Boxplot of Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose by BOR in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



The lower and upper hinges correspond to the first and third quartiles (the 25th and 75th percentiles). The upper whisker extends from the hinge to the largest value no further than 1.5 * IQR from the hinge (where IQR is the inter-quartile range, or distance between the first and third quartiles). The lower whisker extends from the hinge to the smallest value at most 1.5 * IQR of the hinge. Data beyond the end of the whiskers are called 'outlying' points and are plotted individually.
Note: Using a conservative approach, only patients who achieved PR or CR were considered '"responders". The rest of the patient population, including patients who did not achieve CR or PR, who were not able to be classified as CR or PR, who were not evaluable, or who had stable disease, were considered as 'all others' for these analyses. BOR was determined by the investigator.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Figure 4

図 16 - Logistic Regression of ORR based on BOR versus Individual Predicted Cemiplimab C_{trough} After the First Dose with ORR (Mean of BOR) by Quartiles of Exposure in Patients with Cervical Carcinoma



Note: The blue line and grey shaded area represent the fitted logistic regression model and 95% confidence band, where the entire range of exposure was used as a predictor in the model. The dark red jittered points represent individual patient values of BOR. The four black points represent mean BOR in quartiles of exposure, and the vertical green lines are the 95% confidence interval derived from the normal approximation of the binomial proportional confidence interval.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Figure 5

表 14 - Summary of Results from Logistic Regression Models of BOR Fit with Individual Predicted Exposure Metrics After the First Dose and Baseline Covariates as the Only Predictor in Each Model in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

Exposure Metric	AIC	BIC	P-Value
C_{max} After the First Dose (mg/L)	266	273	1.44e-02
Intercept-Only Model	270	274	1.29e-24
Baseline Weight (kg)	269	276	4.64e-02
Baseline ECOG Score	269	277	8.32e-02
C_{av} After the First Dose (mg/L)	271	278	1.85e-01
Baseline Albumin (g/L)	271	279	4.84e-01
C_{trough} After the First Dose (mg/L)	272	280	7.00e-01

Lower AIC or BIC values indicate better model fits. In general, a difference of more than 10 in AIC between the best model and the next best model provides evidence that the model with the lowest AIC is the best model. Models where the difference in AIC is 4 or less suggests that either model would be appropriate. Models are compared to the intercept-only model.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Table 2

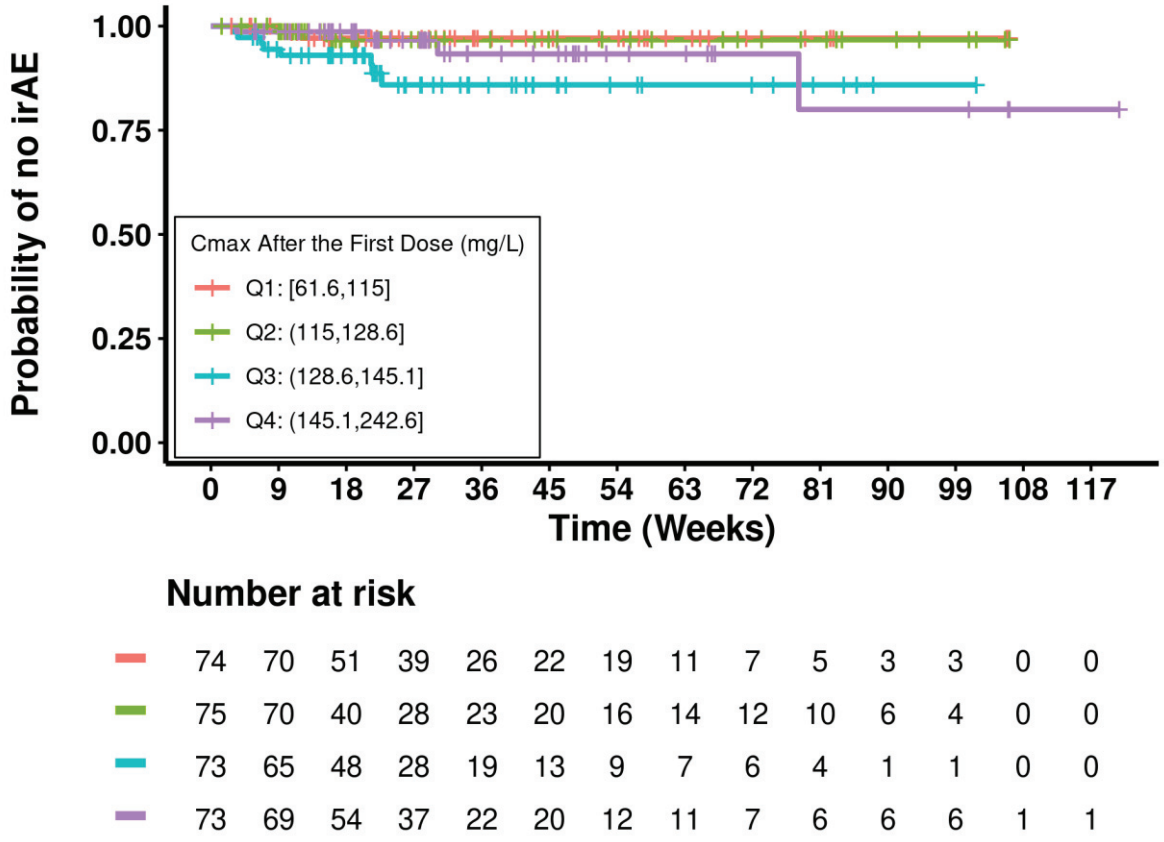
3.3.2 安全性に関する曝露－反応関係

1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団を対象に、初回投与後の C_{max}（$C_{max,1}$）を安全性の代表的な曝露指標とし、全ての irAE 及び Grade 3 以上の irAE に関する曝露－安全性解析を行った。また、初回投与後の平均濃度（$C_{av,1}$）及び初回投与後の C_{trough}（$C_{trough,1}$）についても評価した。

曝露－安全性解析では、Grade 3 以上の irAE（図 17）と全ての irAE（図 18）の K-M プロットから、曝露量（C_{max}）が大きいほど irAE の発現割合が高くなる傾向が示唆された。

しかし、Grade 3 以上の irAE（表 15）と全ての irAE（表 16）を対象とした単変量 Cox PH モデルでは、曝露指標は irAE ハザードの有意な予測因子ではないことが示された。したがって、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者において、全ての irAE と Grade 3 以上の irAE で E-R 関係がある可能性は低い。C_{trough} と C_{av} についても同様の結果が得られた。

図 17 - Kaplan-Meier Curves of Grade 3 or Higher irAEs Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{max} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



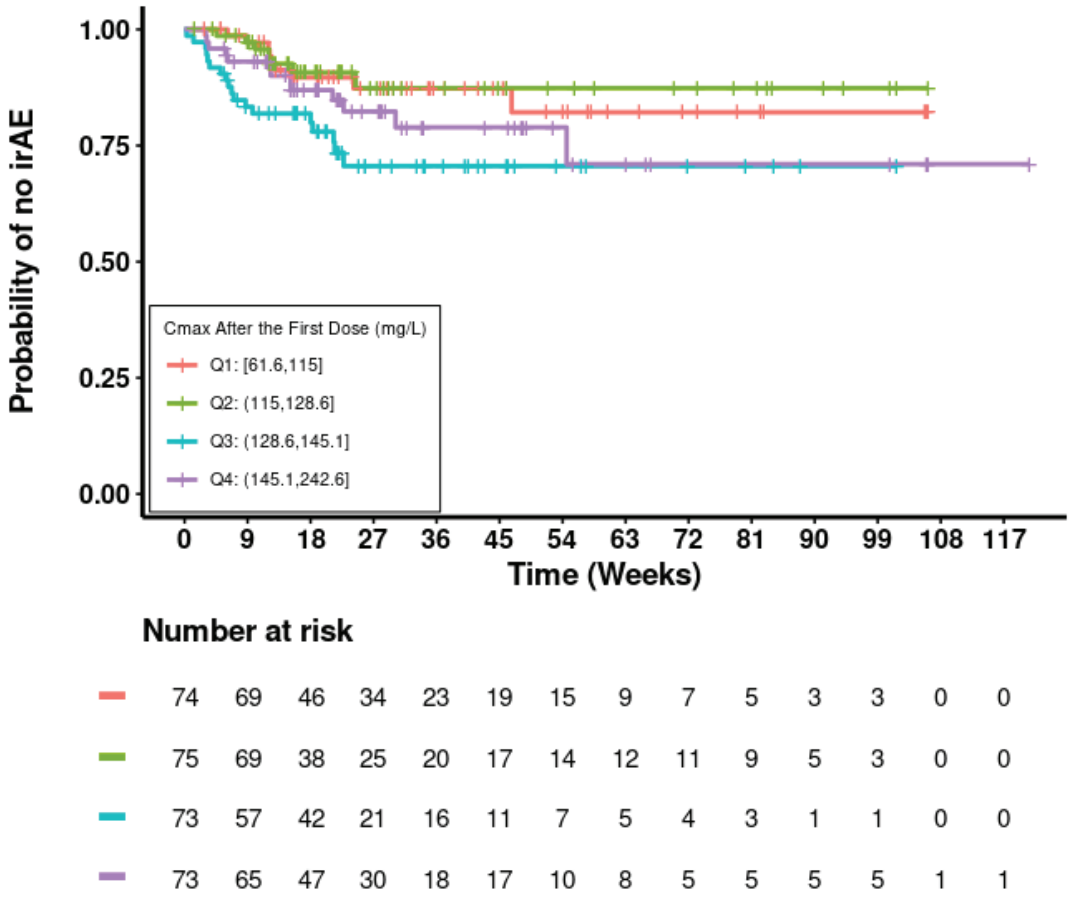
A drop in the Kaplan-Meier curves indicates the time in which the patient experiences an irAE grade ≥3, and the censored events describe the last known date where the patient has not experienced any irAEs grade ≥3. The table provided underneath the plot describes the number of patients who have not experienced irAE grade ≥3 in each quartile at each time point.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Figure 7

表 15 - Summary of Results from Cox PH Models of Grade 3 or Higher irAEs Fit with Predicted Exposure Metrics and Baseline Covariates as the Only Individual Predictor in Each Model in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

Exposure Metric	AIC	BIC	P-Value
Baseline ECOG Score	170	171	0.333
C_{av} After the First Dose (mg/L)	171	172	0.755
C_{max} After the First Dose (mg/L)	171	172	0.586
C_{trough} After the First Dose (mg/L)	171	172	0.450
Baseline Weight (kg)	171	172	0.793
Baseline Albumin (g/L)	171	172	0.967

Lower AIC or BIC values indicate better model fits. In general, a difference of more than 10 in AIC between the best model and the next best model provides evidence that the model with the lowest AIC is the best model. Models where the difference in AIC is 4 or less suggests that either model would be appropriate.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Table 3

図 18 - Kaplan-Meier Curves of irAEs Stratified by Quartiles of Individual Predicted Cemiplimab C_{max} After the First Dose in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



A drop in the Kaplan-Meier curves indicates the time in which the patient experiences any irAE, and the censored events describe the last known date where the patient has not experienced any irAEs. The table provided underneath the plot describes the number of patients who have not experienced any irAEs in each quartile at each time point.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Figure 8

表 16 - Summary of Results from Cox PH Models of irAEs Fit with Predicted Exposure Metrics and Baseline Covariates as the Only Individual Predictor in Each Model in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

Exposure Metric	AIC	BIC	P-Value
Baseline Weight (kg)	504	506	0.339
Baseline Albumin (g/L)	504	506	0.451
C_{av} After the First Dose (mg/L)	505	507	0.780
C_{max} After the First Dose (mg/L)	505	507	0.676
C_{trough} After the First Dose (mg/L)	505	507	0.536
Baseline ECOG Score	505	507	0.601

Lower AIC or BIC values indicate better model fits. In general, a difference of more than 10 in AIC between the best model and the next best model provides evidence that the model with the lowest AIC is the best model. Models where the difference in AIC is 4 or less suggests that either model would be appropriate. Models are compared to the intercept-only model.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21058-SR-01V1 Table 4

3.3.3 曝露－反応関係の結論

1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者、及び必要に応じて組織型が SCC の部分集団において、初回投与後の C_{trough} 及び C_{av} を曝露指標（C_{max} も同様に検討）とした有効性変数（主要評価項目：OS、副次評価項目：PFS、ORR 及び DOR）に関する E-R 関係を解析した。

K-M 曲線を用いた PFS と DOR のグラフ解析では、データに一定の傾向がみられなかったため、Cox PH モデルによる更なる解析は行わなかった。また、ORR についてロジスティック回帰分析を行った結果、ORR に関する曝露量によらない一定の E-R 関係で示されるように、セミプリマブの曝露と ORR に有意な関係は認められなかった。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、曝露指標である初回投与後の C_{trough} 及び C_{av} と主要評価項目である OS、主要な副次評価項目である PFS 及び ORR、並びに副次評価項目である DOR に意味のある E-R 関係は認められなかった。セミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与で検討した曝露範囲で、E-R 関係は曝露量によらず一定であるとみられた。組織型が SCC の被験者における E-R 関係は、再発性又は転移性子宮頸癌患者の全体集団で認められたものと類似していた。

全ての irAE と Grade 3 以上の irAE について、初回投与後の C_{max} を用いた曝露－安全性解析では、曝露量（C_{max}）が高い四分位グループほど irAE の発現割合が高くなる傾向が示唆されたが、単変量 Cox PH モデルでは、曝露指標は irAE ハザードの有意な予測因子ではないことが示された。したがって、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者において、全ての irAE 及び Grade 3 以上の irAE に関する E-R 関係が存在する可能性は低いと考えられる。

結論として、1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者において、セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与したとき、有効性及び安全性の両評価項目で E-R 関係は認められなかった。これらの結果

は、進行性 CSCC、進行性 BCC 及び進行性 NSCLC 患者におけるセミプリマブのこれまでの E-R 関係の解析から得られた知見と一致している。

4　特別な試験

4.1　免疫原性

一般的に、観察される ADA の発現割合と中和活性は、分析法の感度及び特異性に大きく依存する。また、1 つの分析法で観察された ADA の発現割合は、分析法の方法論や検体の取扱い、検体採取のタイミング、併用薬、個々の被験者の基礎疾患の状態など、複数の要因に影響される可能性がある。したがって、ADA の発現割合と、異なる分析法を用いた他のタンパク質医薬品に対する抗体の発現割合との比較は誤解を招くおそれがある。日本人被験者 25 名の部分集団を含む 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における免疫原性評価、及び固形がん患者を対象とした臨床試験（1423 試験、1540 試験、1620 試験、1624 試験及び 1676 試験）を通した免疫原性評価について以下に記載した。

4.1.1　R2810-ONC-1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における免疫原性

1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者（206 名［組織型が SCC の患者：164 名、組織型が AC の患者：42 名］）における免疫原性は低く、ADA の発現に組織型による明らかな違いはなかった。既存の ADA は、再発性又は転移性子宮頸癌患者の 6 名（2.9%）で認められた。治験薬投与下で発現した ADA は SCC 患者 4 名（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、いずれも低抗体価（1,000 未満）であった（表 17）。ADA 陽性の検体で NAb 陽性を示したものはなかった。本試験では、再発性又は転移性子宮頸癌患者において、ADA によるセミプリマブ曝露への影響は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Appendix 16.1.15 CP Report [Section 4.3]）。免疫原性を評価した 25 名の日本人被験者のうち、1 名で治験薬投与下で発現した ADA が発現したが、不確定な ADA 反応で低抗体価（1,000 未満）であり、NAb は陰性であった。

表 17 - Summary of ADA Status, ADA Category, Maximum Titer, and NAb Status by Histology Type in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer who Received Cemiplimab 350 mg Q3W (Study 1676)

ADA Status Max. Titer Category NAb Status	**SCC 350 mg Q3W n (%)**	**AC 350 mg Q3W n (%)**	**Overall n (%)**
Total ADA Patients	164 (100%)	42 (100%)	206 (100%)
Negative	156 (95.1%)	40 (95.2%)	196 (95.1%)
Pre-existing	4 (2.4%)	2 (4.8%)	6 (2.9%)
Treatment-Boosted Response	0	0	0
Treatment-Emergent Response	4 (2.4%)	0	4 (1.9%)
Persistent	0	0	0
Transient	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Indeterminate	3 (1.8%)	0	3 (1.5%)
Maximum Titer			
Low (<1,000)	4 (2.4%)	0	4 (1.9%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0
NAb Status			
NAb Negative	164 (100%)	42 (100%)	206 (100%)
NAb Positive	0	0	0

n=Number of patients; AC=Adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma; ADA=Anti-drug antibody; NAb=Neutralizing antibody; Q3W=Every 3 weeks; SCC=Squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report

4.1.2　固形がん患者における免疫原性

再発性又は転移性子宮頸癌患者を含む固形がん患者の全体集団を対象とし、セミプリマブを単剤投与したとき（1423 試験、1540 試験、1620 試験、1624 試験及び 1676 試験）、又は放射線療法若しくは化学療法と併用投与したとき（1423 試験）の免疫原性を評価した。

固形がん患者全体の ADA 解析対象集団（1,029 名）における治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は低かった（2.1%）（表 18）。持続性 ADA 反応がみられたのは 3 名（0.3%）のみで、1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、及び 350 mg Q3W で各 1 名であった。ADA 抗体価は全体的に低かった。また、NAb が陽性の被験者はいなかった。セミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた被験者（591 名）における治験薬投与下で発現した ADA の発現割合も同様に低かった（2.2%）。治験薬投与下で発現した ADA は、血清中セミプリマブ濃度に影響を及ぼさないと考えられた（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Appendix 5 CP Report [Section 4.4]、Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR Appendix 5 CP Report [Section 4.4] 、Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR Appendix 5 CP Report [Section 4.3]、Module 5.3.5.1

Study 1624 Primary Analysis CSR Appendix 16.1.15 CP Report [Section 4.3]、及び Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Appendix 16.1.15 CP Report [Section 4.3]）。

表 18 - Summary of the ADA Status, Category, Maximum Titer, and NAb Status in All Patients with Solid Tumors by Dose (ADA Analysis Set; Studies 1423, 1540, 1620, 1624, and 1676)

ADA Status Max. Titer Category NAb Status	1 mg/kg Q2W n (%)	3 mg/kg Q2W n (%)	3 mg/kg Q3W n (%)	10 mg/kg Q2W n (%)	200 mg Q2W n (%)	350 mg Q3W n (%)	Overall n (%)
Total ADA Patients	24 (100%)	377 (100%)	12 (100%)	6 (100%)	19 (100%)	591 (100%)	1029 (100%)
Negative	22 (91.7%)	364 (96.6%)	12 (100%)	5 (83.3%)	19 (100%)	562 (95.1%)	984 (95.6%)
Pre-existing	1 (4.2%)	6 (1.6%)	0	0	0	16 (2.7%)	23 (2.2%)
Treatment Boosted Response	0	0	0	0	0	0	0
Treatment Emergent Response	1 (4.2%)	7 (1.9%)	0	1 (16.7%)	0	13 (2.2%)	22 (2.1%)
Persistent	1 (4.2%)	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.2%)	3 (0.3%)
Transient	0	2 (0.5%)	0	0	0	5 (0.8%)	7 (0.7%)
Indeterminate	0	4 (1.1%)	0	1 (16.7%)	0	7 (1.2%)	12 (1.2%)
Maximum Titer							
Low (<1,000)	1 (4.2%)	6 (1.6%)	0	1 (16.7%)	0	13 (2.2%)	21 (2.0%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (<0.1%)
High (>10,000)	0	0	0	0	0	0	0
NAb Status							
NAb Negative	24 (100%)	377 (100%)	12 (100%)	6 (100%)	19 (100%)	591 (100%)	1029 (100%)
NAb Positive	0	0	0	0	0	0	0

n=Number of patients with descriptive statistics; ADA=Anti-drug Antibody; NAb=Neutralizing Antibody; R/M CC=recurrent/metastatic cervical cancer; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; BCC=basal cell carcinoma; NSCLC=non-small cell lung cancer.
Patients in ADA analysis set at 350 mg Q3W dose with CSCC (N=39), BCC (N=125), NSCLC (N=221) and R/M CC (N=206).
Source: Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report

4.1.3 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 の進行性悪性腫瘍患者における免疫原性

1622 試験の Part 1 で ADA を評価した日本人被験者 12 名における免疫原性は低かった。12 名のうち 1 名（8.3%）（250 mg Q3W）が、追跡調査期間の Visit 4 で ADA 陽性を示したが、不確定な ADA 反応で低抗体価（1,000 未満）あった。この被験者の血清中に NAb は認められなかった。追跡調査期間の Visit 4 で ADA 陽性となった当該被験者におけるセミプリマブの曝露量は、250 mg Q3W の静脈内投

与を受けた他の被験者の曝露量と同程度であった（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR Appendix 16.1.15 CP Report [Section 5]）。

4.1.4 免疫原性の結論

固形がん患者全体及びセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた被験者における治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は低かった（それぞれ 2.1%及び 2.2%）。ADA 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。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。全試験を通して観察された 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、ADA を評価した再発性又は転移性子宮頸癌患者 206 名でも、治験薬投与下で発現した ADA の発現割合（1.9%）及び持続性 ADA の発現割合（0%）は低かった。1676 試験で ADA を評価した 25 名の日本人被験者のうち、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 反応で低抗体価（1,000 未満）であった。1622 試験の Part 1 で ADA を評価した日本人の進行性悪性腫瘍患者 12 名のうち、1 名が ADA 陽性を示したが、不確定な ADA 反応で低抗体価（1,000 未満）であった。

5　全体的な結論

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の臨床開発における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、PD、有効性及び安全性に関する E-R 関係、並びに免疫原性を評価した。PK については、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした複数の試験間の一貫性、組織型（SCC 及び AC）間の一貫性、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の患者集団（日本人被験者を含む）内で、試験を通して（1423 試験及び 1676 試験）、また組織型の異なる患者間でセミプリマブの PK を評価した。

これまでの一連のセミプリマブの臨床開発を通して、臨床薬理評価には合計 1,358 名の固形がん患者の薬物濃度及び免疫原性データ、被験者の人口統計学的特性、その他の臨床試験関連情報が含まれ、この中には母集団 PK モデル（PopPK 21056）の 1,063 名及び再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした 1676 試験の 295 名（日本人 28 名を含む）が含まれる。これらの被験者の大部分は、進行性 NSCLC、進行性 CSCC、進行性 BCC、又は再発性若しくは転移性子宮頸癌患者で、セミプリマブ 350 mg の 30 分かけた静脈内投与を Q3W で受けた。母集団 PK モデル（PopPK 21056）は、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 PK を正確に記述することが確認された。

CSCC 患者におけるセミプリマブの用量である 350 mg Q3W の静脈内投与は、当初 1423 試験における 3 mg/kg Q2W の静脈内投与と同程度の曝露量となるよう、PK モデルに基づいて選択され、セミプリマブの臨床開発プログラムを通して維持された。同様に、ピボタル試験である 1676 試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における 350 mg Q3W の用法・用量は、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（ORR：10%）と、1423 試験の全てのコホート及びがん種で蓄積された安全性データによって裏付けられている。抗 PD-1 抗体薬は、活性化された T 細胞に作用し、がん細胞に間接的に作用するため、抗 PD-1 抗体薬の有効性の用量－反応関係はがん種に依存しないと予想される(30)。このことから一定の用法・用量の抗 PD-1 抗体薬の安全性及び有効性データを再発性又は転移性子宮頸癌を含む異なるがん種に適用することは妥当と考えられる。

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 3 mg/kg Q2W を静脈内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 Q3W を静脈内投与したときの PK と同程度であった。また、1676 試験では、組織型が SCC と AC の被験者間で PK が類似していることが確認された。母集団 PK 及び外部検証により、再発性又は転移性子宮頸癌患者 295 名（日本人被験者 28 名を含む）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（CSCC、BCC 及び NSCLC）と同様であることが明らかになった。注目すべき点は、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（PopPK 21056）が、日本人被験者 28 名を含む 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ることである。このようながん種間の一貫性を考慮して、更なる共変量の評価は行わず、PK パラメータの変更も行わなかった。それ以前に、再発性又は転移性子宮頸癌患者の母集団 PK 評価とは別に、CSCC、BCC

及び NSCLC 患者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。

腫瘍サイズの変化は、ORR として測定され、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のデータを提供するとともに、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ける抗 PD-1 療法による治療効果の信頼できる臨床評価指標となる。1676 試験では、RECIST 1.1 に基づいて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判定した。効果が CR 又は PR であることが確定した被験者に基づき ORR を算出した。標的病変のベースラインからの変化率をスパイダープロットした結果、セミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた組織型が SCC の被験者及び全ての再発性又は転移性子宮頸癌患者における効果の持続性が明らかになり、さらに、多くの場合時間の経過とともにより深い奏効が得られることが示された。セミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受けた組織型が SCC の被験者及び全ての再発性又は転移性子宮頸癌患者において、DOR の中央値は 16.4 か月であった。

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 E-R 関係が認められた。Cox PH モデルを用いて評価した結果、ベースラインのアルブミン値、体重、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。また、その他の有効性評価項目である PFS、ORR 及び DOR についても、曝露量によらない一定の E-R 関係が認められた。一連の単変量 Cox PH モデル解析で評価した安全性イベント（全ての irAE 及び Grade 3 以上の irAE）の E-R 関係では、セミプリマブの曝露指標（$C_{max,1}$）は、irAE ハザードの統計学的に有意な予測因子にはならなかった。このことから、再発性又は転移性子宮頸癌患者における irAE には意味のある E-R 関係がないことが裏付けられた。

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 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 2.2%であった。ADA 抗体価はおおむね低く、また、NAb を発現した被験者はいなかった。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。全試験で観察された ADA の発現割合と同様に、1676 試験でセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を受け、ADA を評価した再発性又は転移性子宮頸癌患者 206 名でも、治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は低かった（1.9%）。1676 試験で ADA の評価を受けた 25 名の日本人被験者のうち、1 名に治験薬投与下で発現した ADA が認められ、不確定な ADA 反応で低抗体価（1,000 未満）であった。1622 試験の Part 1 で ADA の評価を受けた 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、不確定な ADA 反応で低抗体価（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日本人の再発性又は転移性子宮頸癌患者における 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類似していた。

全体として、セミプリマブの臨床薬理データは、日本人を含む再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療として、申請する用法・用量であるセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与を支持していると考えられた。

参 考 文 献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70(1):7-30.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

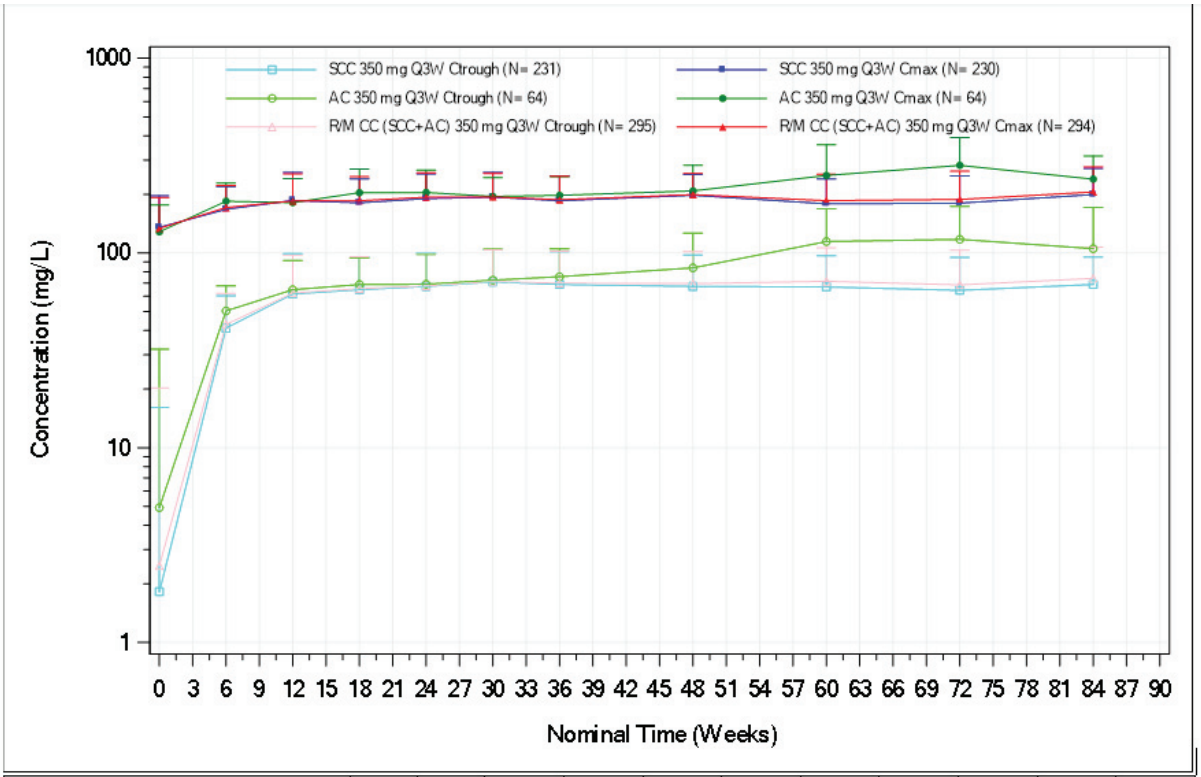
13. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2005; 96(1):103-107.
14. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA. Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol 2000; 77(3):446-449.
15. 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.
16. 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.
17. Look KY, Blessing JA, Levenback C, Kohler M, Chafe W, Roman LD. A Phase II Trial of CPT-11 in Recurrent Squamous Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1998; 70(3):334-338.
18. 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.
19. 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.
20. Gillison M, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L. Nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. 2016; Vol. Abstract CT099 AACR 2016 Annual Meeting.
21. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2016; 374(26):2542-2552.
22. Keytruda [Prescribing Information]. 2021; Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ.
23. 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.
24. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev 2010; 236:219-242.
25. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2008; 8(6):467-477.
26. 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.

27. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016; 375(19):1856-1867.
28. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19):1803-1813.
29. Trivedi MS, Hoffner B, Winkelmann JL, Abbott ME, Hamid O, Carvajal RD. Programmed Death 1 Immune Checkpoint Inhibitors. Clin Adv Hematol Oncol 2015; 13(12):858-868.
30. 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.
31. Yang F, Paccaly AJ, Rippley RK, Davis JD, DiCioccio AT. Population pharmacokinetic characteristics of cemiplimab in patients with advanced malignancies. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2021;48(4):479-494.
32. Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. Cancer Immunol Immunother 2017; 66(5):551-564.
33. Bersanelli M, Buti S. From targeting the tumor to targeting the immune system: Transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis. World J Clin Oncol 2017; 8(1):37-53.
34. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2):228-247.
35. Liu C, Yu J, Li H, Liu J, Xu Y, Song P, et al. Association of Time-Varying Clearance of Nivolumab with Disease Dynamics and Its Implications on Exposure Response Analysis. Clin Pharmacol Ther 2017; 101(5):657-666.
36. Dai HI, Vugmeyster Y, Mangal N. Characterizing Exposure-Response Relationship for Therapeutic Monoclonal Antibodies in Immuno-Oncology and Beyond: Challenges, Perspectives, and Prospects. Clin Pharmacol Ther 2020; 108(6):1156-1170.
37. Kitano S, Shimizu T, Koyama T, Ebata T, Iwasa S, Kondo S, et al. Dose exploration results from Phase 1 study of cemiplimab, a human monoclonal programmed death (PD)-1 antibody, in Japanese patients with advanced malignancies. Cancer Chemother Pharmacol 2021; 87(1):53-64.
38. 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.

6 付録

6.1 補足情報

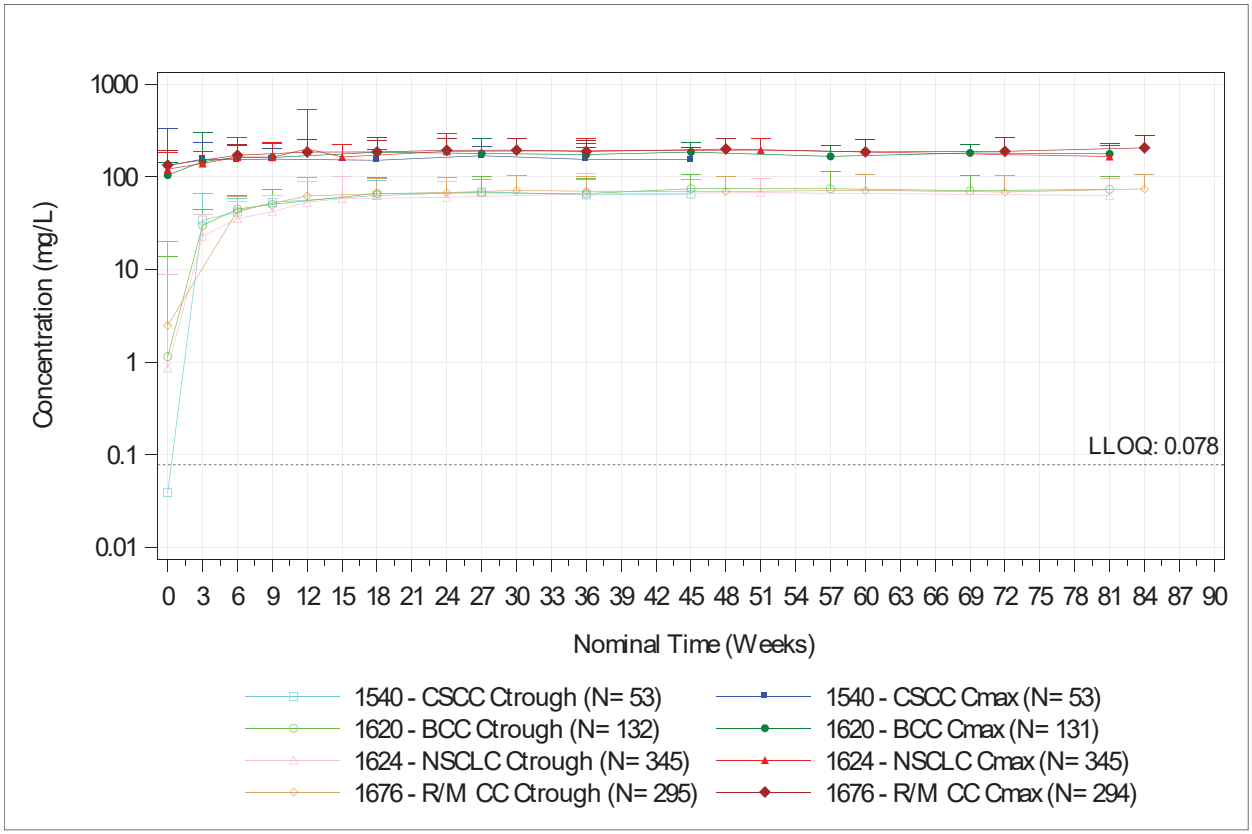
図 19 - Mean (SD) Observed C_{trough} and C_{max} Concentrations of Cemiplimab in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676) - Logarithmic Scale



Treatment Group	WK0	WK6	WK12	WK18	WK24	WK30	WK36	WK48	WK60	WK72	WK84
SCC 350 mg Q3W Ctrough	227	169	116	91	72	60	51	38	28	23	12
SCC 350 mg Q3W Cmax	224	160	115	90	69	59	50	38	28	23	11
AC 350 mg Q3W Ctrough	61	42	31	22	20	17	10	6	3	2	2
AC 350 mg Q3W Cmax	60	41	31	22	20	16	11	6	3	2	2
R/M CC (SCC+AC) 350 mg Q3W Ctrough	288	211	147	113	92	77	61	44	31	25	14
R/M CC (SCC+AC) 350 mg Q3W Cmax	284	201	146	112	89	75	61	44	31	25	13

N=Number of patients; AC=Adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma; LLOQ=Lower limit of quantitation; Q3W=Every 3 weeks; SCC=Squamous cell carcinoma; WK=Week
Note: Concentrations below the LLOQ were set to LLOQ/2. Numbers in the table indicate the number of patients at each visit. C_{trough} indicates pre-infusion concentration at each visit; C_{max} indicates end of infusion concentration at each visit. At nominal time 0, pre-dose value is shown instead of C_{trough}.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report

図 20 - Mean (SD) Observed C_{trough} and C_{max} Cemiplimab Concentrations by Time in Patients with CSCC (Study 1540), BCC (Study 1620), NSCLC (Study 1624), and Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676) at 350 mg Q3W (Logarithmic Scale)



N=Number of patients. SD=standard deviation, R/M CC=recurrent/metastatic cervical cancer; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; BCC=basal cell carcinoma; NSCLC=non-small cell lung cancer.
Note: Concentrations below the LLOQ were set to LLOQ/2 for log scale.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report, Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Clinical Pharmacology Report

表 19 - Summary of Individual Predicted Cemiplimab Concentrations at 350 mg Q3W after the First Dose and at Steady State in the Tumor Type-specific Pivotal Studies, in the FIH Study, and in All Patients, Using the Pop PK Model (PopPK 21056)

Tumor Type (Study)	N	Mean (CV%) Exposure Metric					
		First Dose			Steady State		
		AUC_{3wks} (mg·day/L)	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	$AUC_{3wks,ss}$ (mg·day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)
CSCC (Study 1540)	188	949 (27.5)	113 (29.4)	27.0 (31.4)	2111 (34.1)	182 (28.0)	69.5 (41.1)
BCC (Study 1620)	132	967 (23.9)	109 (23.4)	29.3 (27.7)	2027 (35.3)	176 (26.7)	66.4 (42.9)
NSCLC (Study 1624)	345	892 (24.7)	117 (24.0)	22.8 (32.7)	1777 (35.9)	171 (24.7)	53.8 (47.6)
All Solid Tumors (Study 1423)	397	865 (27.1)	108 (26.3)	23.1 (34.5)	1770 (38.3)	164 (28.0)	55.2 (48.5)
All Patients	1062	901 (26.3)	112 (26.0)	24.5 (33.7)	1864 (37.0)	171 (27.1)	58.7 (47.1)

FIH=fist in human, Q3W=Every 3 weeks; CV=coefficient of variation; AUC_{3wks}=area under the concentration time curve for a 3-week dosing interval; C_{max}=maximum concentration; C_{min}=minimum concentration; SS=steady state; BCC=basal cell carcinoma; CSCC=cutaneous squamous-cell carcinoma; NSCLC=non-small cell lung cancer
Note: One patient in Study 1423 was excluded from the summary of exposure metrics due to extremely high predicted V_{ss} of 183.6 L that is inconsistent with the typical distribution volume for monoclonal antibodies (also excluded in the prior Pop PK analysis). Therefore, exposure predictions are reported for a total of N=1062 subjects.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Study Synopsis Table iv

表 20 - Summary of Population Predicted Cemiplimab Concentrations at 350 mg Q3W after the First Dose and at Steady State in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in Study 1676, Using the Pop PK Model (PopPK 21056)

Tumor Type (Study)	N	Mean (CV%) Exposure Metric					
		First Dose			Steady State		
		AUC_{3wks} (mg·day/L)	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	$AUC_{3wks,ss}$ (mg·day/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)
R/M CC (Study 1676)	292	993 (13.6)	125 (11.9)	27.3 (18.3)	1949 (22.6)	185 (14.7)	60.1 (30.2)

Q3W=every 3 weeks; CV=coefficient of variation; AUC_{3wks}=area under the concentration time curve for a 3-week dosing interval; C_{max}=maximum concentration; C_{min}=minimum concentration; SS=steady state; R/M CC=recurrent/metastatic cervical cancer
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Study Synopsis Table vi

表 21 - Descriptive Statistics for Post-Hoc Cemiplimab PK Parameters in the Pop PK Patient Population (N=1062) with Solid Tumors Estimated Using Pop PK Model (PopPK 21056)

Parameter	Tumor Type (Study)	Number of Patients	Mean (CV%)	SD
Clearance at the first dose (L/day)	**All Patients**	1062	0.246 (40.9)	0.100
	CSCC (Study 1540)	188	0.214 (33.4)	0.0715
	BCC (Study 1620)	132	0.192 (35.0)	0.0671
	NSCLC (Study 1624)	345	0.265 (37.9)	0.100
	All Solid Tumors (Study 1423)	397	0.262 (42.5)	0.111
Clearance at steady state (L/day)	**All Patients**	1062	0.218 (43.7)	0.0951
	CSCC (Study 1540)	188	0.187 (38.6)	0.0721
	BCC (Study 1620)	132	0.194 (36.0)	0.0700
	NSCLC (Study 1624)	345	0.227 (42.9)	0.0972
	All Solid Tumors (Study 1423)	397	0.232 (45.4)	0.105
Percent change in clearance (%)	**All Patients**	1062	-10.8	15.4
	CSCC (Study 1540)	188	-12.6	11.9
	BCC (Study 1620)	132	2.7	20.4
	NSCLC (Study 1624)	345	-14.3	15.4
	All Solid Tumors (Study 1423)	397	-11.3	12.3
Half-life at the first dose (day)	**All Patients**	1062	19.7 (41.4)	8.18
	CSCC (Study 1540)	188	21.4 (29.0)	6.22
	BCC (Study 1620)	132	24.9 (31.6)	7.85
	NSCLC (Study 1624)	345	17.5 (56.5)	9.88
	All Solid Tumors (Study 1423)	397	19.2 (33.3)	6.40

Parameter	Tumor Type (Study)	Number of Patients	Mean (CV%)	SD
Half-life at steady state (day)	**All Patients**	1062	22.3 (41.9)	9.32
	CSCC (Study 1540)	188	24.8 (31.2)	7.74
	BCC (Study 1620)	132	24.5 (26.9)	6.58
	NSCLC (Study 1624)	345	20.7 (58.5)	12.1
	All Solid Tumors (Study 1423)	397	21.8 (34.5)	7.50
Accumulation Index	**All Patients**	1062	2.05 (23.5)	0.482
	CSCC (Study 1540)	188	2.22 (21.6)	0.481
	BCC (Study 1620)	132	2.07 (18.9)	0.391
	NSCLC (Study 1624)	345	1.98 (27.0)	0.535
	All Solid Tumors (Study 1423)	397	2.02 (21.9)	0.441
V_{ss} (L) †	**All Patients**	1062	5.89 (28.8)	1.70
	CSCC (Study 1540)	188	5.86 (26.8)	1.57
	BCC (Study 1620)	132	6.07 (27.8)	1.68
	NSCLC (Study 1624)	345	5.61 (33.9)	1.90
	All Solid Tumors (Study 1423)	397	6.10 (25.2)	1.53
Percent AUC_{3wks} after the 5^{th} dose	**All Patients**	1062	92.1 (11.6)	10.7
	CSCC (Study 1540)	188	89.1 (8.76)	7.80
	BCC (Study 1620)	132	94.6 (11.5)	10.9
	NSCLC (Study 1624)	345	91.3 (15.2)	13.9
	All Solid Tumors (Study 1423)	397	93.3 (8.29)	7.73

† V_{ss}=V1 + V2
CV=Coefficient of variation; SD=Standard deviation; V_{ss}=Volume of distribution; V1=Volume of the central compartment; V2=Volume of the peripheral compartment; AUC_{3wks}=Area under the concentration time curve for a 3-week dosing interval; CSCC=Cutaneous squamous-cell carcinoma; BCC=Basal cell carcinoma; NSCLC=Non-small cell lung cancer.
Note: One patient from Study 1423 was excluded from the summary of post-hoc parameter estimates due to extremely high predicted V_{ss} of 183.6 L that is inconsistent with the typical distribution volume for monoclonal antibodies (also excluded in the prior Pop PK analysis). Therefore, post-hoc parameters are reported for a total of N=1062 subjects.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Table 18

表 22 - Comparison of Descriptive Statistics for Post-Hoc Cemiplimab PK Parameters Obtained from Pop PK Models PopPK 20039 and PopPK 21056 in Patients with Solid Tumors

Parameter (Unit)	PopPK 20039		PopPK 21056	
	Mean (CV%)	SD	Mean (CV%)	SD
Clearance at the first dose (L/day)	0.293 (33.1%)	0.0972	0.246 (40.9%)	0.100
Clearance at steady state (L/day)	0.203 (40.2%)	0.0814	0.218 (43.7%)	0.0951
Percent change in clearance (%)	-29.4 (49.2%)	14.5	-10.8	15.4
Half-life at the first dose (day)	13.9 (22.5%)	3.12	19.7 (41.4%)	8.18
Half-life at steady state (day)	20.3 (29.2%)	5.94	22.3 (41.9%)	9.32
V_{ss} (L)†	5.26 (26.0%)	1.37	5.89 (28.8%)	1.70
Accumulation Index [a]	2.17 (18.8%)	0.409	2.05 (23.5%)	0.482
Percentage of AUC_{3wks} after the 5th dose [b]	90.3 (7.94%)	7.16	92.1 (11.6%)	10.7

† V_{ss}=V1 + V2

a Accumulation index based on AUC_{3wks}

b Percentage of exposure observed over the 3-week dosing interval after the 5th dose relative to exposure at plateau

CV=Coefficient of variation; SD=Standard deviation; V_{ss}=Volume of distribution; V1=Volume of the central compartment; V2=Volume of the peripheral compartment; AUC_{3wks}=Area under the concentration time curve for a 3-week dosing interval

Note: One patient in Study 1423 was excluded from the summary of post-hoc parameter estimates due to extremely high predicted V_{ss} of 183.6 L that is inconsistent with the typical distribution volume for monoclonal antibodies (also excluded in the prior Pop PK analysis). Therefore, post-hoc parameters are reported for a total of N=1062 subjects.

Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Study Synopsis Table iii and Module 5.3.3.5 R2810-PK-20039-SR-01V1 Table 4

表 23 - Descriptive Statistics for Post-Hoc Cemiplimab PK Parameters in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer in Study 1676 (N=292) Estimated Using the Pop PK Model (PopPK 21056)

Parameter	Mean (CV%)	SD
Clearance at the first dose (L/day)	0.208 (22.4%)	0.0467
Clearance at steady state (L/day)	0.191 (29.4%)	0.0560
Percent change in clearance (%)	-7.8	18.7
Half-life at the first dose (day)	19.0 (14.5%)	2.76
Half-life at steady state (day)	21.0 (19.4%)	4.07
V_{ss} (L) †	5.16 (12.2%)	0.629
Accumulation Index	1.96 (17.2%)	0.336
Percent AUC_{3wks} after the 5th dose [a]	93.5 (14.8%)	13.8

† V_{ss}=V1 + V2

a Percentage of exposure observed over the 3-week dosing interval after the 5th dose relative to exposure at plateau

AUC_{3wks}=area under the concentration time curve for a 3-week dosing interval; N=number of patients; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation; V_{ss}=volume of distribution; V1=volume of the central compartment; V2=volume of the peripheral compartment.

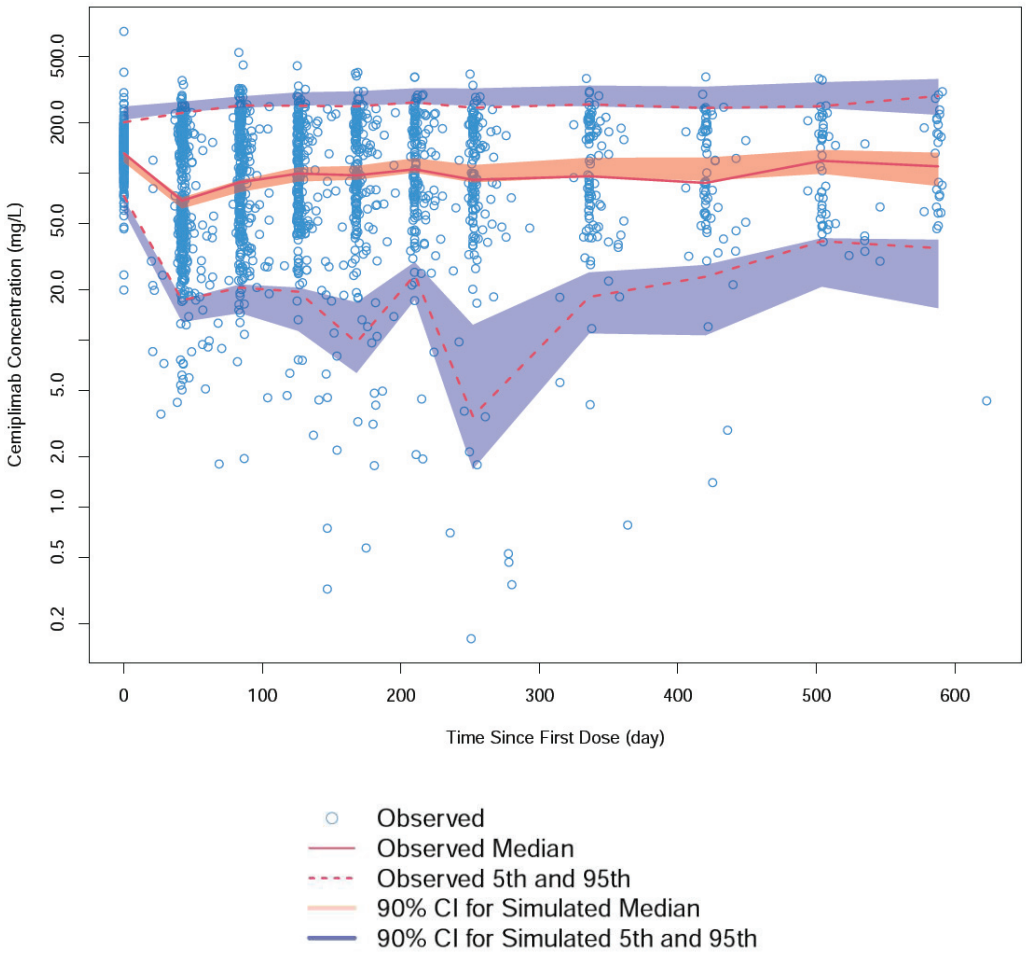
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Table 27.

表 24 - Comparison of Population Pharmacokinetic Parameter Estimates Obtained from the Pop PK Models PopPK 20039 and PopPK 21056 in Patients with Solid Tumors

Parameter (Unit)	Estimate (%RSE)	
	PopPK 20039	**PopPK 21056**
TVCL0 (L/day)	0.262 (1.43%)	0.254 (1.56%)
TVQ (L/day)	0.617 (3.38%)	0.652 (3.65%)
TVV1 (L)	3.29 (0.837%)	3.35 (1.26%)
TVV2 (L)	1.92 (2.03%)	2.52 (1.66%)
TVEMAX	-0.359 (3.53%)	-0.174 (4.82%)
TVT50 (day)	30.6 (5.09%)	73.7 (7.56%)
HILL	2.50 [a] (-)	2.50 [a] (-)

%RSE=Percent relative standard error; TVCL0=Typical value of clearance at baseline; TVQ=Typical value of inter-compartmental clearance; TVV1=Typical value of central volume of distribution; TVV2=Typical value of peripheral volume of distribution; TVEMAX=Typical value of maximum change in clearance (CL) with time; TVT50=Typical value of time to reach 50% of the maximum change in CL; HILL=Hill exponent (γ) in the sigmoid E_{max} function describing the change in CL with time;
a The HILL parameter in the sigmoid E_{max} function for time-varying CL was fixed at 2.50
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-20039-SR-01V1 Table 3 and Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Study Synopsis Table ii.

図 21 - External Posterior Predictive Check for Study 1676 in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer Patients



90% CI=90 percent confidence interval
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056-SR-01V1 Figure 5

6.2　日本人被験者における薬物動態及び免疫原性－R2810-ONC-1676 試験

表 25 - Summary of ADA Status and ADA Category in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676)

ADA Status and Category	Japanese n (%)	Asian n (%)	Overall n (%)
Total ADA Patients	25 (100%)	58 (100%)	206 (100%)
Negative	24 (96.0%)	57 (98.3%)	196 (95.1%)
Pre-existing	0	0	6 (2.9%)
TB Response	0	0	0
TE Response	1 (4.0%)	1 (1.7%)	4 (1.9%)
TE & TB			
Persistent	0	0	0
Transient	0	0	1 (0.5%)
Indeterminate	1 (4.0%)	1 (1.7%)	3 (1.5%)

ADA=Anti-drug antibody; n=Number of patients; TB=Treatment-boosted; TE=Treatment-emergent.
Japanese: Race = Asian and Country = Japan. Asian: Race = Asian and Country = Japan, Taiwan, and Korea. Overall includes all patients.
Source:
/sasdata/Data/Production/PK/R2810/R2810-ONC/R2810-ONC-1676/CC_PMDA/Analysis_CSR/Programs/TFL/Tables/Generated/T_ADASTACAT.sas (sruthi.ragavula 01OCT2021 11:19 SAS Linux 9.4)

表 26 - Summary of ADA Category and Maximum Titer Category in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676)

Maximum Titer Category	Japanese n (%)	Asian n (%)	Overall n (%)
Total ADA Patients	25 (100%)	58 (100%)	206 (100%)
Negative	24 (96.0%)	57 (98.3%)	196 (95.1%)
Pre-existing	0	0	6 (2.9%)
TB Response	0	0	0
TE Response	1 (4.0%)	1 (1.7%)	4 (1.9%)
TE & TB			
Low (<1,000)	1 (4.0%)	1 (1.7%)	4 (1.9%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0

n=Number of patients; TE=Treatment-emergent; TB=Treatment-boosted.
Japanese: Race = Asian and Country = Japan. Asian: Race = Asian and Country = Japan, Taiwan, and Korea. Overall includes all patients.
Source:
/sasdata/Data/Production/PK/R2810/R2810-ONC/R2810-ONC-1676/CC_PMDA/Analysis_CSR/Programs/TFL/Tables/Generated/T_ADACMTC.sas (sruthi.ragavula 01OCT2021 11:19 SAS Linux 9.4)

表 27 - Summary of ADA and NAb Status in Japanese and Asian Patients Compared to the Overall Patient Population with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (Study 1676)

ADA Status; NAb Status	Japanese n (%)	Asian n (%)	Overall n (%)
Total ADA Patients	25 (100%)	58 (100%)	206 (100%)
ADA-	24 (96.0%)	57 (98.3%)	196 (95.1%)
Pre-existing; NAb-	0	0	6 (2.9%)
Pre-existing; NAb+	0	0	0
TE & TB; NAb-	1 (4.0%)	1 (1.7%)	4 (1.9%)
TE & TB; NAb+	0	0	0

n=Number of patients; TE=Treatment-emergent; TB=Treatment-boosted; NAb-=Negative in NAb assay; NAb+=Positive in NAb assay.
Note: Percentages are based on ADA analysis set.
Japanese: Race = Asian and Country = Japan. Asian: Race = Asian and Country = Japan, Taiwan, and Korea. Overall includes all patients.
Source:
/sasdata/Data/Production/PK/R2810/R2810-ONC/R2810-ONC-1676/CC_PMDA/Analysis_CSR/Programs/TFL/Tables/Generated/T_ADANABSTA.sas (sruthi.ragavula 01OCT2021 11:20 SAS Linux 9.4)

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

Total number of pages: 91

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要 1

目　　次 2

表 目 次 5

図 目 次 7

略号と用語の定義 9

1　　背景及び概観 11

1.1　　背景 11

1.1.1　　子宮頸癌 11

1.1.2　　子宮頸癌が生活の質及び機能に及ぼす影響 12

1.1.3　　現在の子宮頸癌の治療戦略 12

1.1.4　　セミプリマブによる子宮頸癌治療の科学的妥当性 13

1.2　　子宮頸癌に対する有効性を評価する臨床開発プログラムの概要 14

1.3　　臨床的有効性の概要の構成 14

1.4　　有効性評価及び評価項目の概要 14

1.4.1　　有効性に関する手順 14

1.4.1.1　R2810-ONC-1676 試験 14

1.4.2　　有効性評価項目 15

1.4.2.1　R2810-ONC-1676 試験 15

2　　個々の試験結果の要約 18

2.1　　R2810-ONC-1676 試験（第 3 相、ランダム化、単剤療法） 21

2.1.1　　治験デザイン、被験者の内訳及び人口統計学的特性 21

2.1.1.1　治験デザイン 21

2.1.1.2　被験者の内訳 22

2.1.1.3　人口統計学的特性 25

2.1.1.4　前治療 30

2.1.1.5 治験治療の遵守状況 31
2.1.2 有効性の結果 33
2.1.2.1 全生存期間 34
2.1.2.2 無増悪生存期間 41
2.1.2.3 客観的奏効率 47
2.1.2.4 標的病変における腫瘍縮小効果の深さ 50
2.1.2.5 腫瘍縮小効果の推移 50
2.1.2.6 奏効期間 51
2.1.2.7 患者報告アウトカム 53
2.1.3 R2810-ONC-1676 試験における部分集団解析の結果 61
2.1.3.1 主要有効性評価項目（全生存期間）：部分集団解析 62
2.1.3.2 副次有効性評価項目（無増悪生存期間）：部分集団解析 64
2.1.3.3 副次的有効性評価項目（客観的奏効率）：部分集団解析 66
2.1.4 探索的解析 66
2.1.4.1 探索的有効性評価項目：後治療として抗がん剤療法を受けた被験者におけるランダム化から後治療の抗がん剤療法までの時間 66
2.1.4.2 探索的有効性評価項目：PD-L1 バイオマーカー解析 68
2.1.5 結論 74
2.2 R2810-ONC-1423 試験の補足的な有効性の結果 76
2.2.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性 77
2.2.2 有効性の結果 77
2.2.2.1 RECIST 1.1 に基づく客観的奏効率 77
2.2.2.2 奏効期間 77
2.2.2.3 奏効までの期間 78
2.2.2.4 奏効の深さ 78
2.2.2.5 無増悪生存期間 78
2.2.2.6 全生存期間 78
2.2.3 結論 79
3 全試験を通しての結果の比較と解析 80
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 81
5 効果の持続、耐薬性 82
6 考察 83
参 考 文 献 85

7 付録 91

表 目 次

表 1 - セミプリマブの子宮頸癌に対する臨床的有効性を評価した臨床試験の概要 19
表 2 - Study 1676: Patient Disposition (Full Analysis Set) – Total Population 23
表 3 - Study 1676: Patient Disposition (Full Analysis Set) – Patients in Japan 25
表 4 - Study 1676: Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set) – Total Population 26
表 5 - Study 1676: Baseline Tumor Characteristics (Full Analysis Set) – Total Population 27
表 6 - Study 1676: Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set) – Patients in Japan 28
表 7 - Study 1676: Baseline Tumor Characteristics (Full Analysis Set) – Patients in Japan 30
表 8 - Study 1676: Treatment Compliance (Safety Analysis Set) – Total Population 32
表 9 - Study 1676: Treatment Compliance (Safety Analysis Set) – Patients in Japan 33
表 10 - 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 11 - Study 1676: Overall Survival (Full Analysis Set) – Total Population 36
表 12 - Summary of Patients Censored in Overall Survival (Full Analysis Set) – Total Population 38
表 13 - Study 1676: Overall Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan 40
表 14 - Study 1676: Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Total Population 43
表 15 - Study 1676: Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan 46
表 16 - Study 1676: Best Overall Tumor Response Rate per RECIST 1.1 – CMH Test – (Full Analysis Set) – Total Population 48
表 17 - Study 1676: Best Overall Tumor Response Rate per RECIST 1.1 – CMH Test – (Full Analysis Set) – Patients in Japan 49
表 18- Study 1676: Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response (Patients with Confirmed CR or PR) (Full Analysis Set) – Total Population 51
表 19 - Study 1676: Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response (Patients with Confirmed CR or PR) (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology 52
表 20 - Study 1676: Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response (Patients with Confirmed CR or PR) (Full Analysis Set) – Patients with AC Histology 52
表 21 - Summary of Post-Treatment Anti-Cancer Systemic Therapy (Full Analysis Set) – Total Population 67
表 22 - Summary of Post-Treatment Anti-Cancer Systemic Therapy (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology 67

表 23 - Summary of Post-Treatment Anti-Cancer Systemic Therapy (Full Analysis Set) – Patients with AC Histology..... 67

表 24 - Baseline PD-L1 Status per Tumor Cell Method (Full Analysis Set)..... 69

表 25 - Overall Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population70

表 26 - Progression-free Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population 72

表 27 - Best Overall Tumor Response Rate by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population 73

図　目　次

図 1 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology 37

図 2 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) – Total Population 37

図 3 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) – Patients with AC Histology38

図 4 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan (Patients with SCC and AC Histology) 40

図 5 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan (Patients with SCC Histology) 41

図 6 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Total Population44

図 7 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology..... 44

図 8 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients with AC Histology..... 45

図 9 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan (Patients with SCC and AC Histology)..... 46

図 10 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan (Patients with SCC Histology)..... 47

図 11 - Longitudinal Plots of Least Square Mean Change from Baseline EORTC QLQ-C30 – GHS/QoL (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology 56

図 12 - Longitudinal Plots of Least Square Mean Change from Baseline EORTC QLQ-C30 – Physical Functioning (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology 56

図 13 - Longitudinal Plots of Least Square Mean Change from Baseline EORTC QLQ-C30 – GHS/QoL (Full Analysis Set) – Total Population 58

図 14 - Longitudinal Plots of Least Square Mean Change from Baseline EORTC QLQ-C30 – Physical Functioning (Full Analysis Set) – Total Population 58

図 15 - Study 1676: Forest Plot for Overall Survival by Subgroup (Full Analysis Set) – Total Population ... 63

図 16 - Study 1676: Forest Plot for Progression-Free Survival by Subgroup (Full Analysis Set) – Total Population 65

図 17 - Forest Plot of Overall Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population 71

図 18 - Forest Plot of Progression-Free Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population..... 72

略号と用語の定義

AC:	Adenocarcinoma/Adenosquamous carcinoma／腺癌／腺扁平上皮癌
BCC:	Basal cell carcinoma／基底細胞癌
BOR:	Best overall response／最良総合効果
CDF:	Cumulative distribution function／累積分布関数
CI:	Confidence interval／信頼区間
CMH:	Cochran-Mantel-Haenszel
CR:	Complete response／完全奏効
CSCC:	Cutaneous squamous cell carcinoma／皮膚有棘細胞癌
CSR:	Clnical study report／治験総括報告書
CT:	Computed tomography／コンピューター断層撮影法
DOR:	Duration of response／奏効期間
DpR:	Depth of response／奏効の深さ
ECOG:	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ
EDC:	Electronic data capture／電子的データ収集
EMA:	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EORTC QLQ-C30:	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EU:	European Union／欧州連合
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
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
IDMC:	Independent data monitoring committee／独立データモニタリング委員会
IWRS:	Interactive web response system／双方向ウェブ応答システム
K-M:	Kaplan-Meier
MMRM:	Mixed-effect model with repeated measures
MRI:	Magnetic resonance imaging／磁気共鳴画像法
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
PD:	Progressive disease／進行

PD-1:	Programmed cell death-1／プログラム細胞死 1
PD-L1:	Programmed cell death ligand-1／プログラム細胞死リガンド 1
PFS:	Progression-free survival／無増悪生存期間
PR:	Partial response／部分奏効
PRO:	Patient reported outcome／患者報告アウトカム
PS:	Performance status／パフォーマンスステータス
Q2W:	Every 2 weeks／2 週ごとに 1 回
Q3W:	Every 3 weeks／3 週ごとに 1 回
QoL:	Quality of life／生活の質
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors／固形がんにおける効果判定規準
SAP:	Statistical analysis plan／統計解析計画書
SCC:	Squamous cell carcinoma／扁平上皮癌
SD:	Stable disease／安定
SDv:	Standard deviation／標準偏差
TC:	Total count／総数
TPS:	Tumor proportion score
TTR:	Time to response／初回奏効までの期間

1　背景及び概観

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、受容体であるプログラム細胞死 1（PD-1）に対する遺伝子組換えヒト免疫グロブリン G4 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）を介した T 細胞の抑制を阻害する(1)。セミプリマブは、様々ながん種の治療薬として Regeneron Pharmaceuticals, Inc.（以下、Regeneron 社）により開発中であり、現在複数の臨床試験で評価されている。

セミプリマブは、局所進行性又は転移性の皮膚有棘細胞癌（CSCC）の治療薬として、3 週ごとに 1 回（Q3W）350 mg を 30 分かけて静脈内投与する用法・用量で、米国では 2018 年 9 月 28 日に、欧州連合（EU）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の基底細胞癌（BCC）の治療や、PL-L1 高発現（Tumor Proportion Score［TPS］50%以上）の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌（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。

本申請では、セミプリマブ 350 mg Q3W 静脈内投与を、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、持続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。

1.1　背景

1.1.1　子宮頸癌

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(2)。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(3)。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(4)。

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(5)。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(6)。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(7)。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(8)。

1.1.2 子宮頸癌が生活の質及び機能に及ぼす影響

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(9)(10)、米国の一般的な女性(11)や他の婦人科がんの患者 (12)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(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)。QoL へのこれら影響が、がん治療により悪化する(16)。また、これらの定性的な疫学調査では、最も頻繁に報告された子宮頸癌の症状として疼痛（膣、腰、腹部、背部、脚、足及び全身）、性交痛、及び膣出血／膣分泌が認められ、多くの場合、これらの症状が医療機関受診のきっかけとなり、子宮頸癌が診断される(21)。この疼痛は機能を損なわせ、QoL を低下させる(28)(29)(30)。子宮頸癌生存者を調査した研究によると、子宮頸癌の治療後5～10年を経過した女性は子宮頸癌に罹患していない女性と比較して骨盤痛（それぞれ13.7%及び 8.0%）及び性交痛（それぞれ 20%及び 10%）を多く経験している(31)。一般的に、子宮頸癌に罹患した女性は、治療後しばらくして腹部や腰部に慢性的な疼痛を経験する (32)。

1.1.3 現在の子宮頸癌の治療戦略

局所進行性の子宮頸癌患者に対する治癒目的の治療は、シスプラチン併用の根治的放射線療法である。再発性又は転移性子宮頸癌患者に対する一次治療の標準療法としては、米国婦人科腫瘍グループ（GOG）の GOG-0240 試験により、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（又は居住地の医療環境で利用可能）な場合はベバシズマブを追加する併用療法が確立されている。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(33)。また、米国食品医薬品局（FDA）は、2021 年 10 月 13 日、腫瘍に PD-L1 発現（Combined Positive Score［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併用／非併用下での化学療法との併用で承認した。なお、ペムブロリズマブは、日本では再発性又は転移性子宮頸癌の治療薬としては未承認である。

プラチナ製剤とタキサン系製剤の化学療法による一次治療で病勢進行が認められた再発性又は転移性悪性腫瘍に対する標準治療は確立されていない。様々な化学療法の単一群試験では、臨床的有用性に対する明確なエビデンスは得られておらず、二次治療を開始した場合の典型的な生存期間は約 6 か月である(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)。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）に対して客観的奏効率（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(41)。しかし、2017 年の日本婦人科腫瘍学会の最新ガイドラインでは、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(42)。したがって、再発性又は転移性子宮頸癌患者に対する新たな全身療法の選択肢が必要とされている。

1.1.4 セミプリマブによる子宮頸癌治療の科学的妥当性

R2810-ONC-1676 試験（以下、1676 試験、評価資料）では、プラチナ製剤による化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発性、持続性又は転移性子宮頸部癌患者を対象に、セミプリマブの臨床的有効性を評価した。子宮頸癌を対象としたセミプリマブの臨床試験は、子宮頸癌及び他の HPV に関連するがんに対する抗腫瘍免疫応答の抑制における PD-1/PD-L1 免疫チェックポイントシグナル伝達の役割に関する 4 つの主要な観察結果を裏付けとして実施された。

第一に、ほぼ全ての子宮頸癌は、HPV の高リスク株と関連している(43)。ニボルマブの HPV 関連の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした臨床試験及びペムブロリズマブのポリオーマウイルス関連のメルケル細胞癌患者を対象とした臨床試験において、それぞれ肯定的な結果が示されたように(44)(45)、ウイルス抗原を発現する腫瘍は、抗腫瘍免疫応答を強化する戦略である PD-1 遮断に反応すると考えられる。

第二に、子宮頸癌は、PD-L1 を発現することにより免疫応答を回避している可能性があり、扁平上皮癌（SCC）の 54%（83/154 名）及び腺癌の 14%（7/49 名）で PD-L1 が免疫組織化学染色法で検出可能（5%超の染色）であった (46)。PD-1 は、活性化した T 細胞に発現し、そのリガンドである PD-L1 及びプログラム細胞死リガンド 2（PD-L2）との結合により、細胞傷害性 T 細胞の活性が阻害される(47)。腫瘍微小環境における PD-1/PD-L1 免疫チェックポイントシグナルのアップレギュレーションは、抗腫瘍免疫応答に対する抵抗性に重要な役割を果たしている(48)。

第三に、予備的な臨床データから、子宮頸癌に対するセミプリマブの有効性が示されている。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、評価資料）の用量漸増コホートでは、セミプリマブと 2 週目の放射線療法の併用療法を受けた扁平上皮型の子宮頸癌患者 3 名中 2 名で持続的な奏効が認められた(1)。この有効性シグナルは、1423 試験の子宮頸癌患者を対象とした 2 つの拡大コホート、すなわちセミプリマブ単剤療法（拡大コホート 23：10 名）及び 2 週目の放射線療法との併用療法（拡大コホート 24：10 名）の両コホートで確認された。これらの 2 つのコホートにおける ORR はいずれも 10%で、奏効期間（DOR）はいずれも 6 か月超であった(49)。以上から、セミプリマブ単剤療法は子宮頸癌において持続的な抗腫瘍効果をもたらすことが示唆されたが、2 週目の放射線療法の併用による有効性の向上を示唆するエビデンスは認められなかった。これらの効果の持続性は、セミプリマブが子宮頸癌の全生存期間（OS）を延長する可能性があるという仮説を支持している。さらに、PD-1 阻害剤であるペムブロリズマブは、PD-L1 を発現する腫瘍に対する化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした単群試験の ORR の結果 (50) に基づき、2018 年に FDA により迅速承認された。また、2021 年 10 月 13 日、FDA は、腫瘍に 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併用／非併用下での化学療法との併用で承認した。なお、ペムブロリズマブは、日本では再発性又は転移性子宮頸癌の治療薬としては未承認である。

第四に、がんゲノムアトラス（TCGA）の遺伝子発現データの解析では、子宮頸癌と抗 PD-1 療法の有用性が認められている他のがん種（NSCLC、黒色腫、腎明細胞癌及び頭頸部扁平上皮癌）との間に、

TCGA の免疫シグネチャーにおける類似性があることが示された。これらのがん種のそれぞれを対象としたランダム化第 3 相試験でも、PD-1 遮断による OS の改善が見られている(51)(52)(53)。

以上より、再発性、持続性又は転移性の子宮頸癌患者を対象とし、OS の改善を期待して、PD-1 阻害剤であるセミプリマブの前向きランダム化試験を実施する科学的妥当性が示されたものと考えられた。

1.2　子宮頸癌に対する有効性を評価する臨床開発プログラムの概要

本申請では 1676 試験の結果を主要な有効性データとして示す。これには、1676 試験に日本で組み入れられた被験者（以下、日本の被験者）を対象とした部分集団解析も含まれる。

1423 試験の有効性データは補足的に用いたが、本試験で組み入れられた子宮頸癌患者数は少なく、有効性解析に関する有用性は限定的と考えられるため、1676 試験のデータとは統合しなかった。

これらの試験の詳細を表 1 に示す。

1.3　臨床的有効性の概要の構成

本 Module では、セミプリマブの有効性に関するエビデンスとして、プラチナ製剤による一次治療の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を投与した 1676 試験のデータを示した。これら患者におけるセミプリマブ 350 mg Q3W 静脈内投与の有効性を評価するための有効性評価項目の概要を 1.4 項に示す。有効性の主要評価項目は OS であった。

1676試験及び1423試験の再発性又は転移性子宮頸癌患者における主要な有効性データの要約を2 項に示す。詳細は、これらの 2 試験の治験総括報告書（CSR）（Module 5.3.5.1 Study 1676 [Primary Analysis CSR]及び Module 5.3.5.2 Study 1423 [Final CSR]）に示す。

1676 試験の部分集団解析の結果を 2.1.3 項に示す。

また、再発性又は転移性子宮頸癌患者におけるセミプリマブ 350 mg Q3W 静脈内投与の推奨用法・用量を裏付ける 1676 試験の有効性データを 4 項に示す。

さらに、再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療におけるセミプリマブの効果の持続について、5 項に示す。

1.4　有効性評価及び評価項目の概要

1.4.1　有効性に関する手順

1.4.1.1　R2810-ONC-1676 試験

1676 試験の有効性評価には、OS、無増悪生存期間（PFS）、ORR、DOR 及びいくつかの患者報告アウトカム（PRO）指標を用いた（1.4.2.1 項）。OS は抗がん剤を評価する試験で用いられる標準的な

評価指標であり、ランダム化時から死亡日までの期間と定義され、死亡しなかった被験者は、最後に生存が確認された日で打切りとした。全ての被験者の生存データの収集に努め、それには何らかの理由で治験を中止したものの、生存データ収集に対する同意を撤回しなかった被験者を含めた。最後に生存が確認された日は、データベース上で治験来院や評価を含めた複数のデータ項目を検索することによって特定した。

スクリーニング時、治療期間中及び追跡調査期間中の腫瘍評価は、コンピューター断層撮影法（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を用いて実施した。CT 又は MRI の選択は、可能な限り同一の画像診断法により継続的な評価ができるように、治験責任医師に委ねられた。ベースラインの腫瘍評価は、スクリーニング時に実施した。治療期間中の効果判定のための腫瘍評価は、Cycle 1～4、6、8、10、12、14 及び 16 の最終日に実施した（各サイクル：6 週間）。追跡調査期間中の腫瘍評価は、追跡調査期間の Visit 1（治験治療薬の最終投与から約 30 日後）及び Visit 2（追跡調査期間の Visit 1 の約 90 日後）に実施した。

効果判定のための腫瘍評価は、国際的に標準的な FDA のガイダンス(54)及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン(55)に沿って実施した。すなわち、固形がんにおける効果判定規準（RECIST）version 1.1（以下、RECIST 1.1）(56)に基づき、治験責任医師が病勢進行を判定した。

確立した臨床的有効性評価指標に加え、患者の観点からは QoL の維持も重要である。セミプリマブのベネフィット・リスク評価を裏付けるために、QoL は European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）version 3.0 (57)(58)を用いて評価した。1676 試験では、EORTC QLQ-C30 はスクリーニング時の投与前、Cycle 1～16 の各サイクルの Day 1、その後は追跡調査期間中に 2 回、被験者によって記入された。EORTC QLQ-C30 は公開されているスコアリングマニュアル(58)に従い記録した。EORTC QLQ-C30 の詳細は Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Patient-Reported Outcomes (PRO) Report]に記載する。

有効性評価に関する詳細は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 3.5.1]に示した。

1.4.2 有効性評価項目

1.4.2.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験での主要有効性評価項目は OS とした。データカットオフ日時点で死亡日が不明の被験者の OS は、最後に生存が確認された日で打切りとした。

主な副次有効性評価項目は次のとおりである。

- 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（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Appendix 16.1.1]の治験実施計画書参照）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 に基づく完全奏効（CR）又は部分奏効（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に認められた最良の総合効果と定義した。

- DOR：最初に奏効（CR 又は PR）が確認された日から、最初の PD の記録（RECIST 1.1 に基づく）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。
- 患者報告による QoL：EORTC QLQ-C30 により評価。Global Health Status（GHS）／QoL スコア及び身体機能スコアのベースラインからの変化量を測定した(57)(58)。

1.4.2.1.1 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＋腺癌／腺扁平上皮癌［AC］）を対象として解析した。全ての統計学的な階層を表 10 に要約する。AC 患者における有効性の結果は事前の規定に基づいて解析したが、それらは検定の階層に含まれないため記述統計量で示す。

第二に、統計解析計画には Lan-DeMets（O'Brien-Fleming）の消費関数を用いた 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。有効性の 1 回目の中間解析は、SCC 患者においての OS イベントが約 238 件（全イベントの 70%）観察された後に実施することとした。OS は名目上の第一種過誤確率を片側 0.0074 として検定することとした。2 回目の有効性の中間解析は、SCC 患者で OS イベントが約 289 件（全イベントの 85%）観察された後に実施することとした。OS は名目上の第一種過誤確率を片側 0.0202 として検定することとした。非常に良好な有効性の結果が得られたため、独立データモニタリング委員会（IDMC）の勧告に基づき試験は早期終了することとし、2 回目の中間解析が主要な解析とみなされた。

多重性は以下に示す階層化した検定の手順によって調整した。

- OS の主要な解析は、SCC 患者において事前に規定した OS イベント数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。
- ハザード比（HR）とその 95%信頼区間（CI）は、治療を共変量とした層別 Cox 回帰モデルにより推定した。
- SCC 患者における OS の解析結果は統計学的に有意であったため、全体集団において以下の層別因子を用いた層別 log-rank 検定を実行した。
  - 組織型：SCC、AC。なお、腺扁平上皮癌は層別因子としては腺癌と合わせて AC とした。
  - 地域：北米、アジア太平洋、その他の地域。

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化し、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により解析した。関連するオッズ比及び 95% CI を算出した。ORR 及び対応する正確な 95% CI は、各治療群について Clopper-Pearson 法により算出した。患者報告による QoL については、各治療群で少なくとも 10 名の被験者が存在するサイクルにおいて、mixed-effect model with repeated measures（MMRM）を用いて、GHS/QoL スコア及び身体機能スコアの各 PRO 評価のベースラインからの経時的変化を解析した。1676 試験の統計解析計画書（SAP）（version 3.0、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に記載したとおり、セミプリマブ群及び治験担当医師が選択した（IC）化学療法群について、各来院に等しい重み付けをした、全サイクルを通じての変化量の調整平均の推定値の対比較を実施した。PRO に関する追加の補足的解析及び感度解析は事前に定義し、1676 試験の PRO SAP（version 1.0、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に詳細を示した。これには、missing-not-at-random の仮定に対応するため、MMRM に対する感度解析としてのパターン混合モデル、被験者レベルのデータでのレスポンダー解析、明確な悪化までの時間、EORTC QLQ-C30 から得られるその他の尺度の解析が含まれた。

有効性評価項目に関する追加情報は、1676 試験の SAP（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Statistical Analysis Plan [SAP] [Section 4.4]）に示した。

全ての有効性評価項目は、最大の解析対象集団（FAS）を対象に解析した。FAS にはランダム化された全ての被験者を含めた。有効性評価項目の解析は、1676 試験の SAP に詳述した。追加の PRO 解析については、1676 試験の PRO SAP に詳述した。日本の被験者については、すべての有効性の解析を記述的に示した。

2　個々の試験結果の要約

1676 試験及び 1423 試験の概要を表 1 に示す。

データカットオフ日の 2021 年 1 月 4 日までに、1676 試験の治験実施計画書は 6 回改訂された。本項では、データベースロック日以前の最新の治験実施計画書改訂版に記載されている項目のみを示す。各治験実施計画書改訂での主な変更点を Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 3.1.2] に示した。

表 1 - セミプリマブの子宮頸癌に対する臨床的有効性を評価した臨床試験の概要

試験番号 報告書の添付場所 試験の進行状況	試験対象集団 解析対象集団	有効性の評価項目	開発相 治験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量、投与経路、投与スケジュール（投与被験者数）
[R2810-ONC-1676] Module 5.3.5.1 進行中	プラチナ製剤による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を有する 18 歳以上の女性患者。局所進行性子宮頸癌に対し、プラチナ製剤と放射線治療の併用療法歴のみを有する患者は適格としなかった。治験実施計画書初版から治験実施計画書改訂第 4 版までは、適格な組織型（SCC 及び AC）の患者を組入れ可能とした。本試験の目的を考慮し、腺扁平上皮癌は腺癌として層別化した。治験実施計画書改訂第 5 版以降は、組織型が SCC の患者のみを適格とした。 FAS：608 名 （うち日本の被験者：56 名［セミプリマブ群：29 名、IC 化学療法群：27 名］）	主要有効性評価項目：OS 副次的有効性評価項目： • PFS • ORR • DOR • QoL（EORTC QLQ-C30）	第 3 相 ランダム化、多施設共同、非盲検、国際共同（日本を含む）試験	セミプリマブ 350 mg を 30 分かけて静脈内投与、Q3W で最長 96 週間（304 名） IC 化学療法を最長 96 週間（304 名）： • 葉酸代謝拮抗剤： Day 1 にペメトレキセド 500 mg/m^2 を投与（Q3W） • トポイソメラーゼ阻害薬： Day 1～5 にトポテカン 1.0 mg/m^2 を投与（Q3W）、又はイリノテカン 100 mg/m^2 を毎週 4 回投与後 10～14 日間休薬 • ヌクレオシド類似体： Day 1 及び 8 にゲムシタビン 1000 mg/m^2 を投与（Q3W） • ビンカアルカロイド： Day 1 及び 8 にビノレルビン 30 mg/m^2 を投与（Q3W）

セミプリマブ（遺伝子組換え） - 子宮頸癌

試験番号 報告書の添付場所 試験の進行状況	試験対象集団 解析対象集団	有効性の評価項目	開発相 治験デザイン及び期間	治験治療：用法・用量、投与経路、 投与スケジュール（投与被験者数）
[R2810-ONC-1423] Module 5.3.5.2 完了	本試験の拡大コホートでは、様々なが ん種でのセミプリマブの安全性を追加で評価するとともに、有効性を探索的に評価した。拡大コホート 23 及び 24 では、プラチナ製剤とタキサン系製剤の 2 剤併用療法に抵抗性又は不耐用で、免疫刺激を目的とした放射線療法が計画されていない再発性又は転移性の子宮頸癌患者 20 名が組み入れられた。 臓器移植歴のある患者は除外された。 FAS： 398 名（うち子宮頸癌患者：20 名、これらの被験者は SAF 及び PKAS にも含まれる。	セミプリマブの抗腫瘍活性の予備的評価に用いた有効性の評価項目（SAP に記述）： • RECIST 1.1 に基づく治験責任医師の評価による ORR • DCR • dDCR • DpR • TTR • DOR • 疾患コントロール期間 • PFS • OS	第 1 相 セミプリマブを単剤療法及び併用療法で投与する FIH、非盲検、多施設共同、反復投与試験 • 投与期間：最長 48 週間（56 日間［8 週間］の投与サイクルを 6 回）。有効性評価は 8 週間ごとに実施。 追跡調査期間：約 5.5 か月	2019 年 4 月 30 日時点（試験完了）： • セミプリマブ 3 mg/kg 静脈内投与（再発性又は転移性子宮頸癌患者：20 名［拡大コホート 23：10 名、拡大コホート 24：10 名］） セミプリマブは単剤（拡大コホート 23）又は放射線療法との併用（拡大コホート 24）のいずれかで投与された。

AC：腺癌／腺扁平上皮癌、CR：完全奏効、CSR：治験総括報告書、DCR：病勢コントロール率、dDCR：持続性病勢コントロール率、DOR：奏効期間、DpR：奏効の深さ、EORTC QLQ-C30：European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30、FAS：最大の解析対象集団、FIH：First-in-Human、IC：治験担当医師が選択した、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、PKAS：薬物動態解析対象集団、QoL：生活の質、Q3W：3 週ごとに 1 回、SAF：安全性解析対象集団、RECIST 1.1：固形がんにおける効果判定規準 version 1.1、SAP：統計解析計画書、TTR：初回奏効までの期間

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR 及び Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR

2.1　R2810-ONC-1676 試験（第 3 相、ランダム化、単剤療法）

2.1.1 治験デザイン、被験者の内訳及び人口統計学的特性

2.1.1.1 治験デザイン

1676 試験は、再発性又は転移性（本試験の対象患者には「持続性」の子宮頸癌患者も含むが、「再発性」と「持続性」に臨床的に意味のある区別がないため「再発性又は転移性」と記述する）の子宮頸癌患者を対象に、セミプリマブと IC 化学療法を比較する、進行中の第 3 相、非盲検、ランダム化、多施設共同試験である。約 590 名の患者が、PD-L1 発現レベルにかかわらず、セミプリマブ群又は IC 化学療法群のいずれかにランダム化された。対象患者は、再発性、持続性又は転移性の子宮頸癌に対するプラチナ製剤の投与を受けており、更に利用可能で適応となる場合には、パクリタキセル及びベバシズマブの投与歴があることとした。二次治療以降の子宮頸癌治療が必要なアンメットニーズの高い患者集団全体における評価を行うために、ベースラインの PD-L1 発現レベルに関係なく被験者を組み入れた。治験治療前の腫瘍検体を、腫瘍の PD-L1 発現レベルと有効性の関連を検討するために採取した。二次治療以降の患者に対する治療の遅延を避けるために、スクリーニング期間中の新たな腫瘍生検は必須とせず、保管された検体の使用を許容した。

セミプリマブ群では、セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した。対照治療群では、IC 化学療法として次の 4 分類、すなわち(i) 葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセド、(ii) トポイソメラーゼ 1 阻害剤：トポテカン又はイリノテカン、(iii) ヌクレオシドアナログ：ゲムシタビン、及び(iv) ビンカアルカロイド：ビノレルビンより選択した。対照治療群で使用する化学療法は、選択肢として挙げた 5 つの薬剤のいずれか 1 つとした。これらの分類に属する他の薬剤の使用は許容しなかった。

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、マイトマイシン及び 5-フルオロウラシル等の単剤療法の選択が可能となっている(59)。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(33)に従ってシスプラチンとベバシズマブ併用／非併用下でのパクリタキセルの併用療法を受け、パクリタキセルの投与歴を有すると予測されたため、パクリタキセル又は他のタキサン系製剤（ドセタキセル等）は本試験の IC 化学療法の選択肢に含めなかった。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 OS に対するベネフィットが確立された単剤療法は存在しないため、本試験の 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好ましい安全性プロファイルを有することから選択された。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、現在の子宮頸癌の治療では一般的に使用されていないとする GOG の見解に基づいて除外された。

本試験は、スクリーニング期間、治療期間、及び追跡調査期間の 3 期間で構成された。スクリーニング期間は、同意説明文書への署名時から開始し、患者が本治験の適格性を満たすことを確認されてランダム化された時点､又は患者が不適格と確認されてスクリーニング脱落となった時点で終了した。1 サイクルは 6 週間であり、Cycle 1～4、6、8、10、12、14 及び 16 の Day 42（±7）に腫瘍の画像診断が予定された。予定治療期間は両群ともに最長で 96 週間とした。治療期間は被験者が治験治療を中止した時点で終了した。本試験では治験治療のクロスオーバーは行わなかった。治療期間の終了後、被験者は追跡調査期間に移行し、被験者の生存状況が追跡された。

1676 試験で当初予定された被験者数は 436 名で､腫瘍の組織型が SCC 又は AC の両方の被験者を含んだ。しかし、セミプリマブの第 1 相試験（1423 試験）及び他の抗 PD-1 剤の試験から得られた新たなデータ(50)より、子宮頸癌患者に対するこれらの薬剤の有効性は、組織型が SCC であることに関連している可能性が示唆された。そのため、1676 試験の治験実施計画書を改訂した。実際の患者集団の分布(60)に近づけるため、組織型が AC である子宮頸癌患者の更なる組入れを中止した。また、1676 試験の主要な解析を組織型が SCC である患者に限定した。OS の主要評価項目の検証が可能となるよう、階層化の順序を変更した。すなわち、最初に SCC 患者で、次に組織型別に患者集団を限定しない全体集団（組織型：SCC＋AC）での検定を実施した。本試験の解析対象集団の定義は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 4.3]に記載した。本試験では、ランダム化前に PD-L1 の発現状況を検査しなかった。

2.1.1.2　被験者の内訳

CSR のデータカットオフ日（2021 年 1 月 4 日）時点で、全体集団における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（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.11all]）。組織型別では、観察期間の中央値は、SCC 患者で 16.76 か月（範囲：6.0～38.2 か月）､AC 患者で 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 [Post-text Table 14.1.1.11scc]及び[Post-text Table 14.1.1.11ade]）。

データカットオフ日時点で、全体集団の 7.2%（44/608 名）が治験治療を継続していた。治療群別では、セミプリマブ群で 12.2%（37/304 名）、IC 化学療法群で 2.3%（7/304 名）の被験者が治験治療を継続していた。データカットオフ日時点で、全被験者の 89.8%（546/608 名）が治験治療を中止した。治療群別では、セミプリマブ群で 86.2%（262/304 名）、IC 化学療法群で 93.4%（284/304 名）の被験者が治験治療を中止した。治験実施計画書に従い治験治療を完了した被験者は 2.1%（13/608 名）であり、全てセミプリマブ群の被験者であった（表 2）。

最も多い治験治療中止の理由は病勢進行であり、病勢進行により治験治療を中止した被験者の割合は両群合計で 70.4%（428/608 名）であり､セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 65.5%（199/304 名）及び 75.3%（229/304 名）であった。

SCC 患者と AC 患者の間で被験者の内訳に明らかな違いは認められなかった（表 2）。

表 2 - Study 1676: Patient Disposition (Full Analysis Set) – Total Population

	SCC and AC		SCC Only		AC Only	
	Cemiplimab (N=304)	**Chemotherapy (N=304)**	**Cemiplimab (N=239)**	**Chemotherapy (N=238)**	**Cemiplimab (N=65)**	**Chemotherapy (N=66)**
Randomized but Never Treated, n (%)	5 (1.6%)	13 (4.3%)	5 (2.1%)	7 (2.9%)	0	6 (9.1%)
Treatment Ongoing, n (%)	37 (12.2%)	7 (2.3%)	32 (13.4%)	6 (2.5%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)
Off Treatment, n (%)	262 (86.2%)	284 (93.4%)	202 (84.5%)	225 (94.5%)	60 (92.3%)	59 (89.4%)
Treatment completed	13 (4.3%)	0	11 (4.6%)	0	2 (3.1%)	0
Treatment discontinued	249 (81.9%)	284 (93.4%)	191 (79.9%)	225 (94.5%)	58 (89.2%)	59 (89.4%)
Primary reason for treatment discontinuation						
Adverse event	25 (8.2%)	15 (4.9%)	21 (8.8%)	11 (4.6%)	4 (6.2%)	4 (6.1%)
Death	14 (4.6%)	17 (5.6%)	12 (5.0%)	15 (6.3%)	2 (3.1%)	2 (3.0%)
Noncompliance with study drug(s)	0	1 (0.3%)			0	1 (1.5%)
Subject decision	8 (2.6%)	10 (3.3%)	6 (2.5%)	5 (2.1%)	2 (3.1%)	5 (7.6%)
Physician decision	0	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0	0
Disease progression	199 (65.5%)	229 (75.3%)	151 (63.2%)	183 (76.9%)	48 (73.8%)	46 (69.7%)
Withdrawal of consent	3 (1.0%)	10 (3.3%)	1 (0.4%)	9 (3.8%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
Study ongoing, n (%)	53 (17.4%)	11 (3.6%)	47 (19.7%)	10 (4.2%)	6 (9.2%)	1 (1.5%)
Off study, n (%)	251 (82.6%)	293 (96.4%)	192 (80.3%)	228 (95.8%)	59 (90.8%)	65 (98.5%)
Study completed	7 (2.3%)	0	5 (2.1%)	0	2 (3.1%)	0
Study discontinued	244 (80.3%)	293 (96.4%)	187 (78.2%)	228 (95.8%)	57 (87.7%)	65 (98.5%)
Primary reason for study discontinuation						
Adverse event	9 (3.0%)	7 (2.3%)	7 (2.9%)	6 (2.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
Death	92 (30.3%)	95 (31.3%)	74 (31.0%)	71 (29.8%)	18 (27.7%)	24 (36.4%)
Lost to follow-up	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (1.5%)	0
Noncompliance with study drug(s)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)
Subject decision	34 (11.2%)	42 (13.8%)	28 (11.7%)	28 (11.8%)	6 (9.2%)	14 (21.2%)
Physician decision	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (1.5%)
Disease progression	98 (32.2%)	117 (38.5%)	71 (29.7%)	100 (42.0%)	27 (41.5%)	17 (25.8%)

	SCC and AC		SCC Only		AC Only	
	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)	Cemiplimab (N=239)	Chemotherapy (N=238)	Cemiplimab (N=65)	Chemotherapy (N=66)
Withdrawal of consent	8 (2.6%)	26 (8.6%)	5 (2.1%)	19 (8.0%)	3 (4.6%)	7 (10.6%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.1.5.1all, 14.1.1.5.1scc, 14.1.1.5.1ade

2.1.1.2.1 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 Analyses 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。日本の被験者におけるランダム化日からデータカットオフ日までの観察期間の中央値は、セミプリマブ群で 13.60 か月（範囲：6.0～18.9 か月）、IC 化学療法群で 13.60 か月（範囲：6.5～25.3 か月）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analyses CSR [Post-text Table 14.1.1.11all.jp]）。日本の被験者における観察期間の中央値は、治験の全体集団と比較して短く（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］、2.1.1.2 項）、日本での組入れ時期が遅かったことと一致した。

日本の被験者のうち、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中で、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 20.7%（6/29 名）及び 7.4%（2/27 名）であった。データカットオフ日時点で、治験治療を終了した被験者はいなかった（表 3 及び Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analyses CSR [Post-text Table 14.1.1.5.1all.jp]）。セミプリマブ群の 79.3%（23/29 名）及び IC 化学療法群の 92.6%（25/27 名）の被験者が治験治療を中止した。最も多かった治験治療中止理由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の被験者の組入れ時期が遅かったことと一致した。

表 3 - Study 1676: Patient Disposition (Full Analysis Set) – Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
Randomized but Never Treated, n (%)	0	0
Treatment Ongoing, n (%)	6 (20.7%)	2 (7.4%)
Off Treatment, n (%)	23 (79.3%)	25 (92.6%)
Treatment completed	0	0
Treatment discontinued	23 (79.3%)	25 (92.6%)
Primary reason for treatment discontinuation		
Adverse event	1 (3.4%)	3 (11.1%)
Subject decision	0	1 (3.7%)
Physician decision	0	1 (3.7%)
Disease progression	22 (75.9%)	19 (70.4%)
Withdrawal of consent	0	1 (3.7%)
Study ongoing, n (%)	6 (20.7%)	2 (7.4%)
Off study, n (%)	23 (79.3%)	25 (92.6%)
Study completed	0	0
Study discontinued	23 (79.3%)	25 (92.6%)
Primary reason for study discontinuation		
Adverse event	0	1 (3.7%)
Death	10 (34.5%)	7 (25.9%)
Subject decision	6 (20.7%)	5 (18.5%)
Disease progression	7 (24.1%)	11 (40.7%)
Withdrawal of consent	0	1 (3.7%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.1.5.1all.jp

2.1.1.3 人口統計学的特性

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化学療法群の間で同様であった。人口統計学的特性は、被験者が組み入れられた地域において想定された子宮頸癌患者集団における特性と一致していた。被験者の組入れが多かった国は、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、ギリシャ及び英国）で 172 名、日本で 56 名、台湾で 34 名、オーストラリアで 30 名及び北米（米国及びカナダ）で 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 Table 14.1.1.4all]）。

全体集団において、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。全体集団における年齢の中央値は 51.0 歳であった（表 4）。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）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。

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 - Study 1676: Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set) – Total Population

	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)	Total (N=608)
Age (years)			
n	304	304	608
Mean (SDv)	51.1 (11.59)	51.2 (11.77)	51.1 (11.67)
Median	51.0	50.0	51.0
Q1 : Q3	42.0 : 60.0	43.0 : 59.0	43.0 : 59.0
Min : Max	22 : 81	24 : 87	22 : 87
Age Groups (years), n (%)			
<65	269 (88.5%)	264 (86.8%)	533 (87.7%)
≥65	35 (11.5%)	40 (13.2%)	75 (12.3%)
Age Groups (years), n (%)			
<65	269 (88.5%)	264 (86.8%)	533 (87.7%)
≥65 and <75	30 (9.9%)	29 (9.5%)	59 (9.7%)
≥75	5 (1.6%)	11 (3.6%)	16 (2.6%)
Race, n (%)			
White	193 (63.5%)	192 (63.2%)	385 (63.3%)
Black or African American	9 (3.0%)	12 (3.9%)	21 (3.5%)
Asian	88 (28.9%)	88 (28.9%)	176 (28.9%)
American Indian or Alaska native	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
Other	8 (2.6%)	4 (1.3%)	12 (2.0%)
Unknown	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
Not reported	3 (1.0%)	6 (2.0%)	9 (1.5%)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	251 (82.6%)	250 (82.2%)	501 (82.4%)
Hispanic or Latino	47 (15.5%)	44 (14.5%)	91 (15.0%)
Not reported	6 (2.0%)	10 (3.3%)	16 (2.6%)
Geographic region, n (%)			
North America	32 (10.5%)	34 (11.2%)	66 (10.9%)
Asia	83 (27.3%)	83 (27.3%)	166 (27.3%)
Rest of World	189 (62.2%)	187 (61.5%)	376 (61.8%)
Height (cm)			
n	304	304	608
Mean (SDv)	160.73 (6.639)	159.99 (6.628)	160.36 (6.638)
Median	160.15	159.05	160.00
Q1 : Q3	155.90 : 165.10	155.35 : 164.50	155.65 : 165.00
Min : Max	147.0 : 178.0	137.0 : 181.0	137.0 : 181.0
Body Weight (kg)			
n	304	304	608
Mean (SDv)	64.14 (16.166)	63.60 (16.140)	63.87 (16.142)
Median	61.80	61.20	61.55
Q1 : Q3	51.90 : 73.00	52.00 : 73.20	52.00 : 73.00
Min : Max	35.9 : 128.7	35.0 : 120.0	35.0 : 128.7
BMI (kg/m^2)			
n	304	304	608
Mean (SDv)	24.779 (5.9095)	24.783 (5.8057)	24.781 (5.8530)
Median	23.480	23.720	23.595
Q1 : Q3	20.740 : 27.870	20.510 : 28.305	20.645 : 28.250
Min : Max	14.17 : 49.00	14.20 : 46.62	14.17 : 49.00
ECOG performance status, n (%)			
0	142 (46.7%)	141 (46.4%)	283 (46.5%)
1	162 (53.3%)	163 (53.6%)	325 (53.5%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.

Abbreviations: BMI, body mass index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Max, maximum; Min, minimum; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SDv, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.2.1.1all

全体集団における腫瘍の組織型、組織学的異型度、診断時の International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）の進行期分類、初回診断からの時間及び疾患の程度を表 5 に示す。双方向ウェブ応答システム（IWRS）を介して入手した組織型は、SCC が 78.5%（477/608 名）、AC が 21.5%（131/608 名）であった。組織型について、IWRS と電子的データ収集（EDC）のデータベース間にわずかな不一致があった。EDC での組織型は SCC が 77.8%（473/608 名）、AC が 22.2%（135/608 名、うち腺癌 116 名、腺扁平上皮癌 19 名）であった。診断時の FIGO 進行期分類は、全体集団の 22.2%（135/608 名）が Stage IVB であった。組入れ時において、全体集団の 94.4%（574/608 名）が転移を有していた。全体集団の 5.6%（34/608 名）のみが再発性又は持続性であった。なお、再発性と持続性に臨床的に意味のある区別はないため、本試験では患者集団を「再発性、持続性又は転移性」ではなく、「再発性又は転移性」と表記することとした。組織型以外のベースライン特性は、SCC 患者と AC 患者の間でおおむね一貫していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 4.4.1]）。

表 5 - Study 1676: Baseline Tumor Characteristics (Full Analysis Set) – Total Population

	Cemiplimab (N=304)	**Chemotherapy (N=304)**	**Total (N=608)**
Histology/cytology per EDC n(%)			
AC Histology	64 (21.1%)	71 (23.4%)	135 (22.2%)
Adenocarcinoma	54 (17.8%)	62 (20.4%)	116 (19.1%)
Adenosquamous cell carcinoma	10 (3.3%)	9 (3.0%)	19 (3.1%)
SCC Histology	240 (78.9%)	233 (76.6%)	473 (77.8%)
Histology/cytology per IWRS n(%)			
AC Histology	65 (21.4%)	66 (21.7%)	131 (21.5%)
SCC Histology	239 (78.6%)	238 (0.78%)	477 (78.5%)
Histologic grade, n(%)			
Moderately differentiated	81 (26.6%)	93 (30.6%)	174 (28.6%)
Poorly differentiated	64 (21.1%)	67 (22.0%)	131 (21.5%)
Undifferentiated	4 (1.3%)	2 (0.7%)	6 (1.0%)
Unknown	123 (40.5%)	118 (38.8%)	241 (39.6%)
Well differentiated	32 (10.5%)	24 (7.9%)	56 (9.2%)
FIGO stage at initial diagnosis, n(%)			
Stage I	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
Stage IA	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
Stage IA1	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
Stage IA2	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
Stage IB	14 (4.6%)	6 (2.0%)	20 (3.3%)
Stage IB1	24 (7.9%)	24 (7.9%)	48 (7.9%)
Stage IB2	16 (5.3%)	24 (7.9%)	40 (6.6%)
Stage II	12 (3.9%)	7 (2.3%)	19 (3.1%)
Stage IIA	7 (2.3%)	9 (3.0%)	16 (2.6%)
Stage IIA1	0	2 (0.7%)	2 (0.3%)
Stage IIA2	5 (1.6%)	4 (1.3%)	9 (1.5%)

	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)	Total (N=608)
Stage IIB	60 (19.7%)	65 (21.4%)	125 (20.6%)
Stage III	15 (4.9%)	10 (3.3%)	25 (4.1%)
Stage IIIA	2 (0.7%)	6 (2.0%)	8 (1.3%)
Stage IIIB	50 (16.4%)	55 (18.1%)	105 (17.3%)
Stage IVA	15 (4.9%)	15 (4.9%)	30 (4.9%)
Stage IVB	72 (23.7%)	63 (20.7%)	135 (22.2%)
Unknown	7 (2.3%)	7 (2.3%)	14 (2.3%)
Time from initial diagnosis to randomization (months) [a]			
n	304	304	608
Mean (SDv)	39.145 (38.0589)	39.580 (38.8464)	39.363 (38.4236)
Median	27.695	26.020	26.910
Q1 : Q3	16.115 : 47.050	16.475 : 46.505	16.315 : 46.520
Min : Max	3.81 : 283.33	3.68 : 296.41	3.68 : 296.41
Extent of Disease at screening, n(%)			
Metastatic	284 (93.4%)	290 (95.4%)	574 (94.4%)
Recurrent/Persistent	20 (6.6%)	14 (4.6%)	34 (5.6%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; EDC, electronic data capture; IWRS, Interactive voice response system; Max, maximum; Min, minimum; SCC, squamous cell carcinoma; SDv, standard deviation.
[a] Time from Initial Diagnosis to Randomization (months) = (Date of randomization - Date of initial diagnosis)/30.4375.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.1.8, 14.1.2.2.1all

2.1.1.3.1 日本で組み入れられた被験者

日本の被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間で同様であった。日本の多くの被験者が 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 6）。ECOG PS は、73.2%（41/56 名）で 0、26.8%（15/56 名）で 1 であった。

表 6 - Study 1676: Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set) – Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)	Total (N=56)
Age (years)			
n	29	27	56
Mean (SDv)	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%)
Age Groups (years), n (%)			
<65	19 (65.5%)	19 (70.4%)	38 (67.9%)
≥65 and <75	8 (27.6%)	7 (25.9%)	15 (26.8%)
≥75	2 (6.9%)	1 (3.7%)	3 (5.4%)
Race, n (%)			
White	1 (3.4%)	0	1 (1.8%)
Asian	28 (96.6%)	27 (100%)	55 (98.2%)

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)	Total (N=56)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	28 (96.6%)	27 (100%)	55 (98.2%)
Hispanic or Latino	1 (3.4%)	0	1 (1.8%)
Geographic region, n (%)			
Asia	29 (100%)	27 (100%)	56 (100%)
Height (cm)			
n	29	27	56
Mean (SDv)	157.22 (4.901)	157.12 (4.968)	157.17 (4.889)
Median	157.30	158.00	157.35
Q1 : Q3	153.50 : 160.30	152.90 : 161.00	153.25 : 160.50
Min : Max	149.0 : 170.1	146.6 : 168.2	146.6 : 170.1
Body Weight (kg)			
n	29	27	56
Mean (SDv)	54.61 (11.794)	52.37 (12.212)	53.53 (11.941)
Median	52.70	50.00	51.45
Q1 : Q3	47.90 : 60.50	41.60 : 57.50	45.05 : 59.00
Min : Max	35.9 : 84.2	36.6 : 81.7	35.9 : 84.2
BMI (kg/m^2)			
n	29	27	56
Mean (SDv)	22.072 (4.6570)	21.135 (4.4286)	21.621 (4.5317)
Median	21.510	19.800	21.255
Q1 : Q3	18.990 : 23.800	17.640 : 23.120	18.045 : 23.605
Min : Max	15.88 : 36.83	15.04 : 32.73	15.04 : 36.83
ECOG performance status, n (%)			
0	22 (75.9%)	19 (70.4%)	41 (73.2%)
1	7 (24.1%)	8 (29.6%)	15 (26.8%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; BMI, body mass index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Max, maximum; Min, minimum; Q1, first quartile; Q3, third quartile SCC, squamous cell carcinoma; SDv, standard deviation.
ECOG, Geographical region are based on the clinical database.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.2.1.1all.jp

日本の被験者のベースライン腫瘍特性を表 7 に示す。日本の被験者の腫瘍特性について、IWRS と EDC のデータベースは一致していた。日本の被験者における腫瘍の組織型は、SCC が 94.6%（53/56 名）、AC が 5.4%（3/56 名）であった。診断時の FIGO 進行期分類は、日本の被験者全体では Stage IVB が 32.1%（18/56 名）で、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 41.4%（12/29 名）及び 22.2%（6/27 名）であった。組入れ時において、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。なお、「再発性」と「持続性」に臨床的に意味のある区別はないため、日本の被験者集団も、全体集団と同様に「再発性、持続性又は転移性」ではなく、「再発性又は転移性」と表記する。

表 7 - Study 1676: Baseline Tumor Characteristics (Full Analysis Set) – Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)	Total (N=56)
Histology/cytology per EDC n(%)			
Adenocarcinoma	2 (6.9%)	1 (3.7%)	3 (5.4%)
Squamous cell carcinoma	27 (93.1%)	26 (96.3%)	53 (94.6%)
Histologic grade, n(%)			
Moderately differentiated	1 (3.4%)	0	1 (1.8%)
Poorly differentiated	0	3 (11.1%)	3 (5.4%)
Unknown	28 (96.6%)	23 (85.2%)	51 (91.1%)
Well differentiated	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
FIGO stage at initial diagnosis, n(%)			
Stage IB	0	2 (7.4%)	2 (3.6%)
Stage IB1	4 (13.8%)	3 (11.1%)	7 (12.5%)
Stage IB2	3 (10.3%)	4 (14.8%)	7 (12.5%)
Stage IIA	1 (3.4%)	0	1 (1.8%)
Stage IIA1	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
Stage IIA2	0	1 (3.7%)	1 (1.8%)
Stage IIB	3 (10.3%)	2 (7.4%)	5 (8.9%)
Stage IIIB	5 (17.2%)	6 (22.2%)	11 (19.6%)
Stage IVA	1 (3.4%)	2 (7.4%)	3 (5.4%)
Stage IVB	12 (41.4%)	6 (22.2%)	18 (32.1%)
Time from initial diagnosis to randomization (months) [a]			
n	29	27	56
Mean (SDv)	35.877 (19.6790)	35.687 (33.2008)	35.785 (26.8001)
Median	31.410	21.260	28.515
Q1 : Q3	25.530 : 46.950	12.550 : 43.370	16.375 : 46.340
Min : Max	3.81 : 90.91	6.37 : 142.92	3.81 : 142.92
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%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; EDC, electronic data capture; IWRS, Interactive voice response system; Max, maximum; Min, minimum; SCC, squamous cell carcinoma; SDv, standard deviation.
[a] Time from Initial Diagnosis to Randomization (months) = (Date of randomization - Date of initial diagnosis)/30.4375.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.2.2.1all.jp

2.1.1.4 前治療

全体集団において、全ての被験者（100.0%［608/608 名］）はがんに対する治療歴があり、ベバシズマブの投与歴がある被験者は 48.8%（297/608 名）であった。最も多かったベバシズマブ未投与の理由は「ベバシズマブが利用可能でなかった」（37.0%［225/608 名］）であり、これは国際共同で行われた本試験の全ての実施地域でベバシズマブが利用可能では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 化学療法群の間で同様であった。パクリタキセルの投与歴のある被験者は 92.1%（560/608 名）であった（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]）。ほぼ全ての被験者で、過去のプラチナ製剤による治療後に病勢進行が認められた。

全体集団では、過去の再発性又は転移性疾患に対して 56.9%（346/608 名）が一次治療の全身療法を受けており、42.6%（259/608 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]）。全体集団の 85.7%（521/608 名）が過去に放射線療法を受けており、52.3%（318/608 名）が、がんに対する手術歴を有していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.5.1all]及び[Post-text Table 14.1.3.4all]）。

SCC 患者と AC 患者の間で過去の全身療法のライン数、放射線療法又は手術歴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 4.5.1]）。前治療に関するデータは、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間で同様であった。

2.1.1.4.1 日本で組み入れられた被験者

日本の全ての被験者（100.0%［56/56 名］）はがんにに対する治療歴があり、ベバシズマブの投与歴がある被験者は 58.9%（33/56 名）であった。最も多かったベバシズマブ未投与の理由は、「瘻孔形成のリスク」であった。ベバシズマブの投与歴がある被験者は、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］）。また、パクリタキセルの投与歴がある被験者は 98.2%（55/56 名）であった（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]）。全ての被験者が過去のプラチナ製剤による治療後に病勢進行が認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.3.1.1all.jp）。

日本の被験者の 42.9%（24/56 名）が再発性又は転移性疾患に対して一次治療の全身療法を受けており、57.1%（32/56 名）の被験者が再発性又は転移性疾患に対して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）。日本の被験者の 87.5%（49/56 名）が過去に放射線療法を受けており、41.1%（23/56 名）は過去にがんに対する手術歴を有していた（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]）。

全体として、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。

2.1.1.5 治験治療の遵守状況

全体集団における治験治療の遵守状況は、多くの被験者で 80%以上 100%以下であった（表 8）。SCC 患者と AC 患者の間で治験治療の遵守状況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 4.6.3]）。

表 8 - Study 1676: Treatment Compliance (Safety Analysis Set) – Total Population

		Chemotherapy					
	Cemiplimab (N=300)	**Pemetrexed (N=109)**	**Topotecan (N=16)**	**Irinotecan (N=19)**	**Gemcitabine (N=118)**	**Vinorelbine (N=28)**	**Total (N=290)**
Treatment Compliance [a], n (%)							
< 60%	3 (1.0%)	0	0	0	5 (4.2%)	0	5 (1.7%)
≥ 60% - < 80%	39 (13.0%)	21 (19.3%)	2 (12.5%)	1 (5.3%)	13 (11.0%)	3 (10.7%)	40 (13.8%)
≥ 80% - ≤ 100%	258 (86.0%)	88 (80.7%)	14 (87.5%)	18 (94.7%)	96 (81.4%)	23 (82.1%)	239 (82.4%)
> 100%	0	0	0	0	4 (3.4%)	2 (7.1%)	6 (2.1%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
[a] Treatment Compliance = (Number of doses of study administered during treatment period/Number of doses of study drug planned to be administered during treatment period) *100%.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.4.4all

2.1.1.5.1 日本で組み入れられた被験者

日本の被験者の多くで治験治療の遵守状況は 80%以上 100%以下であった（表 9）。

表 9 - Study 1676: Treatment Compliance (Safety Analysis Set) – Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy		
		Irinotecan (N=8)	Gemcitabine (N=19)	All (N=27)
Treatment Compliance [a], n (%)				
< 60%	1 (3.4%)	0	2 (10.5%)	2 (7.4%)
≥ 60% - < 80%	2 (6.9%)	1 (12.5%)	3 (15.8%)	4 (14.8%)
≥ 80% - ≤ 100%	26 (89.7%)	7 (87.5%)	13 (68.4%)	20 (74.1%)
> 100%	0	0	1 (5.3%)	1 (3.7%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
[a] Treatment Compliance = (Number of doses of study drug administered during treatment period/Number of doses of study drug planned to be administered during treatment period) *100%.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.4.4all.jp

2.1.2 有効性の結果

OS に関して 2 回の中間解析が事前に計画された。1 回目の中間解析は、OS に関するイベント（死亡）が SCC 患者の約 70%（238 件）に観察された時点で実施することが計画された。2 回目の中間解析は、OS に関するイベント（死亡）が SCC 患者の約 85%（289 件）に観察された時点で実施することが計画された。各中間解析の α 消費は各解析時の実際の死亡数に基づいて更新した。OS の 1 回目の中間解析のデータカットオフ日は 2020 年 8 月 31 日、データベースロックは 2020 年 11 月 3 日であった。SCC 患者における合計 252 名の死亡が OS の 1 回目の中間解析に含まれた。OS の 1 回目の中間解析の名目上の片側 α は 0.00922 であった。1 回目の中間解析の時点で、IDMC は試験の継続を勧告した。Regeneron 社は、1 回目の中間解析時点ではいずれの集計データも見ることはできなかった。

OS の 2 回目の中間解析の結果を以下に示す。有効性解析では、階層化した検定の手順を適用し、ファミリーワイズの第一種過誤確率を制御した。階層化した検定の手順を用いた、SCC 患者及び全体集団の主要評価項目（OS）及び副次評価項目（PFS、QoL、ORR）の検定順序の詳細を表 10 に示す。

OS の変化が SCC 患者で有意であった場合（ステップ 1）、最終解析としてステップ 2 から 14 までの統計学的検定が片側 $\alpha = 0.025$ で実行された。

表 10 - 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：無増悪期間、ORR：客観的奏効率、GHS：Global Health Status、QoL：生活の質

SCC 患者における OS の結果が良好であったことから（詳細は 2.1.2.1 項参照）、IDMC は全会一致で本試験の早期終了を勧告した。その結果、治験実施計画書及び SAP に従い、全ての α を用いて全ての評価項目が解析され、これを 1676 試験の主要な解析とみなした。有効性解析の詳細は治験実施計画書に記載した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Appendix 16.1.1 [Section 10]）。

次に、SAP に従い全体集団で OS を評価した。セミプリマブの統計学的に有意なベネフィットが最初の 8 つの階層で観察された。さらに、ステップ 10～12 及びステップ 14 で名目上有意であった。事前に規定した腫瘍組織型で層別した部分集団解析では、AC 患者においても SCC 患者と同程度の OS に対するベネフィットが認められ、それぞれが全体集団でのベネフィットに寄与していた。日本の被験者について、OS、PFS 及び ORR の記述的解析は全体集団を対象とした 2 回目の中間解析時に行われた。

2.1.2.1 全生存期間

SCC 患者における有効性の主要評価項目を、本試験の主要評価項目とした。SCC 患者における OS 中央値は、セミプリマブ群で 11.1 か月（95% CI : 9.2～13.4 か月）、IC 化学療法群で 8.8 か月（95% CI : 7.6～9.8 か月）であった（HR : 0.727［95% CI : 0.579～0.914］、片側 p＝0.00306）（表 11 及び図 1）。推定 12 か月生存率は、セミプリマブ群で 48.2%（95% CI : 41.3%～54.7%）、IC 化学療法群で 35.3%（95% CI : 28.6%～42.1%）であった。

全体集団において、OS の解析は合計 395 名の死亡に基づいて行われ、セミプリマブ群 184 名（60.5%）及び IC 化学療法群 211 名（69.4%）であった。OS 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（HR : 0.685［95% CI : 0.560～0.838］、片側 p = 0.00011）（表 11 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%］）より高かった。

事前に規定した部分集団解析では、主要評価項目の結果が組織型の層別で一貫しているかを評価した。この解析では、全体集団における統計学的に有意な OS の結果が、組織型が SCC 及び AC の部分集団においても一貫して認められた。AC 患者における 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）であった（HR : 0.556［95% CI : 0.363～0.853］）（表 11 及び図 3）。推定 12 か月生存率はセミプリマブ群で 57.4%（95% CI : 43.9%～68.7%）、IC 化学療法群で 26.0%（95% CI : 15.5%～37.8%）であった。

表 11 - Study 1676: Overall Survival (Full Analysis Set) – Total Population

	SCC		AC		Total	
	Cemiplimab (N=239)	**Chemotherapy (N=238)**	**Cemiplimab (N=65)**	**Chemotherapy (N=66)**	**Cemiplimab (N=304)**	**Chemotherapy (N=304)**
Number of deaths, n (%)	143 (59.8%)	161 (67.6%)	41 (63.1%)	50 (75.8%)	184 (60.5%)	211 (69.4%)
Number of censored patients, n (%)	96 (40.2%)	77 (32.4%)	24 (36.9%)	16 (24.2%)	120 (39.5%)	93 (30.6%)
Median (95% CI), (months)[a]	11.1 (9.2, 13.4)	8.8 (7.6, 9.8)	13.3 (9.6, 17.6)	7.0 (5.1, 9.7)	12.0 (10.3, 13.5)	8.5 (7.5, 9.6)
Stratified log-rank test one-sided p-value [b][c]	0.00306				0.00011	
HR (95% CI) [b][d]	0.727 (0.579, 0.914)		0.556 (0.363, 0.853)		0.685 (0.560, 0.838)	
Estimated Survival Probability , % (95% CI)[a]						
6 months	69.6 (63.3, 75.0)	68.5 (61.9, 74.1)	69.6 (56.5, 79.4)	57.7 (44.4, 68.9)	69.6 (64.0, 74.5)	66.1 (60.3, 71.3)
12 months	48.2 (41.3, 54.7)	35.3 (28.6, 42.1)	57.4 (43.9, 68.7)	26.0 (15.5, 37.8)	50.2 (44.1, 56.0)	33.2 (27.4, 39.0)
18 months	33.4 (26.3, 40.6)	16.1 (10.4, 22.8)	34.2 (21.5, 47.3)	17.7 (8.9, 29.0)	33.4 (27.2, 39.7)	16.9 (11.9, 22.6)
24 months	25.3 (17.8, 33.5)	13.6 (8.1, 20.4)	19.5 (8.4, 34.1)	10.1 (2.7, 23.3)	23.6 (17.1, 30.6)	12.8 (8.0, 18.8)
30 months	25.3 (17.8, 33.5)	10.8 (5.2, 18.8)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	23.6 (17.1, 30.6)	11.0 (6.1, 17.5)
36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.

Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; CI, confidence interval; NE, not evaluable; SCC, squamous cell carcinoma.

[a] Based on Kaplan-Meier method.

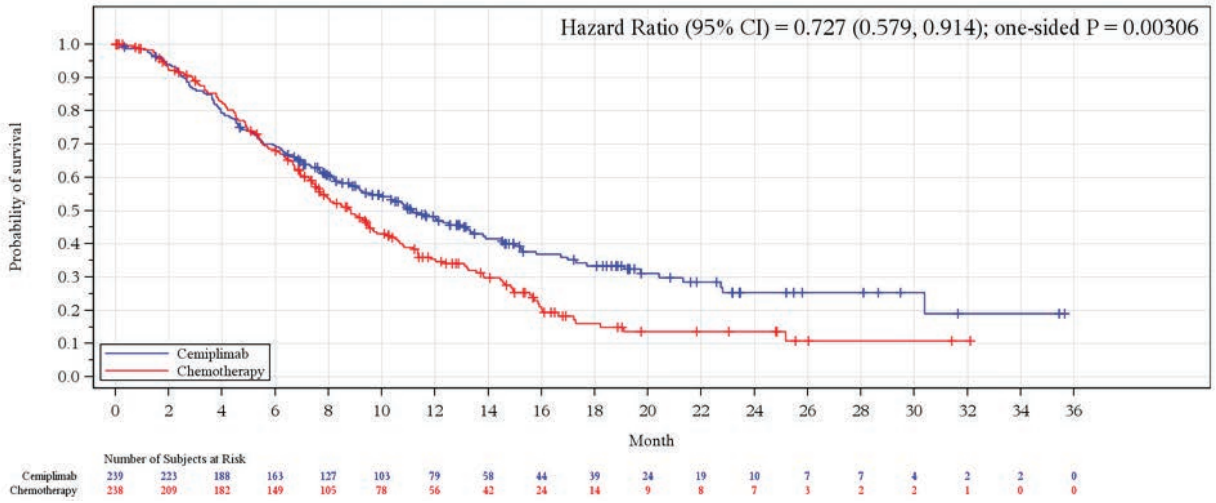
[b] Stratified by geographic region (North America versus Asia versus ROW) for SCC and AC. Stratified by geographic region (North America versus Asia versus ROW) and Histology (SCC versus AC) according to IWRS for Total.

[c] One-sided p-value converted from stratified log-rank test two-sided p-value. Significant threshold is set to 0.01508 using O'Brien Fleming alpha spending function.

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

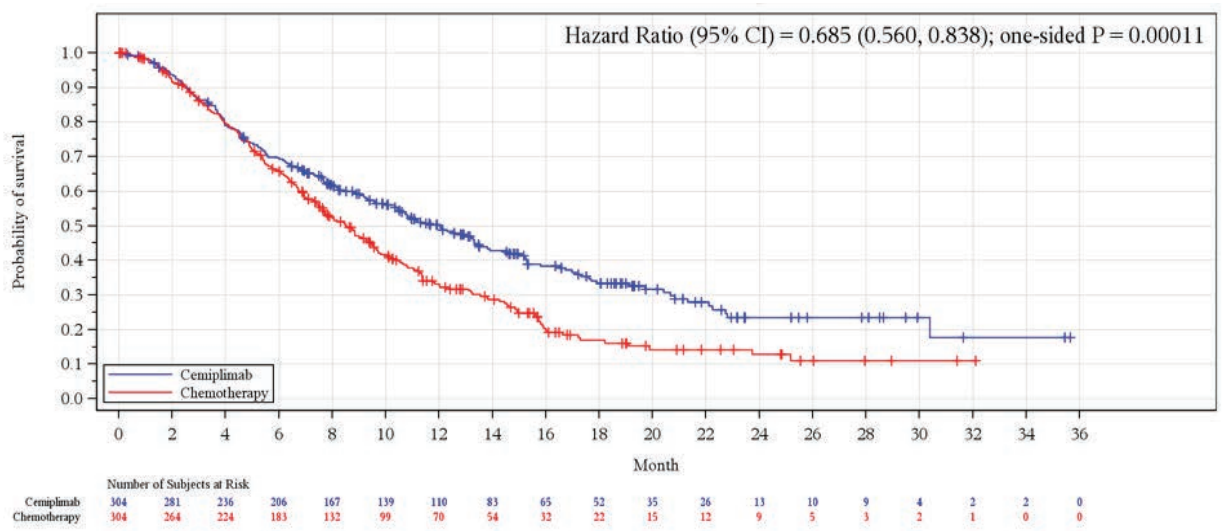
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table s 14.2.1.1all, 14.2.1.1scc, and 14.2.1.1ade

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



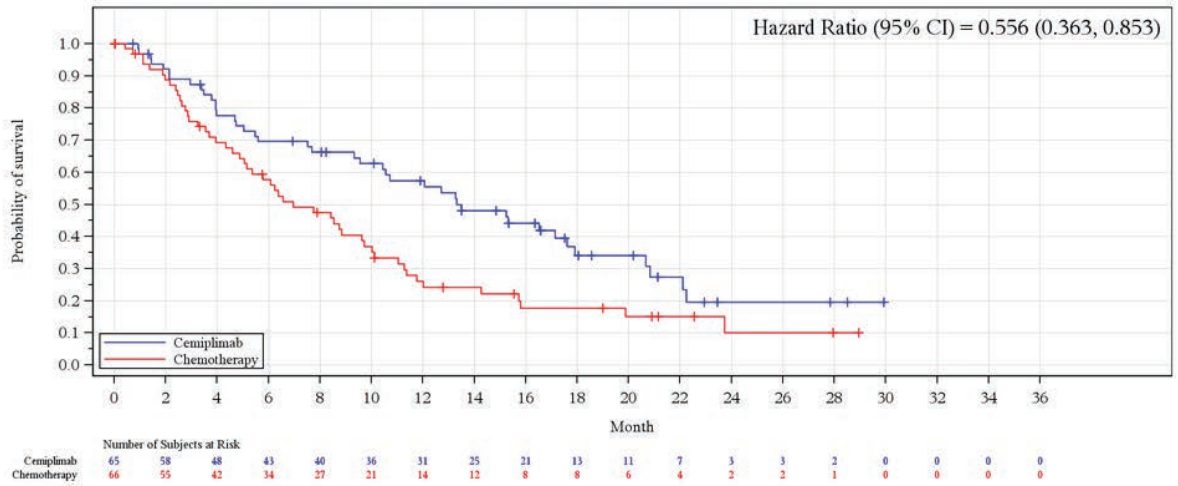
Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.1.1scc

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



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.1.1all

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



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.1.1ade

データカットオフ日時点で死亡日が不明の被験者の OS は、最後に生存が確認された日で打切りとした。全体集団における打切りの詳細を表 12 に示す。

表 12 - Summary of Patients Censored in Overall Survival (Full Analysis Set) – Total Population

	Cemiplimab (N=304)	**Chemotherapy (N=304)**
Number of patients without event, n (%)	120 (39.5%)	93 (30.6%)
Reason for censoring, n (%)		
Alive at the cut-off date	102 (33.6%)	65 (21.4%)
Alive before the cut-off date	1 (0.3%)	0
Withdrew consent	9 (3.0%)	25 (8.2%)
Lost to follow-up	8 (2.6%)	3 (1.0%)
Time from last known alive date to cut-off date (months)		
n	18	28
Mean (SDv)	15.25 (10.826)	21.11 (7.655)
Median	15.10	23.13
Q1 : Q3	3.68 : 25.89	15.02 : 26.22
Min : Max	0.7 : 30.6	6.6 : 34.0
Time from last known alive date to cut-off date (class)		
n	18	28
>2 months	17 (94.4%)	28 (100%)
>4 months	13 (72.2%)	28 (100%)
>6 months	12 (66.7%)	28 (100%)
>8 months	12 (66.7%)	26 (92.9%)

	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)
>10 months	11 (61.1%)	24 (85.7%)
>12 months	10 (55.6%)	24 (85.7%)
>14 months	9 (50.0%)	22 (78.6%)
>16 months	9 (50.0%)	20 (71.4%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: Q1, first quartile; Q3, third quartile; SDv, standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.1.8all

IWRS と EDC の臨床データベースに入力された組織型間の不一致を説明するための感度解析を実施した。主要な解析は、IWRS 情報に基づいて実施した。EDC に基づいた組織型で層別化した OS について、更に感度解析を実施した。EDC には、全ての患者に対して正しい組織型が入力された。感度解析の OS の結果は、主要な解析の OS の結果と一致した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.1]）。

後治療として免疫チェックポイント阻害剤が投与された被験者を対象とした感度解析を実施した（本試験では治験治療のクロスオーバーは許可しなかった）。割り当てられた治験治療に続く生存の追跡調査期間中に 53 名の被験者が免疫チェックポイント阻害剤の投与を受けた（50 名が PD-L1 阻害剤の投与を受け、他の 3 名がイピリムマブの投与を受けた）（表 21）。感度解析は、後治療として免疫チェックポイント阻害剤が投与され、打切りとなった被験者における OS に対して実施した。感度解析の OS の結果は、主要な解析の OS の結果と一致した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Section 5.1.1）。

2.1.2.1.1 日本で組み入れられた被験者

日本の被験者について、合計 34 名の死亡に基づき OS を解析した。死亡は、セミプリマブ群で 17 名（58.6%）、IC 化学療法群で 17 名（63.0%）に報告された。データカットオフ日時点で、セミプリマブ群の 12 名（41.4%）、IC 化学療法群の 10 名（37.0%）が打切りとなった。治験治療を継続中であった被験者は、セミプリマブ群で 20.7%（6/29 名）、IC 化学療法群で 7.4%（2/27 名）であった（表 3）。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。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（表 13、図 4）。推定 12 か月生存率は、セミプリマブ群で 35.7%（95% CI：17.6%～54.2%）、IC 化学療法群で 32.0%（95% CI：14.0%～51.7%）と、セミプリマブ群の方が高かった。

日本の SCC 患者において、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。(表 13 及び図 5)。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 29.7%（95% CI：12.4%～49.3%）及び 34.3%（95% CI：15.3%～54.3%）であった。

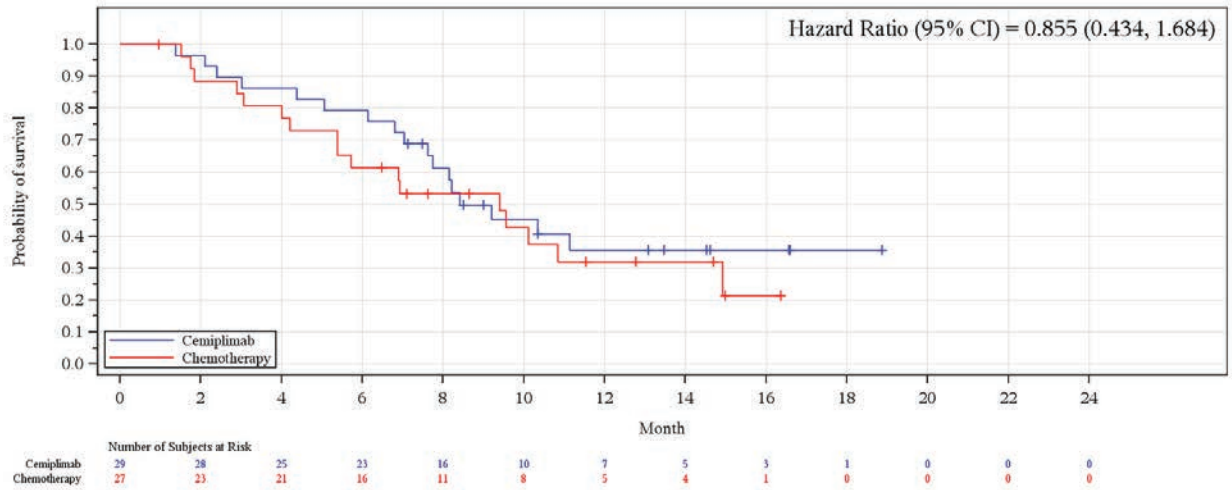
OS の結果に関しては、日本の被験者数が少ないこと、日本の被験者の観察期間（13.60 か月［範囲：6.0～25.3 か月］）が全体集団（18.18 か月［範囲：6.0～38.2 か月］）と比べて短いこと、及びデータカットオフ日に治験治療を継続中であった日本の被験者の割合が IC 化学療法群（7.4%）と比べてセミプリマブ群（20.7%）で高かったことを考慮する必要がある（2.1.5 項及び 2.1.1.2 項）。

表 13 - Study 1676: Overall Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan

	Total		SCC	
	Cemiplimab (N=29)	**Chemotherapy (N=27)**	**Cemiplimab (N=27)**	**Chemotherapy (N=26)**
Number of deaths, n (%)	17 (58.6%)	17 (63.0%)	17 (63.0%)	16 (61.5%)
Number of censored patients, n (%)	12 (41.4%)	10 (37.0%)	10 (37.0%)	10 (38.5%)
Median (95% CI), (months)[a]	8.4 (7.0, NE)	9.4 (5.4, 14.9)	8.3 (6.8, 11.1)	9.4 (5.4, 14.9)
HR (95% CI) [b][c]	0.855 (0.434, 1.684)		0.924 (0.464, 1.838)	
Estimated Survival Probability , % (95% CI)[a]				
6 months	79.3 (59.6, 90.1)	61.5 (40.3, 77.1)	77.8 (57.1, 89.3)	60.0 (38.4, 76.1)
12 months	35.7 (17.6, 54.2)	32.0 (14.0, 51.7)	29.7 (12.4, 49.3)	34.3 (15.3, 54.3)
18 months	35.7 (17.6, 54.2)	NE (NE, NE)	29.7 (12.4, 49.3)	NE (NE, NE)
24 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

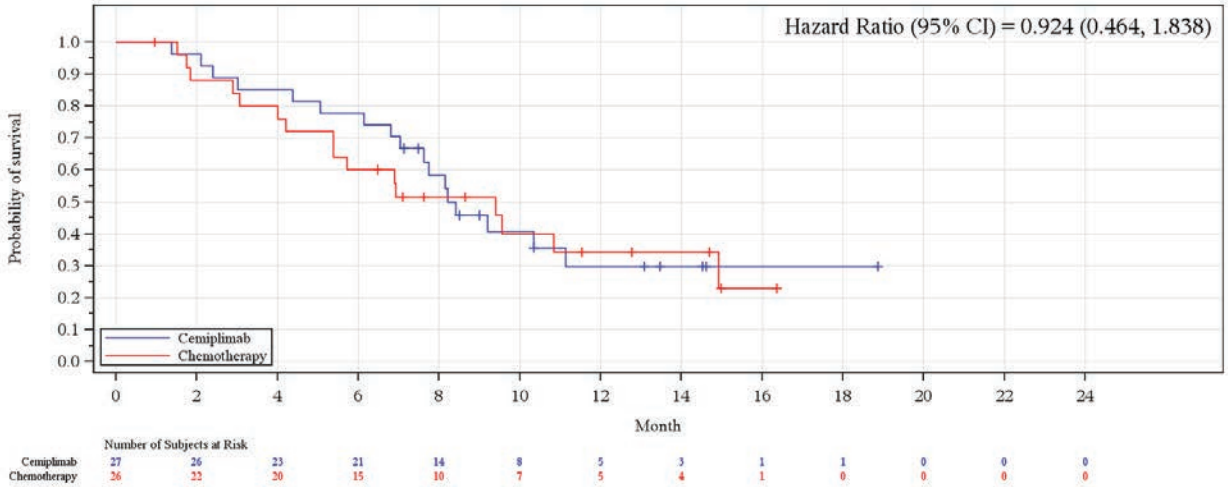
Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable.
[a] Based on Kaplan-Meier method.
[b] Stratified by Histology (SCC versus AC) according to IWRS for Total.
[c] Based on stratified proportional hazards model (cemiplimab vs IC chemotherapy).
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.1.1all.jp and Post-text Table 14.2.1.1scc.jp

図 4 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan (Patients with SCC and AC Histology)



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.1.1all.jp

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



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.1.1scc.jp

OS に関する感度解析を、後治療として免疫チェックポイント阻害剤（本試験では治験治療のクロスオーバーは認めなかった）の投与を受けた日本の被験者を対象に、免疫チェックポイント阻害剤による後治療が開始された時点で打切りとして実施した。感度解析による OS の結果は、主要な解析による OS の結果と一致した。OS の IC 化学療法群に対するセミプリマブ群の HR は 0.826（95% CI：0.420～1.623）、OS 中央値はセミプリマブ群で 8.4 か月（95% CI：7.0 か月～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 14.2.1.3all.jp]）。

2.1.2.2 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 週間間隔で、その後は 12 週間間隔で実施した（2.1.1.1 項）。全体集団において、セミプリマブのベネフィットが経時的に観察された。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（HR：0.745［95% CI：0.625～0.890］、片側 p = 0.00048）（表 14）。PFS は、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群よりも臨床的かつ統計学的に有意に延長した。Kaplan-Meier（K-M）プロットでは、両群の PFS の曲線が中央値に到達した後に分離し、後半の両群の差により全体で有意な HR が生じたことを示した（図 6）。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%］）より高かった。

SCC 患者における PFS 中央値は、セミプリマブ群で 2.8 か月（95% CI：2.6～4.0 か月）、IC 化学療法群で 2.9 か月（95% CI：2.7～3.9 か月）であった（HR：0.705［95% CI：0.578～0.861］、片側 p＝0.00026）（表 14）。K-M プロットでは、両群の PFS 曲線が中央値に到達した後、持続的に分離した（図 7）。

AC 患者における PFS 中央値は、セミプリマブ群と IC 化学療法群で同様であり、それぞれ 2.7 か月（95% CI：2.3～4.0 か月）及び 2.8 か月（95% CI：2.0～3.2 か月）であった（HR：0.912［95% CI：0.623～1.335］）（表 14）。K-M プロットでは、両群の PFS 曲線が中央値に到達した後、持続的に分離した（図 8）。

表 14 - Study 1676: Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Total Population

	Total		SCC		AC	
	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)	Cemiplimab (N=239)	Chemotherapy (N=238)	Cemiplimab (N=65)	Chemotherapy (N=66)
Number of events, n (%)	253 (83.2%)	269 (88.5%)	197 (82.4%)	214 (89.9%)	56 (86.2%)	55 (83.3%)
Progressive Disease, n (%)	212 (69.7%)	215 (70.7%)	163 (68.2%)	172 (72.3%)	49 (75.4%)	43 (65.2%)
Number of deaths, n (%)	41 (13.5%)	54 (17.8%)	34 (14.2%)	42 (17.6%)	7 (10.8%)	12 (18.2%)
Number of censored patients, n (%)	51 (16.8%)	35 (11.5%)	42 (17.6%)	24 (10.1%)	9 (13.8%)	11 (16.7%)
Median (95% CI), (months)[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)
Stratified log-rank test one-sided p-value [b][c]	0.00048		0.00026			
HR (95% CI) [b][d]	0.745 (0.625, 0.890)		0.705 (0.578, 0.861)		0.912 (0.623, 1.335)	
Estimated Event-Free Probability , % (95% CI)[a]						
6 months	33.5 (28.2, 38.9)	21.7 (17.1, 26.7)	34.5 (28.5, 40.5)	22.1 (16.9, 27.8)	30.1 (19.3, 41.6)	20.4 (11.2, 31.7)
12 months	18.8 (14.4, 23.6)	7.3 (4.6, 11.0)	21.0 (15.8, 26.6)	7.3 (4.2, 11.4)	10.6 (4.4, 20.0)	8.2 (2.7, 17.6)
18 months	13.0 (9.0, 17.8)	0.8 (0.1, 3.6)	14.5 (9.7, 20.1)	0.0 (NE, NE)	8.5 (3.0, 17.6)	4.1 (0.8, 12.2)
24 months	9.7 (6.0, 14.6)	NE (NE, NE)	10.3 (5.9, 16.0)	0.0 (NE, NE)	8.5 (3.0, 17.6)	NE (NE, NE)
30 months	7.8 (3.8, 13.6)	NE (NE, NE)	7.7 (3.2, 14.8)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
36 months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.

Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; NE, not evaluable; SCC, squamous cell carcinoma.

[a] Based on Kaplan-Meier method.

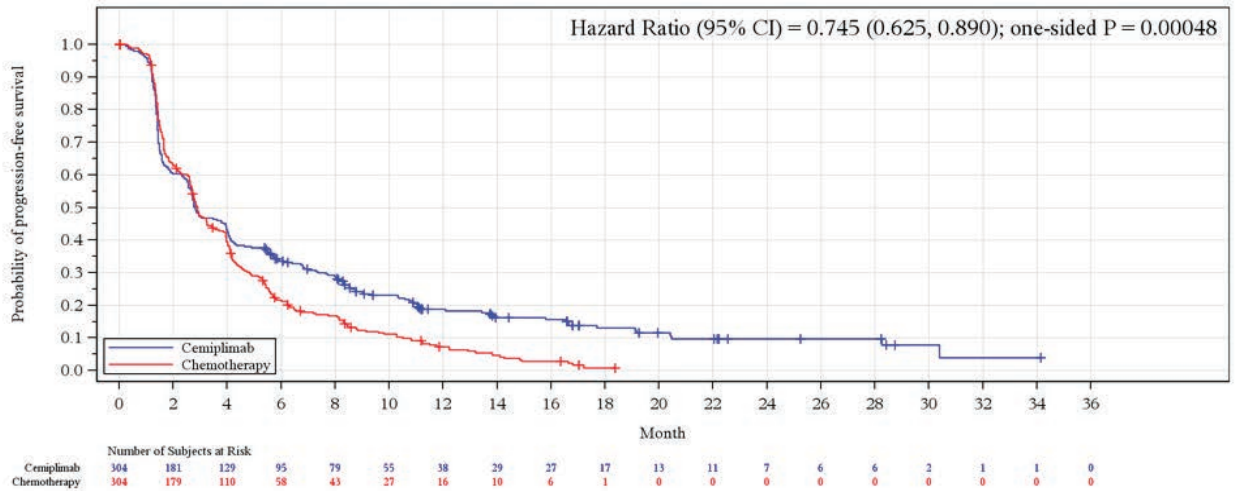
[b] Stratified by geographic region (North America versus Asia versus ROW) for SCC and AC. Stratified by geographic region (North America versus Asia versus ROW) and Histology (SCC versus AC) according to IWRS for Total.

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

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

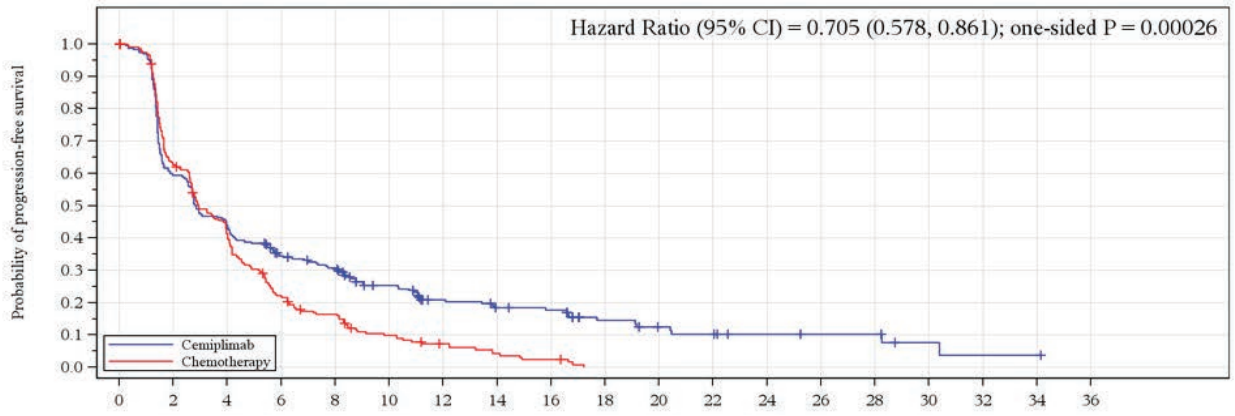
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.2.1all, 14.2.2.1scc, 14.2.2.1ade

図 6 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Total Population



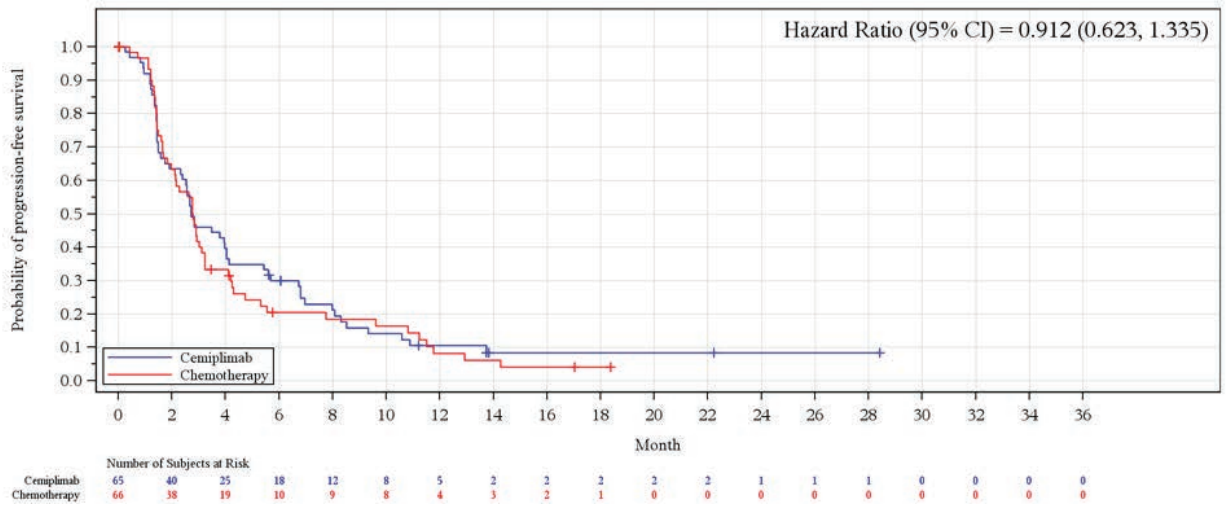
Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.2.1all

図 7 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.2.1scc

図 8 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients with AC Histology



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; CI, confidence interval.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.2.1ade

感度解析では、後治療としての抗がん剤療法及び臨床的病勢進行をPFSに関するイベントに含めた。PFSの感度解析の結果は、主要な解析の結果と一致していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.2]）。

2.1.2.2.1 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週間間隔で、その後は12週間間隔で実施した（2.1.1.1項）。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（表15）。K-Mプロットでは、両群のPFSの曲線が中央値に到達した後に分離する傾向を示しており、これは全体集団と一致していた（図9）。推定12か月無増悪生存率は、IC化学療法群（6.9%［95% CI：0.6%～24.5%］）に比べ、セミプリマブ群（14.6%［95% CI：4.0%～31.8%］）で高かった。

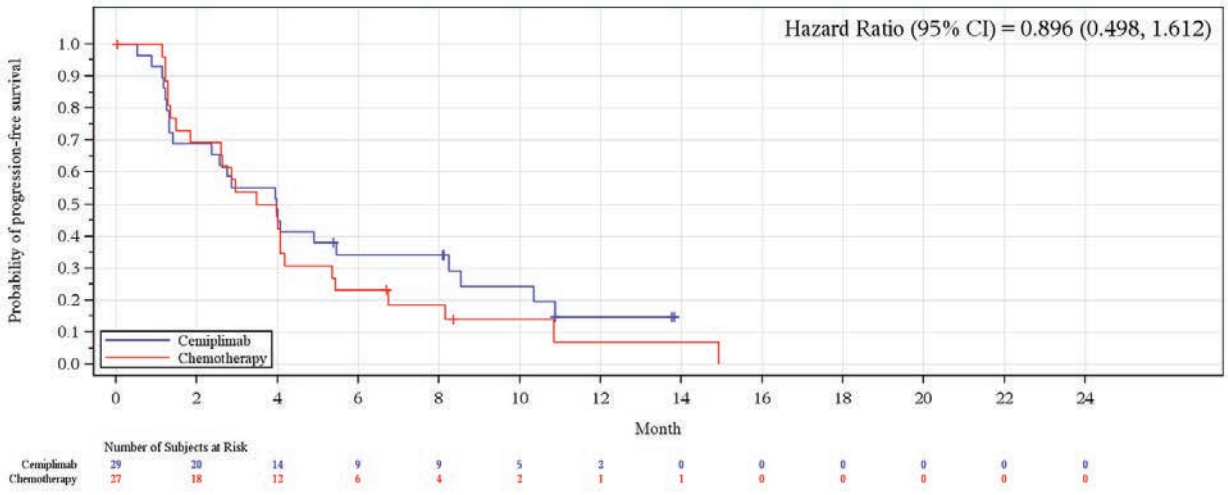
日本の被験者のSCC集団では、PFSのIC化学療法群に対するセミプリマブ群のHRは0.951（95% CI: 0.525～1.720）であった。PFS中央値は、セミプリマブ群では3.9か月（95% CI：1.3～5.5か月）であったのに対し、IC化学療法群では4.0か月（95% CI：2.6～5.4か月）であった（表15及び図10）。

表 15 - Study 1676: Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan

	Total		SCC	
	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)	Cemiplimab (N=27)	Chemotherapy (N=26)
Number of events, n (%)	23 (79.3%)	24 (88.9%)	22 (81.5%)	23 (88.5%)
Progressive Disease, n (%)	22 (75.9%)	21 (77.8%)	21 (77.8%)	20 (76.9%)
Number of deaths, n (%)	1 (3.4%)	3 (11.1%)	1 (3.7%)	3 (11.5%)
Number of censored patients, n (%)	6 (20.7%)	3 (11.1%)	5 (18.5%)	3 (11.5%)
Median (95% CI), (months)[a]	4.0 (1.4, 8.2)	3.7 (1.8, 4.2)	3.9 (1.3, 5.5)	4.0 (2.6, 5.4)
HR (95% CI) [b][c]	0.896 (0.498, 1.612)		0.951 (0.525, 1.720)	
Estimated Event-Free Probability , % (95% CI)[a]				
6 months	34.1 (17.8, 51.2)	23.1 (9.4, 40.3)	29.2 (13.6, 46.7)	24.0 (9.8, 41.7)
12 months	14.6 (4.0, 31.8)	6.9 (0.6, 24.5)	11.7 (2.2, 29.7)	7.2 (0.6, 25.3)
18 months	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)
24 months	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)

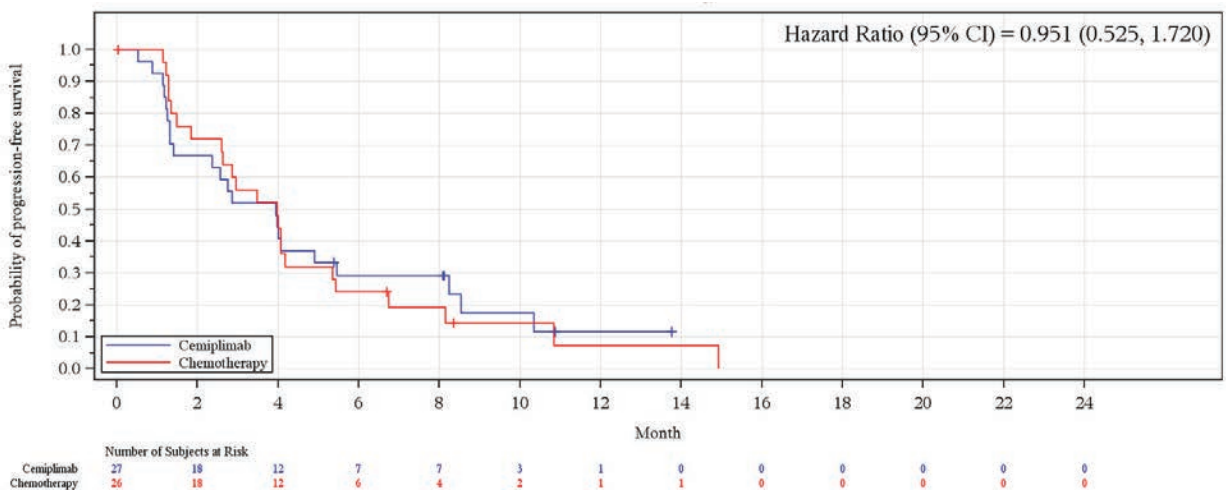
Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: NE, not evaluable; SCC, squamous cell carcinoma.
[a] Based on Kaplan-Meier method.
[b] Stratified by Histology (SCC versus AC) according to IWRS for Total.
[c] Based on stratified proportional hazards model (cemiplimab vs IC chemotherapy).
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.2.1all.jp and 14.2.2.1scc.jp

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



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.2.1all.jp

図 10 - Study 1676: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival (Full Analysis Set) – Patients in Japan (Patients with SCC Histology)



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.2.1scc.jp

日本の被験者を対象とした感度解析では、後治療としての抗癌剤治療及び臨床的病勢進行を PFS に関するイベントに含めた。感度解析による無増悪生存期間の結果は、主要な解析による PFS の結果と一致していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.2.5all.jp]及び [Post-text Table 14.2.2.6all.jp]）。

2.1.2.3 客観的奏効率

全体集団において、ORR（治験責任医師の評価による）は、IC 化学療法群（6.3%［95% CI：3.8%～9.6%］）と比較してセミプリマブ群（16.4%［95% CI：12.5%～21.1%］）で有意に高かった。セミプリマブ投与の化学療法に対するオッズ比は 2.984（95% CI：1.707～5.215）であった（CMH 検定の片側 p＝0.00004）。セミプリマブ群では、奏効が認められた 50 名の被験者のうち、PR が 40 名（13.2%）、CR が 10 名（3.3%）であった。IC 化学療法群では、奏効が認められた 19 名の被験者のうち、PR が 16 名（5.3%）、CR が 3 名（1.0%）であった（表 16）。

セミプリマブの IC 化学療法に対する ORR におけるベネフィットは、SCC 患者（それぞれ 17.6%［95% CI：13.0%～23.0%］及び 6.7%［95% CI：3.9%～10.7%］、CMH 検定の片側 p＝0.00014）及び AC 患者（それぞれ 12.3%［95% CI：5.5%～22.8%］及び 4.5%［95% CI：0.9%～12.7%］）の両方で認められた（表 16）。

表 16 - Study 1676: Best Overall Tumor Response Rate per RECIST 1.1 – CMH Test – (Full Analysis Set) – Total Population

	Total		SCC		AC	
	Cemiplimab (N=304)	**Chemotherapy (N=304)**	**Cemiplimab (N=239)**	**Chemotherapy (N=238)**	**Cemiplimab (N=65)**	**Chemotherapy (N=65)**
Best Overall Tumor Response, n (%)						
Complete Response (CR) [a]	10 (3.3%)	3 (1.0%)	7 (2.9%)	2 (0.8%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)
Partial Response (PR) [a]	40 (13.2%)	16 (5.3%)	35 (14.6%)	14 (5.9%)	5 (7.7%)	2 (3.0%)
Stable Disease (SD) [b]	125 (41.1%)	148 (48.7%)	93 (38.9%)	116 (48.7%)	32 (49.2%)	32 (48.5%)
Progressive Disease (PD)	105 (34.5%)	88 (28.9%)	86 (36.0%)	71 (29.8%)	19 (29.2%)	17 (25.8%)
Not Evaluable (NE)	24 (7.9%)	49 (16.1%)	18 (7.5%)	35 (14.7%)	6 (9.2%)	14 (21.2%)
Response						
Objective Response Rate (ORR:CR+PR)	50 (16.4%)	19 (6.3%)	42 (17.6%)	16 (6.7%)	8 (12.3%)	3 (4.5%)
95% CI for ORR [c]	(12.5%, 21.1%)	(3.8%, 9.6%)	(13.0%, 23.0%)	(3.9%, 10.7%)	(5.5%, 22.8%)	(0.9%, 12.7%)
Stratified CMH test one-sided p-value [d]	0.00004		0.00014			
Odds ratio (95% CI) [d]	2.984 (1.707, 5.215)		3.002 (1.629, 5.530)		2.894 (0.732, 11.445)	

Data cut-off as of 04 Jan 2021.

Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; CI, confidence interval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel test; CR, complete response NE, not evaluable; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PR, partial response; SCC, squamous cell carcinoma; SD, stable disease.

[a] CR/PR must be confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart

[b] SD criteria must be met at least once for a minimum duration of 4 weeks after first dose date

[c] Clopper-Person exact confidence interval.

[d] 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 chemotherapy arm, the results from CMH test should be interpreted with caution.

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.3.1all, 14.2.3.1scc, 14.2.3.1ade

感度解析は、RECIST 1.1 に基づき、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点の有効な腫瘍評価を有する被験者に対して実施した。感度解析の結果は主要な解析結果と一致した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.3]）。

2.1.2.3.1 日本で組み入れられた被験者

日本の被験者では、ORR（治験責任医師の評価による）は、セミプリマブ群で IC 化学療法群より 2 倍を超えて高かった（それぞれ 17.2%［95% CI : 5.8%～35.8%］及び 7.4%［95% CI : 0.9%～24.3%］）。セミプリマブと化学療法を比較した場合のオッズ比は 2.471（95% CI：0.436～13.990）であった（IC 化学療法群の ORR が低かったため、CMH 検定の結果は慎重に解釈すべきである）。セミプリマブ群では、奏効が認められた 5 名の被験者のうち、PR は 4 名、CR は 1 名であった。IC 化学療法群では、奏効が認められた 2 名の被験者のうち、PR が 1 名、CR が 1 名であった（表 17）。免疫療法は、持続的に臨床的に意味のある効果を示すことが知られている。日本の被験者における ORR の結果は、細胞傷害性の化学療法に対するセミプリマブの有効性に関する明らかなベネフィットを支持するものである。

日本の被験者におけるセミプリマブの IC 化学療法群に対する ORR のベネフィットは、SCC 患者においても認められた。日本の被験者の SCC 集団における ORR は、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 14.8%（95% CI：4.2%～33.7%）及び 7.7%（95% CI：0.9%～25.1%）であった（IC 化学療法群の ORR が低いため、CMH 検定の結果は慎重に解釈すべきである）。日本の被験者の AC 患者については、被験者数が少ないため、ORR の解析は行われなかった（表 17）。

表 17 - Study 1676: Best Overall Tumor Response Rate per RECIST 1.1 – CMH Test – (Full Analysis Set) – Patients in Japan

	Total		SCC	
	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)	Cemiplimab (N=27)	Chemotherapy (N=26)
Best Overall Tumor Response, n (%)				
Complete Response (CR) [a]	1 (3.4%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)
Partial Response (PR) [a]	4 (13.8%)	1 (3.7%)	3 (11.1%)	1 (3.8%)
Stable Disease (SD) [b]	15 (51.7%)	15 (55.6%)	14 (51.9%)	15 (57.7%)
Progressive Disease (PD)	9 (31.0%)	7 (25.9%)	9 (33.3%)	6 (23.1%)
Not Evaluable (NE)	0	3 (11.1%)	0	3 (11.5%)
Response				
Objective Response Rate (ORR:CR+PR)	5 (17.2%)	2 (7.4%)	4 (14.8%)	2 (7.7%)
95% CI for ORR [c]	(5.8%, 35.8%)	(0.9%, 24.3%)	(4.2%, 33.7%)	(0.9%, 25.1%)
Odds ratio (95% CI) [d]	2.471 (0.436, 13.990)			
Unstratified Odds ratio (95% CI)			2.087 (0.348, 12.514)	

Data cut-off as of 04 Jan 2021.

Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; CI, confidence interval; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel test; CR, complete response NE, not evaluable; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PR, partial response; SCC, squamous cell carcinoma; SD, stable disease.
[a] CR/PR must be confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart
[b] SD criteria must be met at least once for a minimum duration of 4 weeks after first dose date
[c] Clopper-Person exact confidence interval.
[d] Odds ratio using histology stratified Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test. Due to the low response rate in the IC chemotherapy arm, the results from CMH test should be interpreted with caution.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.3.1all.jp and 14.2.3.1scc.jp

感度解析は、RECIST 1.1 に基づき、ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点の有効な腫瘍評価を有する被験者に対して実施した。感度解析の結果は、主要な解析結果と一致した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.3.8all.jp]）。

2.1.2.4　標的病変における腫瘍縮小効果の深さ

標的病変における奏効の深さ（DpR）を示すために、ベースラインからの最良変化率のウォーターフォールプロットを Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.4]に示した。

全体集団において、ウォーターフォールプロットにより、RECIST 1.1 に基づき腫瘍縮小が 30%以上認められた被験者が IC 化学療法群に比べてセミプリマブ群で多いことが示された。同様の結果が SCC 患者と AC 患者の両方で認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Figure 14.2.3.1all]、[Post-text Figure 14.2.3.1scc]及び[Post-text Figure 14.2.3.1ade]）。

被験者ごとの腫瘍評価及び効果の詳細を、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Appendix 16.2.6.3]に示した。

2.1.2.5　腫瘍縮小効果の推移

CR 又は PR が確認された被験者における腫瘍縮小効果の推移を示したスイマープロットを Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.6]に示した。また、セミプリマブ群又は IC 化学療法群における DpR と腫瘍縮小効果の推移は、全体集団、SCC 患者及び AC 患者のスパイダープロットを用いて示した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Figure 14.2.3.2all]、[Post-text Figure 14.2.3.2scc]及び[Post-text Figure 14.2.3.2ade]）。

全体集団において、持続性のある効果（6 か月以上）を示す被験者は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群でより多く認められた。同様の結果が SCC 部分集団及び AC 部分集団の両方で認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Figure 14.2.3.4a.all]、[Post-text Figure 14.2.3.4b.all]、[Post-text Figure 14.2.3.4all]、[Post-text Figure 14.2.3.4a.scc]、[Post-text Figure 14.2.3.4b.scc]、[Post-text Figure 14.2.3.4scc]、[Post-text Figure 14.2.3.4.ade]及び[Post-text Figure 14.2.3.4ade]）。

2.1.2.6 奏効期間

全体集団における DOR の K-M 推定による中央値は、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群よりも長く、それぞれ 16.4 か月（95% CI：12.4 か月～NE）及び 6.9 か月（95% CI：5.1～7.7 か月）であった（表 18）。推定 12 か月無イベント率は、セミプリマブ群で 69.0%（95% CI：53.1%～80.4%）、IC 化学療法群で 0%（95% CI：NE～NE）であった。

SCC 患者では、セミプリマブ群の DOR の推定値が IC 化学療法群よりも長く、それぞれ 16.4 か月（95% CI：12.4 か月～NE）、6.9 か月（95% CI：4.2～7.7 か月）であった（表 19）。

AC 患者では、セミプリマブ群（7.7 か月［95% CI：4.2 か月～NE］）の DOR の推定値は、IC 化学療法群（9.9 か月［95% CI：5.6～10.1 か月］）に比べ、わずかに短かったが、AC 患者で奏効が認められた被験者は少数であった（表 20）。

持続的な DOR は、化学療法に対するセミプリマブの臨床的に意味のあるベネフィットを更に裏付けるものであった。

表 18- Study 1676: Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response (Patients with Confirmed CR or PR) (Full Analysis Set) – Total Population

	Cemiplimab (N=50)	**Chemotherapy (N=19)**
KM Estimation of Duration of Response (CR or PR) [a]		
n	50	19
Number of events, n (%)	20 (40.0%)	16 (84.2%)
Number of censored patients, n (%) [b]	30 (60.0%)	3 (15.8%)
Median (95% CI), (months)[a]	16.4 (12.4, NE)	6.9 (5.1, 7.7)
Estimated Event-Free Probability , % (95% CI)[a]		
6 months	79.0 (64.4, 88.1)	59.6 (33.1, 78.5)
12 months	69.0 (53.1, 80.4)	0.0 (NE, NE)
18 months	41.4 (20.7, 61.0)	0.0 (NE, NE)
24 months	41.4 (20.7, 61.0)	0.0 (NE, NE)
30 months	20.7 (1.8, 54.0)	0.0 (NE, NE)
36 months	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; KM, Kaplan-Meier; NE, not evaluable; PR, partial response.
[a] Based on patients with confirmed CR or PR.
[b] Censored patients were patients who did not die, were lost to follow up, or had withdrawn consent censored at the last known date of contact.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.3.5all

表 19 - Study 1676: Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response (Patients with Confirmed CR or PR) (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology

	Cemiplimab (N=42)	Chemotherapy (N=16)
KM Estimation of Duration of Response (CR or PR) [a]		
n	42	16
Number of events, n (%)	16 (38.1%)	13 (81.3%)
Number of censored patients, n (%) [b]	26 (61.9%)	3 (18.8%)
Median (95% CI), (months)[a]	16.4 (12.4, NE)	6.9 (4.2, 7.7)
Estimated Event-Free Probability , % (95% CI)[a]		
6 months	82.4 (66.5, 91.2)	58.3 (29.1, 79.0)
12 months	73.3 (55.8, 84.8)	0.0 (NE, NE)
18 months	41.2 (18.4, 62.8)	0.0 (NE, NE)
24 months	41.2 (18.4, 62.8)	0.0 (NE, NE)
30 months	20.6 (1.7, 54.2)	0.0 (NE, NE)
36 months	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; KM, Kaplan-Meier; NE, not evaluable; PR, partial response; SCC, squamous cell carcinoma.
[a] Based on patients with confirmed CR or PR.
[b] Censored patients were patients who did not die, were lost to follow up, or had withdrawn consent censored at the last known date of contact.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.3.5scc

表 20 - Study 1676: Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response (Patients with Confirmed CR or PR) (Full Analysis Set) – Patients with AC Histology

	Cemiplimab (N=8)	Chemotherapy (N=3)
KM Estimation of Duration of Response (CR or PR) [a]		
n	8	3
Number of events, n (%)	4 (50.0%)	3 (100%)
Number of censored patients, n (%) [b]	4 (50.0%)	0
Median (95% CI), (months)[a]	7.7 (4.2, NE)	9.9 (5.6, 10.1)
Estimated Event-Free Probability , % (95% CI)[a]		
6 months	62.5 (22.9, 86.1)	66.7 (5.4, 94.5)
12 months	46.9 (12.0, 76.3)	0.0 (NE, NE)
18 months	46.9 (12.0, 76.3)	0.0 (NE, NE)
24 months	46.9 (12.0, 76.3)	0.0 (NE, NE)
30 months	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)
36 months	NE (NE, NE)	0.0 (NE, NE)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; CI, confidence interval; CR, complete response; KM, Kaplan-Meier; PR, partial response; NE, not evaluable.
[a] Based on patients with confirmed CR or PR.
[b] Censored patients were patients who did not die, were lost to follow up, or had withdrawn consent censored at the last known date of contact.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.3.5ade

全体集団において、初回奏効までの期間（TTR）の中央値は、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群より約 1 か月長かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.3.7all]）。TTR 中央値は、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群 に比べて、SCC 患者で 1 か月未満、AC 患者で約 1.5 か月長かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.3.7scc]及び [Post-text Table 14.2.3.7ade]）。

2.1.2.7 患者報告アウトカム

PRO は、EORTC QLQ-C30(58)に基づき評価した。この質問票には 5 つの機能尺度、8 つの症状尺度／項目、1 つの GHS/QoL 尺度及び 1 つの経済的影響尺度が含まれる。GHS/QoL に関する項目を除いて、大部分の項目は 1（「not at all」）から 4（「very much」）のスコアが付けられ、GHS/QoL は 1（「very poor」）から 7（「excellent」）のスコアが付けられた。各質問の想起期間は「過去 1 週間」であった。本ツールは、欠損データの取扱いを含み、開発者の推奨に従ってスコア化された(58)。全ての複数項目及び単一項目の尺度のスコアは 0～100 の範囲であった。GHS 及び機能尺度はスコアが高いほど健康状態／機能が良いことを示し、症状尺度はスコアが高いほど健康状態が悪いことを示している。スコアが 10 ポイントの閾値を超えた場合を、臨床的に意味のある被験者内変動とみなした(61)。EORTC QLQ-C30 は、スクリーニング来院時、Cycle 1 から 16 までの各サイクルの Day 1 に、その後は観察期間中に 2 回実施した。

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を副次的評価項目として事前に SAP（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [SAP]）に規定し、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（表 10）。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(62)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（2.1 か月）に基づいて、予想される病勢進行より前に、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。

また、GHS/QoL 及び身体機能の主要な MMRM 解析から得られた結果を理解するために、事前に規定した補足的解析及び感度解析（PRO SAP version 1.0、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、その結果を以下の項及び 1676 試験の PRO 報告書（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [PRO Report]）に要約した。これらの解析には、MMRM における missing-at-random の仮定に対する感度解析としてのパターン混合モデルが含まれる。さらに、レスポンダー解析、明確な悪化が確定するまでの時間、臨床的に意味のある差の代替として分布に基づいた閾値の使用、及び累積分布プロットの評価から得られた所見を要約した。

2.1.2.7.1 EORTC QLQ-C30 質問票完了率とベースラインスコア

1676 試験では、ベースライン時の EORTC QLQ-C30 質問票完了率は高く、全ての尺度で 95%を超えていた。治験治療を継続している被験者のベースライン以降 Cycle 16 までの質問票完了率は約 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]）。PRO 評価の内訳を、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.1all]、[Post-text Table 14.2.4.1scc]及び[Post-text Table 14.2.4.1ade]に示した。がんを対象とした試験で予期されるように、試験が進むにつれ被験者は病勢進行、死亡又はその他の理由（追跡不能、被験者又は医師の決定、同意撤回等）により試験を中止した。

EORTC QLQ-C30 の結果の詳細は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Appendix 16.2.6.6]に示した。

全ての EORTC QLQ-C30 データにおけるベースライン時の平均スコアはセミプリマブ群と IC 化学療法群と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 14.2.4.3all]）。ベースライン時の GHS/QoL スコアの平均値（標準偏差［SDv］）は、セミプリマブ群で 58.96（23.390）、IC 化学療法群で 61.54（21.554）であり、いずれの群でもベースライン時の GHS/QoL は中等度であった。ベースライン時の身体機能スコアの平均値（SDv）は、セミプリマブ群で 71.58（22.290）、IC 化学療法群で 73.91（22.151）であり、いずれの群でもベースライン時の身体機能スコアは中等度から高度であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.4.3all）。これらのベースライン時のスコアは、一般的ながん患者集団に対応する EORTC の参照スコアと類似していた(63)。さらに、疼痛、疲労、不眠症、食欲不振等の症状尺度では、ベースライン時の重症度は軽度から中等度であった。スコアは両群間で類似しており、子宮頸癌患者に対応する EORTC 参照スコアに近かった(63)。

全体集団、SCC 患者及び AC 患者における、各来院での EORTC QLQ-C30 スコアの要約を、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.4.3all、[Post-text Table 14.2.4.3scc]及び[Post-text Table 14.2.4.3ade]に示した。

2.1.2.7.2 EORTC QLQ-C30 のベースラインからの変化量：Global Health Status／生活の質及び身体機能尺度

EORTC QLQ-C30：SCC 患者における GHS/QoL 及び身体機能スコアの変化量

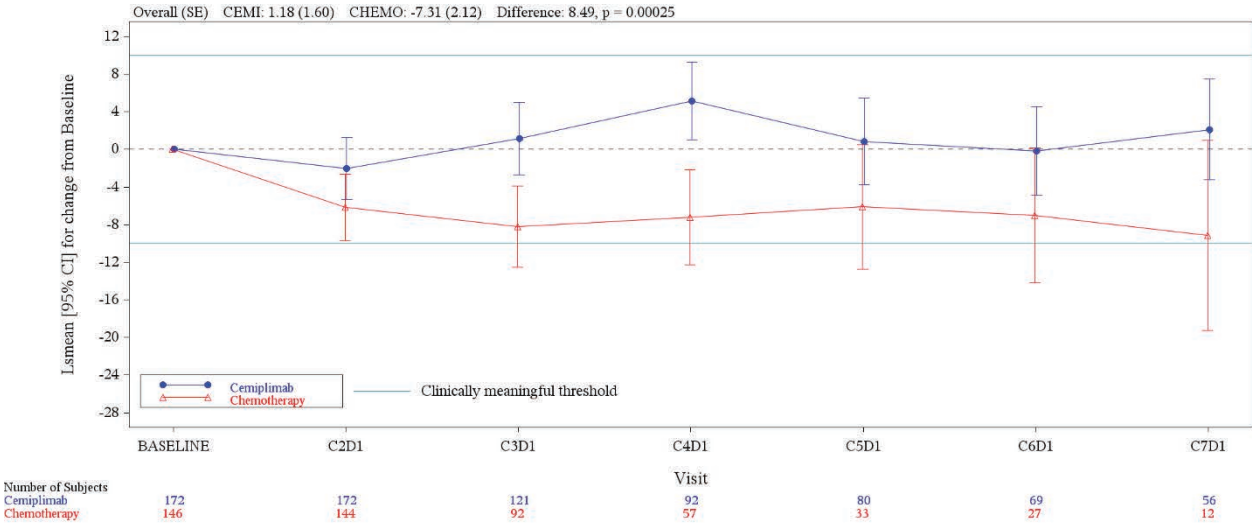
SCC 患者において、GHS/QoL 及び身体機能スコア（統計学的な階層のステップ 4 及び 5）のベースラインから Cycle 7 までの変化量の調整平均には、セミプリマブ群で IC 化学療法群に対して統計学的に有意な差（片側 $p < 0.001$）が認められた（GHS/QoL の差：8.49［95% CI：3.771～13.209、片側 $p = 0.00025$］、身体機能の差：8.35［95% CI：4.081～12.619、片側 $p = 0.00008$］）。Cycle 8 以降は IC 化学療法群の被験者数は 10 名未満であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.4scc]及び[Post-text Table 14.2.4.5scc]）。

統計学的な階層のステップ 9 において、Cycle 2（Week 6）での GHS/QoL スコアのベースラインからの変化量の調整平均は、セミプリマブ群が数値的に大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった（差：4.14、名目上の片側 p = 0.03113）。ステップ 9 が達成できなかったため、ステップ 9 以降の全ての p 値は名目上の値とした。SCC 患者における Cycle 2（Week 6）での身体機能は、セミプリマブ群で IC 化学療法群と比較してベネフィットがあった（差：4.09、名目上の片側 p = 0.01201）。missing-not-at-random の仮定を評価するために MMRM 解析に替わって実施したパターン混合モデル解析（全サイクルを通じた GHS/QoL、Week 2 の GHS/QoL、全サイクルを通じた身体機能、Week 2 の身体機能）を実施した場合でも、結果は同様であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [PRO Report]）。

SCC 患者において、各治療群内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変化量の調整平均は、セミプリマブ群で 1.18（95% CI：−1.981～4.340）、IC 化学療法群で−7.31（95% CI：−11.499～−3.122）であった（図 11 及び Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.4scc]）。ベースライン後の各来院で、GHS/QoL スコアのベースラインからの変化量の調整平均は、セミプリマブ群でおおむね維持又は改善（Cycle 4）された。一方、IC 化学療法群では Cycle 2～4 で悪化した（95% CI は 0 を含まなかった）。

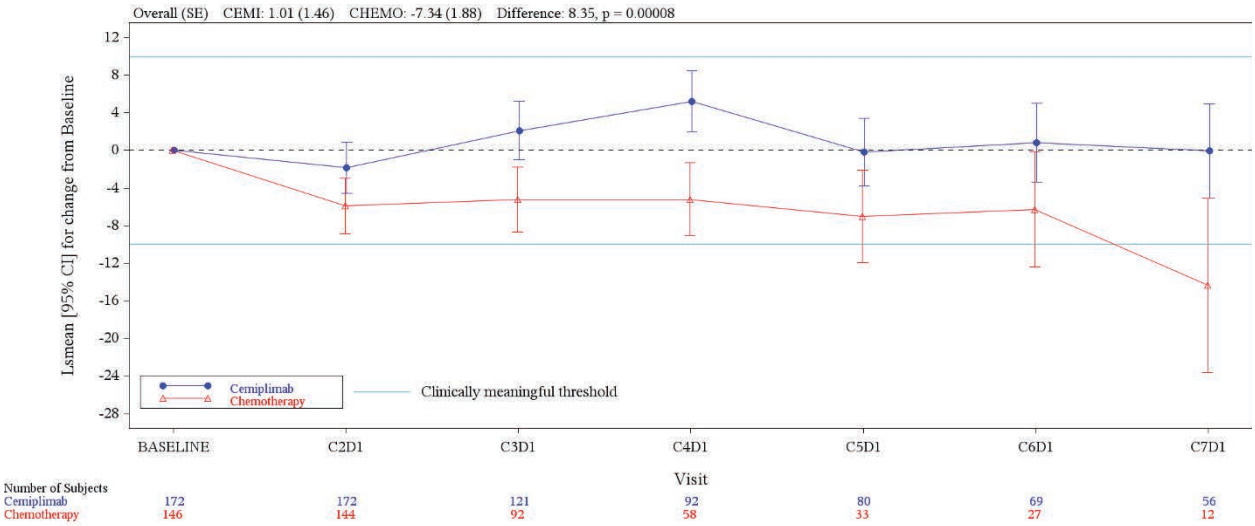
SCC 患者において、各治療群内での全サイクルを通じての身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均は、セミプリマブ群で 1.01（95% CI：−1.859～3.882）、IC 化学療法群で−7.34（95% CI：−11.052～−3.625）であった（図 12 及び Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.5scc]）。ベースライン後の各来院で、身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均はセミプリマブ群で概して維持又は改善（Cycle 4）を示したが、IC 化学療法群では全サイクルを通じておおむね悪化を示し（95% CI は 0 を含まなかった）、Cycle 7 で事前に規定した臨床的に意味のある閾値を超えた。

図 11 - Longitudinal Plots of Least Square Mean Change from Baseline EORTC QLQ-C30 – GHS/QoL (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: SCC, squamous cell carcinoma; SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.4.6scc

図 12 - Longitudinal Plots of Least Square Mean Change from Baseline EORTC QLQ-C30 – Physical Functioning (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: SCC, squamous cell carcinoma; SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.4.7scc

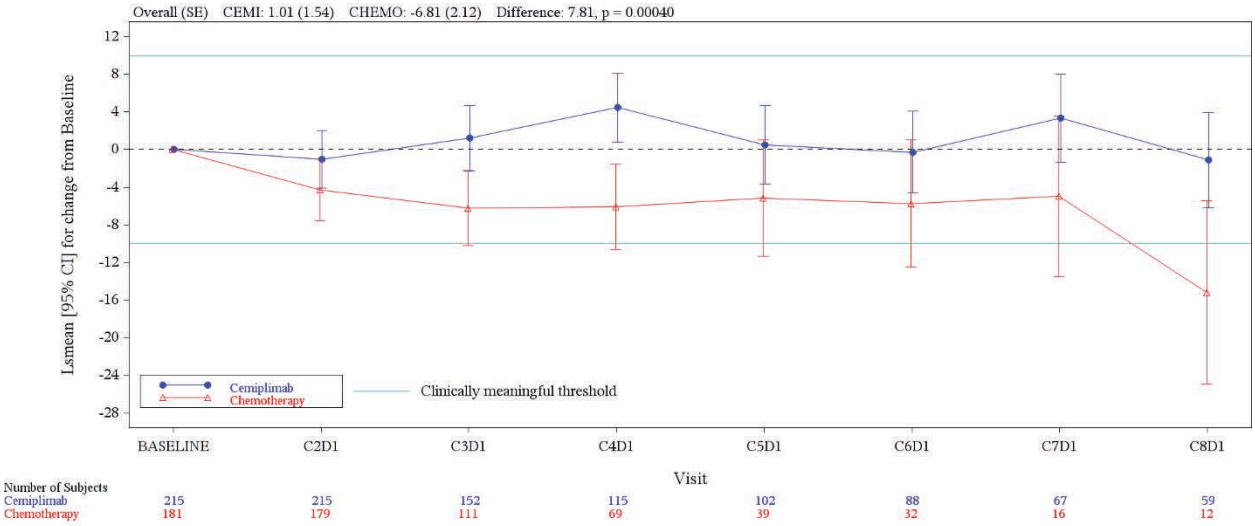
EORTC QLQ-C30：全体集団における GHS/QoL 及び身体機能スコアの変化量

全体集団においても同様に結果はセミプリマブ群で良好であり、ベースラインから Cycle 8（Cycle 9 以降の IC 化学療法群で 10 名未満の被験者）までの変化量の調整平均の群間差は、GHS/QoL（統計学的な階層のステップ 11）が 7.81（95% CI：3.295～12.333、名目上の片側 p＝0.00040）、身体機能（統計学的な階層のステップ 12）が 8.26（95% CI：4.291～12.219、名目上の片側 p＝0.00003）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.4all]及び [Post-text Table 14.2.4.5all]）。GHS/QoL（統計学的な階層のステップ 13）について、Cycle 2 でのベースラインからの変化量の調整平均の群間差は 3.25（95% CI：−0.540～7.031、名目上の片側 p＝0.04632）であった。身体機能（統計学的な階層のステップ 14）について、Cycle 2 でのベースラインからの変化量の調整平均の群間差は 4.16（95% CI：1.085～7.225、名目上の片側 p＝0.00406）で、セミプリマブ群で良好であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.4.5all）。4 つすべての解析（全サイクルを通じての GHS/QoL、Week 2 の GHS/QoL、全サイクルを通じての身体機能、Week 2 の身体機能）の結果について、missing-not-at-random の仮定を評価するために MMRM 解析に替わって実施したパターン混合モデル解析でも、結果は同様であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [PRO Report]）。

全体集団を対象とした図 13 に示すとおり、全体集団における GHS/QoL について、全サイクルを通じてのベースラインからの変化量の調整平均（95% CI）は、セミプリマブ群で 1.01（−2.033～4.047）、IC 化学療法群で−6.81（−10.977～−2.637）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.4.4all）。ベースライン後の各来院で、GHS/QoL スコアのベースラインからの変化量の調整平均はセミプリマブ群でおおむね維持又は改善（Cycle 4）されたが、IC 化学療法群では Cycle 2～4 及び 8 でおおむね悪化し（95% CI は 0 を含まなかった）、Cycle 8 で事前に規定した臨床的に意味のある閾値を超えた。

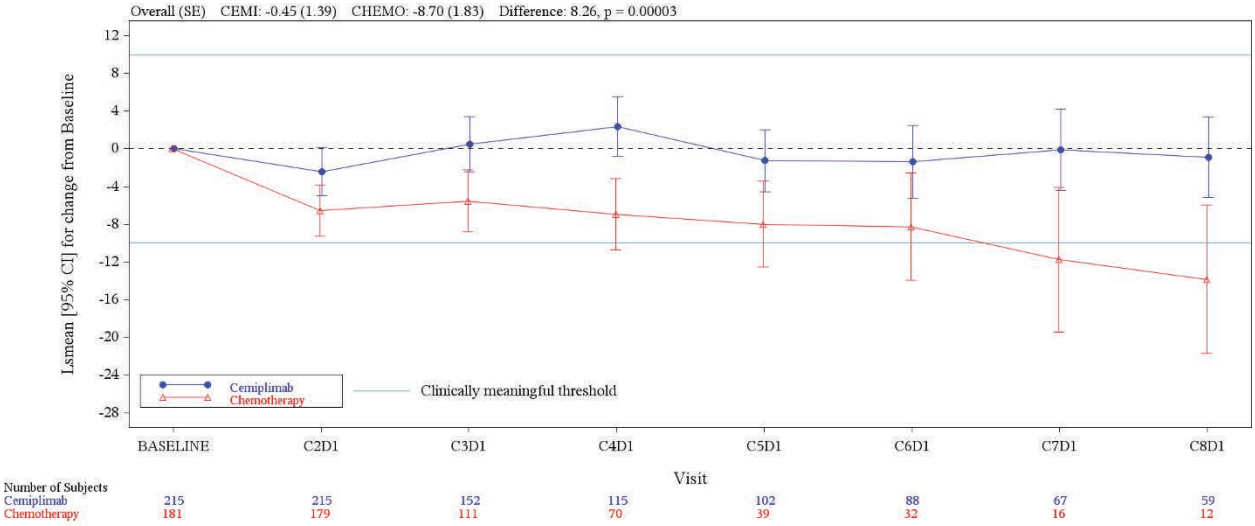
全体集団を対象とした図 14 に示すとおり、全体集団における身体機能について、治療群内の全サイクルを通じてのベースラインからの変化量の調整平均（95% CI）は、セミプリマブ群で−0.45（−3.197～2.298）、IC 化学療法群で−8.70（−12.300～−5.110）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.4.5all）。ベースライン後の各来院で、身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均はセミプリマブ群でおおむね維持／改善（Cycle 4）されたが、IC 化学療法群ではサイクル全体でおおむね悪化し（95% CI は 0 を含まなかった）、Cycle 7 及び 8 で事前に規定した臨床的に意味のある閾値を超えた。

図 13 - Longitudinal Plots of Least Square Mean Change from Baseline EORTC QLQ-C30 – GHS/QoL (Full Analysis Set) – Total Population



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.4.6all

図 14 - Longitudinal Plots of Least Square Mean Change from Baseline EORTC QLQ-C30 – Physical Functioning (Full Analysis Set) – Total Population



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: SE, standard error.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.4.7all

EORTC QLQ-C30： AC 患者における GHS/QoL 及び身体機能スコアの変化量

AC 患者について解析を実施したが、Cycle 4 を超えた被験者の数が限られていたため、統計学的な階層に含めなかった（表 10）。結果はセミプリマブ群に有利であり、ベースラインから Cycle 4 までの変化量の調整平均の群間差は、GHS/QoL が 1.95（95% CI：−5.406～9.313）、身体機能が 2.60（95% CI:−4.300～9.508）であった。Cycle 5 以降は IC 化学療法群の被験者は 10 名未満であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.4ade]及び[Post-text Table 14.2.4.5ade]）。

EORTC QLQ-C30：治験治療後の GHS/QoL 及び身体機能の平均スコア

SCC 患者において、治験治療終了後 30 日時点の GHS/QoL スコア及び身体機能スコアの平均値（SDv）は、セミプリマブ群（GHS/QoL：48.81［26.278］、身体機能：60.36［28.268］）及び IC 化学療法群（GHS/QoL：50.07［23.915］、身体機能：60.80［28.694］）で、ベースライン時のスコアと同程度又は低値であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.3scc]）。同様の傾向が、治験治療終了後の全体集団でも認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.4.3all]）。

2.1.2.7.3 補足的 PRO 解析

GHS/QoL 及び身体機能に関する MMRM 解析の結果の背景を更に提示するために、補足的解析及び感度解析を実施した。これらの解析はデータベースロック前に PRO SAP で事前に規定したが、それらは統計学的な階層の一部ではないため、p 値は記述的に示した。これら解析は本項に要約し、1676 試験の PRO 報告書（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [PRO Report]）で更に詳述した。

- レスポンダー解析
- 明確な悪化までの時間解析
- 累積分布関数（CDF）プロット
- PRO SAP（version 1.0、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で定義されているベースライン後の最初の 6 つの評価に限定
- EORTC QLQ-C30 の他の機能尺度及び症状尺度の MMRM 解析
- 臨床的に意味のある被験者内変動とみなされる 10 ポイントの主要な閾値の感度解析として、ベースラインの分布に基づく SDv の 2 分の 1 の閾値を用いた解析を実施
    - 感度解析でレスポンダー解析の定義に使用した閾値は、全ての尺度に適用せず、身体機能尺度、感情機能尺度及び疲労尺度のみに適用した。これは他の全ての尺度については、±10 ポイントの主要なレスポンダー解析の閾値と同程度となったためである。

EORTC QLQ-C30 の GHS/QoL 及び身体機能尺度

SCC 患者及び全体集団における GHS/QoL 及び身体機能については、missing-at-random の仮定で欠測データを補完したとき、全サイクルにおいて、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で 10 ポイント以上改善した被験者の割合は高く、10 ポイント以上悪化した被験者の割合は低かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [PRO Report]）。異なる仮定で補完したときと補完しなかったときのデータによって、同様にセミプリマブ群でベネフィットが、PRO 報告書（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）によって示された。感度解析のための閾値（ベースライン値の SDv の 2 分の 1）を用いたレスポンダー解析では、Cycle 6 後の身体機能を除いて、主要な閾値（±10 ポイント）と同様の結果が得られた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。

SCC 患者において、GHS/QoL 及び身体機能の明確な悪化（10 ポイント以上の持続的な悪化）までの時間は、死亡を除いて、IC 化学療法群よりもセミプリマブ群の方が長く（中央値は未到達）、ハザード比は GHS/QoL で 0.58（95% CI : 0.41～0.83）、身体機能で 0.63（95% CI : 0.45～0.89）であった。同様の結果が全体集団でも認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。死亡を含めた場合でも、セミプリマブ群で同様のベネフィットが認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。GHS/QoL 及び身体機能の感度閾値（ベースラインで SDv の 2 分の 1）を適用したときの結果は、主要な閾値を用いた結果と同程度であった。

また、CDF プロットでは、GHS/QoL 及び身体機能についてセミプリマブ群で良好な両群の曲線の分離が認められた。これは、IC 化学療法群と比較して、セミプリマブ群で改善を達成した被験者の割合がより高く、悪化した被験者の割合がより低いことを示した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。IC 化学療法群の被験者数が限定的ではない Cycle 4（GHS/QoL）及び Cycle 5（身体機能）まで、両群の曲線の分離はより顕著であった。全体集団についても同様の結果が認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。

EORTC QLQ-C30 の他の機能尺度及び症状尺度

MMRM

他の機能尺度については、ベースラインからの全体的な変化量の調整平均の群間差は、感情的機能、役割機能及び社会的機能に関して、いずれもセミプリマブ群で良好であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。さらに、SCC 患者及び全体集団における役割機能については、群間差が臨床的に意味のある 10 ポイントの閾値を超えていた。症状尺度について、倦怠感、悪心／嘔吐、疼痛、不眠症、食欲不振及び便秘に対してセミプリマブ群でおおむね良好であった。疼痛及び食欲不振については群間差が 10 ポイントの閾値を超えていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。

レスポンダー解析

他の機能尺度及び症状尺度については、SCC 集団で missing-at-random の仮定で欠測データを補完したとき、全サイクルにおいて、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群では 10 ポイント以上改善し

た被験者の割合は高く、10 ポイント以上悪化した被験者の割合は低かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。様々な仮定で補完したときと補完しなかったときのデータでも同様にセミプリマブのベネフィットが示された。この結果はPRO報告書に示した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。感度閾値（ベースラインで SDv の 2 分の 1）を用いたレスポンダー解析では、Cycle 6 及び 7 の感情的機能及び疲労を除いて、いずれの尺度も主要な閾値（±10 ポイント）と同様の結果が得られた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [PRO Report]）。

明確な悪化までの時間

他の機能尺度及び症状尺度における死亡以外の明確な悪化（10 ポイント以上の持続的な悪化）までの時間は、SCC 患者の呼吸困難及び全体集団の下痢（いずれもセミプリマブに好ましい傾向を示した）を除き、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群より長かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。死亡を含めた場合でも、セミプリマブ群は同様のベネフィットを示した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。感度閾値（ベースラインで SDv の 2 分の 1）は、全ての尺度で主要な閾値（±10 ポイント）と同じ結果を示した。

累積分布関数プロット

他の機能尺度及び症状尺度の CDF プロットも、サイクルの初期にセミプリマブ群で良好な両群の曲線の明確な分離が認められ、設定した閾値において、IC 化学療法群と比較して、セミプリマブ群で改善を達成した被験者の割合がより高く、悪化した被験者の割合がより低いことを示した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。全体集団についても同様の結果が認められた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PRO Report）。

2.1.3 R2810-ONC-1676 試験における部分集団解析の結果

主要評価項目及び主な副次的評価項目の部分集団解析は、1676 試験の FAS に基づき実施した。部分集団解析は、主要な解析と同じ方法を用いて実施した。部分集団の有効性解析は、以下の因子に基づき実施した。

- 年齢グループ 1（65 歳未満、65 歳以上）
- 年齢グループ 2（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 人種（白人、非白人）
- IWRS による組織型（SCC、AC）
- EDC による組織型（SCC、AC）
- 地域 1（北米、アジア、その他の地域）
- IWRS による ECOG PS（0、1）
- EDC による ECOG PS（0、1）
- IWRS によるベバシズマブの投与歴（有り、無し）

- EDC によるベバシズマブの投与歴（有り、無し）
- 再発性又は転移性疾患に対する過去の全身療法のライン数（1、2 以上）
- 疾患状況（転移性、再発性／持続性）
- 過去のプラチナ製剤による治療後の病勢進行（6 か月以内、6 か月超）

2.1.3.1 主要有効性評価項目（全生存期間）：部分集団解析

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のベネフィットが示された（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.1.4all]及び図 15）。

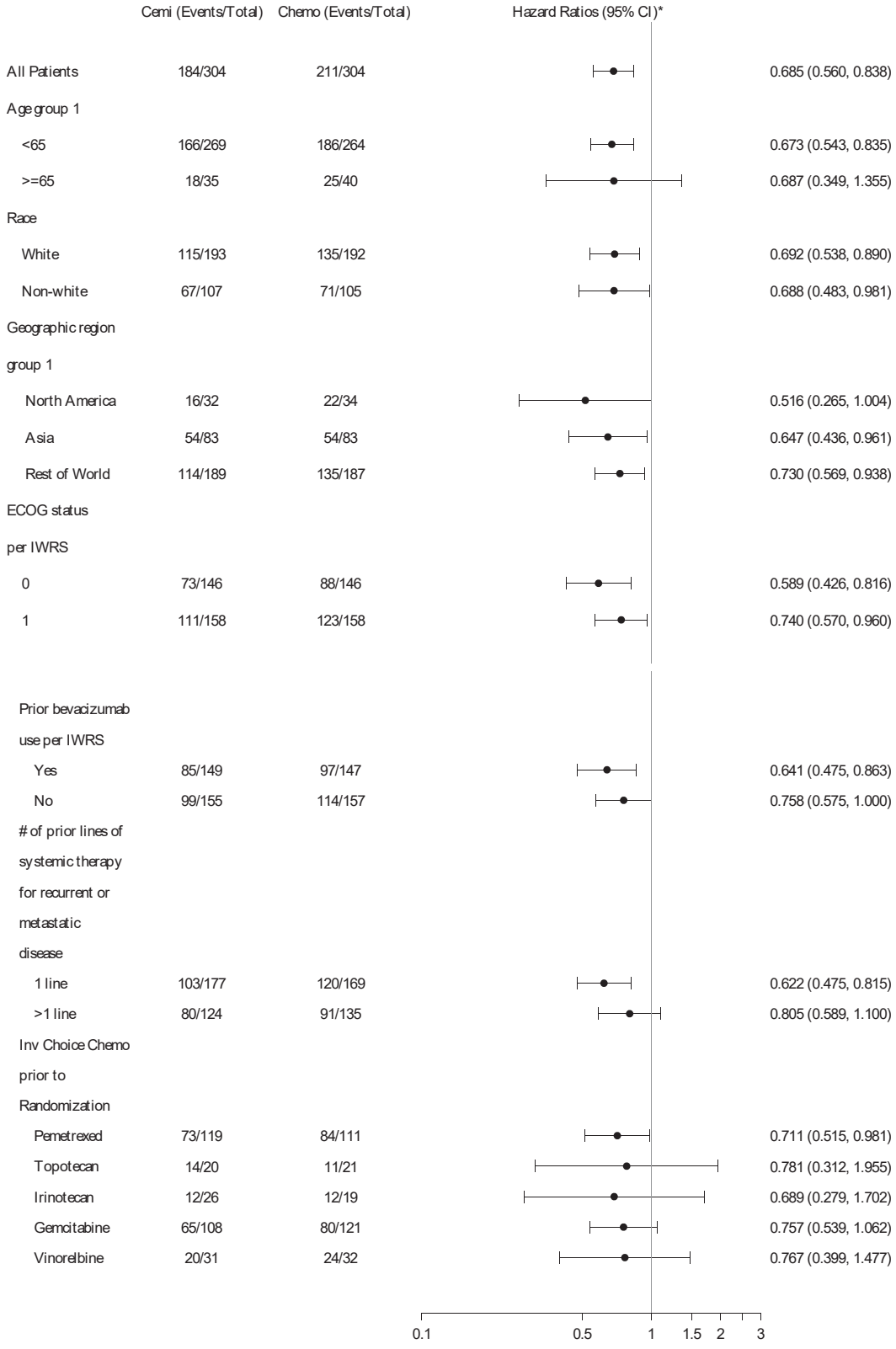
地域（北米、アジア、その他の地域）の OS の部分集団解析については、いずれの地域もセミプリマブ群で良好であり、HR は全ての地域で 0.730 以下であった。ベバシズマブの投与歴と ECOG PS は、治験治療のランダム化を均一にするための層別因子であった。セミプリマブ群の OS のベネフィットは、ベバシズマブの投与歴又は ECOG PS にかかわらず認められた。

ECOG PS 及びベバシズマブの投与歴について、ランダム化時の IWRS データと EDC データの間に不一致があった。EDC データに基づく部分集団解析の結果は、IWRS データに基づく部分集団解析の結果と一致した。ランダム化時の IWRS データと EDC データの間の不一致は、組織型、ECOG PS 及びベバシズマブの投与歴に関する OS の部分集団解析には影響しなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1.1]）。

更なる部分集団解析では、再発性又は転移性疾患に対する過去の全身療法のライン数及びランダム化前に選択された化学療法にかかわらず、IC 化学療法群と比較して、セミプリマブ群で OS の延長が認められた。HR が 1 を超えた唯一の部分集団は、疾患状況が再発性又は持続性であった被験者であり、この部分集団は 34 名の被験者のみで構成された。

全体集団における結果は、セミプリマブ群の OS について、検討した部分集団間で一貫した意味のある差は認められないことを示した。部分集団の大部分は、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群よりも有意に長い OS 値の中央値を示した。SCC 患者の部分集団別の OS データを、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.1.4all 及び[Post-text Table 14.2.1.4scc]に示した。

図 15 - Study 1676: Forest Plot for Overall Survival by Subgroup (Full Analysis Set) – Total Population



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EDC, electronic data capture; IWRS, Interactive voice response system; SCC, squamous cell carcinoma.
*Stratified by geographical region (North America vs Asia vs ROW per IWRS) and Histology (SCC vs AC IWRS) except geographical region (cemiplimab vs chemotherapy). For geographical region subgroups, stratified by Histology (SCC vs AC per IWRS) (cemiplimab vs chemotherapy).
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.1.4all

2.1.3.2 副次有効性評価項目（無増悪生存期間）：部分集団解析

部分集団解析では、事前に規定した部分集団で一貫したPFSのベネフィットが示された（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.2.2all]及び図 16）。

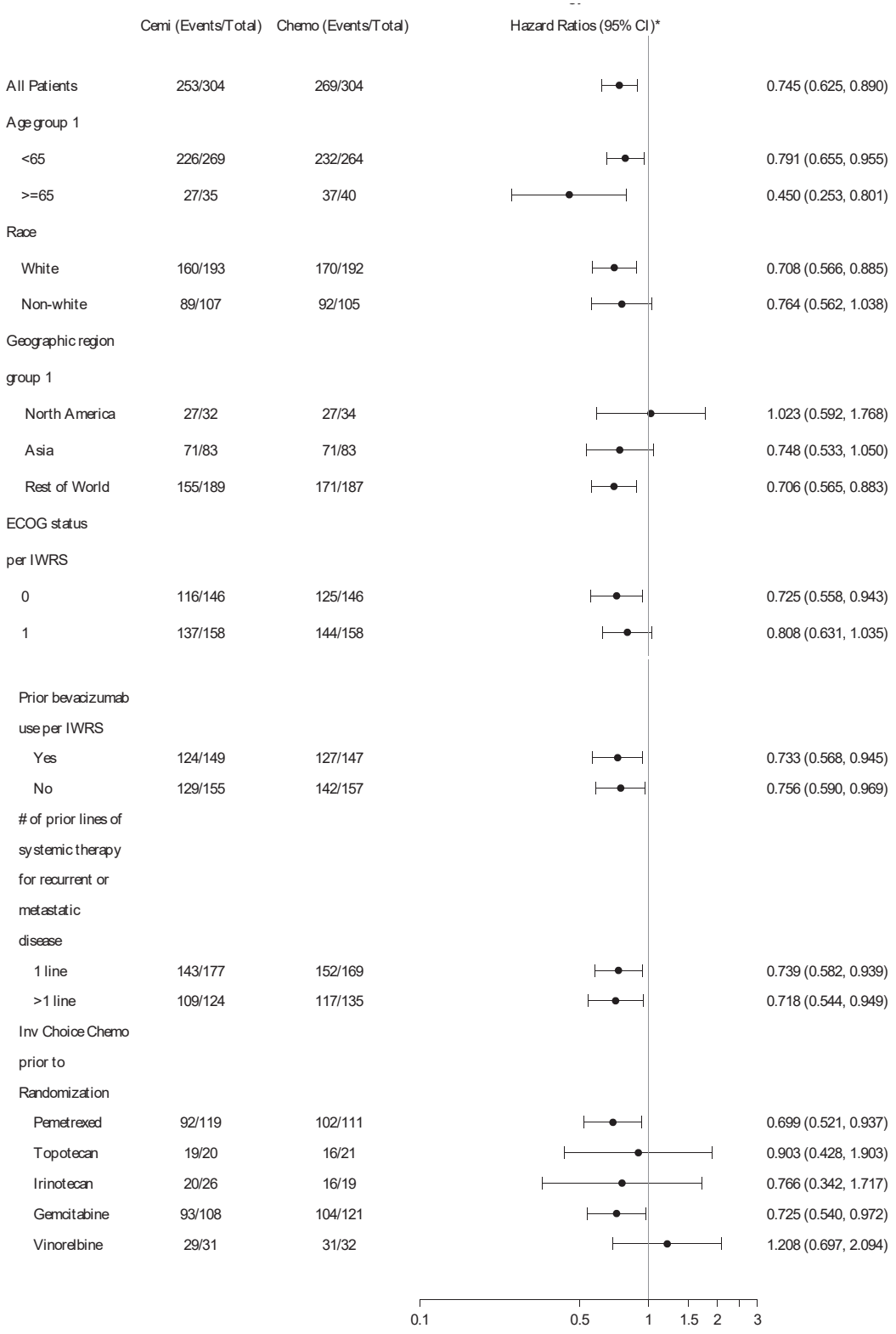
地域（北米、アジア、その他の地域）別の PFS の部分集団解析については、アジア及びその他の地域のセミプリマブ群の HR は良好であり、HR はそれぞれ 0.748 及び 0.706 であった。ベバシズマブの投与歴及び ECOG PS は、治験治療のランダム化を均一にするための層別因子であった。セミプリマブ群の PFS のベネフィットは、ECOG PS が 0 の被験者で大きかったが、ECOG PS が 1 の被験者でも認められた。

ランダム化時に、組織型、ECOG PS 及びベバシズマブの投与歴について IWRS データと EDC データの間に不一致があり、それを説明するために感度解析を実施した（2.1.2.1 項）。感度解析は、EDC データにおける修正されたデータを用いて実施した。感度解析では、有効性に意味のある違いは認められなかった。

HR が 1 を超えた部分集団は、組織型が AC（HR：1.002）及び地域が北米（HR：1.023）の部分集団のみであった。

部分集団では、全体集団と同様に、セミプリマブ群と IC 化学療法群の PFS 中央値に大きな差はなかった。セミプリマブ群の有意な PFS のベネフィットは、K-M プロットで明確に示されているように、両群の曲線の後半部分での差によって生じた可能性が高いと考えられた（図 6）。

図 16 - Study 1676: Forest Plot for Progression-Free Survival by Subgroup (Full Analysis Set) – Total Population



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EDC, electronic data capture; IWRS, Interactive voice response system; SCC, squamous cell carcinoma.
*Stratified by geographical region (North America vs Asia vs ROW per IWRS) and Histology (SCC vs AC IWRS) except geographical region (cemiplimab vs chemotherapy). For geographical region subgroups, stratified by Histology (SCC vs AC per IWRS) (cemiplimab vs chemotherapy).
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.2.3all

2.1.3.3 副次的有効性評価項目（客観的奏効率）：部分集団解析

部分集団解析では、事前に規定した部分集団で一貫した ORR を示した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.3.2all]）。

ランダム化時に IWRS システムにもたらされたエラーのため、組織型、ECOG PS 及びベバシズマブの投与歴の部分集団解析に用いられた 3 つの患者特性カテゴリーについて、EDC データに基づく解析も実施した。組織型、ECOG PS 及びベバシズマブの投与歴に関する ORR の部分集団解析への影響はなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.1]）。

2.1.4 探索的解析

2.1.4.1 探索的有効性評価項目：後治療として抗がん剤療法を受けた被験者におけるランダム化から後治療の抗がん剤療法までの時間

全体集団において、セミプリマブ群（36.2%［110/304 名］）では IC 化学療法群（47.7%［144/304 名］）よりも後治療として抗がん剤療法を受けた被験者は少なかった（表 21）。

SCC 患者では後治療として抗がん剤療法を受けた被験者はセミプリマブ群で少なく（表 22）、AC 患者では後治療として抗がん剤療法を受けた被験者は両群で同程度であり（表 23）、両集団で違いが認められた。

治験治療後の免疫チェックポイント阻害剤や抗 PD-L1 薬の投与は、全体集団においてセミプリマブ群よりも IC 化学療法群でより多く、SCC 患者と AC 患者の間に大きな違いはなかった（表 22 及び表 23）。

治験治療後に用いた治療法の種類について、SCC 患者と AC 患者の間で明らかな違いはなかった（(Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.5.1scc]及び [Post-text Table 14.2.5.1ade]）。

表 21 - Summary of Post-Treatment Anti-Cancer Systemic Therapy (Full Analysis Set) – Total Population

	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)
Number of patients received any post treatment anti-cancer systemic therapy, n (%)	110 (36.2%)	144 (47.4%)
Number of patients received any post treatment immune check-point inhibitors, n (%)	6 (2.0%)	47 (15.5%)
Number of patients received any post treatment Anti PD-L1 [1], n (%)	4 (1.3%)	46 (15.1%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; SCC, squamous cell carcinoma; PD-L1, programmed death ligand 1.
[1] The remaining 3 patients received ipilimumab.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.5.4all

表 22 - Summary of Post-Treatment Anti-Cancer Systemic Therapy (Full Analysis Set) – Patients with SCC Histology

	Cemiplimab (N=239)	Chemotherapy (N=238)
Number of patients received any post treatment anti-cancer systemic therapy, n (%)	84 (35.1%)	116 (48.7%)
Number of patients received any post treatment immune check-point inhibitors, n (%)	4 (1.7%)	39 (16.4%)
Number of patients received any post treatment Anti PD-L1, n (%)	3 (1.3%)	38 (16.0%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: PD-L1, programmed death ligand 1; SCC, squamous cell carcinoma.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.5.4scc.

表 23 - Summary of Post-Treatment Anti-Cancer Systemic Therapy (Full Analysis Set) – Patients with AC Histology

	Cemiplimab (N=65)	Chemotherapy (N=66)
Number of patients received any post treatment anti-cancer systemic therapy, n (%)	26 (40.0%)	28 (42.4%)
Number of patients received any post treatment immune check-point inhibitors, n (%)	2 (3.1%)	8 (12.1%)
Number of patients received any post treatment Anti PD-L1, n (%)	1 (1.5%)	8 (12.1%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; PD-L1, programmed death ligand 1.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.5.4ade

全体集団における、ランダム化から最初の後治療の抗がん剤療法までの観察期間の中央値は、IC 化学療法群（3.47 か月［範囲：0.5～17.2 か月］）よりもセミプリマブ群（4.19 か月［範囲：0.6～21.2 か月］）でわずかに長かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.5.3all]）。この違いは、SCC 患者（セミプリマブ群：4.01 か月、IC 化学療法群：3.58 か月）よりも、AC 患者（セミプリマブ群：5.55 か月、IC 化学療法群：3.25 か月）でより顕著であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.5.3ade]及び[Post-text Table 14.2.5.3scc]）。

全体集団において、後治療として抗がん剤療法を治験開始のランダム化から 6 か月以内に開始した被験者が最も多かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.5.3all）。

後治療として免疫チェックポイント阻害剤を投与された被験者の場合、ランダム化から後治療としての免疫チェックポイント阻害剤投与までの期間の中央値は、セミプリマブ群（9.95 か月［範囲：4.2～15.6 か月］）の方が IC 化学療法群（3.52 か月［範囲：0.5～17.2 か月］）よりも長かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.5.3all）。ただし、セミプリマブ群の被験者数が少ないため（6 名）、結論を出すことはできなかった。ランダム化から後治療としての免疫チェックポイント阻害剤投与までの時間は、SCC 患者と AC 患者の両方でセミプリマブ群が IC 化学療法群に比べ長かったが、いずれも被験者数が少ないことに注意が必要である（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.5.3scc 及び Post-text Table 14.2.5.3ade）。

2.1.4.2　探索的有効性評価項目：PD-L1 バイオマーカー解析

1676 試験は、腫瘍の PD-L1 発現状況によらず、子宮頸癌患者を対象にセミプリマブを評価する目的でデザインされた。組織型が SCC の被験者及び AC の被験者はいずれもアンメットニーズが高いことから適格とされた。子宮頸癌は PD-L1 を発現することにより免疫応答を回避している可能性があり、子宮頸癌のレトロスペクティブ試験では、SCC の 54%（83/154 名）、腺癌の 14%（7/49 名）で PD-L1 の発現が免疫組織化学的に検出可能（5%超の染色）であった(46)。子宮頸癌における免疫応答の回避を更に理解するために、治験実施計画書に探索的評価項目を含め、有効性評価項目（OS、PFS 及び ORR）と腫瘍及び末梢血中のバイオマーカー候補との関係性を記述することとした。したがって、PD-L1 発現レベルを含む探索的解析を実施する目的で検体を採取した。Ventana SP263 IHC アッセイを用いて、採取した検体中の PD-L1 発現状況を評価した。

2.1.4.2.1　ベースライン時の PD-L1 発現状況

PD-L1 測定用の検体が得られた被験者及び得られなかった被験者の要約及び検体が得られた被験者の PD-L1 発現状況を表 24 に示す。PD-L1 発現状況は、組織型によらず治療群間で類似していた。

表 24 - Baseline PD-L1 Status per Tumor Cell Method (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=304)	Chemotherapy (N=304)	Total (N=608)
Total Population			
Without PD-L1	178 (58.6%)	176 (57.9%)	354 (58.2%)
With PD-L1	126 (41.4%)	128 (42.1%)	254 (41.8%)
TC ≥1%	82 (27.0%)	80 (26.3%)	162 (26.6%)
TC <1%	44 (14.5%)	48 (15.8%)	92 (15.1%)
Patients with SCC Histology, N	239	238	477
Without PD-L1	137 (57.3%)	132 (55.5%)	269 (56.4%)
With PD-L1	102 (42.7%)	106 (44.5%)	208 (43.6%)
TC ≥1%	74 (31.0%)	73 (30.7%)	147 (30.8%)
TC <1%	28 (11.7%)	33 (13.9%)	61 (12.8%)
Patients with AC Histology	65	66	131
Without PD-L1	41 (63.1%)	44 (66.7%)	85 (64.9%)
With PD-L1	24 (36.9%)	22 (33.3%)	46 (35.1%)
TC ≥1%	8 (12.3%)	7 (10.6%)	15 (11.5%)
TC <1%	16 (24.6%)	15 (22.7%)	31 (23.7%)

Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous histology; PD-L1, programmed death ligand 1; SCC, squamous cell carcinoma; TC, total count.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.2.5all, 14.1.2.5scc, 14.1.2.5.ade

2.1.4.2.2 有効性評価項目に対する PD-L1 発現状況の解析

PD-L1 発現状況の解析は、十分な量と質の腫瘍組織を含む被験者の生検検体を用い、使用説明書に従って切片作成から 6 か月以内のアッセイの安定期間内に染色した結果に基づき行った。254 名の被験者から採取した腫瘍バイオマーカー検体が PD-L1 アッセイの基準を満たし、PD-L1 発現状況に関するバイオマーカーのサブセット解析に含まれた。

PD-L1 発現状況の解析から除外された被験者の検体採取の要約を以下に示す（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.5]）。

- 83 個の検体は、アッセイの品質管理基準に適合せず評価不能であった。
- 117 個の検体は、後ろ向きに実施したアッセイの解析時に規定された安定期間（スライド切片作成後 6 か月以内）を超えていた。
- 102 個の検体は、検体ラベルの欠如により Clinical Laboratory Improvement Amendments（CLIA 法）の要件に従った検体受入れができなかった。
- 52 名の被験者では、組入れ時に組織検体の提出がなかった。

探索的解析として、PD-L1 発現状況（使用説明書に従って SP263 を使用）と有効性の関連性を検討した。治療前の腫瘍検体が使用説明書（スライド切片作成後 6 か月以内に染色）に従って評価可能であった被験者 254 名のうち 63.8%（162/254 名）は、治療前の腫瘍における PD-L1 発現レベル（総数［TC］スコア）が 1%以上であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Appendix 16.2.4.7]）。

全体集団（組織型を問わない）における OS 中央値に関するセミプリマブのベネフィットは、PD-L1 発現レベルが 1%以上の部分集団でより大きかったが、PD-L1 発現レベルが 1%以上及び 1%未満の両部分集団で同様に認められた（表 25 及び図 17）。

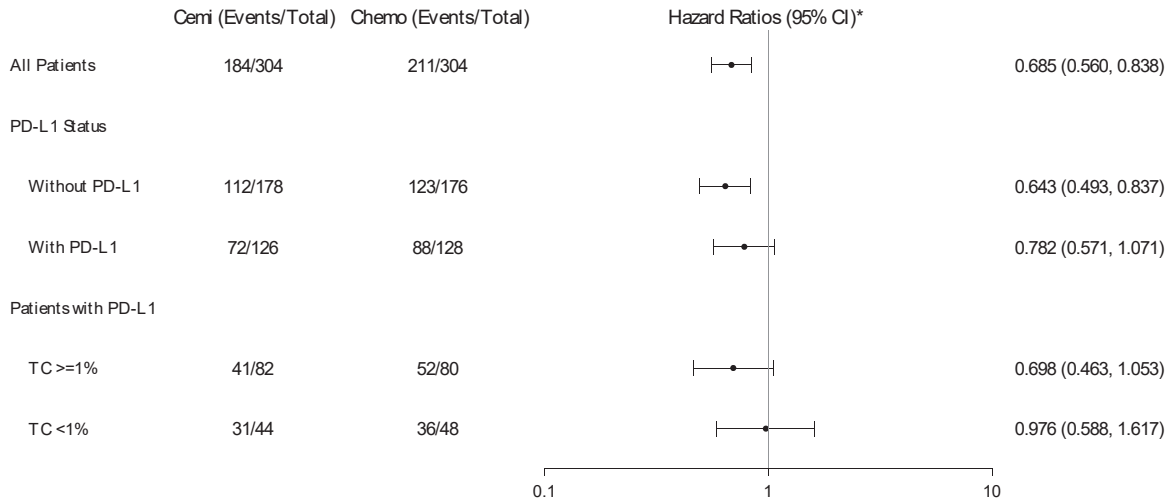
- PD-L1 発現レベル（TC）が 1%以上：OS 中央値はセミプリマブ群 13.9 か月（95% CI：9.6 か月～NE）、IC 化学療法群 9.3 か月（95% CI：7.0～11.4 か月）であった。
- PD-L1 発現レベル（TC）が 1%未満：OS 中央値はセミプリマブ群 7.7 か月（95% CI：4.3～12.3 か月）、IC 化学療法群 6.7 か月（95% CI：3.9～9.5 か月）であった。

表 25 - Overall Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (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 cut-off 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 Post-text Table 14.2.1.6all

図 17 - Forest Plot of Overall Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; PD-L1, programmed death ligand 1.
*Stratified by geographical region (North America vs Asia vs ROW per IWRS) and Histology (SCC vs AC IWRS) (cemiplimab vs chemotherapy).
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.1.5all

PFS 中央値（1.9～3 か月）は、全体集団、PD-L1 発現状況又は治療群にかかわらず短かった（表 26 及び図 18）。

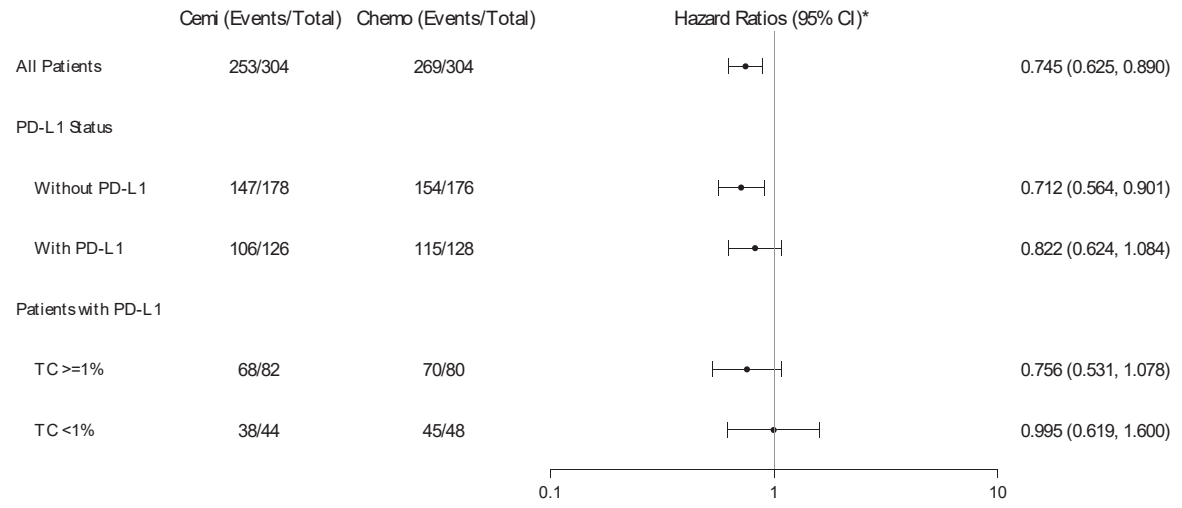
- PD-L1 発現レベル（TC）が 1%以上：PFS 中央値はセミプリマブ群 3.0 か月（95% CI：1.7～5.5 か月）、IC 化学療法群 2.9 か月（95% CI：1.8～4.2 か月）であった。
- PD-L1 発現レベル（TC）が 1%未満：PFS 中央値はセミプリマブ群 1.9 か月（95% CI：1.4～4.0 か月）、IC 化学療法群 2.9 か月（95% CI：2.0～4.2 か月）であった。

表 26 - Progression-free Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (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	253/304 (83.2%)	2.8 (2.6, 3.9)	269/304 (88.5%)	2.9 (2.7, 3.4)	0.745 (0.625, 0.890)
PD-L1 Status					
Without PD-L1	147/178 (82.6%)	2.8 (2.7, 4.0)	154/176 (87.5%)	2.8 (2.6, 3.5)	0.712 (0.564, 0.901)
With PD-L1	106/126 (84.1%)	2.8 (1.7, 4.0)	115/128 (89.8%)	2.9 (2.6, 4.0)	0.822 (0.624, 1.084)
Patients with PD-L1					
TC ≥1%	68/82 (82.9%)	3.0 (1.7, 5.5)	70/80 (87.5%)	2.9 (1.8, 4.2)	0.756 (0.531, 1.078)
TC <1%	38/44 (86.4%)	1.9 (1.4, 4.0)	45/48 (93.8%)	2.9 (2.0, 4.2)	0.995 (0.619, 1.600)

Data cut-off 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 Post-text Table 14.2.2.4all

図 18 - Forest Plot of Progression-Free Survival by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population



Data cut-off as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CI, confidence interval; PD-L1, programmed death ligand 1.

*Stratified by geographical region (North America vs Asia vs ROW per IWRS) and Histology (SCC vs AC IWRS) (cemiplimab vs chemotherapy).
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Figure 14.2.2.4all

ORR のベネフィットは、PD-L1 発現レベルが 1%以上及び 1%未満の両部分集団ともに、全体集団と方向的に一致したが、PD-L1 発現レベルが 1%以上の部分集団でより差が大きかった（表 27）。

- PD-L1 発現レベル（TC）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（TC）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。

表 27 - Best Overall Tumor Response Rate by PD-L1 Expression per Tumor Cell Method (Full Analysis Set) – Total Population

	Cemiplimab (N=304)		**Chemotherapy (N=304)**		
	ORR(%)	95% CI[a]	ORR(%)	95% CI[a]	Odds Ratio (95% CI) [b]
All Patients	50/304 (16.4%)	(12.5%, 21.1%)	19/304 (6.3%)	(3.8%, 9.6%)	2.984 (1.707, 5.215)
PD-L1 Status					
Without PD-L1	30/178 (16.9%)	(11.7%, 23.2%)	9/176 (5.1%)	(2.4%, 9.5%)	3.730 (1.711, 8.134)
With PD-L1	20/126 (15.9%)	(10.0%, 23.4%)	10/128 (7.8%)	(3.8%, 13.9%)	2.279 (1.015, 5.120)
Patients with PD-L1					
TC ≥1%	15/82 (18.3%)	(10.6%, 28.4%)	6/80 (7.5%)	(2.8%, 15.6%)	2.719 (0.991, 7.463)
TC <1%	5/44 (11.4%)	(3.8%, 24.6%)	4/48 (8.3%)	(2.3%, 20.0%)	1.801 (0.397, 8.175)

Data cut-off as of 04 Jan2021.
[a] Clopper-Person exact confidence interval.
[b] Based on geographic region (North America versus Asia versus ROW per IWRS) and histology stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (cemiplimab vs IC).
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.2.3.4all

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。再発性又は転移性子宮頸癌の二次治療（又はそれ以降）において、PD-L1 陽性であることは、有効性のベネフィットを期待できる患者においてより高い効果を示すと考えられるが、セミプリマブの臨床的有用性（客観的奏効を含む）は、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め、全ての PD-L1 発現レ

ベルにおいて認められた。重要なことに、PD-L1 発現レベルが 1%未満の部分集団においても、セミプリマブを投与された被験者の方が IC 化学療法を受けた被験者よりも OS に関する有効性が数値的に高かった。

SCC 患者及び AC 患者での PD-L1 発現状況及び有効性評価項目の解析結果は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.2.1.6scc]、[Post-text Table 14.2.2.4scc]、[Post-text Table 14.2.3.4scc]、[Post-text Table 14.2.1.6ade]、[Post-text Table 14.2.2.4ade]及び[Post-text Table 14.2.3.4.ade]に示した。これらの結果は全体集団での結果と同様であった。

2.1.5 結論

1676 試験では、主要評価項目である SCC 患者（477 名）の OS において、臨床的かつ統計学的に有意な改善が示された（中央値：セミプリマブ群 11.1 か月及び IC 化学療法群 8.8 か月、HR：0.727、片側 p＝0.00306）。全体集団（608 名）においても、主要評価項目である OS に臨床的かつ統計学的に有意な改善が示された（中央値：セミプリマブ群 12.0 か月及び IC 化学療法群 8.5 か月、HR：0.685、片側 p＝0.00011）。SCC 患者及び全体集団におけるセミプリマブの OS のベネフィットを更に裏付けるものとして、副次評価項目でも以下のとおり有意な改善が示された。

- PFS：全体集団において、セミプリマブ群の PFS は統計学的に有意な改善を示した。セミプリマブ群及び IC 化学療法群の PFS 中央値（それぞれ 2.8 か月及び 2.9 か月）は同様であったが、全体集団の K-M プロットでは 4 か月以降で持続的な曲線の分離がみられ、統計学的に有意なセミプリマブのベネフィットが認められた（HR：0.745、片側 p＝0.00048）。
- ORR：全体集団において、治験責任医師の評価による ORR はセミプリマブ群 16.4%、IC 化学療法群 6.3%であった（片側 p＝0.00004）。臨床的有用性の更なるエビデンスとして、推定された奏効期間の中央値はセミプリマブ群の方が IC 化学療法群よりも長かった（それぞれ 16.4 か月及び 6.9 か月）。
- 全体集団において、層別因子の一つである組織型（SCC 又は AC）を含めて、臨床的に意義のある全ての部分集団で有効性のベネフィットが認められた。
- AC 患者（131 名）では、セミプリマブ群の方が IC 化学療法群よりも OS（中央値：13.3 か月及び 7.0 か月、HR：0.556）、PFS（中央値：2.7 か月及び 2.8 か月、HR：0.912）、及び ORR（12.3%及び 4.5%）のそれぞれで数値的に優れていた。
- 患者報告による QoL の結果も、IC 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ていた。本試験は非盲検試験であるため潜在的なバイアスの存在が考えられるが、事前に計画した解析及び追加解析の結果を総合すると、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。

- ベースライン時の EORTC QLQ-C30 の質問票完了率は高く、全ての評価尺度で 95%を超えていた。治験治療を継続していた被験者での質問票完了率は、ベースライン以降 Cycle 16 まで約 90%であった。
- 組織型が SCC の被験者において、全サイクルを通じての GHS/QoL スコア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は、セミプリマブ群が 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 の差 : 8.49［片側 p = 0.00025］、身体機能の差 : 8.35［片側 p = 0.00008］）。
- 全体集団でも同様に、全サイクルを通じての GHS/QoL スコア及び身体スコアのベースラインからの変化量の調整平均に、セミプリマブ群と IC 化学療法群の差が認められた（GHS/QoL の差 : 7.81［名目上の片側 p = 0.00040］、身体機能の差 : 8.26［名目上の片側 p = 0.00003］）。
- 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ついて、全体集団及び SCC 患者ともに、早期（Cycle 2 まで）にセミプリマブ群と IC 化学療法群の差が認められた（全体集団における差 : 4.16［名目上の片側 p = 0.00406］、SCC 患者における差 : 4.09［名目上の片側 p = 0.01201］）。
- これらの解結果析は、他の機能尺度及び症状尺度に関する MMRM や同様の解析のほか、パターン混合モデル、レスポンダー解析、及び明確な悪化までの時間に関する解析から得られた知見によっても裏付けられ、PRO について 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た。

- 探索的バイオマーカー解析により、OS について IC 化学療法に対するセミプリマブのベネフィットが裏付けられた。全体集団では、PD-L1 の発現状況によらずセミプリマブ群の OS のベネフィットが明白であった。評価可能な検体が得られた被験者 608 名中 254 名において、治療前の腫瘍の PD-L1 発現レベル（TC スコア）が 1%以上の被験者の OS 中央値はセミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 13.9 か月及び 9.3 か月（HR : 0.698［95% CI : 0.463～1.053］）であり、1%未満の被験者ではそれぞれ 7.7 か月及び 6.7 か月（HR : 0.976［95% CI : 0.588～1.617］）であった。
- セミプリマブを投与された被験者では、腫瘍の PD-L1 発現レベルが 1 %未満であっても客観的奏効が認められた（ORR : 11.4%、5/44 名）。PD-L1 発現状況は臨床反応の増加と関連すると考えられているが、アンメットニーズのある二次治療以降の再発性又は転移性子宮頸癌の治療条件下で、セミプリマブは PD-L1 発現状況に依存しない有効性を示した。
- 日本の被験者の観察期間は、全体集団と比較してわずかに短かった（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］）。全体集団と同様に、1676 試

験の日本の被験者においても、細胞傷害性の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 化学療法を上回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、セミプリマブ群で 8.4 か月（95% CI：7.0 か月～NE）、IC 化学療法群で 9.4 か月（95% CI：5.4～14.9 か月）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。
- 副次的な有効性評価項目は、日本の被験者に対してセミプリマブの臨床的有用性が化学療法を上回ることのエビデンスを支持するものであった。
  - PFS：日本の被験者において 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 群で 3.7 か月（95% CI：1.8～4.2 か月）であった。
  - ORR：日本の被験者における ORR（治験責任医師の評価による）は、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で2倍以上高かった（セミプリマブ群：17.2%［95% CI：5.8%～35.8%］、IC 化学療法群：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。免疫療法による奏効は、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、細胞傷害性の化学療法に対するセミプリマブの明らかな有効性のベネフィット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、生存率など有効性のベネフィットは、全体集団におけるベネフィットと一致していた。

2.2 R2810-ONC-1423 試験の補足的な有効性の結果

1423 試験はセミプリマブの FIH 試験であった。計画した治療期間は 48 週間、追跡調査期間は約 5.5 か月であった。治験実施計画書には、用量漸増コホート及び 25 の拡大コホートが含まれた。用量漸増コホートに組み入れられた子宮頸癌を有する被験者 3 名は、拡大コホートとは異なる用法・用量でセミプリマブが投与されたため、本 Module では検討しない。拡大コホート 23 及び 24 は、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象として、セミプリマブの臨床データを更に得るためにデザインされた。拡大コホート 23 に組み入れられた 10 名の被験者はセミプリマブ 3 mg/kg を 2 週ごとに 1 回（Q2W）静脈内投与され、拡大コホート 24 に組み入れられた 10 名の被験者はセミプリマブ 3 mg/kg Q2W 静脈内投与と放射線療法の併用を受けた。治験デザイン及び選択／除外基準をそれぞれ Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Section 4.1]及び[Section 4.2.2]に示した。

2.2.1　被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

拡大コホート 23 では、解析のデータカットオフ日より前に 10 名中 9 名が治験治療を中止した。その主な理由は病勢進行／再発であった。拡大コホート 23 の被験者の年齢の中央値は 55.0 歳（範囲：31～76 歳）、90%が白人で、全の被験者で ECOG PS は 0（40.0%）又は 1（60.0%）であった。また、全ての被験者が、過去にがんに対する全身療法を受けていた（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Table 14.1.2.1cv]［人口統計学的特性及びベースライン特性］、[Post-text Table 14.1.3.2cv]［がんに対する全身療法歴］及び[Post-text Table 14.1.3.4cv]［がんに対する放射線療法歴］）。

拡大コホート 24 では、全 10 名が解析のデータカットオフ日の前（又は当日）に治験治療を中止し、その主な理由は病勢進行／再発であった。拡大コホート 24 の被験者の年齢の中央値は 51.5 歳（範囲：29～65 歳）で、8 名が白人、1 名が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1 名がアジア人であった。全ての被験者で ECOG PS は 0（20.0%）又は 1（80.0%）であった。また、全ての被験者が、がんに対する全身療法の治療歴があり、10 名中 8 名が、がんに対する放射線療法の治療歴を有していた（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Post-text Table 14.1.2.1cv［人口統計学的特性及びベースライン特性］、Post-text Table 14.1.3.2cv［がんに対する全身療法歴］、Post-text Table 14.1.3.4cv［がんに対する放射線療法歴］）。

2.2.2　有効性の結果

有効性解析のデータカットオフ日は 2019 年 4 月 30 日であった。有効性の結果は全て治験責任医師の評価に基づいて判断された。本第 1 相試験では、組織型が SCC（10 名）及び AC（9 名）の被験者が組み入れられ（1 名は組織型が「その他」であった）、1676 試験で用いられた階層化した検定の根拠となった。本試験ではランダム化前に被験者の PD-L1 発現状況を検査しなかった。

1423 試験の再発性又は転移性子宮頸癌を有する被験者は数が少ないため、有効性データを記述的に示す。

2.2.2.1　RECIST 1.1 に基づく客観的奏効率

ORR は、拡大コホート 23 の被験者で 10.0%（1/10 名）、拡大コホート 24 の被験者で 10.0%（1/10 名）であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Table 14.2.1.2cv]）。

拡大コホート 23 及び 24 の個々の被験者における腫瘍縮小効果は、ウォーターフォールプロット（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Figure 14.2.1.4cv.1]及び[Post-text Figure 14.2.1.4cv.2]）及びスイマープロット（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Figure 14.2.1.8cv.1]及び[Post-text Figure 14.2.1.8cv.2]）に示した。子宮頸癌患者に対する治験責任医師による個々の評価結果を Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Appendix 16.2.6.2]に示した。

2.2.2.2　奏効期間

拡大コホート 23 及び 24 における奏効が認められた被験者における DOR を、Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Appendix 16.2.6.5]に示した。観察された推定 DOR は、拡大コホート 23 の奏効が認められ

た被験者で 11.2 か月、拡大コホート 24 の奏効が認められた被験者で 6.4 か月であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Table 14.2.1.4cv]）。

2.2.2.3 奏効までの期間

治験責任医師の評価による奏効が認められた被験者は拡大コホート 23 及び 24 で各 1 名であり、TTR はそれぞれ 1.84 か月及び 1.77 か月であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Table 14.2.1.8cv]）。

2.2.2.4 奏効の深さ

セミプリマブ治療に対する DpR は、標的病変の最長径の和のベースラインからの最良変化率又は変化率により判定した。その結果をウォーターフォールプロット（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Figure 14.2.1.4cv.1]及び[Post-text Figure 14.2.1.4cv.2]）及びスパイダープロット（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Figuire 14.2.1.6cv.1]及び[Post-text Figuire 14.2.1.6cv.2]）に示した。

2.2.2.5 無増悪生存期間

治験責任医師の評価による PFS の K-M 推定中央値は、拡大コホート 23 で 1.9 か月（95% CI：1.0～9.0 か月）、拡大コホート 24 で 3.6 か月（95% CI：0.6～5.7 か月）であった。PD 又は死亡が認められなかった被験者の割合は、拡大コホート 23（10.0%）及び拡大コホート 24（10.0%）で同様であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Table 14.2.2.2.cv]）。

2.2.2.6 全生存期間

OS の K-M 推定中央値は、拡大コホート 23 で 10.3 か月（95% CI：2.1 か月～NE）、拡大コホート 24 で 8.0 か月（95% CI：1.7 か月～NE）であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Post-text Table 14.2.3.1cv]）。

本試験では子宮頸癌患者における有効性シグナルが認められた。本試験の用量漸増コホートにおいて子宮頸癌患者 3 名中 2 名に治験責任医師の評価による客観的奏効が認められており(1)、子宮頸癌患者を対象とした拡大コホート 23 及び 24 の結果(49)と合わせると、子宮頸癌患者 23 名中 4 名に奏効が認められた。これらの奏効が認められた被験者は、全て組織型が SCC であった。これらの結果は、再発性又は転移性子宮頸癌を有する女性患者に対する二次治療としてセミプリマブと化学療法を比較する第 3 相試験（1676 試験）の実施を支持するものであった。

放射線療法併用下でセミプリマブを評価したコホートでは、抗腫瘍免疫応答の更なる改善を示すエビデンスは認められなかった。子宮頸癌を対象とした拡大コホートにおけるセミプリマブ単独療法（拡大コホート 23）又はセミプリマブと放射線療法の併用（拡大コホート 24）では、治験責任医師の評価による ORR は両コホートとも 10%であった。ただし、これらの小さなコホートでは正式な比較を目的としていなかった。他のコホートでは、それぞれのがん種に対するセミプリマブと放射線療法（±顆粒球マクロファージコロニー刺激因子［GM-CSF］、シクロホスファミド）の多様な併用療法が、

抗 PD-1 単独療法で予想された程度を超えて治験責任医師の評価による ORR を改善させることを示すエビデンスは得られなかった（拡大コホート 3 : HNSCC［ORR : 6.7%］、拡大コホート 4 : 乳癌［ORR : 2.4%］、拡大コホート 5：抗 PD-1/PD-L1 抗体療法後の進行性固形がん［ORR：10.0%］）。

2.2.3 結論

第 1 相の 1423 試験には、SCC 及び AC の両組織型を有する再発性又は転移性の子宮頸癌患者が対象に含まれ、これらの患者でのセミプリマブの有効性が示された。本試験では、特に組織型が SCC の被験者でより高い有効性が示唆された。これらのデータは、1676 試験で階層化した検定を実施する根拠となった。

- セミプリマブを投与された治療歴のある子宮頸癌患者 20 名のうち、RECIST 1.1 に基づく治験責任医師の評価による ORR は、拡大コホート 23 で 10.0%（1/10 名）、拡大コホート 24 で 10.0%（1/10 名）であった。
- 奏効が認められた被験者において観察された推定 DOR は、拡大コホート 23 で 11.2 か月、拡大コホート 24 で 6.4 か月であった。
- 用量漸増コホートにおいて子宮頸癌患者 3 名中 2 名に治験責任医師の評価により客観的奏効が認められ、子宮頸癌患者を対象とした拡大コホート 23 及び拡大コホート 24 コホートの結果を合わせると、子宮頸癌患者 23 名中 4 名に奏効が認められた。これら 4 名の奏効は、全て組織型が SCC の被験者で認められた。
- これらの結果は、再発性又は転移性子宮頸癌を有する女性患者に対する二次治療以降の治療法としてセミプリマブと化学療法を比較する第 3 相試験（1676 試験）の実施を支持するものであった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本申請では各試験の有効性データの併合は実施しなかった。本申請は主に 1676 試験の有効性の結果に基づいている。1423 試験の有効性データから再発性又は転移性子宮頸癌患者における補足的な結果が得られたが、被験者数が少ないため併合しなかった。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

FIH 試験である 1423 試験で、セミプリマブは 10 mg/kg Q2W まで増量し、安全であることが示された(1)(64)(65)。他の抗 PD-1 薬でも、幅広い投与レジメンで同様の良好な安全性に関する知見が報告されている。また、他の抗 PD-1 抗体での結果(66)(67)と同様に、1423 試験ではセミプリマブの迅速かつ持続的な効果が確認され、検討した全ての用量で明確な用量－反応関係は認められなかった。

1676 試験では、セミプリマブの用法・用量として 350 mg Q3W 静脈内投与が選択された。350 mg Q3W 静脈内投与が選択された理由は、この用法・用量での薬物動態が十分に特徴付けられていること（Module [2.7.2]）、また参考資料として含めた CSCC（1540 試験）、BCC（1620 試験）及び NSCLC（1624 試験）の患者を対象に実施された第 2 相及び第 3 相試験において安全性が示されていることによる。CSCC、BCC 及び NSCLC 患者を対象とした各試験の成績は Module [2.7.6]に示した。また、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象とした 1676 試験で選択された 350 mg Q3W 静脈内投与の用法・用量は、FIH 試験である 1423 試験の有効性データによっても裏付けられた。進行性悪性腫瘍の日本人患者を対象とした 1622 試験のパート 1 で得られた結果に基づき、1676 試験では、日本人についてもセミプリマブの用法・用量として 350 mg Q3W 静脈内投与が選択された。この用法・用量は、1622 試験で日本人における薬物動態が特徴付けられており、忍容性も良好で、DLT は認められなかった。1622 試験のパート 1 の成績は Module 2.7.6 に示した。

1676 試験の曝露－反応解析は Module 2.7.2 に示した。再発性又は転移性子宮頸癌患者において探索的有効性評価項目（OS、PFS、ORR 及び DOR）に意味のある曝露－反応関係は認められなかった。

推奨される 350 mg Q3W 静脈内投与の用量・用法についての更なる検討及び本剤のベネフィット・リスクは Module [2.5]に記載した。

5　効果の持続、耐薬性

1676 試験では、ランダム化からデータカットオフ日までの観察期間の中央値は 18.2 か月であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.11all]）。これは、プラチナ製剤による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試験としては適切であると考えられた。セミプリマブを投与された被験者の OS 中央値は 12.0 か月、PFS 中央値は 2.8 か月であり、72.0%（36/50 名）の被験者で 6 か月以上の DOR が観察されたことから、効果の持続が示された。

セミプリマブによる治療は、臨床的有用性が明らかである限り又は許容できない毒性が発現するまで継続すべきである。本申請において治療中止や反跳現象に関する情報は作成していない。

6　考察

本 Module では、第 3 相の 1676 試験の主要な解析の結果を示した。1676 試験では、一次治療の全身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（全体集団：608 名、SCC 患者：477 名、AC 患者：131 名）をセミプリマブ投与又は IC 化学療法に 1:1 でランダム化した。組織型が SCC の被験者で OS に対するベネフィットが認められたため、IDMC の全会一致で本試験の早期終了が勧告された。事前に規定した統計学的な階層に基づく追加解析では、全体集団（組織型：SCC＋AC）での OS、PFS 及び ORR について、セミプリマブ群は IC 化学療法群に対して臨床的かつ統計学的に有意なベネフィットを示した。1676 試験は、子宮頸癌患者の免疫チェックポイント阻害剤による OS のベネフィットを示した最初のランダム化臨床試験であり、再発性又は転移性子宮頸癌に対する一次治療の全身療法で病勢進行が認められた女性患者に対してセミプリマブが治療選択肢となることを裏付けた。

また、1676 試験は、再発性又は転移性子宮頸癌に対する二次治療以降の治療条件下で、許容可能な安全性プロファイルを維持しながら、選択された標準化学療法を上回る OS のベネフィットを示した PD-1 を標的とする薬剤（単剤治療）を投与した最大規模の第 3 相ランダム化試験である。本試験に組み入れられた患者集団は、プラチナ製剤による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った。組み入れられた被験者は、48.8%がベバシズマブの投与歴、92.1%がパクリタキセルの投与歴があり、深刻なアンメットニーズのある患者集団であった。このような患者は、確立された二次治療がないため転帰は不良であり、アンメットメディカルニーズが最も高い集団である。DNA トポイソメラーゼ 1 阻害剤であるイリノテカンは、ORR におけるベネフィットが認められたことから、日本では再発性又は転移性子宮頸癌に対し、治療ライン数を問わず、承認されている(41)。しかし、2017 年の日本婦人科腫瘍学会の最新ガイドラインでは、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(42)。そのため、OS に対するベネフィットが立証されれば、治療の現状に存在する大きな溝が一つ埋まることになる。

全体集団におけるセミプリマブの OS に対するベネフィットは、副次評価項目である治験責任医師の評価による PFS 及び ORR の統計学的に有意なベネフィットにより支持された(68)。組織型が AC の被験者を含む臨床的に意義のある全ての部分集団で、セミプリマブの OS に対するベネフィットは明白であった。AC 患者における有効性評価項目は正式に検定されなかったが、AC 患者で認められた IC 化学療法に対するセミプリマブの 6.3 か月の OS に対するベネフィットは臨床的に意味があると考えられる。子宮頸癌では AC の組織型に比べて SCC の組織型で PD-L1 発現レベルが高いというこれまでの報告(46)(49)に基づくと、AC 患者におけるセミプリマブに関する結果は注目に値する。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%）より高かったが、AC 患者における IC 化学療法群の有効性は低く（OS 中央値：7.0 か月、ORR：4.5%）、AC 患者で全身療法の有効性欠如が見られた過去の報告と一致していた(69)(70)。したがって、AC 患者で OS に対するベネフィ

ットが認められたことは、化学療法から最小限の有効性しか得られない重要な患者集団に存在するアンメットニーズをセミプリマブが満たす可能性を強く示唆している。

患者報告による QoL の結果も、IC 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。両群ともに、EORTC QLQ-C30 の質問票完了率はベースライン時に高く（95%超）、全治療期間で約 90%であった。SCC 患者において、セミプリマブ群は IC 化学療法群に対して GHS/QoL スコア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変化量の調整平均で統計学的に有意な差を示し（GHS/QoL の差：8.49、身体機能スコアの差：8.35）、全体集団でも、早期（Cycle 2）に身体機能における潜在的なベネフィットが観察されるなど、一貫した傾向が見られた。

1676 試験では、二次治療以降の子宮頸癌におけるアンメットニーズの非常に高い患者集団全体を対象とするため、ベースライン時の PD-L1 の発現状況にかかわらず患者を組み入れた。治療前の腫瘍検体が使用説明書に従って評価可能であった被験者 254 名のうち、63.8%（162/254 名）で治療前の腫瘍の PD-L1 発現レベル（TC スコア）が 1%以上であった。全体集団の OS 中央値及び ORR について、PD-L1 発現レベルが 1%以上及び 1%未満の両集団で同方向のベネフィットが認められたが、PD-L1 発現レベルが 1%以上の集団ではより大きなベネフィットが認められた。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と同様であり、PD-L1 発現状況のデータが得られ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。

PD-L1 発現が陽性であることは、試験対象集団においてより高い効果を示すとみられるが、本試験では治療前の腫瘍で PD-L1 発現が検出されなかった被験者を含め、全ての PD-L1 発現レベルでセミプリマブの臨床的有効性（客観的奏効を含む）が認められた。PD-L1 発現レベルが 1%未満の部分集団においても、セミプリマブを投与された被験者の方が化学療法を受けた被験者よりも OS に関する有効性が数値的に高かった。

1676 試験では、日本で組み入れられた被験者 56 名を対象とした解析も実施した。本試験は日本からの被験者が全体の 10%となるように計画され、日本の被験者を対象とした独立した検定のための検出力はなかったため、日本の被験者におけるセマプリマブ群と IC 化学療法群の比較は記述的に実施した。セミプリマブについての OS 及び PFS の良好な傾向並びに高い ORR は、化学療法後に病勢進行が認められた日本の再発性又は転移性子宮頸癌患者の治療にセミプリマブが有効であることを示している。

以上の全体集団及び日本の被験者における良好な結果から、アンメットメディカルニーズが非常に高い、化学療法後に病勢進行が認められた重篤かつ生命を脅かす再発性又は転移性子宮頸癌患者にとって、セミプリマブが有用性の高い治療選択肢となることが示された。

参 考 文 献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020; 70(1):7-30.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Binka C, Doku DT, Awusabo-Asare K. Experiences of cervical cancer patients in rural Ghana: An exploratory study. PLoS One 2017; 12(10):e0185829.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Ochoa E, Carrillo GM, Sanabria D. Finding myself as a cervical cancer survivor: A qualitative study. Eur J Oncol Nurs 2019; 41:143-148.
23. Richman AR, Troutman JL,Torres E. Experiences of Cervical Cancer Survivors in Rural Eastern North Carolina: a Qualitative Assessment. J Cancer Educ 2016; 31(2):314-321.
24. Shrestha G, Mulmi R, Phuyal P, Thakur RK, Siwakoti B. Experiences of cervical cancer survivors in Chitwan, Nepal: A qualitative study. PLoS One 2020; 15(11):e0234834.
25. 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.
26. Zeng Y, Cheng AS, Liu X,Chan CC. Title: Cervical cancer survivors' perceived cognitive complaints and supportive care needs in mainland China: a qualitative study. BMJ Open 2017; 7(6):e014078.
27. Zeng YC, Li D, Loke AY. Life after cervical cancer: Quality of life among Chinese women. Nurs Health Sci 2011; 13(3):296-302.
28. Harries J, Scott SE, Walter FM, Mwaka AD,Moodley J. Women's appraisal, interpretation and help-seeking for possible symptoms of breast and cervical cancer in South Africa: a qualitative study. BMC Womens Health 2020; 20(1):251.
29. James RM, Cruickshank ME,Siddiqui N. Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines. Bmj 2008; 336(7634):41-43.

30. Kastritis E, Bamias A, Bozas G, Koutsoukou V, Voulgaris Z, Vlahos G, et al. The impact of age in the outcome of patients with advanced or recurrent cervical cancer after platinum-based chemotherapy. Gynecol Oncol 2007; 104(2):372-376.
31. Wenzel L, DeAlba I, Habbal R, Kluhsman BC, Fairclough D, Krebs LU, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors. Gynecol Oncol 2005; 97(2):310-317.
32. Reeve BB, Mitchell SA, Dueck AC, Basch E, Cella D, Reilly CM, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in adult cancer treatment trials. J Natl Cancer Inst 2014; 106(7).
33. 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.
34. 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.
35. Look KY, Blessing JA, Levenback C, Kohler M, Chafe W, Roman LD. A Phase II Trial of CPT-11 in Recurrent Squamous Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1998; 70(3):334-338.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.

43. 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.
44. Gillison M, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L. Nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. 2016; Vol. Abstract CT099 AACR 2016 Annual Meeting.
45. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2016; 374(26):2542-2552.
46. 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.
47. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev 2010; 236:219-242.
48. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2008; 8(6):467-477.
49. 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.
50. Keytruda [Prescribing Information]. 2021; Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ.
51. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016; 375(19):1856-1867.
52. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19):1803-1813.
53. Trivedi MS, Hoffner B, Winkelmann JL, Abbott ME, Hamid O, Carvajal RD. Programmed Death 1 Immune Checkpoint Inhibitors. Clin Adv Hematol Oncol 2015; 13(12):858-868.
54. 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
55. 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
56. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2):228-247.
57. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5):365-376.

58. 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.
59. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer. Version 1. 2017.NCCN.org. Published 2016. Updated 10 Oct 2016.
60. 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.
61. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B,Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1):139-144.
62. 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.
63. Scott N, Fayers P, Aaronson N, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values. EORTC Quality of Life Group. Available from: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf. Published 2008.
64. Papadopoulos KP, Crittenden MR, Johnson ML, Lockhart AC, Moore KN, Falchook GS, et al. A first-in-human study of REGN2810, a monoclonal, fully human antibody to programmed death-1 (PD-1), in combination with immunomodulators including hypofractionated radiotherapy (hfRT). Journal of Clinical Oncology 2016; 34(15_suppl):3024-3024.
65. Papadopoulos K, Owonikoko T, Johnson M, Brana I, Gil-Martin M, Perez R, et al. REGN2810: A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody, for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) - Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study. ASCO 2017 Annual Meeting. Abstract 9503 2017.
66. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. J Clin Oncol 2014; 32(10):1020-1030.
67. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2013; 369(2):122-133.
68. Tewari K, Monk B, Vergote I, Miller A, de Melo A, Kim H, et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. Annals of Oncology 2021.
69. 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.

70. 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.

7　付録

該当なし。

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

Total number of pages: 132

目　　次

2.7.4 臨床的安全性の概要 1

目　　次 2

表　目　次 7

略号と用語の定義 10

1　　医薬品への曝露 12

1.1　　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1　　背景及び概観 12
1.1.2　　安全性評価の臨床プログラムの概要 16
1.1.3　　安全性評価計画（R2810-ONC-1676 試験） 17
1.1.4　　安全性評価計画（R2810-ONC-1622 試験の Part 1） 19
1.1.5　　データカットオフ日 21
1.1.6　　併合解析におけるデータ併合方法 21
1.1.7　　解析対象集団 22
1.1.7.1　　安全性解析対象集団（Safety Pool 2） 22
1.1.7.2　　部分集団 22
1.1.7.3　　安全性の評価及び解析の概要 23
1.1.8　　個々の臨床試験の安全性データ 25
1.1.8.1　　R2810-ONC-1423 試験（First-in-Human 試験） 25
1.1.8.2　　R2810-ONC-1540 試験（CSCC） 26
1.1.8.3　　R2810-ONC-1620 試験（BCC） 28
1.1.8.4　　R2810-ONC-1624 試験（NSCLC） 29
1.2　　全般的な曝露状況 30
1.2.1　　被験者の内訳 30
1.2.1.1　　R2810-ONC-1676 試験 30
1.2.1.2　　R2810-ONC-1622 試験の Part 1 32
1.2.2　　曝露状況 33
1.2.2.1　　R2810-ONC-1676 試験 33

1.2.2.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 35
1.2.2.3 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 36

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 37
1.3.1 ベースラインの人口統計学的特性 37
1.3.1.1 R2810-ONC-1676 試験 37
1.3.1.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 39
1.3.2 ベースラインの疾患特性 40
1.3.2.1 R2810-ONC-1676 試験 40
1.3.2.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 43
1.3.3 治療歴 44
1.3.3.1 がんに対する治療歴 44
1.3.4 併用薬 47
1.3.4.1 R2810-ONC-1676 試験 47
1.3.4.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 48
1.3.5 既往歴 49
1.3.5.1 R2810-ONC-1676 試験 49
1.3.5.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 49

2 有害事象 51

2.1 有害事象の解析 51
2.1.1 有害事象の概略 51
2.1.1.1 R2810-ONC-1676 試験 51
2.1.1.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 54
2.1.2 比較的よく見られる有害事象 55
2.1.2.1 R2810-ONC-1676 試験 55
2.1.2.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 61
2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象 63
2.1.3.1 R2810-ONC-1676 試験 63
2.1.3.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 68
2.1.4 死亡 69
2.1.4.1 R2810-ONC-1676 試験 69
2.1.4.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 71
2.1.5 その他の重篤な有害事象 71
2.1.5.1 R2810-ONC-1676 試験 71
2.1.5.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 74

2.1.6 特に注目すべき有害事象 75
2.1.6.1 Infusion-related reaction 75
2.1.6.2 治験薬投与下で発現した治験依頼者が特定した imAE 76
2.1.7 その他の重要な有害事象 78
2.1.7.1 投与中止に至った有害事象 78
2.1.7.2 投与延期又は投与中断に至った有害事象 82
2.1.7.3 減量に至った有害事象 82
2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析 83
2.1.8.1 R2810-ONC-1676 試験 83
2.1.8.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 86
2.1.9 有害事象の要約 87
2.1.9.1 R2810-ONC-1676 試験 87
2.1.9.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1 89
2.2 重要なリスクの解析（ISS） 90
2.2.1 Infusion-related reaction 90
2.2.2 imAE 93
2.2.2.1 確定した imAE：免疫介在性内分泌障害（Safety Pool 2） 96
2.2.2.2 確定した imAE：免疫介在性肺臓炎（Safety Pool 2） 98
2.2.2.3 確定した imAE：免疫介在性肝炎（Safety Pool 2） 98
2.2.2.4 確定した imAE：免疫介在性大腸炎（Safety Pool 2） 99
2.2.2.5 確定した imAE：免疫介在性皮膚疾患（Safety Pool 2） 99
2.2.2.6 確定した imAE：免疫介在性腎炎（Safety Pool 2） 99
2.2.2.7 その他の確定した imAE（Safety Pool 2） 100
2.3 セミプリマブと関連性のある有害事象 100
2.3.1 R2810-ONC-1676 試験で特定された ADR 100
2.3.2 Safety Pool 1 又は Safety Pool 2 で特定された ADR 102
2.3.3 imAE 及び IRR に基づく ADR 103
2.4 個別有害事象の文章による説明 104
3 臨床検査値の評価 105
3.1 血液学的検査 105
3.1.1 R2810-ONC-1676 試験 105
3.2 電解質 107

3.2.1 R2810-ONC-1676 試験 107
3.3 肝機能 109
3.3.1 R2810-ONC-1676 試験 109
3.4 その他の血液生化学検査 111
3.4.1 R2810-ONC-1676 試験 111
3.5 臨床検査値の評価の要約 113
3.5.1 R2810-ONC-1676 試験 113
4 安全性に関連する他の観察項目 115
4.1 心電図 115
4.1.1 セミプリマブ単剤療法を受けた全ての被験者 115
4.2 免疫原性 115
4.2.1 R2810-ONC-1676 試験 115
4.3 安全性に関する他の観察項目の要約 116
4.3.1 R2810-ONC-1676 試験 116
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 117
5.1 内因性要因 117
5.1.1 年齢 117
5.1.2 性別 119
5.1.3 民族 120
5.1.4 人種 120
5.1.5 米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス 121
5.1.6 組織型 122
5.1.7 日本人集団 122
5.2 外因性要因 122
5.2.1 地域 122
5.3 薬物相互作用 123
5.4 妊娠及び授乳時の使用 123

5.5 過量投与 123

5.6 薬物乱用 123

5.7 離脱症状及び反跳現象 124

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 124

6 市販後データ 125

7 安全性に関する結論 126

参 考 文 献 132

表 目 次

表 1 - 臨床試験における安全性評価の概要 13
表 2 - Safety Pool 別の併合データベース 22
表 3 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1423 - Safety Population 26
表 4 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1540 - Safety Population 27
表 5 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1620 - Safety Population 28
表 6 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1624 - Safety Population 30
表 7 - Patient Disposition in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 31
表 8 - Patient Disposition in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan 32
表 9 - Patient Disposition in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 33
表 10 - Treatment Exposure in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 34
表 11 - Treatment Exposure in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 35
表 12 - Treatment Exposure in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 36
表 13 - Treatment Exposure for Cemiplimab Pooled Data Sets (Safety Analysis Set) 37
表 14 - Demographics and Baseline Characteristics of Patients in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 38
表 15 - Demographics and Baseline Characteristics of Patients in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan 39
表 16 - Demographics and Baseline Characteristics of Patients in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 40
表 17 - Baseline Tumor Characteristics of Patients in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 41
表 18 - Baseline Tumor Characteristics of Patients in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan .. 42
表 19 - Baseline Tumor Characteristics in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 43
表 20 - Summary of Prior Cancer-Related Systemic Therapy by Setting in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 44
表 21 - Summary of Prior Cancer-Related Systemic Therapy by Setting in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan 46
表 22 - Summary of Prior Cancer-Related Systemic Therapy by Setting in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 47

表 23 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 52

表 24 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 54

表 25 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) .. 55

表 26 - 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) - Total Population 56

表 27 - 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 59

表 28 - Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 61

表 29 - Summary of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events (All Grades in ≥3% or Grade 3/4/5 in ≥1% of Patients in Any Treatment Arm) by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 64

表 30 - Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 66

表 31 - Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 68

表 32 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 70

表 33 - Summary of Common (in ≥1% in Any Arm) Serious Treatment-Emergent Adverse Events and per 100 Patient-Years by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 71

表 34 - Summary of Serious Treatment-Emergent Adverse Events and per 100 Patient-Years by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 73

表 35 - Serious Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and NCI Grade in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set) 74

表 36 - Summary of Infusion Reactions in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 75

表 37 - Summary of Infusion Reactions in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 76

表 38 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation and per 100 Patient-Years by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 78

表 39 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation and per 100 Patient-Years by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 81

表 40 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 84

表 41 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan 85

表 42 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in Study 1622 (Safety Analysis Set) 86

表 43 - Customized MedDRA Query for IRR Diagnoses and IRR Symptoms 91

表 44 - Summary of Sponsor-Identified Infusion Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (Safety Analysis Set) 92

表 45 - Summary of Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events (imAEs Requiring Systemic Corticosteroids and Endocrine-Related imAEs Based on Sponsor-Provided List; Safety Analysis Set) 94

表 46 - Summary of Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite/Preferred Term and NCI Grade (Safety Analysis Set) 95

表 47 - Adverse Drug Reactions Occurring in At Least 10% of Patients in the Cemiplimab Arm in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 101

表 48 - Adverse Drug Reactions Occurring in At Least 10% of Cemiplimab-Treated Patients in Study 1676 (Safety Pool 1) or Safety Pool 2 (Safety Analysis Set) 102

表 49 - Adverse Drug Reactions Based on imAEs and IRR in Safety Pool 2 (Safety Analysis Set) 103

表 50 - Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade for Hematology in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 106

表 51 - Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade for Electrolytes in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 108

表 52 - Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade for Liver Function in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 110

表 53 - Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade for Chemistry (Other) in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 112

表 54 - Selected Treatment-Emergent Laboratory Abnormalities in ≥15% in All Grades in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population 113

表 55 - Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Age Group (Safety Analysis Set) – Safety Pool 2 119

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
AESI:	Adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
ATC:	Anatomical Therapeutic Chemical／解剖治療化学
BCC:	Basal cell carcinoma／基底細胞癌
CSCC:	Cutaneous squamous cell carcinoma／皮膚有棘細胞癌
CSR:	Clinical Study Report／治験総括報告書
DLT:	Dose limiting toxicity／用量制限毒性
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
EDC:	Electronic data capture／電子的データ収集
EU:	European Union／欧州連合
FAS:	Full analysis set／最大の解析対象集団
FIGO:	International Federation of Gynecology and Obstetrics
HHI:	Hedgehog inhibitor／ヘッジホッグ伝達経路阻害剤
HMG-CoA:	3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A
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
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
laCSCC:	Locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma／局所進行性皮膚有棘細胞癌
mCSCC:	Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma／転移性皮膚有棘細胞癌
MedDRA:	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
NCI-CTCAE:	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events／米国国立がん研究所有害事象共通用語規準
NSCLC:	Non-small cell lung cancer／非小細胞肺癌
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
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
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
SAE:	Serious adverse event／重篤な有害事象
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
TEAE:	Treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象

1　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 背景及び概観

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、複数のヒトがん種に対する治療薬の候補として Regeneron Pharmaceuticals, Inc.（以下、Regeneron 社）により開発中のプログラム細胞死 1（PD-1）に対する抗体薬である。

セミプリマブは、局所進行性又は転移性の皮膚有棘細胞癌（CSCC）の治療薬として、3 週ごとに 1 回（Q3W）350 mg を 30 分かけて静脈内投与する用法・用量で、米国では 2018 年 9 月 28 日に、欧州連合（EU）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（HHI）による治療後の局所進行性又は転移性の基底細胞癌（BCC）の治療や、プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）高発現（Tumor Proportion Score 50%以上）の局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌（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。

本申請では、セミプリマブ 350 mg Q3W 静脈内投与を、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。

申請適応症に対するセミプリマブ単剤療法の安全性データは、ピボタル試験である R2810-ONC-1676 試験（以下、1676 試験：評価資料）のデータに基づく。1676 試験は、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患者を対象として、セミプリマブ単剤療法の有効性及び安全性の確認を目的とし、現在進行中である。さらに、他のセミプリマブの 5 試験（R2810-ONC-1423 試験［以下、1423 試験］及び R2810-ONC-1622 試験［以下、1622 試験］の Part 1［いずれも第 1 相試験：評価資料］、並びに R2810-ONC-1540 試験［以下、1540 試験］、R2810-ONC-1620 試験［以下、1620 試験］及び R2810-ONC-1624 試験［以下、1624 試験］［それぞれ第 2 相又は第 3 相試験：参考資料］）で得られた安全性データが含まれる（表 1）。

セミプリマブ及び他の抗 PD-1/PD-L1 抗体に関連した重要なリスクには、免疫介在性有害事象（imAE）（「免疫関連有害事象」とも言う）及び infusion-related reaction（IRR）が含まれる。申請適応症となる患者集団を対象としてこれらのリスクを更に検討し、セミプリマブに関連したその他のまれな有害作用を特定するため、5 試験から得られたデータを併合して安全性併合解析を行った。その結果を本 Module に示す。

表 1 - 臨床試験における安全性評価の概要

試験番号 報告書の添付場所 試験の進行状況 実施医療機関数 [a] 試験実施国	対象集団	開発相 治験デザイン	用法・用量及びスケジュール	安全性評価及び 目的／評価項目
[R2810-ONC-1676] Module 5.3.5.1 進行中 97 施設 14 か国（日本を含む）	根治目的の治療選択肢がなく、プラチナ製剤による治療後に病勢進行又は再発が認められた再発性、持続性又は転移性子宮頸癌を有する成人患者 （ランダム化：608 名、SAF：590 名） （日本の被験者 [b] の FAS 及び SAF：56 名）	第 3 相 ランダム化、多施設共同、非盲検、ピボタル試験	セミプリマブ 350 mg を 30 分かけて静脈内投与、Q3W、最長 96 週間（300 名） IC 化学療法、最長 96 週間（290 名） （日本の被験者：56 名［セミプリマブ 350 mg：29 名、IC 化学療法：27 名］）	AE、臨床検査値、バイタルサイン及び ECOG PS に基づく安全性評価
[R2810-ONC-1423] Module 5.3.5.2 完了 38 施設 3 か国	進行性悪性腫瘍を有する、又は難治性かつ標準治療で効果が認められなかった若しくは腫瘍の病勢進行が認められた成人患者 標準治療の対象とならない、臨床的有用性が得られると予想される利用可能な治療選択肢がない、又は標準治療と少なくとも同程度の PD-1 阻害剤の効果が示されている患者 （FAS 及び SAF：398 名、セミプリマブ単剤療法を受けた被験者：130 名）	第 1 相 First-in-Human、非盲検、多施設共同、反復投与試験	セミプリマブを以下の用量で 30 分かけて静脈内投与、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 を 30 分かけて静脈内投与、Q3W（12 名） 投与期間：48 週間	AE、臨床検査値、バイタルサイン及び ECOG PS に基づく安全性評価
[R2810-ONC-1622] Module 5.3.5.2 Part 1：完了 （Part 2：進行中） 1 施設 1 か国（日本）	20 歳以上の日本人で、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 （日本人被験者の SAF：13 名）	第 1 相 非ランダム化、非盲検、単施設試験	セミプリマブ 250 mg Q3W を 30 分かけて静脈内投与、最長 108 週間（6 名） セミプリマブ 350 mg Q3W を 30 分かけて静脈内投与、最長 108 週間（7 名）	AE、臨床検査値、バイタルサイン及び ECOG PS に基づく安全性評価

試験番号 報告書の添付場所 試験の進行状況 実施医療機関数 [a] 試験実施国	対象集団	開発相 治験デザイン	用法・用量及びスケジュール	安全性評価及び 目的／評価項目
[R2810-ONC-1540] Module 5.3.5.2 進行中 35 施設 3 か国	mCSCC を有する成人患者（Group 1 及び Group 3）及び laCSCC を有する成人患者（Group 2） （FAS 及び SAF：合計 193 名［Group 1：59 名、Group 2：78 名、Group 3：56 名］）	第 2 相 非ランダム化、3 群、多施設共同試験	セミプリマブを以下の用量で 30 分かけて静脈内投与： • 3 mg/kg Q2W（Group 1 及び Group 2） • 350 mg Q3W（Group 3） 投与期間：最長 96 週間（Group 1 及び Group 2）又は最長 54 週間（Group 3）	AE、臨床検査値、バイタルサイン及び ECOG PS に基づく安全性評価
[R2810-ONC-1620] Module 5.3.5.2 進行中 49 施設 10 か国	mBCC を有する成人患者（Group 1）及び切除不能な laBCC を有する成人患者（Group 2） （SAF[c]：合計 138 名［Group 1：54 名、Group 2：84 名］）	第 2 相 非ランダム化、2 群、多施設共同試験	セミプリマブ 350 mg を 30 分かけて静脈内投与、Q3W 投与期間：93 週間	AE、臨床検査値、バイタルサイン及び ECOG PS に基づく安全性評価
[R2810-ONC-1624] Module 5.3.5.1 進行中 [d] 138 施設 24 か国	根治的化学放射線療法の対象とならない Stage IIIB 及び Stage IIIC、又は Stage IV の扁平上皮型若しくは非扁平上皮型の NSCLC と診断された成人患者で、腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 の発現が認められ（PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay を用いる）、進行性疾患に対する全身療法歴のない患者 （FAS：710 名、SAF：697 名）	第 3 相 ランダム化、非盲検、多施設共同、ピボタル試験	セミプリマブ 350 mg を 30 分かけて静脈内投与、Q3W、最長 108 週間（355 名） 標準治療、4～6 サイクル（342 名）	AE、臨床検査値、バイタルサイン及び ECOG PS に基づく安全性評価

AE：有害事象、CSR：治験総括報告書、ECOG：米国東海岸がん臨床試験グループ、FAS：最大の解析対象集団、IC：治験担当医師が選択した、ISS：Integrated Summary of Safety、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、NSCLC：非小細胞肺癌、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、PS：パフォーマンスステータス、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、SAP：統計解析計画書

a 治験薬が投与された被験者を有する実施医療機関

b 日本で組み入れられた被験者

c データカットオフ日：2020 年 6 月 30 日（Module 5.3.5.3 ISS SAP）

d 1624 試験は評価項目を達成した。本試験の被験者は長期生存の追跡観察中である。

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR, Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR, Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR, Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR, Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR, and Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR.

1.1.2 安全性評価の臨床プログラムの概要

本 Module では、6 試験、すなわち、1676 試験（子宮頸癌を対象とする検証的試験）、1423 試験、1540 試験、1620 試験、1622 試験の Part 1 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被験者のデータを示す。6 試験の概要を以下に示す。

1676 試験は、第 3 相、ランダム化、多施設共同、非盲検試験で、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て、セミプリマブと治験担当医師が選択した（IC）化学療法を比較する進行中の試験である。被験者はセミプリマブ群又は IC 化学療法群に 1：1 の比でランダム化された。セミプリマブ群の被験者は、最長 96 週間にわたり、単剤療法として Q3W でセミプリマブ 350 mg を 30 分かけて静脈内投与された。1676 試験の主要目的は、セミプリマブ又は IC 化学療法のいずれかによる治療を受けた再発性又は転移性子宮頸癌患者の全生存期間を比較することである。副次目的は、セミプリマブの安全性及び忍容性を評価することである。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）についても解析を行った。その結果を本 Module に示す。

1423 試験は、進行性固形がん患者を対象として、セミプリマブを単剤療法又は他の抗がん剤との併用療法で反復投与する First-in-Human 試験で、完了した試験である。1423 試験の主要目的は、セミプリマブを単剤療法又は併用療法で静脈内投与したときの安全性、忍容性及び用量制限毒性（DLT）を明らかにすることである。用量漸増コホートでセミプリマブの推奨用量を決定した後、追加の被験者を拡大コホートに組み入れ、セミプリマブの単剤療法及び併用療法を評価した。拡大コホート 23 及び 24 は、再発性又は転移性子宮頸癌患者を対象として、セミプリマブの更なる臨床データを得るためにデザインされた。拡大コホート 23 には 10 名の被験者が組み入れられ、セミプリマブ 3 mg/kg を 2 週ごとに 1 回（Q2W）静脈内投与された。拡大コホート 24 には 10 名の被験者が組み入れられ、放射線療法の併用で、セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与された。

1622 試験の Part 1 は、非盲検、非ランダム化、単施設試験で、進行性悪性腫瘍を有する日本人患者を対象に 2 つの用量群でセミプリマブ 250 mg 及び 350 mg を Q3W で最長 108 週間静脈内投与し、完了している。1622 試験の Part 1 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に、セミプリマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価することである。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る。なお、1622 試験の Part 2 は、治療歴のない進行性 NSCLC 患者を対象としてセミプリマブ 350 mg Q3W 投与を評価する拡大パートで、進行中である。本 Module では、1622 試験の Part 1 の結果を示す。

1540 試験は、第 2 相、非ランダム化、多施設共同試験で、進行性 CSCC 患者、すなわち、転移性 CSCC（mCSCC）及び局所進行性 CSCC（laCSCC）患者の治療を目的とした進行中の試験である。1540 試験に含まれる 6 つの群のうち、Group 1、Group 2 及び Group 3 の被験者を併合安全性解析に含めた。Group 1（mCSCC）及び Group 2（laCSCC）の被験者にはセミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で、Group 3（mCSCC）の被験者にはセミプリマブ 350 mg を Q3W で、それぞれ静脈内投与した。1540 試験の主要目的は、独立中央判定による客観的奏効率によって評価した各群でのセミプリマブ単剤療法の臨床的有用性を推定することである。副次目的は、セミプリマブの安全性及び忍容性を評価することである。

1620 試験は、第 2 相、非ランダム化、2 群（転移性 BCC 及び局所進行性 BCC）、多施設共同試験で、HHI による治療中に病勢進行が認められた又は HHI による治療に不耐容であった進行性 BCC 患者を対象としてセミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与する進行中の試験である。1620 試験の主要目的は、独立中央判定による各群の客観的奏効率を推定することである。副次目的は、セミプリマブの安全性及び忍容性を評価することである。

1624 試験は、第 3 相、国際共同、ランダム化、非盲検試験で、腫瘍細胞の 50%以上で PD-L1 を発現し、進行がんに対する全身療法歴のない局所進行性又は転移性の扁平上皮型又は非扁平上皮型 NSCLC 患者を対象として、セミプリマブ単剤療法とプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法を比較する進行中の試験である。1624 試験は、一次治療の対象となる NSCLC 患者を対象とした最大規模の臨床試験である。1624 試験の主要目的は、NSCLC 患者の一次治療として、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法と比較してセミプリマブが全生存期間及び無増悪生存期間又はその一方を改善させるか評価することである。その他の目的には、腫瘍縮小効果、患者報告アウトカム、安全性及び薬物動態を更に明らかにすることが含まれる。被験者は最長 108 週間にわたり Q3W でセミプリマブ 350 mg を 30 分かけて静脈内投与された。

1.1.3 安全性評価計画（R2810-ONC-1676 試験）

被験者の安全性は、有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体検査により評価した。特に記載がない限り、ベースライン値は初回の治験治療前の最後の測定値と定義した。

治験治療への曝露、有害事象、臨床検査データ及びバイタルサインを含む安全性データを要約した。全ての安全性評価項目について、治療群ごとに安全性解析対象集団（SAF）を用いて解析した。SAF には、ランダム化された全ての被験者のうち、いずれかの治験治療を少なくとも 1 回受けた被験者（合計 590 名［セミプリマブ群：300 名、IC 化学療法群：290 名］）が含まれた。SAF は実際に受けた治療に基づいた。治験治療の遵守及び投与状況、並びに全ての安全性評価項目について、SAF を用いて治療群ごとに解析した。

有害事象

安全性評価項目について、以下の 3 つの安全性観察期間を定義した。

- Pre-treatment 期間：被験者が治験への参加に同意してから、治験治療を開始するまでの期間
- Treatment 期間：初回の治験治療から、最終の治験治療後 90 日、又は被験者が他の抗がん治療（全身療法）を開始した日の前日のいずれか早い日までの期間
- Post-treatment 期間：treatment 期間終了日の翌日から起算する期間

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）は、treatment 期間中に発現又は悪化した有害事象と定義した。Post-treatment 期間中に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象も TEAE とみなした。

1676試験で認められた全ての有害事象は、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 を用いてコード化した。有害事象の報告用語、基本語（PT）及びプライマリ器官別大分類（SOC）を一覧にした。

以下の TEAE について治療群ごとに要約した。

- SOC 及び PT 別の TEAE を 1 件以上発現した被験者の数及び割合
- SOC 及び PT 別の重症度別 TEAE（米国国立がん研究所有害事象共通用語規準［NCI-CTCAE］version 4.03）
- SOC 及び PT 別の治験治療中止に至った TEAE
- SOC 及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE
- SOC 及び PT 別の特に注目すべき有害事象（AESI）
- SOC 及び PT 別の imAE
- SOC 及び PT 別の IRR

死亡、重篤な有害事象、NCI-CTCAE に基づく Grade 3 及び Grade 4 の TEAE、投与延期又は投与中断に至った TEAE、及び治験治療中止に至った TEAE について、治療群ごとに一覧を作成又は要約した。

バイタルサイン

バイタルサイン（体温、心拍数及び安静時血圧）について、ベースライン及び各来院でのベースラインからの変化量について、記述統計量を用いて要約した。

臨床検査

臨床検査の結果を一覧にし、NCI-CTCAE に基づく Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値が認められた被験者の数及び割合を臨床検査項目ごとに要約した。また、シフトテーブルを作成した。

12 誘導 ECG

報告された ECG の状態について、シフトテーブルを作成した。

身体検査

身体検査の所見を示した。

治験治療への曝露

治療期間、用量強度及び投与サイクル数について、治療群ごとに要約した。

1676 試験における日本の被験者

1676試験の全体集団と日本の被験者との間のセミプリマブに関する安全性の懸念及び重大なリスクの発現率及び特徴の一貫性を評価するため、日本の被験者における全ての安全性評価項目について、日本の被験者での SAF を用いて治療群ごとに解析した（5.1.7 項）。日本人の被験者の SAF には、日

本でランダム化された全ての被験者のうち、いずれかの治験治療を少なくとも 1 回受けた被験者（合計 56 名［セミプリマブ群：29 名、IC 化学療法群：27 名］）が含まれた。

最大の解析対象集団（FAS）にはランダム化された全ての被験者が含まれ、FAS と intention-to-treat 集団は同一であった。FAS はランダム化で割り付けた治療に基づいた。SAF に含まれる日本の被験者の数は、FAS に含まれる日本の被験者の数と同じであった（合計 56 名）。したがって、本 Module では両集団を同じものとして取り扱った。

1.1.4 安全性評価計画（R2810-ONC-1622 試験の Part 1）

被験者の安全性は、有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、ECG 及び身体検査により評価した。特に記載がない限り、ベースライン値は治験薬初回投与前の最後の測定値と定義した。

治験薬への曝露､有害事象､臨床検査データ及びバイタルサインを含む安全性のデータを要約した。全ての安全性評価項目について、SAF を用いて用量群ごとに解析した。SAF には、ランダム化された全ての被験者のうち、いずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者（合計 13 名［セミプリマブ 250 mg Q3W 群：6 名、セミプリマブ 350 mg Q3W 群：7 名］）が含まれた。SAF は実際に受けた治療に基づいた。治療の遵守及び投与状況についても、SAF を用いて用量群ごとに解析した。

<u>有害事象</u>

安全性評価項目について、3 つの安全性観察期間を定義した。

- 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
- Treatment 期間：
  - セミプリマブの再投与を受けなかった被験者：セミプリマブの初回投与から、セミプリマブの最終投与後 90 日、又は被験者がセミプリマブの再投与を含む新たな抗がん治療（全身療法）を受けた日の前日のいずれか早い日までの期間
  - 治験で予定されたセミプリマブの最終投与後 45 日を超えてセミプリマブの再投与を開始した被験者：セミプリマブの初回投与から、セミプリマブの最終投与後 90 日、又は被験者がセミプリマブの再投与を含む新たな抗がん治療（全身療法）を受けた日の前日のいずれか早い日までの期間
  - 治験で予定されたセミプリマブの最終投与後 45 日以内にセミプリマブの再投与を開始した被験者：セミプリマブの初回投与から、セミプリマブ再投与の最終投与後 90 日、又は被験者が他の抗がん治療（全身療法）を受けた日の前日のいずれか早い日までの期間。この場合、セミプリマブの再投与は治験で予定された投与の一部とみなす。
- Post-treatment 期間：treatment 期間終了日の翌日から起算する期間

TEAE は、treatment 期間中に発現又は悪化した有害事象及び post-treatment 期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象と定義した。

1622 試験の Part 1 で認められた全ての有害事象は、MedDRA version 23.1 を用いてコード化した。有害事象の報告用語、PT 及びプライマリ SOC を一覧にした。

以下の TEAE について用量群ごとに要約した。

- SOC 及び PT 別の TEAE を 1 件以上発現した被験者の数及び割合
- SOC 及び PT 別の重症度別 TEAE（NCI-CTCAE version 4.03）
- SOC 及び PT 別の投与中止に至った TEAE
- SOC 及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE
- SOC 及び PT 別の AESI
- SOC 及び PT 別の imAE
- SOC 及び PT 別の IRR

死亡、重篤な有害事象、NCI-CTCAE に基づく Grade 3 及び Grade 4 の TEAE、投与延期又は投与中断に至った TEAE、及び投与中止に至った TEAE について、用量群ごとに一覧を作成又は要約した。

バイタルサイン

バイタルサイン（体温、心拍数及び安静時血圧）について、ベースライン及び各来院でのベースラインからの変化量について、記述統計量を用いて要約した。

臨床検査

臨床検査の結果を一覧にし、NCI-CTCAE に基づく Grade 3 又は Grade 4 の臨床検査値が認められた被験者の数及び割合を臨床検査項目ごとに要約した。また、シフトテーブルを作成した。

12 誘導 ECG

被験者ごとの ECG の結果の一覧を作成した。

身体検査

身体検査の所見を示した。

治験薬への曝露

投与期間、投与回数、総投与量、各来院での曝露量、実際の投与量及び相対投与量について、用量群ごとに要約した。

1.1.5 データカットオフ日

6 試験の安全性データカットオフ日を以下に示す。

- 1676 試験：2021 年 1 月 4 日
- 1423 試験：2019 年 4 月 30 日
- 1622 試験の Part 1：2021 年 5 月 1 日
- 1540 試験：
  - Group 1 及び Group 3：2018 年 9 月 20 日
  - Group 2：2018 年 10 月 10 日
- 1620 試験：2020 年 6 月 30 日
- 1624 試験：2020 年 3 月 1 日

1.1.6 併合解析におけるデータ併合方法

セミプリマブ単剤療法の安全性に関する併合解析は、1676 試験、1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験で得られたデータに基づいて行った。本併合解析には、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。2 つの安全性併合解析対象集団（Safety Pool）を表 2 に示し、概要を以下に記載した。

- 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（300 名）。
- Safety Pool 2（セミプリマブ単剤療法を受けた患者集団）：1676 試験（300 名）、1423 試験（130 名）、1540 試験（Group 1、Group 2 及び Group 3：計 193 名）、1620 試験（138 名）及び 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 355 名）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（合計 1,116 名）

1676 試験の安全性データ（Safety Pool 1）と 1676 試験及び他の 4 試験の安全性併合データ（Safety Pool 2［単剤療法］）を表に並べて示した。

Safety Pool 1 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解析として、主要な患者集団である。

Safety Pool 2 は、セミプリマブの重要なリスク（imAE 及び IRR）の発現割合及び特徴を評価し、用量レベル及び固形がんの適応症全体でのセミプリマブの安全性プロファイルを広範に評価するために使用する。

表 2 - 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（First-in-Human 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、NSCLC：非小細胞肺癌

1.1.7 解析対象集団

1.1.7.1 安全性解析対象集団（Safety Pool 2）

安全性の併合解析は、Safety Pool 2 の SAF（1,116 名）を用いて行った。

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

1.1.7.2 部分集団

症例報告書に記録された以下の重要なベースライン因子による部分集団解析を行った。

- 年齢（Safety Pool 1：65 歳未満、65 歳以上、Safety Pool 2：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上）
- 性別（Safety Pool 2 のみ）（男性、女性）

- 民族（ヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック又はラテン系）
- 人種（白人、その他）
- 地域（欧州、アジア、その他）
- 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）（0、1）
- 組織型（Safety Pool 1 のみ）（扁平上皮癌［SCC］、腺癌／腺扁平上皮癌［AC］）

1.1.7.3 安全性の評価及び解析の概要

安全性の解析は、Safety Pool 1 及び Safety Pool 2 の SAF で認められた TEAE、臨床検査評価及び 12 誘導 ECG に基づいて行った。

有害事象の収集は、被験者が同意説明文書に署名した時点から開始し、1.1.7.1 項に記載した有害事象収集期間の終了時まで各来院で実施した。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収集した。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。全ての有害事象は MedDRA version 23.1 を用いてコード化し、プライマリ SOC 及び PT に従って分類した。

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を TEAE と定義した。該当する場合、post-treatment 期間に得られたその他の安全性データを一覧にして要約することとした。

重要なリスク（申請者が特定した imAE 及び IRR）は Safety Pool 2 に基づいて要約した。IRR の特定に用いた方法及び該当する PT の一覧を 2.2.1 項、imAE の特定に用いた方法及び該当する PT の一覧を 2.2.2 項に要約した。特定の imAE の発現割合について過小評価することを避けるため、同一の医学的概念を表している PT をまとめて、統合語で評価することとした（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis Clinical Study Report［CSR］[Sponsor List of Potential imAE PTs]）。

以下の有害事象について、発現した被験者の数及び割合を要約した。

- TEAE
  - SOC 及び PT 別の NCI-CTCAE version 4.03 に基づく重症度別（全 Grade、Grade 3 以上）TEAE
  - SOC 及び PT 別の投与中止に至った TEAE
  - SOC 及び PT 別の投与延期又は投与中断に至った TEAE
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE
  - SOC 及び PT 別の NCI-CTCAE version 4.03 に基づく重症度別（全 Grade、Grade 3 以上）治験薬との因果関係が否定できない TEAE
  - SOC 及び PT 別の投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE
  - SOC 及び PT 別の投与延期又は投与中断に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE

- 重篤な TEAE
  - SOC 及び PT 別の重篤な TEAE
  - SOC 及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE
- 死亡
  - SOC 及び PT 別の死亡に至った TEAE
  - SOC 及び PT 別の治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE
- imAE
  - SOC 及び PT 別の NCI-CTCAE version 4.03 に基づく重症度別（全 Grade、Grade 3 以上）imAE
  - 統合語及び PT 別の NCI-CTCAE version 4.03 に基づく重症度別（全 Grade、Grade 3 以上）imAE
  - 統合語及び PT 別の高用量ステロイド薬（prednisone 換算で 40 mg/日）による治療を必要とする imAE
  - 統合語及び PT 別の投与中止に至った imAE
  - 統合語及び PT 別の投与延期又は投与中断に至った imAE

なお、統合語は臨床的に同義である複数の PT をまとめて一つにした用語である。本併合解析では PT 別の有害事象の集計に加えて、統合語を用いて集計した。

また、申請者が特定した imAE について、以下の項目を要約した。

- imAE の発現までの期間
- imAE の発現持続期間
- imAE の治療のために使用したステロイド薬の投与期間
- imAE の治療のために使用した高用量ステロイド薬の投与期間
- imAE の転帰
- 投与再開

- IRR（定義は 2.2.1 項を参照）
  - SOC 及び PT 別の NCI-CTCAE version 4.03 に基づく重症度別（全 Grade、Grade 3 以上）IRR
  - SOC 及び PT 別の投与中止に至った IRR
  - SOC 及び PT 別の投与延期又は投与中断に至った IRR
  - IRR の転帰

被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、発現持続期間は全ての事象の累積期間を表す。データカットオフ日までに有害事象が消失しなかった場合、データカットオフ日以前の最後に確認できた日で打切りとした。

安全性データの解析及び表示に用いた統計解析手法の詳細は、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety（ISS）Statistical Analysis Plan（SAP）[Section 3]に記載されている。

1.1.8　個々の臨床試験の安全性データ

1676 試験及び 1622 試験以外の 4 試験（1423 試験［1.1.8.1 項］、1540 試験［1.1.8.2 項］、1620 試験［1.1.8.3 項］及び 1624 試験［1.1.8.4 項］）で得られた安全性データを以下に示す。子宮頸癌患者を対象とした 1676 試験及び固形がん患者を対象とした 1622 試験の Part 1 で得られた安全性データについては、1.2 項以降に記載した。

1.1.8.1　R2810-ONC-1423 試験（First-in-Human 試験）

1423 試験では、25 のコホートに合計 398 名（セミプリマブ単剤療法：130 名、併用療法：268 名）が組み入れられ、少なくとも 1 回のセミプリマブ投与を受けた（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Table 2]及び[Table 29]）。セミプリマブ単剤療法を受けた被験者（130 名）の安全性データを以下に示す。

1423 試験では、43 名（33.1%）が投与を完了し、87 名（66.9%）が投与を中止した。最も多く認められた投与中止の理由は、病勢進行又は再発（68 名［52.3%］）であり、次いで有害事象（9 名［6.9%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Table 29）。

被験者のほとんどは白人（111 名［85.4%］）で、男性は 89 名（68.5%）であった。65 歳以上の被験者は 62 名（47.7%）で、年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：27～88 歳）であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Table 37]）。

全体での曝露期間の中央値は 20.55 週（範囲：1.4～144.4 週）で、62 名（47.7%）が治験薬の投与を 24 週以上受けた（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Table 70]）。

127 名（97.7%）が 1 件以上の TEAE を発現し、56 名（43.1%）が Grade 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した（表 3）。

表 3 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1423 - Safety Population

	Monotherapy (N=130)
Number of patients with any TEAE, n (%)	127 (97.7)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 TEAE, n (%)	56 (43.1)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	32 (24.6)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAEs, n (%)	9 (6.9)
Number of patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	38 (29.2)
Number of patients with any TEAE leading to dose reduction, n (%)	2 (1.5)
Number of patients with any TEAE resulting in death, n (%)	4 (3.1)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; TEAE, Treatment-emergent adverse event.
Data cutoff: 30 Apr 2019.
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 1423 Final CSR Table 71.

比較的多く認められた TEAE（セミプリマブ単剤療法を受けた被験者で 15%以上の PT）は、疲労（38 名［29.2%］）、下痢（24 名［18.5%］）、食欲減退（23 名［17.7%］）及び便秘（21 名［16.2%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Table 72]）。

比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE（セミプリマブ単剤療法を受けた被験者で 3%以上の PT）は、貧血（6 名［4.6%］）、低ナトリウム血症（5 名［3.8%］）、肺炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 4 名［3.1%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Table 78]）。

死亡に至った TEAE は 4 名（3.1%）に発現した（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Table 82]）。死亡に至った TEAE は、肺塞栓症、肝不全、腫瘍随伴性脳脊髄炎、及び急性腎障害（各 1 名［0.8%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Table 82）。

重篤な TEAE は 32 名（24.6%）に発現した（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Table 85]）。比較的多く認められた重篤な TEAE（セミプリマブ単剤療法を受けた被験者で 2%以上の PT）は、肺炎（3 名［2.3%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Table 85）。

1 件以上の投与中止に至った TEAE は 9 名（6.9%）に発現した（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Table 88]）。最も多く認められた投与中止に至った TEAE は、自己免疫性肝炎（2 名［1.5%］）であった。その他の投与中止に至った TEAE はいずれも各 1 名に発現した（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR Table 88）。

1.1.8.2 R2810-ONC-1540 試験（CSCC）

1540 試験では、データカットオフ日時点（2018 年 9 月 20 日［Group 1 及び Group 3］、2018 年 10 月 10 日［Group 2］）で合計 193 名（Group 1：59 名、Group 2：78 名、Group 3：56 名）の被験者が組み入れられ、セミプリマブの投与を受けた（Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Table 10]）。全て

の被験者（193 名）が SAF に含まれた。22 名（11.4%）が投与を完了した。108 名（56.0%）が投与を中止し、63 名（32.6%）が投与継続中であった。最も多く認められた投与中止の理由は、病勢進行（51 名［26.4%］）であり、次いで有害事象（15 名［7.8%］）であった。

被験者のほとんどは白人（187 名［96.9%］）で、男性が 161 名（83.4%）であった。65 歳以上の被験者は 144 名（74.6%）で、年齢の平均値は 71.1 歳（範囲：38～96 歳）であった（Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Table 14]）。被験者の人口統計学的特性は、進行性 CSCC 患者で予想されるものと一致していた。

全体での曝露期間の中央値は 39.10 週（範囲：2.0～96.1 週）で、126 名（65.3%）がセミプリマブの投与を 24 週以上受けた（Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Table 28]）。

データカットオフ日時点で、191 名（99.0%）が 1 件以上の TEAE を発現し、86 名（44.6%）が Grade 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した（表 4）。

表 4 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1540 - Safety Population

	Total (N=193)
Number of patients with any TEAE, n (%)	191 (99.0)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 TEAE, n (%)	86 (44.6)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	69 (35.8)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAEs, n (%)	15 (7.8)
Number of patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	68 (35.2)
Number of patients with any TEAE leading to dose reduction, n (%)	3 (1.6)
Number of patients with any TEAE resulting in death, n (%)	5 (2.6)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; TEAE, Treatment-emergent adverse event.
Data cutoff: 20 Sep 2018 (Group 1 and Group 3) and 10 Oct 2018 (Group 2).
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR Table 29.

比較的多く認められた TEAE（全被験者で 15%以上の PT）は、疲労（64 名［33.2%］）、下痢（48 名［24.9%］）、悪心（41 名［21.2%］）、そう痒症（37 名［19.2%］）及び発疹（29 名［15.0%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Table 30]）。

比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE（全被験者で 2%以上の PT）は、蜂巣炎及び貧血（各 8 名［4.1%］）、高血圧（7 名［3.6%］）、肺炎（6 名［3.1%］）、疲労及び肺臓炎（各 5 名［2.6%］）、敗血症及び高血糖（各 4 名［2.1%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7]）。

死亡に至った TEAE は 5 名（2.6%）に発現した（表 4）。死亡に至った TEAE は、死亡（2 名［1.0%］）、肺炎、急性呼吸窮迫症候群及び動脈出血（各 1 名［0.5%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Table 32]）。

重篤な TEAE は 69 名（35.8%）に発現した（表 4）。比較的多く認められた重篤な TEAE（全被験者で 2%以上の PT）は、肺臓炎（8 名［4.1%］）、蜂巣炎（7 名［3.6%］）、肺炎（5 名［2.6%］）及び敗血症（4 名［2.1%］）であった（Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Table 34]）。

1 件以上の投与中止に至った TEAE は 15 名（7.8%）に発現した（表 4）。最も多く認められた投与中止に至った TEAE は、肺臓炎（6 名［3.1%］）であった。その他の投与中止に至った TEAE はいずれも各 1 名に発現した（Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Table 35]）。

1.1.8.3　R2810-ONC-1620 試験（BCC）

1620 試験では、データカットオフ日時点（2020 年 6 月 30 日）で 138 名の被験者が組み入れられ、セミプリマブの投与を受けた（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.1.1.1.p0]）。全ての被験者（138 名）が SAF に含まれた。26 名（18.8%）が投与を完了した。91 名（65.9%）が投与を中止し、21 名（15.2%）が投与継続中であった。最も多く認められた投与中止の理由は、病勢進行（56 名［40.6%］）であり、次いで有害事象（17 名［12.3%］）であった。

被験者のほとんどは白人（104 名［75.4%］）で、男性が 94 名（68.1%）であった。被験者の多くは 65 歳以上（80 名［58.0%］）であり、年齢の平均値は 67.0 歳（範囲 : 38～90 歳）であった（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.1.2.1.p0]）。被験者の人口統計学的特性は、進行性 BCC 患者で予想されるものと一致していた。

全体での曝露期間の中央値は 39.10 週（範囲 : 2.1～98.0 週）で、95 名（68.8%）がセミプリマブの投与を 24 週以上受けた（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.1.4.1.p0]）。

データカットオフ日時点で、134 名（97.1%）が 1 件以上の TEAE を発現し、63 名（45.7%）が Grade 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した（表 5）。

表 5 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1620 - Safety Population

	Total (N=138)
Number of patients with any TEAE, n (%)	134 (97.1)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 TEAE, n (%)	63 (45.7)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	45 (32.6)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAEs, n (%)	19 (13.8)
Number of patients with any TEAE leading to a dose interruption/delay, n (%)	50 (36.2)
Number of patients with any TEAE leading to dose reduction, n (%)	1 (0.7)
Number of patients with any TEAE resulting in death, n (%)	6 (4.3)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; TEAE, Treatment-emergent adverse event.
Data cutoff as of 30 Jun 2020.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 BCC ISS Table 14.3.1.2.1.p0.

全体として、比較的多く認められた TEAE（全被験者の 15%以上の PT）は、疲労（47 名［34.1%］）、下痢（39 名［28.3%］）、そう痒症（26 名［18.8%］）及び無力症（21 名［15.2%］）であった（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.3.1.2.5.p0]）。

比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE（全被験者で 2%以上の PT）は、高血圧（8 名［5.8%］）、大腸炎及び疲労（各 4 名［2.9%］）、尿路感染、低カリウム血症、体重減少、視力障害及び血圧上昇（各 3 名［2.2%］）であった（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.3.1.2.6.p0]）。

データカットオフ日時点で、死亡に至った TEAE は 6 名（4.3%）に発現した。45 名（32.6%）が重篤な TEAE を発現し、19 名（13.8%）が 1 件以上の投与中止に至った TEAE を発現した（表 5）。

死亡に至った TEAE は、喀血、肺水腫、ブドウ球菌性肺炎、悪液質、脳の悪性新生物及び急性腎障害であった（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.3.2.3.1.p0]）。これらのうち、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 TEAE はなかった（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.3.2.3.2.p0]）。

比較的多く認められた重篤な TEAE（全被験者で 2%以上の PT）は、尿路感染（5 名［3.6%］）及び大腸炎（4 名［2.9%］）であった（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.3.2.1.3.p0]）。最も多く認められた投与中止に至った TEAE は、大腸炎及び全身健康状態悪化（各 2 名［1.4%］）であった。その他の投与中止に至った TEAE はいずれも各 1 名に発現した（Module 5.3.5.3 BCC ISS [Table 14.3.1.2.8.p0]）。

1.1.8.4　R2810-ONC-1624 試験（NSCLC）

1624 試験の SAF（697 名）の内訳は、セミプリマブ群が 355 名、化学療法群が 342 名であった。全体での曝露期間の中央値は、セミプリマブ群で 27.30 週（範囲：0.3～115.0 週）、化学療法群で 17.70 週（範囲：0.6～86.7 週）であった（Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR [Table 16]）。

被験者のほとんどは白人（602 名［86.4%］）で、男性が 598 名（85.8%）であった。被験者の半数以上が 65 歳未満（384 名［55.1%］）で、年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：31～84 歳）であった（Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.1a]）。

セミプリマブ群の 88.2%（313/355 名）及び化学療法群の 94.2%（322/342 名）が 1 件以上の TEAE を発現した（表 6）。

表 6 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Study 1624 - Safety Population

	Cemiplimab (N=355)	Chemotherapy (N=342)
Number of TEAEs	1976	2610
Number of NCI grade 3/4/5 TEAEs	255	458
Number of serious TEAEs	165	177
Number of patients with any TEAE, n (%)	313 (88.2)	322 (94.2)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 TEAE, n (%)	132 (37.2)	166 (48.5)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	100 (28.2)	94 (27.5)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAEs, n (%)	23 (6.5)	14 (4.1)
Number of patients with any TEAE leading to a dose delay/infusion interruption, n (%)	100 (28.2)	106 (31.0)
Number of patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	0	51 (14.9)
Number of patients with any TEAE resulting in death, n (%)	34 (9.6)	31 (9.1)

TEAEs that resulted in death includes all TEAEs with fatal outcome including those related to disease progression.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Data cutoff: 01 Mar 2020.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Table 49.

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 R2810-ONC-1676 試験

1676試験での被験者の内訳を表 7に示す。データカットオフ日時点（2021年1月4日）で、44名（7.5%）が治験治療を継続していた。その内訳は、セミプリマブ群 37 名（12.3%）、IC 化学療法群 7 名（2.4%）であった。546 名（92.5%）は治験治療を完了又は中止していた。その内訳は、セミプリマブ群 263 名（87.7%）、IC 化学療法群 283 名（97.6%）であった。治験実施計画書に従って治験治療が完了した被験者は13名（2.2%）であり、いずれもセミプリマブ群であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.5.2all]）。

最も多く認められた治験治療中止の理由は病勢進行（428 名［72.5%］）であり、その内訳はセミプリマブ群 199 名（66.3%）、IC 化学療法群 229 名（79.0%）であった。

表 7 - Patient Disposition in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)	Chemotherapy (N=290)
Treatment ongoing, n (%)	37 (12.3%)	7 (2.4%)
Off treatment, n (%)	263 (87.7%)	283 (97.6%)
Treatment completed	13 (4.3%)	0
Treatment discontinued	250 (83.3%)	283 (97.6%)
Primary reason for treatment discontinuation		
Adverse event	25 (8.3%)	15 (5.2%)
Death	14 (4.7%)	17 (5.9%)
Non-compliance with study drug(s)	1 (0.3%)	0
Subject decision	8 (2.7%)	10 (3.4%)
Physician decision	0	2 (0.7%)
Disease progression	199 (66.3%)	229 (79.0%)
Withdrawal of consent	3 (1.0%)	10 (3.4%)
Study ongoing, n (%)	53 (17.7%)	11 (3.8%)
Off study, n (%)	247 (82.3%)	279 (96.2%)
Study completed	7 (2.3%)	0
Study discontinued	240 (80.0%)	279 (96.2%)
Primary reason for study discontinuation		
Adverse event	8 (2.7%)	7 (2.4%)
Death	89 (29.7%)	94 (32.4%)
Lost to follow-up	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Non-compliance with study drug(s)	1 (0.3%)	0
Subject decision	34 (11.3%)	41 (14.1%)
Physician decision	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Disease progression	98 (32.7%)	117 (40.3%)
Withdrawal of consent	7 (2.3%)	17 (5.9%)

Abbreviation: N, number of patients
Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.1.5.2all.

1.2.1.1.1 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の内訳を表 8 に示す。データカットオフ日時点（2021 年 1 月 4 日）で 8 名が治験治療を継続していた。その内訳は、セミプリマブ群 6 名（20.7%）、IC 化学療法群 2 名（7.4%）であった。治験実施計画書で規定された 16 サイクルの治験治療を完了した被験者はおらず、48 名は治験治療を中止していた。

最も多く認められた治験治療中止の理由は、いずれの治療群でも病勢進行であった。

表 8 - Patient Disposition in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
Treatment ongoing, n (%)	6 (20.7%)	2 (7.4%)
Off treatment, n (%)	23 (79.3%)	25 (92.6%)
Treatment completed	0	0
Treatment discontinued	23 (79.3%)	25 (92.6%)
Primary reason for treatment discontinuation		
Adverse event	1 (3.4%)	3 (11.1%)
Subject decision	0	1 (3.7%)
Physician decision	0	1 (3.7%)
Disease progression	22 (75.9%)	19 (70.4%)
Withdrawal of consent	0	1 (3.7%)
Study ongoing, n (%)	6 (20.7%)	2 (7.4%)
Off study, n (%)	23 (79.3%)	25 (92.6%)
Study completed	0	0
Study discontinued	23 (79.3%)	25 (92.6%)
Primary reason for study discontinuation		
Adverse event	0	1 (3.7%)
Death	10 (34.5%)	7 (25.9%)
Subject decision	6 (20.7%)	5 (18.5%)
Disease progression	7 (24.1%)	11 (40.7%)
Withdrawal of consent	0	1 (3.7%)

Abbreviation: N, number of patients
Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.1.5.1all.jp.

1.2.1.2　R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 での日本人被験者の内訳を表 9 に示す。データカットオフ日時点（2021 年 5 月 1 日）で、治験薬投与中の被験者はいなかった。治験実施計画書に従って治験薬投与が完了した被験者は 2 名であった。

最も多く認められた投与中止の理由は病勢進行（8 名［61.5%］）であった。

表 9 - Patient Disposition in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set)

	Cemiplimab: 250 mg Q3W (N=6)	**Cemiplimab: 350 mg Q3W (N=7)**
Treatment ongoing, n (%)	0	0
Off treatment, n (%)	6 (100%)	7 (100%)
Treatment completed	2 (33.3%)	0
Treatment discontinued	4 (66.7%)	7 (100%)
Primary reason for treatment discontinuation		
Adverse event	0	1 (14.3%)
Physician decision	1 (16.7%)	0
Progressive disease	2 (33.3%)	6 (85.7%)
Withdrawal of consent	1 (16.7%)	0
Study ongoing, n (%)	1 (16.7%)	0
Off study, n (%)	5 (83.3%)	7 (100%)
Study completed	3 (50.0%)	4 (57.1%)
Study discontinued	2 (33.3%)	3 (42.9%)
Primary reason for study discontinuation		
Death	1 (16.7%)	0
Lost to follow-up	0	1 (14.3%)
Withdrawal of consent	1 (16.7%)	2 (28.6%)

Abbreviations: N, number of patients; Q3W, every 3 weeks.
Data cutoff as of 01 May 2021.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR PTT 14.1.1.5.

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 R2810-ONC-1676 試験

データカットオフ日時点（2021 年 1 月 4 日）で、SAF のうち、300 名がセミプリマブの投与を受け、290 名が IC 化学療法を受けた（表 10）。全体での曝露期間の中央値は、IC 化学療法群（10.05 週［範囲：1.0～81.9 週］）と比較して、セミプリマブ群（15.15 週［範囲：1.4～100.7 週］）で長かった。1676 試験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。

データカットオフ日時点で、セミプリマブ群の 111 名（37.0%）及び IC 化学療法群の 49 名（16.9%）が、それぞれセミプリマブの投与及び IC 化学療法を 24 週以上受けていた。また、セミプリマブ群の 58 名（19.3%）及び IC 化学療法群の 10 名（3.4%）が、それぞれセミプリマブの投与及び IC 化学療法を 48 週以上受けていた。

表 10 - Treatment Exposure in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N = 300)	Chemotherapy (N = 290)
Duration of Exposure (weeks)		
n	300	290
Mean (SD)	26.49 (26.033)	14.37 (13.038)
Median	15.15	10.05
Q1 : Q3	6.50 : 36.10	5.10 : 19.00
Min : Max	1.4 : 100.7	1.0 : 81.9
Duration of Exposure, n (%)		
≥ 3 weeks	298 (99.3%)	270 (93.1%)
≥ 6 weeks	266 (88.7%)	204 (70.3%)
≥ 12 weeks	185 (61.7%)	125 (43.1%)
≥ 18 weeks	141 (47.0%)	79 (27.2%)
≥ 24 weeks	111 (37.0%)	49 (16.9%)
≥ 36 weeks	81 (27.0%)	21 (7.2%)
≥ 48 weeks	58 (19.3%)	10 (3.4%)
≥ 72 weeks	28 (9.3%)	1 (0.3%)
≥ 96 weeks	8 (2.7%)	0
Duration of Exposure, n (%)		
0 - < 3 weeks	2 (0.7%)	20 (6.9%)
3 - < 6 weeks	32 (10.7%)	66 (22.8%)
6 - < 12 weeks	81 (27.0%)	79 (27.2%)
12 - < 24 weeks	74 (24.7%)	76 (26.2%)
24 - < 36 weeks	30 (10.0%)	28 (9.7%)
36 - < 48 weeks	23 (7.7%)	11 (3.8%)
48 - < 72 weeks	30 (10.0%)	9 (3.1%)
72 - < 96 weeks	20 (6.7%)	1 (0.3%)
≥ 96 weeks	8 (2.7%)	0

Abbreviation: Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.4.1all.

1.2.2.1.1 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（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（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。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。

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。

表 11 - Treatment Exposure in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N = 29)	Chemotherapy (N = 27)
Duration of Exposure (weeks)		
n	29	27
Mean (SD)	24.29 (19.412)	12.51 (9.625)
Median	18.10	11.00
Q1 : Q3	9.10 : 32.90	4.90 : 17.00
Min : Max	3.0 : 71.9	1.0 : 35.0
Duration of Exposure, n (%)		
≥ 3 weeks	29 (100%)	25 (92.6%)
≥ 6 weeks	26 (89.7%)	17 (63.0%)
≥ 12 weeks	21 (72.4%)	12 (44.4%)
≥ 18 weeks	16 (55.2%)	5 (18.5%)
≥ 24 weeks	12 (41.4%)	3 (11.1%)
≥ 36 weeks	7 (24.1%)	0
≥ 48 weeks	4 (13.8%)	0
≥ 72 weeks	0	0
≥ 96 weeks	0	0
Duration of Exposure, n (%)		
0 - < 3 weeks	0	2 (7.4%)
3 - < 6 weeks	3 (10.3%)	8 (29.6%)
6 - < 12 weeks	5 (17.2%)	5 (18.5%)
12 - < 24 weeks	9 (31.0%)	9 (33.3%)
24 - < 36 weeks	5 (17.2%)	3 (11.1%)
36 - < 48 weeks	3 (10.3%)	0
48 - < 72 weeks	4 (13.8%)	0

Abbreviation: Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.4.1all.jp.

1.2.2.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

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（表 12）。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。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。

表 12 - Treatment Exposure in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set)

	Cemiplimab: 250 mg Q3W (N=6)	**Cemiplimab: 350 mg Q3W (N=7)**
Duration of Exposure (weeks)[a]		
n	6	7
Mean (SD)	68.03 (74.541)	14.66 (14.511)
Median	39.05	9.10
Q1 : Q3	13.10 : 116.40	6.00 : 21.10
Min : Max	6.0 : 194.6	3.0 : 45.0
Duration of Exposure, n (%)		
≥0 weeks	6 (100%)	7 (100%)
≥3 weeks	6 (100%)	7 (100%)
≥6 weeks	6 (100%)	6 (85.7%)
≥12 weeks	5 (83.3%)	2 (28.6%)
≥18 weeks	4 (66.7%)	2 (28.6%)
≥24 weeks	3 (50.0%)	1 (14.3%)
≥36 weeks	3 (50.0%)	1 (14.3%)
≥48 weeks	3 (50.0%)	0
≥72 weeks	2 (33.3%)	0
≥96 weeks	2 (33.3%)	0
≥108 weeks	2 (33.3%)	0

[a] Duration of Exposure (weeks) = minimum of (last dose date - first dose date + 21 days)/ 7 AND (data cutoff date or death date - first dose date + 1 day)/ 7.

Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; Q3W, every 3 weeks; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 01 May 2021.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR PTT 14.1.4.1.

1.2.2.3 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（表 13）。半数以上の被験者（591 名［53.0%］）がセミプリマブの投与を 24 週以上受けており、321 名（28.8%）がセミプリマブの投与を 48 週以上受けていた。

表 13 - Treatment Exposure for Cemiplimab Pooled Data Sets (Safety Analysis Set)

	Pool 1 All Cervical Patients (N=300)	Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116)
Duration of Exposure (weeks)[a]		
n	300	1116
Mean (SD)	26.49 (26.033)	34.08 (28.099)
Median	15.15	26.90
Q1: Q3	6.50 : 36.10	10.75 : 48.80
Min : Max	1.4 : 100.7	0.3 : 144.4
Duration of Exposure, n (%)		
≥ 0 weeks	300 (100%)	1116 (100%)
≥ 6 weeks	266 (88.7%)	1010 (90.5%)
≥ 12 weeks	185 (61.7%)	817 (73.2%)
≥ 24 weeks	111 (37.0%)	591 (53.0%)
≥ 36 weeks	81 (27.0%)	448 (40.1%)
≥ 48 weeks	58 (19.3%)	321 (28.8%)
≥ 60 weeks	41 (13.7%)	196 (17.6%)
≥ 72 weeks	28 (9.3%)	150 (13.4%)
≥ 84 weeks	17 (5.7%)	102 (9.1%)
≥ 96 weeks	8 (2.7%)	35 (3.1%)
≥ 108 weeks	0	6 (0.5%)
≥ 120 weeks	0	2 (0.2%)
≥ 132 weeks	0	1 (<0.1%)
≥ 144 weeks	0	1 (<0.1%)
≥ 156 weeks	0	0

[a] Duration of exposure (weeks) = minimum of [last dose date - first dose date + (14 or 21 based on Q2W or Q3W dosing schedule)]/7 AND (data cutoff date or death date - first dose date + 1) / 7.

Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q2W, every 2 weeks; Q3, 3rd quartile; Q3W, every 3 weeks; SD, standard deviation.

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676; data cutoff as of 30 Jun 2020 for Study 1620; data cutoff as of 01 Mar 2020 for Study 1624; data cutoff as of 30 Apr 2019 for Study 1423; data cutoff as of 20 Sep 2018 for Group 1 and Group 3 patients in Study 1540; and data cutoff as of 10 Oct 2018 for Group 2 patients in Study 1540.

Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.1.4.1.

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　ベースラインの人口統計学的特性

1.3.1.1　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（表 14）。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。セミプリマブ群の 11.3%及び IC 化学療法群の 13.4%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。ベースラインの人口統計学的特性は両治療群間で類似していた。

表 14 - Demographics and Baseline Characteristics of Patients in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)	Chemotherapy (N=290)
Age (years)		
n	300	290
Mean (SD)	51.2 (11.52)	51.1 (11.87)
Median	51.0	50.0
Q1 : Q3	42.0 : 60.0	43.0 : 59.0
Min : Max	22 : 81	24 : 87
Age Groups (years), n (%)		
<65	266 (88.7%)	251 (86.6%)
≥65	34 (11.3%)	39 (13.4%)
Race, n (%)		
White	191 (63.7%)	181 (62.4%)
Black or African American	9 (3.0%)	12 (4.1%)
Asian	86 (28.7%)	85 (29.3%)
American Indian or Alaska Native	2 (0.7%)	1 (0.3%)
Other	8 (2.7%)	4 (1.4%)
Unknown	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Not reported	3 (1.0%)	6 (2.1%)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	247 (82.3%)	237 (81.7%)
Hispanic or Latino	47 (15.7%)	43 (14.8%)
Not reported	6 (2.0%)	10 (3.4%)
Geographic region, n (%)		
North America	32 (10.7%)	29 (10.0%)
Asia	82 (27.3%)	80 (27.6%)
Rest of World	186 (62.0%)	181 (62.4%)
Height (cm)		
Mean (SD)	160.68 (6.599)	159.91 (6.597)
Median	160.05	159.00
Q1 : Q3	155.90 : 165.00	155.30 : 165.00
Min : Max	147.0 : 178.0	137.0 : 177.0
Body Weight (kg)		
Mean (SD)	64.34 (16.220)	63.55 (16.049)
Median	61.85	61.40
Q1 : Q3	52.00 : 73.75	52.00 : 73.40
Min : Max	35.9 : 128.7	35.0 : 120.0
ECOG performance status, n (%)		
0	142 (47.3%)	135 (46.6%)
1	158 (52.7%)	155 (53.4%)

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.2.1.2all.

1.3.1.1.1 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 歳であった（表 15）。セミプリマブ群の 34.5%及び IC 化学療法群の 29.6%が 65 歳以上であった。

ベースラインの人口統計学的特性は両治療群間で類似していた。

表 15 - Demographics and Baseline Characteristics of Patients in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
Age (years)		
n	29	27
Mean (SD)	57.8 (11.82)	55.5 (12.62)
Median	57.0	52.0
Q1 : Q3	48.0 : 67.0	46.0 : 67.0
Min : Max	34 : 78	30 : 81
Age Groups (years), n (%)		
<65	19 (65.5%)	19 (70.4%)
≥65	10 (34.5%)	8 (29.6%)
Race, n (%)		
White	1 (3.4%)	0
Asian	28 (96.6%)	27 (100%)
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	28 (96.6%)	27 (100%)
Hispanic or Latino	1 (3.4%)	0
Geographic region, n (%)		
Asia	29 (100%)	27 (100%)
Height (cm)		
Mean (SD)	157.22 (4.901)	157.12 (4.968)
Median	157.30	158.00
Q1 : Q3	153.50 : 160.30	152.90 : 161.00
Min : Max	149.0 : 170.1	146.6 : 168.2
Body Weight (kg)		
Mean (SD)	54.61 (11.794)	52.37 (12.212)
Median	52.70	50.00
Q1 : Q3	47.90 : 60.50	41.60 : 57.50
Min : Max	35.9 : 84.2	36.6 : 81.7
ECOG performance status, n (%)		
0	22 (75.9%)	19 (70.4%)
1	7 (24.1%)	8 (29.6%)

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.2.1.1all.jp.

1.3.1.2 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 歳であった（表 16）。セミプリマブ 250 mg Q3W 群の 33.3%及びセミプリマブ 350 mg Q3W 群の 42.9%が 65 歳以上であった。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。

表 16 - Demographics and Baseline Characteristics of Patients in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set)

	Cemiplimab: 250 mg Q3W (N=6)	Cemiplimab: 350 mg Q3W (N=7)
Age (years)		
n	6	7
Mean (SD)	55.2 (15.33)	62.3 (9.11)
Median	55.5	64.0
Q1 : Q3	44.0 : 68.0	58.0 : 68.0
Min : Max	33 : 75	45 : 74
Age Groups (years), n (%)		
<65	4 (66.7%)	4 (57.1%)
≥65	2 (33.3%)	3 (42.9%)
Sex, n (%)		
Male	3 (50.0%)	2 (28.6%)
Female	3 (50.0%)	5 (71.4%)
Race, n (%)		
Asian	6 (100%)	7 (100%)
Height (cm)		
Mean (SD)	163.92 (9.940)	161.54 (6.387)
Median	164.10	161.30
Q1 : Q3	155.10 : 173.10	157.50 : 162.40
Min : Max	150.8 : 176.3	153.8 : 174.4
Body Weight (kg)		
Mean (SD)	57.17 (8.987)	57.49 (6.230)
Median	59.05	55.20
Q1 : Q3	55.20 : 62.40	53.60 : 60.70
Min : Max	40.6 : 66.7	49.0 : 68.2
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	21.193 (2.2129)	22.029 (2.0112)
Median	22.385	22.420
Q1 : Q3	18.920 : 22.670	20.320 : 23.710
Min : Max	17.85 : 22.95	18.81 : 24.43
ECOG performance status, n (%)		
0	5 (83.3%)	3 (42.9%)
1	1 (16.7%)	4 (57.1%)

Abbreviations: BMI, body mass index; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; Q3W, every 3 weeks; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 01 May 2021.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR PTT 14.1.2.1.

1.3.2 ベースラインの疾患特性

1.3.2.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験の SAF（590 名）では、ベースラインの疾患特性は両治療群間で類似しており、均衡が取れていた（表 17）。双方向ウェブ応答システム（IWRS）に基づく組織型は、SCC が 78.8%（465/590 名）、AC が 21.2%（125/590 名）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.5.2scc]及び[Post-text Table 14.1.1.5.2ade]）。ランダム割付け時に IWRS と電子的データ収集（EDC）データベースとの間の組織型の不一致が生じた。EDC に基づく組織型は、SCC が 78.3%（462/590 名）、AC が 21.7%（128/590 名）であり、AC には腺癌の 110 名及び腺扁平上皮癌の

18 名が含まれた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.2.2all]）。初回診断時の International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）進行期分類は、セミプリマブ群の 71 名（23.7%）及び IC 化学療法群の 59 名（20.3%）で Stage IVB であった。ほとんどの被験者（94.4% ［557/590名］）がスクリーニング時に転移を有していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.2.2.2all）。なお、「再発性」と「持続性」に臨床的に意味のある区別はないため、1676 試験では対象患者集団を「再発性、持続性又は転移性」ではなく、「再発性又は転移性」と表記する。

表 17 - Baseline Tumor Characteristics of Patients in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)	**Chemotherapy (N=290)**
Histology/Cytology per EDC, n (%)		
Adenocarcinoma	54 (18.0%)	56 (19.3%)
Adenosquamous cell carcinoma	10 (3.3%)	8 (2.8%)
Squamous cell carcinoma	236 (78.7%)	226 (77.9%)
Histology/Cytology per IWRS, n (%)		
AC histology	66 (22.0%)	59 (20.3%)
SCC histology	234 (78.0%)	231 (79.7%)
Histologic grade, n(%)		
Moderately differentiated	81 (27.0%)	90 (31.0%)
Poorly differentiated	61 (20.3%)	64 (22.1%)
Undifferentiated	4 (1.3%)	2 (0.7%)
Unknown	122 (40.7%)	112 (38.6%)
Well differentiated	32 (10.7%)	22 (7.6%)
FIGO stage at initial diagnosis, n (%)		
Stage I	2 (0.7%)	1 (0.3%)
Stage IA	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Stage IA1	1 (0.3%)	2 (0.7%)
Stage IA2	0	2 (0.7%)
Stage IB	14 (4.7%)	5 (1.7%)
Stage IB1	25 (8.3%)	22 (7.6%)
Stage IB2	16 (5.3%)	24 (8.3%)
Stage II	12 (4.0%)	6 (2.1%)
Stage IIA	7 (2.3%)	7 (2.4%)
Stage IIA1	0	2 (0.7%)
Stage IIA2	5 (1.7%)	4 (1.4%)
Stage IIB	59 (19.7%)	64 (22.1%)
Stage III	14 (4.7%)	10 (3.4%)
Stage IIIA	2 (0.7%)	6 (2.1%)
Stage IIIB	48 (16.0%)	55 (19.0%)
Stage IVA	15 (5.0%)	14 (4.8%)
Stage IVB	71 (23.7%)	59 (20.3%)
Unknown	7 (2.3%)	5 (1.7%)
Time from initial diagnosis to randomization (months)[a]		
n	300	290
Mean (SD)	39.437 (38.2147)	39.482 (38.5532)
Median	28.235	26.150
Q1 : Q3	16.265 : 47.265	16.590 : 46.360

	Cemiplimab (N=300)	Chemotherapy (N=290)
Min : Max	3.81 : 283.33	3.68 : 296.41
Extent of Disease, n(%)		
Metastatic	281 (93.7%)	276 (95.2%)
Recurrent/Persistent	19 (6.3%)	14 (4.8%)

[a] Time from Initial Diagnosis to Randomization (months) = (Date of randomization - Date of initial diagnosis)/30.4375.
Abbreviations: AC, adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma; EDC, electronic data capture; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; IWRS, interactive web response system; Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SCC, squamous cell carcinoma; SD, standard deviation.
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 14.1.2.2.2all, 14.1.2.2.2scc, 14.1.2.2.2ade, 14.1.1.5.2scc and 14.1.1.5.2ade.

1.3.2.1.1 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の SAF（56 名）では、被験者数が少ないために違いがあるように見えるところもあるものの、ベースラインの疾患特性は両治療群間で類似しており、均衡が取れていた（表 18）。IWRS と EDC の組織型の結果に不一致はなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.1.8.jp]）。

表 18 - Baseline Tumor Characteristics of Patients in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
Histology/Cytology per EDC n(%)		
Adenocarcinoma	2 (6.9%)	1 (3.7%)
Squamous cell carcinoma	27 (93.1%)	26 (96.3%)
Histologic grade, n(%)		
Moderately differentiated	1 (3.4%)	0
Poorly differentiated	0	3 (11.1%)
Unknown	28 (96.6%)	23 (85.2%)
Well differentiated	0	1 (3.7%)
FIGO stage at initial diagnosis, n(%)		
Stage IB	0	2 (7.4%)
Stage IB1	4 (13.8%)	3 (11.1%)
Stage IB2	3 (10.3%)	4 (14.8%)
Stage IIA	1 (3.4%)	0
Stage IIA1	0	1 (3.7%)
Stage IIA2	0	1 (3.7%)
Stage IIB	3 (10.3%)	2 (7.4%)
Stage IIIB	5 (17.2%)	6 (22.2%)
Stage IVA	1 (3.4%)	2 (7.4%)
Stage IVB	12 (41.4%)	6 (22.2%)
Time from initial diagnosis to randomization (months) [a]		
n	29	27
Mean (SD)	35.877 (19.6790)	35.687 (33.2008)
Median	31.410	21.260
Q1 : Q3	25.530 : 46.950	12.550 : 43.370
Min : Max	3.81 : 90.91	6.37 : 142.92

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
Extent of Disease, n(%)		
Metastatic	28 (96.6%)	24 (88.9%)
Recurrent/Persistent	1 (3.4%)	3 (11.1%)

[a] Time from Initial Diagnosis to Randomization (months) = (Date of randomization - Date of initial diagnosis)/30.4375.
Abbreviations: EDC, electronic data capture; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.1.2.2.1all.jp.

1.3.2.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 での原発腫瘍部位を表 19 に示す。被験者のほとんどが上皮性悪性腫瘍（6/13 名［46.2%］）又は腺癌（5/13 名［38.5%］）の病理組織学的診断を受けていた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.2]）。

表 19 - Baseline Tumor Characteristics in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set)

	Cemiplimab: 250 mg Q3W (N=6)	Cemiplimab: 350 mg Q3W (N=7)
Primary site of cancer, n(%)		
Bladder	1 (16.7%)	0
Breast	0	1 (14.3%)
Lung	1 (16.7%)	1 (14.3%)
Other	2 (33.3%)	2 (28.6%)
Ovary	1 (16.7%)	0
Pancreas	0	1 (14.3%)
Prostate	0	1 (14.3%)
Urethra	0	1 (14.3%)
Uterus	1 (16.7%)	0
Histology/Cytology, n(%)		
Adenocarcinoma	2 (33.3%)	3 (42.9%)
Carcinoma	3 (50.0%)	3 (42.9%)
Sarcoma	1 (16.7%)	0
Squamous cell carcinoma	0	1 (14.3%)
Histologic grade, n(%)		
Moderately differentiated	0	2 (28.6%)
Unknown	6 (100%)	5 (71.4%)
Time from initial diagnosis to first dose (months) [a]		
n	6	7
Mean (SD)	33.780 (17.6430)	51.159 (46.1165)
Median	29.142	36.830
Q1 : Q3	23.129 : 45.569	15.671 : 68.370
Min : Max	13.17 : 62.52	14.13 : 147.38

[a] Time from initial diagnosis to first dose (months) = (Date of first dose of Cemiplimab – Date of initial diagnosis)/30.4375.
Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; Q3W, every 3 weeks; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 01 May 2021.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR PTT 14.1.2.2.

1.3.3 治療歴

1.3.3.1 がんに対する治療歴

1.3.3.1.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、全ての被験者ががんに対する何らかの全身療法による治療歴を有しており（表 20）、適格性の逸脱とされた 3 名を除く全ての被験者が再発性又は転移性疾患に対する化学療法を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.1.2all]）。全体でのがんに対する何らかの全身療法のライン数の中央値は 2 回（範囲：1～8 回）であった。全ての被験者は、プラチナ製剤を含む前治療に対して病勢進行が認められている必要があったが、セミプリマブ群の 5 名（1.7%）及び IC 化学療法群の 6 名（2.1%）は、最後に受けたプラチナ製剤を含む前治療とその後の病勢進行までの期間が不明であった。SAF の約半数（セミプリマブ群：47.7%、IC 化学療法群：47.6%）は、ベバシズマブの投与歴を有していた。また、セミプリマブ群の 89.7%及び IC 化学療法群の 94.1%は、パクリタキセルの投与歴を有していた。

セミプリマブ群の 157 名（52.3%）及び IC 化学療法群の 150 名（51.7%）は、過去に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 14.1.3.4.2all]）。セミプリマブ群の 258 名（86.0%）及び IC 化学療法群の 249 名（85.9%）は、過去にがんに対する放射線療法を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.5.2all]）。

表 20 - Summary of Prior Cancer-Related Systemic Therapy by Setting in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)	**Chemotherapy (N=290)**
Number of patients with any prior cancer-related systemic therapy, n (%)	300 (100%)	290 (100%)
Therapy setting, n (%)		
Concurrent with radiotherapy	137 (45.7%)	154 (53.1%)
Recurrent, persistent, and/or metastatic	297 (99.0%)	290 (100%)
Adjuvant	16 (5.3%)	14 (4.8%)
Neo-adjuvant	17 (5.7%)	20 (6.9%)
Other	1 (0.3%)	4 (1.4%)
Number of prior lines (any setting), n (%)		
1	80 (26.7%)	62 (21.4%)
2	122 (40.7%)	126 (43.4%)
3	55 (18.3%)	66 (22.8%)
4	26 (8.7%)	20 (6.9%)
5	9 (3.0%)	11 (3.8%)
6	4 (1.3%)	3 (1.0%)
7	3 (1.0%)	1 (0.3%)
8	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Number of prior lines (any setting)		
n	300	290
Mean (SD)	2.3 (1.25)	2.3 (1.15)
Median	2.0	2.0

	Cemiplimab (N=300)	Chemotherapy (N=290)
Q1 : Q3	1.0 : 3.0	2.0 : 3.0
Min : Max	1 : 8	1 : 8
Number of prior lines of systemic therapy for recurrent or metastatic disease, n (%)		
1	172 (57.3%)	163 (56.2%)
2	70 (23.3%)	82 (28.3%)
3	32 (10.7%)	30 (10.3%)
4	14 (4.7%)	8 (2.8%)
5	7 (2.3%)	5 (1.7%)
6	0	1 (0.3%)
7	2 (0.7%)	1 (0.3%)
Number of prior lines of systemic therapy for recurrent or metastatic disease		
n	297[a]	290
Mean (SD)	1.7 (1.09)	1.7 (0.99)
Median	1.0	1.0
Q1 : Q3	1.0 : 2.0	1.0 : 2.0
Min : Max	1 : 7	1 : 7
Number of patients with prior bevacizumab, n (%)	143 (47.7%)	138 (47.6%)
Number of patients with prior paclitaxel, n (%)	269 (89.7%)	273 (94.1%)
Progressed after prior platinum therapy, n (%)		
≤ 6 months	262 (87.3%)	255 (87.9%)
> 6 months	33 (11.0%)	29 (10.0%)
Missing[b]	5 (1.7%)	6 (2.1%)

[a] 3 patients received therapy but not in the R/M setting.
[b] These patients had incomplete PD dates and could not be categorized as above.
Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; PD, progressive disease; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SD, standard deviation.
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 14.1.3.1.2all and 14.1.3.3.2all.

1.3.3.1.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

1676 試験では、全ての日本の被験者ががんに対する何らかの全身療法による治療歴を有しており、いずれの被験者も再発性又は転移性疾患に対する化学療法を受けていた（表 21）（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.1.1all.jp]）。日本の被験者でのがんに対する何らかの全身療法のライン数の中央値は 2 回（範囲：1～6 回）であった。SAF の半数以上（セミプリマブ群：62.1%、IC 化学療法群：55.6%）は、ベバシズマブの投与歴を有していた。最も多かったベバシズマブ未投与の理由は、「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]）。また、セミプリマブ群の 100%及び IC 化学療法群の 96.3%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 14.1.3.3.1all.jp）。

セミプリマブ群の 10 名（34.5%）及び IC 化学療法群の 13 名（48.1%）は、過去に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 14.1.3.4.1all.jp]）。セ

ミプリマブ群の 25 名（86.2%）及び IC 化学療法群の 24 名（88.9%）は、過去にがんに対する放射線療法を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.5.1all.jp]）。

表 21 - Summary of Prior Cancer-Related Systemic Therapy by Setting in Study 1676 (Full Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	**Chemotherapy (N=27)**
Number of patients with any prior cancer-related systemic therapy, n (%)	29 (100%)	27 (100%)
Therapy setting, n (%)		
Concurrent with radiotherapy	15 (51.7%)	16 (59.3%)
Recurrent, persistent, and/or metastatic	29 (100%)	27 (100%)
Adjuvant	4 (13.8%)	3 (11.1%)
Neo-adjuvant	0	0
Other	0	0
Number of prior lines, n (%)		
1	3 (10.3%)	2 (7.4%)
2	12 (41.4%)	16 (59.3%)
3	5 (17.2%)	4 (14.8%)
4	7 (24.1%)	2 (7.4%)
5	2 (6.9%)	2 (7.4%)
6	0	1 (3.7%)
Number of prior lines		
n	29	27
Mean (SD)	2.8 (1.15)	2.6 (1.22)
Median	2.0	2.0
Q1 : Q3	2.0 : 4.0	2.0 : 3.0
Min : Max	1 : 5	1 : 6
Number of prior lines of systemic therapy for recurrent or metastatic disease, n (%)		
1	12 (41.4%)	12 (44.4%)
2	6 (20.7%)	11 (40.7%)
3	9 (31.0%)	1 (3.7%)
4	1 (3.4%)	1 (3.7%)
5	1 (3.4%)	2 (7.4%)
Number of prior lines of systemic therapy for recurrent or metastatic disease		
n	29	27
Mean (SD)	2.1 (1.10)	1.9 (1.15)
Median	2.0	2.0
Q1 : Q3	1.0 : 3.0	1.0 : 2.0
Min : Max	1 : 5	1 : 5
Number of patients with prior bevacizumab, n (%)	18 (62.1%)	15 (55.6%)
Number of patients with prior paclitaxel, n (%)	29 (100%)	26 (96.3%)
Progressed after prior platinum therapy, n (%)		
≤ 6 months	25 (86.2%)	24 (88.9%)
> 6 months	4 (13.8%)	3 (11.1%)

Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; SD, standard deviation.
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 14.1.3.1.1all.jp and 14.1.3.3.1all.jp.

1.3.3.1.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、92.3%（12/13 名）がベースライン時にがんに対する何らかの全身療法を受けていた（表 22）。いずれの被験者も化学療法を受けていた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.1]）。全体でのがんに対する何らかの全身療法のライン数の中央値は 3 回（範囲：0～15 回）であった。

被験者の 69.2%（9/13 名）はがんに対する手術を受けていた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.3]）。被験者の 53.8%（7/13 名）はがんに対する放射線療法を受けていた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.4]）。

表 22 - Summary of Prior Cancer-Related Systemic Therapy by Setting in Part 1 of Study 1622 (Safety Analysis Set)

	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)	**Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)**
Number of patients with any prior cancer-related systemic therapy, n (%)	5 (83.3%)	7 (100%)
Therapy setting, n (%)		
Relapsed/Refractory	4 (66.7%)	6 (85.7%)
Maintenance	0	1 (14.3%)
Initial diagnosis	2 (33.3%)	6 (85.7%)
Adjuvant	3 (50.0%)	1 (14.3%)
Neo-adjuvant	1 (16.7%)	0
Other	0	0
Number of Lines of Prior Systemic Cancer Therapy, n (%)		
0	1 (16.7%)	0
1	1 (16.7%)	1 (14.3%)
3	2 (33.3%)	4 (57.1%)
5	1 (16.7%)	0
6	0	1 (14.3%)
10	0	1 (14.3%)
15	1 (16.7%)	0
Number of Lines of Prior Systemic Cancer Therapy		
n	6	7
Mean (SD)	4.5 (5.43)	4.1 (2.97)
Median	3.0	3.0
Q1 : Q3	1.0 : 5.0	3.0 : 6.0
Min : Max	0 : 15	1 : 10

Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; Q1, 1st quartile; Q3, 3rd quartile; Q3W, every 3 weeks; SD, standard deviation.
Data cutoff as of 01 May 2021.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR PTT 14.1.3.1.

1.3.4 併用薬

1.3.4.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験の SAF（590 名）では、ほとんどの被験者（セミプリマブ群：94.7%［284/300 名］、IC 化学療法群：99.7%［289/290 名］）が治験期間中に少なくとも 1 種類の併用薬を使用していた（Module 5.3.5.1

Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.7all]）。比較的多く使用されていた併用薬（全被験者の 20%超）は、グルココルチコイド（51.9%［306/590 名］）、アニリド（43.4%［256/590 名］）、天然アヘンアルカロイド（39.7%［234/590 名］）、セロトニン拮抗薬（36.8%［217/590 名］）、プロトンポンプ阻害薬（34.6%［204/590 名］）、消化管運動改善薬（29.3%［173/590 名］）、浸透圧作用下剤（28.0%［165/590 名］）、その他の鎮痛薬と解熱薬（27.1%［160/590 名］）、プロピオン酸誘導体（26.6%［157/590 名］）、その他の血液関連製品（25.6%［151/590 名］）、葉酸と誘導体（24.4%［144/590 名］）、ベンゾジアゼピン誘導体（24.2%［143/590 名］）、その他のオピオイド（21.7%［128/590 名］）、及び抗血栓薬（ヘパリン類）（21.4%［126/590 名］）であった。留意すべき点として、治験期間中に免疫が抑制される用量での全身性ステロイド薬の投与は許容されていなかったが、化学療法を実施中の被験者の制吐及びアレルギー予防目的、又はセミプリマブが投与された被験者の imAE の治療としての全身性ステロイド薬の投与は許可された。

被験者の約半数（セミプリマブ群：55.7%［167/300 名］、IC 化学療法群：42.8%［124/290 名］）が、治験期間中に少なくとも 1 回の併用処置又は手術を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.9all]）。両治療群で最も多く認められた処置（MedDRA の PT）は、胸部 X 線（セミプリマブ群：10.0%［30/300 名］、IC 化学療法群：10.0%［29/290 名］）であった。

1.3.4.1.1 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の SAF（56 名）では、ほとんどの被験者（セミプリマブ群：93.1%［27/29 名］、IC 化学療法群：100%［27/27 名］）が治験期間中に少なくとも 1 種類の併用薬を使用していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.7all.jp]）。比較的多く使用されていた併用薬（全被験者の 20%超）は、浸透圧作用下剤（55.4%［31/56 名］）、アニリド（53.6%［30/56 名］）、プロピオン酸誘導体（50.0%［28/56 名］）、グルココルチコイド（46.4%［26/56 名］）、電解質バランスに影響を与える溶液（44.6%［25/56 名］）、天然アヘンアルカノイド（39.3%［22/56 名］）、消化管運動改善薬（37.5%［21/56 名］）、その他消化性潰瘍と胃食道逆流症用薬及びプロトンポンプ阻害薬（各 35.7%［20/56 名］）、その他の鎮痛薬と解熱薬（32.1%［18/56 名］）、その他のオピオイド及びベンゾジアゼピン誘導体（各 28.6%［16/56 名］）、フルオロキノロン及びセロトニン拮抗薬（各 26.8%［15/56 名］）、その他の血液関連製品（25.0%［14/56 名］）、非経口栄養用の溶液及び解剖治療化学（ATC）分類の Level 4 でコード化できなかった特定されない生薬と伝統薬（各 23.2%［13/56 名］）、その他の便秘薬及び末梢性オピオイド受容体拮抗薬（21.4%［12/56 名］）であった。

被験者の 42.9%（セミプリマブ群：48.3%［14/29 名］、IC 化学療法群：37.0%［10/27 名］）は、治験期間中に少なくとも 1 回の併用処置又は手術を受けていた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.9all.jp]）。

1.3.4.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 の SAF では、全ての被験者（13 名）が治験期間中に少なくとも 1 種類の併用薬を使用していた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.3.5]及

び[Appendix 16.2.5.2]）。比較的多く使用されていた併用薬（全被験者の 20%超）は、浸透圧作用下剤（61.5%［8/13 名］）、天然アヘンアルカロイド及びプロピオン酸誘導体（各 53.8%［7/13 名］）、アニリド及びプロトンポンプ阻害薬（各 46.2%［6/13 名］）、抗炎症製剤（局所用非ステロイド系）、その他の全身用抗ヒスタミン薬、その他消化性潰瘍と胃食道逆流症用薬（各 38.5%［5/13 名］）、ATC 分類の Level 4 でコード化できなかった胃酸関連疾患用薬、その他の鎮痛薬と解熱薬、ベンゾジアゼピン誘導体、ベンゾジアゼピン関連薬物、局所用抗ヒスタミン薬、電解質バランスに影響を与える溶液、その他の眼科用薬、副腎皮質ステロイド（強［Group III］）、及び下痢止め微生物（各 30.8%［4/13 名］）、接触刺激性下剤、第 3 世代セファロスポリン、アヘンアルカロイドと誘導体、その他の局所用抗生物質、その他の鎮吐薬、グルココルチコイド、HMG-CoA（3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A）還元酵素阻害薬、及び ATC 分類の Level 4 でコード化できなかったその他の消化管及び代謝用製剤（各 23.1%［3/13 名］）であった。

1.3.5 既往歴

1.3.5.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、ほとんどの被験者（セミプリマブ群：98.3%、IC 化学療法群：99.7%）がベースライン時に少なくとも 1 つの既往歴を有していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.4all]）。

比較的多く認められた既往歴（いずれかの治療群で 20%超）は、閉経（セミプリマブ群：100 名［33.3%］、IC 化学療法群：88 名［30.3%］、以下同順）、貧血（112 名［37.3%］、106 名［36.6%］）、便秘（60 名［20.0%］、66 名［22.8%］）及び高血圧（65 名［21.7%］、58 名［20.0%］）であった。

1.3.5.1.1 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は、ほとんどの被験者（セミプリマブ群：96.6%、IC 化学療法群：96.3%）がベースライン時に少なくとも 1 つの既往歴を有していた（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.3all.jp]）。

比較的多く認められた既往歴（いずれかの治療群で 20%超）は、閉経（セミプリマブ群：18 名［62.1%］、IC 化学療法群：15 名［55.6%］、以下同順）、貧血（14 名［48.3%］、17 名［63.0%］）、便秘（13 名［44.8%］、16 名［59.3%］）、癌疼痛（9 名［31.0%］、7 名［25.9%］）、末梢性感覚ニューロパチー（13 名［44.8%］、7 名［25.9%］）、不眠症（5 名［17.2%］、9 名［33.3%］）、腫瘍疼痛（2 名［6.9%］、8 名［29.6%］）及び高血圧（7 名［24.1%］、5 名［18.5%］）であった。

1.3.5.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、全ての被験者がベースライン時に少なくとも 1 つの既往歴を有していた（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.3]）。

比較的多く認められた既往歴（全被験者の 20%超）は、腫瘍疼痛（53.8%［7/13 名］）、便秘及び頭痛（各 38.5%［5/13 名］）、貧血及び不眠症（各 30.8%［4/13 名］）、末梢性感覚ニューロパチー、咳嗽、発疹、糖尿病及びドライアイ（各 23.1%［3/13 名］）であった。

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　有害事象の概略

2.1.1.1　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（表 10）、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（表 23）。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 23）（2.1.2.1 項）。

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（表 23）。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（表 23）（2.1.5.1 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（表 23）。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（表 23）（2.1.7.1.1 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。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 29）。

死亡に至った TEAE の発現割合は、セミプリマブ群で 1.7%（5/300 名）、IC 化学療法群で 0.7%（2/290 名）であった（表 32）（2.1.4.1 項）。セミプリマブ群で死亡に至った TEAE は、治験責任医師により

治験薬との因果関係は否定できると判断された。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、曝露期間の中央値が IC 化学療法群（10.05 週）と比較してセミプリマブ群（15.15 週）で長いことを考慮して評価する必要がある（表 10）。

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（2.1.7.2.1 項）。減量に至った TEAE は、IC 化学療法群（20.0%［58/290 名］）でのみ認められた（表 23）（2.1.7.3.1 項）。

結論として、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、優れた忍容性を示した。

表 23 - 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%)

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 Table 35 and PTTs 14.3.1.2.15all, 14.3.1.2.16all, and 14.3.2.1.15all.

2.1.1.1.1 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転移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（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 24）。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 24）（2.1.2.1.1 項）。

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 24）。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 24）（2.1.5.1.1 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 24）。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 24）（2.1.7.1.1.1 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 24）。

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（2.1.7.2.1.1 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 24）（2.1.7.3.1.1 項）。

表 24 - 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 TEAEs	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, patients 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 an 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, patients 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, patients per 100 patient-years	7.41	46.55
Number of patients with any TEAE leading to a 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, 14.3.2.1.15all.jp and 14.3.1.3.1all.jp.

2.1.1.2 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 25）。

表 25 - 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.

2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験の 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 26）。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。

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（表 23）。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 26）。

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。

セミプリマブ群で認められた TEAE の重症度は、IC 化学療法群と比較して軽症又は中等症が多かった。Grade 1 又は Grade 2 の TEAE の発現割合は、IC 化学療法群では 37.9%（110/290 名）であったのに対して、セミプリマブ群では 43.3%（130/300 名）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7all]）。

Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、IC 化学療法群（53.4%［155/290 名］）と比較してセミプリマブ群（45.0%［135/300 名］）で低かった（表 26）。このうち、Grade 3 の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群 38.0%（114/300 名）及び IC 化学療法群 45.2%（131/290 名）、Grade 4 の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群 5.3%（16/300 名）及び IC 化学療法群 7.6%（22/290 名）、Grade 5 の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群 1.7%（5/300 名）及び IC 化学療法群 0.7%（2/290 名）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.1.2.7all）。

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。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。

表 26 - 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) - 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 100 PY	n (%)	n (%)	Rate per 100 PY	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)
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)

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 100 PY	n (%)	n (%)	Rate per 100 PY	n (%)
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)
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.

	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 100 PY	n (%)	n (%)	Rate per 100 PY	n (%)

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)

2.1.2.1.1 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 27）。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。

Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、IC 化学療法群（66.7%［18/27 名］）と比較して、セミプリマブ群（37.9%［11/29 名］）で低かった。このうち、Grade 3 の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群 31.0%（9/29 名）及び IC 化学療法群 55.6%（15/27 名）、Grade 4 の TEAE の発現割合は、セミプリマブ群 6.9%（2/29 名）及び IC 化学療法群 11.1%（3/27 名）であった。Grade 5 の TEAE を発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7all.jp]）。

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。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。

表 27 - 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 100 PY	n (%)	n (%)	Rate per 100 PY	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
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)

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 100 PY	n (%)	n (%)	Rate per 100 PY	n (%)
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
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.

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=29) All Grades n (%)	Cemiplimab (N=29) All Grades Rate per 100 PY	Cemiplimab (N=29) Grades 3/4/5 n (%)	Chemotherapy (N=27) All Grades n (%)	Chemotherapy (N=27) All Grades Rate per 100 PY	Chemotherapy (N=27) Grades 3/4/5 n (%)

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)

2.1.2.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

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 28）。

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。

表 28 - 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) All Grades	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6) Grades 3/4/5	Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7) All Grades	Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7) 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

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
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
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

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
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
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 cut-off 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)

2.1.3 治験薬との因果関係が否定できない治験薬投与下で発現した有害事象

2.1.3.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、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（表 29）。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。

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、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 29）。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 1.0%未満で発現した。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（5%超の PT）は、貧血（62 名［21.4%］）及び好中球減少症（25 名［8.6%］）であった。

表 29 - Summary of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events (All Grades in ≥3% or Grade 3/4/5 in ≥1% of Patients in Any Treatment Arm) by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade 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 (%)	170 (56.7)	44 (14.7)	236 (81.4)	117 (40.3)
胃腸障害	74 (24.7)	5 (1.7)	147 (50.7)	14 (4.8)
悪心	28 (9.3)	0	87 (30.0)	3 (1.0)
下痢	20 (6.7)	1 (0.3)	27 (9.3)	3 (1.0)
嘔吐	17 (5.7)	0	53 (18.3)	4 (1.4)
腹痛	9 (3.0)	1 (0.3)	12 (4.1)	2 (0.7)
口内炎	8 (2.7)	1 (0.3)	22 (7.6)	3 (1.0)
便秘	5 (1.7)	0	23 (7.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (21.0)	5 (1.7)	104 (35.9)	7 (2.4)
疲労	32 (10.7)	2 (0.7)	39 (13.4)	3 (1.0)
無力症	22 (7.3)	2 (0.7)	33 (11.4)	2 (0.7)
発熱	8 (2.7)	1 (0.3)	29 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害	40 (13.3)	5 (1.7)	42 (14.5)	0
そう痒症	15 (5.0)	0	9 (3.1)	0
発疹	15 (5.0)	3 (1.0)	14 (4.8)	0
脱毛症	0	0	9 (3.1)	0
血液およびリンパ系障害	31 (10.3)	15 (5.0)	136 (46.9)	87 (30.0)
貧血	22 (7.3)	11 (3.7)	106 (36.6)	62 (21.4)
好中球減少症	6 (2.0)	3 (1.0)	43 (14.8)	25 (8.6)
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)
白血球減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	11 (3.8)	7 (2.4)

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
血小板減少症	1 (0.3)	0	16 (5.5)	9 (3.1)
汎血球減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
臨床検査	30 (10.0)	10 (3.3)	58 (20.0)	19 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.0)	2 (0.7)	13 (4.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.7)	2 (0.7)	15 (5.2)	1 (0.3)
血小板数減少	3 (1.0)	2 (0.7)	12 (4.1)	3 (1.0)
白血球数減少	1 (0.3)	0	13 (4.5)	6 (2.1)
好中球数減少	0	0	26 (9.0)	12 (4.1)
代謝および栄養障害	27 (9.0)	1 (0.3)	43 (14.8)	2 (0.7)
食欲減退	22 (7.3)	0	28 (9.7)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	27 (9.0)	1 (0.3)	13 (4.5)	1 (0.3)
関節痛	17 (5.7)	0	3 (1.0)	0
内分泌障害	24 (8.0)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	18 (6.0)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	9 (3.0)	0	0	0
肝胆道系障害	12 (4.0)	10 (3.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
自己免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
免疫性肝炎	4 (1.3)	4 (1.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (3.0)	0	13 (4.5)	1 (0.3)
注入に伴う反応	8 (2.7)	0	12 (4.1)	1 (0.3)

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_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_rel_grade_1676_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

2.1.3.1.1 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、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 30）。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（10%以上の PT）は、甲状腺機能亢進症（セミプリマブ群：10.3%、IC 化学療法群：0%、以下同順）、甲状腺機能低下症（10.3%、0%）、口内炎（10.3%、14.8%）、食欲減退（10.3%、18.5%）及び発疹（10.3%、3.7%）であった。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。

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、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 30）。セミプリマブ群の 2 名以上に認められた 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 30 - 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)
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

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=29)		Chemotherapy (N=27)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
皮膚および皮下組織障害	4 (13.8)	0	1 (3.7)	0
発疹	3 (10.3)	0	1 (3.7)	0
皮膚炎	1 (3.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (10.3)	0	6 (22.2)	1 (3.7)
食欲減退	3 (10.3)	0	5 (18.5)	1 (3.7)
電解質失調	0	0	1 (3.7)	0
血液およびリンパ系障害	2 (6.9)	2 (6.9)	9 (33.3)	6 (22.2)
貧血	2 (6.9)	2 (6.9)	9 (33.3)	6 (22.2)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
白血球減少症	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
心臓障害	2 (6.9)	0	0	0
心筋虚血	1 (3.4)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (3.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.9)	0	1 (3.7)	0
関節痛	1 (3.4)	0	0	0
関節炎	1 (3.4)	0	0	0
筋肉痛	1 (3.4)	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (3.7)	0
眼障害	1 (3.4)	0	0	0
ドライアイ	1 (3.4)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
肝機能異常	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
神経系障害	1 (3.4)	0	3 (11.1)	0
味覚不全	1 (3.4)	0	2 (7.4)	0
浮動性めまい	0	0	1 (3.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0
喉頭の炎症	1 (3.4)	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (3.7)	0
免疫系障害	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
菌血症	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	11 (40.7)	0
注入に伴う反応	0	0	10 (37.0)	0
各種物質毒性	0	0	1 (3.7)	0
血管障害	0	0	2 (7.4)	0
血管痛	0	0	1 (3.7)	0
血管炎	0	0	1 (3.7)	0

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.

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

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)

2.1.3.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、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 31）。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。

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（表 31）。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（いずれも 250 mg Q3W 群）及び筋力低下（350 mg Q3W 群）であった。

表 31 - 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) All Grades	 Grades 3/4/5	Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7) 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
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

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
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 cut-off 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)

2.1.4　死亡

2.1.4.1　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 32）。死亡に至った TEAE のほとんどは、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される事

象であった。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、治験総括報告書（CSR）に記載されている（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 8]）。

表 32 - Summary of 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)

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]）。セミプリマブ群での死亡に至った TEAE の発現割合も、曝露期間の中央値が IC 化学療法群（10.05 週）と比較してセミプリマブ群（15.15 週）で長かったことを考慮して評価する必要がある（表 10）。

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）。

2.1.4.1.1 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]）。

2.1.4.2 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]）。

2.1.5 その他の重篤な有害事象

2.1.5.1 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（表 33）。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 89 名（29.7%）及び IC 化学療法群の 78 名（26.9%）に発現した（表 33）。

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：12名［4.0%］、IC 化学療法群：10 名［3.4%］）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（14 名［4.8%］）及び尿路感染（10 名［3.4%］）であった。

表 33 - Summary of Common (in ≥1% in Any Arm) Serious Treatment-Emergent Adverse Events and per 100 Patient-Years by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
System Organ Class Preferred Term	**n (%)**	**Rate per 100 PY**	**n (%)**	**Rate per 100 PY**
Number of patients with any TEAE	89 (29.7)	70.40	78 (26.9)	112.53
感染症および寄生虫症	32 (10.7)	22.67	33 (11.4)	43.15
尿路感染	12 (4.0)	8.23	10 (3.4)	12.71
肺炎	4 (1.3)	2.63	3 (1.0)	3.76
腎盂腎炎	3 (1.0)	1.98	3 (1.0)	3.77
胃腸障害	13 (4.3)	8.72	14 (4.8)	17.82
嘔吐	1 (0.3)	0.66	3 (1.0)	3.77
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.0)	7.94	8 (2.8)	10.20
発熱	4 (1.3)	2.64	5 (1.7)	6.34
腎および尿路障害	12 (4.0)	8.04	10 (3.4)	12.82
急性腎障害	5 (1.7)	3.33	3 (1.0)	3.81
血尿	3 (1.0)	1.98	1 (0.3)	1.25
水腎症	3 (1.0)	1.97	0	0
肝胆道系障害	9 (3.0)	6.00	0	0
自己免疫性肝炎	4 (1.3)	2.64	0	0
免疫性肝炎	3 (1.0)	1.97	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.0)	3.97	4 (1.4)	5.05
肺臓炎	3 (1.0)	1.97	1 (0.3)	1.25

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=300) n (%)	 Rate per 100 PY	Chemotherapy (N=290) n (%)	 Rate per 100 PY
血液およびリンパ系障害	5 (1.7)	3.36	20 (6.9)	26.08
発熱性好中球減少症	3 (1.0)	2.02	5 (1.7)	6.41
貧血	2 (0.7)	1.31	14 (4.8)	17.82
血小板減少症	0	0	3 (1.0)	3.77
臨床検査	5 (1.7)	3.30	3 (1.0)	3.76
血中クレアチニン増加	3 (1.0)	1.98	1 (0.3)	1.25

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; PY, patient-years; 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_sae_py_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_sae_py_1676_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:25)

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。

重篤な TEAE を発現した全ての被験者についての詳細な叙述は、CSR に記載されている（2.4 項）。

2.1.5.1.1 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 34）。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 34）。

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。

表 34 - Summary of Serious Treatment-Emergent Adverse Events and per 100 Patient-Years by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=29) n (%)	Cemiplimab (N=29) Rate per 100 PY	Chemotherapy (N=27) n (%)	Chemotherapy (N=27) Rate per 100 PY
Number of patients with any TEAE	9 (31.0)	79.52	9 (33.3)	150.10
感染症および寄生虫症	3 (10.3)	23.35	4 (14.8)	62.76
腎盂腎炎	1 (3.4)	7.43	2 (7.4)	31.82
敗血症	1 (3.4)	7.42	0	0
皮膚感染	1 (3.4)	7.41	0	0
尿路感染	1 (3.4)	7.75	3 (11.1)	47.39
感染性リンパ嚢腫	0	0	1 (3.7)	15.33
眼障害	1 (3.4)	7.45	0	0
白内障	1 (3.4)	7.45	0	0
胃腸障害	1 (3.4)	7.69	2 (7.4)	32.44
十二指腸潰瘍	1 (3.4)	7.69	0	0
下痢	0	0	2 (7.4)	32.44
肝胆道系障害	1 (3.4)	7.41	0	0
肝機能異常	1 (3.4)	7.41	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.4)	7.50	0	0
放射線性膀胱炎	1 (3.4)	7.50	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.4)	7.76	0	0
関節炎	1 (3.4)	7.76	0	0
製品の問題	1 (3.4)	7.72	0	0
医療機器閉塞	1 (3.4)	7.72	0	0
腎および尿路障害	1 (3.4)	7.43	0	0
出血性膀胱炎	1 (3.4)	7.43	0	0
血管障害	1 (3.4)	7.51	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (3.4)	7.51	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (3.7)	15.96
発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.7)	15.96
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.7)	15.58
発熱	0	0	1 (3.7)	15.58
免疫系障害	0	0	1 (3.7)	15.48
過敏症	0	0	1 (3.7)	15.48
神経系障害	0	0	1 (3.7)	15.44
一過性脳虚血発作	0	0	1 (3.7)	15.44

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; PY, patient-years; 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_sae_py_1676_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_sae_py_1676_jp_s_t_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

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（9.6%）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。

2.1.5.2 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 35）。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]）。

表 35 - Serious Treatment-Emergent Adverse Events by 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)	
Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (14.3)
自己免疫性大腸炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)

Data cut-off as of May 1st, 2021.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; Q3W, every 3 weeks.
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 preferred term.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_pt_sae_1622_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_pt_sae_1622_s_t_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

2.1.6 特に注目すべき有害事象

2.1.6.1 Infusion-related reaction

2.1.6.1.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、治験実施計画書において投与中又は投与終了後 2 時間以内に発現した全ての有害事象を IRR と定義した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis [Section 5.2.1.6.1]）。

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（表 36）。

表 36 - Summary of Infusion Reactions in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

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

Data cutoff as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: NCI, National Cancer Institute.
Infusion reaction: any AE that occurs during the infusion or within 2 hours after the infusion is completed.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Table 44.

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（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 44]）。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。

2.1.6.1.1.1 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（表 37）。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]）。

表 37 - Summary of Infusion Reactions in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
Number of infusion reactions	0	35
Number of NCI grade 3/4/5 infusion reactions	0	0
Number of serious infusion reactions	0	0
Number of patients with any infusion reaction, n (%)	0	10 (37.0%)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 infusion reaction, n (%)	0	0
Number of patients with any serious infusion reaction, n (%)	0	0
Number of patients who discontinued study treatment due to infusion reactions, n (%)	0	1 (3.7%)
Number of patients with any infusion reaction leading to a dose interruption/delay, n (%)	0	7 (25.9%)
Number of patients with any infusion reaction leading to a dose reduction, n (%)	0	0
Number of patients with any infusion reaction resulting in death, n (%)	0	0

Data cutoff as of 04 Jan 2021.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute.
Infusion reaction: any AE that occurs during the infusion or within 2 hours after the infusion is completed.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.3.2.7.1all.jp.

2.1.6.1.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験では、治験実施計画書において投与中又は投与終了後 24 時間以内に発現した全ての有害事象を IRR と定義した（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Section 5.3.1.6.2]）。

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]）。

2.1.6.2 治験薬投与下で発現した治験依頼者が特定した imAE

2.1.6.2.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、治験依頼者は以下の方法で imAE を特定した。

- 治験依頼者は 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」（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Sponsor List of Potential imAE PTs]）を作成した。
- 治験治療を受けた被験者で発現した治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象の PT が「Sponsor List of Potential imAE PTs」に含まれている場合、「潜在的な imAE」と判定した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.2.1.6.2.1]）。

- 「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は、「確定した imAE」と判定した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.2.1.6.2.2]）。

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 [Table 47]）。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」（24/300 名［8.0%］）であり、次いで「肝胆道系障害」（10/300 名［3.3%］）及び「皮膚および皮下組織障害」（5/300 名［1.7%］）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Table 48]）。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 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]）。

2.1.6.2.1.1 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、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]）。

2.1.6.2.2 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）。

2.1.7 その他の重要な有害事象

2.1.7.1 投与中止に至った有害事象

2.1.7.1.1 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（表 38）。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 38）。

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 3 名［1.0%］）、肺臓炎（5 名［1.7%］）、甲状腺機能低下症（2 名［0.7%］）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]）。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、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、imAE の免疫介在性肝炎（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（表 38）。

IC 化学療法群では、注入に伴う反応（2 名［0.7%］）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）。

表 38 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation and per 100 Patient-Years by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
System Organ Class Preferred Term	**n (%)**	**Rate per 100 PY**	**n (%)**	**Rate per 100 PY**
Number of patients with any TEAE	26 (8.7)	17.09	15 (5.2)	18.95
肝胆道系障害	8 (2.7)	5.25	0	0
自己免疫性肝炎	3 (1.0)	1.97	0	0
免疫性肝炎	3 (1.0)	1.97	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	0.66	0	0
肝炎	1 (0.3)	0.66	0	0

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=300) n (%)	Cemiplimab (N=300) Rate per 100 PY	Chemotherapy (N=290) n (%)	Chemotherapy (N=290) Rate per 100 PY
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.7)	3.28	1 (0.3)	1.25
肺臓炎	5 (1.7)	3.28	1 (0.3)	1.25
感染症および寄生虫症	4 (1.3)	2.63	1 (0.3)	1.25
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3)	0.66	0	0
胃腸炎	1 (0.3)	0.66	0	0
骨盤膿瘍	1 (0.3)	0.66	0	0
腹膜炎	1 (0.3)	0.66	1 (0.3)	1.25
肺炎	1 (0.3)	0.66	0	0
化膿性筋炎	1 (0.3)	0.66	0	0
胃腸障害	3 (1.0)	1.97	2 (0.7)	2.52
大腸炎	1 (0.3)	0.66	0	0
胃炎	1 (0.3)	0.66	0	0
膵腫瘤	1 (0.3)	0.66	0	0
慢性膵炎	1 (0.3)	0.66	0	0
憩室穿孔	0	0	1 (0.3)	1.25
悪心	0	0	1 (0.3)	1.26
嘔吐	0	0	1 (0.3)	1.26
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	1.31	2 (0.7)	2.51
貧血	1 (0.3)	0.66	1 (0.3)	1.25
播種性血管内凝固	1 (0.3)	0.66	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	0.66	0	0
好中球減少症	0	0	1 (0.3)	1.25
血小板減少症	0	0	1 (0.3)	1.25
内分泌障害	2 (0.7)	1.31	0	0
甲状腺機能低下症	2 (0.7)	1.31	0	0
臨床検査	2 (0.7)	1.31	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0.66	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.3)	0.66	0	0
血小板数減少	1 (0.3)	0.66	0	0
心臓障害	1 (0.3)	0.66	1 (0.3)	1.25
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0.66	0	0
心不全	0	0	1 (0.3)	1.25
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	0.66	2 (0.7)	2.51
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0.66	0	0
疲労	0	0	1 (0.3)	1.25
倦怠感	0	0	1 (0.3)	1.25
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0.66	2 (0.7)	2.51
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	0.66	0	0
注入に伴う反応	0	0	2 (0.7)	2.51
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0.66	1 (0.3)	1.25
食欲減退	1 (0.3)	0.66	1 (0.3)	1.25
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0.66	1 (0.3)	1.25
多発性関節炎	1 (0.3)	0.66	0	0

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N=300) n (%)	Cemiplimab (N=300) Rate per 100 PY	Chemotherapy (N=290) n (%)	Chemotherapy (N=290) Rate per 100 PY
筋力低下	0	0	1 (0.3)	1.25
腎および尿路障害	1 (0.3)	0.66	1 (0.3)	1.25
急性腎障害	1 (0.3)	0.66	0	0
腎不全	0	0	1 (0.3)	1.25
血管障害	1 (0.3)	0.66	1 (0.3)	1.25
上大静脈症候群	1 (0.3)	0.66	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1.25
免疫系障害	0	0	1 (0.3)	1.25
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1.25
神経系障害	0	0	3 (1.0)	3.77
頭痛	0	0	1 (0.3)	1.26
神経毒性	0	0	1 (0.3)	1.25
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.3)	1.25
精神障害	0	0	1 (0.3)	1.25
広場恐怖症	0	0	1 (0.3)	1.25

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; PY, patient-years; 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_discon_py_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_discon_py_1676_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

治験薬との因果関係が否定できない治験治療中止に至ったTEAEは、セミプリマブ群の17名（5.7%）及びIC化学療法群の10名（3.4%）に発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.3.9all]）。

治験治療中止に至った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（2.4項）。

2.1.7.1.1.1 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（表39）。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 39 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation and per 100 Patient-Years by System Organ Class and Preferred Term in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan

	Cemiplimab (N=29)		Chemotherapy (N=27)	
System Organ Class Preferred Term	**n (%)**	**Rate per 100 PY**	**n (%)**	**Rate per 100 PY**
Number of patients with any TEAE	1 (3.4)	7.41	3 (11.1)	46.55
血液およびリンパ系障害	1 (3.4)	7.41	1 (3.7)	15.43
貧血	1 (3.4)	7.41	1 (3.7)	15.43
播種性血管内凝固	1 (3.4)	7.41	0	0
内分泌障害	1 (3.4)	7.39	0	0
甲状腺機能低下症	1 (3.4)	7.39	0	0
肝胆道系障害	1 (3.4)	7.41	0	0
肝機能異常	1 (3.4)	7.41	0	0
臨床検査	1 (3.4)	7.41	0	0
アミラーゼ増加	1 (3.4)	7.40	0	0
血小板数減少	1 (3.4)	7.41	0	0
代謝および栄養障害	1 (3.4)	7.41	1 (3.7)	15.44
食欲減退	1 (3.4)	7.41	1 (3.7)	15.44
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.7)	15.44
倦怠感	0	0	1 (3.7)	15.44
免疫系障害	0	0	1 (3.7)	15.48
アナフィラキシー反応	0	0	1 (3.7)	15.48
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.7)	15.48
注入に伴う反応	0	0	1 (3.7)	15.48
神経系障害	0	0	1 (3.7)	15.44
一過性脳虚血発作	0	0	1 (3.7)	15.44

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; PY, patient-years; 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_discon_py_1676_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_discon_py_1676_jp_s_t_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

2.1.7.1.2 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。

2.1.7.2 投与延期又は投与中断に至った有害事象

2.1.7.2.1 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 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（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。

2.1.7.2.1.1 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、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。

2.1.7.2.2 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]）。

2.1.7.3 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。

2.1.7.3.1 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%）に減量に至った TEAE が発現した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.12all]）。

2.1.7.3.1.1 R2810-ONC-1676 試験における日本の被験者

2.1.7.3.1 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 を発現した被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.12all.jp]）。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。

2.1.7.3.2 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 25）。

2.1.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.8.1 R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、セミプリマブ群で比較的多く認められた SOC 別の TEAE（30%超）は、「胃腸障害」（151 名［50.3%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（124 名［41.3%］）、「感染症および寄生虫症」（107 名［35.7%］）及び「代謝および栄養障害」（92 名［30.7%］）であった（表 40）。

IC 化学療法群で比較的多く認められた SOC 別の TEAE（30%超）は、「胃腸障害」（185 名［63.8%］）、「血液およびリンパ系障害」（157 名［54.1%］）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（152 名［52.4%］）、「臨床検査」（93 名［32.1%］）及び「代謝および栄養障害」（88 名［30.3%］）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 5%以上高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」（セミプリマブ群：35.7%、IC 化学療法群：30.0%、以下同順）、「筋骨格系および結合組織障害」（27.7%、22.4%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（20.7%、14.1%）及び「内分泌障害」（8.3%、0.3%）であり、その他の SOC 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低いか又は同程度であった。

セミプリマブ群と比較して IC 化学療法群で発現割合が 5%以上高かった SOC は、「胃腸障害」（セミプリマブ群：50.3%、IC 化学療法群：63.8%、以下同順）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（41.3%、52.4%）、「血液およびリンパ系障害」（29.0%、54.1%）及び「臨床検査」（23.3%、32.1%）であった。

表 40 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

System Organ Class, n (%)	Cemiplimab (N=300)	Chemotherapy (N=290)
Number of TEAEs	1969	2356
Number of patients with any TEAE, n (%)	265 (88.3)	265 (91.4)
胃腸障害	151 (50.3)	185 (63.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	124 (41.3)	152 (52.4)
感染症および寄生虫症	107 (35.7)	87 (30.0)
代謝および栄養障害	92 (30.7)	88 (30.3)
血液およびリンパ系障害	87 (29.0)	157 (54.1)
筋骨格系および結合組織障害	83 (27.7)	65 (22.4)
臨床検査	70 (23.3)	93 (32.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	62 (20.7)	41 (14.1)
皮膚および皮下組織障害	60 (20.0)	57 (19.7)
神経系障害	49 (16.3)	59 (20.3)
腎および尿路障害	47 (15.7)	38 (13.1)
生殖系および乳房障害	44 (14.7)	33 (11.4)
精神障害	39 (13.0)	36 (12.4)
傷害、中毒および処置合併症	30 (10.0)	27 (9.3)
血管障害	30 (10.0)	20 (6.9)
内分泌障害	25 (8.3)	1 (0.3)
肝胆道系障害	15 (5.0)	7 (2.4)
心臓障害	13 (4.3)	9 (3.1)
耳および迷路障害	9 (3.0)	1 (0.3)
眼障害	8 (2.7)	9 (3.1)
免疫系障害	5 (1.7)	5 (1.7)
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）	5 (1.7)	3 (1.0)
製品の問題	3 (1.0)	2 (0.7)
社会環境	1 (0.3)	0

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Abbreviations: AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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.
The table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_soc_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_soc_1676_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

SOC 及び PT 別の TEAE の要約を Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.3all]に示した。また、SOC 及び PT 別の NCI-CTCAE に基づく重症度別の TEAE の要約を Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4all]に示した。

2.1.8.1.1 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、セミプリマブ群で比較的多く認められた SOC 別の TEAE（30%超）は、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」であった（表 41）。

IC 化学療法群で比較的多く認められた SOC 別の TEAE（30%超）は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「障害、中毒および処置合併症」、「血液およびリンパ系障害」及び「代謝および栄養障害」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 5%以上高かった SOC は、「皮膚および皮下組織障害」（セミプリマブ群 : 34.5%、IC 化学療法群 : 14.8%、以下同順）、「感染症および寄生虫症」（31.0%、25.9%）、「筋骨格系および結合組織障害」（24.1%、7.4%）、「血管障害」（13.8%、7.4%）、「内分泌障害」（13.8%、0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（10.3%、3.7%）、「心臓障害」及び「眼障害」（各 6.9%、0%）であり、その他の SOC 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低いか又は同程度であった。

セミプリマブ群と比較して IC 化学療法群で発現割合が 5%以上高かった SOC は、「胃腸障害」（セミプリマブ群 : 31.0%、IC 化学療法群 : 66.7%、以下同順）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（24.1%、63.0%）、「臨床検査」（27.6%、51.9%）、「血液およびリンパ系障害」（13.8%、40.7%）、「傷害、中毒および処置合併症」（10.3%、40.7%）、「代謝および栄養障害」（17.2%、37.0%）及び「神経系障害」（6.9%、18.5%）、「免疫系障害」及び「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）」（各 0%、7.4%）であった。

表 41 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Patients in Japan

System Organ Class, n (%)	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
Number of TEAEs	143	251
Number of patients with any TEAE, n (%)	23 (79.3)	27 (100)
皮膚および皮下組織障害	10 (34.5)	4 (14.8)
胃腸障害	9 (31.0)	18 (66.7)
感染症および寄生虫症	9 (31.0)	7 (25.9)
臨床検査	8 (27.6)	14 (51.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (24.1)	17 (63.0)
筋骨格系および結合組織障害	7 (24.1)	2 (7.4)
代謝および栄養障害	5 (17.2)	10 (37.0)
精神障害	5 (17.2)	4 (14.8)
血液およびリンパ系障害	4 (13.8)	11 (40.7)
内分泌障害	4 (13.8)	0
血管障害	4 (13.8)	2 (7.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (10.3)	11 (40.7)
腎および尿路障害	3 (10.3)	2 (7.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (10.3)	1 (3.7)

System Organ Class, n (%)	Cemiplimab (N=29)	Chemotherapy (N=27)
心臓障害	2 (6.9)	0
眼障害	2 (6.9)	0
神経系障害	2 (6.9)	5 (18.5)
肝胆道系障害	1 (3.4)	0
製品の問題	1 (3.4)	0
免疫系障害	0	2 (7.4)
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）	0	2 (7.4)

Data cutoff as of 04 Jan 2021 for all patients in Study 1676.
Abbreviations: AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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.
The table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_soc_1676_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_soc_1676_jp_s_t_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

2.1.8.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

1622 試験の Part 1 では、比較的多く認められた SOC 別の TEAE（全被験者で 40%超）は、「皮膚および皮下組織障害」、「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」であった（表 42）。

表 42 - Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class in Study 1622 (Safety Analysis Set)

System Organ Class, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)	Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)
Number of patients with any TEAE, n (%)	6 (100)	6 (85.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	3 (42.9)
胃腸障害	5 (83.3)	1 (14.3)
代謝および栄養障害	5 (83.3)	1 (14.3)
内分泌障害	2 (33.3)	2 (28.6)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	2 (28.6)
臨床検査	2 (33.3)	2 (28.6)
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	1 (14.3)
眼障害	0	2 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (28.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (14.3)
精神障害	1 (16.7)	1 (14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	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
神経系障害	1 (16.7)	0
血管障害	1 (16.7)	0

Data cut-off as of May 1st, 2021.
Abbreviations: AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; Q3W, every 3 weeks; 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.
The table is sorted by decreasing frequency in the total group.
PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_soc_1622_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_soc_1622_s_t_j_i.rtf (26NOV2021 5:28)

2.1.9 有害事象の要約

2.1.9.1 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進行性又は再発性子宮頸癌患者に対して、セミプリマブは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。セミプリマブの安全性プロファイルは、PD-1/PD-L1 阻害剤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 は認められず、安全性の懸念は特定されなかった。

- データカットオフ日時点で、300 名がセミプリマブの投与を受け、曝露期間の中央値は 15.15 週であった。290 名が IC 化学療法を受け、曝露期間の中央値は 10.05 週であった。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ため、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で調整した。
- 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。TEAE の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。
- 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。
- 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（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%）及び関節痛（10.3%、2.8%）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（セミプリマブ群 : 10.3%、IC 化学療法群 : 2.8%、以下同順）及び甲状腺機能低下症（6.0%、0%）であった。
- Grade 3 以上の TEAE は、セミプリマブ群の 45.0%及び IC 化学療法群の 53.4%で発現した。
- 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。

- 曝露期間で調整しない場合、重篤な TEAE の発現割合は、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。
- セミプリマブ群の 2%以上で発現した PT 別の重篤な有害事象は、尿路感染（4.0%）のみであった。IC 化学療法群で比較的多く認められた重篤な有害事象（2%以上の PT）は、貧血（4.8%）及び尿路感染（3.4%）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。
- TEAE による死亡件数は、いずれの治療群でも少なかった（セミプリマブ群：1.7%、IC 化学療法群：0.7%）。セミプリマブ群では、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された死亡に至った TEAE は認められなかった。
- セミプリマブ群では、重症度を問わない治験依頼者の定義に基づく確定した imAE は 15.7%で発現した。Grade 3 以上の確定した imAE は 5.3%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%）であった。
- セミプリマブ群では、IRR の重症度はいずれも軽症又は中等症であり、治験治療中止に至った IRR は認められなかった。

2.1.9.1.1 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の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 は認められず、安全性の懸念は特定されなかった。

- データカットオフ日時点で、29 名がセミプリマブの投与を受け、曝露期間の中央値は 18.10 週であった。27 名が IC 化学療法を受け、曝露期間の中央値は 11.00 週であった。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ため、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で調整した。
- 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。TEAE の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 であった。
- 曝露期間で調整しない場合、治験期間中の TEAE の発現割合は、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。
- 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。

- 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。
- 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。
- 曝露期間で調整しない場合、重篤なTEAEの発現割合は、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。
- セミプリマブ群では、2名以上に発現したPT別の重篤な有害事象はなかった。IC化学療法群で比較的多く認められた重篤な有害事象（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。
- 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。
- データカットオフ日時点で、日本の被験者で死亡に至ったTEAEは認められなかった。
- セミプリマブ群では、重症度を問わない治験依頼者の定義に基づく確定したimAEは24.1%（7/29名）で発現した。Grade 3以上の確定したimAEは1名（免疫介在性肝炎［統合語］）に発現した。
- 日本では、セミプリマブの投与を受けた被験者でIRRは認められなかった。

2.1.9.2 R2810-ONC-1622 試験の Part 1

- セミプリマブの各用量群で認められた安全性プロファイルは良好であり、これまでのセミプリマブの臨床試験で認められた安全性プロファイルと一致していた。
- 1622試験のPart 1では、13名にセミプリマブが投与され、6名が250 mg Q3W、7名が350 mg Q3Wの用量で投与を受けた。1622試験のPart 1に含まれる全被験者での曝露期間の中央値は13.10週であった（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.4.1]）。
- 重症度を問わないTEAEを発現した被験者は12名（92.3%）であった。
- ほとんどの有害事象は重症度が軽症から中等症であった。比較的多く認められた重症度を問わないTEAE（全被験者の15%以上のPT）は、接触皮膚炎、発疹、上咽頭炎、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であった。
- Grade 3以上のTEAEは4名（30.8%）に発現し、Grade 3以上の治験薬との因果関係が否定できないTEAEは2名（15.4%）に発現した。

- 死亡に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。1 名（7.7%）が投与中止に至った TEAE（筋力低下）を発現した。
- 2 名（15.4%）に重篤な TEAE が計 2 件発現した。その内訳は、自己免疫性大腸炎が 1 件、低ナトリウム血症が 1 件であり、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。
- 治験実施計画書で定義した AESI が 2 名（15.4%）に発現し、Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した確定した imAE が 2 件（自己免疫性大腸炎及び筋力低下）認められた。DLT 又は IRR が認められた被験者はいなかった（Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Table 19]及び[Post-text Listing 16.2.7.12]）。

2.2 重要なリスクの解析（ISS）

IRR 及び imAE はセミプリマブの重要なリスクである。これらのリスクを十分に明らかにするため、1676 試験、1423 試験、1540 試験、1620 試験及び 1624 試験の併合安全性データ（Safety Pool 2：1,116 名）を用いた。Safety Pool 2 の曝露データは 1.2.2.3 項に示した。

2.2.1 Infusion-related reaction

1676 試験では、投与中又は投与終了後 2 時間以内に発現した有害事象を IRR と定義した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.2.1.6.1]）。Safety Pool 2 に含まれる他の試験で用いられた IRR の定義については、各試験の CSR に記載した（Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Section 3.4.1]、Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Section 4.3.3]、Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR [Section 9.2.7.1]、Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR [Section 5.3.1.6.2]）。

本 Module では、申請者が特定した IRR について、2 つの個別対応 MedDRA 検索式の一覧を用いて、以下の基準に従って特定した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT が、表 43 に示した 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。

表 43 - Customized MedDRA Query for IRR Diagnoses and IRR Symptoms

Customized MedDRA Query	MedDRA PTs
IRR Diagnoses	Infusion-related reaction, Drug hypersensitivity, Hypersensitivity, Type I hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock, Anaphylactoid reaction, Anaphylactoid shock, Shock, Respiratory failure, Respiratory arrest
IRR Symptoms	Abdominal pain, Allergic oedema, Angioedema, Back pain, Blood pressure decreased, Bronchial oedema, Bronchospasm, Cardiac arrest, Cardio-respiratory arrest, Chest pain, Chills, Choking, Choking sensation, Circulatory collapse, Cough, Dyspnoea, Erythema, Flushing, Hypotension, Hyperhidrosis, Laryngeal oedema, Laryngospasm, Lip oedema, Lip swelling, Mouth swelling, Nausea, Oedema, Oedema mouth, Oropharyngeal oedema, Oropharyngeal spasm, Oropharyngeal swelling, Pruritus, Pruritus allergic, Pyrexia, Rash, Rash erythematous, Rash pruritic, Respiratory distress, Respiratory dyskinesia, Skin reaction, Shock symptom, Skin swelling, Sneezing, Stridor, Swelling, Swelling face, Swollen tongue, Tachycardia, Tachypnoea, Tongue oedema, Tracheal obstruction, Tracheal oedema, Upper airway obstruction, Urticaria, Urticaria papular, Vomiting, Wheezing

Abbreviations: IRR, infusion-related reactions; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term.

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（表 44）。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。

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 14.3.2.5.1]）。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（表 44）。

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 30 名（2.7%）に発現した（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。

表 44 - Summary of Sponsor-Identified Infusion Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (Safety Analysis Set)

	Pool 1 All Cervical Patients (N=300)		Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116)	
System Organ Class Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of infusion reactions (based on sponsor definition)	22	0	105	1
Number of patients with any infusion reaction (based on sponsor definition), n (%)	20 (6.7)	0	83 (7.4)	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.7)	0	33 (3.0)	0
注入に伴う反応	8 (2.7)	0	33 (3.0)	0
胃腸障害	9 (3.0)	0	23 (2.1)	0
悪心	6 (2.0)	0	14 (1.3)	0
嘔吐	4 (1.3)	0	8 (0.7)	0
腹痛	1 (0.3)	0	4 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.0)	0	15 (1.3)	0
発熱	3 (1.0)	0	12 (1.1)	0
悪寒	0	0	4 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	7 (0.6)	0
発疹	0	0	6 (0.5)	0
紅斑	0	0	1 (<0.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	5 (0.4)	1 (<0.1)
呼吸困難	0	0	4 (0.4)	1 (<0.1)
喘鳴	0	0	1 (<0.1)	0
免疫系障害	0	0	3 (0.3)	0
過敏症	0	0	2 (0.2)	0
薬物過敏症	0	0	1 (<0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (0.3)	0
背部痛	0	0	3 (0.3)	0
血管障害	0	0	2 (0.2)	0
潮紅	0	0	2 (0.2)	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 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; 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 Pool 2. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in Pool 2.

PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_socpt_ir_iss_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_socpt_ir_iss_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

2.2.2 imAE

潜在的な imAE 及び確定した imAE の定義

申請者は、個別対応 MedDRA 検索式である「Sponsor List of Potential imAE PTs」（Module 2.5 [6.5 項]）を作成した。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。

以下の項に記載した高用量ステロイドとは、1 日当たり prednisone 換算で 40 mg 以上と定義した。

imAE の解析及び特性評価は、Safety Pool 2（セミプリマブ単剤療法を受けた全ての被験者）に基づき行った。

Safety Pool 2 では、229 名（20.5%）に確定した imAE が発現した。比較的多く認められた重症度を問わない確定した imAE（Safety Pool 2 で 1%以上）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（表 45 及び表 46）。

Safety Pool 1 では、47 名（15.7%）に確定した imAE が発現した（表 46）。比較的多く認められた重症度を問わない確定した imAE（Safety Pool 1 で 1%以上）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。

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 14.3.2.4.12]及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis [CSR Erratum]）。重篤な確定した imAE は 61 名（5.5%）に発現した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.1]）。比較的多く認められた 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（表 46）。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。

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（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.10]）。重篤な確定した imAE は 15 名（5.0%）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。また、4 名（0.4%）に死亡に至った確定した imAE（心筋炎［統合語］、免疫介在性肝炎［統合語］、免疫介在性腎炎［統合語］及び腫瘍随伴性脳脊髄炎）が発現した（表 45 及び Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.12]）。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。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。

表 45 - Summary of Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events (imAEs Requiring Systemic Corticosteroids and Endocrine-Related imAEs Based on Sponsor-Provided List; Safety Analysis Set)

	Pool 1 All Cervical Patients (N=300)	**Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116)**
Number of treatment-emergent sponsor-identified imAEs	63	328[a]
Number of NCI grade 3/4/5 treatment-emergent sponsor-identified imAEs	18	82[a]
Number of serious treatment-emergent sponsor-identified imAEs	15	69[a]
Number of patients with any treatment-emergent sponsor-identified imAE, n (%)	47 (15.7%)	229 (20.5%)
Number of patients with any NCI grade 3/4/5 treatment-emergent sponsor-identified imAE, n (%)	16 (5.3%)	71 (6.4%)
Number of patients with any serious treatment-emergent sponsor-identified imAE, n (%)	15 (5.0%)	61 (5.5%)
Number of patients who discontinued study treatment due to treatment-emergent sponsor-identified imAE, n (%)	15 (5.0%)	51 (4.6%)[a]
Number of patients with any treatment-emergent sponsor-identified imAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	8 (2.7%)	80 (7.2%)
Number of patients with any treatment-emergent sponsor-identified imAE leading to a dose reduction, n (%)	0	3 (0.3%)
Number of patients with any treatment-emergent sponsor-identified imAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	0	3 (0.3%)

	Pool 1 All Cervical Patients (N=300)	Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116)
Number of patients with any treatment-emergent sponsor-identified imAE resulting in death, n (%)	0	4 (0.4%)[a]

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; imAE, immune-mediated adverse event; NCI, National Cancer Institute.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
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.
Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.1 and Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1624 Primary Analysis CSR Erratum.
[a] Two additional identified imAEs of Myocarditis (grade 5) and Immune-mediated hepatitis (grade 4) were identified by the sponsor during medical review of cases and added to this table (Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1624 Primary Analysis CSR Erratum).

表 46 - Summary of Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite/Preferred Term and NCI Grade (Safety Analysis Set)

	Pool 1 All Cervical Patients (N=300)		Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116)	
Composite*/Preferred Term, n (%)	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	47 (15.7)	16 (5.3)	229 (20.5)	71 (6.4)
甲状腺機能低下症*	18 (6.0)	1 (0.3)	79 (7.1)	1 (<0.1)
甲状腺機能亢進症*	9 (3.0)	0	36 (3.2)	0
免疫介在性肺臓炎*	4 (1.3)	2 (0.7)	30 (2.7)	10 (0.9)
免疫介在性肝炎*	10 (3.3)	10 (3.3)	27 (2.4)[a]	24 (2.2)[a]
免疫介在性大腸炎*	4 (1.3)	1 (0.3)	23 (2.1)	9 (0.8)
免疫介在性皮膚疾患*	5 (1.7)	1 (0.3)	18 (1.6)	8 (0.7)
関節痛	0	0	10 (0.9)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	0	7 (0.6)	0
免疫介在性腎炎*	2 (0.7)	0	7 (0.6)	2 (0.2)
関節炎*	2 (0.7)	1 (0.3)	6 (0.5)	2 (0.2)
甲状腺炎*	1 (0.3)	0	6 (0.5)	0
心筋炎*	0	0	5 (0.4) [a]	4 (0.4) [a]
副腎機能不全*	0	0	3 (0.3)	3 (0.3)
免疫介在性下垂体炎*	0	0	3 (0.3)	2 (0.2)
末梢性ニューロパチー*	0	0	3 (0.3)	1 (<0.1)
心膜炎*	1 (0.3)	0	3 (0.3)	2 (0.2)
そう痒症*	0	0	3 (0.3)	1 (<0.1)
口内炎	0	0	3 (0.3)	0
筋炎*	0	0	2 (0.2)	0
自己免疫性脱髄性疾患*	0	0	1 (<0.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (<0.1)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (<0.1)	0
脳炎*	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)

Composite*/Preferred Term, n (%)	Pool 1 All Cervical Patients (N=300)		Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
免疫介在性血小板減少症*	0	0	1 (<0.1)	0
髄膜炎*	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
筋力低下	0	0	1 (<0.1)	0
筋肉痛	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腫瘍随伴性脳脊髄炎	0	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (<0.1)	0
シェーグレン症候群	0	0	1 (<0.1)	0
１型糖尿病*	0	0	1 (<0.1)	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; imAE, immune-mediated adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; Regeneron, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
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. Refer to Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.11.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a composite term/PT.
The table is sorted by decreasing frequency of all grades in the total group.
a Two additional identified imAEs of Myocarditis (grade 5) and Immune-mediated hepatitis (grade 4) were identified by the sponsor during medical review of cases and added to this table (Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1624 Primary Analysis CSR Erratum).
Source: PGM=PRODOPS/SAR439684/OVERALL/CTD_2022_CC_JP_JPN/REPORT/PGM/m274_ae_com_im_iss_s_t.sas OUT=REPORT/OUTPUT/m274_ae_com_im_iss_s_t_j_i.rtf (17NOV2021 3:26)

Safety Pool 2 のデータに基づく主な確定した imAE の概要を以下の各項に記載した。

2.2.2.1 確定した imAE：免疫介在性内分泌障害（Safety Pool 2）

ほとんどの内分泌障害で推奨される治療は、副腎皮質ステロイドではなくホルモン補充療法であるため、「潜在的な imAE」と「確定した imAE」をステロイド治療のみで区別することはできない。したがって、「潜在的な imAE」のうち、内分泌障害であるものを全て「確定した imAE」とみなした。

甲状腺機能低下症（統合語）

甲状腺機能低下症（統合語）は、PT の甲状腺機能低下症及び免疫性甲状腺機能低下症を含む。

甲状腺機能低下症（統合語）は、79 名（7.1%）に発現した（表 46）。1 名（0.1%未満）に Grade 3 の事象が発現したが、Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.12]）。当該事象により 3 名（0.3%）がセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値は 3.78 か月（範囲：0.49～18.89 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.17]）。79 名中 1 名が全身性ステロイド薬による治療を 0.62 か月間受けたが（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.19]）、高用量ステロイドの投与は必要としなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.16a]）。罹患期間の中央値は 7.66 か月（範囲：0.03～23.29 か月）

であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、79 名中 5 名（6.3%）で甲状腺機能低下症（統合語）は消失していた（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.22]）。

甲状腺機能亢進症（統合語）

甲状腺機能亢進症（統合語）は、36 名（3.2%）に発現した（表 46）。重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.12]）。当該事象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 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値は 1.97 か月（範囲：0.66～23.75 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.17]）。36 名中 3 名が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値は 0.95 か月（範囲：0.23～3.75 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.19]）。高用量ステロイドを必要とした被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.16]）。罹患期間の中央値は 2.00 か月（範囲：0.30～24.48 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.18）。データカットオフ日時点で、36 名中 19 名（52.8%）で甲状腺機能亢進症（統合語）は消失していた（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.22）。

免疫介在性下垂体炎（統合語）

免疫介在性下垂体炎（統合語）は、3 名（0.3%）に発現した（表 46）。2 名（0.2%）に Grade 3 の事象が発現したが、Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.12）。当該事象により 1 名（0.1%未満）が投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.14）。発現までの期間の中央値は 4.63 か月（範囲：2.60～7.39 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.17）。3 名中 2 名が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値は 1.77 か月（範囲：0.56～2.99 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.19）。全身性ステロイド薬による治療を受けた 2 名中 1 名は高用量ステロイドを 0.131 か月間投与された（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.16 及び [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値は 0.76 か月（範囲：0.30～1.54 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.18）。データカットオフ日時点で、3 名中 1 名（33.3%）で免疫介在性下垂体炎（統合語）は消失していた（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.22）。

副腎機能不全（統合語）

副腎機能不全（統合語）は、3 名（0.3%）に発現した（表 46）。3 名（0.3%）に Grade 3 の事象が発現したが、Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.12）。当該事象により 1 名（0.1%未満）がセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.14）。発現までの期間の中央値は 11.53 か月（範囲：4.17～18.30 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.17）。全ての被験者が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値は 4.80 か月（範囲：3.02～5.09 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.19）。3 名中 1 名は高用量ステロイドを 0.033 か月間投与された（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.16 及び Table 14.3.2.4.20）。罹患期間の中央値は 5.09 か月（範囲：4.93～6.05 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.18）。データカットオフ日時点で、いずれの被験者でも副腎機能不全（統合語）は消失していなかった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.22）。

1 型糖尿病（統合語）

1 型糖尿病（統合語）は、PT の糖尿病性ケトアシドーシス及び 1 型糖尿病を含む。

1 型糖尿病（統合語）は、1 名（0.1%未満）に発現し（表 46）、重症度は Grade 4 であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.12]）。当該事象によりセミプリマブの投与中止には至らなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間は 1.35 か月であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.17]）。当該被験者は全身性ステロイド薬による治療を受けなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.19]）。罹患期間は 15.38 か月であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、当該被験者の 1 型糖尿病（統合語）は消失していなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.22]）。

2.2.2.2 確定した imAE：免疫介在性肺臓炎（Safety Pool 2）

免疫介在性肺臓炎（統合語）は、PT の肺臓炎及び免疫性肺臓炎を含む。

免疫介在性肺臓炎（統合語）は、30 名（2.7%）に発現した（表 46）。6 名（0.5%）に Grade 3 の事象が発現し、4 名（0.4%）に Grade 4 の事象が発現した。Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.12）。当該事象により 15 名（1.3%）がセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.14）。発現までの期間の中央値は 2.20 か月（範囲：0.23～18.00 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.17）。全ての被験者が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値は 0.58 か月（範囲：0.03～6.14 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.19）。30 名中 25 名が高用量ステロイドの投与を受け、治療期間の中央値は 0.39 か月（範囲：0.03～5.85 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.16]及び[Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値は 0.97 か月（範囲：0.16～16.85 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.18）。データカットオフ日時点で、30 名中 18 名（60.0%）で免疫介在性肺臓炎（統合語）は消失していた（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.22）。

2.2.2.3 確定した imAE：免疫介在性肝炎（Safety Pool 2）

免疫介在性肝炎（統合語）は、PT の自己免疫性肝炎、免疫性肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝炎、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、肝不全、肝機能異常及び肝毒性を含む。

免疫介在性肝炎（統合語）は、27 名（2.4%）に発現した（表 46）。19 名（1.7%）に Grade 3、4 名（0.4%）に Grade 4、1 名（0.1%未満）に Grade 5 の事象が発現した（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]）。当該事象により 18 名（1.6%）がセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.14）。発現までの期間の中央値は 2.76 か月（範囲：0.23～22.51 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.17）。全ての被験者が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値は 1.31 か月（範囲：0.26～7.29 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.19）。27 名中 23 名が高用量ステロイドの投与を受け（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.16 及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR Erratum）、治療期間の中央値は 0.87 か月（範囲：0.20～3.12 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.20）。罹患期間の中

央値は 2.09 か月（範囲：0.33～7.59 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、27 名中 9 名（33.3%）で免疫介在性肝炎（統合語）は消失していた（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.22]及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis [CSR Erratum]）。

2.2.2.4 確定した imAE：免疫介在性大腸炎（Safety Pool 2）

免疫介在性大腸炎（統合語）は、PT の大腸炎、下痢、自己免疫性大腸炎、腸炎及び免疫性腸炎を含む。

免疫介在性大腸炎（統合語）は、23 名（2.1%）に発現した（表 46）。9 名（0.8%）に Grade 3 の事象が発現したが、Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.12]）。当該事象により 5 名（0.4%）がセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値は 3.78 か月（範囲：0.69～15.51 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.17]）。全ての被験者が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値は 1.18 か月（範囲：0.07～21.75 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.19]）。23 名中 18 名が高用量ステロイドの投与を受け（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.16]）、治療期間の中央値は 0.87 か月（範囲：0.07～5.16 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値は 2.07 か月（範囲：0.20～9.99 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.18）。データカットオフ日時点で、23 名中 13 名（56.5%）で免疫介在性大腸炎（統合語）は消失していた（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.22）。

2.2.2.5 確定した imAE：免疫介在性皮膚疾患（Safety Pool 2）

免疫介在性皮膚疾患（統合語）は、PT の発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、水疱性皮膚炎、類天疱瘡、紅斑性皮疹及び斑状皮疹を含む。

免疫介在性皮膚疾患（統合語）は、18 名（1.6%）に発現した（表 46）。8 名（0.7%）に Grade 3 の事象が発現したが、Grade 4 又は Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.12）。当該事象により 1 名（0.1%未満）がセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.14）。発現までの期間の中央値は 1.20 か月（範囲：0.07～16.99 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.17）。全ての被験者が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値は 1.13 か月（範囲：0.03～6.37 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.19）。18 名中 12 名が高用量ステロイドの投与を受け（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.16）、治療期間の中央値は 0.28 か月（範囲：0.03～2.63 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.20）。罹患期間の中央値は 2.65 か月（範囲：0.26～12.52 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.18）。データカットオフ日時点で、18 名中 13 名（72.2%）で免疫介在性皮膚疾患（統合語）は消失していた（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.4.22）。

2.2.2.6 確定した imAE：免疫介在性腎炎（Safety Pool 2）

免疫介在性腎炎（統合語）は、PT の腎炎、急性腎障害及び血中クレアチニン増加を含む。

免疫介在性腎炎は、7名（0.6%）に発現した（表 46）。1名（0.1%未満）に Grade 3 の事象が発現した。Grade 4 の事象は認められなかった。1名（0.1%未満）に Grade 5 の事象が発現した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.12]）。当該事象により 2名（0.2%）がセミプリマブの投与を中止した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値は 1.84 か月（範囲：0.46～5.55 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.17]）。全ての被験者が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値は 0.76 か月（範囲 : 0.10～1.38 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.19]）。7名中 6名が高用量ステロイドの投与を受け（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.16]）、治療期間の中央値は 0.53 か月（範囲：0.10～1.31 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値は 0.95 か月（範囲：0.30～5.52 か月）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、7名中 5名（71.4%）で免疫介在性腎炎（統合語）は消失していた（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.4.22]）。

2.2.2.7　その他の確定した imAE（Safety Pool 2）

Safety Pool 2 の 0.5%以上で発現したその他の確定した imAE は、関節痛（0.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（0.6%）、関節炎（統合語）及び甲状腺炎（統合語）（各 0.5%）であった。関節炎（統合語）を除き、これら imAE の重症度はいずれも Grade 3 以下であった（表 46）。

Safety Pool 2 の 0.5%未満で発現したその他の確定した imAE は、心筋炎（統合語）（0.4%、Grade 5 の事象を含む）、末梢性ニューロパチー（統合語）、心膜炎（統合語）、そう痒症（統合語）及び口内炎（各 0.3%）、筋炎（統合語）（0.2%）、自己免疫性脱髄性疾患（統合語）、血中アルカリホスファターゼ増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、脳炎（統合語）、免疫介在性血小板減少症（統合語）、髄膜炎（統合語）、筋力低下、筋肉痛、腫瘍随伴性脳脊髄炎、リウマチ性多発筋痛及びシェーグレン症候群（各 0.1%未満）であった（表 46）。

2.3　セミプリマブと関連性のある有害事象

セミプリマブと関連性のある有害事象（ADR）の表は、1676 試験（Safety Pool 1）及び併合安全性データ（Safety Pool 2）から得られた安全性データに基づくものである。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）

2.3.1　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 47 に示す。

表 47 - 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)

2.3.2 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 48 に示す。

表 48 - Adverse Drug Reactions Occurring in At Least 10% of Cemiplimab-Treated Patients in Study 1676 (Safety Pool 1) or Safety 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)

2.3.3 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 49 に示す。

表 49 - Adverse Drug Reactions Based on imAEs and IRR in Safety 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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (4.1)	7 (0.6)

System Organ Class Composite/Preferred Term, n (%)	Pool 2 All Monotherapy Patients (N=1116) All Grades	 Grades 3/4/5
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)

2.4 個別有害事象の文章による説明

個別有害事象の叙述は、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、治験薬投与下で発現した AESI、及び死亡に至った TEAE を発現した被験者について作成した。被験者が複数の分類に該当する有害事象を発現した場合、これらの事象に関する説明を同一被験者の 1 つの叙述に含めた。個別症例の叙述は、Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 8]、Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Section 13]、Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Section 9]、Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Section 13]、Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR [Section 13]及び Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR [Section 8]に記載されている。

3　臨床検査値の評価

3.1　血液学的検査

3.1.1　R2810-ONC-1676 試験

1676 試験で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。各来院での血液学的検査値のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）では、いずれの治療群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.3.1.3all]）。

全 Grade の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群で 71.7%（210/293 名）、IC 化学療法群で 91.4%（254/278 名）であった（表 50）。Grade 3 又は Grade 4 の血液学的検査値異常が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群で 28.3%（83/293 名）、IC 化学療法群で 49.3%（137/278 名）であった。

血液学的検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.3.1.2all]、血液凝固パラメータのシフトテーブルを Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.3.5.2all]に示した。

SAF では、貧血、好中球減少症、白血球減少症及び血小板減少症が TEAE（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4all]）及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.3.4all]）として報告された。いずれの事象もセミプリマブ群と比較して IC 化学療法群で発現割合が高かった。

表 50 - Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade for Hematology in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
Parameter (CTCAE Term)	**All Grades**	**Grades 3/4**	**All Grades**	**Grades 3/4**
Number of patients with at least one lab abnormality, n (%)	210/293 (71.7%)	83/293 (28.3%)	254/278 (91.4%)	137/278 (49.3%)
Hemoglobin (Anemia)	156/293 (53.2%)	49/293 (16.7%)	212/278 (76.3%)	83/278 (29.9%)
Hemoglobin (Hemoglobin increased)	4/293 (1.4%)	0/293	2/278 (0.7%)	0/278
Leukocytes (White blood cell decreased)	45/293 (15.4%)	4/293 (1.4%)	151/277 (54.5%)	38/277 (13.7%)
Lymphocytes (Lymphocyte count decreased)	107/293 (36.5%)	42/293 (14.3%)	154/278 (55.4%)	61/278 (21.9%)
Lymphocytes (Lymphocyte count increased)	2/293 (0.7%)	0/293	3/278 (1.1%)	0/278
Neutrophils (Neutrophil count decreased)	20/293 (6.8%)	7/293 (2.4%)	115/278 (41.4%)	44/278 (15.8%)
Platelets (Platelet count decreased)	38/293 (13.0%)	6/293 (2.0%)	78/278 (28.1%)	19/278 (6.8%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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.

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.3.3.1.1all.

3.2　電解質

3.2.1　R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、各来院での電解質パラメータのベースラインからの変化量（平均値又は中央値）について、いずれの治療群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.3.2.3all]及び[Post-text Table 14.3.3.4.3all]）。

全 Grade の電解質パラメータの検査値異常が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群で 67.7%（199/294 名）、IC 化学療法群で 56.8%（154/271 名）であった（表 51）。IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で曝露期間が長かったことを考慮すると、これらの差に臨床的な意義はないと考えられた。Grade 3 又は Grade 4 の電解質パラメータの検査値異常が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群で 14.3%（42/294 名）、IC 化学療法群で 11.8%（32/271 名）であった。これらの差に臨床的な意味はないと考えられた。

電解質異常に関連する TEAE について、治療群ごとに Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4all]に示した。

表 51 - Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade for Electrolytes in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
Parameter (CTCAE Term)	**All Grades**	**Grades 3/4**	**All Grades**	**Grades 3/4**
Number of patients with at least one lab abnormality, n (%)	199/294 (67.7%)	42/294 (14.3%)	154/271 (56.8%)	32/271 (11.8%)
Calcium (Hypercalcemia (Uncorrected Calcium))	45/294 (15.3%)	3/294 (1.0%)	27/271 (10.0%)	2/271 (0.7%)
Calcium (Hypocalcemia (Uncorrected Calcium))	76/294 (25.9%)	5/294 (1.7%)	69/271 (25.5%)	4/271 (1.5%)
Potassium (Hyperkalemia)	40/294 (13.6%)	7/294 (2.4%)	41/271 (15.1%)	2/271 (0.7%)
Potassium (Hypokalemia)	58/294 (19.7%)	14/294 (4.8%)	52/271 (19.2%)	11/271 (4.1%)
Sodium (Hypernatremia)	14/294 (4.8%)	3/294 (1.0%)	10/271 (3.7%)	1/271 (0.4%)
Sodium (Hyponatremia)	93/294 (31.6%)	18/294 (6.1%)	71/271 (26.2%)	15/271 (5.5%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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.

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.3.3.2.1all.

3.3　肝機能

3.3.1　R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、各来院での肝機能検査値のベースラインからの変化量（平均値又は中央値）について、いずれの治療群でも臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.3.3.3all]）。

肝機能検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.3.3.2all]に示した。

全 Grade の肝機能検査値異常が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群で 71.1%（209/294 名）、IC 化学療法群で 69.0%（187/271 名）であった（表 52）。Grade 3 又は Grade 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群で 9.2%（27/294 名）、IC 化学療法群で 8.9%（24/271 名）であった。IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で曝露期間が長かったことを考慮すると、これらの差に臨床的な意義はないと考えられた。

肝機能異常に関連する TEAE について、治療群ごとに Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4all]に示した。肝機能異常に関連する治験薬との因果関係が否定できない TEAE について、治療群ごとに Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.3.4all]に示した。

表 52 - Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade for Liver Function in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
Parameter (CTCAE Term)	**All Grades**	**Grades 3/4**	**All Grades**	**Grades 3/4**
Number of patients with at least one lab abnormality, n (%)	209/294 (71.1%)	27/294 (9.2%)	187/271 (69.0%)	24/271 (8.9%)
Alanine Aminotransferase (Alanine aminotransferase increased)	71/294 (24.1%)	10/294 (3.4%)	97/271 (35.8%)	4/271 (1.5%)
Albumin (Hypoalbuminemia)	115/293 (39.2%)	9/293 (3.1%)	98/271 (36.2%)	12/271 (4.4%)
Alkaline Phosphatase (Alkaline phosphatase increased)	103/293 (35.2%)	10/293 (3.4%)	81/269 (30.1%)	5/269 (1.9%)
Aspartate Aminotransferase (Aspartate aminotransferase increased)	87/294 (29.6%)	12/294 (4.1%)	84/271 (31.0%)	3/271 (1.1%)
Bilirubin (Blood bilirubin increased)	29/294 (9.9%)	4/294 (1.4%)	14/271 (5.2%)	3/271 (1.1%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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.

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.3.3.3.1all.

3.4　その他の血液生化学検査

3.4.1　R2810-ONC-1676 試験

その他の血液生化学検査の結果に、臨床的に重要な所見は認められなかった。その他の血液生化学検査値異常が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群で 80.6%（237/294 名）、IC 化学療法群で 77.2%（210/272 名）であった（表 53）。Grade 3 又は Grade 4 のその他の血液生化学検査値異常が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群で 4.1%（12/294 名）、IC 化学療法群で 3.7%（10/272 名）であった。IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で曝露期間が長かったことを考慮すると、これらの差に臨床的な意義はないと考えられた。

その他の血液生化学検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.3.4.2all]に示した。

表 53 - Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade for Chemistry (Other) in Study 1676 (Safety Analysis Set) - Total Population

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
Parameter (CTCAE Term)	**All Grades**	**Grades 3/4**	**All Grades**	**Grades 3/4**
Number of patients with at least one lab abnormality, n (%)	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%)
Fasting Glucose (Hypoglycemia)	13/228 (5.7%)	1/228 (0.4%)	14/193 (7.3%)	1/193 (0.5%)
Glucose (Hypoglycemia)	3/148 (2.0%)	0/148	5/122 (4.1%)	0/122

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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.

Source: Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR PTT 14.3.3.4.1all.

3.5 臨床検査値の評価の要約

3.5.1 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重要な臨床検査値異常を表 54 に要約した。

- 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 26）。
- 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 14.3.1.2.9]）。

表 54 - 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%)
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%)

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 (%)
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%)
Coagulation				
Number of patients with at least one lab abnormality	5/18 (27.8%)	0/18	4/23 (17.4%)	0/23
Activated Partial Thromboplastin Time (Activated partial thromboplastin time prolonged)	5/18 (27.8%)	0/18	4/23 (17.4%)	0/23

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 PTTs 14.3.3.1.1all, 14.3.3.2.1all, 14.3.3.3.1all, 14.3.3.4.1all, and 14.3.3.5.1all.

4　安全性に関連する他の観察項目

4.1　心電図

4.1.1　セミプリマブ単剤療法を受けた全ての被験者

Safety Pool 2 では、評価対象とした 657 名のうち、43.1%（283 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(1)。

4.2　免疫原性

4.2.1　R2810-ONC-1676 試験

1676 試験では、セミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた 206 名を抗セミプリマブ抗体（ADA）解析対象集団とした。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 陽性の検体で中和抗体の発現が確認されたものはなかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 5.4]）。

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。

詳細については、臨床薬理報告書に記載した（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Appendix 16.1.15 [Clinical Pharmacology Report]）。

固形がんを有する患者を対象とした 1423 試験、1540 試験、1620 試験、1624 試験及び 1676 試験でも、免疫原性を評価した。ADA 解析対象集団（1,029 名）の被験者では、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者の割合は低かった（2.1%）。持続性 ADA が認められた被験者は 3 名（0.3%）のみであった。ADA の抗体価は低かった（1,000 未満）。中和抗体の発現が確認された被験者はいなかった。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者で、セミプリマブの薬物動態プロファイルに変化は認められなかった（Module 2.7.2 [4.1.2 項]）。

4.3 安全性に関する他の観察項目の要約

4.3.1 R2810-ONC-1676 試験

- セミプリマブが投与された被験者では、概して ECG 所見に臨床的に意義のある変化は認められなかった。
- セミプリマブが投与された被験者では免疫原性が低く、SCC 患者と AC 患者の間に免疫原性（ADA の発現）に関する明らかな違いはなかった。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

年齢（Safety Pool 1：65 歳未満、65 歳以上、Safety Pool 2：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満、85 歳以上）、性別（Safety Pool 2 のみ：男性、女性）、民族性（ヒスパニック又はラテン系、非ヒスパニック又はラテン系）、人種（白人、その他）、ECOG PS（0、1）及び組織型（Safety Pool 1 のみ：SCC、AC）が安全性に及ぼす影響について評価した。

5.1.1　年齢

1676 試験では、年齢の中央値はセミプリマブ群で 51.0 歳（範囲：22～81 歳）、IC 化学療法群で 50.0 歳（範囲：24～87 歳）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2all]）。各年齢層の被験者の数は、セミプリマブ群（65 歳未満：266 名、65 歳以上：34 名）と IC 化学療法群（65 歳未満：251 名、65 歳以上：39 名）で同程度であった。

TEAE の発現割合は、いずれの年齢層でもセミプリマブ群と IC 化学療法群で同程度であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.1.2.1all.s1]）。

- 65 歳未満の被験者：セミプリマブ群 88.0%（234/266 名）、IC 化学療法群 90.8%（228/251 名）
- 65 歳以上の被験者：セミプリマブ群 91.2%（31/34 名）（Grade 3 以上は 29.4%［10/34 名］）、IC 化学療法群 94.9%（37/39 名）（Grade 3 以上は 56.4%［22/39 名］）

重篤な TEAE の発現割合は、セミプリマブ群と IC 化学療法群で同程度であったが、65 歳以上の被験者では、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で数値的に高かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.3.2.1.1all.s1]）。ただし、この差については、被験者数が少ないこと及びIC化学療法群と比較してセミプリマブ群で曝露期間が長かったことを考慮して解釈しなければならない。

- 65 歳未満の被験者：セミプリマブ群 29.3%（78/266 名）、IC 化学療法群 27.5%（69/251 名）
- 65 歳以上の被験者：セミプリマブ群 32.4%（11/34 名）、IC 化学療法群 23.1%（9/39 名）

Grade 3 以上の 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低かった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.3.1.2.1all.s1）。

- 65 歳未満の被験者：セミプリマブ群 47.0%（125/266 名）、IC 化学療法群 53.0%（133/251 名）
- 65 歳以上の被験者：セミプリマブ群 29.4%（10/34 名）、IC 化学療法群 56.4%（22/39 名）

治験治療中止に至った TEAE の発現割合は、65 歳未満の被験者では、IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で数値的に高かった。これは IC 化学療法群と比較してセミプリマブ群で曝露期間が長かったことが反映されていると考えられ、臨床的に意義はないと考えられた。

- 65 歳未満の被験者：セミプリマブ群 9.4%（25/266 名）、IC 化学療法群 5.2%（13/251 名）
- 65 歳以上の被験者：セミプリマブ群 2.9%（1/34 名）、IC 化学療法群 5.1%（2/39 名）

要約すると、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者との間で、セミプリマブの安全性に全体的な違いは認められなかった。

Safety Pool 2 では、セミプリマブ単剤療法を受けた被験者の年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：22～96 歳）であった。また、各年齢層の被験者の数は、65 歳未満が 640 名（57.3%）、65 歳以上 75 歳未満が 289 名（25.9%）、75 歳以上 85 歳未満が 154 名（13.8%）、85 歳以上が 33 名（3.0%）であった。（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.2.1]）。

重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE について、年齢の上昇に伴って発現割合が増加する傾向が認められた。これは、一般的な集団では年齢の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ることである。また、85 歳以上の被験者（33 名［3.0%］）が少なかったため、この年齢層に対する結論を導き出すには限界があった（表 55）。報告された事象には、高齢者集団で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、これらの事象は一般に高齢者集団で認められる合併症と一致していた。全体として、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。

表 55 - Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Age Group (Safety Analysis Set) – Safety Pool 2

	Age: <65 years (N=640)	Age: 65 to 74 years (N=289)	Age: 75 to 84 years (N=154)	Age: ≥85 years (N=33)	Total (N=1116)
Number of TEAEs	4575	2223	1275	362	8435
Number of patients with any TEAE, n (%)	575 (89.8%)	270 (93.4%)	152 (98.7%)	33 (100%)	1030 (92.3%)
Number of serious TEAEs	282	146	113	46	587
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	172 (26.9%)	87 (30.1%)	57 (37.0%)	19 (57.6%)	335 (30.0%)
Fatal	28 (4.4%)	19 (6.6%)	3 (1.9%)	4 (12.1%)	54 (4.8%)
Life-threatening	13 (2.0%)	10 (3.5%)	7 (4.5%)	4 (12.1%)	34 (3.0%)
Hospitalization/prolonged existing hospitalization	160 (25.0%)	75 (26.0%)	55 (35.7%)	19 (57.6%)	309 (27.7%)
Disability/incapacity	9 (1.4%)	0	2 (1.3%)	1 (3.0%)	12 (1.1%)
Congenital abnormality or birth defect	0	0	0	0	0
Other (medically significant)	5 (0.8%)	6 (2.1%)	5 (3.2%)	2 (6.1%)	18 (1.6%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	47 (7.3%)	22 (7.6%)	16 (10.4%)	7 (21.2%)	92 (8.2%)

Abbreviations: TEAE, treatment-emergent adverse event.
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.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.8.1.p2.

年齢層別の人口統計学的特性及びベースライン特性を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.2.1.s1]、年齢層別の被験者の内訳及び曝露状況を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.1.1.s1]及び[Table 14.1.4.1.s1]に示した。

年齢層ごとの SOC 及び PT 別並びに NCI-CTCAE に基づく重症度別の TEAE を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.4.s1]、年齢層ごとの治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.3.4.s1]、[Table 14.3.2.1.2.s1]及び[Table 14.3.2.2.2.s1]に示した。

5.1.2 性別

性別による安全性解析は、Safety Pool 2 のみを対象として行った。Safety Pool 2 では、女性（460 名）よりも男性（656 名）が多かった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.2.1.s2]）。

性別で有害事象プロファイルに明らかな差は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.1.s2]）。Safety Pool 2 での性別の TEAE の発現割合は、男性で 93.6%（Grade 3 以上は 41.8%）、女性で 90.4%（Grade 3 以上は 43.0%）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.4.s2]）。Safety Pool 2 の男性と女性で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade）（65%未満）、重篤な TEAE（約 30%）、及び投与中止に至った TEAE（10%未満）の発現割合は同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.3.4.s2]及び Table 14.3.1.2.1.s2）。

5.1.3 民族

1676 試験の SAF では、ほとんどの被験者（セミプリマブ群：247 名［82.3%］、IC 化学療法群：237 名［81.7%］）は非ヒスパニック又はラテン系であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2all]）。

Safety Pool 1 及び Safety Pool 2 の民族ごとの人口統計学的特性及びベースライン特性を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.2.1.s3]に示した。ほとんどの被験者は非ヒスパニック又はラテン系（Safety Pool 1：247 名、Safety Pool 2：967 名）であり、次いでヒスパニック又はラテン系（Safety Pool 1：47 名、Safety Pool 2：105 名）及び民族不明（Safety Pool 1：6 名、Safety Pool 2：44 名）であった。Safety Pool 2 での民族ごとの被験者の内訳及び曝露状況を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.1.1.s3]及び[Table 14.1.4.1.s3]に示した。

Safety Pool 2 の民族ごとの SOC 及び PT 別並びに NCI-CTCAE に基づく重症度別の TEAE の要約を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.4.s3]、民族ごとの治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.3.4.s3]、[Table 14.3.2.1.2.s3]及び[Table 14.3.2.2.2.s3]に示した。

Safety Pool 2 では、民族別の有害事象プロファイルに明らかな差は認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.1.s3]）。Safety Pool 2 での民族別の TEAE の発現割合は、ヒスパニック又はラテン系で 97.1%（Grade 3 以上は 43.8%）、非ヒスパニック又はラテン系で 91.4%（Grade 3 以上は 42.1%）、民族不明の被験者で 100%（Grade 3 以上は 43.2%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade）（65%未満）、重篤な TEAE（約 30%）及び投与中止に至った TEAE（10%未満）の発現割合は、民族を問わず同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.4.s3、Table 14.3.2.1.2.s3 及び Table 14.3.1.2.1.s3）。民族不明の被験者では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 88.6%、重篤な TEAE が 29.5%、投与中止に至った TEAE が 18.2%で発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.4.s3、Table 14.3.2.1.2.s3 及び Table 14.3.1.2.1.s3）。

5.1.4 人種

1676 試験の SAF では、ほとんどの被験者（セミプリマブ群：191 名［63.7%］、IC 化学療法群：181 名［62.4%］）は白人であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR Post-text Table 14.1.2.1.2all）。

Safety Pool 1 及び Safety Pool 2 の人種ごとの人口統計学的特性及びベースライン特性を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.2.1.s4]に示した。ほとんどの被験者は白人（Safety Pool 1：191 名、Safety Pool 2：900 名）であり、ほかの被験者はその他（Safety Pool 1：105 名、Safety Pool 2：168 名）又は不明／未報告

（Safety Pool 1：4 名、Safety Pool 2：48 名）として報告された。Safety Pool 2 での人種ごとの被験者の内訳及び曝露状況をそれぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.1.1.s4]及び[Table 14.1.4.1s4]に示した。

Safety Pool 2 の人種ごとの SOC 及び PT 別並びに NCI-CTCAE に基づく重症度別の TEAE の要約を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.4.s4]、人種ごとの治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.3.4.s4]、[Table 14.3.2.1.2.s4]及び[Table 14.3.2.2.2.s4]に示した。

Safety Pool 2 では、人種別の有害事象プロファイルに違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.1.s4]）。Safety Pool 2 での人種別の TEAE の発現割合は、白人で 92.4%（Grade 3 以上は 41.0%）、その他の人種で 89.9%（Grade 3 以上は 46.4%）、人種不明の被験者で 97.9%（Grade 3 以上は 52.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、白人（569 名［63.2%］）とその他の人種（104 名［61.9%］）で同程度であった。人種不明の被験者では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 83.3%で発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.3.4.s4）。Safety Pool 2 では、人種を問わない重篤な TEAE の発現割合に明らかな差は認められなかった（白人：262 名［29.1%］、その他の人種：57 名［33.9%］）。人種不明の被験者では、重篤な TEAE は 33.3%で発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.2.1.2.s4）。投与中止に至った TEAE の発現割合は、人種を問わず 8%未満であった。人種不明の被験者では、投与中止に至った TEAE は 16.7%で発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1.s4）。

5.1.5　米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス

1676 試験の SAF では、ほとんどの被験者は ECOG PS が 1（セミプリマブ群：158 名［52.7%］、IC 化学療法群：155 名［53.4%］）であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2all]）。

Safety Pool 1 及び Safety Pool 2 の ECOG PS ごとの人口統計学的特性及びベースライン特性を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.2.1.s7]に示した。Safety Pool 2 では、ECOG PS が 0 の被験者が 457 名、ECOG PS が 1 の被験者が 658 名で、1 名は ECOG PS 不明であった。ECOG PS ごとの被験者の内訳及び曝露状況をそれぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.1.1.s7]及び[Table 14.1.4.1.s7]に示した。

Safety Pool 2 の ECOG PS ごとの SOC 及び PT 別並びに NCI-CTCAE に基づく重症度別の TEAE の要約を Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.4.s7]、ECOG PS ごとの治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約を、それぞれ Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.3.4.s7]、[Table 14.3.2.1.2.s7]及び[Table 14.3.2.2.2.s7]に示した。

Safety Pool 2 では、ECOG PS 別の有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1.s7）。Safety Pool 2 での ECOG PS 別の TEAE の発現割合は、ECOG PS が 0 の被験者で 92.6%（Grade 3 以上は 37.9%）、ECOG PS が 1 の被験者で 92.1%（Grade 3 以上は 45.3%）であった。ECOG PS 不明の被験者で 3 件の Grade 3 以上の TEAE が発現した（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.4.s7）。

投与中止に至ったTEAEの発現割合は、ECOG PSを問わず同程度（10%未満）であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.1.s7]）。重篤なTEAEの発現割合は、ECOG PSが0の被験者（113名［24.7%］）と比較して、ECOG PSが1の被験者［221名（33.6%）］でわずかに高かった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.1.2.s7]）。

5.1.6 組織型

1676試験のSAFでは、いずれの治療群でも組織型がSCCの被験者（セミプリマブ群：78.7%、IC化学療法群：77.9%、以下同順）と比較して、ACの被験者（腺癌：18.0%、19.3%、腺扁平上皮癌：3.3%、2.8%）は少なかった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.2.2all]）。

Safety Pool 1では、セミプリマブの全体的なTEAEプロファイルは、組織型がSCC及びACのいずれの部分集団でも概して同様であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.1.s6]）。組織型がSCC及びACの部分集団間で、被験者の内訳及び曝露状況に明確な差は認められなかった。

5.1.7 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及び重篤なTEAEに明確な差は認められなかった。

5.2 外因性要因

地域により被験者の内訳に影響は見られなかった。

5.2.1 地域

1676試験のSAFでは、地域ごとの被験者の数は、セミプリマブ群（北米：32名、アジア：82名、その他の地域：186名）とIC化学療法群（北米：29名、アジア：80名、その他の地域：181名）で同程度であった（Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2all.s6]）。

Safety Pool 1及びSafety Pool 2の地域ごとの人口統計学的特性及びベースライン特性をModule 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.2.1.s5b]に示した。Safety Pool 1では、ほとんどの被験者が欧州（126名）で組み入れられ、次いでその他の地域（92名）及びアジア（82名）であった。Safety Pool 2では、ほとんどの被験者が欧州（554名）で組み入れられ、次いでその他の地域（441名）及びアジア（121名）であった。地域ごとの被験者の内訳及び曝露状況をModule 5.3.5.3 ISS [Table 14.1.1.1.s5b]及び[Table 14.1.4.1.s5b]に示した。

Safety Pool 2の地域ごとのSOC及びPT別並びにNCI-CTCAEに基づく重症度別のTEAEの要約をModule 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.4.s5b]、地域ごとの治験薬との因果関係が否定できないTEAE、重篤なTEAE及び治験薬との因果関係が否定できない重篤なTEAEの要約を、それぞれModule 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.3.4.s5b]、[Table 14.3.2.1.2.s5b]及び[Table 14.3.2.2.2.s5b]に示した。

Safety Pool 2では、地域別の有害事象プロファイルに明らかな違いは認められなかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.2.1.s5b]）。Safety Pool 2での地域別のTEAEの発現割合は、欧州で89.4%（Grade 3以上は41.0%）、アジアで87.6%（Grade 3以上は44.6%）、その他の地域で97.3%（Grade 3以上は43.3%）であった。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を発現した被験者の数は、欧州（323名［58.3%］）及びその他の地域（320名［72.6%］）と比較してアジア（70名［57.9%］）で少なかった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.1.3.4.s5b]）。重篤なTEAEの発現割合は、欧州（30.7%）及びアジア（35.5%）と比較してその他の地域（27.7%）で低かった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 14.3.2.1.2.s5b]）。投与中止に至ったTEAEの発現割合は、欧州、アジア及びその他の地域で同程度（10%未満）であった（Module 5.3.5.3 ISS Table 14.3.1.2.1.s5b）。

5.3 薬物相互作用

セミプリマブに関して薬物動態学的薬物相互作用試験は実施されていない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

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。ヒト免疫グロブリンG4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。セミプリマブが妊娠中に投与された場合、又はセミプリマブの投与中に被験者が妊娠した場合、胎児への潜在的リスクを患者に説明しなければならない。

ヒト母乳中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。

5.5 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。過量投与の場合、副作用の徴候や症状がないか患者を慎重に観察し、適切な対症治療を開始すること。

5.6 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。

5.7　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。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

セミプリマブによる自動車運転及び機械操作に対する影響はないか、あるとしてもごく僅かである。セミプリマブの投与後に疲労が報告されている。

6　市販後データ

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■年■月■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■年■月■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（EU 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。

7　安全性に関する結論

本申請における主要な安全性データベースはピボタル試験である1676試験のデータ（Safety Pool 1）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。データカットオフ日時点（2021年1月4日）で、セミプリマブ群の被験者の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（some uncommon）な副作用を特定し、明らかにするために十分であると考えられる。

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IRR及びimAEが含まれる。まれなIRRとimAE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適応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。

1676試験に基づく安全性の結論

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。

IC化学療法群（10.05週）と比較してセミプリマブ群（15.15週）で曝露期間の中央値が長かったことを考慮して、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で調整した。

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。曝露期間で調整しない場合、治験期間中のTEAEの発現割合は、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。比較的多く認められたPT別の重症度を問わないTEAE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%）及び食欲減退（15.0%、15.9%）であった。

Grade 3以上のTEAEは、セミプリマブ群の45.0%（135/300名）及びIC化学療法群の53.4%（155/290名）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TEAEは、セミプリマブ群の14.7%（44/300名）及びIC化学療法群の40.3%（117/290名）で発現した。

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。セミ

プリマブ群の 2%以上で発現した重篤な TEAE は、尿路感染（12 名［4.0%］）のみであった。IC 化学療法群の 2%以上で発現した PT 別の重篤な TEAE は、貧血（14 名［4.8%］）及び尿路感染（10 名［3.4%］）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。曝露期間で調整しない場合、治験治療中止に至った TEAE の発現割合は、セミプリマブ群で 8.7%、IC 化学療法群で 5.2%であった。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、甲状腺機能低下症など）であった。これらは PD-1 阻害剤の作用機序から予想されたものである。

死亡に至った TEAE は、セミプリマブ群の 1.7%（5/300 名）及び IC 化学療法群の 0.7%（2/290 名）で発現した。セミプリマブ群で死亡に至った TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できると判断された。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。

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。減量に至った TEAE は、IC 化学療法群（20.0%［58/290 名］）でのみ認められた。なお、セミプリマブの減量は治験実施計画書に従って通常は推奨されなかった。

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。これらのうち、最も多く認められた確定した 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。

セミプリマブ群では、IRR の重症度はいずれも軽症又は中等症であり、治験治療中止に至った IRR 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）、中和抗体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。

結論として、再発性又は転移性子宮頸癌患者に対して、セミプリマブ群では 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、優れた忍容性を示した。PD-1/PD-L1 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 試験で認められた imAE はいずれも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。

1676試験における進行性子宮頸癌を有する患者集団でのセミプリマブの安全性プロファイルは、CSCC、BCC 及び NSCLC を含むその他の固形がんを有する患者で確立された安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は特定されなかった。また、セミプリマブの安全性プロファイルは、他の PD-1/PD-L1 阻害剤で確立された安全性プロファイルと同様であった。

Safety Pool 2 に基づく安全性の結論

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）、免疫介在性肝炎（統合語）（3.3%［10/300 名］、2.4%［27/1,116 名］）、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。

Grade 3 以上の確定した imAE の発現割合は、Safety Pool 1（5.3%［16/300 名］）と Safety Pool 2（6.4%［71/1,116 名］）で同程度であった。

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 が 0.4%（心筋炎［統合語］、免疫介在性肝炎［統合語］、免疫介在性腎炎［統合語］、及び腫瘍随伴性脳脊髄炎）で発現した。

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、重症度及び転帰に関する 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件を除きいずれの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。

年齢、性別、民族、人種、ECOG PS、組織型、又は地域によって、安全性の所見に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

結論として、子宮頸癌患者におけるセミプリマブの全般的な安全性プロファイルは、セミプリマブの他の固形がん（CSCC、BCC及びNSCLC）患者における安全性プロファイルや他の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試験における日本の被験者に基づく結論

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を有する1676試験での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。

IC化学療法群（11.00週）と比較してセミプリマブ群（18.10週）で曝露期間の中央値が長かったことを考慮して、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で調整した。

治験期間中のTEAEの発現割合は、セミプリマブ群で79.3%（23/29名）、IC化学療法群で100%（27/27名）であったが、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。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。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。

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。

重篤なTEAEの発現割合は、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）であったが、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。セミプリマブ群では、PTで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。

治験治療中止に至ったTEAEの発現割合は、セミプリマブ群で3.4%、IC化学療法群で11.1%であったが、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。

データカットオフ日時点で、日本の被験者で死亡に至ったTEAEは認められなかった。

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。減量に至ったTEAEはIC化学療法群（33.3%

［9/29 名］）でのみ認められた。なお、セミプリマブの減量は治験実施計画書に従って通常は推奨されなかった。

確定した imAE は、セミプリマブ群の 24.1%（7/29 名）で発現した。このうち 1 名に Grade 3 以上の事象（Grade 4 の免疫介在性肝炎［統合語］）が発現し、2 名に重篤な確定した imAE が発現した。死亡に至った確定した imAE は認められなかった。

セミプリマブが投与された日本の被験者では、IRR は認められなかった。

結論として、全体集団での結果と同様に、再発性又は転移性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。

1676 試験の結果に基づく進行性の子宮頸癌を有する日本の被験者におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、1676 試験の全体集団で確認された安全性プロファイルや CSCC、BCC 及び NSCLC を含むその他の固形がんを有する患者での安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

1622 試験の Part 1 の日本人被験者に基づく安全性の結論

1622 試験は、セミプリマブの安全性、忍容性及び薬物動態を評価する、日本人被験者を対象とした初めての試験であった。1622 試験の Part 1 では、最初に組み入れた用量群でセミプリマブ 250 mg Q3W（6 名）を投与し、安全性及び忍容性を確認したのち、続く 2 番目の用量群でセミプリマブ 350 mg Q3W（7 名）の投与を開始した。1622 試験の Part 1 では、全被験者の曝露期間の中央値は 13.10 週（250 mg Q3W 群：39.05 週、350 mg Q3W 群：9.10 週）であった。

両用量群間で安全性プロファイルに違いは認められなかった。重症度を問わない TEAE が 12 名（92.3%）に発現した。ほとんどの有害事象は重症度が軽症から中等症であった。比較的多く認められた重症度を問わない TEAE（全被験者の 15%以上の PT）は、接触皮膚炎、発疹、上咽頭炎、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であった。Grade 3 以上の TEAE は 4 名（30.8%）に発現し、Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 15.4%（2/13 名）で発現した。

死亡に至った TEAE を発現した被験者はいなかった。1 名（7.7%）に投与中止に至った TEAE が発現した。2 名（15.4%）に重篤な TEAE が計 2 件発現し、このうち 1 件（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。Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した確定した imAE が 2 名（15.4%）に計 2 件発現した。DLT 又は IRR が認められた被験者はいなかった。

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ていた。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 DLT 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。

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又は安全性の懸念は確認されていない。

全般的な結論

1676 試験の結果に基づくと、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、これまでに海外で承認された適応症（CSCC、BCC 及び NSCLC）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(2)。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可能であった。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、他の固形がん（CSCC、BCC 及び NSCLC）を対象としたセミプリマブの試験及び他の 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、投与量の変更（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剤の投与及びホルモン補充療法又はその一方による治療が含まれる。重要なリスク、imAE 及び IRR の管理については、セミプリマブの添付文書で記載予定である。

以上のデータ及び結論に基づき、子宮頸癌患者の二次治療としてのセミプリマブの安全性プロファイルは、この適応症での承認を支持するものである。また、これらのデータはセミプリマブが子宮頸癌患者で使用される標準的化学療法剤と比較して良好な忍容性を示すことを裏付けている。

日本の被験者に対する全般的な結論

1676 試験及び 1622 試験の Part 1 での日本の被験者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 阻害剤として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 は認められず、安全性の懸念は特定されなかった。

参 考 文 献

1. 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.
2. 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.

サノフィ株式会社

セミプリマブ（遺伝子組換え）

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。