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

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 192

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表 目 次 4

1　　臨床試験報告書一覧表 6

2　　個々の試験の概要 7

2.1　R2810-ONC-1676 試験：再発性又は転移性子宮頸癌を対象として REGN2810 と治験担当医師が選択した化学療法を比較する非盲検、ランダム化、第 3 相試験（中間報告書、日本を含む国際共同試験／評価資料） 7

2.1.1　概要 7

2.1.2　有害事象 16

2.1.3　個別症例の詳細 44

2.2　R2810-ONC-1624 試験：進行性又は転移性の PD-L1 陽性非小細胞肺癌の一次治療として、REGN2810（抗 PD-1 抗体）とプラチナ製剤を含む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（中間報告書、海外試験／参考資料） 45

2.2.1　概要 45

2.2.2　有害事象 52

2.2.3　個別症例の詳細 82

2.3　R2810-ONC-1423 試験：進行性悪性腫瘍患者を対象としたプログラム細胞死 1（PD-1）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 を単剤療法又は他の抗癌剤との併用療法で反復投与する First-in-Human 試験（最終報告書、海外試験／評価資料） 83

2.3.1　概要 83

2.3.2　有害事象 95

2.3.3　個別症例の詳細 122

2.4　R2810-ONC-1622 試験：日本人進行性悪性腫瘍患者を対象として REGN2810（抗 PD-1 抗体）の安全性及び薬物動態を検討する第 1 相試験（中間報告書、国内試験／評価資料） 123

2.4.1　概要 123

2.4.2　有害事象 127

2.4.3 個別症例の詳細 132

2.5 R2810-ONC-1540 試験：進行性皮膚有棘細胞癌患者を対象としたプログラム細胞死 1（PD-1）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 の第 2 相試験（中間報告書、海外試験／参考資料） 133

2.5.1 概要 133

2.5.2 有害事象 139

2.5.3 個別症例の詳細 163

2.6 R2810-ONC-1620 試験：ヘッジホッグ伝達経路阻害療法中に病勢進行が認められた、又はヘッジホッグ伝達経路阻害療法に不耐容であった進行性基底細胞癌患者を対象としたプログラム細胞死 1 に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 の第 2 相試験（中間報告書、海外試験／参考資料） 164

2.6.1 概要 164

2.6.2 有害事象 171

2.6.3 個別症例の詳細 192

表 目 次

表 1 - 解析対象集団（ランダム化された全被験者）ー 組織型が SCC 及び AC の被験者 （R2810-ONC-1676 試験） 9

表 2 - 治験治療薬（R2810-ONC-1676 試験） 11

表 3 - 有効性の結果の統計学的検定（統計解析計画書に規定した階層順に記載） （R2810-ONC-1676 試験） 12

表 4 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC＋AC）（R2810-ONC-1676 試験） 16

表 5 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC＋AC）（R2810-ONC-1676 試験） 32

表 6 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC＋AC）（R2810-ONC-1676 試験） 38

表 7 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC＋AC）（R2810-ONC-1676 試験） 43

表 8 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1624 試験） 52

表 9 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1624 試験） 67

表 10 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団 （R2810-ONC-1624 試験） 75

表 11 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1624 試験） 80

表 12 - 用量漸増コホート（R2810-ONC-1423 試験） 85

表 13 - 拡大コホート（R2810-ONC-1423 試験） 86

表 14 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団 （R2810-ONC-1423 試験） 95

表 15 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1423 試験） 110

表 16 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団 （R2810-ONC-1423 試験） 116

表 17 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1423 試験） 120

表 18 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団 （R2810-ONC-1622 試験の Part 1） 127

表 19 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1622 試験の Part 1） 129

表 20 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団 （R2810-ONC-1622 試験の Part 1） 131

表 21 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1622 試験の Part 1） 131

表 22 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団 （R2810-ONC-1540 試験） 139

表 23 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1540 試験） 153

表 24 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団 （R2810-ONC-1540 試験） 158

表 25 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1540 試験） 162

表 26 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1620 試験） 171

表 27 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1620 試験） 183

表 28 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団 （R2810-ONC-1620 試験） 187

表 29 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1620 試験） 190

1　臨床試験報告書一覧表

Module [5.2]に示す。

2 個々の試験の概要

2.1 R2810-ONC-1676 試験：再発性又は転移性子宮頸癌を対象として REGN2810 と治験担当医師が選択した化学療法を比較する非盲検、ランダム化、第 3 相試験（中間報告書、日本を含む国際共同試験／評価資料）

Module [5.3.5.1-1]

2.1.1 概要

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

治験の標題：

An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma

再発性又は転移性子宮頸癌を対象として REGN2810 と治験担当医師が選択した化学療法を比較する非盲検、ランダム化、第 3 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：Krishnansu S. Tewari, MD

治験実施医療機関：

14 か国（ブラジル ［89 名］、ロシア ［85 名］、韓国 ［76 名］、欧州 ［スペイン、ポーランド、イタリア、ベルギー、ギリシャ、英国］ ［172 名］、日本 ［56 名］、台湾 ［34 名］、オーストラリア ［30 名］、北米 ［カナダ、米国］ ［66 名］）の 97 施設

治験期間：

最初の被験者の初回来院日：2017 年 9 月 5 日

データカットオフ日（安全性、有効性、薬物動態及び免疫原性）：2021 年 1 月 4 日

独立データモニタリング委員会（IDMC）による試験の早期終了勧告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

データ報告日：本治験総括報告書（CSR）で提示する解析結果は 2 回目の中間解析に基づく。この解析は主要な解析とみなされ、一部が公表されている。

開発のフェーズ：3

公表文献：

- 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 (meeting proceedings) 2021; 32(7):940-941.

目的：

主要目的

- 腫瘍の組織型が扁平上皮癌（SCC）又はいずれかの適格な組織型の再発性、持続性又は転移性子宮頸癌患者を対象として、REGN2810（セミプリマブ）又は治験担当医師が選択した（IC）化学療法のいずれかで治療したときの全生存期間（OS）を比較する。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

副次目的

SCC 患者及び全ての適格な組織型（SCC 及び腺癌／腺扁平上皮癌［AC］）の患者における副次目的は以下のとおりである。

- セミプリマブと IC 化学療法の無増悪生存期間（PFS）を比較する。
- 固形がんにおける効果判定規準（RECIST）version 1.1（以下、RECIST 1.1）に従い、セミプリマブと IC 化学療法の客観的奏効率（ORR）（部分奏効［PR］＋完全奏効［CR］）を比較する。
- セミプリマブと IC 化学療法の奏効期間（DOR）を比較する。
- セミプリマブと IC 化学療法の安全性及び忍容性プロファイルを比較する。
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）を用いて、セミプリマブによる治療を受ける被験者と IC 化学療法による治療を受ける被験者の生活の質（QoL）を比較する。

探索的目的

- 血清中セミプリマブ濃度を測定し、セミプリマブの薬物動態（PK）を明らかにする。
- セミプリマブの免疫原性を評価する。
- セミプリマブの臨床的有効性と治療前の腫瘍検体の分子的特徴との関連性を探索する。
- 末梢血検体を用いて免疫系に対するセミプリマブの薬力学的活性を探索する。

治験方法：

本試験は、再発性、持続性又は転移性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非盲検、ランダム化、国際共同、多施設共同、第 3 相試験である。本試験では約 590 名の被験者を、被験治療であるセミプリマブを投与する群又は対照治療である IC 化学療法を行う群のいずれかにランダム化することとした。

被験治療群では、プログラム細胞死 1（PD-1）阻害療法（抗 PD-1 療法）としてセミプリマブを 350 mg の一定用量で 3 週ごとに 1 回（Q3W）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、(1) 葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセド、(2) 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、(3) ヌクレオシドアナログ：ゲムシタビン、及び (4) ビンカアルカロイド：ビノレルビン、より選択した。各 IC 化学療法は単剤で投与した。

中間解析の詳細は後述する統計手法の項を参照のこと。

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（ICF）への署名時から開始し、被験者が本試験へ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、又は被験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）に腫瘍の画像検査が予定された。予定治療期間は両群ともに最長で 96 週間であった。

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群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。

被験者数：

計画：約 590 名

スクリーニング：752 名

ランダム化：608 名（セミプリマブ群：304 名、IC 化学療法群：304 名）

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

評価：各解析対象集団に含まれた被験者数を表 1 に示した。

表 1 - 解析対象集団（ランダム化された全被験者） ー 組織型が SCC 及び AC の被験者
（R2810-ONC-1676 試験）

解析対象集団（被験者数）	セミプリマブ	IC 化学療法	合計
最大の解析対象集団（FAS）	304	304	608
安全性解析対象集団（SAF）	300	290	590[a]
薬物動態解析対象集団（セミプリマブ群のみ）	295	NA	NA
抗セミプリマブ抗体／中和抗体解析対象集団（セミプリマブ群のみ）	206	NA	NA

IC：治験担当医師が選択した、NA：非該当
a 608 名中 18 名（3.0%）は、ランダム化されたが、治験治療を受けなかった。

評価基準：

主要評価項目

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

副次評価項目

主要な副次評価項目：PFS 及び ORR

- PFS：ランダム化日から、RECIST 1.1 に基づく進行の最初の記録、又は理由を問わない死亡のいずれかが認められた日までの期間。
  被験者は次の規定に従い打切りとした。
  1. RECIST 1.1 に基づく進行又は死亡が記録されていない被験者は、評価可能な腫瘍の最終評価日で打切りとした。

  2. ランダム化後に、評価可能な腫瘍の評価を一度も受けておらず、かつ死亡しなかった被験者は、ランダム化日で打切りとした。
- ORR：RECIST 1.1 に基づき、最良総合効果で CR 又は PR のいずれかと判定された被験者数を、有効性解析対象集団の被験者数で割った値。最良総合効果は、ランダム化日から、客観的な進行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、最初の進行の記録（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。
- 有害事象、重篤な有害事象、死亡、及び臨床検査値異常の発現割合。
- QoL：EORTC QLQ-C30 により評価。

探索的評価項目

- PK 評価項目：血清中セミプリマブ濃度を、治療期間及び追跡調査期間を通して複数の時点で評価した。PK 評価項目には以下の項目が含まれた。
  - C_{max}（投与終了時濃度）
  - C_{trough}（投与間隔最終時点でのトラフ濃度）

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

- 抗セミプリマブ抗体（ADA）評価項目：以下に示す ADA の状態及び抗体価が含まれた。
  - 治験薬投与下で発現した ADA：ベースラインが陰性又は欠測で、治験治療後に認められた ADA 陽性と定義した。
  - 治験薬投与下で増強した ADA：ベースラインが ADA 陽性で、治験治療後に認められた ADA 抗体価のベースラインの 9 倍以上の増加と定義した。
  - ADA 分析法で陽性となった検体は、中和抗体を測定した。

  なお、抗体価は、1,000 未満を低 ADA 反応、1,000 以上 10,000 以下を中程度 ADA 反応、10,000 超を高 ADA 反応と分類した。
  - 有効性評価項目と腫瘍及び末梢血中のバイオマーカー候補との関連性を記述した。

診断及び主な選択基準：

本試験に組み入れられた被験者は、根治目的の治療選択肢（化学療法の併用／非併用下での外科手術又は放射線療法）のない再発性、持続性又は転移性子宮頸癌患者であった。治験実施計画書初版から改訂第 4 版までは適格な組織型（SCC、AC）の患者を組み入れた。治験実施計画書改訂第 5 版以降は組織型が SCC の患者のみを組入れのためにスクリーニングした。

主な選択基準

- 再発性、持続性又は転移性子宮頸癌の治療目的で使用されたプラチナ製剤の投与後に病勢進行又は再発が認められ、RECIST 1.1 で定義された測定可能な病変を有する患者。
- 18 歳以上（ただし、日本で組み入れる 18 歳以上 20 歳未満の被験者については、被験者及び親／法定代理人から同意説明文書への署名を取得することとした）で、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が 1 以下である患者。PD-L1 発現状態は問わない。
- 12 週間超の余命が見込まれ、来院及び治験に関連した手順に従う意思及び能力があり、同意説明文書に署名し、治験に関する質問票を理解して記入できる患者。
- 過去のベバシズマブによる治療に関して、以下の基準のうち少なくとも 1 つに合致する患者：
  - 過去にベバシズマブを含む治療を受けていたが病勢進行又は毒性のために中止した。
  - 次のいずれかの理由のため、過去にベバシズマブによる治療が適さないと判断された：(i) 瘻孔形成の容認できないリスク、(ii) コントロール不良の高血圧、(iii) Moore Criteria に基づく「低リスク」の疾患。
  - 過去にベバシズマブによる治療を拒否した。
  - 医療環境上の理由（例：ベバシズマブが子宮頸癌患者に対し市販されていない地域に住んでいた、ベバシズマブが保険の補償範囲ではない）によりベバシズマブ治療が利用可能でなかった。
- 過去のパクリタキセルによる治療に関して、以下の基準のうち少なくとも 1 つに合致する患者：
  - 過去にパクリタキセルを含む治療を受けていたが病勢進行又は毒性のために中止した。
  - 次のいずれかの理由のため、過去にパクリタキセルによる治療が適さないと判断された：(i) ニューロパチー、(ii) パクリタキセル又はその成分に対するアレルギー。
  - 過去にパクリタキセルによる治療を拒否したことがある。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

治験治療：

治験治療薬

用量、投与方法及び期間を表 2 に示す。

表 2 - 治験治療薬（R2810-ONC-1676 試験）

群	被験治療群	対照治療群	対照治療群	対照治療群	対照治療群
治験治療薬	セミプリマブ	葉酸代謝拮抗剤：ペメトレキセド	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	ヌクレオシドアナログ：ゲムシタビン	ビンカアルカロイド：ビノレルビン
種類	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤	薬剤
剤形	液剤	液剤	液剤	液剤	液剤
単位用量力価	50 mg/mL バイアル	体重に基づく用量	体重に基づく用量	体重に基づく用量	体重に基づく用量
用法・用量	用量：350 mg 一定 用法：Day 1 Q3W	用量：500 mg/m^2 BSA 用法：Day 1 Q3W、最長 96 週 *a*	トポテカン 用量：1 mg/m^2 BSA 用法：Day 1 から 5 日間連日投与を Q3W、最長 96 週 *b* イリノテカン 用量：100 mg/m^2 用法：週 1 回 x 4 回（Day 1、8、15 及び 22）、その後 10～14 日間休薬、42 日（6 週間）サイクルで最長 96 週 *c*	用量：1000 mg/m^2 BSA 用法：Day 1 及び 8、 Q3W、最長 96 週	用量：30 mg/m^2 BSA 用法：Day 1 及び 8、Q3W、最長 96 週
投与経路	30 分かけて静脈内投与	10 分かけて静脈内投与	トポテカン：30 分かけて静脈内投与 イリノテカン：90 分かけて静脈内投与	30 分かけて静脈内投与	6～10 分かけて静脈内投与
用途	被験治療	実薬対照	実薬対照	実薬対照	実薬対照

BSA：体表面積、Q3W：3 週（21 日）ごとに 1 回

a ビタミン B_{12} と葉酸の補給は、ペメトレキセドの標準治療に従って行われた。毒性を軽減するために、ペメトレキセドによる治療を受けている被験者は、低用量の経口葉酸製剤又は葉酸を含む複合ビタミン剤を毎日摂取するように指示された（通常用量：400 µg/日、範囲：350～1000 µg/日）。ペメトレキセドの初回投与前 7 日間は、1 日 5 回以上の葉酸投与を行わなければならなかった。毎日の葉酸投与は、ペメトレキセドの投与期間中及び最終投与後 21 日間継続した。また、被験者はビタミン B_{12} 1000 µg をペメトレキセドの初回投与前週に 1 回、その後はペメトレキセドの 3 回の投与ごと（ペメトレキセドの投与に遅延がない場合は 9 週ごと）に筋肉内投与した。その後のビタミン B_{12} 1000 µg の投与は、ペメトレキセド投与と同じ日に行われた。ペメトレキセド投与前のデキサメタゾン（又は同等品）の使用に関する詳細は、治験実施計画書を参照のこと。

b 最初の 21 日間のトポテカン投与で重大な毒性が認められなかった被験者は、その後は 1.25 mg/m^2 × 5 日間の 21 日ごと投与に増量することができた。

c 日本で組み入れられた被験者は、次のイリノテカン投与までに少なくとも 14 日間の休薬期間を設けた。最初の 42 日間のイリノテカン投与で重大な毒性が認められなかった被験者は、その後は 125 mg/m^2 週 1 回を 4 回静脈内投与に増量し、その後 2 週間休薬とすることができた。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

統計手法：

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た。FAS と intention-to-treat 集団は同一であり、ランダム化で割り付けた治療に基づいた。全ての有効性評価項目は FAS を用いて解析した。

最終解析に加え、SCC 患者を対象に、主要評価項目である OS について Lan-DeMets（O'Brien-Fleming）の消費関数を用いて有効性中間解析を 2 回実施することを事前に計画した。1 回目の中間解析は SCC 患者で約 70%の OS イベント（約 238 名の死亡）が観察された時点、2 回目の中間解析は SCC 患者で約 85%の OS イベント（約 289 名の死亡）が観察された時点で行うこととした。本 CSR は、IDMC が実施した規定された 2 回目の中間解析において、セミプリマブ治療にランダムに割り付けられた SCC 患者における OS に対するベネフィットが示されたことを受けて作成された。IDMC は全会一致で早期の本試験終了を勧告した。

有効性の解析では、ファミリーワイズの第一種過誤確率を制御するために階層化した検定の手順を適用した。SCC 及び全体集団での主要評価項目（OS）及び副次評価項目（PFS、QoL、ORR）の階層化した検定の手順による検定順序の詳細は以下のとおりとした（表 3）。

SCC 患者での OS（ステップ 1）が有意であった場合、片側 α = 0.025 でステップ 2 から 14 までの統計学的検定を最終解析として行うこととした。

表 3 - 有効性の結果の統計学的検定（統計解析計画書に規定した階層順に記載）
（R2810-ONC-1676 試験）

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

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

治験治療の状況及び全ての臨床的安全性評価項目は、安全性解析対象集団（SAF）を用いて治験治療群別に解析し、表及び一覧で示した。SAF には、ランダム化され、いずれかの治験治療を少なくとも 1 回受けた全被験者（590 名）が含まれた。

PK 解析対象集団には、ランダム化され、セミプリマブを投与された全被験者のうち、セミプリマブの初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではないセミプリマブ濃度が得られた被験者が含まれた。セミプリマブ 350 mg Q3W を静脈内投与された被験者 295 名が PK 解析対象集団に含まれた。血清中セ

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

ミプリマブ濃度（C_{max} 及び C_{trough}）を集計し、表で示した。

ADA 解析対象集団には、セミプリマブを投与され、セミプリマブの初回投与後に少なくとも 1 回の欠測ではない ADA の結果が得られた全被験者が含まれた。セミプリマブ 350 mg Q3W を投与された被験者 206 名が ADA 解析対象集団に含まれた。ADA の結果は記述的に示した。

要約：

合計 752 名の患者が治験の適格性確認のためにスクリーニングされた。そのうち 608 名がランダム化され、304 名がセミプリマブ群、304 名が IC 化学療法群に割り付けられた。

人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及びベースラインの腫瘍特性は、セミプリマブ群と IC 化学療法群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ける子宮頸癌患者で予測される特性と一致していた。年齢の中央値は 51.0 歳であった。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。ECOG PS は、0 が 46.5%（283/608 名）、1 が 53.5%（325/608 名）であった。人口統計学的特性は、SCC 患者及び AC 患者のいずれでも治験治療群間で同様であった。

組織型以外のベースラインの腫瘍特性は、SCC 患者及び AC 患者のいずれでも治験治療群間で同様であった。層別因子（組織型）ごとの解析は、双方向ウェブ応答システム（IWRS）のデータに基づき実施した。IWRS と臨床データベース（電子症例報告書による電子的データ収集［EDC］）の間に不一致があった場合は感度解析を実施した。

IWRS データに基づく組織型は、SCC が 78.5%（477/608 名）、AC が 21.5%（131/608 名）であった。EDC に基づく組織型は、SCC が 77.8%（473/608 名）が、AC が 22.2%（135/608 名）であり、AC のうち 116 名が腺癌、19 名が腺扁平上皮癌であった。診断時の Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）の進行期分類は、全体の 22.2%（135/608 名）が Stage IVB であった。組入れ時点で、全体の 94.4%（574/608 名）が転移性子宮頸癌を有しており、5.6%（34/608 名）が再発性又は持続性子宮頸癌を有していた。

治験治療への曝露

2021 年 1 月 4 日のデータカットオフ日時点で、SAF（590 名）のうち、300 名の被験者が少なくとも 1 回のセミプリマブ投与を受け、290 名の被験者が少なくとも 1 回の IC 化学療法を受けた。治験治療期間の中央値はセミプリマブ群では 15.15 週（範囲：1.4～100.7 週）、IC 化学療法群では 10.05 週（範囲：1.0～81.9 週）であった。SCC 患者及び AC 患者のいずれでも、曝露は治験治療群間で同様であった。データカットオフ日時点で、セミプリマブ群での治験治療期間が 24 週以上の被験者は 37.0%（111/300 名）、48 週以上の被験者は 19.3%（58/300 名）であり、IC 化学療法群での治験治療期間が 24 週以上の被験者は 16.9%（49/290 名）、48 週以上の被験者は 3.4%（10/290 名）であった。

有効性の結果

本試験では、SCC 患者（477 名）において、主要評価項目の OS についてセミプリマブ群と IC 化学療法群の間で臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた（中央値：それぞれ 11.1 か月及び 8.8 か月、ハザード比［HR］：0.727、p = 0.00306）。また、全体集団（608 名）でも、主要評価項目である OS について臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた（中央値：それぞれ 12.0 か月及び 8.5 か月、HR：0.685、p = 0.00011）。副次評価項目でも有意な改善が認められ、SCC 患者及び全体集団でのセミプリマブによる OS の延長効果が裏付けられた。

- PFS：セミプリマブは、全体集団で統計学的に有意な PFS の改善を達成した。全体集団における PFS の中央値はセミプリマブ群と IC 化学療法群で同程度であったが（それぞれ 2.8 か月

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

及び 2.9 か月）、4 か月後から Kaplan-Meier プロット上で、持続する曲線の分離が見られ、セミプリマブ群で統計学的に有意な臨床上のベネフィットが得られた（HR：0.745、p = 0.00048）。

- ORR：全体集団における治験責任医師の評価による ORR は、セミプリマブ群で 16.4%、IC 化学療法群で 6.3%であった（p = 0.00004）。DOR の中央値は、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 16.4 か月及び 6.9 か月であり、セミプリマブ群で IC 化学療法群より延長することが推定され、セミプリマブの臨床的有用性が更に裏付けられた。
- 全体集団で認められた有効性のベネフィットは、層別因子である組織型（SCC 又は AC）を含む、臨床的に関連する全ての部分集団でも認められた。
- AC 患者（131 名）では、OS、PFS 及び ORR のいずれもセミプリマブ群が IC 化学療法群に比べて数値的に優れていた（OS：中央値でそれぞれ 13.3 か月及び 7.0 か月［HR：0.556］、PFS：中央値でそれぞれ 2.7 か月及び 2.8 か月［HR：0.912］、ORR：それぞれ 12.3%及び 4.5%）。

PK の結果

子宮頸癌患者で得られたセミプリマブの PK は、固形がん患者でこれまでに得られている PK と類似していた。概して、子宮頸癌患者における血清中セミプリマブ濃度は、組織型が SCC の被験者と AC の被験者で同様であった。

免疫原性の結果

子宮頸癌患者での免疫原性は低く、組織型が SCC の被験者と AC の被験者での免疫原性（ADA 反応）に明らかな差は認められなかった。

患者報告による QoL の結果

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るものであった。事前に規定した解析及び補足的な解析のデータを総合すると、患者報告アウトカム（PRO）は一貫して IC 化学療法に対するセミプリマブのベネフィットを示していた。

- EORTC QLQ-C30 のベースラインでの回答率は、全ての尺度で 95%以上と高かった。ベースライン後の回答率は、治療を継続している集団において、Cycle 16 まで約 90%であった。
- SCC 患者において、全サイクルを通じての Global Health Status（GHS）／QoL 及び身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均では、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が認められた（GHS/QoL：差 = 8.49、p = 0.00025、身体機能：差 = 8.35、p = 0.00008）。
- 同様に、全体集団において、GHS/QoL 及び身体機能スコアのベースラインからの変化量の調整平均では、セミプリマブ群と IC 化学療法群の間で差が認められた（GHS/QoL：差 = 7.81、名目上の p = 0.0040、身体機能スコア：差 = 8.26、名目上の p = 0.00003）。
- 身体機能スコアのベースラインから Cycle 2 までの変化量の調整平均では、セミプリマブ群は、全体集団（差 = 4.16、名目 p = 0.00406）及び SCC 患者（差 = 4.09、名目 p= 0.01201）において IC 化学療法群と比較して早期に差を示した。
- これらの解析結果は、パターン混合モデル、レスポンダー解析、明確な悪化までの時間、及び他の機能・症状尺度の mixed-effect model with repated measures（MMRM）解析から得られた知見によって裏付けられており、PRO の観点で IC 化学療法に対するセミプリマブのベネフィットを示している。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

バイオマーカーの結果

- バイオマーカーの探索的解析は、OS におけるセミプリマブ群の IC 化学療法群に対するベネフィットを支持するものであった。全体集団では、PD-L1 発現状況にかかわらず、OS におけるベネフィットが示された。評価可能な 254/608 名のうち、治験治療前の腫瘍の PD-L1 発現レベル（総数［TC］スコア）が 1%以上の被験者ではセミプリマブ群及び IC 化学療法群の OS の中央値はそれぞれ 13.9 か月及び 9.3 か月で、HR は 0.698（95%信頼区間［CI］：0.463～1.053）であり、1%未満の被験者ではセミプリマブ群及び IC 化学療法群の OS の中央値はそれぞれ 7.7 か月及び 6.7 か月、HR は 0.976（95% CI：0.588～1.617）であった。
- PD-L1 発現レベルが 1%未満の被験者でも客観的奏効が認められた（ORR：11.4%、5/44 名）。PD-L1 発現状況は臨床効果の増大と関連があると考えられるものの、セミプリマブは、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において、PD-L1 発現の有無によらず有効性を示した。

安全性の結果

- セミプリマブは、化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発性又は転移性の子宮頸癌患者において、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。本試験では、セミプリマブ群の曝露期間の中央値が 15.15 週間であったのに対し、IC 化学療法群では 10.05 週間であった。データカットオフ日時点（2021 年 1 月 4 日）で、37.0%（111/300 名）の被験者が 24 週間以上、19.3%（58/300 名）の被験者が 48 週間以上の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にセミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与したときに非常に多く認められる（verry 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（uncommon）な副作用を特定し、明らかにするのに十分であると考えられる。
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の曝露期間で調整した発現率は、セミプリマブの投与を受けた被験者及び IC 化学療法を受けた被験者でそれぞれ 661.19 名/100 人年及び 2420.39 名/100 人年であった。基本語（PT）別で比較的多く認められた TEAE（Grade は問わない）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 の発現割合は、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 45.0%（135/300 名）及び 53.4%（155/290 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 の発現割合は、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 14.7%（44/300 名）及び 40.3%（117/290 名）であった。
- 重篤な TEAE の曝露期間で調整した発現率は、セミプリマブ群及び IC 化学療法群でそれぞれ 70.4 名/100 人年及び 112.5 名/100 人年であった。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。
- セミプリマブ群で 2%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（PT）は尿路感染（12 名［4.0%］）のみであった。IC 化学療法群で 2%以上の被験者に発現した重篤な TEAE（PT）は、貧血（14 名［4.8%］）及び尿路感染（10 名［3.4%］）であった。
- TEAE による治験治療中止の曝露期間で調整した発現率は、セミプリマブの投与を受けた被験者及び化学療法を受けた被験者で、それぞれ 17.09 名/100 人年及び 18.95 名/100 人年であった。治験治療中止に至った TEAE は、セミプリマブ群で 8.7%（26/300 名）、IC 化学療法群で 5.2%（15/290 名）の被験者に認められた。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1676

- セミプリマブを投与された被験者に発現した治験治療中止に至った TEAE は、主に免疫介在性有害事象（imAE）（自己免疫／免疫介在性肝炎、肺臓炎、甲状腺機能低下症など）であり、これらはセミプリマブの投与で予想されるものであった。最も多く報告された治験治療中止理由は免疫介在性肝炎（統合語）であり、この統合語には PT の自己免疫性肝炎、免疫性肝炎、肝炎、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の PT を含んだ。
- 死亡に至った TEAE は、セミプリマブ群では 1.7%（5/300 名）、IC 化学療法群では 0.7%（2/290 名）に認められた。セミプリマブ群の死亡に至った有害事象は、いずれも治験治療に関連したものではないと考えられた。
- 本試験では、全体的にセミプリマブの忍容性は IC 化学療法よりも良好であった。セミプリマブの安全性プロファイルは、患者にとって臨床的に意義のあるいくつかの重要な観点において IC 化学療法と比較して良好であり、それには、TEAE、Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE（特に血液毒性）が少ないこと、投与の遅延、中断、減量及び中止の必要性が減少することが含まれた。本試験の治験実施計画書に記載されている用量調整及び投与中止ルールは、セミプリマブ群の imAE の管理に適切であった。
- 本試験における子宮頸癌患者でのセミプリマブの安全性プロファイルは、皮膚有棘細胞癌（CSCC）、基底細胞癌（BCC）、非小細胞肺癌（NSCLC）の患者で既に確立されているプロファイルと一致しており、新たな安全性シグナルは確認されなかった。また、セミプリマブの安全性プロファイルは、他の抗 PD-1/PD-L1 抗体で確立されている安全性プロファイルと同様であった。

結論：

全体集団においてセミプリマブの OS に対するベネフィットが検証されたことに加えて、セミプリマブの安全性プロファイルも良好であったことから、アンメットメディカルニーズの大きい再発性又は転移性子宮頸癌患者の二次治療において、セミプリマブのベネフィット・リスクは一般的に使用されている化学療法と比較して優れていることが示された。

報告書の日付：2021 年 7 月 28 日

2.1.2 有害事象

表 4 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC＋AC）（R2810-ONC-1676 試験）

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
System Organ Class, n (%) 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)
腹痛	29 (9.7)	3 (1.0)	33 (11.4)	3 (1.0)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
口内炎	12 (4.0)	1 (0.3)	22 (7.6)	3 (1.0)
上腹部痛	11 (3.7)	0	11 (3.8)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	7 (2.3)	0	3 (1.0)	0
直腸出血	6 (2.0)	0	3 (1.0)	1 (0.3)
下腹部痛	5 (1.7)	1 (0.3)	9 (3.1)	1 (0.3)
大腸炎	5 (1.7)	1 (0.3)	0	0
口内乾燥	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0
消化不良	4 (1.3)	0	7 (2.4)	0
痔核	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0
歯痛	4 (1.3)	0	0	0
腹部膨満	3 (1.0)	0	5 (1.7)	1 (0.3)
肛門出血	3 (1.0)	0	0	0
十二指腸潰瘍	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0
歯肉出血	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
肛門直腸不快感	2 (0.7)	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃炎	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0
イレウス	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
腸閉塞	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
口唇腫脹	2 (0.7)	0	0	0
肛門周囲痛	2 (0.7)	0	0	0
直腸しぶり	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
腹部不快感	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
痔瘻	1 (0.3)	0	0	0
肛門狭窄	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腹水	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
呼気臭	1 (0.3)	0	0	0
便習慣変化	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
結腸瘻	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
排便困難	1 (0.3)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.3)	0	0	0
軟便	1 (0.3)	0	0	0
胃粘膜紅斑	1 (0.3)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	0	0	0
舌炎	1 (0.3)	0	0	0
血便排泄	1 (0.3)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
単径ヘルニア	1 (0.3)	0	0	0
大腸閉塞	1 (0.3)	0	0	0
口唇水疱	1 (0.3)	0	0	0
口唇乾燥	1 (0.3)	0	0	0
口腔内出血	1 (0.3)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
食道閉塞症	1 (0.3)	0	0	0
口内丘疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
膵腫瘤	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
慢性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
直腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
直腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
裂肛	0	0	1 (0.3)	0
肛門失禁	0	0	1 (0.3)	0
肛門の炎症	0	0	1 (0.3)	0
齲歯	0	0	1 (0.3)	0
憩室穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
鼓腸	0	0	3 (1.0)	0
消化管浮腫	0	0	1 (0.3)	0
歯肉痛	0	0	1 (0.3)	0
腹膜腔出血	0	0	1 (0.3)	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.3)	0
メレナ	0	0	1 (0.3)	0
嚥下痛	0	0	2 (0.7)	0
食道炎	0	0	1 (0.3)	0
流涎過多	0	0	3 (1.0)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上部消化管出血	0	0	1 (0.3)	0
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)
末梢性浮腫	19 (6.3)	1 (0.3)	16 (5.5)	0
インフルエンザ様疾患	6 (2.0)	1 (0.3)	7 (2.4)	0
非心臓性胸痛	5 (1.7)	2 (0.7)	6 (2.1)	0
悪寒	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0
高体温症	3 (1.0)	0	4 (1.4)	0
胸痛	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
冷感	2 (0.7)	0	0	0
異常高熱	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
限局性浮腫	2 (0.7)	0	0	0
倦怠感	2 (0.7)	0	10 (3.4)	1 (0.3)
疼痛	2 (0.7)	0	3 (1.0)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
状態悪化	1 (0.3)	0	0	0
嚢胞	1 (0.3)	0	0	0
死亡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
薬物不耐性	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
顔面浮腫	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
全身性浮腫	1 (0.3)	0	3 (1.0)	1 (0.3)
軟部組織の炎症	1 (0.3)	0	0	0
突然死	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0	0
血管ステント血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
カテーテル留置部位血栓症	0	0	1 (0.3)	0
不快感	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
早期満腹	0	0	1 (0.3)	0
歩行障害	0	0	1 (0.3)	0
粘膜乾燥	0	0	1 (0.3)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
浮腫	0	0	1 (0.3)	0
活動状態低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
穿刺部位紅斑	0	0	1 (0.3)	0
腫脹	0	0	2 (0.7)	0
離脱症候群	0	0	1 (0.3)	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)
膀胱炎	12 (4.0)	0	4 (1.4)	0
上気道感染	11 (3.7)	0	5 (1.7)	0
上咽頭炎	9 (3.0)	0	7 (2.4)	0
肺炎	9 (3.0)	4 (1.3)	4 (1.4)	3 (1.0)
腎盂腎炎	4 (1.3)	2 (0.7)	4 (1.4)	3 (1.0)
胃腸炎	3 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
膣感染	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
気管支炎	2 (0.7)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
蜂巣炎	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.4)	3 (1.0)
医療機器関連感染	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
インフルエンザ	2 (0.7)	0	3 (1.0)	0
腎感染	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
口腔カンジダ症	2 (0.7)	0	0	0
術後創感染	2 (0.7)	0	0	0
急性腎盂腎炎	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
敗血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.7)	0	0	0
アスペルギルス感染	1 (0.3)	0	0	0
菌血症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
細気管支炎	1 (0.3)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
カンジダ感染	1 (0.3)	0	0	0
カテーテル留置部位感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)	0	0	0
蓄膿	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
エンテロバクター感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
真菌感染	1 (0.3)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0
限局性感染	1 (0.3)	0	0	0
下気道感染	1 (0.3)	0	0	0
眼帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
爪囲炎	1 (0.3)	0	0	0
骨盤膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
歯周炎	1 (0.3)	0	0	0
腹膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
咽頭炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
化膿性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
鼻炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)	0	0	0
ストーマ部感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
歯膿瘍	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
細菌性尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
尿路性敗血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ウイルス性発疹	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性鼻炎	1 (0.3)	0	0	0
外陰部炎	1 (0.3)	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.3)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3)	0
結膜炎	0	0	1 (0.3)	0
エンテロバクター性菌血症	0	0	1 (0.3)	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
帯状疱疹	0	0	2 (0.7)	0
感染性リンパ嚢腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染	0	0	1 (0.3)	0
腸管瘻感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ管炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肺結核	0	0	1 (0.3)	0
歯髄炎	0	0	1 (0.3)	0
気道感染	0	0	6 (2.1)	1 (0.3)
セラチア感染	0	0	1 (0.3)	0
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
レンサ球菌性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
扁桃炎	0	0	1 (0.3)	0
細菌性扁桃炎	0	0	1 (0.3)	0
レンサ球菌性毒素性ショック症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0
ウイルス感染	0	0	1 (0.3)	0
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)
低アルブミン血症	21 (7.0)	4 (1.3)	18 (6.2)	4 (1.4)
低カリウム血症	18 (6.0)	8 (2.7)	17 (5.9)	7 (2.4)
低ナトリウム血症	10 (3.3)	4 (1.3)	4 (1.4)	1 (0.3)
高カリウム血症	8 (2.7)	2 (0.7)	6 (2.1)	0
高カルシウム血症	7 (2.3)	2 (0.7)	3 (1.0)	0
低マグネシウム血症	7 (2.3)	0	11 (3.8)	1 (0.3)
高血糖	4 (1.3)	1 (0.3)	16 (5.5)	3 (1.0)
高尿酸血症	3 (1.0)	0	0	0
低カルシウム血症	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.4)	1 (0.3)
耐糖能障害	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
過小食	2 (0.7)	0	0	0
低リン酸血症	2 (0.7)	0	4 (1.4)	1 (0.3)
低蛋白血症	2 (0.7)	0	0	0
異常体重減少	1 (0.3)	0	0	0
脱水	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
電解質失調	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
高コレステロール血症	1 (0.3)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.3)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
低クロール血症	1 (0.3)	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.3)	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.3)	0	0	0
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)
好中球減少症	6 (2.0)	3 (1.0)	44 (15.2)	26 (9.0)
白血球減少症	4 (1.3)	1 (0.3)	13 (4.5)	7 (2.4)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
発熱性好中球減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)
リンパ節痛	3 (1.0)	0	0	0
好酸球増加症	2 (0.7)	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
血小板減少症	2 (0.7)	1 (0.3)	16 (5.5)	9 (3.1)
播種性血管内凝固	1 (0.3)	0	0	0
高色素血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
血小板増加症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
白血球増加症	0	0	1 (0.3)	0
骨髄抑制	0	0	1 (0.3)	0
汎血球減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
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
四肢痛	18 (6.0)	2 (0.7)	7 (2.4)	2 (0.7)
筋肉痛	10 (3.3)	0	9 (3.1)	0
側腹部痛	6 (2.0)	0	4 (1.4)	1 (0.3)
筋痙縮	6 (2.0)	0	2 (0.7)	0
頚部痛	5 (1.7)	0	2 (0.7)	0
肢径部痛	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
筋力低下	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (2.1)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	2 (0.7)	0	3 (1.0)	0
骨粗鬆症	2 (0.7)	0	0	0
関節炎	1 (0.3)	0	0	0
骨痛	1 (0.3)	0	4 (1.4)	0
滑液包炎	1 (0.3)	0	0	0
尾骨痛	1 (0.3)	0	0	0
瘻孔	1 (0.3)	0	0	0
椎間板変性症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
筋骨格痛	1 (0.3)	0	4 (1.4)	0
顎痛	1 (0.3)	0	0	0
病的骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
多発性関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
関節リウマチ	1 (0.3)	0	0	0
脊椎すべり症	1 (0.3)	0	0	0
関節硬直	0	0	1 (0.3)	0
関節腫脹	0	0	1 (0.3)	0
恥骨痛	0	0	1 (0.3)	0
脊椎痛	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
斜頚	0	0	1 (0.3)	0
臨床検査	70 (23.3)	21 (7.0)	93 (32.1)	26 (9.0)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
血中クレアチニン増加	20 (6.7)	4 (1.3)	17 (5.9)	1 (0.3)
体重減少	14 (4.7)	3 (1.0)	11 (3.8)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (4.3)	2 (0.7)	20 (6.9)	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)	2 (0.7)	19 (6.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (4.0)	4 (1.3)	14 (4.8)	2 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (2.3)	0	6 (2.1)	1 (0.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (1.0)	0	0	0
血小板数減少	3 (1.0)	2 (0.7)	14 (4.8)	5 (1.7)
アミラーゼ増加	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
国際標準比増加	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
リンパ球数減少	2 (0.7)	0	5 (1.7)	2 (0.7)
好中球数減少	2 (0.7)	1 (0.3)	26 (9.0)	12 (4.1)
トリヨードチロニン減少	2 (0.7)	0	0	0
体重増加	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
白血球数減少	2 (0.7)	0	14 (4.8)	6 (2.1)
血中コレステロール増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0	0	0
血中リン増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺機能検査異常	1 (0.3)	0	0	0
尿量減少	1 (0.3)	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.3)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.3)	0
血中クロール減少	0	0	1 (0.3)	0
血中鉄減少	0	0	1 (0.3)	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (0.3)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (0.3)	0
呼吸音消失	0	0	2 (0.7)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
総蛋白減少	0	0	1 (0.3)	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	2 (0.7)	0
トランスアミナーゼ異常	0	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	62 (20.7)	8 (2.7)	41 (14.1)	5 (1.7)
呼吸困難	26 (8.7)	5 (1.7)	17 (5.9)	1 (0.3)
咳嗽	20 (6.7)	1 (0.3)	20 (6.9)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
発声障害	6 (2.0)	0	2 (0.7)	0
肺臓炎	6 (2.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
湿性咳嗽	4 (1.3)	0	3 (1.0)	0
労作性呼吸困難	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
気胸	3 (1.0)	0	0	0
鼻漏	3 (1.0)	0	3 (1.0)	0
喀血	2 (0.7)	0	0	0
鼻閉	2 (0.7)	0	0	0
喘息	1 (0.3)	0	0	0
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
鼻出血	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
しゃっくり	1 (0.3)	0	0	0
胸水症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
低換気	1 (0.3)	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.3)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0	0	0
喉頭の炎症	1 (0.3)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0	5 (1.7)	0
胸水	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
肺動脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)
肺水腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.3)	0
呼吸性アルカローシス	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	60 (20.0)	5 (1.7)	57 (19.7)	1 (0.3)
発疹	18 (6.0)	3 (1.0)	19 (6.6)	0
そう痒症	16 (5.3)	0	15 (5.2)	1 (0.3)
皮膚乾燥	10 (3.3)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	7 (2.3)	0	0	0
水疱	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
皮膚炎	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
接触皮膚炎	2 (0.7)	0	0	0
結節性紅斑	2 (0.7)	0	0	0
爪破損	2 (0.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	0
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.3)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3)	0	0	0
紅斑	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
多形紅斑	1 (0.3)	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
爪甲脱落症	1 (0.3)	0	0	0
丘疹	1 (0.3)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
臍紅斑	1 (0.3)	0	0	0
脱毛症	0	0	9 (3.1)	0
冷汗	0	0	1 (0.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
湿疹	0	0	1 (0.3)	0
汗疹	0	0	1 (0.3)	0
爪変色	0	0	1 (0.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (0.3)	0
敏感肌	0	0	1 (0.3)	0
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.3)	0
皮膚変色	0	0	2 (0.7)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.3)	0
皮膚色素減少	0	0	1 (0.3)	0
皮膚硬結	0	0	1 (0.3)	0
皮膚刺激	0	0	1 (0.3)	0
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
神経系障害	49 (16.3)	3 (1.0)	59 (20.3)	4 (1.4)
頭痛	22 (7.3)	1 (0.3)	17 (5.9)	0
浮動性めまい	12 (4.0)	0	12 (4.1)	0
末梢性ニューロパチー	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
錯感覚	3 (1.0)	0	5 (1.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
坐骨神経痛	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
味覚不全	2 (0.7)	0	7 (2.4)	0
感覚鈍麻	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
傾眠	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
意識変容状態	1 (0.3)	0	0	0
平衡障害	1 (0.3)	0	0	0
脳浮腫	1 (0.3)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
てんかん	1 (0.3)	0	0	0
痙性歩行	1 (0.3)	0	0	0
知覚過敏	1 (0.3)	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
精神的機能障害	1 (0.3)	0	0	0
片頭痛	1 (0.3)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.3)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
緊張性頭痛	1 (0.3)	0	0	0
振戦	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
声帯不全麻痺	1 (0.3)	0	0	0
認知障害	0	0	1 (0.3)	0
錐体外路障害	0	0	1 (0.3)	0
過眠症	0	0	1 (0.3)	0
嗜眠	0	0	1 (0.3)	0
神経毒性	0	0	4 (1.4)	1 (0.3)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
失神	0	0	1 (0.3)	0
味覚障害	0	0	2 (0.7)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	47 (15.7)	17 (5.7)	38 (13.1)	8 (2.8)
血尿	13 (4.3)	5 (1.7)	8 (2.8)	2 (0.7)
排尿困難	10 (3.3)	0	4 (1.4)	0
水腎症	9 (3.0)	7 (2.3)	4 (1.4)	2 (0.7)
急性腎障害	8 (2.7)	3 (1.0)	7 (2.4)	1 (0.3)
慢性腎臓病	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
頻尿	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
蛋白尿	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
尿失禁	3 (1.0)	0	4 (1.4)	0
腎不全	2 (0.7)	0	3 (1.0)	1 (0.3)
尿管閉塞	2 (0.7)	0	0	0
尿閉	2 (0.7)	0	0	0
尿路閉塞	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
尿意切迫	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
腎炎	1 (0.3)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
腎損傷	1 (0.3)	0	0	0
腎静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
高窒素血症	0	0	1 (0.3)	0
乏尿	0	0	1 (0.3)	0
多尿	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
腎動脈狭窄症	0	0	1 (0.3)	0
腎仙痛	0	0	2 (0.7)	0
尿管狭窄	0	0	1 (0.3)	0
尿路不快感	0	0	1 (0.3)	0
尿路の炎症	0	0	1 (0.3)	0
尿流量減少	0	0	1 (0.3)	0
尿生殖器瘻	0	0	1 (0.3)	0
膀胱瘻	0	0	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	44 (14.7)	4 (1.3)	33 (11.4)	5 (1.7)
腟出血	15 (5.0)	1 (0.3)	7 (2.4)	1 (0.3)
骨盤痛	14 (4.7)	1 (0.3)	16 (5.5)	3 (1.0)
腟分泌物	6 (2.0)	0	3 (1.0)	0
外陰腟痛	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0
女性生殖器瘻	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)
不正子宮出血	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
外陰腟そう痒症	3 (1.0)	0	0	0
性器出血	2 (0.7)	0	0	0
萎縮性外陰腟炎	1 (0.3)	0	0	0
乳房浮腫	1 (0.3)	0	0	0
乳房痛	1 (0.3)	0	0	0
性器発疹	1 (0.3)	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (0.3)	0	0	0
会陰痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
陰部そう痒症	1 (0.3)	0	0	0
子宮出血	1 (0.3)	0	0	0
子宮痛	1 (0.3)	0	0	0
腟閉塞	1 (0.3)	0	0	0
外陰部障害	1 (0.3)	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.3)	0	0	0
外陰腟腫脹	1 (0.3)	0	0	0
骨盤不快感	0	0	2 (0.7)	0
腟障害	0	0	1 (0.3)	0
腟瘻	0	0	1 (0.3)	0
腟部異臭	0	0	1 (0.3)	0
女性外陰部潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
精神障害	39 (13.0)	2 (0.7)	36 (12.4)	1 (0.3)
不眠症	19 (6.3)	0	16 (5.5)	1 (0.3)
不安	9 (3.0)	1 (0.3)	9 (3.1)	1 (0.3)
うつ病	8 (2.7)	0	9 (3.1)	0
適応障害	2 (0.7)	0	0	0
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
感情不安定	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
譫妄	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
抑うつ気分	1 (0.3)	0	0	0
幻覚	1 (0.3)	0	0	0
身体疾患による気分障害	1 (0.3)	0	0	0
人格変化	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
睡眠障害	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
激越	0	0	1 (0.3)	0
広場恐怖症	0	0	1 (0.3)	0
神経性無食欲症	0	0	1 (0.3)	0
注意欠如・多動性障害	0	0	1 (0.3)	0
錯乱状態	0	0	1 (0.3)	0
精神障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
自殺企図	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	30 (10.0)	5 (1.7)	27 (9.3)	4 (1.4)
注入に伴う反応	8 (2.7)	0	13 (4.5)	1 (0.3)
転倒	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
足骨折	2 (0.7)	0	0	0
アレルギー性輸血反応	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
動物咬傷	1 (0.3)	0	0	0
凍瘡	1 (0.3)	0	0	0
挫傷	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
放射線性膀胱炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
医療機器使用法過誤	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
発熱性非溶血性輸血反応	1 (0.3)	0	0	0
四肢損傷	1 (0.3)	0	0	0
腓骨神経損傷	1 (0.3)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.3)	0	0	0
放射線損傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
放射線性直腸炎	1 (0.3)	0	0	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.3)	0	0	0
皮膚損傷	1 (0.3)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脊椎骨折	1 (0.3)	0	0	0
ストーマ部出血	1 (0.3)	0	0	0
歯牙破折	1 (0.3)	0	0	0
尿路ストーマ合併症	1 (0.3)	0	0	0
血管確保合併症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
創離開	1 (0.3)	0	0	0
足関節部骨折	0	0	1 (0.3)	0
消化管ストーマ合併症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
手骨折	0	0	1 (0.3)	0
切開部位紅斑	0	0	1 (0.3)	0
肉離れ	0	0	1 (0.3)	0
過量投与	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後下痢	0	0	1 (0.3)	0
各種物質毒性	0	0	1 (0.3)	0
輸血反応	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
上肢骨折	0	0	1 (0.3)	0
創部分泌	0	0	1 (0.3)	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.3)	0
血管障害	30 (10.0)	6 (2.0)	20 (6.9)	5 (1.7)
高血圧	8 (2.7)	3 (1.0)	5 (1.7)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	4 (1.3)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
低血圧	4 (1.3)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
ほてり	3 (1.0)	0	0	0
リンパ浮腫	3 (1.0)	0	3 (1.0)	1 (0.3)
腕頭静脈血栓症	2 (0.7)	1 (0.3)	0	0
塞栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
動脈塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
四肢壊死	1 (0.3)	0	0	0
血腫	1 (0.3)	0	0	0
充血	1 (0.3)	0	0	0
頚静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
上大静脈症候群	1 (0.3)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	0	0	0
血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
静脈瘤性潰瘍	1 (0.3)	0	0	0
血管痛	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
動脈出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
潮紅	0	0	1 (0.3)	0
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢血管障害	0	0	1 (0.3)	0
静脈炎	0	0	1 (0.3)	0
血管炎	0	0	1 (0.3)	0
四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	25 (8.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
甲状腺機能低下症	18 (6.0)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	9 (3.0)	0	0	0
甲状腺腫瘤	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0
副腎機能不全	0	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	15 (5.0)	12 (4.0)	7 (2.4)	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
急性胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝臓痛	1 (0.3)	0	0	0
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
胆道仙痛	0	0	2 (0.7)	0
胆汁うっ滞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
脂肪肝	0	0	1 (0.3)	0
肝細胞損傷	0	0	1 (0.3)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	13 (4.3)	1 (0.3)	9 (3.1)	1 (0.3)
心嚢液貯留	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0
洞性頻脈	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
頻脈	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
左室機能不全	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
心筋虚血	1 (0.3)	0	0	0
動悸	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
狭心症	0	0	1 (0.3)	0
心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
耳および迷路障害	9 (3.0)	0	1 (0.3)	0
回転性めまい	4 (1.3)	0	0	0
耳不快感	3 (1.0)	0	0	0
耳痛	1 (0.3)	0	0	0
耳鳴	1 (0.3)	0	0	0
耳そう痒症	0	0	1 (0.3)	0
眼障害	8 (2.7)	1 (0.3)	9 (3.1)	0
霧視	4 (1.3)	0	0	0
ドライアイ	2 (0.7)	0	0	0
白内障	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
眼そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
流涙増加	1 (0.3)	0	6 (2.1)	0
角膜穿孔	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.3)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	5 (1.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	2 (0.7)
過敏症	3 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
造影剤アレルギー	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
薬物過敏症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.3)	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）	5 (1.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
腫瘍熱	3 (1.0)	0	0	0
癌疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腫瘍の潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
製品の問題	3 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
医療機器閉塞	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器内血栓	1 (0.3)	0	0	0
ステント機能不良	0	0	1 (0.3)	0
社会環境	1 (0.3)	0	0	0
閉経	1 (0.3)	0	0	0

Data cut-off as of Jan 4th, 2021.
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 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/m276_ae_socpt_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1676_s_t_teae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 5 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC＋AC）（R2810-ONC-1676 試験）

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any treatment-related 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
上腹部痛	3 (1.0)	0	4 (1.4)	0
大腸炎	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0
口内乾燥	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
腹部不快感	1 (0.3)	0	0	0
呼気臭	1 (0.3)	0	0	0
消化不良	1 (0.3)	0	4 (1.4)	0
歯肉出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
舌炎	1 (0.3)	0	0	0
口唇水疱	1 (0.3)	0	0	0
口腔内出血	1 (0.3)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
口内丘疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腹部膨満	0	0	1 (0.3)	0
下腹部痛	0	0	1 (0.3)	0
肛門の炎症	0	0	1 (0.3)	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
鼓腸	0	0	1 (0.3)	0
胃炎	0	0	1 (0.3)	0
歯肉痛	0	0	1 (0.3)	0
痔核	0	0	1 (0.3)	0
腸閉塞	0	0	1 (0.3)	0
嚥下痛	0	0	1 (0.3)	0
直腸出血	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
流涎過多	0	0	3 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (21.0)	5 (1.7)	104 (35.9)	7 (2.4)
疲労	32 (10.7)	2 (0.7)	39 (13.4)	3 (1.0)
無力症	22 (7.3)	2 (0.7)	33 (11.4)	2 (0.7)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
発熱	8 (2.7)	1 (0.3)	29 (10.0)	0
インフルエンザ様疾患	4 (1.3)	0	2 (0.7)	0
悪寒	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
倦怠感	2 (0.7)	0	8 (2.8)	0
末梢性浮腫	2 (0.7)	0	6 (2.1)	0
胸痛	1 (0.3)	0	0	0
高体温症	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	0	0
不快感	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
顔面浮腫	0	0	1 (0.3)	0
歩行障害	0	0	1 (0.3)	0
粘膜乾燥	0	0	1 (0.3)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
疼痛	0	0	2 (0.7)	0
活動状態低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
穿刺部位紅斑	0	0	1 (0.3)	0
腫脹	0	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	40 (13.3)	5 (1.7)	42 (14.5)	0
そう痒症	15 (5.0)	0	9 (3.1)	0
発疹	15 (5.0)	3 (1.0)	14 (4.8)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (2.0)	0	0	0
皮膚乾燥	5 (1.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
皮膚炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.3)	0	0	0
爪破損	1 (0.3)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
斑状皮疹	1 (0.3)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脱毛症	0	0	9 (3.1)	0
冷汗	0	0	1 (0.3)	0
紅斑	0	0	1 (0.3)	0
爪変色	0	0	1 (0.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (0.3)	0
敏感肌	0	0	1 (0.3)	0
皮膚灼熱感	0	0	1 (0.3)	0
皮膚変色	0	0	2 (0.7)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.3)	0
皮膚色素減少	0	0	1 (0.3)	0

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

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
低カルシウム血症	1 (0.3)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
低リン酸血症	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
脱水	0	0	1 (0.3)	0
電解質失調	0	0	1 (0.3)	0
耐糖能障害	0	0	1 (0.3)	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	0
高血糖	0	0	4 (1.4)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	27 (9.0)	1 (0.3)	13 (4.5)	1 (0.3)
関節痛	17 (5.7)	0	3 (1.0)	0
筋肉痛	8 (2.7)	0	6 (2.1)	0
関節炎	1 (0.3)	0	0	0
骨痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
鼡径部痛	1 (0.3)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格痛	0	0	2 (0.7)	0
内分泌障害	24 (8.0)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	18 (6.0)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能亢進症	9 (3.0)	0	0	0
甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0
肝胆道系障害	12 (4.0)	10 (3.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
自己免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
免疫性肝炎	4 (1.3)	4 (1.3)	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.3)	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝細胞損傷	0	0	1 (0.3)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	12 (4.0)	2 (0.7)	8 (2.8)	5 (1.7)
胃腸炎	2 (0.7)	0	0	0
細気管支炎	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
カンジダ感染	1 (0.3)	0	0	0
腎感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0	0
上気道感染	1 (0.3)	0	0	0
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
外陰部炎	1 (0.3)	0	0	0
菌血症	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
蜂巣炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上咽頭炎	0	0	2 (0.7)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
歯膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	12 (4.0)	0	31 (10.7)	1 (0.3)
頭痛	5 (1.7)	0	7 (2.4)	0
浮動性めまい	3 (1.0)	0	6 (2.1)	0
味覚不全	1 (0.3)	0	6 (2.1)	0
知覚過敏	1 (0.3)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
傾眠	1 (0.3)	0	0	0
過眠症	0	0	1 (0.3)	0
嗜眠	0	0	1 (0.3)	0
神経毒性	0	0	4 (1.4)	1 (0.3)
錯感覚	0	0	2 (0.7)	0
味覚障害	0	0	2 (0.7)	0
振戦	0	0	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (3.0)	0	13 (4.5)	1 (0.3)
注入に伴う反応	8 (2.7)	0	12 (4.1)	1 (0.3)
皮膚損傷	1 (0.3)	0	0	0
各種物質毒性	0	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.0)	3 (1.0)	7 (2.4)	1 (0.3)
肺臓炎	5 (1.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
呼吸困難	3 (1.0)	0	2 (0.7)	0
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
咳嗽	1 (0.3)	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
喉頭の炎症	1 (0.3)	0	0	0
鼻出血	0	0	2 (0.7)	0
鼻漏	0	0	3 (1.0)	0
腎および尿路障害	8 (2.7)	2 (0.7)	8 (2.8)	2 (0.7)
急性腎障害	3 (1.0)	0	4 (1.4)	1 (0.3)
蛋白尿	3 (1.0)	2 (0.7)	0	0
血尿	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0
慢性腎臓病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
尿意切迫	1 (0.3)	0	0	0
腎炎	1 (0.3)	0	0	0
頻尿	1 (0.3)	0	0	0
腎不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿失禁	0	0	1 (0.3)	0
心臓障害	7 (2.3)	0	6 (2.1)	1 (0.3)
洞性頻脈	2 (0.7)	0	0	0
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.3)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.3)	0	0	0
心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
狭心症	0	0	1 (0.3)	0
心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
左室機能不全	0	0	1 (0.3)	0
動悸	0	0	2 (0.7)	0
生殖系および乳房障害	4 (1.3)	0	1 (0.3)	0
腟出血	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
女性生殖器瘙	1 (0.3)	0	0	0
性器発疹	1 (0.3)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (0.3)	0	0	0
骨盤不快感	0	0	1 (0.3)	0
眼障害	3 (1.0)	0	7 (2.4)	0
ドライアイ	2 (0.7)	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
霧視	1 (0.3)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.3)	0
流涙増加	0	0	6 (2.1)	0
耳および迷路障害	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0
耳不快感	2 (0.7)	0	0	0
耳そう痒症	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
血管障害	2 (0.7)	0	3 (1.0)	0
高血圧	1 (0.3)	0	0	0
低血圧	1 (0.3)	0	0	0
血管痛	0	0	2 (0.7)	0
血管炎	0	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
過敏症	0	0	1 (0.3)	0
精神障害	0	0	2 (0.7)	0
不眠症	0	0	2 (0.7)	0

Data cut-off as of Jan 4th, 2021.
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 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/m276_ae_socpt_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1676_s_t_terelae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 6 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC＋AC）（R2810-ONC-1676 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	89 (29.7)	69 (23.0)	78 (26.9)	64 (22.1)
感染症および寄生虫症	32 (10.7)	25 (8.3)	33 (11.4)	24 (8.3)
尿路感染	12 (4.0)	10 (3.3)	10 (3.4)	6 (2.1)
肺炎	4 (1.3)	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
腎盂腎炎	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.0)
腎感染	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
急性腎盂腎炎	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
敗血症	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
カテーテル留置部位感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.3)	0	0	0
蓄膿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
眼帯状疱疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
骨盤膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
腹膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
化膿性筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
皮膚感染	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.3)	0	0	0
ストーマ部感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
ウイルス性発疹	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0	0	0
胃腸炎	0	0	1 (0.3)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染性リンパ嚢腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染	0	0	1 (0.3)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
気道感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
レンサ球菌性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
レンサ球菌性毒素性ショック症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	13 (4.3)	11 (3.7)	14 (4.8)	12 (4.1)
腹痛	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
下痢	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
十二指腸潰瘍	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
結腸瘻	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	1 (0.3)	0	0	0
口内丘疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
直腸穿孔	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
嘔吐	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
憩室穿孔	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血便排泄	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
イレウス	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
直腸出血	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
口内炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上部消化管出血	0	0	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.0)	5 (1.7)	8 (2.8)	2 (0.7)
発熱	4 (1.3)	1 (0.3)	5 (1.7)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
異常高熱	2 (0.7)	0	0	0
無力症	1 (0.3)	0	0	0
死亡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
軟部組織の炎症	1 (0.3)	0	0	0
突然死	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血管ステント血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
カテーテル留置部位血栓症	0	0	1 (0.3)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
活動状態低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	12 (4.0)	9 (3.0)	10 (3.4)	5 (1.7)
急性腎障害	5 (1.7)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)
血尿	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
水腎症	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
腎不全	1 (0.3)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
尿管閉塞	1 (0.3)	0	0	0
尿路閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
慢性腎臓病	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎仙痛	0	0	1 (0.3)	0
腎機能障害	0	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	9 (3.0)	8 (2.7)	0	0
自己免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
免疫性肝炎	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0
急性胆嚢炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.7)
関節炎	1 (0.3)	0	0	0
背部痛	1 (0.3)	0	0	0
鼡径部痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
筋力低下	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
病的骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
脊椎すべり症	1 (0.3)	0	0	0
側腹部痛	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.0)	3 (1.0)	4 (1.4)	3 (1.0)
肺臓炎	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
喀血	1 (0.3)	0	0	0
気胸	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
咳嗽	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸困難	0	0	1 (0.3)	0
肺塞栓症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
血液およびリンパ系障害	5 (1.7)	3 (1.0)	20 (6.9)	19 (6.6)
発熱性好中球減少症	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)
貧血	2 (0.7)	1 (0.3)	14 (4.8)	13 (4.5)
好中球減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
汎血球減少症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
血小板減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
臨床検査	5 (1.7)	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球数減少	0	0	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	4 (1.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)
女性生殖器瘻	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
骨盤痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
子宮出血	1 (0.3)	0	0	0
腟出血	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	2 (0.7)
放射線性膀胱炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
医療機器使用法過誤	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
過量投与	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
輸血反応	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
血管障害	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
動脈塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
動脈出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低血圧	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血液量減少性ショック	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
代謝および栄養障害	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)
食欲減退	1 (0.3)	0	0	0
電解質失調	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
高血糖	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低カリウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
痙攣発作	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0
不安	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
人格変化	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
眼障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
白内障	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
免疫系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
造影剤アレルギー	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
過敏症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
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 (0.3)	0	0	0
腫瘍熱	1 (0.3)	0	0	0
製品の問題	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
医療機器閉塞	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	0	0	0
発疹	1 (0.3)	0	0	0

Data cut-off as of Jan 4th, 2021.
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 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/m276_ae_socpt_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1676_s_t_tesae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 7 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（全体集団、組織型：SCC＋AC）（R2810-ONC-1676 試験）

	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any treatment-related serious TEAE, n (%)	26 (8.7)	19 (6.3)	34 (11.7)	28 (9.7)
肝胆道系障害	8 (2.7)	7 (2.3)	0	0
自己免疫性肝炎	4 (1.3)	3 (1.0)	0	0
免疫性肝炎	3 (1.0)	3 (1.0)	0	0
肝機能異常	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胃腸障害	4 (1.3)	3 (1.0)	8 (2.8)	6 (2.1)
腹痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
下痢	1 (0.3)	0	2 (0.7)	2 (0.7)
口内丘疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
直腸出血	0	0	2 (0.7)	1 (0.3)
口内炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺臓炎	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
無気肺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (1.0)	2 (0.7)	19 (6.6)	18 (6.2)
発熱性好中球減少症	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.7)	5 (1.7)
貧血	1 (0.3)	0	12 (4.1)	11 (3.8)
好中球減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
汎血球減少症	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)
血小板減少症	0	0	3 (1.0)	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.4)	2 (0.7)
無力症	1 (0.3)	0	0	0
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
活動状態低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球数減少	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=300)		Chemotherapy (N=290)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
腎および尿路障害	2 (0.7)	0	3 (1.0)	2 (0.7)
急性腎障害	2 (0.7)	0	2 (0.7)	1 (0.3)
腎不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
自己免疫性心膜炎	1 (0.3)	0	0	0
心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.4)	4 (1.4)
腎感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路性敗血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
関節炎	1 (0.3)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Data cut-off as of Jan 4th, 2021.
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 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/m276_ae_socpt_1676_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1676_s_t_terelsae_j_i.rtf (08NOV2021 1:37)

2.1.3 個別症例の詳細

死亡に至った TEAE 及びその他の重篤な TEAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 Study 1676 Primary Analysis CSR [Section 8]に示す。また、全ての死亡の一覧及び重篤な TEAE の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.4 2.7.4 Appendix [Section 1.1.1]及び[Section 1.1.2]に示す。

2.2 R2810-ONC-1624 試験：進行性又は転移性の PD-L1 陽性非小細胞肺癌の一次治療として、REGN2810（抗 PD-1 抗体）とプラチナ製剤を含む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（中間報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.5.1-2]

2.2.1 概要

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1624

治験の標題：

A Global, Randomized, Phase 3, Open-label Study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) Versus Platinum-based Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic PD-L1+ Non-Small Cell Lung Cancer

進行性又は転移性の PD-L1 陽性非小細胞肺癌の一次治療として、REGN2810（抗 PD-1 抗体）とプラチナ製剤を含む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

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：24 か国（欧州、アジア、その他の地域）の 138 施設

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2017 年 5 月 29 日

データカットオフ日：2020 年 3 月 1 日

開発のフェーズ：3

目的：

主要目的

- 腫瘍細胞の 50%以上にプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）が発現している進行性又は転移性の非小細胞肺癌（NSCLC）患者の一次治療において、セミプリマブとプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の全生存期間（OS）を比較する。
- 腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 を発現している進行性又は転移性の NSCLC 患者の一次治療において、セミプリマブとプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法の無増悪生存期間（PFS）を比較する。

主要な副次目的

- セミプリマブとプラチナ製剤を含む化学療法の客観的奏効率（ORR）を比較する。

副次目的

- セミプリマブとプラチナ製剤を含む化学療法の奏効期間（DOR）を比較する。
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）及び European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13（EORTC QLQ-LC13）で評価した、セミプリマブ治療を受けた被験者及びプラチナ製剤を含む化学療法を受けた被験者における生活の質（QoL）を評価する。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1624

- セミプリマブの安全性及び忍容性をプラチナ製剤を含む化学療法と比較評価する。
- 血清中セミプリマブ濃度を測定し、セミプリマブの薬物動態（PK）を明らかにする。
- セミプリマブに対する免疫原性（抗セミプリマブ抗体［ADA］／中和抗体［NAb］）並びに免疫原性と薬物濃度、有効性及び安全性との関連性を評価する。
- 有効性評価項目及び安全性に関する曝露－反応解析を実施する。

探索的目的

- ベースラインでの PD-L1 発現レベルと治験治療の有効性との相関を評価する。
- 新たな抗がん治療までの期間を評価する。
- 想定される血清中バイオマーカー（サイトカイン、血中循環腫瘍核酸を含むが、これらに限定されない）の薬力学的変化を評価する。
- 必要に応じて、探索的バイオマーカーの PK／薬力学解析を実施する。

治験方法：

本治験総括報告書（CSR）は、実施中の本試験の主要解析の概要を記載した。本主要解析用 CSR のデータは、事前に計画された 2 回目の中間解析（データカットオフ日：2020 年 3 月 1 日）に基づく。最終の CSR は治験終了後に作成される。

本試験は、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ランダム化、多施設、国際共同、非盲検、ピボタル第 3 相試験であり、外科的切除若しくは根治的化学放射線療法の対象とならない、Stage IIIB、Stage IIIC 又は Stage IV の扁平上皮型／非扁平上皮型の非小細胞肺癌（NSCLC）患者で、使用説明書（IFU）に従って実施した検査で腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 の発現が認められ、上皮成長因子受容体（EGFR）変異、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）変異及び *c-ros* 癌遺伝子 1 受容体チロシンキナーゼ（ROS1）異常が認められず、進行性疾患に対する全身療法を受けたことがない患者を対象とした。

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 つの期間で構成された。被験者は、ランダム化前 28 日以内に適格性を判断するためのスクリーニング評価を受けた。適格とされた被験者は、セミプリマブ 350 mg 単剤療法又はプラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法のいずれか一方に等しくランダムに割り付けられた。ランダム化は、組織型（扁平上皮型、非扁平上皮型）及び地域（欧州、アジア、その他の地域）で層別した。セミプリマブ群に割り付けられた被験者にはセミプリマブ 350 mg を各治療サイクルの Day 1 に（3 週ごとに 1 回［Q3W］）静脈内投与し、最長 108 週間、又は固形がんにおける効果判定規準（RECIST）version 1.1（以下、RECIST 1.1）の定義による進行、許容できない毒性、死亡若しくは同意撤回まで投与を継続した。独立データモニタリング委員会は、治験治療群を盲検化して蓄積された安全性データと、OS に関する有効性の中間解析を正式に評価することで被験者の安全性を監視した。

生存期間の解析が完了した時点で試験を終了する。最後の被験者の最終来院日は、最後の被験者の登録から 48 か月後となる。各被験者の試験期間は約 48 か月である。

被験者数：

計画：700 名

最大の解析対象集団（intention-to-treat［ITT］集団）：710 名

Modified intention-to-treat 1（mITT-1）集団：563 名

Modified intention-to-treat 2（mITT-2）集団：475 名

安全性解析対象集団：697 名

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1624

評価：

主要評価項目

- OS 及び PFS：RECIST 1.1 に基づき、盲検化された独立判定委員会（IRC）によって評価した。

主要副次評価項目

- ORR：RECIST 1.1 に基づき、盲検化された IRC によって評価した。

副次評価項目

- DOR
- 患者報告アウトカム
- セミプリマブの安全性及び忍容性：有害事象（AE）、重篤な有害事象（SAE）、死亡、及び臨床検査値異常の発現割合
- セミプリマブの経時的な濃度（C_{trough} 及び C_{max}）
- ADA の状態や抗体価、NAb の有無など、経時的な ADA の評価

探索的評価項目

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

診断及び主な選択・除外基準：

本試験に組み入れられた被験者は、18 歳以上の男女で、細胞学的又は組織学的に扁平上皮型又は非扁平上皮型の NSCLC と診断されており、根治目的の外科的切除や化学放射線療法の対象とならない化学放射線療法後の局所再発がある Stage IIIB～Stage IIIC（局所進行性）癌、又は全身療法を受けたことがない Stage IV（転移性）癌で、PD-L1 発現が腫瘍細胞の 50%以上（PD-L1 IHC 22C3 pharmDx アッセイを使用）で認められる患者であった。

本試験の選択基準は、RECIST 1.1 に基づき画像診断で測定可能な病変が 1 つ以上あること、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータス（PS）が 0 又は 1 で、余命が 3 か月以上あり、臓器及び骨髄の機能が十分であることであった。

PD-L1 阻害剤の有効性は喫煙歴のない患者では示されていないため、対象患者は喫煙歴を有する患者及び現在喫煙している患者に限定した。EGFR 変異、ALK 変異又は ROS1 異常がある患者は、標的療法に最もよく反応し、進行性疾患に対する治療の第一選択となるため除外した。また、活動性の非感染性肺炎を含む間質性肺疾患の既往がある患者や、過去 2 年間に全身療法を必要とする活動性の自己免疫疾患（既知又は疑い）がある患者も除外した。

本試験の選択・除外基準を「リアルワールド」の患者集団、すなわち進行性 NSCLC に対する一次治療を受けている患者にできるだけ近づけることを目的として、治験依頼者は、スクリーニング時に脳転移が確認された患者であっても、転移が適切に治療され、ランダム化前 2 週間以上にわたり神経学的にベースラインに戻っていれば、組入れを認めることとした（効果の画像診断によるエビデンスは必要としなかった）。同様に、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、及びヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染がコントロールされている患者も組み入れることができた。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1624

治験治療：

被験治療

セミプリマブ 350 mg の静脈内投与を Q3W で最長 108 週間、又は RECIST 1.1 に基づき IRC が評価した進行、許容できない毒性、死亡若しくは同意撤回まで継続した。

対照治療

標準化学療法（治験実施計画書に記載されているプラチナ製剤を含む 2 剤併用療法のいずれか 1 つ）を 4～6 サイクル、又は RECIST 1.1 に基づき IRC が評価した進行、許容できない毒性、死亡若しくは同意撤回まで継続した。

治療期間：

セミプリマブ：進行、許容できない毒性、死亡又は同意撤回まで。

化学療法：各国の処方情報及び診療ガイドラインに従って 4～6 サイクル、又は進行、許容できない毒性、死亡若しくは同意の撤回まで。

化学療法群にランダム化された被験者は、IRC が進行を確認した時点からセミプリマブの投与を受けることができた。

セミプリマブ群にランダム化された被験者は、IRC が進行を確認した時点から 2 剤併用化学療法を追加してセミプリマブ投与を継続することができた。

統計手法：

主要評価項目の解析

- OS：組織型（非扁平上皮型、扁平上皮型）を層別因子とした層別 log-rank 検定により解析した。また、治療を共変量とし、組織型を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより HR 及びその 95%信頼区間（CI）を推定した。
- PFS：組織型（非扁平上皮型、扁平上皮型）を層別因子とした層別 log-rank 検定により解析した。HR とその 95% CI は、治療を共変量とし、組織型を層別因子として用いた層別 Cox 回帰モデルにより推定した。

主要な副次評価項目の解析

- ORR：Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、組織型（非扁平上皮型、扁平上皮型）で層別して解析した。関連するオッズ比と 95% CI を計算した。ORR 及び対応する正確な 95% CI は治験治療群ごとに Clopper-Pearson 法によって算出した。

副次評価項目の解析

- 初回評価から治験終了までの EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 スコアの変化を、ベースライン後の各時点で記述的に要約し、必要に応じて混合効果モデルを用いて比較した。
- 治験治療への曝露、有害事象、臨床検査データ、バイタルサイン、及び ECOG PS などの安全性の観察及び測定結果を集計し、要約表及び一覧表で示した。米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 の Grade を使用した。
- 血清中セミプリマブ濃度は個別値及び記述統計量を経時的に提示した。
- 免疫原性評価の項目は、記述統計を用いた。

探索的評価項目の解析

- 探索的有効性評価項目である「新たな抗がん治療を受けるまでの期間」は、主要評価項目の解析と同様の方法で解析した。有効性評価項目と PD-L1 発現レベルとの関連性を評価した。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1624

要約：

人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT 集団では、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、2 つの治験治療群で類似しており、均等であった。被験者の特性は、ほとんどの被験者が組み入れられた欧米諸国で想定される進行性 NSCLC 患者集団と一致していた。被験者の多くは白人（613 名［86.3%］）で、男性（606 名［85.4%］）であった。被験者の半数以上は 65 歳未満であり（390 名［54.9%］）、年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：31～84 歳）であった。被験者の約 4 分の 3 は ECOG PS が 1 であった（518 名［73.0%］）。全被験者が現在喫煙している患者（35.6%）又は喫煙歴のある患者（64.4%）であり、喫煙歴のない患者は組み入れられなかった。全体として、組織型が非扁平上皮型の被験者の割合が扁平上皮型に比べて高く（それぞれ 56.2%及び 43.8%）、スクリーニング時に転移性（Stage IV）癌の被験者が大多数（83.8%）であったのに対し、局所進行性（Stage IIIB 又は Stage IIIC）癌の被験者は 16.1%であった。転移部位の分布は両群間で類似しており、胸腔内リンパ節（69.9%）、肺（66.2%）、骨（24.9%）が両群で比較的多い 3 つの転移部位であった。また、mITT-1 集団及び mITT-2 集団において、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、両群間で同様であり、おおむね ITT 集団と類似していた。83 名（11.7%）の被験者は、治療歴のある脳転移の既往歴を有していた（セミプリマブ群：12.4%、化学療法群：11.0%）。

治験治療への曝露

安全性解析対象集団（697 名）では、データカットオフ日である 2020 年 3 月 1 日時点で、355 名の被験者にセミプリマブが投与され、342 名の被験者に化学療法が行われた。全体の曝露期間の中央値は、セミプリマブが 27.30 週（範囲：0.3～115.0 週）、化学療法が 17.70 週（範囲：0.6～86.7 週）で、化学療法群の方が短かった。化学療法群の曝露期間が短かった理由は、セミプリマブ群（最長 108 週）に対し、化学療法群の大部分の被験者が 4 又は 6 サイクル（12～18 週に相当）で治験治療を終了したためである。化学療法群では、ペメトレキセドの維持療法を受けていた被験者（組織型が腺癌の部分集団）のみが、治験実施計画書に従い、4 又は 6 サイクルよりも長く治療を継続した。化学療法群に割り付けられ、進行が認められた 203 名の被験者のうち、クロスオーバーに適格な 151 名（74.4%）にセミプリマブが投与された。

有効性の結果

- ITT 集団（710 名）での OS 中央値は、セミプリマブ群で 22.1 か月（95% CI：17.7 か月～評価不能［NE］）、化学療法群で 14.3 か月（95% CI：11.7～19.2 か月）であった（p = 0.0022、ハザード比［HR］：0.676［95% CI：0.525～0.870］）。
- ITT 集団（710 名）での PFS 中央値は、セミプリマブ群で 6.2 か月（95% CI：4.5～8.3 か月）、化学療法群で 5.6 か月（95% CI：4.5～6.1 か月）であった（p < 0.0001、HR：0.593［95% CI：0.491～0.718］）。
- ITT 集団（710 名）での IRC による ORR は、セミプリマブ群で 36.5%（95% CI：31.5%～41.8%）、化学療法群で 20.6%（95% CI：16.5%～25.2%）であった（p < 0.0001）。
- EORTC QLQ-C30 では、セミプリマブ群の Global Health Status（GHS）/QoL の平均改善度は Cycle 2（平均±標準偏差：5.16±20.49、以下同様）で 5 点を超え、Cycle 6（9.38±23.36）では 9 点、Cycle 18（10.53±25.71）では 10 点を超えた。その後、Cycle 30 まで 10 点以上で推移した。
- EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-LC13 の両質問票では、疲労、痛み、咳、呼吸困難、食欲不振、不眠など、被験者が報告するほとんどの症状に改善が認められた。痛みと咳を除き、セミプリマブを投与された被験者にみられた改善は、化学療法を受けた被験者にはみら

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1624

れなかった。また、ベースラインからの平均変化量では、化学療法を受けた被験者で脱毛症と末梢神経障害が明らかに悪化した。

発現レベルを調べるための PD-L1 IHC 22C3 pharmDx アッセイを用いた PD-L1 検査が添付文書及び IFU どおりに実施されていなかったことにより、結果の信頼性に問題が生じたことから、20[redacted]年[redacted]月までに検査された被験者 235 名について PD-L1 発現レベルの再検査が必要となった。これにより、2 つの有効性解析対象集団（mITT-1 集団及び mITT-2 集団）を追加し、これらの解析対象集団で本試験の有効性仮説と同じ仮説を検証した。mITT-1 集団（563 名）には、IFU に従って PD-L1 IHC 22C3 pharmDx アッセイを実施したときの腫瘍の PD-L1 発現レベルが 50%以上であった全被験者（再検査で PD-L1 発現レベルが高いことが確認された被験者を含む）が含まれ、mITT-2 集団（475 名）には、同アッセイの結果の信頼性に影響を及ぼす品質の問題が解決された後に検査を受けた全被験者が含まれた。本試験で事前に計画された 2 回目の中間解析の結果、主要評価項目である OS 及び PFS において、化学療法に対するセミプリマブの優位性に関する治験依頼者の仮説は、mITT-1 及び mITT-2 の両集団で確認された。

- mITT-1 集団（563 名）での OS 中央値は、セミプリマブ群で未到達（95% CI：17.9 か月～NE）、化学療法群で 14.2 か月（95%CI：11.2～17.5 か月）であった（p = 0.0002、HR：0.566［95%CI：0.418～0.767］）。mITT-2 集団（475 名）での OS 中央値は、セミプリマブ群で未到達（95% CI：NE～NE）、化学療法群で 12.1 か月（95%CI：10.2～17.5 か月）であった（p = 0.0012、HR：0.569［95% CI：0.403～0.804］）。
- mITT-1 集団（563 名）での PFS 中央値は、セミプリマブ群で 8.2 か月（95% CI：6.1～8.8 か月）、化学療法群で 5.7 か月（95%CI：4.5～6.2 か月）であった（p < 0.0001、HR：0.541［95% CI：0.433～0.675］）。mITT-2 集団（475 名）での PFS 中央値は、セミプリマブ群で 6.3 か月（95% CI：4.5～8.5 か月）、化学療法群 5.6 か月（95% CI：4.3～6.2 か月）であった（p < 0.0001、HR：0.604［95% CI：0.473～0.770］）。
- 本試験で事前に計画された 2 回目の中間解析の結果はこの仮説を裏付けるもので、被験者を三分位（高三分位［90%以上］、中三分位［60%以上 90%未満］、低三分位［50%以上 60%未満］）ごとに解析した場合の腫瘍内 PD-L1 発現レベルと、セミプリマブ単剤療法に対する奏効との間に直接的な相関関係があることを示した。
- 探索的バイオマーカー解析では、mITT-1 集団及び mITT-2 集団において、PD-L1 発現レベルが高三分位（PD-L1 発現レベルが 90%以上）に含まれる被験者が、OS 中央値、PFS 中央値、及び ORR のほぼ全てでセミプリマブのベネフィットを最も大きく受けていた。

安全性の結果

安全性解析集団の被験者数は 697 名であった。治験期間中に 1 件以上の TEAE を発現した被験者の割合は、化学療法群に比べてセミプリマブ群で低かった。データカットオフ日時点で、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 88.2%（313/355 名）、化学療法群で 94.2%（322/342 名）であった。重篤な TEAE を発現した被験者の割合は、セミプリマブ群（28.2%）と化学療法群（27.5%）で同程度であった。死亡に至った TEAE を発現した被験者の割合は、セミプリマブ群（9.6%）と化学療法群（9.1%）で同程度であった。Grade 3 以上の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、セミプリマブ群（37.2%）の方が化学療法群（48.5%）よりも低かった。また、投与の延期又は中断に至った TEAE を発現した被験者の割合は、セミプリマブ群（28.2%）の方が化学療法群（31.0%）よりも低かった。また、治験治療中止に至った TEAE を発現した被験者の割合は、セミプリマブ群（6.5%）の方が化学療法群（4.1%）よりも僅かに高かった。なお、本試験ではセミプリマブの減量は許容されなかった。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1624

	Cemiplimab (N=355)	Chemography (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)

NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute;
TEAE, treatment-emergent adverse event.

PK の結果

セミプリマブ 350 mg Q3W を投与された合計 345 名の被験者が PK 解析集団に含まれた。セミプリマブ 350 mg Q3W を投与された ITT 集団では、定常状態におけるセミプリマブの C_{trough} 及び C_{max} の平均値±標準偏差は、それぞれ 60.0±28.7 mg/L 及び 189±105 mg/L であった。350 mg Q3W の反復投与により、セミプリマブ濃度は約 2 倍に上昇し，C_{max}/C_{trough} 比は約 3 倍となり、投与開始後約 18 週間（Cycle 9、Day 1）で定常状態に達した。セミプリマブの投与を受けた NSCLC 患者の mITT-1 集団及び mITT-2 集団で、セミプリマブの曝露量は同程度であった。

ADA 及び NAb の結果

セミプリマブ 350 mg Q3W の投与を受けた被験者 221 名が ADA 解析集団に含まれた。セミプリマブ 350mg Q3W を投与された NSCLC 患者での免疫原性は低く、5 名（2.3%）の被験者に治験薬投与下で発現した ADA が認められたが（持続性 ADA 反応：1 名、一過性 ADA 反応：2 名、不確定な ADA 反応：2 名）、全被験者で抗体価は低かった（1,000 未満）。既存の ADA は 6 名（2.7%）に認められた。ADA 検査で陽性を示した被験者で NAb は検出されなかった。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者での血清中のセミプリマブ曝露量は、ADA 陰性の NSCLC 患者の全集団と同程度であった。

結論：

本試験では、PD-L1 発現レベルが 50%以上の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者の第一選択治療である化学療法と比較したときのセミプリマブの有効性及び安全性に関する治験依頼者の全ての仮説が、事前に計画した 2 回目の中間解析で確認された。本試験では、ITT 集団において、主要評価項目

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1624

である OS（中央値）及び PFS（中央値）並びに主要な副次評価項目である ORR について、セミプリマブ単剤療法はプラチナ製剤を含む化学療法に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある優位性を示した。この集団には、腫瘍の PD-L1 発現レベルが 50%以上の NSCLC 患者だけではなく、PD-L1 発現レベルが 50%未満の患者や、治験開始時に発生した PD-L1 検査の品質の問題により PD-L1 発現状況が不明であった患者も含まれた。また、mITT-1 集団及び mITT-2 集団では、化学療法と比較してセミプリマブの OS のベネフィットが更に向上したことから、添付文書及び IFU に従って実施した 22C3 アッセイで判定した PD-L1 発現レベルが 50%以上である腫瘍を有する患者では、セミプリマブによる一次治療のベネフィットが向上することが確認された。

本試験では、IRC による進行を確認した時点での化学療法からセミプリマブへの移行率が高かった。また、同じ臨床環境で行われた他のプログラム細胞死 1（PD-1）阻害剤（抗 PD-1 抗体）／抗 PD-L1 抗体の類似試験よりも「リアルワールド」に近い患者集団が組み入れられたにもかかわらず、セミプリマブの化学療法に対する優位性が示された。実際、本試験では、（KEYNOTE-024 試験や KEYNOTE-042 試験のように）ランダム化前の画像診断による効果／安定の確定を必須とすることなく、脳転移の治療を受けた患者の組入れを認め、根治的な外科手術や化学放射線療法の対象とならない局所進行性疾患を有する患者、並びに HIV、HBV 及び HCV の感染がコントロールされている患者も含んだ。これらの集団の被験者は、進行性 NSCLC の一次治療として抗 PD-1/PD-L1 抗体の単剤療法を実施したこれまでの試験では数が少なかった。さらに、探索的ではあるものの、腫瘍の PD-L1 発現レベルが 50%以上の被験者において、PD-L1 発現レベルとセミプリマブの有効性との相関を示すバイオマーカーのデータが得られたことから、PD-1 阻害剤のみの治療を選択すべきか判断が困難な臨床の状況において、医師が意思決定の際の新たな情報が得られた。

結論として、本試験の ITT、mITT-1 及び mITT-2 の各集団において、頑健で臨床的に意味のあるセミプリマブの有効性の結果が観察された。また、セミプリマブの良好な安全性プロファイルが再確認されたとともに、PRO でも化学療法に対する優位性が示され、セミプリマブが腫瘍の PD-L1 発現レベルが 50%以上の局所進行性又は転移性の NSCLC 患者に対する第一選択の標準治療となることを支持する結果であった。

報告書の日付：2020 年 8 月 19 日

2.2.2 有害事象

表 8 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1624 試験）

	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, n (%)	313 (88.2)	132 (37.2)	322 (94.2)	166 (48.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (31.8)	13 (3.7)	130 (38.0)	13 (3.8)
疲労	36 (10.1)	4 (1.1)	58 (17.0)	5 (1.5)
発熱	24 (6.8)	0	15 (4.4)	0
非心臓性胸痛	18 (5.1)	0	11 (3.2)	3 (0.9)
無力症	14 (3.9)	0	30 (8.8)	2 (0.6)
末梢性浮腫	12 (3.4)	0	7 (2.0)	0
疼痛	8 (2.3)	1 (0.3)	5 (1.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
胸痛	5 (1.4)	1 (0.3)	7 (2.0)	0
死亡	5 (1.4)	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	4 (1.1)	0	3 (0.9)	0
悪寒	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
顔面浮腫	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
活動性低下	1 (0.3)	0	0	0
歩行障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
全身健康状態悪化	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
全身性浮腫	1 (0.3)	0	0	0
高体温症	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0
粘膜の炎症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
末梢腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
胸部不快感	0	0	1 (0.3)	0
注射部位漏出	0	0	1 (0.3)	0
倦怠感	0	0	2 (0.6)	0
突然死	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
恥骨上痛	0	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	106 (29.9)	6 (1.7)	176 (51.5)	17 (5.0)
便秘	27 (7.6)	0	52 (15.2)	0
下痢	25 (7.0)	1 (0.3)	32 (9.4)	7 (2.0)
悪心	22 (6.2)	0	97 (28.4)	4 (1.2)
腹痛	15 (4.2)	0	7 (2.0)	1 (0.3)
嘔吐	15 (4.2)	0	49 (14.3)	4 (1.2)
上腹部痛	9 (2.5)	1 (0.3)	8 (2.3)	0
口内乾燥	9 (2.5)	0	0	0
口内炎	9 (2.5)	0	13 (3.8)	1 (0.3)
歯痛	6 (1.7)	0	2 (0.6)	0
消化不良	5 (1.4)	0	1 (0.3)	0
大腸炎	4 (1.1)	0	0	0
腹部膨満	3 (0.8)	0	0	0
口角口唇炎	2 (0.6)	0	0	0
腹水	2 (0.6)	0	0	0
胃炎	2 (0.6)	0	4 (1.2)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
鼠径ヘルニア	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
裂肛	1 (0.3)	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.3)	0	0	0
肛門直腸静脈瘤	1 (0.3)	0	0	0
バレット食道	1 (0.3)	0	0	0
慢性胃炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
十二指腸胃逆流	1 (0.3)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (1.8)	2 (0.6)
腸炎	1 (0.3)	0	0	0
歯肉腫	1 (0.3)	0	0	0
鼓腸	1 (0.3)	0	0	0
免疫性腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0
食道炎	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
口蓋障害	1 (0.3)	0	0	0
耳下腺腫大	1 (0.3)	0	0	0
流涎過多	1 (0.3)	0	0	0
腹部不快感	0	0	1 (0.3)	0
下腹部痛	0	0	1 (0.3)	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
腸憩室	0	0	1 (0.3)	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.3)	0
びらん性十二指腸炎	0	0	1 (0.3)	0
糞塊	0	0	1 (0.3)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
痔核	0	0	2 (0.6)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	102 (28.7)	20 (5.6)	129 (37.7)	36 (10.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	29 (8.2)	5 (1.4)	18 (5.3)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27 (7.6)	8 (2.3)	15 (4.4)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	21 (5.9)	1 (0.3)	24 (7.0)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (5.4)	3 (0.8)	10 (2.9)	1 (0.3)
体重減少	16 (4.5)	2 (0.6)	22 (6.4)	0
アミラーゼ増加	14 (3.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
体重増加	10 (2.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
リンパ球数減少	9 (2.5)	1 (0.3)	10 (2.9)	4 (1.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
血中尿酸増加	6 (1.7)	0	3 (0.9)	0
リパーゼ増加	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	5 (1.4)	0	36 (10.5)	12 (3.5)
白血球数減少	5 (1.4)	0	28 (8.2)	13 (3.8)
血中ビリルビン増加	4 (1.1)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
血圧上昇	4 (1.1)	0	0	0
血中尿素増加	4 (1.1)	0	2 (0.6)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
血中カリウム増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.6)	0	0	0
好中球数減少	2 (0.6)	1 (0.3)	42 (12.3)	18 (5.3)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.3)	0	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
血中コレステロール増加	1 (0.3)	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.3)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.3)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	0	0	0
心電図再分極異常	1 (0.3)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
ヘモグロビン増加	1 (0.3)	0	0	0
血小板数増加	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.3)	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.3)	0
血中重炭酸塩増加	0	0	1 (0.3)	0
血中クロール減少	0	0	1 (0.3)	0
血中鉄減少	0	0	1 (0.3)	0
血中マグネシウム減少	0	0	3 (0.9)	0
血中リン増加	0	0	1 (0.3)	0
リンパ球数増加	0	0	1 (0.3)	0
好中球数増加	0	0	1 (0.3)	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.3)	0
トランスフェリン減少	0	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	102 (28.7)	23 (6.5)	122 (35.7)	20 (5.8)
食欲減退	42 (11.8)	2 (0.6)	63 (18.4)	1 (0.3)
低アルブミン血症	23 (6.5)	2 (0.6)	24 (7.0)	3 (0.9)
高血糖	18 (5.1)	1 (0.3)	14 (4.1)	0
低ナトリウム血症	14 (3.9)	9 (2.5)	18 (5.3)	8 (2.3)
高カリウム血症	11 (3.1)	2 (0.6)	5 (1.5)	2 (0.6)
高尿酸血症	11 (3.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	0
低カリウム血症	11 (3.1)	3 (0.8)	14 (4.1)	5 (1.5)
低カルシウム血症	9 (2.5)	1 (0.3)	10 (2.9)	3 (0.9)
高カルシウム血症	8 (2.3)	3 (0.8)	6 (1.8)	2 (0.6)
低マグネシウム血症	8 (2.3)	0	29 (8.5)	2 (0.6)
低リン酸血症	4 (1.1)	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
脱水	3 (0.8)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
低蛋白血症	3 (0.8)	0	3 (0.9)	0
高リン酸塩血症	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脂質異常症	1 (0.3)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.3)	0	0	0
低血糖	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低尿酸血症	1 (0.3)	0	0	0
食欲亢進	1 (0.3)	0	0	0
異常体重減少	0	0	1 (0.3)	0
糖尿病	0	0	1 (0.3)	0
電解質失調	0	0	1 (0.3)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.3)	0
低クロール血症	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
過小食	0	0	6 (1.8)	2 (0.6)
２型糖尿病	0	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	102 (28.7)	28 (7.9)	88 (25.7)	21 (6.1)
咳嗽	34 (9.6)	0	26 (7.6)	1 (0.3)
呼吸困難	34 (9.6)	7 (2.0)	22 (6.4)	6 (1.8)
喀血	18 (5.1)	2 (0.6)	18 (5.3)	1 (0.3)
肺臓炎	11 (3.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
胸水	10 (2.8)	4 (1.1)	6 (1.8)	4 (1.2)
肺塞栓症	10 (2.8)	9 (2.5)	5 (1.5)	3 (0.9)
湿性咳嗽	7 (2.0)	0	3 (0.9)	0
慢性閉塞性肺疾患	5 (1.4)	1 (0.3)	7 (2.0)	1 (0.3)
呼吸不全	5 (1.4)	5 (1.4)	2 (0.6)	2 (0.6)
発声障害	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0
口腔咽頭痛	4 (1.1)	0	2 (0.6)	0
しゃっくり	3 (0.8)	0	5 (1.5)	0
肺出血	3 (0.8)	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.6)
気管支痙攣	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胸水症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
鼻閉	2 (0.6)	0	0	0
胸膜炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.6)	0	0	0
誤嚥	1 (0.3)	0	0	0
喘息	1 (0.3)	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.3)	0	0	0
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肺浸潤	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
鼻中隔弯曲	1 (0.3)	0	0	0
鼻甲介肥大	1 (0.3)	0	0	0
閉塞性気道障害	1 (0.3)	0	0	0
胸膜痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
気胸	1 (0.3)	0	0	0
ラ音	1 (0.3)	0	0	0
鼻漏	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0
咽喉絞扼感	1 (0.3)	0	0	0
喘鳴	1 (0.3)	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
アレルギー性気管支炎	0	0	1 (0.3)	0
労作性呼吸困難	0	0	3 (0.9)	0
肺気腫	0	0	1 (0.3)	0
鼻出血	0	0	7 (2.0)	0
鼻乾燥	0	0	1 (0.3)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.3)	0
肺水腫	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
変色痰	0	0	2 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	96 (27.0)	4 (1.1)	99 (28.9)	6 (1.8)
背部痛	35 (9.9)	0	21 (6.1)	2 (0.6)
関節痛	25 (7.0)	0	32 (9.4)	1 (0.3)
四肢痛	18 (5.1)	1 (0.3)	22 (6.4)	1 (0.3)
筋骨格痛	14 (3.9)	0	9 (2.6)	0
筋骨格系胸痛	8 (2.3)	1 (0.3)	9 (2.6)	2 (0.6)
骨痛	7 (2.0)	0	6 (1.8)	0
筋肉痛	5 (1.4)	0	16 (4.7)	0
頚部痛	5 (1.4)	0	1 (0.3)	0
脊椎痛	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0
関節炎	2 (0.6)	0	0	0
肢径部痛	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
筋力低下	2 (0.6)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
変形性関節症	2 (0.6)	0	0	0
骨端症	2 (0.6)	0	0	0
変形性脊椎症	2 (0.6)	0	0	0
肋軟骨炎	1 (0.3)	0	0	0
肥厚性骨関節障害	1 (0.3)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.3)	0	0	0
四肢不快感	1 (0.3)	0	0	0
筋痙縮	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
筋骨格硬直	1 (0.3)	0	0	0
筋炎	1 (0.3)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
病的骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
骨膜炎	1 (0.3)	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.3)	0	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.3)	0	0	0
関節可動域低下	0	0	1 (0.3)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	93 (26.2)	32 (9.0)	86 (25.1)	30 (8.8)
肺炎	33 (9.3)	17 (4.8)	37 (10.8)	19 (5.6)
上気道感染	11 (3.1)	0	11 (3.2)	1 (0.3)
気道感染	7 (2.0)	3 (0.8)	6 (1.8)	1 (0.3)
気管支炎	6 (1.7)	1 (0.3)	9 (2.6)	2 (0.6)
尿路感染	5 (1.4)	0	5 (1.5)	2 (0.6)
ウイルス性気道感染	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0
敗血症性ショック	4 (1.1)	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)
胃腸炎	3 (0.8)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上咽頭炎	3 (0.8)	0	4 (1.2)	0
結膜炎	2 (0.6)	0	0	0
皮膚真菌感染	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
帯状疱疹	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
下気道感染	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
歯髄炎	2 (0.6)	0	0	0
副鼻腔炎	2 (0.6)	0	0	0
ウイルス感染	2 (0.6)	0	0	0
四肢膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
胆道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)
慢性副鼻腔炎	1 (0.3)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
細菌性膀胱炎	1 (0.3)	0	0	0
耳感染	1 (0.3)	0	0	0
塞栓性肺炎	1 (0.3)	0	0	0
毛包炎	1 (0.3)	0	0	0
クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (0.3)	0	0	0
Ｂ型肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.3)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0	0	0
喉頭炎	1 (0.3)	0	0	0
肺膿瘍	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
乳腺炎	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
医療機器使用部位膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
食道カンジダ症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
随伴性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
咽頭炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
毛巣嚢胞	1 (0.3)	0	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.3)	0	0	0
腎盂膀胱炎	1 (0.3)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
鼻炎	1 (0.3)	0	0	0
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
白癬感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
手白癬	1 (0.3)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
気管炎	1 (0.3)	0	0	0
肝炎ウイルスキャリアー	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.3)	0	0	0
膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
肛門直腸感染	0	0	1 (0.3)	0
異型肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性下痢	0	0	1 (0.3)	0
細菌尿	0	0	1 (0.3)	0
カンジダ感染	0	0	1 (0.3)	0
カテーテル留置部位感染	0	0	1 (0.3)	0
膀胱炎	0	0	1 (0.3)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.3)	0
感染	0	0	1 (0.3)	0
感染性胸水	0	0	1 (0.3)	0
精巣炎	0	0	1 (0.3)	0
慢性中耳炎	0	0	1 (0.3)	0
胸膜感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後蜂巣炎	0	0	1 (0.3)	0
肺結核	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
歯感染	0	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	86 (24.2)	5 (1.4)	118 (34.5)	3 (0.9)
そう痒症	27 (7.6)	0	12 (3.5)	0
発疹	23 (6.5)	3 (0.8)	11 (3.2)	0
皮膚炎	10 (2.8)	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	6 (1.7)	0	0	0
皮膚乾燥	5 (1.4)	0	3 (0.9)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
斑状丘疹状皮疹	5 (1.4)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
脱毛症	4 (1.1)	0	82 (24.0)	2 (0.6)
紅斑	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0
紅斑性皮疹	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0
そう痒性皮疹	3 (0.8)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
湿疹	2 (0.6)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.6)	0	0	0
乾癬	2 (0.6)	0	0	0
皮膚病変	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
光線角化症	1 (0.3)	0	0	0
自己免疫性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
皮膚筋炎	1 (0.3)	0	0	0
皮膚症	1 (0.3)	0	0	0
薬疹	1 (0.3)	0	0	0
異汗性湿疹	1 (0.3)	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
多汗症	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
扁平苔癬	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
寝汗	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
爪甲剥離症	1 (0.3)	0	0	0
ポードレンジ	1 (0.3)	0	0	0
口囲皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.3)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.3)	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.3)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.3)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.3)	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (0.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
接触皮膚炎	0	0	3 (0.9)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.3)	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	71 (20.0)	17 (4.8)	207 (60.5)	93 (27.2)
貧血	52 (14.6)	12 (3.4)	171 (50.0)	56 (16.4)
血小板減少症	7 (2.0)	0	52 (15.2)	28 (8.2)
好中球減少症	6 (1.7)	2 (0.6)	63 (18.4)	35 (10.2)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
白血球減少症	4 (1.1)	1 (0.3)	31 (9.1)	9 (2.6)
好酸球増加症	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
白血球増加症	3 (0.8)	0	9 (2.6)	1 (0.3)
リンパ節症	2 (0.6)	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (2.3)	8 (2.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
リンパ節痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
リンパ節炎	1 (0.3)	0	0	0
好中球増加症	1 (0.3)	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0
骨髄機能不全	0	0	1 (0.3)	0
単球増加症	0	0	1 (0.3)	0
神経系障害	58 (16.3)	12 (3.4)	108 (31.6)	13 (3.8)
頭痛	18 (5.1)	1 (0.3)	5 (1.5)	0
浮動性めまい	9 (2.5)	0	9 (2.6)	0
不全片麻痺	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0
虚血性脳卒中	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	3 (0.8)	1 (0.3)	37 (10.8)	1 (0.3)
錯感覚	3 (0.8)	0	7 (2.0)	0
協調運動異常	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.6)	0	11 (3.2)	1 (0.3)
多発ニューロパチー	2 (0.6)	0	10 (2.9)	0
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳虚血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳血管不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
構語障害	1 (0.3)	0	0	0
塞栓性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
てんかん	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
顔面麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
片麻痺	1 (0.3)	0	0	0
水頭症	1 (0.3)	0	0	0
知覚過敏	1 (0.3)	0	0	0
腰仙部神経根障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
重症筋無力症	1 (0.3)	0	0	0
神経痛	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
不全麻痺	1 (0.3)	0	0	0
横隔神経麻痺	1 (0.3)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
痙攣発作	1 (0.3)	0	0	0
傾眠	1 (0.3)	0	0	0
味覚障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
中毒性脳症	1 (0.3)	0	0	0
味覚消失	0	0	1 (0.3)	0
健忘	0	0	1 (0.3)	0
血管障害性ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	0
平衡障害	0	0	5 (1.5)	0
脳浮腫	0	0	2 (0.6)	0
灼熱感	0	0	1 (0.3)	0
小脳性運動失調	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
脳嚢胞	0	0	1 (0.3)	0
脳血管発作	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
意識レベルの低下	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
味覚不全	0	0	1 (0.3)	0
グリオーシス	0	0	1 (0.3)	0
出血性卒中	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	0	7 (2.0)	1 (0.3)
虚血性脳梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
嗜眠	0	0	5 (1.5)	0
嗅覚錯誤	0	0	2 (0.6)	0
末梢神経不全麻痺	0	0	1 (0.3)	0
会話障害	0	0	1 (0.3)	0
脊髄障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
失神	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.3)	0
振戦	0	0	1 (0.3)	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	38 (10.7)	0	8 (2.3)	0
甲状腺機能低下症	23 (6.5)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	16 (4.5)	0	6 (1.8)	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
副甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
副腎過形成	1 (0.3)	0	0	0
下垂体炎	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0
副腎機能不全	0	0	1 (0.3)	0
血管障害	35 (9.9)	11 (3.1)	20 (5.8)	8 (2.3)
高血圧	14 (3.9)	3 (0.8)	9 (2.6)	3 (0.9)
低血圧	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
血栓症	3 (0.8)	0	0	0
深部静脈血栓症	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
塞栓症	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
ほてり	2 (0.6)	0	0	0
上大静脈症候群	2 (0.6)	0	0	0
動脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
静脈塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
潮紅	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
充血	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
頚静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
末梢静脈疾患	1 (0.3)	0	0	0
出血性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
静脈瘤	1 (0.3)	0	0	0
血管閉塞	1 (0.3)	0	0	0
大動脈瘤	0	0	1 (0.3)	0
動脈不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
動脈硬化症	0	0	1 (0.3)	0
動脈塞栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
本態性高血圧症	0	0	1 (0.3)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
静脈障害	0	0	1 (0.3)	0
大静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	32 (9.0)	3 (0.8)	29 (8.5)	2 (0.6)
不眠症	21 (5.9)	0	18 (5.3)	0
不安	7 (2.0)	0	4 (1.2)	0
うつ病	3 (0.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
自殺既遂	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
錯乱状態	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
譫妄	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
失見当識	1 (0.3)	0	0	0
易刺激性	1 (0.3)	0	0	0
気分動揺	0	0	2 (0.6)	0
心臓障害	29 (8.2)	19 (5.4)	24 (7.0)	15 (4.4)
心房細動	4 (1.1)	2 (0.6)	1 (0.3)	0
心嚢液貯留	4 (1.1)	4 (1.1)	0	0
狭心症	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
洞性頻脈	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
冠動脈硬化症	1 (0.3)	0	0	0
心房頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
うっ血性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
心肺停止	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
心肺不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
チアノーゼ	1 (0.3)	0	0	0
代謝性心筋症	1 (0.3)	0	0	0
心筋炎	1 (0.3)	0	0	0
右室機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
洞性徐脈	1 (0.3)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
頻脈	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
上室性不整脈	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心房粗動	0	0	1 (0.3)	0
心停止	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)
急性心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
細胞毒性心筋症	0	0	1 (0.3)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
動悸	0	0	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	21 (5.9)	2 (0.6)	18 (5.3)	4 (1.2)
注入に伴う反応	10 (2.8)	0	2 (0.6)	0
転倒	2 (0.6)	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
手骨折	1 (0.3)	0	0	0
肉離れ	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
中毒	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
処置による疼痛	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
肋骨骨折	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
皮膚裂傷	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
上肢骨折	1 (0.3)	0	0	0
挫傷	0	0	1 (0.3)	0
大腿骨骨折	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
股関節部骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
靭帯捻挫	0	0	1 (0.3)	0
陰茎損傷	0	0	1 (0.3)	0
各種物質毒性	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
輸血反応	0	0	1 (0.3)	0
外傷性血腫	0	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	16 (4.5)	3 (0.8)	18 (5.3)	3 (0.9)
急性腎障害	3 (0.8)	0	5 (1.5)	2 (0.6)
腎嚢胞	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0
蛋白尿	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱出口部閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
尿路結石	1 (0.3)	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
血尿	1 (0.3)	0	0	0
ケトン尿	1 (0.3)	0	0	0
腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
腫瘍随伴性ネフローゼ症候群	1 (0.3)	0	0	0
腎不全	1 (0.3)	0	0	0
腎尿細管壊死	1 (0.3)	0	0	0
尿閉	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
排尿困難	0	0	2 (0.6)	0
尿意切迫	0	0	1 (0.3)	0
夜間頻尿	0	0	1 (0.3)	0
頻尿	0	0	3 (0.9)	0
腎機能障害	0	0	2 (0.6)	0
尿失禁	0	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	15 (4.2)	6 (1.7)	8 (2.3)	3 (0.9)
高ビリルビン血症	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
自己免疫性肝炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
胆嚢炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
肝炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
胆管閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肝嚢胞	1 (0.3)	0	0	0
中毒性肝炎	1 (0.3)	0	0	0
肝毒性	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
門脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
胆石症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能異常	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.3)	0
肝損傷	0	0	1 (0.3)	0
耳および迷路障害	10 (2.8)	0	7 (2.0)	0
回転性めまい	4 (1.1)	0	4 (1.2)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
難聴	2 (0.6)	0	0	0
耳鳴	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
片耳難聴	1 (0.3)	0	0	0
耳痛	1 (0.3)	0	0	0
聴力低下	0	0	1 (0.3)	0
聴器毒性	0	0	1 (0.3)	0
眼障害	10 (2.8)	0	6 (1.8)	1 (0.3)
眼瞼炎	1 (0.3)	0	0	0
片側失明	1 (0.3)	0	0	0
霰粒腫	1 (0.3)	0	0	0
結膜出血	1 (0.3)	0	0	0
複視	1 (0.3)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.3)	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0
瞼板腺炎	1 (0.3)	0	0	0
近視	1 (0.3)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.3)	0	0	0
視力低下	1 (0.3)	0	0	0
白内障	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼そう痒症	0	0	1 (0.3)	0
流涙増加	0	0	2 (0.6)	0
眼窩周囲腫脹	0	0	1 (0.3)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	8 (2.3)	0	4 (1.2)	0
骨盤痛	4 (1.1)	0	1 (0.3)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0
勃起不全	1 (0.3)	0	0	0
女性化乳房	1 (0.3)	0	0	0
腟分泌物	1 (0.3)	0	0	0
乳頭痛	0	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	4 (1.1)	0	8 (2.3)	2 (0.6)
薬物過敏症	2 (0.6)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
造影剤反応	1 (0.3)	0	0	0
過敏症	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.3)	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）	3 (0.8)	1 (0.3)	5 (1.5)	2 (0.6)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
癌疼痛	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
腫瘍のハイパープログレッション	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腫瘍疼痛	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
気管食道瘻	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

Data cut-off as of Mar 01, 2020.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 22.1. 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 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/m276_ae_socpt_1624_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1624_s_t_teae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 9 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1624 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-related TEAE, n (%)	204 (57.5)	50 (14.1)	303 (88.6)	134 (39.2)
皮膚および皮下組織障害	69 (19.4)	5 (1.4)	104 (30.4)	2 (0.6)
そう痒症	22 (6.2)	0	11 (3.2)	0
発疹	18 (5.1)	3 (0.8)	8 (2.3)	0
皮膚炎	8 (2.3)	0	1 (0.3)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
皮膚乾燥	3 (0.8)	0	0	0
紅斑	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0
紅斑性皮疹	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0
そう痒性皮疹	3 (0.8)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	3 (0.8)	0	0	0
蕁麻疹	3 (0.8)	0	0	0
脱毛症	2 (0.6)	0	81 (23.7)	2 (0.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (0.6)	0	0	0
乾癬	2 (0.6)	0	0	0
自己免疫性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
皮膚筋炎	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
薬疹	1 (0.3)	0	0	0
湿疹	1 (0.3)	0	0	0
多汗症	1 (0.3)	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
寝汗	1 (0.3)	0	0	0
爪甲剥離症	1 (0.3)	0	0	0
口囲皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.3)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.3)	0	0	0
皮膚病変	1 (0.3)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.3)	0	0	0
皮膚毒性	1 (0.3)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	2 (0.6)	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.3)	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.3)	0
臨床検査	58 (16.3)	10 (2.8)	109 (31.9)	35 (10.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (6.2)	5 (1.4)	12 (3.5)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (5.9)	3 (0.8)	12 (3.5)	0
アミラーゼ増加	11 (3.1)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (3.1)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	8 (2.3)	0	20 (5.8)	1 (0.3)
体重増加	7 (2.0)	2 (0.6)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.1)	0	2 (0.6)	0
リパーゼ増加	4 (1.1)	1 (0.3)	0	0
血中ビリルビン増加	3 (0.8)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
血中尿酸増加	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0
体重減少	3 (0.8)	1 (0.3)	10 (2.9)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.6)	0	0	0
血中尿素増加	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
白血球数減少	2 (0.6)	0	28 (8.2)	13 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
血中カリウム増加	1 (0.3)	0	0	0
心電図再分極異常	1 (0.3)	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.3)	0	10 (2.9)	4 (1.2)
血小板数減少	1 (0.3)	0	35 (10.2)	12 (3.5)
遊離サイロキシン減少	1 (0.3)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	0	1 (0.3)	0
血中鉄減少	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
血中マグネシウム減少	0	0	3 (0.9)	0
血中リン増加	0	0	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.3)	0
好中球数減少	0	0	42 (12.3)	18 (5.3)
血小板数増加	0	0	1 (0.3)	0
トランスフェリン減少	0	0	1 (0.3)	0
白血球数増加	0	0	2 (0.6)	0
胃腸障害	56 (15.8)	2 (0.6)	144 (42.1)	13 (3.8)
下痢	15 (4.2)	1 (0.3)	23 (6.7)	6 (1.8)
悪心	14 (3.9)	0	91 (26.6)	4 (1.2)
嘔吐	11 (3.1)	0	45 (13.2)	4 (1.2)
便秘	9 (2.5)	0	35 (10.2)	0
口内乾燥	7 (2.0)	0	0	0
口内炎	7 (2.0)	0	12 (3.5)	1 (0.3)
大腸炎	4 (1.1)	0	0	0
腹痛	2 (0.6)	0	2 (0.6)	0
上腹部痛	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
消化不良	2 (0.6)	0	0	0
裂肛	1 (0.3)	0	0	0
肛門の炎症	1 (0.3)	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.3)	0	0	0
腸炎	1 (0.3)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
免疫性腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0	0	0
口蓋障害	1 (0.3)	0	0	0
耳下腺腫大	1 (0.3)	0	0	0
嚥下障害	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
心窩部不快感	0	0	1 (0.3)	0
びらん性十二指腸炎	0	0	1 (0.3)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.3)	0
胃炎	0	0	2 (0.6)	0
代謝および栄養障害	41 (11.5)	7 (2.0)	86 (25.1)	14 (4.1)
食欲減退	18 (5.1)	1 (0.3)	49 (14.3)	1 (0.3)
高カリウム血症	6 (1.7)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
低アルブミン血症	6 (1.7)	1 (0.3)	16 (4.7)	3 (0.9)
高血糖	5 (1.4)	0	4 (1.2)	0
低カリウム血症	4 (1.1)	1 (0.3)	10 (2.9)	4 (1.2)
低マグネシウム血症	4 (1.1)	0	20 (5.8)	1 (0.3)
高尿酸血症	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
低カルシウム血症	3 (0.8)	0	5 (1.5)	3 (0.9)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
低ナトリウム血症	3 (0.8)	2 (0.6)	9 (2.6)	6 (1.8)
低蛋白血症	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0
高リン酸塩血症	2 (0.6)	0	0	0
低リン酸血症	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
低尿酸血症	1 (0.3)	0	0	0
食欲亢進	1 (0.3)	0	0	0
異常体重減少	0	0	1 (0.3)	0
脱水	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
高カルシウム血症	0	0	4 (1.2)	1 (0.3)
低クロール血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
過小食	0	0	4 (1.2)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (10.7)	5 (1.4)	83 (24.3)	5 (1.5)
疲労	15 (4.2)	3 (0.8)	42 (12.3)	4 (1.2)
発熱	10 (2.8)	0	4 (1.2)	0
無力症	7 (2.0)	0	25 (7.3)	1 (0.3)
悪寒	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
末梢性浮腫	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
死亡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
歩行障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
全身性浮腫	1 (0.3)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.3)	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	2 (0.6)	0
高体温症	0	0	2 (0.6)	0
注射部位漏出	0	0	1 (0.3)	0
倦怠感	0	0	2 (0.6)	0
粘膜の炎症	0	0	1 (0.3)	0
疼痛	0	0	2 (0.6)	0
内分泌障害	32 (9.0)	0	3 (0.9)	0
甲状腺機能低下症	20 (5.6)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	15 (4.2)	0	3 (0.9)	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0
下垂体炎	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	29 (8.2)	4 (1.1)	189 (55.3)	89 (26.0)
貧血	18 (5.1)	2 (0.6)	152 (44.4)	51 (14.9)
好中球減少症	5 (1.4)	2 (0.6)	61 (17.8)	35 (10.2)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
血小板減少症	5 (1.4)	0	49 (14.3)	25 (7.3)
好酸球増加症	2 (0.6)	0	0	0
白血球減少症	2 (0.6)	1 (0.3)	30 (8.8)	9 (2.6)
白血球増加症	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0
リンパ球減少症	1 (0.3)	0	4 (1.2)	1 (0.3)
血小板増加症	1 (0.3)	0	0	0
骨髄機能不全	0	0	1 (0.3)	0
発熱性好中球減少症	0	0	8 (2.3)	8 (2.3)
汎血球減少症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	27 (7.6)	1 (0.3)	52 (15.2)	3 (0.9)
関節痛	13 (3.7)	0	21 (6.1)	1 (0.3)
背部痛	6 (1.7)	0	4 (1.2)	1 (0.3)
筋骨格痛	3 (0.8)	0	2 (0.6)	0
関節炎	2 (0.6)	0	0	0
四肢痛	2 (0.6)	1 (0.3)	10 (2.9)	0
肋軟骨炎	1 (0.3)	0	0	0
四肢不快感	1 (0.3)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.3)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.3)	0	0	0
筋肉痛	1 (0.3)	0	16 (4.7)	0
筋炎	1 (0.3)	0	0	0
頚部痛	1 (0.3)	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.3)	0	0	0
骨痛	0	0	4 (1.2)	0
鼡径部痛	0	0	1 (0.3)	0
筋力低下	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (7.3)	8 (2.3)	22 (6.4)	6 (1.8)
肺臓炎	11 (3.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
呼吸困難	6 (1.7)	2 (0.6)	7 (2.0)	1 (0.3)
咳嗽	3 (0.8)	0	4 (1.2)	0
胸水	3 (0.8)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
呼吸不全	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
喘息	1 (0.3)	0	0	0
発声障害	1 (0.3)	0	0	0
しゃっくり	1 (0.3)	0	4 (1.2)	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
鼻閉	1 (0.3)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
肺出血	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
ラ音	1 (0.3)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
喘鳴	1 (0.3)	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (0.3)	0
喀血	0	0	3 (0.9)	0
胸膜炎	0	0	1 (0.3)	0
鼻漏	0	0	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	14 (3.9)	6 (1.7)	26 (7.6)	11 (3.2)
肺炎	5 (1.4)	4 (1.1)	12 (3.5)	7 (2.0)
胆道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
毛包炎	1 (0.3)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.3)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
気管炎	1 (0.3)	0	0	0
上気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
尿路感染	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
膿瘍	0	0	1 (0.3)	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.3)	0
気管支炎	0	0	1 (0.3)	0
カンジダ感染	0	0	1 (0.3)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染	0	0	1 (0.3)	0
肺膿瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.3)	0
胸膜感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
気道感染	0	0	1 (0.3)	0
歯感染	0	0	1 (0.3)	0
神経系障害	14 (3.9)	3 (0.8)	83 (24.3)	5 (1.5)
浮動性めまい	3 (0.8)	0	4 (1.2)	0
末梢性ニューロパチー	3 (0.8)	1 (0.3)	35 (10.2)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.6)	0	11 (3.2)	1 (0.3)
多発ニューロパチー	2 (0.6)	0	10 (2.9)	0
脳血管不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
頭痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
重症筋無力症	1 (0.3)	0	0	0
味覚障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
味覚消失	0	0	1 (0.3)	0
平衡障害	0	0	1 (0.3)	0
脳浮腫	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
味覚不全	0	0	1 (0.3)	0
感覚鈍麻	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
嗜眠	0	0	5 (1.5)	0
神経痛	0	0	2 (0.6)	0
錯感覚	0	0	7 (2.0)	0
嗅覚錯誤	0	0	2 (0.6)	0
失神	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
振戦	0	0	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (2.8)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
注入に伴う反応	10 (2.8)	0	2 (0.6)	0
各種物質毒性	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝胆道系障害	8 (2.3)	4 (1.1)	5 (1.5)	2 (0.6)
自己免疫性肝炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
肝炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
高ビリルビン血症	2 (0.6)	0	0	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
肝毒性	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能異常	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)
肝損傷	0	0	1 (0.3)	0
心臓障害	7 (2.0)	6 (1.7)	5 (1.5)	2 (0.6)
心房頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心肺停止	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心肺不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心筋炎	1 (0.3)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.3)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心房粗動	0	0	1 (0.3)	0
心停止	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
細胞毒性心筋症	0	0	1 (0.3)	0
心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
洞性頻脈	0	0	1 (0.3)	0
頻脈	0	0	1 (0.3)	0
血管障害	6 (1.7)	1 (0.3)	8 (2.3)	5 (1.5)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
潮紅	1 (0.3)	0	2 (0.6)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
ほてり	1 (0.3)	0	0	0
低血圧	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
頚静脈血栓症	1 (0.3)	0	0	0
動脈不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
動脈塞栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
充血	0	0	1 (0.3)	0
高血圧	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	5 (1.4)	0	11 (3.2)	1 (0.3)
不眠症	4 (1.1)	0	10 (2.9)	0
失見当識	1 (0.3)	0	0	0
譫妄	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	5 (1.4)	1 (0.3)	8 (2.3)	3 (0.9)
急性腎障害	2 (0.6)	0	3 (0.9)	2 (0.6)
慢性腎臓病	1 (0.3)	0	0	0
腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
中毒性ネフロパシー	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
排尿困難	0	0	2 (0.6)	0
蛋白尿	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎機能障害	0	0	2 (0.6)	0
耳および迷路障害	3 (0.8)	0	3 (0.9)	0
難聴	1 (0.3)	0	0	0
片耳難聴	1 (0.3)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.3)	0	0	0
聴力低下	0	0	1 (0.3)	0
聴器毒性	0	0	1 (0.3)	0
耳鳴	0	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	2 (0.6)	0	6 (1.8)	2 (0.6)
薬物過敏症	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
過敏症	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)	0	5 (1.5)	1 (0.3)
眼瞼炎	1 (0.3)	0	0	0
眼そう痒症	1 (0.3)	0	0	0
白内障	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.3)	0
流涙増加	0	0	2 (0.6)	0
眼窩周囲腫脹	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
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 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腫瘍のハイパープログレッション	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
女性化乳房	1 (0.3)	0	0	0
乳頭痛	0	0	1 (0.3)	0

Data cut-off as of Mar 01, 2020.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 22.1. 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 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/m276_ae_socpt_1624_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1624_s_t_terelae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 10 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団

（R2810-ONC-1624 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	100 (28.2)	85 (23.9)	94 (27.5)	87 (25.4)
感染症および寄生虫症	30 (8.5)	28 (7.9)	32 (9.4)	28 (8.2)
肺炎	17 (4.8)	15 (4.2)	17 (5.0)	17 (5.0)
敗血症性ショック	4 (1.1)	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)
気道感染	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)
下気道感染	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胆道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Ｂ型肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肛門直腸感染	0	0	1 (0.3)	0
異型肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性下痢	0	0	1 (0.3)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染性胸水	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
肺膿瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胸膜感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肺結核	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路感染	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (7.9)	21 (5.9)	18 (5.3)	15 (4.4)
肺臓炎	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0
肺塞栓症	6 (1.7)	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.6)
呼吸困難	4 (1.1)	3 (0.8)	4 (1.2)	4 (1.2)
胸水	4 (1.1)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.9)
呼吸不全	4 (1.1)	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)
肺出血	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
気管支痙攣	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
喀血	0	0	2 (0.6)	0
肺水腫	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	16 (4.5)	15 (4.2)	12 (3.5)	12 (3.5)
心嚢液貯留	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0
心筋梗塞	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
急性冠動脈症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心房頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
うっ血性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
心肺停止	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
心肺不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心筋炎	1 (0.3)	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
狭心症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心停止	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)
急性心不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋虚血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (3.4)	9 (2.5)	8 (2.3)	6 (1.8)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
死亡	5 (1.4)	5 (1.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
疲労	3 (0.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.9)
発熱	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
末梢腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
無力症	0	0	1 (0.3)	0
全身健康状態悪化	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
突然死	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	11 (3.1)	9 (2.5)	7 (2.0)	6 (1.8)
虚血性脳卒中	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
脳梗塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳虚血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
塞栓性脳卒中	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
てんかん	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
顔面麻痺	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
片麻痺	1 (0.3)	0	0	0
腰仙部神経根障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳浮腫	0	0	1 (0.3)	0
小脳性運動失調	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
脳血管発作	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
出血性卒中	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性脳梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
失神	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	8 (2.3)	4 (1.1)	10 (2.9)	10 (2.9)
単径ヘルニア	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
口内炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.3)	0	0	0
下痢	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫性腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
嚥下障害	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
悪心	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
食道炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
小腸閉塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	0	0	4 (1.2)	3 (0.9)
血液およびリンパ系障害	6 (1.7)	5 (1.4)	24 (7.0)	21 (6.1)
貧血	3 (0.8)	2 (0.6)	13 (3.8)	11 (3.2)
発熱性好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	8 (2.3)	8 (2.3)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.2)	4 (1.2)
白血球減少症	0	0	1 (0.3)	0
血小板減少症	0	0	6 (1.8)	6 (1.8)
血管障害	6 (1.7)	5 (1.4)	5 (1.5)	5 (1.5)
動脈血栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
静脈塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
出血性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血管閉塞	1 (0.3)	0	0	0
動脈不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
大静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝胆道系障害	5 (1.4)	4 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆嚢炎	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胆石症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (1.1)	3 (0.8)	7 (2.0)	5 (1.5)
食欲減退	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低カリウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
過小食	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
背部痛	1 (0.3)	0	0	0
骨粗鬆症性骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
四肢痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
病的骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
骨痛	0	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	3 (0.8)	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
蛋白尿	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腎不全	1 (0.3)	0	0	0
急性腎障害	0	0	3 (0.9)	2 (0.6)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
皮膚および皮下組織障害	3 (0.8)	2 (0.6)	0	0
皮膚筋炎	1 (0.3)	0	0	0
発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
大腿骨骨折	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
股関節部骨折	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血小板数減少	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)
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 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腫瘍のハイパープログレッション	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
精神障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
自殺既遂	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
譫妄	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫系障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Data cut-off as of Mar 01, 2020.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 22.1. 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 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/m276_ae_socpt_1624_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1624_s_t_tesae_j_i.rtf (08NOV2021 1:37)

表 11 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1624 試験）

	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any treatment-related serious TEAE, n (%)	38 (10.7)	30 (8.5)	53 (15.5)	48 (14.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.1)	6 (1.7)	6 (1.8)	6 (1.8)
肺臓炎	6 (1.7)	1 (0.3)	0	0
呼吸困難	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫性肺臓炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
胸水	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
呼吸不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
肺出血	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	7 (2.0)	6 (1.7)	2 (0.6)	2 (0.6)
心房頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
自己免疫性心筋炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心肺停止	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心肺不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心筋炎	1 (0.3)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
心停止	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心筋梗塞	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (1.7)	4 (1.1)	4 (1.2)	2 (0.6)
疲労	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
発熱	2 (0.6)	0	1 (0.3)	0
死亡	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
末梢腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
無力症	0	0	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	6 (1.7)	6 (1.7)	10 (2.9)	10 (2.9)
肺炎	4 (1.1)	4 (1.1)	6 (1.8)	6 (1.8)
胆道感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肺膿瘍	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胸膜感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿路感染	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
胃腸障害	5 (1.4)	2 (0.6)	7 (2.0)	7 (2.0)
口内炎	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸炎	1 (0.3)	0	0	0
下痢	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫性腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
嚥下障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	0	0	4 (1.2)	3 (0.9)
肝胆道系障害	3 (0.8)	3 (0.8)	0	0
免疫性肝炎	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
代謝および栄養障害	3 (0.8)	2 (0.6)	7 (2.0)	5 (1.5)
食欲減退	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
糖尿病性代謝代償不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低カリウム血症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
過小食	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.8)	2 (0.6)	0	0
皮膚筋炎	1 (0.3)	0	0	0
発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (0.6)	2 (0.6)	23 (6.7)	20 (5.8)
貧血	1 (0.3)	1 (0.3)	12 (3.5)	10 (2.9)
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)
発熱性好中球減少症	0	0	8 (2.3)	8 (2.3)
白血球減少症	0	0	1 (0.3)	0
血小板減少症	0	0	6 (1.8)	6 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
四肢痛	1 (0.3)	1 (0.3)	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 (0.3)	1 (0.3)	0	0
腫瘍のハイパープログレッション	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
神経系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=355)		Chemotherapy (N=342)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
脳症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
脳浮腫	0	0	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)
腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
急性腎障害	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
免疫系障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)
血小板数減少	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)
精神障害	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
譫妄	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害	0	0	3 (0.9)	3 (0.9)
動脈不全	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

Data cut-off as of Mar 01, 2020.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 22.1. 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 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/m276_ae_socpt_1624_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1624_s_t_terelsae_j_i.rtf (08NOV2021 1:37)

2.2.3 個別症例の詳細

死亡に至った TEAE 及びその他の重篤な TEAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 Study 1624 Primary Analysis CSR [Section 8]に示す。また、全ての死亡の一覧及び重篤な TEAE の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.4 2.7.4 Appendix [Section 1.2.1]及び[Section 1.2.2]に示す。

2.3 R2810-ONC-1423 試験：進行性悪性腫瘍患者を対象としたプログラム細胞死 1（PD-1）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 を単剤療法又は他の抗癌剤との併用療法で反復投与する First-in-Human 試験（最終報告書、海外試験／評価資料）

Module [5.3.5.2-1]

2.3.1 概要

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

治験の標題：

A First-in-Human Study of Repeat Dosing with REGN2810, a Monoclonal, Fully Human Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), as Single Therapy and in Combination with Other Anti-Cancer Therapies, in Patients with Advanced Malignancies

進行性悪性腫瘍患者を対象としたプログラム細胞死 1（PD-1）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 を単剤療法又は他の抗癌剤との併用療法で反復投与する First-in-Human 試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：3 か国（オーストラリア、スペイン及び米国）の 38 施設

治験期間：

データカットオフ日：2019 年 4 月 30 日

開発のフェーズ：1（First-in-Human）

目的：

主要目的

本試験の 2 つの主要目的は以下のとおりである。

- 用量漸増コホート及び拡大コホート：進行性悪性腫瘍患者を対象として、セミプリマブを単剤療法又は以下との各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。
  - 放射線療法（腫瘍のアブレーションを主目的としたものではなく、免疫刺激を目的とした放射線療法）との併用
  - 低用量シクロホスファミド（CTX）の静脈内投与（制御性 T 細胞［Treg］による免疫応答の阻害療法）
  - 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）の併用下／非併用下での放射線療法及び低用量 CTX の静脈内投与
  - 低用量カルボプラチン及びドセタキセル
  - 低用量ドセタキセル
  - 通常用量カルボプラチン及びパクリタキセル
  - 通常用量カルボプラチン及びペメトレキセド
- 選択された一部の拡大コホート（拡大コホート 2～4）：全般的な奏効率により、単剤療法又は併用療法でのセミプリマブの有効性を評価する。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

副次目的

本試験の副次目的は以下のとおりである。

- セミプリマブの単剤療法又は以下との各併用療法での第 2 相臨床試験の推奨用量（RP2D）を決定する。
  - 放射線療法
  - 低用量 CTX の静脈内投与
  - GM-CSF の併用下／非併用下での放射線療法及び低用量 CTX の静脈内投与
  - 低用量カルボプラチン及びドセタキセル
  - 低用量ドセタキセル
  - 通常用量カルボプラチン及びパクリタキセル
  - 通常用量カルボプラチン及びペメトレキセド
- 拡大コホートにおけるセミプリマブの単剤療法又は各併用療法での抗腫瘍活性を予備的に評価する。抗腫瘍活性の測定には、標準的な総合効果の評価に加え、初回奏効までの期間（TTR）及び奏効の深さ（DpR）に関する定量的解析を含めた。
  - 拡大コホート 1（対象：非小細胞肺癌［NSCLC］患者）：セミプリマブ 200 mg を 2 週ごとに 1 回（Q2W）
  - 拡大コホート 2（対象：NSCLC 患者）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋放射線療法（9 Gy x 3）
  - 拡大コホート 3（対象：頭頸部扁平上皮癌［HNSCC］患者）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF
  - 拡大コホート 4（対象：乳癌［BC］患者）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX
  - 拡大コホート 5（対象：他の PD-1／プログラム細胞死リガンド 1［PD-L1］抗体薬で病勢コントロールを達成［完全奏効（CR）若しくは部分奏効（PR）、又は 8 週間以上の安定（SD）］した後に進行が認められた患者）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF
  - 拡大コホート 6（対象：進行性固形がん［NSCLC、HNSCC 及び BC を除く］患者）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF
  - 拡大コホート 7 及び 8（対象：皮膚有棘細胞癌［CSCC］患者［拡大コホート 7：転移性（M1）の CSCC 患者、拡大コホート 8：局所及び／又は領域進行性（M0）で切除不能な CSCC 患者］）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W
- 以下の投与レジメンでの安全性及び忍容性を評価する。
  - 拡大コホート 7 及び 8（対象：CSCC 患者［拡大コホート 7：転移性（M1）の CSCC 患者、拡大コホート 8：局所及び／又は領域進行性（M0）で切除不能な CSCC 患者］）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W
  - 拡大コホート 9～12（対象：マイクロサテライト不安定性［MSI］が認められる進行性の固形がん患者［拡大コホート 9：結腸直腸癌、拡大コホート 10：子宮内膜癌、拡大コホート 11：前立腺癌、拡大コホート 12：他の MSI コホートに該当しない MSI が認められるその他の主要な固形がん］）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W
  - 拡大コホート 13（対象：進行性又は転移性の肝細胞癌［HCC］患者）：セミプリマブ

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

3 mg/kg Q2W

- 拡大コホート 14 及び 15（対象：進行性の固形がん患者）：
  - 拡大コホート 14：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋カルボプラチン＋ドセタキセル
  - 拡大コホート 15：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋ドセタキセル
- 拡大コホート 16（対象：MSI が認められる治療歴のない転移性結腸直腸癌患者［アジュバント化学療法歴は許容］）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W
- 拡大コホート 17（対象：治療歴のない進行性の NSCLC 患者）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋低用量カルボプラチン＋低用量ドセタキセル
- 拡大コホート 18 及び 19（対象：多形性膠芽腫［GBM］患者［拡大コホート 18：O6-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼの遺伝子プロモーター領域のメチル化が認められない、新たに診断された GBM 患者、拡大コホート 19：再発性 GBM 患者］）：セミプリマブ 1 又は 3 mg/kg Q2W＋放射線療法（6 Gy x 5）
- 拡大コホート 20（対象：ヒト免疫不全ウイルス［HIV］を有する進行性の固形がん患者）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W
- 拡大コホート 21 及び 22（対象：治療歴のない進行性の NSCLC 患者）：セミプリマブ 3 mg/kg を 3 週ごとに 1 回（Q3W）＋プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法
- 拡大コホート 23 及び 24（対象：プラチナ製剤とタキサン系製剤の 2 剤併用化学療法に抵抗性又は不耐容であった再発性又は転移性の子宮頸癌患者）：
  - 拡大コホート 23：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W
  - 拡大コホート 24：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋放射線療法（9 Gy x 3）
- 拡大コホート 25（対象：ヘッジホッグ伝達経路阻害剤［HHI］［vismodegib 又は sonidegib］に抵抗性又は不耐容であった、切除不能な局所進行性及び／又は転移性の皮膚基底細胞癌［BCC］患者）：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W

- 単剤療法又は併用療法で投与したときのセミプリマブの薬物動態（PK）を明らかにする。
- セミプリマブの免疫原性を評価する。
- 全ての拡大コホートにおいて無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）を評価する。

治験方法：

本試験は、進行性固形がん患者を対象とし、セミプリマブを単剤療法又は様々な併用療法で投与する第 1 相、非盲検、多施設共同、用量漸増投与試験であった。初めに用量漸増コホート（表 12）で、セミプリマブ単剤療法及び以下との各併用療法を評価した。

- 放射線療法（9 Gy x 3 又は 6 Gy x 5）
- CTX
- 放射線療法＋CTX

表 12 - 用量漸増コホート（R2810-ONC-1423 試験）

コホート名	レジメン
用量漸増コホート-1	セミプリマブ 0.3 mg/kg 単剤療法（用量漸増コホート 1 で最大耐量［MTD］を超えた場合に実施する予備コホート）
用量漸増コホート 1 [a]	セミプリマブ 1 mg/kg 単剤療法

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

用量漸増コホート 2	セミプリマブ 3 mg/kg 単剤療法
用量漸増コホート 3	セミプリマブ 10 mg/kg 単剤療法
用量漸増コホート 4	セミプリマブ 1 mg/kg＋放射線療法（6 Gy x 5）
用量漸増コホート 5	セミプリマブ 1 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）
用量漸増コホート 6	セミプリマブ 3 mg/kg（又は MTD）＋CTX
用量漸増コホート 7	セミプリマブ 3 mg/kg（又は MTD）＋放射線療法（6 Gy x 5）
用量漸増コホート 8	セミプリマブ 3 mg/kg（又は MTD）＋放射線療法（9 Gy x 3）
用量漸増コホート 9	セミプリマブ 3 mg/kg（又は MTD）＋放射線療法（6 Gy x 5）＋CTX
用量漸増コホート 10	セミプリマブ 3 mg/kg（又は MTD）＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX

a 最初の被験者の初回来院は、用量漸増コホート 1（セミプリマブ 1 mg/kg 単剤療法）で計画された。治験実施計画書上、用量漸増コホート-1（セミプリマブ 0.3 mg/kg 単剤療法）を予備コホートとして設定し、セミプリマブ 1 mg/kg が MTD を超えた場合に実施することとした。

用量漸増コホートでセミプリマブの推奨用量を確認後、拡大コホート（表 13）への新規患者の組入れを開始し、セミプリマブの単剤療法及び併用療法を評価した。

表 13 - 拡大コホート（R2810-ONC-1423 試験）

コホート名	対象	レジメン
拡大コホート 1	NSCLC 患者	セミプリマブ 200 mg
拡大コホート 2	NSCLC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）
拡大コホート 3	HNSCC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF
拡大コホート 4	BC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX
拡大コホート 5	他の PD-1/PD-L1 抗体による治療歴を有する進行性固形がん患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF
拡大コホート 6	進行性固形がん（NSCLC、HNSCC 及び BC を除く）患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）＋CTX＋GM-CSF
拡大コホート 7	転移性（M1）CSCC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg
拡大コホート 8	局所及び／又は領域進行性（M0）で切除不能な CSCC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

拡大コホート 9	MSI が認められる転移性結腸直腸癌患者	セミプリマブ 3 mg/kg
拡大コホート 10	MSI が認められる転移性子宮内膜癌患者	セミプリマブ 3 mg/kg（被験者組入れが不十分なため本コホートは中止した）
拡大コホート 11	MSI が認められる去勢抵抗性前立腺癌患者	セミプリマブ 3 mg/kg（被験者組入れが不十分なため本コホートは中止した）
拡大コホート 12	拡大コホート 9～11 に該当しない MSI が認められるその他の進行性固形がん患者	セミプリマブ 3 mg/kg
拡大コホート 13	進行性又は転移性 HCC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg
拡大コホート 14	一次治療の化学療法終了後に病勢進行が認められた進行性固形がん患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋カルボプラチン＋低用量ドセタキセル
拡大コホート 15	一次治療の化学療法終了後に病勢進行が認められた進行性固形がん患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋低用量ドセタキセル
拡大コホート 16	MSI が認められる治療歴のない転移性結腸直腸癌患者	セミプリマブ 3 mg/kg（被験者組入れが不十分なため本コホートは中止した）
拡大コホート 17	治療歴のない進行性 NSCLC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋低用量カルボプラチン＋ドセタキセル
拡大コホート 18	新たに診断された GBM 患者	セミプリマブ 1 又は 3 mg/kg＋放射線療法（6 Gy x 5）
拡大コホート 19	再発性 GBM 患者	セミプリマブ 1 又は 3 mg/kg＋放射線療法（6 Gy x 5）
拡大コホート 20	HIV を有する進行性固形がん患者	セミプリマブ 3 mg/kg
拡大コホート 21*	治療歴のない進行性 NSCLC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋通常用量カルボプラチン＋パクリタキセル
拡大コホート 22*	治療歴のない進行性非扁平上皮型 NSCLC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋通常用量カルボプラチン＋ペメトレキセド
拡大コホート 23	再発性又は転移性子宮頸癌患者	セミプリマブ 3 mg/kg
拡大コホート 24	再発性又は転移性子宮頸癌患者	セミプリマブ 3 mg/kg＋放射線療法（9 Gy x 3）
拡大コホート 25	HHI 療法に抵抗性の BCC 患者	セミプリマブ 3 mg/kg

*セミプリマブは、拡大コホート 21 及び 22 では Q3W で、それ以外は Q2W で投与した。

各用量漸増コホート及び各拡大コホートのいずれも、おおむね同様の試験構成（スクリーニング期間、治療期間、及び追跡調査期間）であった。スクリーニング期間は 28 日間であった。治療期間中、被験者は 56 日間の各治療サイクルの Day 1、15±3、29±3、及び 43±3 にセミプリマブが投与され、治療期間は最大 48 週間であった（拡大コホート 21 及び 22 を除く）。拡大コホート 21 及び

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

22 では、セミプリマブは Q3W で投与された。全ての患者で、各サイクル終了時に腫瘍を評価した。追跡調査期間は、28（±7）日間隔の最大 7 回の来院で構成された。

用量漸増コホート

本試験の用量漸増コホートでは、3+3 デザインの用量漸増法を適用し、各コホートに最初に 3 名の患者を組み入れた。最初の 3 名に DLT が認められなかった場合、当該用量の忍容性が確認されたものとし、その次の用量レベルのコホートを開始可能とした。最初の 3 名中 1 名に DLT が認められた場合、3 名を追加で組み入れ、合計 6 名とした。6 名中 1 名のみに DLT が認められた場合、当該用量の忍容性が確認されたものとした。

拡大コホート

拡大コホートでは新たな併用療法（すなわち、GM-CSF、ドセタキセル、カルボプラチン、ペメトレキセド又はパクリタキセル）を評価し、DLT を観察するため Safety Run-in を導入した。一般的に、用量漸増コホートで既に DLT 評価を実施済みのセミプリマブ単剤療法又は併用療法では、拡大コホートで新たな DLT モニタリングの実施は必要ないものとした。ただし、拡大コホート 18 及び 19（GBM 患者を対象としたセミプリマブと放射線療法［6 Gy x 5］の併用療法）、並びに拡大コホート 20（HIV を有する進行性固形がん患者を対象としたセミプリマブの単剤療法）については、これらの患者集団で潜在的なリスクが増大する可能性があるため、各コホートで最初に組み入れられた 6 名で DLT モニタリングを実施した。

本試験では、患者内用量漸増を許容しなかった。DLT 観察期間は、セミプリマブ初回投与後の最初の 28 日間と定義した。ただし、拡大コホート 21 及び 22 での DLT 観察期間は、セミプリマブ初回投与後 21 日間と定義した。本試験の用量漸増コホートでは、各コホートで最初に組み入れられた被験者全員が 28 日間の安全性評価を完了し、用量漸増レビュー会議でデータが評価された後に、次の用量レベルの組入れを開始した。

投与期間及び観察期間：

各被験者は最大 48 週間の治験治療を受け、続いて 24 週間の追跡調査期間に移行した。追跡調査期間中に病勢進行が認められた患者は、再治療を受ける選択ができるものとした。

被験者数：

398 名の患者が本試験に組み入れられた。

対象患者：

本試験の対象集団は、進行性の固形がん患者であった。

治験治療：

用量／投与経路／スケジュール

- セミプリマブ単剤療法又は以下のいずれかとの併用療法として、セミプリマブ 1 又は 3 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与を Q2W で 48 週間投与した（表 12 及び表 13 参照）。
  - 放射線療法：セミプリマブ初回投与後 1 週に 30 Gy（6 Gy x 5）又は 27 Gy（9 Gy x 3）のいずれかを照射
  - 低用量 CTX：200 mg/m^2 の静脈内投与を約 14 日ごとに 1 回で計 4 回。セミプリマブ初回投与前日（Day -1）から開始し、最初の 4 回の各セミプリマブ投与の前日に投与
  - GM-CSF：250 µg の 7 日間連日皮下投与を合計 4 サイクル（最初の 56 日間の治療サイクルの Day 1～7、15～21、29～35 及び 43～49）

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

- ドセタキセル：最初の 56 日間の治療サイクルの Day 1、8、29 及び 36 に 30 mg/m^2 を約 1 時間かけて静脈内投与
- 低用量カルボプラチン：最初の 56 日間の治療サイクルの Day 1、8、29 及び 36 に AUC2 として約 30 分かけて静脈内投与
- パクリタキセル：21 日間の治療サイクルの Day 1 に 200 mg/m^2 を約 3 時間かけて静脈内投与を合計 4 サイクル
- 通常用量カルボプラチン：21 日間の治療サイクルの Day 1 に AUC6 として約 30 分かけて静脈内投与を合計 4 サイクル
- ペメトレキセド：21 日間の治療サイクルの Day 1 に 500 mg/m^2 を約 10 分かけて静脈内投与を合計 4 サイクル

- 用量漸増コホート 3 では、セミプリマブ単剤療法として、セミプリマブ 10 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与し、Q2W で 48 週間投与した。
- 拡大コホート 1 では、セミプリマブ単剤療法として、セミプリマブ 200 mg Q2W を評価した。

評価基準：

有効性評価項目

有効性評価項目は以下のとおりである。

- 客観的奏効率（ORR）：最大の解析対象集団（FAS）を対象とし、固形がんにおける効果判定規準（RECIST）version 1.1（以下、RECIST 1.1）に基づき、最良総合効果（BOR）で CR 又は PR のいずれかと判定された被験者の割合
- 病勢コントロール率（DCR）：FAS を対象とし、BOR で CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合
- 持続的病勢コントロール率（DDCR）：BOR で CR、PR 又は SD と判定され、かつ病勢進行が 16 週間以上（Week 16 の 1 週間前までの腫瘍評価を利用可能とする）認められなかった被験者の割合
- DpR：標的病変の最長径の和におけるベースラインからの変化率又は最良の変化率
- TTR：BOR で CR 又は PR と判定された被験者を対象とし、治験治療開始から、CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準に最初に合致した時点までの期間
- 奏効期間（DOR）：BOR で CR 又は PR と判定された被験者を対象とし、最初に奏効（CR 又は PR）が確認された日から、画像診断により確認された進行（PD）又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間。カットオフ日までに PD 又は死亡が認められなかった被験者は、最後の適切な腫瘍評価時点で打ち切ることとした。
- 病勢コントロール期間（DODC）：BOR で SD、CR 又は PR と判定された被験者を対象とし、治験治療開始から、再発若しくは PD（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間。観察期間中に PD が認められなかった被験者は、最後の適切な腫瘍評価時点で打ち切ることとした。
- PFS：FAS の全ての被験者を対象とし、治験治療開始から、再発若しくは PD（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間。カットオフ日までに PD 又は死亡が認められなかった被験者は、カットオフ日以前の最後の適切な腫瘍評価時点で打ち切ることとした。ベースライン後の評価がない被験者は、治験治療開始日で打ち切ることとした。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

- OS：治験治療開始から、理由を問わない死亡までの期間。カットオフ日時点での死亡が確認できなかった被験者は、被験者の生存が確認できた最後の日で打ち切ることとした。

安全性評価項目

有害事象及び重篤な有害事象

安全性観察期間（pre-treatment 期間、on-treatment 期間、及び post-treatment 期間からなる）に認められた以下の有害事象（AE）を収集した。

- AE：治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）
- 重篤な有害事象（SAE）：治験実施計画書で定義された基準に従って重篤と分類された全ての AE
- Infusion-related reaction（IRR）：セミプリマブの投与中又は投与終了後 2 時間以内に発現した全ての AE
- 免疫関連有害事象（irAE）：治験薬曝露に関連し、免疫学的現象に一致する原因不明の全ての AE。セミプリマブの irAE は治験責任医師の評価により特定した。
- 治験薬投与前 AE：pre-treatment 期間中に発現した AE
- 治験薬投与下 AE：on-treatment 期間中に発現又は悪化した AE
- 治験薬投与後 AE：post-treatment 期間中に発現又は悪化した AE
- 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）：on-treatment 期間中に発現又は悪化した AE、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 AE

特に注目すべき有害事象

セミプリマブの特に注目すべき有害事象（AESI）として以下を含めた。

- DLT 基準に合致した全ての AE
- Grade 2 以上の IRR
- Grade 2 以上のアレルギー反応及び過敏症反応
- Grade 3 以上の irAE（電子症例報告書上の記録）
- ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ（PI3-K）阻害剤による治療歴を有する被験者における重症度を問わない irAE

手順及び評価：

腫瘍の画像評価（コンピューター断層撮影法又は磁気共鳴画像法）を、腫瘍負荷を評価し、RECIST 1.1（又はその他の腫瘍特異的な基準）を用いて治験治療の有効性プロファイルを評価するために実施した。

身体検査、臨床検査、バイタルサイン、心電図、妊娠可能な女性に対する妊娠検査、並びに AE 及び併用薬の記録が、被験者の安全を確保し、治験治療の安全性プロファイルを評価するために実施された。

その他に以下の評価を実施した。

- PK／薬力学的検体
- 腫瘍生検（用量漸増コホートでは任意、拡大コホートでは全ての被験者で実施することとした）
- セミプリマブ曝露、臨床手技又は合併症に関連するバイオマーカー（細胞学的及び分子学

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

的）、並びに腫瘍及びゲノム遺伝子マーカー

統計手法：

本報告では、治験総括報告書（CSR）の解析に用いられた最終データを示す。

ベースライン及び安全性の解析は、以下の群について実施した。

- 用量漸増コホートの被験者（用量レベル別）
- 拡大コホートの被験者（コホート別）：
  - セミプリマブ単剤療法を受けた転移性 CSCC（mCSCC）又は局所進行性 CSCC（laCSCC）と再分類された全ての CSCC 患者（肛門及び性器の SCC を伴う患者を除く）
  - セミプリマブ単剤療法を受けた全ての CSCC 患者（コホート 7 及び 8 のコホート別）
  - セミプリマブ単剤療法又は併用療法を受けた NSCLC 患者（コホート 1 及び 2 のコホート別）
  - 拡大コホートに組み入れられた全ての被験者（コホート別）
- 全ての被験者（用量レベル別）
- 全ての被験者（療法別：単剤療法又は併用療法）
- 単剤療法を受けた被験者（用量レベル別）
- 併用療法を受けた被験者（併用療法の種類別：セミプリマブ＋化学療法のみ、セミプリマブ＋放射線療法のみ、セミプリマブ＋化学療法＋放射線療法）

有効性の解析は、以下の集団について実施した。

- 用量漸増コホートの被験者（用量レベル別）
- 拡大コホートの被験者（コホート別）：
  - セミプリマブ単剤療法を受けた mCSCC 又は laCSCC と再分類された全ての CSCC 患者（肛門及び性器の SCC を伴う患者を除く）
  - セミプリマブ単剤療法を受けた全ての CSCC 患者（コホート 7 及び 8 のコホート別）
  - セミプリマブ単剤療法又は併用療法を受けた NSCLC 患者（コホート 1 及び 2 のコホート別）
  - 拡大コホートに組み入れられた全ての被験者（コホート別）

CSCC 患者を対象とした解析

CSCC 患者における安全性及び有効性は 2 つの手法で解析した。

- 主解析：海外における CSCC の適応でのセミプリマブの承認申請資料において定義された mCSCC 及び laCSCC の分類を使用。この解析には、本試験の用量漸増コホート又は拡大コホート 7 若しくは 8 のいずれかでセミプリマブ単剤療法を受けた全ての mCSCC 及び laCSCC 患者が含まれた。
- 副次解析：本試験の拡大コホート 7（転移性［M1］の CSCC 患者）又は拡大コホート 8（局所及び／又は領域進行性［M0］の CSCC 患者）への組入れ基準に従った分類を使用。これらの結果は、追加の解析帳票として示した。

mCSCC は、リンパ節（所属、隣接若しくは遠隔）又はその他の遠隔臓器への転移が認められる紫外線誘発性の CSCC と定義した。laCSCC は、リンパ節（所属、隣接及び／又は遠隔）又はその他の遠隔臓器への転移が認められない紫外線誘発性の CSCC と定義した。これらの定義で CSCC 患者を

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

mCSCC 又は laCSCC 患者に再分類することにより、海外における mCSCC 又は手術の対象とならない laCSCC 患者の治療を目的としたセミプリマブの承認申請を支持する有効性データを提示可能とした。

被験者数の設定根拠

用量漸増コホートでは、コホート内でセミプリマブの単剤療法又は併用療法のそれぞれの DLT を評価するため、3+3 デザインを適用した。第 1 相試験の用量漸増パートは標準的な 6 名のコホートとし、10 コホートで 60 名の被験者を計画した。

拡大コホートでは、25 コホートでそれぞれ被験者数を設定した。

CSCC 患者を対象としたコホート（拡大コホート 7 及び 8）では、転移性（M1）の CSCC 患者並びに局所及び／又は領域進行性（M0）の CSCC 患者それぞれにおけるセミプリマブ単剤療法の安全性及び忍容性を評価するために、拡大コホート 7 に 10 名、拡大コホート 8 に 20 名の患者を組み入れることとした。

有効性の解析

有効性評価項目である ORR、DCR 及び DDCR について、Clopper-Pearson 法を用いた正確な両側 95%信頼区間（CI）とともに要約した。

CSCC 及び NSCLC 患者における有効性の結果は、2 名の放射線科医師、及び必要に応じて 1 名の評価者によって中央判定された。

総合効果

BOR は、治験治療開始から追跡調査期間終了までに記録された最良の効果を指す。新たな抗がん治療の開始前に評価された効果を用い、確定のための要件を全て考慮した。

BOR での CR 又は PR の判定は、4 週間以上経過した時点における次の総合効果の評価で CR 又は PR と確認されることとした。BOR での SD の判定は、治験治療開始後 39 日以降に 1 回以上 SD の基準に合致することとした。BOR での初期の PD の判定は、RECIST 1.1 を用いた確定は不要とした。

ORR

ORR は、FAS を対象とし、GBM 患者では Response Assessment in Neuro-Oncology（RANO）基準、その他全ての患者では RECIST 1.1 に基づき、BOR で CR 又は PR と判定された被験者の割合と定義した。

DCR 及び DDCR

DCR は、FAS を対象とし、BOR で CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合と定義した。DDCR は、BOR で CR 若しくは PR、又は SD かつ病勢進行が 16 週間以上（Week 16 の 1 週間前までの腫瘍評価を利用可能とする）認められないと判定された被験者の割合と定義した。

DOR、PFS 及び OS は一覧を提示し、Kaplan-Meier 法を用いて記述統計量により要約した。

DOR

DOR は、奏効（CR 又は PR）が認められた被験者を対象とし、BOR で最初に CR 又は PR と判定された日から、最初の PD 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と定義した。

TTR

TTR は、BOR で CR 又は PR と判定された被験者を対象とし、治験治療開始から、CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準に最初に合致した時点までの期間と定義し、記述統計量を用いて要約した。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

PFS

PFS は、治験治療開始から、再発若しくは PD（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義した。

OS

OS は、治験治療開始から、理由を問わない死亡までの期間と定義した。

安全性の解析

安全性及び忍容性の解析は、安全性解析対象集団（SAF）を対象に実施した。安全性解析は、主に on-treatment 期間の TEAE 及び post-treatment 期間の治験薬との因果関係が否定できない AE に基づいて評価した。

安全性の変数については、3 つの安全性観察期間（pre-treatment 期間、on-treatment 期間、post-treatment 期間）が定義された。

- Pre-treatment 期間：同意説明文書に署名したときから治験薬初回投与までの期間
- On-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 30 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 30 日を超えて、セミプリマブの再投与を受けた被験者：セミプリマブの初回投与から、予定されたセミプリマブの最終投与後 30 日までの期間
  - セミプリマブの延長投与を受けた被験者／早期に再投与を受けた被験者（すなわち、予定された 48 週間のセミプリマブの投与を止めずに、治験で予定されたセミプリマブの最終投与後 30 日以内にセミプリマブの投与を継続した被験者）：セミプリマブの初回投与から、全てのセミプリマブの最終投与後 30 日までの期間。これらの被験者における延長投与（早期再投与）は、治験で予定されたセミプリマブの投与の一部とみなした。

  On-treatment 期間の全ての安全性データを要約した。
- Post-treatment 期間：on-treatment 期間終了の翌日から起算する期間と定義した。
- 治験で予定されたセミプリマブの最終投与後 30 日を超えて、セミプリマブの再投与を受けた被験者については、再投与期間中の主な安全性データ（例：TEAE、SAE、irAE、IRR）を別途要約した。

  治験で予定された投与期間及び再投与期間の全てのデータを一覧にした。
- Day 1 は被験者がセミプリマブ投与を受けた初日を指し、Day -1 は Day 1 の前日を指す。本試験では Day 0 は設定していない。

要約：

合計 580 名の患者が本試験の適格性確認のためのスクリーニングを受け、そのうち 398 名が組み入れられた。最終の CSR のデータカットオフ日時点（2019 年 4 月 30 日）で、全被験者が治療期間及び追跡調査期間を完了し、2 名が再治療中で、2 名が再投与後の追跡調査中であった。これら 4 名の結果は、今後、CSR の補遺として報告予定である。本試験は組入れを完了した（米国：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、米国以外：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

被験者集団

用量漸増コホート 60 名及び拡大コホート 338 名の合計 398 名の試験結果を提示した。CSCC 患者における主解析に用いた 26 名は、用量漸増コホートの 1 名、並びに拡大コホート 7 及び 8 の 25 名で

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

構成された。そのうち 16 名は mCSCC 患者、10 名は laCSCC 患者であった。

本試験の用量漸増コホートでは、組み入れられた被験者 60 名のうち 12 名（20%）が 48 週間の治療期間を完了した。最も多かった治験治療中止理由は、病勢進行又は再発（63.3%［38/60 名］）であった。その他の全ての治験治療中止理由は、用量漸増コホートの全被験者の 10%以下で報告された。

CSCC 患者 26 名のうち 12 名（53.8%）は治験で予定された 48 週間の治験治療を完了した。最も多かった（予定された 48 週間より前の）治験治療中止理由は病勢進行（26.9%［7/26 名］）であった。被験者の内訳は、全体集団と CSCC 患者集団で同様であった。

NSCLC 患者 53 名のうち 13 名（24.5%）は治験で予定された 48 週間の治験治療を完了した。最も多かった（予定された 48 週間より前の）治験治療中止理由は病勢進行（64.2%［34/53 名］）であった。その他の全ての治験治療中止の理由は、NSCLC 患者の 10%未満で報告された。

有効性及び安全性の結果

本解析での主な試験結果を以下に示す。

- 用量漸増コホートにおけるセミプリマブの安全性及び PK の解析結果により、拡大コホートでセミプリマブ 3 mg/kg Q2W の用法・用量を用いて本試験を継続することが支持された。
- SAF における比較的多く認められた TEAE は、疲労（32.9%）、悪心（27.4%）、便秘（20.6%）、食欲減退（19.3%）、及び下痢（18.6%）であった。
- CSCC 患者の観察期間の中央値は 10.4 か月（範囲：1.6～18.7 か月）であった。
- mCSCC 及び laCSCC 患者における有効性の結果は、セミプリマブ投与の治療上のベネフィットを示唆した。セミプリマブ単剤療法を受けた CSCC 患者 26 名において、独立中央判定委員会の評価による RECIST 1.1 に基づく ORR は 50.0%であった（PR：13 名、CR：0 名、SD：6 名、Non-CR/Non-PD：1 名、PD：3 名、評価不能：3 名）。データカットオフ日時点で、奏効が認められた CSCC 患者の 84.6%（11/13 名）で DOR が 8 か月以上に達した。
- CSCC 患者集団の年齢の中央値（72.5 歳）は、本試験の全体集団の中央値（62.0 歳）より 10 歳以上高かったが、CSCC 患者集団と全体集団で安全性に臨床的に意味のある違いは認められなかった。CSCC 患者集団における比較的多く認められた TEAE、Grade 3 以上の TEAE、及び SAE は、本試験の全体集団で報告されたものとおおむね同様であった。Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、セミプリマブ単剤療法を受けた被験者（43.1%）よりも、併用療法を受けた被験者（51.9%）で高かった。
- NSCLC 患者の観察期間の中央値は、拡大コホート 1 に組み入れられた被験者では 7.01 か月（範囲：1.0～18.2 か月）、拡大コホート 2 に組み入れられた被験者では 4.99 か月（範囲：1.5～17.9 か月）であった。
- NSCLC 患者における有効性の結果は、セミプリマブ単剤療法の治療上のベネフィットを示唆した。拡大コホート 1 に組み入れられ、セミプリマブ単剤療法を受けた NSCLC 患者 20 名において、独立中央判定委員会の評価による RECIST 1.1 に基づく ORR は 25.0%であった（PR：5 名、CR：0 名、SD：4 名、Non-CR/Non-PD：1 名、PD：10 名、評価不能：0 名）。拡大コホート 2 に組み入れられ、セミプリマブ 3 mg/kg Q2W＋放射線療法（9 Gy x 3）の併用療法を受けた NSCLC 患者 33 名において、独立中央判定委員会の評価による RECIST 1.1 に基づく ORR は 6.1%であった（PR：2 名、CR：0 名、SD：7 名、Non-CR/Non-PD：0 名、PD：18 名、評価不能：6 名）。データカットオフ日時点で、拡大コホート 1 の奏効が認められた被験者のうち 80.0%（4/5 名）及び拡大コホート 2 の奏効が認められた被験者のうち 100%（2/2 名）で DOR が 8 か月以上に達した。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1423

- 併用療法を用いたコホートにおいて、セミプリマブの新たな免疫関連の安全性シグナルは特定されなかった。一部の AE（化学療法に典型的な悪心など）は、セミプリマブ単剤療法を受けた被験者よりも、併用療法を受けた被験者で多く認められた。IRR は、単剤療法を用いたコホートよりも、併用療法を用いたコホートで多く認められた。一部の IRR は、併用療法で用いた薬剤が原因となった可能性もある。全体として、セミプリマブの安全性プロファイルは、その他の抗 PD-1 抗体薬と同様であった。

結論：

セミプリマブ投与は、進行性の固形がん患者において許容可能な安全性プロファイルを示した。また、セミプリマブは様々な種類のがんの患者で有効性を示した。本試験における有効性及び安全性の結果、ベネフィット・リスクのバランスは、CSCC、BCC、子宮頸癌、NSCLC 及びその他のがんの治療におけるセミプリマブの更なる開発の論理的根拠を示すものであった。

報告書の日付：2020 年 8 月 19 日

2.3.2 有害事象

表 14 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団

（R2810-ONC-1423 試験）

	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, n (%)	127 (97.7)	56 (43.1)	266 (99.3)	139 (51.9)	393 (98.7)	195 (49.0)
胃腸障害	68 (52.3)	10 (7.7)	185 (69.0)	20 (7.5)	253 (63.6)	30 (7.5)
悪心	19 (14.6)	0	90 (33.6)	3 (1.1)	109 (27.4)	3 (0.8)
便秘	21 (16.2)	0	61 (22.8)	2 (0.7)	82 (20.6)	2 (0.5)
下痢	24 (18.5)	2 (1.5)	50 (18.7)	3 (1.1)	74 (18.6)	5 (1.3)
嘔吐	12 (9.2)	0	44 (16.4)	4 (1.5)	56 (14.1)	4 (1.0)
腹痛	16 (12.3)	1 (0.8)	31 (11.6)	4 (1.5)	47 (11.8)	5 (1.3)
口内炎	4 (3.1)	0	26 (9.7)	1 (0.4)	30 (7.5)	1 (0.3)
口内乾燥	8 (6.2)	0	13 (4.9)	0	21 (5.3)	0
腹部膨満	4 (3.1)	0	11 (4.1)	1 (0.4)	15 (3.8)	1 (0.3)
消化不良	3 (2.3)	0	9 (3.4)	0	12 (3.0)	0
上腹部痛	2 (1.5)	0	9 (3.4)	0	11 (2.8)	0
嚥下障害	3 (2.3)	0	8 (3.0)	0	11 (2.8)	0
口腔内痛	2 (1.5)	0	5 (1.9)	0	7 (1.8)	0
胃炎	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.5)	0	6 (1.5)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	2 (1.5)	0	4 (1.5)	0	6 (1.5)	0
歯痛	0	0	6 (2.2)	1 (0.4)	6 (1.5)	1 (0.3)
小腸閉塞	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.5)	3 (1.1)	5 (1.3)	4 (1.0)
下腹部痛	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
腹水	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (0.7)	0	4 (1.0)	1 (0.3)
鼓腸	2 (1.5)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
腸閉塞	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.0)	4 (1.0)
胃腸出血	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.4)	0	3 (0.8)	2 (0.5)
痔核	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
食道炎	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
腹部不快感	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
口唇炎	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
大腸炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
齲歯	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
腸炎	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
メレナ	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0
肛門周囲痛	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
直腸出血	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肛門失禁	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
おくび	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
食中毒	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
消化管運動低下	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
舌炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
舌痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血便排泄	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
イレウス	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
口唇水疱	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
口唇腫脹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
弛緩歯	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
不正咬合	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
嚥下痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
口腔浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
食道痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
口腔内分泌物	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
口腔障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
口腔知覚不全	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
膵炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
直腸分泌物	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
逆流性胃炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
歯の障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
歯の脱落	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
上部消化管出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腹壁静脈瘤	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (50.8)	7 (5.4)	170 (63.4)	10 (3.7)	236 (59.3)	17 (4.3)
疲労	38 (29.2)	1 (0.8)	93 (34.7)	6 (2.2)	131 (32.9)	7 (1.8)
発熱	10 (7.7)	0	43 (16.0)	1 (0.4)	53 (13.3)	1 (0.3)
無力症	9 (6.9)	3 (2.3)	35 (13.1)	2 (0.7)	44 (11.1)	5 (1.3)
末梢性浮腫	11 (8.5)	0	28 (10.4)	0	39 (9.8)	0
悪寒	6 (4.6)	0	14 (5.2)	0	20 (5.0)	0
インフルエンザ様疾患	6 (4.6)	0	6 (2.2)	0	12 (3.0)	0
非心臓性胸痛	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (1.1)	0	6 (1.5)	2 (0.5)
疼痛	2 (1.5)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	6 (1.5)	1 (0.3)
末梢腫脹	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0
倦怠感	2 (1.5)	0	3 (1.1)	0	5 (1.3)	0
胸痛	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
早期満腹	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
顔面浮腫	0	0	4 (1.5)	0	4 (1.0)	0
歩行障害	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
注射部位発疹	0	0	4 (1.5)	0	4 (1.0)	0
限局性浮腫	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.1)	0	4 (1.0)	1 (0.3)
カテーテル留置部位紅斑	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
局所腫脹	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
カテーテル留置部位疼痛	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0
分泌物分泌	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
腋窩痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
石灰沈着症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
カテーテル留置部位漏出	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
カテーテル留置部位痂皮	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
胸部不快感	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
炎症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
注射部位反応	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
滴下投与部位臭	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
小結節	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
浮腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
体温調節障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	49 (37.7)	6 (4.6)	130 (48.5)	17 (6.3)	179 (45.0)	23 (5.8)
関節痛	15 (11.5)	1 (0.8)	39 (14.6)	2 (0.7)	54 (13.6)	3 (0.8)
背部痛	5 (3.8)	0	37 (13.8)	6 (2.2)	42 (10.6)	6 (1.5)
筋肉痛	10 (7.7)	1 (0.8)	20 (7.5)	0	30 (7.5)	1 (0.3)
四肢痛	9 (6.9)	1 (0.8)	21 (7.8)	1 (0.4)	30 (7.5)	2 (0.5)
筋骨格痛	6 (4.6)	0	12 (4.5)	1 (0.4)	18 (4.5)	1 (0.3)
筋力低下	4 (3.1)	0	13 (4.9)	3 (1.1)	17 (4.3)	3 (0.8)
筋痙縮	7 (5.4)	0	7 (2.6)	1 (0.4)	14 (3.5)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
頚部痛	5 (3.8)	0	9 (3.4)	3 (1.1)	14 (3.5)	3 (0.8)
筋骨格系胸痛	3 (2.3)	0	7 (2.6)	0	10 (2.5)	0
骨痛	2 (1.5)	0	7 (2.6)	0	9 (2.3)	0
関節炎	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
側腹部痛	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
鼡径部痛	2 (1.5)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
関節腫脹	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
椎間板変性症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
骨腫脹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
滑液包炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胸壁腫瘤	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
尾骨痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肋軟骨炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
椎間板突出	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
四肢腫瘤	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
筋拘縮	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
ミオパチー	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
変形性関節症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
骨粗鬆症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
顎痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
病的骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
多発性関節炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
シェーグレン症候群	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
軟部組織壊死	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
脊椎痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
顎関節症候群	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
開口障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	53 (40.8)	13 (10.0)	124 (46.3)	41 (15.3)	177 (44.5)	54 (13.6)
食欲減退	23 (17.7)	1 (0.8)	54 (20.1)	2 (0.7)	77 (19.3)	3 (0.8)
低カリウム血症	7 (5.4)	1 (0.8)	27 (10.1)	5 (1.9)	34 (8.5)	6 (1.5)
脱水	8 (6.2)	1 (0.8)	23 (8.6)	7 (2.6)	31 (7.8)	8 (2.0)
低ナトリウム血症	7 (5.4)	5 (3.8)	16 (6.0)	11 (4.1)	23 (5.8)	16 (4.0)
低リン酸血症	4 (3.1)	0	19 (7.1)	8 (3.0)	23 (5.8)	8 (2.0)
低マグネシウム血症	3 (2.3)	0	18 (6.7)	1 (0.4)	21 (5.3)	1 (0.3)
低アルブミン血症	5 (3.8)	1 (0.8)	15 (5.6)	1 (0.4)	20 (5.0)	2 (0.5)
高血糖	3 (2.3)	1 (0.8)	11 (4.1)	5 (1.9)	14 (3.5)	6 (1.5)
高カルシウム血症	4 (3.1)	2 (1.5)	6 (2.2)	3 (1.1)	10 (2.5)	5 (1.3)
低カルシウム血症	1 (0.8)	0	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (1.8)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0
高尿酸血症	3 (2.3)	0	2 (0.7)	0	5 (1.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
糖尿病	1 (0.8)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.0)	3 (0.8)
高ナトリウム血症	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
代謝性アシドーシス	2 (1.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.3)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
体液貯留	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
高コレステロール血症	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
鉄欠乏	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
栄養障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
アシドーシス	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
成長障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
水分過負荷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
高マグネシウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
高リン酸塩血症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
低クロール血症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
低血糖	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
多飲症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
１型糖尿病	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
ビタミンＤ欠乏	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (38.5)	7 (5.4)	110 (41.0)	23 (8.6)	160 (40.2)	30 (7.5)
咳嗽	19 (14.6)	1 (0.8)	33 (12.3)	1 (0.4)	52 (13.1)	2 (0.5)
呼吸困難	16 (12.3)	1 (0.8)	36 (13.4)	6 (2.2)	52 (13.1)	7 (1.8)
口腔咽頭痛	3 (2.3)	0	14 (5.2)	0	17 (4.3)	0
鼻閉	6 (4.6)	0	8 (3.0)	0	14 (3.5)	0
肺臓炎	5 (3.8)	1 (0.8)	8 (3.0)	4 (1.5)	13 (3.3)	5 (1.3)
喀血	3 (2.3)	1 (0.8)	8 (3.0)	0	11 (2.8)	1 (0.3)
肺塞栓症	4 (3.1)	2 (1.5)	7 (2.6)	7 (2.6)	11 (2.8)	9 (2.3)
低酸素症	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (2.2)	1 (0.4)	8 (2.0)	2 (0.5)
湿性咳嗽	3 (2.3)	0	5 (1.9)	0	8 (2.0)	0
上気道咳症候群	2 (1.5)	0	5 (1.9)	0	7 (1.8)	0
発声障害	3 (2.3)	0	3 (1.1)	0	6 (1.5)	0
鼻出血	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0
アレルギー性鼻炎	3 (2.3)	0	2 (0.7)	0	5 (1.3)	0
鼻漏	2 (1.5)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
労作性呼吸困難	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
胸水	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.3)
喘鳴	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
気胸	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
呼吸不全	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
気道うっ血	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
無気肺	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
気管支痙攣	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
息詰まり	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
肝性胸水	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
低換気	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
気管支分泌増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
喉頭の炎症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
喉頭浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
喉頭痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
喉頭狭窄	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺浸潤	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
副鼻腔分泌過多	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
咽頭浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
肺うっ血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肺サルコイドーシス	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
鼻痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
副鼻腔痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
変色痰	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
痰貯留	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
上気道うっ血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	51 (39.2)	5 (3.8)	96 (35.8)	6 (2.2)	147 (36.9)	11 (2.8)
そう痒症	15 (11.5)	1 (0.8)	15 (5.6)	0	30 (7.5)	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	11 (8.5)	1 (0.8)	17 (6.3)	0	28 (7.0)	1 (0.3)
発疹	6 (4.6)	0	21 (7.8)	1 (0.4)	27 (6.8)	1 (0.3)
脱毛症	0	0	16 (6.0)	0	16 (4.0)	0
皮膚乾燥	7 (5.4)	0	7 (2.6)	0	14 (3.5)	0
そう痒性皮疹	6 (4.6)	1 (0.8)	4 (1.5)	1 (0.4)	10 (2.5)	2 (0.5)
紅斑	5 (3.8)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	9 (2.3)	1 (0.3)
皮膚病変	3 (2.3)	0	5 (1.9)	0	8 (2.0)	0
多汗症	3 (2.3)	0	4 (1.5)	0	7 (1.8)	0
寝汗	1 (0.8)	0	6 (2.2)	0	7 (1.8)	0
斑状皮疹	3 (2.3)	2 (1.5)	3 (1.1)	0	6 (1.5)	2 (0.5)
皮膚炎	2 (1.5)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
全身性皮疹	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
丘疹性皮疹	2 (1.5)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
顔面腫脹	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
全身性そう痒症	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
紅斑性皮疹	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
光線角化症	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0
皮膚嚢腫	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
爪破損	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
ざ瘡	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
水疱	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
冷汗	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
接触皮膚炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
剥脱性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
異汗性湿疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
湿疹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
多形紅斑	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
毛孔性角化症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
白斑症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
丘疹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
類乾癬	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
類天疱瘡	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
点状出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
色素沈着障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
乾癬	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
皮膚硬結	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚感作	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
皮膚潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	51 (39.2)	14 (10.8)	95 (35.4)	23 (8.6)	146 (36.7)	37 (9.3)
尿路感染	8 (6.2)	2 (1.5)	26 (9.7)	5 (1.9)	34 (8.5)	7 (1.8)
上気道感染	11 (8.5)	0	11 (4.1)	0	22 (5.5)	0
肺炎	4 (3.1)	4 (3.1)	16 (6.0)	8 (3.0)	20 (5.0)	12 (3.0)
皮膚感染	6 (4.6)	2 (1.5)	6 (2.2)	0	12 (3.0)	2 (0.5)
気道感染	1 (0.8)	0	8 (3.0)	0	9 (2.3)	0
ウイルス性上気道感染	4 (3.1)	0	4 (1.5)	0	8 (2.0)	0
口腔カンジダ症	3 (2.3)	0	4 (1.5)	0	7 (1.8)	0
結膜炎	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0
帯状疱疹	1 (0.8)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.3)
副鼻腔炎	2 (1.5)	0	3 (1.1)	0	5 (1.3)	0
気管支炎	2 (1.5)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.3)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
肺感染	0	0	4 (1.5)	2 (0.7)	4 (1.0)	2 (0.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
膀胱炎	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	3 (0.8)	1 (0.3)
毛包炎	3 (2.3)	0	0	0	3 (0.8)	0
敗血症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.8)
歯感染	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
外陰腟真菌感染	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
乳房蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
カンジダ感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
憩室炎	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
真菌感染	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
せつ	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0
髄膜炎	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
爪感染	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
口腔ヘルペス	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
術後創感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
ウイルス感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
創傷感染	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
四肢膿瘍	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
感染性関節炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
異型肺炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
菌血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
感染性胆管炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
コリネバクテリウム感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
耳感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
性器カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
歯肉炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
単純ヘルペス	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
感染性瘻孔	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
インフルエンザ	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
リステリア症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肝膿瘍	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
限局性感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
粘膜感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
鼓膜炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
食道カンジダ症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
細菌性腹膜炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
大腸菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
レンサ球菌性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
処置後蜂巣炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
軟部組織感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
膿性痰	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
重複感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
シュードモナス性尿路感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
腟感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
神経系障害	37 (28.5)	3 (2.3)	105 (39.2)	16 (6.0)	142 (35.7)	19 (4.8)
頭痛	9 (6.9)	0	34 (12.7)	2 (0.7)	43 (10.8)	2 (0.5)
浮動性めまい	11 (8.5)	0	27 (10.1)	0	38 (9.5)	0
味覚異常	5 (3.8)	0	11 (4.1)	0	16 (4.0)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	0	13 (4.9)	1 (0.4)	14 (3.5)	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.3)	0	5 (1.9)	0	8 (2.0)	0
感覚鈍麻	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0
錯感覚	0	0	5 (1.9)	1 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.3)
痙攣発作	0	0	5 (1.9)	2 (0.7)	5 (1.3)	2 (0.5)
振戦	0	0	5 (1.9)	0	5 (1.3)	0
記憶障害	0	0	4 (1.5)	0	4 (1.0)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
傾眠	2 (1.5)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.3)
脳浮腫	1 (0.8)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.3)
認知障害	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
構語障害	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.5)
錐体路症候群	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.5)
失神	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.8)
健忘	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
中枢神経系壊死	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
意識レベルの低下	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
脳症	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
顔面麻痺	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
不全片麻痺	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
神経痛	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
アカシジア	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
失語症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
中枢神経系の炎症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
体位性めまい	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
異常感覚	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
顔面神経障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭部不快感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
味覚減退	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
嗜眠	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
片頭痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
重症筋無力症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
神経圧迫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
神経系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
非感染性脳炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
眼振	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腫瘍随伴性脳脊髄炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
脊髄障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
強直性痙攣	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
中毒性脳症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
視野欠損	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
臨床検査	29 (22.3)	9 (6.9)	73 (27.2)	22 (8.2)	102 (25.6)	31 (7.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (7.7)	4 (3.1)	20 (7.5)	8 (3.0)	30 (7.5)	12 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.2)	2 (1.5)	18 (6.7)	5 (1.9)	26 (6.5)	7 (1.8)
体重減少	5 (3.8)	1 (0.8)	16 (6.0)	4 (1.5)	21 (5.3)	5 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.1)	0	12 (4.5)	8 (3.0)	16 (4.0)	8 (2.0)
血中ビリルビン増加	4 (3.1)	3 (2.3)	8 (3.0)	3 (1.1)	12 (3.0)	6 (1.5)
血中クレアチニン増加	6 (4.6)	1 (0.8)	5 (1.9)	0	11 (2.8)	1 (0.3)
体重増加	5 (3.8)	0	3 (1.1)	0	8 (2.0)	0
白血球数減少	3 (2.3)	0	4 (1.5)	0	7 (1.8)	0
好中球数減少	3 (2.3)	0	3 (1.1)	2 (0.7)	6 (1.5)	2 (0.5)
血中クレアチン増加	3 (2.3)	0	1 (0.4)	0	4 (1.0)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	3 (0.8)	1 (0.3)
リンパ球数減少	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
血小板数減少	2 (1.5)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.8)	2 (0.5)
トロポニン増加	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
血中カリウム減少	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
血中尿素増加	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
国際標準比増加	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血液培養陽性	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130) All Grades	Monotherapy (N=130) Grades 3/4/5	Combination Therapy (N=268) All Grades	Combination Therapy (N=268) Grades 3/4/5	Total (N=398) All Grades	Total (N=398) Grades 3/4/5
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血中マグネシウム増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血中リン減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血中リン増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血中カリウム増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血中ナトリウム減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
血中テストステロン減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
心拍数不整	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
リパーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
白血球数増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	23 (17.7)	10 (7.7)	71 (26.5)	37 (13.8)	94 (23.6)	47 (11.8)
貧血	15 (11.5)	6 (4.6)	43 (16.0)	19 (7.1)	58 (14.6)	25 (6.3)
リンパ球減少症	4 (3.1)	3 (2.3)	13 (4.9)	8 (3.0)	17 (4.3)	11 (2.8)
好中球減少症	1 (0.8)	0	13 (4.9)	10 (3.7)	14 (3.5)	10 (2.5)
血小板減少症	3 (2.3)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (1.5)	1 (0.3)
リンパ節症	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
白血球増加症	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
白血球減少症	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)	1 (0.3)
正色素性正球性貧血	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
精神障害	22 (16.9)	1 (0.8)	59 (22.0)	5 (1.9)	81 (20.4)	6 (1.5)
不眠症	9 (6.9)	0	31 (11.6)	0	40 (10.1)	0
不安	10 (7.7)	0	12 (4.5)	0	22 (5.5)	0
錯乱状態	2 (1.5)	0	9 (3.4)	2 (0.7)	11 (2.8)	2 (0.5)
うつ病	2 (1.5)	0	7 (2.6)	0	9 (2.3)	0
譫妄	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.0)	2 (0.5)
激越	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
精神状態変化	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.8)	2 (0.5)
睡眠障害	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
怒り	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
快感消失	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
精神緩慢	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
抑うつ気分	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
失見当識	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
気分変化	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
気分動揺	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
爪咬癖	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	25 (19.2)	0	47 (17.5)	7 (2.6)	72 (18.1)	7 (1.8)
転倒	9 (6.9)	0	12 (4.5)	2 (0.7)	21 (5.3)	2 (0.5)
注入に伴う反応	5 (3.8)	0	16 (6.0)	1 (0.4)	21 (5.3)	1 (0.3)
挫傷	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
裂傷	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
肉離れ	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
処置による疼痛	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
四肢損傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
放射線関連痛	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
放射線皮膚損傷	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
皮膚擦過傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
胸骨骨折	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
手首関節骨折	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
頚椎骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
鎖骨骨折	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
頭蓋脳損傷	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
擦過傷	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
大腿骨骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
放射線胃腸炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
切開部位出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
関節損傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
靱帯捻挫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
下肢骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腰椎骨折	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
膝蓋骨骨折	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
処置後出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
術後創合併症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
放射線損傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
放射線性食道炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肋骨骨折	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
熱傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
各種物質毒性	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
創合併症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血管障害	18 (13.8)	2 (1.5)	36 (13.4)	5 (1.9)	54 (13.6)	7 (1.8)
低血圧	7 (5.4)	2 (1.5)	10 (3.7)	2 (0.7)	17 (4.3)	4 (1.0)
深部静脈血栓症	5 (3.8)	0	5 (1.9)	1 (0.4)	10 (2.5)	1 (0.3)
高血圧	4 (3.1)	0	5 (1.9)	2 (0.7)	9 (2.3)	2 (0.5)
潮紅	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0
ほてり	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
塞栓症	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
リンパ浮腫	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
大動脈瘤	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
大動脈閉塞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
循環虚脱	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
頚静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
上大静脈閉塞	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上大静脈症候群	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血栓症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血管炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	13 (10.0)	3 (2.3)	30 (11.2)	3 (1.1)	43 (10.8)	6 (1.5)
急性腎障害	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.5)	1 (0.4)	6 (1.5)	2 (0.5)
排尿困難	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0
血尿	2 (1.5)	1 (0.8)	4 (1.5)	0	6 (1.5)	1 (0.3)
頻尿	1 (0.8)	0	5 (1.9)	0	6 (1.5)	0
尿閉	2 (1.5)	0	3 (1.1)	0	5 (1.3)	0
蛋白尿	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
尿失禁	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
水腎症	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0
無尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
膀胱痙縮	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
尿路結石	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
黄疸尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
慢性腎臓病	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腎炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
多尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腎仙痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腎機能障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
尿道出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
尿路痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
眼障害	15 (11.5)	0	26 (9.7)	1 (0.4)	41 (10.3)	1 (0.3)
霧視	3 (2.3)	0	11 (4.1)	0	14 (3.5)	0
眼乾燥	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
流涙増加	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
複視	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
白内障	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
眼痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
硝子体浮遊物	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
眼瞼炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
嚢胞様黄斑浮腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
眼瞼紅斑	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼刺激	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
眼瞼下垂	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
神経栄養性角膜症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼充血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼筋無力症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
羞明	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
視力低下	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
眼球乾燥症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	13 (10.0)	1 (0.8)	23 (8.6)	3 (1.1)	36 (9.0)	4 (1.0)
甲状腺機能低下症	12 (9.2)	0	17 (6.3)	1 (0.4)	29 (7.3)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	2 (1.5)	0	6 (2.2)	1 (0.4)	8 (2.0)	1 (0.3)
副腎機能不全	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.0)	2 (0.5)
甲状腺炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	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）	7 (5.4)	1 (0.8)	19 (7.1)	2 (0.7)	26 (6.5)	3 (0.8)
腫瘍疼痛	2 (1.5)	0	9 (3.4)	1 (0.4)	11 (2.8)	1 (0.3)
腫瘍出血	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
アクロコルドン	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
基底細胞癌	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
癌疼痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
メラノサイト性母斑	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
ケラトアカントーマ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍合併症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腫瘍熱	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腫瘍の潰瘍形成	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	4 (3.1)	0	19 (7.1)	2 (0.7)	23 (5.8)	2 (0.5)
乳房痛	0	0	4 (1.5)	0	4 (1.0)	0
骨盤痛	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
良性前立腺肥大症	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
勃起不全	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
性器発疹	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
腟出血	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
乳房不快感	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
乳房炎症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
乳房腫瘤	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
乳房圧痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
性器浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
会陰発疹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腟分泌物	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
外陰腟そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
心臓障害	3 (2.3)	1 (0.8)	17 (6.3)	5 (1.9)	20 (5.0)	6 (1.5)
洞性頻脈	0	0	6 (2.2)	1 (0.4)	6 (1.5)	1 (0.3)
心房細動	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (1.5)	1 (0.4)	5 (1.3)	2 (0.5)
動悸	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
頻脈	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
心室性不整脈	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
徐脈	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
心タンポナーデ	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
上室性頻脈	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
耳および迷路障害	7 (5.4)	0	9 (3.4)	0	16 (4.0)	0
回転性めまい	2 (1.5)	0	4 (1.5)	0	6 (1.5)	0
片耳難聴	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
耳鳴	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
感音性難聴	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
耳の障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
耳痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
耳管機能障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
聴力低下	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	6 (4.6)	4 (3.1)	10 (3.7)	8 (3.0)	16 (4.0)	12 (3.0)
高ビリルビン血症	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	2 (0.7)	5 (1.3)	3 (0.8)
自己免疫性肝炎	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.0)	4 (1.0)
胆管狭窄	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
黄疸	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
胆管閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆管瘻	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
胆管炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝不全	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能異常	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝腫大	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
免疫系障害	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
動物アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
ヨウ素アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
製品の問題	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
医療機器閉塞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
社会環境	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
全歯欠損者	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

Data cut-off as of Apr 30, 2019.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 20.0. 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/m276_ae_socpt_1423_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1423_s_t_teae_j_i.rtf (08NOV2021 1:34)

表 15 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1423 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-related TEAE, n (%)	90 (69.2)	18 (13.8)	197 (73.5)	36 (13.4)	287 (72.1)	54 (13.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (30.8)	3 (2.3)	86 (32.1)	2 (0.7)	126 (31.7)	5 (1.3)
疲労	28 (21.5)	1 (0.8)	49 (18.3)	1 (0.4)	77 (19.3)	2 (0.5)
無力症	6 (4.6)	2 (1.5)	16 (6.0)	0	22 (5.5)	2 (0.5)
発熱	5 (3.8)	0	16 (6.0)	1 (0.4)	21 (5.3)	1 (0.3)
悪寒	3 (2.3)	0	9 (3.4)	0	12 (3.0)	0
インフルエンザ様疾患	4 (3.1)	0	6 (2.2)	0	10 (2.5)	0
末梢性浮腫	1 (0.8)	0	6 (2.2)	0	7 (1.8)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
注射部位発疹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
局所腫脹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
倦怠感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
浮腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
疼痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胃腸障害	29 (22.3)	0	80 (29.9)	2 (0.7)	109 (27.4)	2 (0.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
悪心	7 (5.4)	0	37 (13.8)	0	44 (11.1)	0
下痢	11 (8.5)	0	25 (9.3)	1 (0.4)	36 (9.0)	1 (0.3)
嘔吐	4 (3.1)	0	13 (4.9)	0	17 (4.3)	0
口内炎	3 (2.3)	0	11 (4.1)	0	14 (3.5)	0
口内乾燥	5 (3.8)	0	6 (2.2)	0	11 (2.8)	0
腹痛	4 (3.1)	0	4 (1.5)	0	8 (2.0)	0
便秘	0	0	7 (2.6)	0	7 (1.8)	0
腹部膨満	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
消化不良	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
口腔内痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
口唇炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
大腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
嚥下障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腸炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
鼓腸	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
イレウス	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
口腔知覚不全	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腹壁静脈瘤	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	37 (28.5)	4 (3.1)	54 (20.1)	5 (1.9)	91 (22.9)	9 (2.3)
斑状丘疹状皮疹	10 (7.7)	1 (0.8)	14 (5.2)	0	24 (6.0)	1 (0.3)
そう痒症	10 (7.7)	1 (0.8)	10 (3.7)	0	20 (5.0)	1 (0.3)
発疹	4 (3.1)	0	14 (5.2)	1 (0.4)	18 (4.5)	1 (0.3)
皮膚乾燥	6 (4.6)	0	2 (0.7)	0	8 (2.0)	0
そう痒性皮疹	4 (3.1)	1 (0.8)	4 (1.5)	1 (0.4)	8 (2.0)	2 (0.5)
脱毛症	0	0	4 (1.5)	0	4 (1.0)	0
全身性皮疹	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
斑状皮疹	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.1)	0	4 (1.0)	1 (0.3)
丘疹性皮疹	2 (1.5)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
皮膚炎	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
多汗症	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
寝汗	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
紅斑性皮疹	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
紅斑	2 (1.5)	0	0	0	2 (0.5)	0
爪破損	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
全身性そう痒症	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
ざ瘡	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
光線角化症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
水疱	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
剥脱性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
異汗性湿疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
多形紅斑	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
毛孔性角化症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
類乾癬	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
類天疱瘡	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
色素沈着障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
乾癬	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚硬結	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚病変	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚感作	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
皮膚潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
顔面腫脹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (15.4)	1 (0.8)	38 (14.2)	1 (0.4)	58 (14.6)	2 (0.5)
関節痛	12 (9.2)	0	19 (7.1)	0	31 (7.8)	0
筋肉痛	5 (3.8)	1 (0.8)	15 (5.6)	0	20 (5.0)	1 (0.3)
筋痙縮	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
背部痛	1 (0.8)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.3)
骨痛	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
筋力低下	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
関節炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
関節腫脹	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
筋骨格痛	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
四肢痛	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
シェーグレン症候群	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	11 (8.5)	2 (1.5)	33 (12.3)	8 (3.0)	44 (11.1)	10 (2.5)
食欲減退	8 (6.2)	1 (0.8)	18 (6.7)	1 (0.4)	26 (6.5)	2 (0.5)
脱水	2 (1.5)	0	4 (1.5)	0	6 (1.5)	0
低ナトリウム血症	1 (0.8)	0	4 (1.5)	3 (1.1)	5 (1.3)	3 (0.8)
糖尿病	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.8)	3 (0.8)
低カリウム血症	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
低アルブミン血症	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
低リン酸血症	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
高カリウム血症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
高ナトリウム血症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
多飲症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
1型糖尿病	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
神経系障害	6 (4.6)	1 (0.8)	26 (9.7)	3 (1.1)	32 (8.0)	4 (1.0)
頭痛	2 (1.5)	0	8 (3.0)	1 (0.4)	10 (2.5)	1 (0.3)
浮動性めまい	1 (0.8)	0	7 (2.6)	0	8 (2.0)	0
味覚異常	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
失語症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
脳浮腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
中枢神経系の炎症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
嗜眠	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
重症筋無力症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
非感染性脳炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍随伴性脳脊髄炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
振戦	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
視野欠損	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (8.5)	1 (0.8)	21 (7.8)	5 (1.9)	32 (8.0)	6 (1.5)
肺臓炎	5 (3.8)	1 (0.8)	7 (2.6)	4 (1.5)	12 (3.0)	5 (1.3)
咳嗽	3 (2.3)	0	6 (2.2)	0	9 (2.3)	0
呼吸困難	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.8)	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
発声障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
低酸素症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
喉頭の炎症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
喉頭浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺浸潤	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
鼻閉	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肺サルコイドーシス	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
鼻漏	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
上気道咳症候群	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
喘鳴	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	10 (7.7)	1 (0.8)	19 (7.1)	2 (0.7)	29 (7.3)	3 (0.8)
甲状腺機能低下症	9 (6.9)	0	14 (5.2)	1 (0.4)	23 (5.8)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	1 (0.8)	0	5 (1.9)	1 (0.4)	6 (1.5)	1 (0.3)
副腎機能不全	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	0	3 (0.8)	1 (0.3)
甲状腺炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
臨床検査	10 (7.7)	3 (2.3)	19 (7.1)	5 (1.9)	29 (7.3)	8 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	1 (0.8)	5 (1.9)	2 (0.7)	8 (2.0)	3 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.9)	1 (0.4)	7 (1.8)	3 (0.8)
体重減少	2 (1.5)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	2 (1.5)	0	1 (0.4)	0	3 (0.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
血中カリウム減少	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血中リン減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血中テストステロン減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血中尿素増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
好中球数減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血小板数減少	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
体重増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
白血球数減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1)	0	14 (5.2)	1 (0.4)	18 (4.5)	1 (0.3)
注入に伴う反応	4 (3.1)	0	13 (4.9)	1 (0.4)	17 (4.3)	1 (0.3)
挫傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	5 (3.8)	1 (0.8)	12 (4.5)	3 (1.1)	17 (4.3)	4 (1.0)
貧血	1 (0.8)	0	8 (3.0)	1 (0.4)	9 (2.3)	1 (0.3)
リンパ球減少症	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.3)	2 (0.5)
好中球減少症	1 (0.8)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.3)
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
白血球減少症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血小板減少症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	6 (4.6)	0	10 (3.7)	1 (0.4)	16 (4.0)	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.8)	0
結膜炎	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
異型肺炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
カンジダ感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
単純ヘルペス	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
感染性瘻孔	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
髄膜炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
爪囲炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
歯感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
尿路感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
腟感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
眼障害	2 (1.5)	0	8 (3.0)	0	10 (2.5)	0
霧視	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
眼乾燥	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
白内障	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
眼瞼紅斑	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼刺激	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
眼瞼痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
流涙増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
精神障害	3 (2.3)	0	7 (2.6)	0	10 (2.5)	0
不眠症	2 (1.5)	0	7 (2.6)	0	9 (2.3)	0
うつ病	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
気分動揺	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血管障害	2 (1.5)	0	7 (2.6)	0	9 (2.3)	0
潮紅	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
低血圧	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
ほてり	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
高血圧	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
血管炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (1.9)	1 (0.4)	6 (1.5)	2 (0.5)
急性腎障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
排尿困難	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
腎炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
頻尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
多尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
蛋白尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.3)	5 (1.3)
自己免疫性肝炎	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.0)	4 (1.0)
肝不全	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
動悸	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
心室性不整脈	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
骨盤痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
会陰発疹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
耳鳴	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
動物アレルギー	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	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）	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

Data cut-off as of Apr 30, 2019.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 20.0. 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/m276_ae_socpt_1423_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1423_s_t_terelae_j_i.rtf (08NOV2021 1:34)

表 16 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団

（R2810-ONC-1423 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	32 (24.6)	31 (23.8)	80 (29.9)	66 (24.6)	112 (28.1)	97 (24.4)
感染症および寄生虫症	12 (9.2)	12 (9.2)	23 (8.6)	17 (6.3)	35 (8.8)	29 (7.3)
肺炎	3 (2.3)	3 (2.3)	8 (3.0)	6 (2.2)	11 (2.8)	9 (2.3)
敗血症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.8)
尿路感染	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.8)	3 (0.8)
四肢膿瘍	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
菌血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
気管支炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
感染性胆管炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
膀胱炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
帯状疱疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
感染性瘻孔	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
肝膿瘍	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
肺感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
髄膜炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸菌性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
レンサ球菌性肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
術後創感染	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
気道感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
皮膚感染	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
上気道感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
ウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.8)	4 (3.1)	15 (5.6)	13 (4.9)	20 (5.0)	17 (4.3)
肺臓炎	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (1.9)	4 (1.5)	7 (1.8)	5 (1.3)
肺塞栓症	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.0)	4 (1.0)
呼吸困難	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
喀血	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
低酸素症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.3)
喉頭浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胸水	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	8 (6.2)	8 (6.2)	11 (4.1)	9 (3.4)	19 (4.8)	17 (4.3)
胃腸出血	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.4)	0	3 (0.8)	2 (0.5)
小腸閉塞	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.8)
腹部膨満	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
腸閉塞	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
嘔吐	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
腹水	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
大腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
便秘	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
下痢	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
消化管運動低下	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
膵炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
直腸出血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
上部消化管出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	13 (4.9)	8 (3.0)	14 (3.5)	9 (2.3)
痙攣発作	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
健忘	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
不全片麻痺	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
重症筋無力症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
神経系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
非感染性脳炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍随伴性脳脊髄炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
脊髄障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
失神	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	2 (1.5)	2 (1.5)	11 (4.1)	10 (3.7)	13 (3.3)	12 (3.0)
低ナトリウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.0)	4 (1.0)
高カルシウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.8)	2 (0.5)
脱水	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
糖尿病	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
高血糖	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
低カルシウム血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	0	0	7 (2.6)	5 (1.9)	7 (1.8)	5 (1.3)
心房細動	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.3)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
心タンポナーデ	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
洞性頻脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
心室性不整脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	1 (0.8)	6 (2.2)	0	7 (1.8)	1 (0.3)
発熱	0	0	5 (1.9)	0	5 (1.3)	0
無力症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
非心臓性胸痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	7 (2.6)	5 (1.9)	7 (1.8)	5 (1.3)
転倒	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
注入に伴う反応	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
頚椎骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
股関節部骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胸骨骨折	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
手首関節骨折	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
血管障害	3 (2.3)	2 (1.5)	4 (1.5)	2 (0.7)	7 (1.8)	4 (1.0)
深部静脈血栓症	1 (0.8)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.3)
低血圧	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.8)	3 (0.8)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
肝胆道系障害	4 (3.1)	4 (3.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (1.5)	6 (1.5)
自己免疫性肝炎	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
胆管閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝不全	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	5 (1.9)	5 (1.9)	5 (1.3)	5 (1.3)
背部痛	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
頚部痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
四肢痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
病的骨折	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.0)	3 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
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）	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.0)	3 (0.8)
ケラトアカントーマ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.3)	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍疼痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍の潰瘍形成	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
精神障害	0	0	4 (1.5)	4 (1.5)	4 (1.0)	4 (1.0)
錯乱状態	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
譫妄	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
精神状態変化	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.8)	3 (0.8)
貧血	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
内分泌障害	0	0	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.8)	3 (0.8)
副腎機能不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.8)	3 (0.8)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
急性腎障害	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
腎仙痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
多形紅斑	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
類天疱瘡	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

Data cut-off as of Apr 30, 2019.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 20.0. 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/m276_ae_socpt_1423_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1423_s_t_tesae_j_i.rtf (08NOV2021 1:35)

表 17 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1423 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-related serious TEAE, n (%)	8 (6.2)	7 (5.4)	26 (9.7)	21 (7.8)	34 (8.5)	28 (7.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.5)	1 (0.8)	6 (2.2)	5 (1.9)	8 (2.0)	6 (1.5)
肺臓炎	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (1.9)	4 (1.5)	7 (1.8)	5 (1.3)
喉頭浮腫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	4 (1.0)	4 (1.0)
糖尿病	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (1.1)	2 (0.7)	4 (1.0)	3 (0.8)
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
重症筋無力症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
非感染性脳炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腫瘍随伴性脳脊髄炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝胆道系障害	3 (2.3)	3 (2.3)	0	0	3 (0.8)	3 (0.8)
自己免疫性肝炎	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
肝不全	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Monotherapy (N=130)		Combination Therapy (N=268)		Total (N=398)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
内分泌障害	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
大腸炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
下痢	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
発熱	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
感染性瘻孔	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.3)	0
髄膜炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
注入に伴う反応	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.3)
臨床検査	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
多形紅斑	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
類天疱瘡	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
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	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
急性腎障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)

Data cut-off as of Apr 30, 2019.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 20.0. 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/m276_ae_socpt_1423_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1423_s_t_terelsae_j_i.rtf (08NOV2021 1:35)

2.3.3 個別症例の詳細

死亡に至った TEAE 及びその他の重篤な TEAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2 Study 1423 Final CSR [Section 13]に示す。また、全ての死亡の一覧及び重篤な TEAE の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.4 2.7.4 Appendix [Section 1.3.1]及び[Section 1.3.2]に示す。

2.4 R2810-ONC-1622 試験：日本人進行性悪性腫瘍患者を対象として REGN2810（抗 PD-1 抗体）の安全性及び薬物動態を検討する第 1 相試験（中間報告書、国内試験／評価資料）

Module [5.3.5.2-2]

2.4.1 概要

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1622

治験の標題：

A Phase 1 Study to Investigate the Safety and Pharmacokinetics of REGN2810 (Anti-PD-1) in Japanese Patients with Advanced Malignancies

日本人進行性悪性腫瘍患者を対象として REGN2810（抗 PD-1 抗体）**の安全性及び薬物動態を検討する第 1 相試験**

治験責任医師又は治験調整医師：Noboru Yamamoto, MD, PhD

治験実施医療機関：日本の 1 施設

公表文献：

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.

Kitano S, Shimizu T, Koyama T, Ebata T, Iwasa S, Kondo S, Shimomura A, Fujiwara Y, Yamamoto N, Paccaly A, Baum C, Siyu Li S, Rietschel P, Sims T. Phase 1 Study of Cemiplimab, a Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1, in Japanese Patients with Advanced Malignancies: Results from the Dose Exploration. Poster presented at the 2019 ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium, February 28 – March 2, 2019, San Francisco, California.

治験期間：

最初の被験者の初回来院日：2017 **年** 6 **月** 21 **日**

Part 1 **の最後の被験者の完了日：**20[redacted] **年** [redacted] **月** [redacted] **日（再投与中の** 1 **名を除く）**

データカットオフ日（安全性、薬物動態［PK］、免疫原性及び有効性）：2021 **年** 5 **月** 1 **日**

データ報告日：本治験総括報告書（CSR**）で提示する解析結果は** Part 1 **の主要な解析結果に基づく。**

開発のフェーズ：1

目的：

主要目的

日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象として、セミプリマブの安全性、忍容性及び PK **を評価する。**

副次目的

セミプリマブの免疫原性を評価する。

治験方法：

本試験は、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** CSR **には、日本人の進行性悪性腫瘍患者を対象に、セミプリマブ単剤療法の** 2 **つの投与レジメンの安全**

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1622

性、忍容性及び PK を評価した Part 1 の解析結果を示す。Part 2 は、治療歴のない進行性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に、セミプリマブの単剤療法及び化学療法との併用療法を評価する拡大試験である。Part 2 の結果は別途まとめる予定である。

Part 1 では、2 つの用量レベルを計画した。最初の用量レベルは、セミプリマブ 250 mg の 3 週ごとに 1 回（Q3W）の静脈内投与とした。最初の用量レベルが安全かつ忍容可能と確認された後に次の用量レベル（セミプリマブ 350 mg Q3W）を開始することとし、各用量レベルで最大 7 名の患者を組み入れることとした。各被験者の治験期間は約 136 週間であった。本試験の Part 1 は、投与前のスクリーニング期間（約 4 週間）、投与期間（約 108 週間）、投与後の追跡調査期間（約 24 週間）で構成された。

Part 1 では、modified 3+3（4+3）デザインを用いて用量制限毒性（DLT）を評価した。安全性は、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現状況、TEAE の治験責任医師による治験薬との因果関係、バイタルサイン、身体検査及び臨床検査により評価した。血清中セミプリマブの PK は、初回投与後、並びに治験期間を通して反復投与時の投与前（C_{trough}）及び投与終了時（C_{max}）に評価した。

被験者数：

各解析対象集団に含まれた被験者数を以下に示した。

解析対象集団	セミプリマブ 250 mg Q3W （N=6）	セミプリマブ 350 mg Q3W （N=7）	合計 （N=13）
安全性解析対象集団	6 (100%)	7 (100%)	13 (100%)
PK 解析対象集団	6 (100%)	7 (100%)	13 (100%)
抗セミプリマブ抗体（ADA）解析対象集団	6 (100%)	6 (85.7%)	12 (92.3%)

診断及び選択基準：

本試験の Part 1 では、20 歳以上の男性又は女性の日本人で、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とならず、プログラム細胞死 1（PD-1）／プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）阻害療法による治療歴がない患者を組み入れた。測定可能病変を有する必要性はなかった。

治験治療：

治験薬：セミプリマブ

剤形：液剤

投与経路：静脈内投与

用法・用量：250 mg 又は 350 mg を Q3W で静脈内投与する。

治験薬以外の薬剤：該当なし

投与期間：各被験者は約 108 週間の治験薬投与を受け、続いて約 24 週間の追跡調査期間に移行した。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1622

評価基準：

安全性／忍容性

- セミプリマブが投与された被験者における TEAE の発現割合及び重症度

PK

- セミプリマブが投与された被験者におけるセミプリマブの PK

免疫原性

- セミプリマブの免疫原性（ADA 陽性の被験者の割合、抗体価及び中和抗体［NAb］の評価）

統計手法：

連続変数については、被験者数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値を含む記述統計量を示した。

カテゴリー又は順序データについては、各カテゴリーの頻度及び割合を示した。

要約：

人口統計学的及び他の基準値の特性

本試験の Part 1 に組み入れられた被験者の人口統計学的特性は、被験者が組み入れられた地域（日本）における進行性悪性腫瘍患者で予測される特性と一致していた。人種は全 Part 1 被験者（100%）がアジア系（選択基準に基づき日本人）であり、8 名（61.5%）は女性であった。全 Part 1 被験者の多くが 65 歳未満（8 名［61.5%］）であり、年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：33～75 歳）であった。全 Part 1 被験者の多く（8 名［61.5%］）は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が 0 であった。体重の中央値は 58.8 kg であった。

ベースラインの腫瘍特性については、組織学的診断で 6 名（46.2%）が上皮性悪性腫瘍、5 名（38.5%）が腺癌と診断されていた。原発部位のがんが「その他」に分類された被験者が 13 名中 4 名（30.8%）含まれた。

がんに関連する前治療歴については、全身療法の治療歴を有する被験者が 13 名中 12 名（92.3%）、手術歴を有する被験者が 9 名（69.2%）、放射線療法の治療歴を有する被験者が 7 名（53.8%）であった。

曝露

Part 1 では、データカットオフ日時点（2021 年 5 月 1 日）で 13 名の被験者にセミプリマブが投与され、そのうち 6 名は 250 mg Q2W、7 名は 350 mg Q3W の投与を受けた。全 Part 1 被験者における曝露期間の中央値は 13.10 週（範囲：3.0～194.6 週）であった。

PK の結果

初回投与後のセミプリマブの平均濃度（C_{av}）は、250 mg Q3W 及び 350 mg Q3W で、それぞれ 51.9 mg/L 及び 61.6 mg/L であった。定常状態における C_{trough} 及び C_{max} の平均値（SD）は、250 mg Q3W ではそれぞれ 60.3（13.5）mg/L 及び 166（2.31）mg/L、350 mg Q3W ではそれぞれ 103（15.7）mg/L 及び 211（47.4）mg/L であった。全体として、血清中セミプリマブ濃度は用量に比例していることが示唆された。

免疫原性の結果

ADA 解析対象集団の 12 名の日本人被験者のうち 1 名で免疫原性が認められた。この被験者はセミプリマブ 250mg Q3W の投与を受け、追跡調査期間中の Visit 4 で低抗体価（1,000 未満）の治験薬投与下で発現した ADA が認められたが、NAb は認められず、セミプリマブの曝露にも影響はみられな

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1622

かった。

安全性の結果

データカットオフ日時点で、13 名の被験者のデータの解析により以下が示された。

- セミプリマブの安全性プロファイルは 2 用量のいずれも良好であり、これまでのセミプリマブの臨床試験で観察されたプロファイルと同様であった。
- Part 1 では 13 名の被験者がセミプリマブに曝露され、うち 6 名が 250 mg Q3W、7 名が 350 mg Q3W の投与を受けた。全 Part 1 被験者における曝露期間の中央値は 13.10 週（範囲：3.0～194.6 週）であった。
- 12 名（92.3%）の被験者が重症度を問わない TEAE を発現した。
- ほとんどの TEAE は軽症又は中等症であった。重症度を問わず比較的多くみられた TEAE（全被験者の 15%以上［2 名以上］で発現した 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%）に発現した。
- 治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、2 名（15.4%）に発現した。
- 死亡に至った TEAE は認められず、1 名（7.7%）に治験薬の投与中止に至った TEAE（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語：筋力低下）が発現した。
- 2 名（15.4%）に 2 件の重篤な TEAE が発現し、うち 1 件（自己免疫性大腸炎）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- 2 名（15.4%）が特に注目すべき有害事象（AESI）を発現し、いずれも Grade 3 以上の治験薬投与下で発現した治験依頼者が特定した免疫関連有害事象（irAE）であった。DLT 又は infusion-related reaction（IRR）を発現した被験者はいなかった。

結論：

本試験の Part 1 では、セミプリマブ（250 mg Q3W 及び 350 mg Q3W）の忍容性はおおむね良好で、安全性プロファイルは様々な適応症を対象としたこれまでのセミプリマブの臨床試験でみられたものと一致していた。本試験では、いずれの用量においても DLT や新たな安全性シグナルは認められなかった。全体的に、血清中セミプリマブ濃度は用量に比例すると考えられ、また、250 mg Q3W 及び 350 mg Q3W のいずれの用量群でも、血清中濃度は体重が軽くなるほど高くなる傾向がみられた。

報告書の日付：2021 年 10 月 27 日

2.4.2 有害事象

表 18 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団

（R2810-ONC-1622 試験の Part 1）

	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)		Total (N=13)	
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, n (%)	6 (100)	2 (33.3)	6 (85.7)	2 (28.6)	12 (92.3)	4 (30.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (66.7)	0	3 (42.9)	0	7 (53.8)	0
接触皮膚炎	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0	3 (23.1)	0
発疹	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0	3 (23.1)	0
そう痒症	2 (33.3)	0	0	0	2 (15.4)	0
水疱性皮膚炎	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
蕁麻疹	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
胃腸障害	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	6 (46.2)	1 (7.7)
下痢	2 (33.3)	0	0	0	2 (15.4)	0
腹痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
自己免疫性大腸炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
便秘	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
口内乾燥	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
小腸閉塞	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
代謝および栄養障害	5 (83.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	6 (46.2)	3 (23.1)
低リン酸血症	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
高脂血症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
低アルブミン血症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
低マグネシウム血症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
内分泌障害	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	4 (30.8)	0
甲状腺機能亢進症	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	0
甲状腺機能低下症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	4 (30.8)	0
上咽頭炎	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0	3 (23.1)	0
インフルエンザ	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
肺炎	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
上気道感染	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
臨床検査	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	4 (30.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)		Total (N=13)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
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	2 (15.4)	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	1 (7.7)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
血中免疫グロブリンＥ増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
リンパ球数減少	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	0
リンパ球減少症	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
好中球減少症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
眼障害	0	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)	0
ドライアイ	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
眼そう痒症	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)	0
疲労	0	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (15.4)	1 (7.7)
関節痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
筋力低下	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
脊柱管狭窄症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
精神障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	0
不眠症	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3)	0	0	0	2 (15.4)	0
口腔咽頭痛	2 (33.3)	0	0	0	2 (15.4)	0
咳嗽	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
肺臓炎	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
挫傷	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	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	0	0	1 (7.7)	0
腫瘍疼痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
味覚不全	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)		Total (N=13)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
血管障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
高血圧	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0

Data cut-off as of May 1st, 2021.
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/m276_ae_socpt_1622_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1622_s_t_teae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 19 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1622 試験の Part 1）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)		Total (N=13)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-related TEAE, n (%)	5 (83.3)	1 (16.7)	6 (85.7)	1 (14.3)	11 (84.6)	2 (15.4)
臨床検査	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	4 (30.8)	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	2 (15.4)	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	1 (7.7)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
血中免疫グロブリンＥ増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
リンパ球数減少	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	4 (30.8)	0
発疹	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0	3 (23.1)	0
水疱性皮膚炎	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
そう痒症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
蕁麻疹	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
内分泌障害	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0	3 (23.1)	0
甲状腺機能亢進症	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	0
甲状腺機能低下症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	2 (15.4)	0
リンパ球減少症	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
好中球減少症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)		Total (N=13)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
眼障害	0	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)	0
ドライアイ	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
眼そう痒症	0	0	1 (14.3)	0	1 (7.7)	0
胃腸障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)
自己免疫性大腸炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
口内乾燥	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)	0
疲労	0	0	2 (28.6)	0	2 (15.4)	0
代謝および栄養障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (15.4)	1 (7.7)
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
低マグネシウム血症	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (15.4)	1 (7.7)
関節痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
筋力低下	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
神経系障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
味覚不全	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
肺臓炎	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
血管障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0
高血圧	1 (16.7)	0	0	0	1 (7.7)	0

Data cut-off as of May 1st, 2021.
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/m276_ae_socpt_1622_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1622_s_t_terelae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 20 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1622 試験の Part 1）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)		Total (N=13)	
	All Grades	Grades 3/4/5	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)	2 (15.4)	2 (15.4)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
自己免疫性大腸炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (7.7)	1 (7.7)
低ナトリウム血症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (7.7)	1 (7.7)

Data cut-off as of May 1st, 2021.
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/m276_ae_socpt_1622_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1622_s_t_tesae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 21 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1622 試験の Part 1）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab 250 mg Q3W (N=6)		Cemiplimab 350 mg Q3W (N=7)		Total (N=13)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-related serious TEAE, n (%)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
胃腸障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)
自己免疫性大腸炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)

Data cut-off as of May 1st, 2021.
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/m276_ae_socpt_1622_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1622_s_t_terelsae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

2.4.3 個別症例の詳細

重篤な TEAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2 Study 1622 Part 1 Interim Primary Analysis CSR [Section 9]に示す。本試験では死亡に至った TEAE はなかった。また、全ての死亡の一覧及び重篤な TEAE の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.4 2.7.4 Appendix [Section 1.4.1]及び[Section 1.4.2]に示す。

2.5 R2810-ONC-1540 試験：進行性皮膚有棘細胞癌患者を対象としたプログラム細胞死 1（PD-1）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 の第 2 相試験（中間報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.5.2-3]

2.5.1 概要

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1540

治験の標題：

A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

進行性皮膚有棘細胞癌患者を対象としたプログラム細胞死 1（PD-1）に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 の第 2 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], MD

治験実施医療機関：オーストラリア、ドイツ及び米国の 35 施設（Group 1、2 及び 3 のそれぞれのデータカットオフ日時点）

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：2016 年 8 月 7 日

データカットオフ日：2018 年 9 月 20 日（Group 1 及び 3）並びに 2018 年 10 月 10 日（Group 2）

開発のフェーズ：2

目的：

主要目的

本試験の主要目的は、以下の各 Group において、独立中央判定による客観的奏効率（ORR）に基づき、セミプリマブ単剤療法の臨床的ベネフィットを推定することである。

- Group 1：転移性皮膚有棘細胞癌（mCSCC）患者を対象にセミプリマブを 2 週ごとに 1 回（Q2W）投与
- Group 2：局所進行性皮膚有棘細胞癌（laCSCC）患者を対象にセミプリマブを Q2W 投与
- Group 3：mCSCC 患者を対象にセミプリマブを 3 週ごとに 1 回（Q3W）投与

副次目的

本試験の副次目的は以下のとおりである。

- 治験責任医師の判定による ORR を推定する。
- 中央判定及び治験責任医師の判定による奏効期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）、並びに全生存期間（OS）を推定する。
- 独立中央判定による完全奏効（CR）の割合を推定する。
- セミプリマブの安全性及び忍容性を評価する。
- （一部の実施医療機関のみ）セミプリマブの薬物動態（PK）を評価する。
- セミプリマブの免疫原性を評価する。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1540

- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）を用いて、セミプリマブが生活の質に及ぼす影響を評価する。

探索的目的

探索的目的は Group 2（laCSCC）のみにおいて評価した。プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）発現に関する結果は本治験総括報告書（CSR）に含めた。その他の探索的目的の結果は、本 CSR には含めていない。

探索的目的には、セミプリマブを投与した皮膚有棘細胞癌（CSCC）患者を対象として、ベースライン時、治験薬投与中、及び病勢進行時に得た腫瘍組織生検検体の薬力学的評価を含み、以下の注目すべきバイオマーカー（ただし、これらに限定されない）の予測可能性や臨床反応との相関を評価した。

- 腫瘍 RNA の発現
- 腫瘍浸潤リンパ球の数及び分布（分化抗原群［CD］8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、制御性 T 細胞、及び残余生検組織を利用できる場合、B 細胞、骨髄由来細胞、ナチュラルキラー細胞等のその他サブタイプ）
- PD-L1、グルココルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体ファミリー関連遺伝子、リンパ球活性化遺伝子 3、及び可能であればその他の免疫チェックポイントモジュレーターの発現レベル（メッセンジャーRNA 及び／又はタンパク質）
- 既知の癌遺伝子の変異及び潜在的な腫瘍新生抗原
- 腫瘍突然変異による負荷

治験方法：

本試験は、進行性 CSCC 患者を対象としたセミプリマブの有効性及び安全性を評価する第 2 相、非ランダム化、多施設共同、ピボタル試験で、現在進行中である。初期の治験デザインは、Group 1 及び Group 2 のみを含んでいた。

- Group 1：mCSCC 患者を対象とし、セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で最長 96 週間静脈内投与した。被験者は、CSCC の転移（肺、肝臓、骨又は遠隔リンパ節など）を有することとした。
- Group 2：laCSCC 患者を対象とし、セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で最長 96 週間静脈内投与した。被験者は、予測される死亡リスク／外観不良又は前治療の効果不発揮により、外科的切除又は放射線療法の対象とならないこととした。

治験実施計画書改訂第 3 版で、Group 3 が追加された。

- Group 3：mCSCC 患者を対象とし、セミプリマブ 350 mg を Q3W で最長 54 週間静脈内投与した。本群は、Group 1 の組入れが完了した後に開始した。Group 1 の被験者と同様に、Group 3 の被験者は、CSCC の転移を有することとし、リンパ節転移と遠隔転移の両方を有する患者も含めた。

全ての被験者（Group 1、2 及び 3）は、独立中央判定による CSCC の組織学的診断を必要とした。

被験者数：

計画：最大 182 名

組入れ：データカットオフ日時点で 193 名

解析：データカットオフ日時点で 193 名

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1540

診断及び選択基準：

進行性の CSCC（mCSCC［リンパ節転移及び／又は遠隔転移］、又は切除不能な laCSCC のいずれか）と診断された 18 歳以上の男女とした。

治験治療：

被験薬

用量／投与経路／スケジュール

セミプリマブは、無菌溶液として単回投与用バイアルで供給された。含有量は、25 mg/mL で 10 mL 又は 50 mg/mL で 5 mL であった。

Group 1（mCSCC 患者）及び Group 2（laCSCC 患者）：セミプリマブ 3 mg/kg を 30 分かけて静脈内投与し、Q2W で最長 96 週間投与した。個々の被験者の体重に応じて用量を調整した。ただし、Group 3（mCSCC 患者）では、セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した。各サイクルの体重変化が 10%以上の場合はセミプリマブの用量を調整し、体重変化が 10%未満の場合はセミプリマブの用量調整は治験責任医師の判断で行った。

Group 3（mCSCC 患者）：セミプリマブ 350 mg を 30 分かけて静脈内投与し、Q3W で最長 54 週間投与した。

対照薬

用量／投与経路／スケジュール

該当なし

プラセボ

用量／投与経路／スケジュール

該当なし

評価基準：

主要評価項目

主要有効性変数（評価項目）は独立中央判定による ORR とした。独立中央判定委員会が、以下のとおり、各 Group の ORR を個別に評価した。

- Group 1 及び Group 3（mCSCC 患者）：固形がんにおける効果判定規準（RECIST）version 1.1（以下、RECIST 1.1）を ORR の評価に用いた。RECIST 1.1 に基づき画像診断による効果評価が行われた被験者については、独立画像診断判定委員会（IRRC）による評価が中央効果判定として用いられた。上皮の可視病変を有する被験者については、デジタル医療写真を撮影し、複合効果判定基準を用いることとし、独立複合判定委員会（ICRC）による評価が中央効果判定として用いられた。
- Group 2（laCSCC 患者）：中央判定による ORR には、複合効果判定基準が用いられた。複合効果判定は、独立写真判定委員会（IPRC）による世界保健機関（WHO）修正基準に基づく上皮の可視病変の写真評価、及び IRRC による RECIST 1.1 に基づく画像診断によって行われた。Group 2（laCSCC 患者）の中央効果判定は、各被験者について、IPRC 及び IRRC から提供された全ての情報を総合して、ICRC により行われた。

ORR は、最大の解析対象集団（FAS）を対象として、最良総合効果（BOR）で CR 又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義し、各 Group において評価した。BOR を評価できない被験者は、CR 又は PR に達していないものとみなした。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1540

副次評価項目

副次有効性評価項目は以下のとおりである。

- ORR：RECIST 1.1 又は複合効果判定基準に基づく治験責任医師による各時点での判定による。
- DOR：BOR で CR 又は PR と判定された被験者を対象とし、最初に CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準に合致した時点から、再発若しくは進行（PD）（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間。カットオフ日までに PD 又は死亡が認められなかった被験者は、最後の適切な腫瘍評価時点で打ち切ることとした。
- 初回奏効までの期間（TTR）：BOR で CR 又は PR と判定された被験者を対象とし、治験薬投与開始から、最初に CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準に合致した時点までの期間。
- PFS：治験薬投与開始から、再発若しくは PD（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間。観察期間中に PD が認められなかった被験者は、最後の有効な腫瘍評価時点で打ち切ることとした。ベースライン後の評価がない被験者は、治験薬投与開始日で打ち切ることとした。
- OS：治験薬投与開始から、理由を問わない死亡までの期間。カットオフ日時点で死亡が確認できなかった被験者は、被験者の生存が確認できた最後の日で打ち切ることとした。

上述の全てのイベントまでの期間（time-to-event）に関する変数は、イベント発生までの期間（日数）を、「イベント発生日／打切り日－治験薬初回投与日＋1」として算出した。

- CR 率：BOR で CR と判定された被験者の割合
- 患者報告による生活の質：全てのサイクルの Day 1 に EORTC QLQ-C30 を評価した。EORTC QLQ-C30 スコアリング手順により、Global Health Status／生活の質、機能の 5 尺度（身体、役割、認知、情緒、及び社会生活）、症状の 3 尺度（疲労感、疼痛、及び悪心・嘔吐）、がん患者で多く報告されるその他の症状を評価するいくつかの単一項目（呼吸困難、食欲不振、不眠、便秘、及び下痢）、及び疾患による経済的困難を評価した。

手順及び評価：

腫瘍評価は、画像診断での測定可能病変が認められる被験者を対象に、コンピューター断層撮影法又は磁気共鳴映像法を用いて RECIST 1.1 に基づき実施した。上皮の CSCC 病変が評価可能な被験者は、適切な場合、複合効果判定基準を画像診断と併用して用いた。全ての画像診断、デジタル医療写真及び生検の結果は盲検化された独立中央判定委員会により個別に判定された。

セミプリマブの安全性及び忍容性は、身体検査、バイタルサイン、心電図（ECG）、臨床検査、凝固検査、免疫学的安全性、及び免疫グロブリン測定により評価した。被験者は、同意説明文書へ署名した時点から、治験薬投与終了後 105 日（半減期の 5 倍）までに発現した全ての有害事象（AE）について、観察し、報告するように求められた。安全性データは、独立データモニタリング委員会によって継続的に評価された。併用薬については、同意説明文書へ署名した時点から、治験薬投与終了後 30 日までに投与されたものが報告された。

Group 2（laCSCC 患者）の全ての被験者を対象に、病勢進行時に治験終了時の腫瘍生検が行われた。血液検体は、PK 評価、抗セミプリマブ抗体（ADA）の測定、臨床検査の安全性評価及び研究目的のために収集された。

全ての被験者について任意のゲノムサブスタディに参加可能とした。ゲノムサブスタディに参加する被験者は、別の同意説明文書にて書面による同意を提出した。全ての参加被験者において、DNA 解

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1540

析のための血液検体が収集された。

統計手法：

FAS には、それぞれのデータカットオフ日時点で Group 1（mCSCC 患者：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W）、Group 2（laCSCC 患者：セミプリマブ 3 mg/kg Q2W）及び Group 3（mCSCC 患者：セミプリマブ 350 mg Q3W）に組み入れられた全ての被験者が含まれた。各 Group の FAS が有効性評価の主要な解析対象集団であった。

安全性解析対象集団（SAF）には、Group 1、2 及び 3 に組み入れられ、各 Group のデータカットオフ日時点で少なくとも 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。治験薬のコンプライアンス／投与状況、及び全ての臨床的安全性評価項目は、SAF を対象に解析され、要約された。

PK 解析対象集団には、各 Group のデータカットオフ日時点でセミプリマブ（用量は問わない）が投与され、治験薬初回投与後に少なくとも 1 時点以上の欠測ではない薬物濃度が得られた全ての被験者が含まれた。

ADA 解析対象集団には、各 Group のデータカットオフ日時点でセミプリマブ（用量は問わない）が投与され、1 時点以上の投与後の ADA の結果を有する全ての被験者が含まれた。

バイオマーカー解析対象集団には、各 Group のデータカットオフ日時点でセミプリマブ（用量は問わない）が投与され、少なくとも 1 つの分析用検体を有する全ての被験者が含まれた。

Group 2 の被験者を対象とした中間解析では、主要評価項目である ORR に対する仮説検定は行わなかった。α の消費が要求されなかった地域では、ORR の正確な両側 95%信頼区間（CI）が報告された。α の消費が要求された地域では、Group 2 の ORR の中間解析では消費する α を 0.0001 と設定し、その正確な 99.99% CI が報告され、ORR の最終解析では両側有意水準 0.0499 が保持され、その正確な 95.01% CI が報告された。Group 2 の被験者におけるその他の有効性変数については、中間解析及び最終解析の両方で正確な両側 95% CI のみが報告された。

安全性及び忍容性は、セミプリマブの投与を受けた被験者における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度によって評価した。TEAE は、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 105 日（半減期の 5 倍）又はデータカットオフ日のいずれか早い方までに報告された事象とした。TEAE を発現した被験者の数及び割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）の頻度順に並べて要約した。重篤な有害事象（SAE）及び免疫関連有害事象（irAE）（免疫学的関連性の治験責任医師による評価に基づく）を一覧にし、Group ごとに要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の結果は、記述統計量を用いて、ベースライン、各評価時点、ベースラインから各評価時点までの変化について要約した。

PK 評価項目は記述統計量を用いて要約した。

ADA の有無及び抗体価は、各被験者、各評価時点及び各 Group で一覧にした。本中間解析では ADA 陽性の被験者が認められなかったため、中和抗体（NAb）は評価しなかった。

要約：

被験者の内訳

本 CSR における各 Group のデータカットオフ日時点で、3 か国の 35 施設で合計 270 名の患者がスクリーニングされ、そのうち 193 名（Group 1：59 名、Group 2：78 名、Group 3：56 名）が本試験に組み入れられ、治験薬投与を受けた。各 Group のデータカットオフ日時点で、63 名（32.6%）の被験者が治験薬投与中であった。最も多かった治験薬投与中止理由は、病勢進行（26.4%［51/193 名］）であった。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1540

安全性の結果

本第 2 相試験では、mCSCC 患者（Group 1 及び 3）及び laCSCC 患者（Group 2）にセミプリマブ 3 mg/kg Q2W 又は 350 mg Q3W が投与された。

99.0%（191/193 名）の被験者に 1 件以上の TEAE が発現した。1 件以上の TEAE が認められた被験者の割合は、Group 1、2 及び 3 で同程度であった。比較的多く認められた TEAE（全被験者の 15%以上で発現した PT）は、疲労（33.2%［64/193 名］）、下痢（24.9%［48/193 名］）、悪心（21.2%［41/193 名］）、そう痒症（19.2%［37/193 名］）及び発疹（15.0%［29/193 名］）であった。

データカットオフ日時点で、74.6%（144/193 名）の被験者に 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、Group 1、2 及び 3 で同程度であった。比較的多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全被験者の 10%以上で発現した PT）は、疲労（19.2%［37/193 名］）、そう痒症（13.0%［25/193 名］）、下痢（12.4%［24/193 名］）、発疹及び斑状丘疹状皮疹（各 10.9%［21/193 名］）であった。

データカットオフ日時点で、44.6%（86/193 名）の被験者に 1 件以上の Grade 3 以上の TEAE が発現した。1 件以上の Grade 3 の TEAE は 34.2%（66/193 名）、Grade 4 の TEAE は 7.8%（15/193 名）、Grade 5 の TEAE は 2.6%（5/193 名）の被験者に認められた。1 件以上の Grade 3 以上の TEAE が認められた被験者の割合は、Group 1、2 及び 3 で同程度であった。比較的多く認められた Grade 3 以上の TEAE（全被験者の 2%以上で発現した PT）は、蜂巣炎及び貧血（各 4.1%［8/193 名］）、高血圧（3.6%［7/193 名］）、肺炎（3.1%［6/193 名］）、肺臓炎及び疲労（各 2.6%［5/193 名］）、並びに高血糖及び敗血症（各 2.1%［4/193 名］）であった。

データカットオフ日時点で、13.5%（26/193 名）の被験者に 1 件以上の Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。全被験者の 2 名以上で認められた Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、肺臓炎、貧血及び自己免疫性肝炎であった。

治験中に 20 名（10.4%）が死亡した（Group 1［mCSCC］：9 名［15.3%］、Group 2［laCSCC］：3 名［3.8%］、Group 3［mCSCC］：8 名［14.3%］）。最も多く報告された主な死因は、病勢進行（6.7%［13/193 名］）であった。病勢進行による全ての死亡は、mCSCC 患者で認められた（Group 1：10.2%［6/59 名］、Group 3：12.5%［7/56 名］）。全体として、15 名（7.8%）が TEAE により治験薬投与を中止した。

全体的に、セミプリマブは、他の抗 PD-1／抗 PD-L1 製剤と同様の許容可能な安全性プロファイルを示した。

PK の結果

血清中セミプリマブ曝露量（トラフ濃度［C_{trough}］及び投与終了時の濃度［C_{eoi}］の濃度－時間プロファイル）は、mCSCC 患者及び laCSCC 患者で同様であった。本 CSR 作成時点で、ADA 陽性検体は報告されなかった。

有効性の結果

全ての進行性 CSCC 患者（Group 1、2 及び 3）を併合した解析では、intention-to-treat（ITT）に基づく ORR は 44.6%（95% CI：37.4%～51.9%）であった。本 CSR 作成時点で、86 名が奏効（CR 又は PR）と判定された。ITT に基づく ORR は、Group 1 で 49.2%（95% CI：35.9%～62.5%）、Group 2 で 43.6%（95% CI：32.4%～55.3%）、Group 3 で 41.1%（95% CI：28.1%～55.0%）であった。

最良総合評価が CR 又は PR と判定された全被験者 86 名において、TTR の中央値は 2.04 か月（範

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1540

囲：1.7～9.1 か月）であった。

観察期間が最も長い Group 1 では、奏効が認められた被験者の 93.1%で DOR が 6 か月以上を達成した。Group 2 及び 3 では、それぞれ奏効が認められた被験者の 67.6%及び 65.2%で DOR が 6 か月以上を達成した。本試験全体では、奏効が認められた全被験者 86 名のうち 75.6%で DOR が 6 か月以上を達成した。独立中央組織学的判定に基づき CSCC と確認され奏効が認められた被験者 85 名で DOR の感度解析が行われた。Kaplan-Meier の推定によると、奏効が 6 か月間継続する確率は 95.8%（95% CI：87.7%～98.6%）であり、12 か月間継続する確率は 89.4%（95% CI：78.9%～94.8%）であった。

Group 2 に組み入れられた被験者 78 名のうち 48 名で、PD-L1 免疫組織化学染色法（IHC）検査のための治験薬投与前の腫瘍検体が得られた。PD-L1 陰性（Tumor Proportion Score［TPS］<1%）の 17 名の被験者における ORR は 35.3%（6/17 名）であった。PD-L1 陽性（TPS ≥1%）の全ての被験者では、ORR は 54.8%（17/31 名）であった。ベースラインにおける PD-L1 の状態と臨床効果の間には一貫した関連性は見られなかったことから、進行性 CSCC 患者ではベースラインの PD-L1 IHC 検査に臨床的有用性がほとんど又は全くないことが示唆された。

他の探索的バイオマーカーのデータは、本 CSR では利用可能ではなかった。

結論：

セミプリマブ投与で示された有効性の結果は、その安全性プロファイルが再確認されたとともに、進行性 CSCC 患者に対する新たな標準治療としてのセミプリマブの位置付けを確立するものであった。

報告書の日付：2019 年 7 月 9 日

2.5.2 有害事象

表 22 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団

（R2810-ONC-1540 試験）

	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, n (%)	59 (100)	30 (50.8)	78 (100)	34 (43.6)	54 (96.4)	22 (39.3)	191 (99.0)	86 (44.6)
皮膚および皮下組織障害	32 (54.2)	0	48 (61.5)	1 (1.3)	29 (51.8)	3 (5.4)	109 (56.5)	4 (2.1)
そう痒症	10 (16.9)	0	21 (26.9)	0	6 (10.7)	0	37 (19.2)	0
発疹	10 (16.9)	0	10 (12.8)	0	9 (16.1)	0	29 (15.0)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (13.6)	0	8 (10.3)	0	7 (12.5)	1 (1.8)	23 (11.9)	1 (0.5)
皮膚乾燥	6 (10.2)	0	8 (10.3)	0	2 (3.6)	0	16 (8.3)	0
光線角化症	4 (6.8)	0	8 (10.3)	0	3 (5.4)	0	15 (7.8)	0
皮膚炎	1 (1.7)	0	3 (3.8)	0	1 (1.8)	0	5 (2.6)	0
紅斑	0	0	3 (3.8)	0	2 (3.6)	0	5 (2.6)	0
水疱性皮膚炎	1 (1.7)	0	3 (3.8)	0	0	0	4 (2.1)	0
ざ瘡	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
接触皮膚炎	0	0	3 (3.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
湿疹	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	0
全身性皮疹	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
皮膚亀裂	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	0
脱毛症	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
水疱	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
多汗症	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
寝汗	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
類天疱瘡	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
斑状皮疹	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
皮膚障害	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
皮膚病変	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
薬疹	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
斑状出血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
貨幣状湿疹	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
腫瘍自潰創	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
嵌入爪	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
苔癬様角化症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
稗粒腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
爪床出血	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
爪の障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
爪線状隆起	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
爪痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
乾癬	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
酒さ	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
皮膚出血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
皮膚腫瘤	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚局面	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚反応	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
一過性棘融解性皮膚症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
胃腸障害	35 (59.3)	3 (5.1)	44 (56.4)	2 (2.6)	26 (46.4)	3 (5.4)	105 (54.4)	8 (4.1)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
下痢	17 (28.8)	1 (1.7)	21 (26.9)	0	10 (17.9)	0	48 (24.9)	1 (0.5)
悪心	14 (23.7)	0	17 (21.8)	0	10 (17.9)	0	41 (21.2)	0
便秘	10 (16.9)	1 (1.7)	8 (10.3)	0	7 (12.5)	0	25 (13.0)	1 (0.5)
嘔吐	6 (10.2)	0	9 (11.5)	1 (1.3)	6 (10.7)	0	21 (10.9)	1 (0.5)
腹痛	3 (5.1)	0	11 (14.1)	0	1 (1.8)	0	15 (7.8)	0
口内乾燥	5 (8.5)	0	2 (2.6)	0	3 (5.4)	0	10 (5.2)	0
嚥下障害	1 (1.7)	0	3 (3.8)	0	4 (7.1)	2 (3.6)	8 (4.1)	2 (1.0)
胃食道逆流性疾患	3 (5.1)	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	6 (3.1)	0
歯痛	4 (6.8)	0	0	0	1 (1.8)	0	5 (2.6)	0
大腸炎	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	1 (0.5)
消化不良	0	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
痔核	0	0	3 (3.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
口内炎	2 (3.4)	0	0	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
腹部不快感	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
下腹部痛	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
上腹部痛	1 (1.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
口腔内潰瘍形成	2 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
食道炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
腹部膨満	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
慢性胃炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
憩室	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
鼓腸	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
吐血	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
痔出血	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
口唇水疱	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
口唇浮腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
口唇腫脹	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
口腔挫傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
口腔障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
口腔粘膜剥脱	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
口腔内痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
直腸炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
直腸脱	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
小腸出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
舌腫脹	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	40 (67.8)	13 (22.0)	37 (47.4)	12 (15.4)	24 (42.9)	6 (10.7)	101 (52.3)	31 (16.1)
上気道感染	6 (10.2)	0	7 (9.0)	0	3 (5.4)	0	16 (8.3)	0
尿路感染	5 (8.5)	0	6 (7.7)	2 (2.6)	3 (5.4)	1 (1.8)	14 (7.3)	3 (1.6)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
蜂巣炎	5 (8.5)	4 (6.8)	4 (5.1)	3 (3.8)	3 (5.4)	1 (1.8)	12 (6.2)	8 (4.1)
皮膚感染	5 (8.5)	1 (1.7)	5 (6.4)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	11 (5.7)	3 (1.6)
創傷感染	3 (5.1)	1 (1.7)	6 (7.7)	1 (1.3)	2 (3.6)	0	11 (5.7)	2 (1.0)
肺炎	2 (3.4)	2 (3.4)	5 (6.4)	4 (5.1)	1 (1.8)	0	8 (4.1)	6 (3.1)
ウイルス性上気道感染	5 (8.5)	0	1 (1.3)	0	2 (3.6)	0	8 (4.1)	0
気管支炎	2 (3.4)	0	4 (5.1)	0	1 (1.8)	0	7 (3.6)	0
口腔カンジダ症	5 (8.5)	0	0	0	0	0	5 (2.6)	0
副鼻腔炎	2 (3.4)	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	5 (2.6)	0
敗血症	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (2.1)	4 (2.1)
結膜炎	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
帯状疱疹	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
インフルエンザ	1 (1.7)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)
下気道感染	2 (3.4)	0	0	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
カンジダ感染	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
カテーテル留置部位感染	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
膀胱炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
耳感染	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
麦粒腫	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
術後創感染	0	0	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
鼻炎	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
軟部組織感染	1 (1.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
ブドウ球菌感染	1 (1.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
四肢膿瘍	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
感染性関節炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
無症候性細菌尿	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
細菌尿	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
ブラストシスティス感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
医療機器関連感染	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
脳炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
硬膜外膿瘍	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼感染	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
肛径部膿瘍	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
肛径部感染	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
単純ヘルペス	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
限局性感染	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
肺感染	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
乳腺炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
無菌性髄膜炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
爪感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
眼帯状疱疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
軟骨膜炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
咽頭炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腰筋膿瘍	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
白癬感染	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
足部白癬	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
歯感染	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (45.8)	2 (3.4)	45 (57.7)	3 (3.8)	27 (48.2)	4 (7.1)	99 (51.3)	9 (4.7)
疲労	15 (25.4)	1 (1.7)	33 (42.3)	1 (1.3)	16 (28.6)	3 (5.4)	64 (33.2)	5 (2.6)
末梢性浮腫	4 (6.8)	0	4 (5.1)	0	6 (10.7)	0	14 (7.3)	0
発熱	2 (3.4)	0	6 (7.7)	0	1 (1.8)	0	9 (4.7)	0
悪寒	2 (3.4)	0	5 (6.4)	0	1 (1.8)	0	8 (4.1)	0
顔面痛	1 (1.7)	0	4 (5.1)	0	0	0	5 (2.6)	0
インフルエンザ様疾患	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	2 (3.6)	0	5 (2.6)	0
顔面浮腫	2 (3.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	4 (2.1)	0
非心臓性胸痛	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0
疼痛	0	0	3 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	4 (2.1)	1 (0.5)
無力症	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	0
死亡	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
末梢腫脹	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
胸部不快感	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
胸痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
薬剤離脱症候群	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
冷感	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
治癒不良	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
注入部位血管外漏出	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
注射部位反応	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
局所腫脹	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
限局性浮腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
分泌物分泌	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
気象変化過敏	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
筋骨格系および結合組織障害	28 (47.5)	2 (3.4)	36 (46.2)	6 (7.7)	19 (33.9)	1 (1.8)	83 (43.0)	9 (4.7)
関節痛	9 (15.3)	0	8 (10.3)	1 (1.3)	5 (8.9)	0	22 (11.4)	1 (0.5)
背部痛	4 (6.8)	0	8 (10.3)	0	5 (8.9)	0	17 (8.8)	0
四肢痛	4 (6.8)	0	6 (7.7)	1 (1.3)	3 (5.4)	0	13 (6.7)	1 (0.5)
筋肉痛	4 (6.8)	0	4 (5.1)	0	1 (1.8)	0	9 (4.7)	0
筋骨格痛	2 (3.4)	0	4 (5.1)	2 (2.6)	2 (3.6)	0	8 (4.1)	2 (1.0)
頚部痛	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (5.1)	1 (1.3)	2 (3.6)	0	7 (3.6)	2 (1.0)
筋力低下	0	0	4 (5.1)	2 (2.6)	1 (1.8)	0	5 (2.6)	2 (1.0)
筋痙縮	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	0
変形性関節症	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.6)	0	3 (1.6)	0
多発性関節炎	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	1 (0.5)
関節炎	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
滑液包炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
側腹部痛	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
鼠径部痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
筋攣縮	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
筋骨格硬直	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
胸壁腫瘤	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
関節腫脹	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
顎痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
軟部組織障害	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
軟部組織腫瘤	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
軟部組織壊死	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (52.5)	8 (13.6)	29 (37.2)	3 (3.8)	15 (26.8)	3 (5.4)	75 (38.9)	14 (7.3)
咳嗽	9 (15.3)	0	15 (19.2)	0	4 (7.1)	0	28 (14.5)	0
呼吸困難	6 (10.2)	2 (3.4)	7 (9.0)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	14 (7.3)	3 (1.6)
肺臓炎	6 (10.2)	3 (5.1)	5 (6.4)	2 (2.6)	2 (3.6)	0	13 (6.7)	5 (2.6)
鼻閉	4 (6.8)	0	2 (2.6)	0	2 (3.6)	0	8 (4.1)	0
口腔咽頭痛	6 (10.2)	0	2 (2.6)	0	0	0	8 (4.1)	0
鼻出血	4 (6.8)	0	3 (3.8)	0	0	0	7 (3.6)	0
発声障害	0	0	3 (3.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
胸水	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	2 (1.0)
湿性咳嗽	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
喀血	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (1.0)	2 (1.0)
鼻漏	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
喘鳴	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
急性肺水腫	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
誤嚥	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
咽喉乾燥	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
低酸素症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
特発性肺線維症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
気管支分泌増加	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
気胸	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
肺水腫	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺痛	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
呼吸不全	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
上気道うっ血	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	24 (40.7)	6 (10.2)	34 (43.6)	7 (9.0)	15 (26.8)	4 (7.1)	73 (37.8)	17 (8.8)
食欲減退	8 (13.6)	0	6 (7.7)	0	4 (7.1)	0	18 (9.3)	0
低カリウム血症	4 (6.8)	1 (1.7)	6 (7.7)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	11 (5.7)	2 (1.0)
高尿酸血症	2 (3.4)	1 (1.7)	7 (9.0)	0	1 (1.8)	0	10 (5.2)	1 (0.5)
低マグネシウム血症	3 (5.1)	0	5 (6.4)	0	0	0	8 (4.1)	0
脱水	3 (5.1)	1 (1.7)	2 (2.6)	0	2 (3.6)	2 (3.6)	7 (3.6)	3 (1.6)
高血糖	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (7.7)	3 (3.8)	0	0	7 (3.6)	4 (2.1)
高カリウム血症	2 (3.4)	0	5 (6.4)	0	0	0	7 (3.6)	0
高カルシウム血症	3 (5.1)	2 (3.4)	0	0	3 (5.4)	1 (1.8)	6 (3.1)	3 (1.6)
痛風	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	2 (3.6)	0	5 (2.6)	0
低アルブミン血症	2 (3.4)	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	5 (2.6)	0
低ナトリウム血症	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (5.1)	2 (2.6)	0	0	5 (2.6)	3 (1.6)
低血糖	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	0	0	4 (2.1)	1 (0.5)
低リン酸血症	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
糖尿病	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
高コレステロール血症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
高脂血症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
高リン酸塩血症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
高トリグリセリド血症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血液量増加症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
低カルシウム血症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
ラクトース不耐性	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
ビタミンD欠乏	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
臨床検査	19 (32.2)	2 (3.4)	32 (41.0)	4 (5.1)	13 (23.2)	0	64 (33.2)	6 (3.1)
血中クレアチニン増加	4 (6.8)	1 (1.7)	5 (6.4)	0	5 (8.9)	0	14 (7.3)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.5)	0	6 (7.7)	0	2 (3.6)	0	13 (6.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	0	5 (6.4)	1 (1.3)	4 (7.1)	0	11 (5.7)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (6.8)	0	7 (9.0)	0	0	0	11 (5.7)	0
体重減少	2 (3.4)	0	5 (6.4)	0	1 (1.8)	0	8 (4.1)	0
抗核抗体増加	2 (3.4)	0	3 (3.8)	0	0	0	5 (2.6)	0
リンパ球数減少	3 (5.1)	1 (1.7)	0	0	2 (3.6)	0	5 (2.6)	1 (0.5)
血中尿素増加	0	0	2 (2.6)	0	2 (3.6)	0	4 (2.1)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
国際標準比増加	1 (1.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	3 (1.6)	1 (0.5)
血小板数減少	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
血中免疫グロブリンＥ増加	2 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
血中リン減少	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
血中尿酸増加	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
体重増加	1 (1.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
抗凝固薬濃度治療量以上	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚生検	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
血中アルブミン減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中カルシウム減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中鉄減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血中リン増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
心電図異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
内分泌検査異常	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
リパーゼ増加	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
好中球数減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
ビタミンD減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
神経系障害	26 (44.1)	1 (1.7)	23 (29.5)	3 (3.8)	12 (21.4)	2 (3.6)	61 (31.6)	6 (3.1)
頭痛	11 (18.6)	0	5 (6.4)	0	2 (3.6)	0	18 (9.3)	0
浮動性めまい	7 (11.9)	0	5 (6.4)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	13 (6.7)	1 (0.5)
味覚異常	5 (8.5)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	7 (3.6)	0
錯感覚	0	0	3 (3.8)	0	3 (5.4)	0	6 (3.1)	0
記憶障害	3 (5.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	4 (2.1)	0
脳血管発作	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.3)	0	2 (3.6)	0	3 (1.6)	0
失神	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (1.6)	3 (1.6)
顔面神経障害	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
振戦	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
アカシジア	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
脳梗塞	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
脳虚血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
複合性局所疼痛症候群	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
体位性めまい	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
異常感覚	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
脳症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
てんかん	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
顔面部神経痛	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
認知障害発作	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
腰髄神経根障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
片頭痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
神経痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
神経炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
下肢静止不能症候群	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
痙攣発作	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
三叉神経不全麻痺	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (27.1)	1 (1.7)	27 (34.6)	4 (5.1)	12 (21.4)	1 (1.8)	55 (28.5)	6 (3.1)
転倒	5 (8.5)	1 (1.7)	5 (6.4)	2 (2.6)	4 (7.1)	0	14 (7.3)	3 (1.6)
注入に伴う反応	2 (3.4)	0	4 (5.1)	0	2 (3.6)	0	8 (4.1)	0
挫傷	3 (5.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	4 (2.1)	0
裂傷	0	0	2 (2.6)	0	2 (3.6)	0	4 (2.1)	0
四肢損傷	0	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
創傷	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	0
股関節部骨折	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
処置による疼痛	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
皮膚擦過傷	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
脊椎骨折	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
創合併症	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
創部分泌	2 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
動物咬傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
角膜擦過傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
擦過傷	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
眼挫傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
眼外傷	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
頭部損傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
切開部位痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
顎の骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
関節脱臼	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
処置後分泌物	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
術後創合併症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
放射線壊死	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
橈骨骨折	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
リコール現象	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
肋骨骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
交通事故	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
ストレス骨折	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
歯牙破折	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
創腐敗	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
創傷出血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
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）	14 (23.7)	5 (8.5)	23 (29.5)	4 (5.1)	7 (12.5)	0	44 (22.8)	9 (4.7)
基底細胞癌	2 (3.4)	1 (1.7)	8 (10.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	11 (5.7)	2 (1.0)
皮膚有棘細胞癌	3 (5.1)	2 (3.4)	4 (5.1)	1 (1.3)	3 (5.4)	0	10 (5.2)	3 (1.6)
脂漏性角化症	1 (1.7)	0	3 (3.8)	0	1 (1.8)	0	5 (2.6)	0
腫瘍疼痛	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	5 (2.6)	1 (0.5)
扁平上皮癌	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	3 (1.6)	1 (0.5)
腫瘍出血	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	0
乳癌	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
アクロコルドン	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
肛門性器疣贅	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
良性新生物	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
甲状腺の良性新生物	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
ボーエン病	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
癌疼痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
ケラトアカントーマ	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
鼻腔癌	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻新生物	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
腫瘍合併症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
眼障害	11 (18.6)	1 (1.7)	24 (30.8)	0	6 (10.7)	0	41 (21.2)	1 (0.5)
流涙増加	2 (3.4)	0	4 (5.1)	0	1 (1.8)	0	7 (3.6)	0
眼部腫脹	1 (1.7)	0	4 (5.1)	0	0	0	5 (2.6)	0
霧視	0	0	3 (3.8)	0	2 (3.6)	0	5 (2.6)	0
白内障	2 (3.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	4 (2.1)	0
眼乾燥	3 (5.1)	0	1 (1.3)	0	0	0	4 (2.1)	0
複視	0	0	3 (3.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
眼痛	0	0	3 (3.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
眼瞼機能障害	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
角膜炎	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
眼充血	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
視力障害	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
眼瞼炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
結膜充血	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
結膜潰瘍	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
眼瞼内反	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
眼脂	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
眼の障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
眼出血	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
眼瞼痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
注視麻痺	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
角膜症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
黄斑変性	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
視神経萎縮	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
硝子体浮遊物	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	10 (16.9)	2 (3.4)	16 (20.5)	3 (3.8)	9 (16.1)	6 (10.7)	35 (18.1)	11 (5.7)
貧血	7 (11.9)	2 (3.4)	8 (10.3)	1 (1.3)	7 (12.5)	5 (8.9)	22 (11.4)	8 (4.1)
リンパ球減少症	0	0	3 (3.8)	2 (2.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (2.6)	3 (1.6)
血小板減少症	0	0	5 (6.4)	0	0	0	5 (2.6)	0
リンパ節症	2 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
凝血異常	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
小球性貧血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
好中球減少症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
赤血球増加症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血管障害	12 (20.3)	3 (5.1)	12 (15.4)	7 (9.0)	9 (16.1)	2 (3.6)	33 (17.1)	12 (6.2)
高血圧	5 (8.5)	1 (1.7)	7 (9.0)	6 (7.7)	1 (1.8)	0	13 (6.7)	7 (3.6)
低血圧	2 (3.4)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (5.4)	0	7 (3.6)	1 (0.5)
リンパ浮腫	3 (5.1)	0	0	0	2 (3.6)	0	5 (2.6)	0
深部静脈血栓症	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.1)	2 (1.0)
ほてり	0	0	3 (3.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
塞栓症	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
動脈出血	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
潮紅	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
高血圧クリーゼ	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
虚血	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
精神障害	11 (18.6)	2 (3.4)	10 (12.8)	0	8 (14.3)	2 (3.6)	29 (15.0)	4 (2.1)
不眠症	2 (3.4)	0	6 (7.7)	0	3 (5.4)	0	11 (5.7)	0
うつ病	5 (8.5)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	7 (3.6)	2 (1.0)
譫妄	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	3 (5.4)	1 (1.8)	6 (3.1)	1 (0.5)
不安	0	0	3 (3.8)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0
錯乱状態	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
易刺激性	2 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
適応障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
抑うつ気分	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
大うつ病	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
精神障害	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
気分変化	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
睡眠障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
自殺念慮	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
内分泌障害	8 (13.6)	1 (1.7)	11 (14.1)	0	7 (12.5)	0	26 (13.5)	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	6 (10.2)	0	8 (10.3)	0	6 (10.7)	0	20 (10.4)	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	2 (3.6)	0	5 (2.6)	0
副腎機能不全	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
下垂体炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎および尿路障害	8 (13.6)	1 (1.7)	10 (12.8)	1 (1.3)	7 (12.5)	3 (5.4)	25 (13.0)	5 (2.6)
血尿	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (2.6)	2 (1.0)
急性腎障害	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)
蛋白尿	0	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
腎不全	3 (5.1)	0	0	0	0	0	3 (1.6)	0
頻尿	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
尿閉	0	0	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (1.0)	1 (0.5)
膀胱結石	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
非感染性膀胱炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
排尿困難	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
排尿異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
尿意切迫	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
腎炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
腎結石症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
神経因性膀胱	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
排尿躊躇	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
尿路閉塞	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	7 (11.9)	0	9 (11.5)	0	4 (7.1)	0	20 (10.4)	0
耳痛	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0
聴力低下	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0
回転性めまい	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0
耳垢分泌過多	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
耳鳴	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
一過性難聴	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
耳の障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
耳出血	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
耳そう痒症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
耳部腫脹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
乳突洞滲出液	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
心臓障害	5 (8.5)	3 (5.1)	7 (9.0)	2 (2.6)	6 (10.7)	2 (3.6)	18 (9.3)	7 (3.6)
心房細動	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	4 (2.1)	1 (0.5)
心不全	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
心筋梗塞	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
動悸	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
狭心症	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
完全房室ブロック	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
第一度房室ブロック	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
心障害	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
心血管障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
期外収縮	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
心筋炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心膜炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	3 (5.1)	0	4 (5.1)	0	2 (3.6)	0	9 (4.7)	0
良性前立腺肥大症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
乳房嚢胞	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
勃起不全	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
骨盤不快感	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
前立腺障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
前立腺閉塞	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
前立腺腫大	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
陰嚢浮腫	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
腟分泌物	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
腟出血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
外陰腟痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	1 (1.7)	0	4 (5.1)	3 (3.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	6 (3.1)	4 (2.1)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
高ビリルビン血症	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	2 (3.4)	0	0	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
節足動物咬傷アレルギー	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
過敏症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

Data cut-off as of Sep 20, 2018 for Group 1 and Group 3 patients. Data cut-off as of Oct 10, 2018 for Group 2 patients.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5

All adverse events were coded using MedDRA 20.0. 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/m276_ae_socpt_1540_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1540_s_t_teae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 23 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1540 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-related TEAE, n (%)	46 (78.0)	9 (15.3)	62 (79.5)	10 (12.8)	36 (64.3)	7 (12.5)	144 (74.6)	26 (13.5)
皮膚および皮下組織障害	22 (37.3)	0	35 (44.9)	0	15 (26.8)	2 (3.6)	72 (37.3)	2 (1.0)
そう痒症	6 (10.2)	0	17 (21.8)	0	2 (3.6)	0	25 (13.0)	0
発疹	6 (10.2)	0	8 (10.3)	0	7 (12.5)	0	21 (10.9)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (13.6)	0	8 (10.3)	0	5 (8.9)	1 (1.8)	21 (10.9)	1 (0.5)
皮膚乾燥	4 (6.8)	0	5 (6.4)	0	0	0	9 (4.7)	0
皮膚炎	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0
水疱性皮膚炎	0	0	3 (3.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
光線角化症	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
湿疹	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
類天疱瘡	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
全身性皮疹	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
斑状皮疹	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
皮膚亀裂	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
ざ瘡	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
脱毛症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
水疱	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
接触皮膚炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
薬疹	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
苔癬様角化症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
稗粒腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
寝汗	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
乾癬	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚腫瘤	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚反応	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
胃腸障害	18 (30.5)	2 (3.4)	22 (28.2)	1 (1.3)	10 (17.9)	0	50 (25.9)	3 (1.6)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
下痢	7 (11.9)	1 (1.7)	13 (16.7)	0	4 (7.1)	0	24 (12.4)	1 (0.5)
悪心	6 (10.2)	0	7 (9.0)	0	4 (7.1)	0	17 (8.8)	0
口内乾燥	4 (6.8)	0	2 (2.6)	0	1 (1.8)	0	7 (3.6)	0
腹痛	1 (1.7)	0	3 (3.8)	0	1 (1.8)	0	5 (2.6)	0
嘔吐	0	0	2 (2.6)	0	3 (5.4)	0	5 (2.6)	0
便秘	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0
大腸炎	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	1 (0.5)
腹部膨満	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
下腹部痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
痔出血	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
食道炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
直腸炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
小腸出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (23.7)	0	25 (32.1)	1 (1.3)	7 (12.5)	1 (1.8)	46 (23.8)	2 (1.0)
疲労	9 (15.3)	0	22 (28.2)	0	6 (10.7)	1 (1.8)	37 (19.2)	1 (0.5)
悪寒	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
発熱	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
無力症	2 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
死亡	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
顔面浮腫	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
インフルエンザ様疾患	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
臨床検査	12 (20.3)	1 (1.7)	16 (20.5)	2 (2.6)	5 (8.9)	0	33 (17.1)	3 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.8)	0	6 (7.7)	0	1 (1.8)	0	11 (5.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	0	5 (6.4)	1 (1.3)	3 (5.4)	0	10 (5.2)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.4)	0	4 (5.1)	0	0	0	6 (3.1)	0
抗核抗体増加	2 (3.4)	0	3 (3.8)	0	0	0	5 (2.6)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	0	0	0	2 (3.6)	0	3 (1.6)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	0	0	3 (1.6)	0
血中免疫グロブリンＥ増加	2 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
血中リン減少	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
血中尿素増加	0	0	0	0	2 (3.6)	0	2 (1.0)	0
血中尿酸増加	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
ｙ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
リンパ球数減少	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
血中カルシウム減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中クレアチン増加	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血中リン増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
心電図異常	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
リパーゼ増加	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
好中球数減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血小板数減少	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
体重減少	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
体重増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
内分泌障害	8 (13.6)	1 (1.7)	9 (11.5)	0	7 (12.5)	0	24 (12.4)	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	6 (10.2)	0	7 (9.0)	0	6 (10.7)	0	19 (9.8)	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.7)	0	2 (2.6)	0	2 (3.6)	0	5 (2.6)	0
下垂体炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	10 (16.9)	2 (3.4)	9 (11.5)	0	4 (7.1)	0	23 (11.9)	2 (1.0)
関節痛	3 (5.1)	0	6 (7.7)	0	1 (1.8)	0	10 (5.2)	0
筋肉痛	2 (3.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	4 (2.1)	0
多発性関節炎	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	1 (0.5)
筋骨格痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
関節炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
背部痛	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
関節腫脹	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
筋痙縮	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
頚部痛	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
四肢痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
神経系障害	11 (18.6)	0	8 (10.3)	1 (1.3)	3 (5.4)	0	22 (11.4)	1 (0.5)
味覚異常	4 (6.8)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	6 (3.1)	0
浮動性めまい	3 (5.1)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	5 (2.6)	1 (0.5)
頭痛	2 (3.4)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
記憶障害	2 (3.4)	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0
複合性局所疼痛症候群	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
異常感覚	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
てんかん	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
神経炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
錯感覚	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
振戦	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (20.3)	3 (5.1)	6 (7.7)	2 (2.6)	4 (7.1)	0	22 (11.4)	5 (2.6)
肺臓炎	6 (10.2)	3 (5.1)	5 (6.4)	2 (2.6)	2 (3.6)	0	13 (6.7)	5 (2.6)
咳嗽	5 (8.5)	0	0	0	1 (1.8)	0	6 (3.1)	0
呼吸困難	2 (3.4)	0	2 (2.6)	0	0	0	4 (2.1)	0
鼻閉	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
喘鳴	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	8 (13.6)	0	10 (12.8)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	19 (9.8)	1 (0.5)
食欲減退	5 (8.5)	0	4 (5.1)	0	0	0	9 (4.7)	0
高尿酸血症	0	0	3 (3.8)	0	1 (1.8)	0	4 (2.1)	0
低カリウム血症	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
高血糖	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
高リン酸塩血症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
低カルシウム血症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
低血糖	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.1)	0	4 (5.1)	0	3 (5.4)	0	10 (5.2)	0
注入に伴う反応	2 (3.4)	0	4 (5.1)	0	2 (3.6)	0	8 (4.1)	0
挫傷	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
転倒	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	2 (3.4)	0	5 (6.4)	0	2 (3.6)	2 (3.6)	9 (4.7)	2 (1.0)
貧血	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (2.1)	2 (1.0)
リンパ球減少症	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	2 (1.0)	0
血小板減少症	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
小球性貧血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
好中球減少症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
眼障害	2 (3.4)	0	2 (2.6)	0	2 (3.6)	0	6 (3.1)	0
複視	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
眼乾燥	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
眼痛	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
眼部腫脹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
角膜炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
流涙増加	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
霧視	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (5.1)	2 (2.6)	0	0	5 (2.6)	3 (1.6)
皮膚糸状菌症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
脳炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
帯状疱疹	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
無菌性髄膜炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (1.7)	0	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (2.1)	3 (1.6)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
肝炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
高ビリルビン血症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	1 (1.7)	0	3 (3.8)	0	0	0	4 (2.1)	0
急性腎障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
腎炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
頻尿	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
蛋白尿	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
腎不全	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	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 (1.7)	0	1 (1.3)	0	1 (1.8)	0	3 (1.6)	0
肛門性器疣贅	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
ケラトアカントーマ	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
精神障害	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.3)	0	0	0	3 (1.6)	1 (0.5)
錯乱状態	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
不眠症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
易刺激性	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
血管障害	0	0	3 (3.8)	0	0	0	3 (1.6)	0
ほてり	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
潮紅	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
心臓障害	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
心筋炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59) All Grades	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59) Grades 3/4/5	laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78) All Grades	laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78) Grades 3/4/5	mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56) All Grades	mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56) Grades 3/4/5	Total (N=193) All Grades	Total (N=193) Grades 3/4/5
心膜炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
耳痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
免疫系障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
過敏症	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0

Data cut-off as of Sep 20, 2018 for Group 1 and Group 3 patients. Data cut-off as of Oct 10, 2018 for Group 2 patients.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 20.0. 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/m276_ae_socpt_1540_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1540_s_t_terelae_j_i.rtf (08NOV2021 1:37)

表 24 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団

（R2810-ONC-1540 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59) All Grades	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59) Grades 3/4/5	laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78) All Grades	laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78) Grades 3/4/5	mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56) All Grades	mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56) Grades 3/4/5	Total (N=193) All Grades	Total (N=193) Grades 3/4/5
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	24 (40.7)	20 (33.9)	23 (29.5)	19 (24.4)	22 (39.3)	16 (28.6)	69 (35.8)	55 (28.5)
感染症および寄生虫症	13 (22.0)	11 (18.6)	10 (12.8)	10 (12.8)	7 (12.5)	4 (7.1)	30 (15.5)	25 (13.0)
蜂巣炎	4 (6.8)	4 (6.8)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.8)	0	7 (3.6)	6 (3.1)
肺炎	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (5.1)	4 (5.1)	0	0	5 (2.6)	5 (2.6)
敗血症	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (2.1)	4 (2.1)
皮膚感染	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (1.6)	3 (1.6)
尿路感染	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
感染性関節炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
カテーテル留置部位感染	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
脳炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
硬膜外膿瘍	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼠径部感染	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺感染	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
無菌性髄膜炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
インフルエンザ性肺炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
腰筋膿瘍	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腎盂腎炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
軟部組織感染	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
上気道感染	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
創傷感染	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (15.3)	7 (11.9)	6 (7.7)	3 (3.8)	2 (3.6)	1 (1.8)	17 (8.8)	11 (5.7)
肺臓炎	4 (6.8)	3 (5.1)	3 (3.8)	2 (2.6)	1 (1.8)	0	8 (4.1)	5 (2.6)
呼吸困難	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻出血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
低酸素症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
胸水	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
気胸	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
肺水腫	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸不全	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (5.1)	3 (3.8)	3 (5.4)	1 (1.8)	8 (4.1)	5 (2.6)
転倒	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)
股関節部骨折	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
眼挫傷	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
四肢損傷	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
橈骨骨折	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
脊椎骨折	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心臓障害	2 (3.4)	2 (3.4)	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (3.6)	2 (3.6)	6 (3.1)	6 (3.1)
心筋梗塞	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
心房細動	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
完全房室ブロック	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心筋炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心膜炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (3.8)	2 (2.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	6 (3.1)	4 (2.1)
死亡	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
発熱	0	0	2 (2.6)	0	0	0	2 (1.0)	0
疲労	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59) All Grades	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59) Grades 3/4/5	laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78) All Grades	laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78) Grades 3/4/5	mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56) All Grades	mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56) Grades 3/4/5	Total (N=193) All Grades	Total (N=193) Grades 3/4/5
神経系障害	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (2.6)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	6 (3.1)	2 (1.0)
脳梗塞	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
脳虚血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
脳血管発作	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
認知障害発作	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
失神	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	5 (2.6)	4 (2.1)
上腹部痛	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
十二指腸潰瘍	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
食道炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
直腸炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
小腸出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (3.4)	2 (3.4)	0	0	3 (5.4)	3 (5.4)	5 (2.6)	5 (2.6)
脱水	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (1.0)	2 (1.0)
高カルシウム血症	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
低血糖	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4 (5.1)	4 (5.1)	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (2.6)	5 (2.6)
筋力低下	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
関節痛	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格痛	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
四肢痛	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
軟部組織壊死	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
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 (1.7)	1 (1.7)	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.8)	0	4 (2.1)	3 (1.6)
乳癌	0	0	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
Ｂ細胞性リンパ腫	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	3 (5.4)	3 (5.4)	4 (2.1)	4 (2.1)
血尿	0	0	0	0	2 (3.6)	2 (3.6)	2 (1.0)	2 (1.0)
急性腎障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
尿閉	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	3 (5.4)	2 (3.6)	3 (1.6)	2 (1.0)
貧血	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
凝血異常	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
精神障害	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (1.6)	2 (1.0)
適応障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
譫妄	1 (1.7)	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0
自殺念慮	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血管障害	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	3 (1.6)	3 (1.6)
動脈出血	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
高血圧	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
臨床検査	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
内分泌障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
下垂体炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
眼障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)

Data cut-off as of Sep 20, 2018 for Group 1 and Group 3 patients. Data cut-off as of Oct 10, 2018 for Group 2 patients.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 20.0. 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/m276_ae_socpt_1540_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1540_s_t_tesae_j_i.rtf (08NOV2021 1:37)

表 25 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1540 試験）

	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any treatment-related serious TEAE, n (%)	7 (11.9)	6 (10.2)	7 (9.0)	6 (7.7)	4 (7.1)	3 (5.4)	18 (9.3)	15 (7.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.8)	3 (5.1)	3 (3.8)	2 (2.6)	1 (1.8)	0	8 (4.1)	5 (2.6)
肺臓炎	4 (6.8)	3 (5.1)	3 (3.8)	2 (2.6)	1 (1.8)	0	8 (4.1)	5 (2.6)
感染症および寄生虫症	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)
脳炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
無菌性髄膜炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心臓障害	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.0)	2 (1.0)
心筋炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
心膜炎	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
十二指腸潰瘍	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
食道炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
直腸炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
小腸出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
死亡	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
発熱	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
貧血	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
内分泌障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
下垂体炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
自己免疫性肝炎	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
神経系障害	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=59)		laCSCC Cemiplimab 3 mg/kg Q2W (N=78)		mCSCC Cemiplimab 350 mg Q3W (N=56)		Total (N=193)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5

Data cut-off as of Sep 20, 2018 for Group 1 and Group 3 patients. Data cut-off as of Oct 10, 2018 for Group 2 patients.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 20.0. 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/m276_ae_socpt_1540_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1540_s_t_terelsae_j_i.rtf (08NOV2021 1:37)

2.5.3 個別症例の詳細

死亡に至った TEAE 及びその他の重篤な TEAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2 Study 1540 Interim CSR [Section 13]に示す。また、全ての死亡の一覧及び重篤な TEAE の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.4 2.7.4 Appendix [Section 1.5.1]及び[Section 1.5.2]に示す。

2.6 R2810-ONC-1620 試験：ヘッジホッグ伝達経路阻害療法中に病勢進行が認められた、又はヘッジホッグ伝達経路阻害療法に不耐容であった進行性基底細胞癌患者を対象としたプログラム細胞死 1 に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 の第 2 相試験（中間報告書、海外試験／参考資料）

Module [5.3.5.2-4]

2.6.1 概要

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1620

治験の標題：

A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1, in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy

ヘッジホッグ伝達経路阻害療法中に病勢進行が認められた、又はヘッジホッグ伝達経路阻害療法に不耐容であった進行性基底細胞癌患者を対象としたプログラム細胞死 1 に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である REGN2810 の第 2 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], MD, PhD

治験実施医療機関：オーストリア、ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、スペイン、スイス及び米国の施設（データカットオフ日時点）

治験期間：

最初の被験者の初回投与日：2017 年 7 月 25 日

データカットオフ日：2020 年 2 月 17 日

開発のフェーズ：2

目的：

主要目的

本試験の主要目的は、ヘッジホッグ伝達経路阻害（HHI）療法中に病勢進行が認められた、又は HHI 療法に不耐容であった患者を対象に、セミプリマブ単剤療法を用いたときの転移性基底細胞癌（mBCC）（Group 1）又は切除不能な局所進行性基底細胞癌（laBCC）（Group 2）に対する客観的奏効率（ORR）を中央判定により推定することである。

副次目的

両群に対する副次目的は以下のとおりである。

- 治験責任医師の判定による ORR を推定する。
- 治験責任医師の判定による奏効期間（DOR）、中央判定及び治験責任医師の判定による無増悪生存期間（PFS）、並びに全生存期間（OS）を推定する。
- 中央判定による完全奏効（CR）の割合を推定する。
- セミプリマブの安全性及び忍容性を評価する。
- （一部の実施医療機関のみ）セミプリマブの薬物動態（PK）を評価する。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1620

- セミプリマブの免疫原性を評価する。
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）及び Skindex-16 を用いて、セミプリマブが生活の質（QoL）に及ぼす影響を評価する。

探索的目的

治験実施計画書に記載のとおり、局所進行性の患者では病変組織の採取が容易と予測されるため、Group 2 に対してのみ探索的目的を設定した。探索的目的は、セミプリマブが投与された基底細胞癌（BCC）患者を対象として、ベースライン時、治験薬投与中、及び病勢進行時に採取した腫瘍組織生検検体を用いてセミプリマブの薬力学的作用を検討すること、並びに以下の注目すべきバイオマーカー（ただし、これらに限定されない）の予測可能性や臨床反応との相関を評価することである。

- 腫瘍 RNA の発現
- 腫瘍浸潤リンパ球の数及び分布（分化抗原群［CD］8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、制御性 T 細胞、及び残余生検組織を利用できる場合、B 細胞、骨髄由来細胞、ナチュラルキラー細胞などのその他サブタイプ）
- プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）、グルココルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体ファミリー関連遺伝子、リンパ球活性化遺伝子 3、及び可能であればその他の免疫チェックポイントモジュレーターの発現レベル（メッセンジャーRNA 及び／又はタンパク質）
- 既知の癌遺伝子の変異及び潜在的な腫瘍新生抗原
- 腫瘍突然変異による負荷

治験方法：

本試験は、HHI 療法中に病勢進行が認められた、若しくは 9 か月以上安定（SD）より良い効果が認められなかった、又は HHI 療法に不耐容であった進行性 BCC 患者を対象として、セミプリマブ 350 mg を 3 週ごとに 1 回（Q3W）静脈内投与する第 2 相、非ランダム化、2 群、多施設共同試験で、現在進行中である。スクリーニング期間は最長 28 日間であった。

治験デザインには、以下の Group 1 及び Group 2 が含まれた。

- Group 1：mBCC（リンパ節転移及び／又は遠隔転移）を有する患者
- Group 2：集学的評価に基づく手術又は放射線療法の候補とならない laBCC を有する患者

BCC の診断について病理学的な独立中央判定を実施するため、病理学的組織（ホルマリン固定パラフィン包埋ブロック又はスライド）の提出を必要とした（選択基準 11）。

被験者数：

計画：137 名

組入れ：データカットオフ日時点で 132 名

解析：データカットオフ日時点で 132 名

診断及び選択基準：

HHI 療法中に病勢進行が認められた、又は HHI 療法に不耐容であった転移性（Group 1）又は切除不能な局所進行性（Group 2）BCC 患者

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1620

治験治療：

治験薬

用量／投与経路／スケジュール

セミプリマブ 350 mg を 30 分（±10 分）かけて Q3W で静脈内投与した（最長 93 週間）。

対照薬

用量／投与経路／スケジュール

該当なし

プラセボ

用量／投与経路／スケジュール

該当なし

評価基準：

主要評価項目

本試験の主要有効性評価項目は独立中央判定による ORR とした。mBCC 患者（Group 1）及び切除不能な laBCC 患者（Group 2）ごとに ORR を評価した。

- mBCC 患者：固形がんにおける効果判定規準（RECIST）version 1.1（以下、RECIST 1.1）を ORR の評価に用いた。RECIST 1.1 に基づき画像診断による効果評価が行われた被験者については、その画像診断のみが中央効果判定として用いられた。上皮の可視病変を有する被験者については、デジタル医療写真を撮影し、複合効果判定基準を用いることとした。
- laBCC 患者：ORR の評価には一般的な臨床効果判定基準が用いられた。臨床効果判定基準及び RECIST 1.1 のいずれでも測定可能な標的病変を有する被験者については、複合効果判定基準を用いた。

中央判定による ORR は、中央判定による評価に基づき、最良総合効果（BOR）で CR 又は部分奏効（PR）と判定された被験者の割合と定義した。

副次評価項目

副次有効性評価項目は以下のとおりである。

- ORR：治験責任医師の評価に基づく BOR で CR 又は PR と判定された被験者の割合
- DOR：BOR で CR 又は PR と判定された被験者を対象とし、最初に CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準に合致した時点から、再発若しくは進行（PD）（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間。PD 又は死亡が認められなかった被験者は、最後の評価可能な腫瘍評価時点で打ち切ることとした。新たな抗がん治療の開始前に PD 又は死亡が認められなかった被験者は、新たな抗がん治療の開始前の最後の評価可能な腫瘍評価時点又は新たな抗がん治療の開始日で打ち切ることとした。
- PFS：治験薬投与開始から、再発若しくは PD（画像診断による）、又は理由を問わない死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間。PD 又は死亡が認められなかった被験者は、最後の評価可能な腫瘍評価時点で打ち切ることとした。新たな抗がん治療の開始前に PD 又は死亡が認められなかった被験者は、新たな抗がん治療の開始前の最後の評価可能な腫瘍評価時点又は新たな抗がん治療の開始日で打ち切ることとした。評価可能なベースライン後の腫瘍評価がない被験者及び生存していた被験者は、治験薬投与開始日で打ち切ることとした。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1620

- OS：治験薬投与開始から、理由を問わない死亡までの期間。死亡が確認できなかった被験者は、被験者の生存が確認できた最後の日で打ち切ることとした。
- 初回奏効までの期間（TTR）：BOR で CR 又は PR と判定された被験者を対象とし、治験薬投与開始から、CR 又は PR（最初に記録された方）の判定基準が最初に合致した時点までの期間

上述の全てのイベントまでの期間（time-to-event）に関する変数は、イベント発生までの期間（日数）を「イベント発生日／打切り日－治験薬初回投与日＋1」として算出した。

- CR 率：BOR で CR と判定された被験者の割合
- 病勢コントロール率（DCR）：BOR で CR、PR 又は SD と判定された被験者の割合
- 持続的病勢コントロール率（DDCR）：BOR で CR、PR 又は SD と判定され、かつ病勢進行が 27 週間以上（Week 27 の 1 週間前までの腫瘍評価を利用可能とする）認められなかった被験者の割合
- 健康関連 QoL：全てのサイクルの Day 1 及び治験薬投与終了時に EORTC QLQ-C30 及び Skindex-16 を評価した。EORTC QLQ-C30 スコアリング手順により、Global Health Status／患者報告アウトカム、機能の 5 尺度（身体、役割、認知、情緒、及び社会生活）、症状の 3 尺度（疲労感、疼痛、及び悪心・嘔吐）、がん患者で多く報告されるその他の症状を評価するいくつかの単一項目（呼吸困難、食欲不振、不眠、便秘、及び下痢）、及び疾患による経済的困難を評価した。Skindex-16 スコアリング手順により、全般的状態、並びに症状（4 項目）、機能（5 項目）及び感情（7 項目）の 3 尺度を評価した。スコアの変化は、初回サイクルの Day 1 からの EORTC QLQ-C30 及び Skindex-16 の要約スコアの変化と定義した。

手順及び評価：

腫瘍負荷を測定し、効果判定基準を用いて治験薬投与の有効性プロファイルを評価するため、腫瘍の画像評価（コンピューター断層撮影法又は磁気共鳴画像法）及びデジタル医療写真の撮影（可視病変の場合）を実施した。

被験者の安全を確保し、治験薬投与の安全性プロファイルを評価するため、身体検査、臨床検査、バイタルサイン、心電図、妊娠可能な女性に対する妊娠検査を実施し、有害事象（AE）及び併用薬を記録した。

その他に以下の評価を実施した。

- PK 用血液検体
- 抗セミプリマブ抗体検査用の血液検体
- 腫瘍生検
- バイオマーカー
- QoL の評価

統計手法：

ORR 及び DOR を評価するため、有効性の主解析のためのデータカットは、奏効が認められた被験者について奏効が認められてから 6 か月間以上追跡したのちに可能とした。主解析では、各群の最後の被験者を、効果判定のため 27 週間（Cycle 1～Cycle 3）、及び DOR 評価のため追加で 30 週間（Cycle 4～Cycle 6）の合計約 57 週間追跡することとした。最後の被験者が早期に治験終了した場合、データカットのタイミングは、治験を継続していた被験者のうち、最後に組み入れられた被験者の組入れ日によって決定（初回投与日＋約 57 週間）することとした。

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1620

有効性の主解析

中央判定による ORR は群ごとに要約し、Clopper-Pearson 法を用いて対応する正確な二項分布の両側 95%信頼区間（CI）を算出した。BOR は群ごとに要約した。

有効性の主解析は ORR の正確な二項分布の CI に基づいて行われた。ORR の正確な二項分布の両側 95% CI の下限が mBCC では 15%又は Group 2 では 20%を除外した場合は、統計的閾値に達し、それぞれの群で帰無仮説が棄却された。

治験責任医師の評価に基づく BOR から得られた ORR は、主要有効性評価項目と同様に解析された。

有効性の副次解析

- DOR：DOR の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。DOR の中央値及びその 95% CI を群ごとに示し、特定の時点（例：6、12、18 及び 24 か月）での Kaplan-Meier による推定値とその両側 95% CI を要約した。Kaplan-Meier 曲線は群ごとに示した。範囲ごとに記述統計量も要約した。注目すべき特定の時期（例：3 か月以上、6 か月以上、12 か月以上、18 か月以上など）に DOR を有する被験者の数と割合を群ごとに要約した。
- PFS：PFS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS の中央値及びその 95% CI を群ごとに示し、特定の時点（例：6、12、18 及び 24 か月）での Kaplan-Meier による推定値とその両側 95% CI を要約した。Kaplan-Meier 曲線は群ごとに示した。
- OS：OS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。OS の中央値及びその 95% CI を群ごとに示し、特定の時点（例：6、12、18 及び 24 か月）での Kaplan-Meier による推定値とその両側 95% CI を要約した。Kaplan-Meier 曲線は群ごとに示した。感度解析として、新たな抗がん治療の開始日で被験者を打切りとする、異なる定義の OS を要約し、Kaplan-Meier 曲線を示した。
- TTR：群ごとに注目すべき特定の時期（例：2 か月未満、2～4 か月、4～6 か月、6 か月以上）での記述統計量を要約した。
- CR 率、DCR、DDCR：群ごとに要約し、Clopper-Pearson 法を用いて対応する正確な二項分布の両側 95% CI を算出した。

中間解析

mBCC の被験者を対象とした中間解析は、laBCC の被験者を対象とした主解析の時点で実施した。安全性の解析には、データカットオフ日以前に組み入れられた全ての mBCC の被験者が含まれた。有効性の解析には、奏効が認められてから 6 か月間以上追跡された全ての mBCC の被験者（すなわち、効果判定のため 27 週間［Cycle 1～Cycle 3］、及び DOR 評価のため追加の 30 週間［Cycle 4～Cycle 6］の合計約 57 週間追跡された mBCC の被験者）が含まれた。

α の消費が要求されなかった地域：mBCC の被験者を対象とした本中間解析では、ORR 及び関連する 95% CI を要約した。本中間解析の主要目的は ORR の点推定及び点推定の精度を評価することであったため、本中間解析に関連した仮説検定は行わなかった。また、中間解析に関連した治験実施にかかわる決定はなかった。したがって、この事前計画された中間解析では第一種過誤確率の調整は適用されなかった。mBCC の被験者を対象とした最終解析時に正確な 95% CI を報告することとする。

α の消費が要求された地域：mBCC の被験者を対象とした本中間解析では、両側 α = 0.0001 を中間解析に振り分け、最終解析のために両側 α = 0.0499 が保持された。それに対応して、主要評価項目である mBCC の被験者を対象とした ORR の中間解析では、ORR の精度を調整された正確な両側 99.99% CI で推定した。中間解析の時点で、調整されていない正確な両側 95% CI も報告された。mBCC の被験者を対象とした最終解析の時点で、調整された 95.01% CI 及び調整されていない正確

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1620

な 95% CI を報告することとする。

mBCC の被験者を対象としたその他の有効性評価項目については、中間解析では正確な両側 95% CI のみ示し、最終解析でも同様とする。

要約：

被験者の内訳

本中間報告書のデータカットオフ日時点で、合計 165 名の患者がスクリーニングされ、そのうち 132 名（mBCC の被験者：48 名、laBCC の被験者：84 名）が本試験に組み入れられ、治験薬投与を受けた。各データカットオフ日時点で、32 名（24.2%）の被験者が治験薬投与中であった。最も多かった治験薬投与中止理由は、病勢進行（40.2%［53/132 名］）であった。

安全性の結果

- AE のほとんどは重症度が軽症から中等症で、治験薬投与の中断及び支持療法、又はその一方により管理可能であった。重症度を問わず比較的多く認められた治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）（全被験者の 15%以上）は、疲労、下痢、そう痒症及び無力症であった。
- Grade 3 以上の TEAE は 44.7%（59/132 名）の被験者に認められた。最も多く認められた Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（4.5%［6/132 名］）であった。
- 安全性解析対象集団（SAF）では、31.8%（42/132 名）の被験者に重篤な TEAE が 1 件以上認められた。最も多く認められた重篤な TEAE は、尿路感染（3.8%［5/132 名］）であった。
- 重症度を問わない治験実施計画書の定義による infusion-related reaction（IRR）は、4.5%（6/132 名）の被験者に認められた。IRR により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。
- 治験依頼者によって特定された Grade 3 の免疫関連有害事象（irAE）は、8.3%（11/132 名）の被験者に認められた。2 名以上に認められた Grade 3 の irAE は、大腸炎（2.3%［3/132 名］）、副腎機能不全及び自己免疫性大腸炎（各 1.5%［2/132 名］）であった。Grade 4 以上の irAE は認められなかった。
- 12.9%（17/132 名）の被験者が AE により治験薬投与を中止した。これは、PD-1/PD-L1 阻害剤で既知の安全性プロファイルと一致していた。

SAF では、6.1%（8/132 名）の被験者が on-treatment 期間中に死亡した。死亡に至った TEAE は 4 名に認められたが、これらは治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。ほかの 4 名は、on-treatment 期間中に病勢進行又は基礎疾患により死亡した。

PK の結果

350 mg Q3W の反復投与後、セミプリマブ濃度（トラフ濃度［C_{trough}］及び最高血清中濃度［C_{max}］）は初回投与後と比較して約 2 倍に上昇した。セミプリマブ投与開始後約 18 週間（Cycle 3 の Day 1）で、C_{max}/C_{trough} 比は約 3 倍となり、定常状態に達した。BCC 患者全体の 132 名で得られたセミプリマブの C_{trough} 及び C_{max} は、mBCC 患者及び laBCC 患者のそれぞれで得られた値と投与期間を通して同程度であった。BCC 患者全体で、定常状態におけるセミプリマブの C_{trough} 及び C_{max} の平均値（標準偏差）は、それぞれ 66.2（32.1）mg/L 及び 184（84.3）mg/L であった。

有効性の結果

本試験の主要評価項目は、独立中央判定による ORR であり、重要な副次評価項目は DOR であった。有効性の結果は組入れが完了した laBCC 群で解析し、有効性の中間解析は mBCC 群の一部の被験者を対象に実施した。いずれの群の被験者にもセミプリマブ 350 mg Q3W を静脈内投与した。laBCC 及び mBCC のいずれの被験者に対しても、セミプリマブの一貫した有効性の頑健性が示され

治験実施計画書の識別コード：R2810-ONC-1620

た。最大の解析対象集団（FAS）での観察期間の中央値は 13.26 か月（laBCC：15.06 か月、mBCC：9.46 か月）であった。FAS（112 名）を対象とした独立中央判定の結果、以下が示された。

- laBCC 患者を対象とした主解析では、独立中央判定による ORR は 28.6%（24/84 名）であり、95% CI は 19.2%～39.5%であった。これには最後の腫瘍評価時に奏効が確認できず SD と判定されたが治験を継続した 2 名の被験者の結果は含まれない。いずれの被験者も治験を継続し、データカットオフ日以降の腫瘍評価で PR が確認された。有効性は HHI 療法の中止理由にかかわらず一貫していた。HHI 療法で病勢進行が認められた又は効果不十分であった laBCC 患者の ORR は 28.6%（18/63 名）であり、HHI 療法に不耐容であった laBCC 患者の ORR は 28.6%（6/21 名）であった。
- mBCC 患者を対象とした中間解析では、独立中央判定による ORR は 21.4%（6/28 名）であった。95% CI の値（8.3%～41.0%）は、本中間解析では mBCC 患者が少なかったことと一致する結果である。
- 独立中央判定による DOR は重要な副次評価項目である。Kaplan-Meier の推定による DOR の中央値は、いずれの群でもデータカットオフ日時点で未到達であった。独立中央判定による DOR が 6 か月以上に到達した被験者の割合は laBCC で 79.2%、mBCC で 100%であったが、試験継続中で、奏効が確認されたものの、治験薬投与開始後 6 か月に到達前の被験者が分母に含まれるため、この割合は最終結果ではない。
- CR 又は PR が確認された laBCC 患者 24 名では、TTR の中央値は 4.21 か月（範囲：2.1～13.4 か月）であった。CR 又は PR が確認された mBCC 患者 6 名では、TTR の中央値は 3.17 か月（範囲：2.1～10.5 か月）であった。
- OS の中央値は、いずれの群でも未到達であった。laBCC 患者では、12 か月時点の生存率の推定値は 92.3%であった。mBCC 患者では、12 か月時点の生存率の推定値は 92.6%であった。
- 全体として、有効性の結果は mBCC と laBCC で同程度であった。
- 全被験者 112 名での治験責任医師の評価に基づく ORR は、laBCC 患者では 32.1%（27/84 名）、mBCC 患者では 28.6%（8/28 名）であった。この結果は独立中央判定に基づく ORR と一致している。

結論：

セミプリマブ投与で示された有効性の結果は、その安全性プロファイルが管理可能であるとともに、mBCC 及び laBCC 患者に対する二次標準治療としてのアンメットメディカルニーズを満たす可能性を支持するものであった。

報告書の日付：2020 年 8 月 21 日

2.6.2 有害事象

表 26 - 器官別大分類及び基本語別の TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1620 試験）

	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any TEAE, n (%)	43 (89.6)	16 (33.3)	82 (97.6)	43 (51.2)	125 (94.7)	59 (44.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (60.4)	4 (8.3)	50 (59.5)	4 (4.8)	79 (59.8)	8 (6.1)
疲労	19 (39.6)	0	25 (29.8)	3 (3.6)	44 (33.3)	3 (2.3)
無力症	4 (8.3)	1 (2.1)	17 (20.2)	1 (1.2)	21 (15.9)	2 (1.5)
発熱	6 (12.5)	1 (2.1)	5 (6.0)	0	11 (8.3)	1 (0.8)
末梢性浮腫	3 (6.3)	0	5 (6.0)	0	8 (6.1)	0
インフルエンザ様疾患	2 (4.2)	0	5 (6.0)	0	7 (5.3)	0
悪寒	1 (2.1)	0	3 (3.6)	0	4 (3.0)	0
胸痛	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
全身健康状態悪化	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (2.3)	2 (1.5)
胸部不快感	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
顔面痛	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
炎症	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
疼痛	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
末梢腫脹	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (1.2)	0	2 (1.5)	1 (0.8)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
溢出	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
歩行障害	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
倦怠感	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
小結節	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
顔面腫脹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
乾燥症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	26 (54.2)	7 (14.6)	47 (56.0)	8 (9.5)	73 (55.3)	15 (11.4)
尿路感染	4 (8.3)	0	12 (14.3)	3 (3.6)	16 (12.1)	3 (2.3)
上気道感染	3 (6.3)	0	6 (7.1)	0	9 (6.8)	0
気管支炎	0	0	6 (7.1)	1 (1.2)	6 (4.5)	1 (0.8)
上咽頭炎	2 (4.2)	0	4 (4.8)	0	6 (4.5)	0
結膜炎	0	0	5 (6.0)	0	5 (3.8)	0
口腔カンジダ症	2 (4.2)	0	2 (2.4)	0	4 (3.0)	0
肺炎	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (2.4)	0	4 (3.0)	1 (0.8)
胃腸炎	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
麦粒腫	2 (4.2)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	0
インフルエンザ	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
鼻炎	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
副鼻腔炎	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
耳感染	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
帯状疱疹	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
口腔ヘルペス	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
耳下腺炎	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
膿疱性皮疹	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
皮膚感染	2 (4.2)	1 (2.1)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)
股部白癬	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
ウイルス性鼻炎	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
細菌性関節炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
異型肺炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
感染性滑液包炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
カンジダ感染	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
角膜膿瘍	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
膀胱炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
遊走性紅斑	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
真菌性爪囲炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
せつ	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
Ｃ型肝炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
膿痂疹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
咬傷感染	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
感染	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
細菌性角膜炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
喉頭炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
乳腺炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
外耳炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
中耳炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
咽頭炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肺敗血症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
気道感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
赤痢菌感染	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
軟部組織感染	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
皮下組織膿瘍	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
足部白癬	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
創傷感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	25 (52.1)	2 (4.2)	43 (51.2)	9 (10.7)	68 (51.5)	11 (8.3)
下痢	13 (27.1)	0	20 (23.8)	0	33 (25.0)	0
悪心	4 (8.3)	0	12 (14.3)	1 (1.2)	16 (12.1)	1 (0.8)
便秘	9 (18.8)	0	5 (6.0)	1 (1.2)	14 (10.6)	1 (0.8)
嘔吐	5 (10.4)	0	5 (6.0)	0	10 (7.6)	0
腹痛	1 (2.1)	0	6 (7.1)	2 (2.4)	7 (5.3)	2 (1.5)
口内乾燥	3 (6.3)	0	3 (3.6)	0	6 (4.5)	0
上腹部痛	1 (2.1)	0	4 (4.8)	0	5 (3.8)	0
大腸炎	3 (6.3)	2 (4.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	5 (3.8)	4 (3.0)
腹部膨満	1 (2.1)	0	3 (3.6)	0	4 (3.0)	0
嚥下障害	0	0	4 (4.8)	1 (1.2)	4 (3.0)	1 (0.8)
自己免疫性大腸炎	1 (2.1)	0	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (2.3)	2 (1.5)
消化不良	2 (4.2)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	0
下腹部痛	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
鼓腸	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
口内炎	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
歯痛	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
口角口唇炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
呼気臭	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
齲歯	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腸炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
軟便	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
胃炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
消化器痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
歯肉痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
口唇乾燥	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
口腔内分泌物	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
口腔内痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
直腸出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
歯の障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
歯の脱落	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	22 (45.8)	0	44 (52.4)	2 (2.4)	66 (50.0)	2 (1.5)
そう痒症	8 (16.7)	0	18 (21.4)	0	26 (19.7)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
湿疹	4 (8.3)	0	6 (7.1)	0	10 (7.6)	0
光線角化症	3 (6.3)	0	6 (7.1)	0	9 (6.8)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (8.3)	0	5 (6.0)	1 (1.2)	9 (6.8)	1 (0.8)
皮膚乾燥	3 (6.3)	0	5 (6.0)	0	8 (6.1)	0
発疹	3 (6.3)	0	4 (4.8)	0	7 (5.3)	0
皮膚炎	0	0	5 (6.0)	0	5 (3.8)	0
皮膚潰瘍	1 (2.1)	0	3 (3.6)	1 (1.2)	4 (3.0)	1 (0.8)
皮膚嚢腫	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
脂漏性皮膚炎	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
皮膚びらん	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
紅斑	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
間擦疹	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
そう痒性皮疹	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
皮膚病変	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
血管浮腫	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
異汗性湿疹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
過角化	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
苔癬様角化症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
結節性発疹	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
類天疱瘡	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
紫斑	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
出血性皮膚潰瘍	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
一過性棘融解性皮膚症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
蕁麻疹	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
臨床検査	25 (52.1)	2 (4.2)	35 (41.7)	8 (9.5)	60 (45.5)	10 (7.6)
血中クレアチニン増加	4 (8.3)	0	8 (9.5)	0	12 (9.1)	0
体重減少	5 (10.4)	0	7 (8.3)	2 (2.4)	12 (9.1)	2 (1.5)
体重増加	7 (14.6)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	9 (6.8)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.2)	0	4 (4.8)	0	6 (4.5)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)	0	5 (6.0)	0	6 (4.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0	4 (4.8)	0	5 (3.8)	0
血圧上昇	2 (4.2)	1 (2.1)	3 (3.6)	2 (2.4)	5 (3.8)	3 (2.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (3.0)	2 (1.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (4.2)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48) All Grades	 Grades 3/4/5	Group 2 laBCC (N=84) All Grades	 Grades 3/4/5	Total (N=132) All Grades	 Grades 3/4/5
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
リパーゼ増加	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
血中アルブミン減少	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
血中尿素増加	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
肝酵素上昇	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
リンパ球数減少	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
抗核抗体増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
細菌検査陽性	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
抱合ビリルビン増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
駆出率減少	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
心電図Ｔ波逆転	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
心電図異常	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
全身健康状態異常	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
糸球体濾過率減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
国際標準比増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
好中球数増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
炭酸ガス分圧上昇	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
血小板数減少	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
プレアルブミン減少	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
遊離サイロキシン減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
尿検査異常	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (33.3)	2 (4.2)	34 (40.5)	0	50 (37.9)	2 (1.5)
関節痛	6 (12.5)	0	11 (13.1)	0	17 (12.9)	0
背部痛	4 (8.3)	1 (2.1)	5 (6.0)	0	9 (6.8)	1 (0.8)
筋肉痛	4 (8.3)	0	3 (3.6)	0	7 (5.3)	0
筋痙縮	2 (4.2)	0	4 (4.8)	0	6 (4.5)	0
四肢痛	2 (4.2)	1 (2.1)	4 (4.8)	0	6 (4.5)	1 (0.8)
筋骨格痛	0	0	5 (6.0)	0	5 (3.8)	0
頚部痛	3 (6.3)	0	2 (2.4)	0	5 (3.8)	0
側腹部痛	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
筋骨格硬直	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
関節炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
デュプイトラン拘縮	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
瘻孔	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
痛風結節	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
関節腫脹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
咀嚼障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
筋肉疲労	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
筋力低下	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
筋骨格系胸痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格不快感	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
筋炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
変形性関節症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
側弯症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
シェーグレン症候群	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
脊椎痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腱鞘炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
狭窄性腱鞘炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
神経系障害	14 (29.2)	1 (2.1)	33 (39.3)	6 (7.1)	47 (35.6)	7 (5.3)
頭痛	4 (8.3)	1 (2.1)	12 (14.3)	1 (1.2)	16 (12.1)	2 (1.5)
浮動性めまい	5 (10.4)	0	8 (9.5)	0	13 (9.8)	0
錯感覚	2 (4.2)	0	4 (4.8)	0	6 (4.5)	0
傾眠	1 (2.1)	0	4 (4.8)	1 (1.2)	5 (3.8)	1 (0.8)
失神	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
異常感覚	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
味覚不全	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
記憶障害	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
健忘	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
失語症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
脳浮腫	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
灼熱感	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
手根管症候群	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
脳脊髄液漏	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
脳血管発作	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
注意力障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
構語障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
顔面麻痺	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
頭蓋内出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
不全片麻痺	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
肋間神経痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
神経変性障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
下肢静止不能症候群	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
痙攣発作	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
振戦	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	14 (29.2)	3 (6.3)	31 (36.9)	6 (7.1)	45 (34.1)	9 (6.8)
食欲減退	6 (12.5)	1 (2.1)	13 (15.5)	1 (1.2)	19 (14.4)	2 (1.5)
低カリウム血症	4 (8.3)	2 (4.2)	4 (4.8)	1 (1.2)	8 (6.1)	3 (2.3)
高血糖	5 (10.4)	1 (2.1)	2 (2.4)	0	7 (5.3)	1 (0.8)
低アルブミン血症	1 (2.1)	0	5 (6.0)	1 (1.2)	6 (4.5)	1 (0.8)
高カリウム血症	2 (4.2)	0	3 (3.6)	1 (1.2)	5 (3.8)	1 (0.8)
低ナトリウム血症	0	0	4 (4.8)	2 (2.4)	4 (3.0)	2 (1.5)
鉄欠乏	0	0	4 (4.8)	0	4 (3.0)	0
脱水	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
耐糖能障害	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
高カルシウム血症	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
高脂血症	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
アシドーシス	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
悪液質	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
高リパーゼ血症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
過小食	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
ステロイド糖尿病	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
２型糖尿病	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (29.2)	3 (6.3)	26 (31.0)	2 (2.4)	40 (30.3)	5 (3.8)
呼吸困難	3 (6.3)	0	10 (11.9)	0	13 (9.8)	0
咳嗽	3 (6.3)	0	8 (9.5)	0	11 (8.3)	0
肺臓炎	3 (6.3)	1 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	5 (3.8)	2 (1.5)
鼻閉	2 (4.2)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	0
労作性呼吸困難	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
口腔咽頭痛	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
胸水	2 (4.2)	2 (4.2)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
鼻漏	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
喘息	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
鼻出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
高炭酸ガス血症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
鼻の炎症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
鼻閉塞	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48) All Grades	 Grades 3/4/5	Group 2 laBCC (N=84) All Grades	 Grades 3/4/5	Total (N=132) All Grades	 Grades 3/4/5
鼻茸	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
口腔咽頭不快感	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
湿性咳嗽	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
肺塞栓症	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
肺痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
副鼻腔痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
喘鳴	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	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）	7 (14.6)	1 (2.1)	32 (38.1)	5 (6.0)	39 (29.5)	6 (4.5)
腫瘍出血	1 (2.1)	0	8 (9.5)	0	9 (6.8)	0
基底細胞癌	1 (2.1)	0	6 (7.1)	1 (1.2)	7 (5.3)	1 (0.8)
脂漏性角化症	1 (2.1)	0	5 (6.0)	0	6 (4.5)	0
癌疼痛	0	0	4 (4.8)	0	4 (3.0)	0
感染性新生物	0	0	4 (4.8)	2 (2.4)	4 (3.0)	2 (1.5)
扁平上皮癌	2 (4.2)	0	2 (2.4)	0	4 (3.0)	0
腫瘍疼痛	1 (2.1)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (2.3)	1 (0.8)
ボーエン病	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
腫瘍合併症	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
アクロコルドン	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
脳の悪性新生物	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
線維性組織球腫	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
リンパ増殖性障害	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
メラノサイト性母斑	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
髄膜腫	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
シュワン細胞腫	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚新生物出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚乳頭腫	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
腫瘍炎症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	7 (14.6)	2 (4.2)	22 (26.2)	3 (3.6)	29 (22.0)	5 (3.8)
貧血	4 (8.3)	0	13 (15.5)	1 (1.2)	17 (12.9)	1 (0.8)
白血球増加症	1 (2.1)	0	7 (8.3)	1 (1.2)	8 (6.1)	1 (0.8)
リンパ球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)	4 (4.8)	1 (1.2)	5 (3.8)	2 (1.5)
血小板増加症	0	0	4 (4.8)	0	4 (3.0)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
出血性素因	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
リンパ節症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
縦隔リンパ節腫脹	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
好中球増加症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
汎血球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血小板減少症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
眼障害	5 (10.4)	0	21 (25.0)	5 (6.0)	26 (19.7)	5 (3.8)
白内障	0	0	5 (6.0)	0	5 (3.8)	0
視力障害	1 (2.1)	0	3 (3.6)	3 (3.6)	4 (3.0)	3 (2.3)
ドライアイ	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
眼瞼外反	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
眼痛	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
霧視	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
加齢黄斑変性	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
結膜障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
複視	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
眼出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
眼刺激	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
眼運動障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
眼部腫脹	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
眼瞼下垂	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
緑内障	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
星状硝子体症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
流涙増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
黄斑変性	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
瞼板腺炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
高眼圧症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
羞明	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
網膜静脈血栓症	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
強膜障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
視力低下	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (20.8)	3 (6.3)	11 (13.1)	1 (1.2)	21 (15.9)	4 (3.0)
転倒	4 (8.3)	2 (4.2)	3 (3.6)	0	7 (5.3)	2 (1.5)
注入に伴う反応	4 (8.3)	0	0	0	4 (3.0)	0
節足動物咬傷	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
頭部損傷	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
創傷	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
多発骨折	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
処置後合併症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
処置による疼痛	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
橈骨頭脱臼	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
肋骨骨折	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
皮膚裂傷	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮下血腫	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
脛骨骨折	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
歯牙破折	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
上肢骨折	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
創傷出血	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腎および尿路障害	7 (14.6)	1 (2.1)	13 (15.5)	2 (2.4)	20 (15.2)	3 (2.3)
血尿	3 (6.3)	0	3 (3.6)	0	6 (4.5)	0
急性腎障害	1 (2.1)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (2.3)	1 (0.8)
腎不全	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
頻尿	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
蛋白尿	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
尿失禁	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
膀胱痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
膀胱結石	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
慢性腎臓病	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
排尿困難	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腎結石症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
中毒性ネフロパシー	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
夜間頻尿	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腎嚢胞	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
腎機能障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
尿閉	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
尿路不快感	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
血管障害	7 (14.6)	2 (4.2)	12 (14.3)	6 (7.1)	19 (14.4)	8 (6.1)
高血圧	6 (12.5)	2 (4.2)	7 (8.3)	4 (4.8)	13 (9.8)	6 (4.5)
低血圧	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
動脈硬化症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
深部静脈血栓症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
ほてり	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
高血圧クリーゼ	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
リンパ浮腫	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
静脈炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
内分泌障害	5 (10.4)	0	12 (14.3)	3 (3.6)	17 (12.9)	3 (2.3)
甲状腺機能低下症	3 (6.3)	0	8 (9.5)	0	11 (8.3)	0
甲状腺機能亢進症	3 (6.3)	0	2 (2.4)	0	5 (3.8)	0
副腎機能不全	0	0	3 (3.6)	2 (2.4)	3 (2.3)	2 (1.5)
甲状腺炎	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
下垂体炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
免疫性甲状腺機能低下症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
精神障害	3 (6.3)	0	13 (15.5)	2 (2.4)	16 (12.1)	2 (1.5)
不安	1 (2.1)	0	3 (3.6)	0	4 (3.0)	0
うつ病	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
不眠症	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
不安障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
錯乱状態	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
譫妄	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
抑うつ気分	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
初期不眠症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
易刺激性	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
精神運動制止遅滞	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
睡眠障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
心臓障害	5 (10.4)	2 (4.2)	10 (11.9)	3 (3.6)	15 (11.4)	5 (3.8)
洞性頻脈	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
上室性頻脈	0	0	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (1.5)	2 (1.5)
狭心症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
心房細動	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
自己免疫性心筋炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
自己免疫性心膜炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
徐脈	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
右脚ブロック	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
心アミロイドーシス	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
心不全	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
拡張機能障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
期外収縮	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
免疫性心筋炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
左室肥大	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
心筋梗塞	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
動悸	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
頻脈	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
耳および迷路障害	2 (4.2)	0	6 (7.1)	1 (1.2)	8 (6.1)	1 (0.8)
聴力低下	0	0	4 (4.8)	0	4 (3.0)	0
回転性めまい	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
耳の障害	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
耳垢分泌過多	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
耳鳴	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	2 (4.2)	0	4 (4.8)	1 (1.2)	6 (4.5)	1 (0.8)
肝細胞損傷	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
自己免疫性肝炎	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
胆汁うっ滞	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
胆石症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
胆汁うっ滞性肝損傷	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
免疫性肝炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	1 (2.1)	0	4 (4.8)	0	5 (3.8)	0
亀頭包皮炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
月経過多	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
骨盤底筋力低下	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
閉経後出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
前立腺腫大	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腟部異臭	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腟脱	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
毛包性角化症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
歯原性嚢胞	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
免疫系障害	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (1.2)	0	2 (1.5)	1 (0.8)
アナフィラキシー反応	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
サルコイドーシス	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
製品の問題	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
医療機器閉塞	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

Data cut-off as of Feb 17th, 2020.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 22.1. 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/m276_ae_socpt_1620_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1620_s_t_teae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 27 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1620 試験）

	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of patients with any treatment-related TEAE, n (%)	34 (70.8)	7 (14.6)	65 (77.4)	17 (20.2)	99 (75.0)	24 (18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (45.8)	3 (6.3)	35 (41.7)	3 (3.6)	57 (43.2)	6 (4.5)
疲労	16 (33.3)	0	21 (25.0)	2 (2.4)	37 (28.0)	2 (1.5)
無力症	3 (6.3)	1 (2.1)	12 (14.3)	1 (1.2)	15 (11.4)	2 (1.5)
悪寒	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
発熱	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (2.4)	0	3 (2.3)	1 (0.8)
インフルエンザ様疾患	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
末梢性浮腫	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
胸部不快感	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
胸痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
全身健康状態悪化	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
乾燥症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (22.9)	0	30 (35.7)	1 (1.2)	41 (31.1)	1 (0.8)
そう痒症	7 (14.6)	0	12 (14.3)	0	19 (14.4)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (8.3)	0	4 (4.8)	1 (1.2)	8 (6.1)	1 (0.8)
皮膚乾燥	1 (2.1)	0	3 (3.6)	0	4 (3.0)	0
皮膚炎	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
湿疹	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
発疹	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
光線角化症	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
水疱性皮膚炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
苔癬様角化症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
類天疱瘡	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚剥脱	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚病変	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
一過性棘融解性皮膚症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	10 (20.8)	2 (4.2)	26 (31.0)	4 (4.8)	36 (27.3)	6 (4.5)
下痢	3 (6.3)	0	11 (13.1)	0	14 (10.6)	0
悪心	1 (2.1)	0	9 (10.7)	0	10 (7.6)	0
大腸炎	3 (6.3)	2 (4.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	5 (3.8)	4 (3.0)
嘔吐	2 (4.2)	0	2 (2.4)	0	4 (3.0)	0
自己免疫性大腸炎	1 (2.1)	0	2 (2.4)	2 (2.4)	3 (2.3)	2 (1.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
便秘	3 (6.3)	0	0	0	3 (2.3)	0
口内乾燥	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
腹部膨満	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
腹痛	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
口内炎	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
下腹部痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
上腹部痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
嚥下障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腸炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
鼓腸	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
消化器痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
臨床検査	10 (20.8)	1 (2.1)	14 (16.7)	3 (3.6)	24 (18.2)	4 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0	3 (3.6)	0	4 (3.0)	0
体重減少	2 (4.2)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (3.0)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (3.6)	0	3 (2.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (2.1)	0	2 (2.4)	0	3 (2.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (2.3)	2 (1.5)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
リンパ球数減少	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
抗核抗体増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
全身健康状態異常	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
肝酵素上昇	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
リパーゼ増加	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
血小板数減少	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
遊離サイロキシン減少	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (14.6)	0	14 (16.7)	0	21 (15.9)	0
関節痛	5 (10.4)	0	6 (7.1)	0	11 (8.3)	0
筋肉痛	3 (6.3)	0	2 (2.4)	0	5 (3.8)	0
背部痛	1 (2.1)	0	1 (1.2)	0	2 (1.5)	0
筋痙縮	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
関節炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
関節腫脹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
筋力低下	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
筋骨格痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
シェーグレン症候群	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	5 (10.4)	0	13 (15.5)	1 (1.2)	18 (13.6)	1 (0.8)
食欲減退	1 (2.1)	0	8 (9.5)	0	9 (6.8)	0
高血糖	3 (6.3)	0	0	0	3 (2.3)	0
高カリウム血症	2 (4.2)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
低アルブミン血症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
鉄欠乏	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
内分泌障害	5 (10.4)	0	12 (14.3)	3 (3.6)	17 (12.9)	3 (2.3)
甲状腺機能低下症	3 (6.3)	0	8 (9.5)	0	11 (8.3)	0
甲状腺機能亢進症	3 (6.3)	0	2 (2.4)	0	5 (3.8)	0
副腎機能不全	0	0	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (1.5)	2 (1.5)
甲状腺炎	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
下垂体炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
免疫性甲状腺機能低下症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	3 (6.3)	1 (2.1)	9 (10.7)	1 (1.2)	12 (9.1)	2 (1.5)
貧血	1 (2.1)	0	4 (4.8)	0	5 (3.8)	0
リンパ球減少症	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
出血性素因	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
白血球増加症	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
縦隔リンパ節腫脹	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
汎血球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血小板減少症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
血小板増加症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
神経系障害	5 (10.4)	1 (2.1)	7 (8.3)	0	12 (9.1)	1 (0.8)
頭痛	3 (6.3)	1 (2.1)	3 (3.6)	0	6 (4.5)	1 (0.8)
浮動性めまい	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
軸索型ニューロパチー	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
味覚不全	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
顔面麻痺	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
記憶障害	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
錯感覚	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (12.5)	2 (4.2)	5 (6.0)	0	11 (8.3)	2 (1.5)
呼吸困難	2 (4.2)	0	3 (3.6)	0	5 (3.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
肺臓炎	3 (6.3)	1 (2.1)	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)
咳嗽	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
口腔咽頭不快感	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
胸水	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	4 (8.3)	0	6 (7.1)	0	10 (7.6)	0
膿疱性皮疹	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
Ｃ型肝炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
乳腺炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
口腔カンジダ症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
耳下腺炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
上気道感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
創傷感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
肝胆道系障害	2 (4.2)	0	3 (3.6)	1 (1.2)	5 (3.8)	1 (0.8)
自己免疫性肝炎	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
肝細胞損傷	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
免疫性肝炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (8.3)	0	1 (1.2)	0	5 (3.8)	0
注入に伴う反応	4 (8.3)	0	0	0	4 (3.0)	0
処置後合併症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
心臓障害	3 (6.3)	2 (4.2)	1 (1.2)	0	4 (3.0)	2 (1.5)
狭心症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
自己免疫性心筋炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
自己免疫性心膜炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
免疫性心筋炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
動悸	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
腎および尿路障害	0	0	4 (4.8)	0	4 (3.0)	0
腎不全	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
急性腎障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
蛋白尿	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
血管障害	2 (4.2)	0	1 (1.2)	0	3 (2.3)	0
高血圧	2 (4.2)	0	0	0	2 (1.5)	0
ほてり	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
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 (2.1)	1 (2.1)	1 (1.2)	0	2 (1.5)	1 (0.8)
癌疼痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
リンパ増殖性障害	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腫瘍合併症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
眼障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
ドライアイ	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
免疫系障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
サルコイドーシス	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
精神障害	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
易刺激性	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0

Data cut-off as of Feb 17th, 2020.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 22.1. 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/m276_ae_socpt_1620_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1620_s_t_terelae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 28 - 器官別大分類及び基本語別の重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団

（R2810-ONC-1620 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	13 (27.1)	12 (25.0)	29 (34.5)	22 (26.2)	42 (31.8)	34 (25.8)
感染症および寄生虫症	7 (14.6)	7 (14.6)	11 (13.1)	5 (6.0)	18 (13.6)	12 (9.1)
尿路感染	1 (2.1)	0	4 (4.8)	3 (3.6)	5 (3.8)	3 (2.3)
細菌性関節炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
異型肺炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
C型肝炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
感染	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
インフルエンザ	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
下気道感染	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
肺炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
ブドウ球菌性肺炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚感染	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
軟部組織感染	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
ブドウ球菌性創感染	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
神経系障害	3 (6.3)	1 (2.1)	5 (6.0)	4 (4.8)	8 (6.1)	5 (3.8)
傾眠	1 (2.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
脳浮腫	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
脳脊髄液漏	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
脳血管発作	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
浮動性めまい	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
顔面麻痺	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
頭蓋内出血	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
頭痛	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
胃腸障害	2 (4.2)	2 (4.2)	5 (6.0)	5 (6.0)	7 (5.3)	7 (5.3)
大腸炎	2 (4.2)	2 (4.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (3.0)	4 (3.0)
自己免疫性大腸炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
便秘	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
びらん性胃炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
心臓障害	3 (6.3)	2 (4.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	5 (3.8)	4 (3.0)
心房細動	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
自己免疫性心筋炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
自己免疫性心膜炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
免疫性心筋炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
心筋梗塞	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
上室性頻脈	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	4 (8.3)	3 (6.3)	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (3.8)	4 (3.0)
転倒	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
注入に伴う反応	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
多発骨折	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
処置による疼痛	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
橈骨頭脱臼	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
脛骨骨折	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
上肢骨折	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
創傷出血	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
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 (2.1)	1 (2.1)	4 (4.8)	3 (3.6)	5 (3.8)	4 (3.0)
感染性新生物	0	0	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (1.5)	2 (1.5)
脳の悪性新生物	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
リンパ増殖性障害	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
髄膜腫	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
血液およびリンパ系障害	2 (4.2)	1 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	4 (3.0)	2 (1.5)
貧血	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
縦隔リンパ節腫脹	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
汎血球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
内分泌障害	0	0	3 (3.6)	3 (3.6)	3 (2.3)	3 (2.3)
副腎機能不全	0	0	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (1.5)	2 (1.5)
下垂体炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (2.1)	1 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.2)	3 (2.3)	2 (1.5)
急性腎障害	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
尿閉	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
血管障害	0	0	3 (3.6)	2 (2.4)	3 (2.3)	2 (1.5)
高血圧クリーゼ	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
低血圧	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
静脈炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2)	2 (4.2)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
全身健康状態悪化	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
発熱	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (2.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
自己免疫性肝炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
免疫性肝炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (2.4)	0	2 (1.5)	0
背部痛	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
デュプイトラン拘縮	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.2)	2 (4.2)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
胸水	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肺臓炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
耳の障害	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
免疫系障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
サルコイドーシス	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
悪液質	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
精神障害	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
譫妄	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

Data cut-off as of Feb 17th, 2020.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 22.1. 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/m276_ae_socpt_1620_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1620_s_t_tesae_j_i.rtf (08NOV2021 1:36)

表 29 - 器官別大分類及び基本語別の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 発現例数（%）- 安全性解析対象集団（R2810-ONC-1620 試験）

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of patients with any treatment-related serious TEAE, n (%)	7 (14.6)	6 (12.5)	9 (10.7)	7 (8.3)	16 (12.1)	13 (9.8)
胃腸障害	2 (4.2)	2 (4.2)	3 (3.6)	3 (3.6)	5 (3.8)	5 (3.8)
大腸炎	2 (4.2)	2 (4.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	4 (3.0)	4 (3.0)
自己免疫性大腸炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
内分泌障害	0	0	3 (3.6)	3 (3.6)	3 (2.3)	3 (2.3)
副腎機能不全	0	0	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (1.5)	2 (1.5)
下垂体炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
血液およびリンパ系障害	2 (4.2)	1 (2.1)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)
縦隔リンパ節腫脹	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
汎血球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
心臓障害	2 (4.2)	2 (4.2)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Group 1 mBCC (N=48)		Group 2 laBCC (N=84)		Total (N=132)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
自己免疫性心筋炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
自己免疫性心膜炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
免疫性心筋炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2)	2 (4.2)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
全身健康状態悪化	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
発熱	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肝胆道系障害	1 (2.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)
自己免疫性肝炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
免疫性肝炎	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
神経系障害	2 (4.2)	1 (2.1)	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)
顔面麻痺	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
頭痛	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.2)	2 (4.2)	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)
胸水	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
肺臓炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
免疫系障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
サルコイドーシス	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
Ｃ型肝炎	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	0
注入に伴う反応	1 (2.1)	0	0	0	1 (0.8)	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 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
リンパ増殖性障害	1 (2.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
腎および尿路障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0
急性腎障害	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.8)	0

Data cut-off as of Feb 17th, 2020.
TEAE: Treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA 22.1. 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/m276_ae_socpt_1620_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/m276_ae_socpt_1620_s_t_terelsae_j_i.rtf (08NOV2021 1:37)

2.6.3 個別症例の詳細

死亡に至った TEAE 及びその他の重篤な TEAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.2 Study 1620 Interim CSR [Section 13]に示す。また、全ての死亡の一覧及び重篤な TEAE の一覧を、それぞれ Module 5.3.5.4 2.7.4 Appendix [Section 1.6.1]及び[Section 1.6.2]に示す。