目次

略号及び用語の定義 7
1. 製品開発の根拠 10
1.1. 製品の薬理学的分類 10
1.2. 疾患の背景 10
1.2.1. 疫学 10
1.2.2. 現在の治療戦略 10
1.3. 開発意義 11
1.3.1. 高リスク CSCC 患者に対する術後補助療法 11
1.3.2. 進行 CSCC 12
1.3.3. 臨床開発計画 12
1.3.3.1. 1788 試験 12
1.3.3.2. 1540 試験 14
1.4. 規制当局によるガイダンス及び助言 14
1.5. 外国人データの日本人への外挿の妥当性 15
2. 生物薬剤学に関する概括評価 16
3. 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1. 進行 CSCC 患者における薬物動態及び用法・用量の選択 17
3.2. 高リスク CSCC 患者における薬物動態及び用法・用量の選択 18
3.2.1. Q3W 開始/Q6W 切替のためのモデリング＆シミュレーション 18
3.2.2. 1788 試験における薬物動態 18
3.2.3. 母集団 PK モデリングを用いた 1788 試験の外部検証 18
3.3. 日本人集団における薬物動態データ 18
3.4. 免疫原性 19
4. 有効性の概括評価 20
4.1. 1788 試験 20
4.1.1. 試験デザイン及び方法 20
4.1.1.1. 対象患者 20
4.1.1.2. 有効性の評価項目 22
4.1.2. 試験対象集団 23
4.1.2.1. 被験者の内訳：パート 1（二重盲検） 23
4.1.2.2. 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 23
4.1.3. 有効性の結果 25

4.1.3.1. 主要評価項目 DFS 25
4.1.3.2. 副次評価項目 31
4.1.3.3. 探索的評価項目 33
4.1.3.4. 最新の有効性の結果（2025 年 4 月 7 日データカットオフ） 35
4.2. 1540 試験 35
4.2.1. 有効性の評価項目 35
4.2.2. 統計解析計画 36
4.2.3. 試験対象集団 36
4.2.3.1. 被験者の内訳 36
4.2.3.2. 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性 36
4.2.4. 有効性の結果 37
4.2.4.1. 独立中央判定による ORR 及び DOR 37
4.2.4.2. 他の副次評価項目 42
4.2.4.3. バイオマーカーデータ（PD-L1 IHC） 44
4.3. 日本人被験者における有効性の結果 47
4.3.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC 47
4.3.1.1. 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン特性 47
4.3.1.2. 有効性の結果 47
4.3.2. 1788 試験パート 2：進行 CSCC 48
4.3.3. 1540 試験：進行 CSCC 48
4.4. 有効性の結論 48
4.4.1. 1788 試験 48
4.4.2. 1540 試験 50
5. 安全性の概括評価 51
5.1. 安全性評価計画 51
5.1.1. 関連する非臨床データ 51
5.1.2. リスク 51
5.1.3. 安全性モニタリング計画 52
5.1.4. 安全性解析計画 52
5.1.4.1. データ併合方法 52
5.1.4.2. 定義 53
5.1.4.3. AESI の解析 54
5.2. 被験者の内訳及び曝露状況 55

5.2.1. 1788 試験パート 1 55
5.2.1.1. 被験者の内訳 55
5.2.1.2. 曝露状況 55
5.2.1.3. 人口統計学的特性及びその他の特性 55
5.2.2. 1540 試験 56
5.2.2.1. 被験者の内訳 56
5.2.2.2. 曝露状況 56
5.2.2.3. 人口統計学的特性及びその他の特性 57
5.3. 有害事象 57
5.3.1. 1788 試験パート 1 57
5.3.1.1. 有害事象の概要 57
5.3.1.2. TEAE 58
5.3.1.3. 死亡 60
5.3.1.4. その他の重篤な TEAE 61
5.3.1.5. 投与中止に至った TEAE、投与中断又は投与延期に至った TEAE 61
5.3.1.6. 用法・用量別の有害事象 61
5.3.1.7. 特に注目すべき有害事象 62
5.3.1.8. 抗セミプリマブ抗体と関連がある有害事象 65
5.3.1.9. 2025 年 4 月 7 日データカットオフ時点の 1788 試験の安全性データ 66
5.3.1.10. 日本人被験者における安全性の結果 66
5.3.2. 1540 試験 66
5.3.2.1. 有害事象の概要 66
5.3.2.2. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 71
5.3.2.3. 死亡 71
5.3.2.4. その他の重篤な有害事象 74
5.3.2.5. その他の重要な有害事象 74
5.3.2.6. 特に注目すべき有害事象 75
5.4. その他の安全性パラメータ 78
5.5. 離脱症状及び反跳現象 78
5.6. 依存性及び乱用の可能性 78
5.7. 過量投与 78
5.8. 妊婦及び授乳婦における使用 78
5.9. 高齢者における使用 79

5.9.1. 1788 試験パート 1 79
5.9.2. 1540 試験 79
5.10. 小児患者における使用 80
5.11. ADR 80
5.11.1. 1788 試験パート 1 80
5.11.2. 1540 試験 82
5.12. 市販後データ 87
5.13. 安全性の結論 87
5.13.1. 1788 試験パート 1 87
5.13.2. 1540 試験 88
6. ベネフィットとリスクに関する結論 90
6.1. 治療の背景 90
6.1.1. 現行の治療法 90
6.2. ベネフィット・リスク評価 90
6.2.1. 高リスク CSCC（1788 試験パート 1） 90
6.2.2. ベネフィット・リスク評価：進行 CSCC（1540 試験） 91
7. 参考文献 93

表目次

Table 1: Study 1788: Participants Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set) 24
Table 2: Study 1788: Summary of Disease-Free Survival (Full Analysis Set) 25
Table 3: Study 1788: Summary of Patterns of Recurrence (Full Analysis Set) 28
Table 4: Study 1788: Disease-Free Survival by Dosing Regimen per ITT (Full Analysis Set) 30
Table 5: Study 1788: Summary of Deaths (Full Analysis Set) 33
Table 6: Study 1788: Subsequent Therapy for CSCC Recurrence (Full Analysis Set - Participants with Recurrence) 34
Table 7: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Groups 1-3, Primary Analysis (Full Analysis Set) 37
Table 8: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Groups 1-3 Final Data (Full Analysis Set) 39
Table 9: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set) – Group 6 40
Table 10: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set - Patients with Confirmed CR or PR) 41

Table 11: Study 1540 Best Overall Tumor Response Rate by Independent Central Review (Group 2 Patients Who Had Samples Evaluable for PD-L1 Assay)..... 44

Table 12: Study 1540 Best Overall Tumor Response Rate by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set Patients Who Had Samples Evaluable for PD-L1 Assay)..... 46

Table 13: Study1540 Best Overall Tumor Response Rate by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set –Patients Who Had Samples Evaluable for PD-L1 Assay)..... 46

Table 14: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set) - Study 1788 (Part 1) . 57

Table 15: Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and NCI Grade with All Grades in >5% of Patients in any Treatment Arm or Grade 3/4/5 in >2% of Patients in Any Treatment Arm (Safety Analysis Set) – Study 1788 (Part 1) 58

Table 16: Summary of TEAEs Resulting in Death by Primary System Organ Class and Preferred Term (SAF) – Study 1788 (Part 1) 60

Table 17: Summary of Treatment-Emergent Sponsor Identified Immune-Mediated Adverse Events (Study 1788 Safety Analysis Set and Monotherapy Pool)..... 63

Table 18: Treatment-Emergent Sponsor Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite Term, Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Study 1788 Safety Analysis Set and Monotherapy Pool Patients)..... 64

Table 19: Summary of Common Treatment-Emergent Adverse Events by PT Groups 1-3 (Occurring in ≥10% of Patients) Presented by System Organ Class, Preferred Term and NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set)..... 67

Table 20: Summary of Common Treatment-Emergent Adverse Events by PT Group 6 (Occurring at all Grades in ≥10% of Patients Presented by System Organ Class, Preferred Term and NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set)..... 70

Table 21: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death Groups 1-3 by System Organ Class and Preferred Term (Advanced CSCC) (Final Data) (Safety Analysis Set)..... 72

Table 22: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death Group 6 by System Organ Class and Preferred Term (Advanced CSCC) (Safety Analysis Set)..... 72

Table 23: Treatment-Emergent Sponsor Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite/Preferred Term and NCI Grade (Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool) (Safety Analysis Set)..... 76

Table 24: Tabulated List of Adverse Drug Reactions in ≥10% of Patients with High-Risk CSCC Treated with Adjuvant Cemiplimab with a Difference between Arms of ≥3% Compared to Placebo in Study 1788 (All, Grade ≥3)..... 81

Table 25: Tabulated List of imAE Adverse Drug Reactions in Patients with High-Risk CSCC Treated with Adjuvant Cemiplimab in Study 1788 (All, Grade ≥3) 81

Table 26: Tabulated List of Adverse Drug Reactions in Patients with Advanced CSCC Treated with Cemiplimab Monotherapy (Study 1540) (N = 358)..... 83

Table 27: Tabulated List of Adverse Drug Reactions on Patients Treated With Cemiplimab Monotherapy (N = 1281)..... 84

図目次

Figure 1: Study 1788 Definition of Nodal and Non-nodal Disease Category 21
Figure 2: Study 1788: Kaplan-Meier Curve of Disease-Free Survival (Full Analysis Set)..... 27
Figure 3: Study 1788: Forest Plot for Disease-Free Survival..... 29

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗セミプリマブ抗体
ADR	Adverse drug reaction	セミプリマブと関連性のある有害事象
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
C_{eoi}	Concentration at end of infusion	点滴後血中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	Complete response	完全寛解
CSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚有棘細胞癌
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
C_{trough}	Trough concentration	トラフ血中濃度（C_{min}）
CxDx	Cycle X Day X	サイクル X の X 日目
DCO	Data cutoff	データカットオフ
dDCR	Disease control rate	持続病勢コントロール率
DFS	Disease-free survival	無病生存期間
DOR	Duration of response	奏効期間
ECE	Extracapsular extension	被膜外浸潤
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
EDC	Electronic data capture (database)	-
EDM	Epidermotropic metastases	表皮向性転移
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	-
EQ-5D-3L	EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels	-
FAS	Full analysis set	-
FFDR	Freedom from distant recurrence	局所領域再発までの期間
FFLRR	Freedom from locoregional recurrence	遠隔再発までの期間
HN	Head and neck	頭頸部
HR	Hazard ratio	ハザード比
ICH	International Conference on Harmonization	医薬品規制調和国際会議
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IgG4	Immunoglobulin G 4	免疫グロブリン 4

略号	英語	日本語
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色
imAE	Immune-mediated adverse events	免疫介在性有害事象
IRR	Infusion-related reaction	-
ITT	Intent-to-treat	-
ITM	In-transit metastases	In-transit 転移
IV	Intravenous	静脈内
LRR	Locoregional recurrence	局所領域再発
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NMSC	Non-melanoma skin cancers	非黒色腫皮膚癌
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD-1	Programmed death receptor-1	-
PD-L1	Programmed death-ligand 1	-
PD-L2	Programmed death-ligand 2	-
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PNI	Perineural invasion	神経周囲浸潤
PopPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PRO	Patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
PS	Performance Score	パフォーマンススコア
PT	Preferred Term	基本語
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6 週間間隔
QoL	Quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんにおける腫瘍効果判定基準
ROW	Rest of world	その他の地域
SD	Stable disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPT	Second primary tumor	二次性の原発腫瘍
SS	Steady State	定常状態
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

略号	英語	日本語
TPS	Tumor proportion score	-
TTR	Time to response	奏効までの期間
UV	Ultraviolet	紫外線

1. 製品開発の根拠

1.1. 製品の薬理学的分類

セミプリマブ（開発コード：REGN2810）は、薬理学的には免疫調節モノクローナル抗体に属する。セミプリマブは、受容体である PD-1 に結合する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との相互作用を阻害することで、PD-1 を介した免疫反応（抗腫瘍免疫反応を含む）の抑制を無効化する。

1.2. 疾患の背景

1.2.1. 疫学

CSCC は、非黒色腫皮膚癌の中で 2 番目に多く、患者数は世界中で毎年 240 万人以上であると推定されている（Guo, 2023）（Catalano, 2024）が、発生率は地域によって異なる。

日本皮膚科学会のガイドライン（日本皮膚科学会, 2025）によると、CSCC は稀であるが、基底細胞癌に次いで多い皮膚悪性腫瘍であり、人口の高齢化に伴い増加している（Saito-Sasaki, 2024）。日本では、CSCC は頭頸部（45.6%）に最も多く発生し、次いで下肢（20.6%）、上肢（13.3%）、体幹（9.6%）に発生する（Ogata, 2023）。日本における CSCC の発生数は、2016 年及び 2017 年にそれぞれ 14,842 例及び 14,921 例と推定されている（Ogata, 2023）。CSCC 患者の約 80%は 70 歳以上であり、平均年齢は 79.5 歳（標準偏差 11.8 歳）であった（Ogata, 2023）。男女比は 1.15:1 であった。CSCC は、251 例（23.9%）で日光角化症から、68 例（6.4%）でボーエン病から、42 例（4.0%）で熱傷瘢痕から発生したと報告されている（日本皮膚科学会, 2021）。さらに、日本人患者では、化膿性汗腺炎の罹患部位から CSCC が発生する可能性もあり、リンパ節及び遠隔転移のリスクが高い（Yamazaki, 2025）。

CSCC には多くのリスク因子があり、紫外線曝露（主に UVB）、男性、明るい肌色、高齢、遺伝的素因などが含まれる（Nehal, 2018）（Attal, 2024）（Catalano, 2024）。免疫抑制も重要なリスク因子であり、特に臓器移植に伴う免疫抑制が挙げられる（Attal, 2024）。

ほとんどの CSCC 患者の予後は良好であり、地域を問わず死亡率は低い。厚生労働省によると、2017 年の非黒色腫皮膚癌（基底細胞癌及び CSCC を含む）による死亡者数は 948 例であり、進行性の非黒色腫皮膚癌の日本人患者がかなりの数に上ることが示唆されている。日本における進行非黒色腫皮膚癌の全国調査では、日本の全 668 の認定皮膚科研修施設における進行非黒色腫皮膚癌患者の総数は年間 1255.6 人と推定されている（Fujisawa, 2018）。

1.2.2. 現在の治療戦略

国内外ともに、CSCC の標準治療は外科的切除であり、大多数の患者にとって根治的である。しかし、初回の根治的治療後に再発が生じた場合、予後は不良であり、深刻な病態及び死亡につながる。これらの患者に対しては、通常緩和目的で全身療法が行われてきた。これらの再発 CSCC 又は

初回から外科的切除が適応とならない CSCC に対する標準治療は存在しない。白金製剤を含む細胞障害性化学療法及び EGFR 阻害剤が経験的に使用されてきたが、その有効性は非常に限定的であり、有効かつ安全な治療法が強く望まれてきた（Shin, 2002）（Maubec, 2011）。現在、再発リスクの高い CSCC に対する術後補助療法として承認されている全身療法はない。

日本皮膚科学会のガイドラインでは、日本における CSCC 治療に免疫チェックポイント阻害剤が導入されることが期待されるとしている（日本皮膚科学会, 2021）（日本皮膚科学会, 2025）。

2024 年、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍の治療薬として日本で承認された。この承認は、非盲検単群試験である医師主導治験（NMSC-PD1 Study:KCT-D014）における CSCC 患者 20 例を含む日本人患者 31 例の結果に基づいている。この試験では、CSCC に対する ORR は 20%（4/20 例、95% CI：5.7, 43.7）であった。

進行 CSCC は、局所進行 CSCC 及び根治的外科切除又は根治的放射線療法で管理できない転移性 CSCC を含む包括的な用語である。転移性 CSCC 又は局所進行 CSCC はいずれも生命を脅かす状態である。PD-1 阻害剤が利用可能となる前に全身療法を受けた進行 CSCC 患者 82 例を対象とした後向き研究（Cowey 2020）では、OS の中央値は転移性 CSCC で 15.3 ヵ月（65 例）、局所進行 CSCC では 16.2 ヵ月（17 例）であり、いずれも生命を脅かす状態であることが示された。

R2810-ONC-1540 試験（1540 試験）及び R2810-ONC-1788 試験（1788 試験）の結果から、セミプリマブが局所進行 CSCC 及び転移性 CSCC に対して有効であることが示された。これら 2 つの Pivotal 試験の結果は、進行 CSCC 患者に対してセミプリマブが新たな治療選択肢となることを示している。セミプリマブと既存治療（例：ニボルマブ）を比較した臨床試験は実施されていないが、セミプリマブの臨床的位置付けは、多数の患者（277 例）を対象とした長期追跡結果（1540 試験の Group 1～3 の中央値 15.74 ヵ月）で、臨床的に意義のある有効性（DOR 及び独立中央判定による ORR を含む）及び許容可能な安全性が認められた頑健なデータによって示されている。

1.3. 開発意義

1.3.1. 高リスク CSCC 患者に対する術後補助療法

CSCC は、CD8 陽性エフェクターT 細胞の高度な浸潤、慢性的な紫外線による変異に起因する高い腫瘍ネオアンチゲン負荷及び免疫抑制状態にある患者集団における非常に高い発生率など、複数の免疫学的特徴を有しており、免疫応答性腫瘍の典型例である（Hosseini, 2024）。進行 CSCC（転移性 CSCC 及び根治的外科切除又は根治的放射線治療が適応とならない局所進行 CSCC）に対してセミプリマブは高い有効性を持つ。

セミプリマブは、進行 CSCC に対する高い有効性と許容可能な安全性プロファイルから、初回の手術後に再発のリスクが高い CSCC 患者に対するアンメットメディカルニーズを満たす治療薬であると考えられる。再発はほとんどが疾患進行によるものであるため、術後補助療法の目的は、疾患進行への移行リスクを低減させることで、患者の全体的な転帰を改善することである。高リスク

CSCC 患者を対象に術後補助療法としてセミプリマブの再発リスク低減効果を評価するために 1788 試験を計画した。本試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験として現在実施中である。

1.3.2. 進行 CSCC

CSCC は、高い腫瘍遺伝子変異量（Pickering, 2014）、腫瘍浸潤リンパ球の存在（Muhleisen, 2009）、（Freeman, 2014）、リスク因子としての免疫抑制との関連性（Euvrard, 2003）、紫外線照射の直接的な免疫抑制効果のエビデンス（Yu, 2014）、インターフェロン α2a ベースの治療における一定の臨床的有効性（免疫の活性化による抗腫瘍効果）が認められていること（Lippman, 1992）等、PD-1 免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験に適していることを示唆する臨床的及び生物学的要因がある。

セミプリマブは、First-in-human 試験である R2810-ONC-1423 試験（1423 試験）において、進行 CSCC 患者に対して予備的な有効性を示した。その結果を受けて実施した第 2 相の 1540 試験で進行 CSCC（転移性 CSCC 及び根治的切除又は根治的放射線療法の対象とならない局所進行 CSCC）に対する有効性が確認されたことから、その治療薬として海外で承認された。

1.3.3. 臨床開発計画

本申請資料には、高リスク CSCC 患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブの有効性、安全性及び PK を評価した 1788 試験パート 1、並びに根治切除又は根治的放射線療法の適応とならない進行 CSCC（転移性 CSCC 又は局所進行 CSCC）患者を対象とした 1540 試験を含めた。また 1788 試験では、再発によりパート 2 に移行した被験者は進行 CSCC と判断されていることから、パート 2 の結果も示した。

さらに、セミプリマブ単独療法を評価した他の進行癌の試験（進行基底細胞癌を対象とした R2810-ONC-1620 試験、局所進行又は転移性非小細胞肺癌を対象とした R2810-ONC-1624 試験、再発又は転移性子宮頸癌を対象とした R2810-ONC-1676 試験）の安全性データを統合した結果も要約した（Module 2.7.4 [Table 3]）。

なお、本承認申請で用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言を起源とする倫理原則に則り、また、GCP に関する ICH ガイドライン及び適用される規制要件に準拠して実施された。

1.3.3.1. 1788 試験

1788 試験パート 1 は、外科的切除及び放射線治療後の CSCC の再発高リスクの基準を少なくとも 1 つ満たす CSCC 患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブの有効性、安全性及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験である。

治験実施計画書初版では、被験者を 1:1 の比で無作為に以下のいずれかの群に割り付けた。

- セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 48 週間）
- プラセボを Q3W で静脈内投与（最長 48 週間）

治験実施計画書改訂第 2 版では、被験者を 1:1 の比で無作為に以下のいずれかの群に割り付けた。

- セミプリマブ 350 mg を Q3W で（最長 12 週間）、その後 700 mg を Q6W で静脈内投与（最長 36 週間）、合計最長投与期間は 48 週間
- プラセボを Q3W で（最長 12 週間）、その後 Q6W で静脈内投与（最長 36 週間）、合計最長投与期間は 48 週間

全ての被験者は、再発若しくは認容できない毒性が認められるまで、又は最長 48 週間投与を継続した。Q3W の来院は患者及び医療従事者にとって負担となる可能性があることから、来院回数を減らし患者の利便性を向上するために、治験実施計画書改訂第 2 版で、投与開始 12 週間後に 700 mg を Q6W 投与で投与することとした（治験実施計画書改訂第 2 版への改訂時点で Week 12 を超えていた被験者での切替え方法を含め、詳細は Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 7.1]に示した）。

本概括評価では、治験実施計画書初版及び治験実施計画書改訂第 2 版の用法・用量をそれぞれ「Q3W 継続」及び「Q3W 開始/Q6W 切替」と記載した。

1788 試験は 2 つのパートで構成された。

- パート 1（二重盲検）：無作為化前のスクリーニング期間（最長 28 日間）、治療期間（最長 48 週間）及び追跡調査期間。被験者は、再発が認められるまで又は試験終了まで、投与後の追跡調査を受けた。パート 1 では主要評価項目である DFS を評価した。
- パート 2（非盲検、任意）：再発が認められたプラセボ群の被験者は、最長 96 週間のセミプリマブの投与を任意で受けることができた。計画された 48 週間のセミプリマブの投与完了から 3 ヵ月以降に再発が認められたセミプリマブ群の被験者も、最長 96 週間のセミプリマブの投与を任意で受けることができた。なおパート 2 は、再発後の被験者にセミプリマブ投与の機会を提供するものであり、主要評価項目 DFS の結果には影響しないが、進行 CSCC 患者の結果とみなし、記述的にデータを提示した。

主要評価項目である DFS について 3 回の中間解析及び最終解析を事前に規定した。中間解析は、DFS イベントがそれぞれ 1 回目は 83 件（総 DFS イベントの 50%）、2 回目は 107 件（総 DFS イベントの 65%）及び第 3 回は 132 件（総 DFS イベントの 80%）発生時に実施する計画とした。第 1 回中間解析において、事前に規定した DFS に対する有効性の判定基準を超え、統計学的に有意となったため、本解析を主要解析とした。

日本人被験者は、1788 試験パート 1 で 11 例（セミプリマブ群 3 例、プラセボ群 8 例）が登録された。日本人被験者の結果は 4.3 項（有効性）及び 5.3.1.10 項（安全性）に示した。

1.3.3.2. 1540 試験

1540 試験は、進行 CSCC（転移性 CSCC 又は手術や放射線療法の適応とならない局所進行 CSCC）患者を対象にセミプリマブの有効性、安全性及び PK を評価する第 2 相、非盲検試験である。

本承認申請では、本試験に含まれる 6 つの群（Module 2.7.3 [Figure 3]）のうち、以下に示す Group 1、2、3 及び 6 を対象とする。

- Group 1（転移性 CSCC）：セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与
- Group 2（局所進行 CSCC）：セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与
- Group 3（転移性 CSCC）：セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与
- Group 6（転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC）：セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与

本承認申請における進行 CSCC に対するセミプリマブの評価は、主に Group 1～3（2022 年 3 月 1 日データベースロック）及び Group 6（2024 年 1 月 17 日データベースロック）の最終解析の結果に基づき行った。また有効性については、Group 1～3 の主要解析（Group 1、Group 2 及び Group 3 のデータカットオフ日はそれぞれ 2017 年 10 月 27 日、2018 年 10 月 10 日及び 2018 年 9 月 20 日）時点の主要評価項目の結果を 4.2.4.1.1 項に示した。

主要評価項目は、Group 1、Group 2 及び Group 3 における独立中央判定による ORR であった。なお Group 6 は、進行 CSCC 患者に対するセミプリマブ 350 mg Q3W での有効性及び安全性の追加データを EMA に提出するために実施した。

1.4. 規制当局によるガイダンス及び助言

セミプリマブ（350 mg Q3W、30 分間かけて静脈内投与）は、根治切除若しくは根治的放射線療法の適応とならない局所進行 CSCC の患者又は転移性 CSCC の患者の治療薬として、米国では 2018 年 9 月に、欧州では 2019 年 6 月に承認されており、その他の海外の複数国でも承認されている。また米国では、外科的切除及び放射線治療後の再発高リスク CSCC 患者に対する術後補助療法として、2025 年 10 月に承認された。なお、米国では、「cemiplimab-rwlc」という接尾辞を付けた名称で承認されている。

国内では「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」及び「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能・効果で承認されている。

さらに、セミプリマブはヘッジホッグ伝達経路阻害剤による治療後の転移性又は局所進行基底細胞癌の治療薬としても海外で承認されている。

国内では、外科的切除及び放射線治療後の再発高リスク CSCC に対する術後補助療法、及び進行 CSCC（転移性 CSCC 及び手術又は放射線療法の適応とならない局所進行 CSCC）に対する適応を追加する一変申請について機構相談を実施し、[redacted]を確認した。

1.5. 外国人データの日本人への外挿の妥当性

進行 CSCC の日本人患者のデータは 1788 試験パート 2 に限られているが、術後補助療法としてセミプリマブ投与を受けた 1788 試験パート 1 の高リスク CSCC 患者では、日本人と非日本人で同様の有効性（4.3 項）及び安全性（5.3.1.10 項）が認められた。またこれまでに臨床試験で検討されたがん種において、セミプリマブの PK、有効性及び安全性に日本人と非日本人で臨床的に意味のある差は認められず（3.3 項）、日本人と非日本人の一貫性は、子宮頸癌（R2810-ONC-1676 試験）及び非小細胞肺癌（R2810-ONC-1622 試験）それぞれについて母集団 PK モデルを用いた外部検証でも示された。したがって、1540 試験の非日本人データを進行 CSCC 日本人患者に外挿することは可能と考える。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

1788 試験及び 1540 試験で使用された臨床試験用製剤は、市販セミプリマブ製剤と同等の製造方法及び工程を用いて製造された。

セミプリマブの臨床開発全体を通じて、機能性セミプリマブの全身曝露及び免疫原性（ADA 及び NAb）の評価にはバリデートされた分析法を用いた。ヒト血清検体中の機能性セミプリマブ濃度は、機能性セミプリマブの分析法を用いて定量した。検討した条件下では、この分析法は機能性セミプリマブに対して選択的であり、ヒト血清マトリックスによる干渉はなかった。また ADA の評価に用いた分析法により、1788 試験及び 1540 試験における ADA 反応を特異的に検出することが可能であった。これらの分析法の詳細は、再発性又は転移性子宮頸癌を対象とした承認申請時の Module 2.7.1 に示した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

セミプリマブの PK 及び免疫原性は、高リスク CSCC 患者における術後補助療法として評価した 1788 試験、並びに進行 CSCC（転移性 CSCC 又は根治切除や根治的放射線療法の適応とならない局所進行 CSCC）患者を対象とした 1540 試験から得られたデータに基づき評価した。

セミプリマブの初期の臨床試験では、1540 試験の Group 1 及び Group 2 と同様に、体重に基づく用量が選択されたが、Group 3 及び 6 では固定用量を選択し、この 350 mg Q3W が進行 CSCC に対する用法・用量として海外で承認された。また本項では、1788 試験及び 1540 試験の Group 1～3 及び 6 から得られた PK を比較した。

1540 試験では、350 mg Q3W 及び 3 mg/kg Q2W が同様の曝露を示すことを確認した母集団 PK モデルに基づき、Group 3 及び Group 6 の 350 mg Q3W の静脈内投与を設定した（子宮頸癌の承認申請時の Module 2.7.2）。この用法・用量は、その後のセミプリマブの臨床試験でも採用され、海外において進行 CSCC、非小細胞肺癌、基底細胞癌及び子宮頸癌に対して承認されている。また国内においても、子宮頸癌及び非小細胞肺癌に対する承認用法・用量である。

3.1. 進行 CSCC 患者における薬物動態及び用法・用量の選択

1540 試験において、セミプリマブ 3 mg/kg Q2W 静脈内投与を受けた転移性 CSCC 患者及び局所進行 CSCC 患者におけるセミプリマブの濃度-時間プロファイルは類似していた。セミプリマブ 3 mg/kg Q2W 反復静脈内投与後、セミプリマブ濃度は約 2～3 倍に増加し、投与開始後 16 週間である Cycle 2 の終わり（8 回の Q2W 投与）までに定常状態に達したと考えられた。したがって、Cycle 3 Day 1 における C_{eoi} 及び C_{trough} 濃度はセミプリマブの定常状態の曝露を反映していると考えられる（Module 2.7.2 [2.1.1.2 項]）。

1540 試験 Group 3 におけるセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与という用法・用量は、First in human 試験である 1423 試験における 3 mg/kg Q2W の静脈内投与と同程度の曝露量になるように、PK モデルに基づいて選択され、その後セミプリマブの臨床開発プログラム全体で使用されている。また 350 mg Q3W は、国内外において再発性又は転移性子宮頸癌及び非小細胞肺癌の治療薬として承認されている用法・用量である。なお、セミプリマブの曝露に統計学的に有意な影響を与える可能性のある因子を特定するための共変量解析は完了しており、がん種は統計学的に有意な共変量として同定されていないため、異なる腫瘍タイプの PK データを母集団 PK 解析に含めることが可能である（子宮頸癌の承認申請時の Module 2.7.2）。

3 mg/kg Q2W におけるセミプリマブ曝露（C_{eoi} 及び C_{trough}）は、転移性 CSCC 患者と局所進行 CSCC 患者において、初回投与後及び定常状態で類似していた（Module 2.7.2 [2.1.1.2 項]）。

3.2. 高リスク CSCC 患者における薬物動態及び用法・用量の選択

3.2.1. Q3W 開始/Q6W 切替のためのモデリング＆シミュレーション

1788 試験の Week 12 に 350 mg Q3W から 700 mg Q6W へ切り替えた後の血清中セミプリマブ濃度の予測平均値（標準偏差）を評価するための PK モデリング及びシミュレーションは、1788 試験の開始前に実施した（Module 2.7.2 [1.5.1 項]）。

3.2.2. 1788 試験における薬物動態

Q3W 継続の被験者において Cycle 3 Day 1 で観察された平均 $C_{trough,ss}$（標準偏差）は 56.5（23.9） mg/L であった（Module 2.7.2 [Table 3]）。Q3W 開始/Q6W 切替の被験者では、Q6W へ切り替え後の Cycle 4 Day 1 の平均 $C_{trough,ss}$（標準偏差）は 50.1 (32.0) mg/L で、平均 $C_{max,ss}$（標準偏差）は 219 (60.7) mg/L であった。Q3W 継続と比較して Q3W 開始/Q6W 切替では、平均 $C_{trough,ss}$ は 11.3%減少し、平均 $C_{max,ss}$ は 171 mg/L と比較して 28.1%増加した（Module 2.7.2 [1.9.2 項]）。この $C_{max,ss}$ 及び $C_{trough,ss}$ の差異に臨床的意味はないと考えられ、本試験より得られた有効性及び安全性の結果（それぞれ 4 項及び 5 項）からも裏付けられている。

3.2.3. 母集団 PK モデリングを用いた 1788 試験の外部検証

母集団 PK の解析対象集団全体の規模と、過去の全てのがん種におけるセミプリマブの PK の一貫性、さらに公表文献（Yang, 2021）を考慮し、1788 試験で収集・観察された曝露データを記述するために外部検証を実施した。

母集団 PK モデルに基づいた予測性能評価を用いた外部検証により、個々の被験者で観察されたセミプリマブ濃度データの多くがシミュレーションの予測範囲内に分布し、1788 試験の高リスク CSCC 患者の術後補助療法における両方の用法・用量でのセミプリマブ曝露が本モデルで適切に記述されていることが示された（Module 2.7.2 [Figure 3]及び Module 2.7.2 [Figure 4]）。PopPK 25042 を用いて予測された母集団の定常状態の曝露（Module 2.7.2 [Table 4]）は、Cycle 2 Day 1 で 700 mg Q6W に切り替えた被験者では、Q3W 継続の被験者と比較して、$C_{trough,ss}$ が 20.8%低く $C_{max,ss}$ が 51.3%高いことを示した。350 mg Q3W 継続と Q3W 開始/Q6W 切替の間の定常状態における C_{trough} 及び C_{max} の差は、有効性又は安全性への影響をもたらさなかった（Module 2.7.2 [2.2.2 項]）。

Q3W の来院は患者やその家族及び医療従事者にとって負担となる可能性があることから、来院回数を減らし、患者の利便性を向上する Q6W への切替は、重要である。

3.3. 日本人集団における薬物動態データ

日本人の CSCC 患者の PK データは限られている。1540 試験には日本人患者は登録されなかった。1788 試験では、CSCC を有する日本人患者 11 例が登録された。そのうち 3 例がセミプリマブ群に無作為化され、内訳は 1 例が 350 mg Q3W 継続、2 例が Q3W 開始/Q6W 切替であった。残りの 8 例はプラセボを投与された。

これまでに検討されたいずれの適応症においても、日本人患者と非日本人患者の間で、セミプリマブの PK、忍容性、有効性（4.3 項）又は安全性（5.3.1.10 項）に臨床的に意味のある差は観察されていない。

3.4. 免疫原性

1540 試験の進行 CSCC 患者において、全ての Group において ADA の発現割合は低かった（Module 2.7.2 [Table 6]）。治験薬投与下で発現した ADA は、Group 1 で 1 例及び Group 6 で 5 例に認められ、全て抗体価は低く（1,000 未満）、治験薬投与下で発現した ADA が認められなかった被験者と比較して、循環血中のセミプリマブの曝露に影響は認められなかった（Module 2.7.2 [4.1.1 項]）。

1788 試験の再発高リスク CSCC 患者において、治験薬投与下で ADA が発現した被験者の割合は、用法・用量に関わらずセミプリマブの投与を受けた全ての被験者で低かった（Q3W 継続：0%、Q3W 開始/Q6W 切替：1.5%）（Module 2.7.2 [Table 7]）。治験薬投与下で発現した ADA が認められた 2 例のうち、それぞれ 1 例に一過性反応及び判定不能な反応が認められたが、いずれの抗体価も低かった（1,000 未満）。セミプリマブ群とプラセボ群の比較では、治験薬投与下での ADA の発現割合は同程度であった（Module 2.7.2 [4.1.2 項]）。

4. 有効性の概括評価

4.1. 1788 試験

再発高リスクの CSCC における術後補助療法としてのセミプリマブの有効性は、1788 試験パート 1 の結果に基づき評価した。本概括評価では、第 1 回中間解析（データカットオフ日：2024 年 10 月 4 日）の結果を主に示した。

本試験の第 1 回中間解析は、DFS イベント 83 件（総 DFS イベント件数の 50%）の時点で実施することとし、解析時点での DFS イベント件数は 89 件であった。第 1 回中間解析において、事前に規定した統計学的閾値を超えたため、本解析を有効性の主要解析とした。第 1 回中間解析で主要評価項目 DFS が統計学的に有意とみなされるための有意水準は、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて 0.00455 に設定した。治験実施計画書の統計解析計画に従い対照群が想定どおりの結果であった場合、本解析時の DFS イベント 89 件に基づくハザード比は 0.54 以下となる。

また、2025 年 4 月 7 日データカットオフとした解析を実施し、参考情報として 4.1.3.4 項に結果を示した。なお、全ての α を主要解析で消費したため、2025 年 4 月 7 日データカットオフの解析については、仮説検定は実施しなかった。

本試験の登録は完了しているが、試験は被験者及び治験担当医師が盲検化された状態で継続中である。治験依頼者においては、盲検維持に関する計画に従って管理され、決められた担当者以外は盲検化されている。

4.1.1. 試験デザイン及び方法

4.1.1.1. 対象患者

1788 試験パート 1 は、外科的切除及び放射線治療後の CSCC の再発高リスクの基準を少なくとも 1 つ満たす CSCC 患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブの有効性、安全性及び PK を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験である。本試験には、Figure 1 に示す高リスクのリンパ節病変又は非リンパ節病変を有する患者を組み入れた。

高リスク基準の定義を以下に示す。本試験での高リスク基準は、CSCC に関する包括的な臨床文献レビューに基づき設定し、その概要は Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 3.2.3] に示した。

1) 手術検体の病理診断において、（i）リンパ節の ECE*かつ 20 mm 以上のリンパ節転移が 1 個以上認められる、又は（ii）ECE の有無を問わず、3 個以上のリンパ節転移が認められる。
*ECE は、間質反応の有無にかかわりなく、癌細胞がリンパ節被膜を超えて周囲の結合組織に広がっている状態と定義する。肉眼的 ECE（診察時の皮膚浸潤、筋肉組織への浸潤／周囲の構造への癒着）が十分に明白な場合は、ECE と分類する（AJCC, 2017）。

2) ITM（原発巣から 2 cm を超えるが、所属リンパ節領域まで及んでいない皮膚及び皮下の転移と定義）がある（Leitenberger, 2016）。

3) T4 の病変（HN の病変［AJCC, 2017］及び HN 以外の病変［UICC, 2015］を含む）がある。

4) PNI（診察及び／又は放射線学的検査で認められる特定の神経への浸潤と定義）がある（UICC, 2015）。

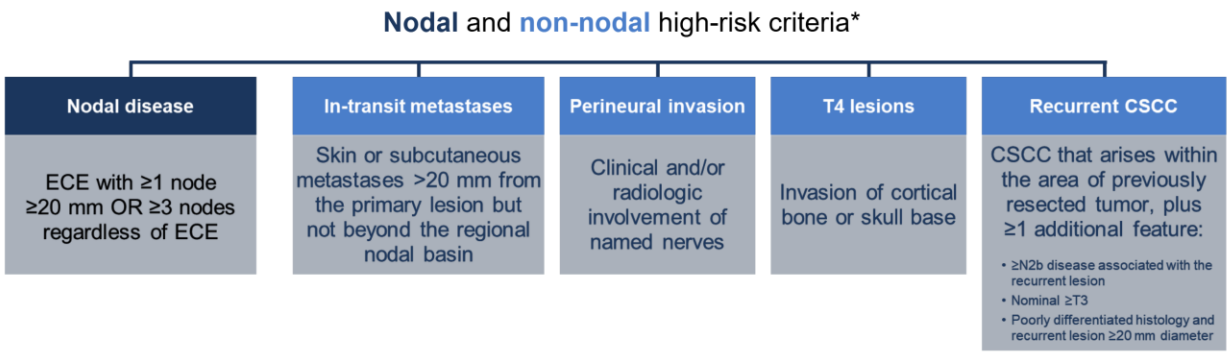
5) 以下のいずれかに該当する CSCC の再発（過去に切除された領域に発生し更に以下の特性を 1 つ以上有する CSCC と定義）が認められる（AJCC, 2017）。

   a. 再発病変に伴う所属リンパ節転移が N2b 以上

   b. 名目上 T3 以上（最大径 4 cm 以上の再発病変、軽度の骨びらん、又は近接する正常な表皮顆粒層から 6 mm 超の深い浸潤）

   c. 低分化の組織型かつ最大径 20 mm 以上の再発病変
   元の手術創の推定中心点から最終的な欠損の最大半径を放射状に測定し、再発した腫瘍が過去に切除した CSCC の領域内にあることが画像で確認されていなければならない。

Figure 1: Study 1788 Definition of Nodal and Non-nodal Disease Category



*High-risk CSCC with both nodal and non-nodal features was categorized as high-risk nodal disease.

Abbreviations: CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; ECE, extracapsular extension, T, Tumor stage

なお、腫瘍がリンパ節病変及び非リンパ節病変の高リスク基準の両方を満たす場合は、リンパ節病変として分類した。

選択除外基準の詳細は Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 6.2]を参照のこと。

4.1.1.2. 有効性の評価項目

4.1.1.2.1. 主要評価項目及び副次評価項目

主要評価項目は DFS（無作為化時点から治験担当医師判定による再発［局所、領域、遠隔］の最初の記録又は死因を問わない死亡までの期間）であった。再発又は死亡が認められていない被験者の DFS のデータの打切り日は、腫瘍の最終評価日とした（Module 2.7.3 [1.4.1 項]）。再発は、局所領域（局所若しくは領域）又は遠隔部位に新たな CSCC 病変が 1 つ以上出現した場合と定義した。

1788 試験では、副次評価項目の 1 つとして SPT（一般的にフィールド癌化によって発生する早期段階の CSCC）を設定した。SPT は、原発の高リスク CSCC と異なり、一般的に外来診療での通常の処置で切除可能であり、生命を脅かすものではない。こうした癌化領域（SPT）が、生命を脅かす CSCC の再発とは異なるものであるという概念は、臨床文献により既に確立されている（Brewster, 2007）。したがって、DFS イベントの臨床的意義を頑健なものとするため、SPT は主要評価項目に含めず副次評価項目とした。

重要な副次評価項目を以下に示す。

- 局所領域再発までの期間：無作為化時点から治験担当医師判定による局所領域再発が最初に認められた日までの期間
- 遠隔再発までの期間：無作為化時点から治験担当医師判定による遠隔再発が最初に認められた日までの期間
- SPT の累積発現件数：各被験者の無作為化時点から主要評価項目の最初のイベント発生又は試験終了までの SPT の累積発現件数
- OS：無作為化時点から死因を問わない死亡までの期間。死亡が確認されていない被験者は、最後に生存が確認された日で打切りとした。

また、先行して実施された試験（進行 CSCC を対象とした 1540 試験）において、PD-L1 発現状況を問わずセミプリマブの有効性が認められたことに基づき、探索的解析として、術後補助療法としてセミプリマブ群とプラセボ群の PD-L1 発現状況別の部分集団解析を事前に計画し、IHC（SP263, Ventana）を用いて PD-L1 発現率 1%以上と 1%未満の部分集団を比較した。

4.1.1.2.2. 統計解析計画

統計手法の詳細は、Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR [Appendix 16.1.9.1]に示した。有効性並びに被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性の解析対象集団は FAS とした。

- 主要評価項目：術後補助療法としてセミプリマブ群とプラセボ群の DFS を比較した。2 群間の仮説検定は層別 log-rank 検定で実施した。ハザード比及びその 95% CI は、層別 Cox 回帰モデルにより推定した。

- 副次評価項目：全ての副次評価項目は記述的に要約し、仮説検定は実施していない。治験実施計画書（Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 10.4.4.2]）に規定したとおり、再発後にセミプリマブの投与をパート 2 で受けることが可能であり、この影響による OS の延長が予想されることから、OS の仮説検定は計画しなかった。

4.1.2. 試験対象集団

4.1.2.1. 被験者の内訳：パート 1（二重盲検）

2024 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点で、本試験は登録が完了しており、最後の被験者は 2024 年 8 月 20 日に無作為化された。合計 415 例（セミプリマブ群 209 例、プラセボ群 206 例）が登録され無作為化された（Module 2.7.3 [2.1.1.1 項]）。無作為化では腫瘍部位（HN、非 HN）及び地域（北米、オーストラリア及びニュージーランド、その他地域）等により層別化した。なお ECOG PS、慢性リンパ性白血病既往歴、高リスク基準は、層別割付時の因子としたが、部分集団解析には用いなかった。

投与を継続中であった被験者の割合は、セミプリマブ群 17.2%（36/209 例）、プラセボ群 16.0%（33/206 例）であった。投与を完了した被験者の割合は、セミプリマブ群 59.8%（125/209 例）、プラセボ群 53.4%（110/206 例）であった。

投与を中止した（投与未完了の）被験者の割合は、セミプリマブ群 21.1%（44/209 例）、プラセボ群 29.6%（61/206 例）であった。最も多く認められた投与中止の理由は、セミプリマブ群では有害事象 9.1%（19/209 例）、プラセボ群では再発 24.3%（50/206 例）であった。

投与中止の有無は問わない、無作為化からデータカットオフまでの被験者（パート 1 及びパート 2）における観察期間の中央値（範囲）は全体で 24.0（2～64）ヵ月（セミプリマブ群 24.5［2～61］ヵ月、プラセボ群 23.8［2～64］ヵ月）であり、全体で 50%以上の被験者の観察期間が 24 ヵ月以上であった（Module 2.7.3 [2.1.1.1 項]）。

4.1.2.2. 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

FAS において、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は両群で同様であった（Module 2.7.3 [2.1.1.2 項]）。

本試験の被験者の人口統計学的特性は、高リスク CSCC 集団の人口統計学的特性と一致しており、白人（セミプリマブ群 90.4%［189/209 例］、プラセボ群 91.7%［189/206 例］）、男性（セミプリマブ群 83.3%［174/209 例］、プラセボ群 84.5%［174/206 例］）、65 歳以上（セミプリマブ群 73.2%［153/209 例］、プラセボ群 68.4%［141/206 例］）、原発部位が HN（セミプリマブ群 79.4%［166/209 例］、プラセボ群 85.9%［177/206 例］）であった。年齢の中央値はセミプリマブ群 71.0 歳、プラセボ群 70.5 歳であった。ECOG PS が 0 であった被験者の割合は、セミプリマブ群 63.6%（133/209 例）、プラセボ群 63.6%（131/206 例）であった。（Table 1）。.

リンパ節病変及び非リンパ節病変を有する被験者の割合は、セミプリマブ群でそれぞれ 59.8%（125/209 例）及び 40.2%（84/209 例）、プラセボ群でそれぞれ 56.8%（117/206 例）及び 43.2%（89/206 例）であった。なお、腫瘍がリンパ節病変及び非リンパ節病変の高リスク基準（Figure 1）の両方を満たす場合は、リンパ節病変として分類した。また高リスクの各基準の合計が 100%を超えている理由は、病変が複数の高リスク基準を満たす場合があるためである。

原発部位が HN 及び非 HN であった被験者の割合は、セミプリマブ群でそれぞれ 79.4%（166/209 例）及び 20.6%（43/209 例）、プラセボ群でそれぞれ 85.9%（177/206 例）及び 14.1%（29/206 例）であった。

Table 1: Study 1788: Participants Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set)

Characteristics	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)
Age (years)		
Median (range)	71.0 (33-87)	70.5 (36-95)
Geographic Region		
North America	37 (17.7%)	31 (15.0%)
Australia/New Zealand	90 (43.1%)	90 (43.7%)
ROW	82 (39.2%)	85 (41.3%)
Race, n (%)		
White	189 (90.4%)	189 (91.7%)
Asian	5 (2.4%)	8 (3.9%)
Other [a]	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Unknown	7 (3.3%)	4 (1.9%)
Not Reported	7 (3.3%)	4 (1.9%)
Sex, n (%)		
Male	174 (83.3%)	174 (84.5%)
Female	35 (16.7%)	32 (15.5%)
ECOG Performance Score, n (%)		
0	133 (63.6%)	131 (63.6%)
1	76 (36.4%)	75 (36.4%)
Tumor Location, n (%)		
HN CSCC	166 (79.4%)	177 (85.9%)
Non-HN CSCC	43 (20.6%)	29 (14.1%)
High Risk Category [b]		
Nodal	125 (59.8%)	117 (56.8%)

Characteristics	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)
Non-Nodal	84 (40.2%)	89 (43.2%)

Data cutoff 04 Oct 2024
[a] Details are provided in Module 5.3.5.1, R2810-ONC-1788 CSR PTL 16.2.4.1.
[b] Patients with both nodal and non-nodal high-risk features are classified as nodal high risk.
Abbreviations: CSCC: Cutaneous squamous cell carcinoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
Source: Module 5.3.5.1, R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.1.2.1.1, 14.1.2.2

4.1.3. 有効性の結果

4.1.3.1. 主要評価項目 DFS

2024 年 10 月 4 日データカットオフ時点で、FAS における DFS は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義がある改善を示した（ハザード比：0.319［95% CI：0.199, 0.511］、p<0.0001）（Table 2）。Kaplan-Meier 法で推定した 24 ヵ月時点の DFS 率は、セミプリマブ群 87.1%（95% CI：80.3, 91.6）、プラセボ群 64.1%（95% CI：55.9, 71.1）であった。DFS の中央値はセミプリマブ群未達、プラセボ群 49.4 ヵ月（95% CI：48.5, NE）であった。

DFS イベントは、プラセボ群 65 例（再発 61 例、再発なしの死亡 4 例）、セミプリマブ群 24 例（再発 18 例、再発なしの死亡 6 例）に認められた（Table 2）。

DFS の Kaplan-Meier 曲線は早期に分離し、ほとんどの DFS イベントは投与開始後 1 年以内に発生した。曲線の分離は観察期間全体を通じて維持された。再発リスクが最も高かったのは投与開始後の 1 年間であった（Figure 2）。

投与群ごとの再発のパターンの内訳を Table 3 に示す。セミプリマブは生命を脅かす可能性のある再発を防ぐ効果があることが示された。遠隔再発は、セミプリマブ群 10 例及びプラセボ群 26 例に認められ、そのうち遠隔再発かつ局所領域再発が認められた被験者は、それぞれセミプリマブ群 1 例及びプラセボ群 5 例であった。局所領域再発のみは、セミプリマブ群 8 例、プラセボ群 35 例であった。

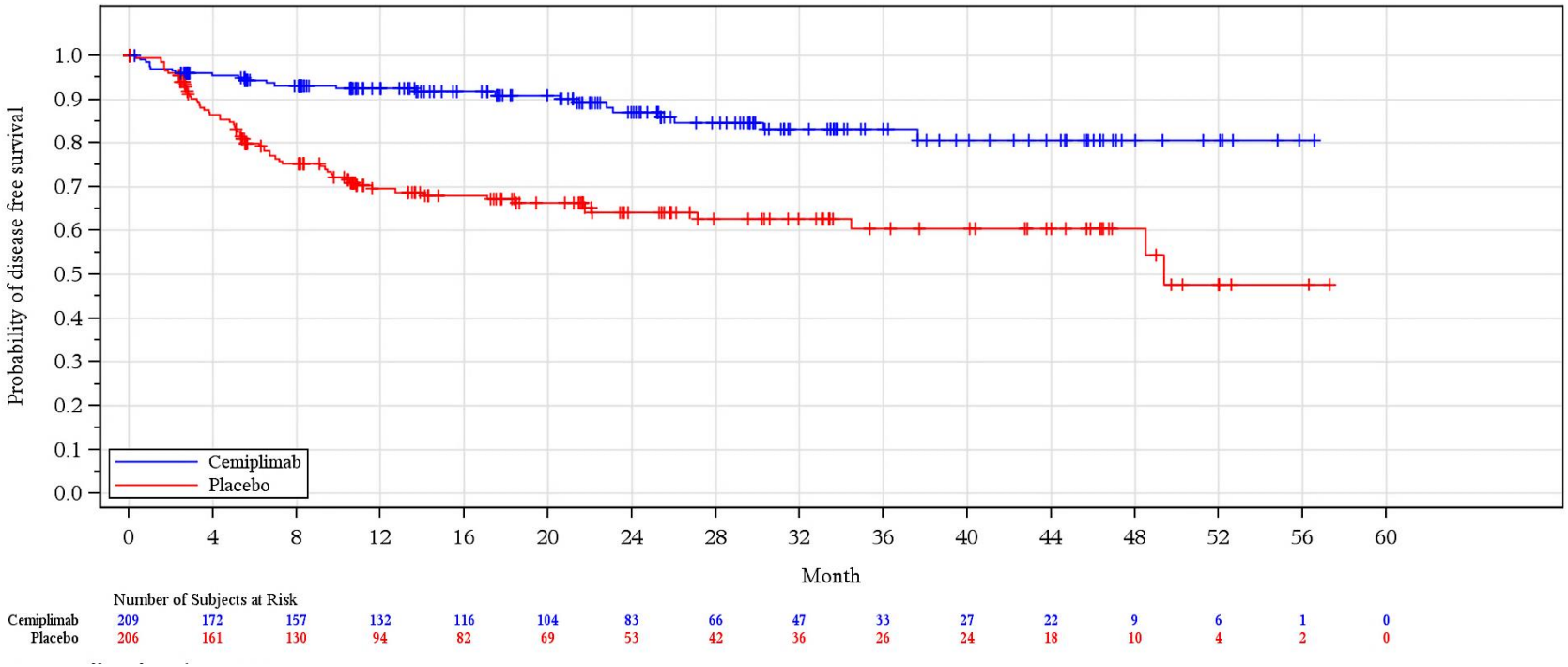
Table 2: Study 1788: Summary of Disease-Free Survival (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)
Disease Free Survival		
Number of DFS events, n (%)	24 (11.5%)	65 (31.6%)
Disease recurrences, n (%)	18 (8.6%)	61 (29.6%)
Deaths, n (%) [a]	6 (2.9%)	4 (1.9%)
Number of censored participants, n (%)	185 (88.5%)	141 (68.4%)

	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)
Median DFS (95% CI), (months) [b]	NR (NE, NE)	49.4 (48.5, NE)
Stratified log-rank test p-value [c][d]	<0.0001	
HR (95% CI) [c][e]	0.319 (0.199, 0.511)	
Estimated event-free probability, % (95% CI) [b]		
3 months	95.9 (92.0, 97.9)	90.2 (85.0, 93.6)
6 months	94.3 (89.9, 96.8)	79.9 (73.5, 85.0)
12 months	92.4 (87.5, 95.5)	69.5 (62.1, 75.7)
24 months	87.1 (80.3, 91.6)	64.1 (55.9, 71.1)
36 months	83.1 (74.9, 88.9)	60.4 (51.1, 68.5)
48 months	80.5 (70.5, 87.4)	60.4 (51.1, 68.5)

Data cutoff 04 Oct 2024
[a] Only shows Deaths that were counted as DFS events; does not include deaths in patients who previously had recurrence.
[b] Based on Kaplan-Meier method.
[c] Stratified by high-risk tumor location (HN vs non-HN) and geographical region (North America vs Australia/New Zealand vs ROW) per EDC.
[d] 2-sided nominal p-value, no multiplicity adjustment. Significance threshold is set to 0.00455 using the O'Brien Fleming alpha spending function.
[e] Based on stratified proportional hazards model (cemiplimab vs placebo).
Abbreviations: CI, Confidence interval; DFS, Disease-free survival; EDC, Electronic data capture; HN, Head and neck; HR, Hazard ratio; N, Number of patients enrolled; NE, Not evaluated; NR, Not reached; ROW, Rest of world.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.1.1.

Figure 2: Study 1788: Kaplan-Meier Curve of Disease-Free Survival (Full Analysis Set)



Data cutoff 04 Oct 2024
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTF 14.2.1.1

Table 3: Study 1788: Summary of Patterns of Recurrence (Full Analysis Set)

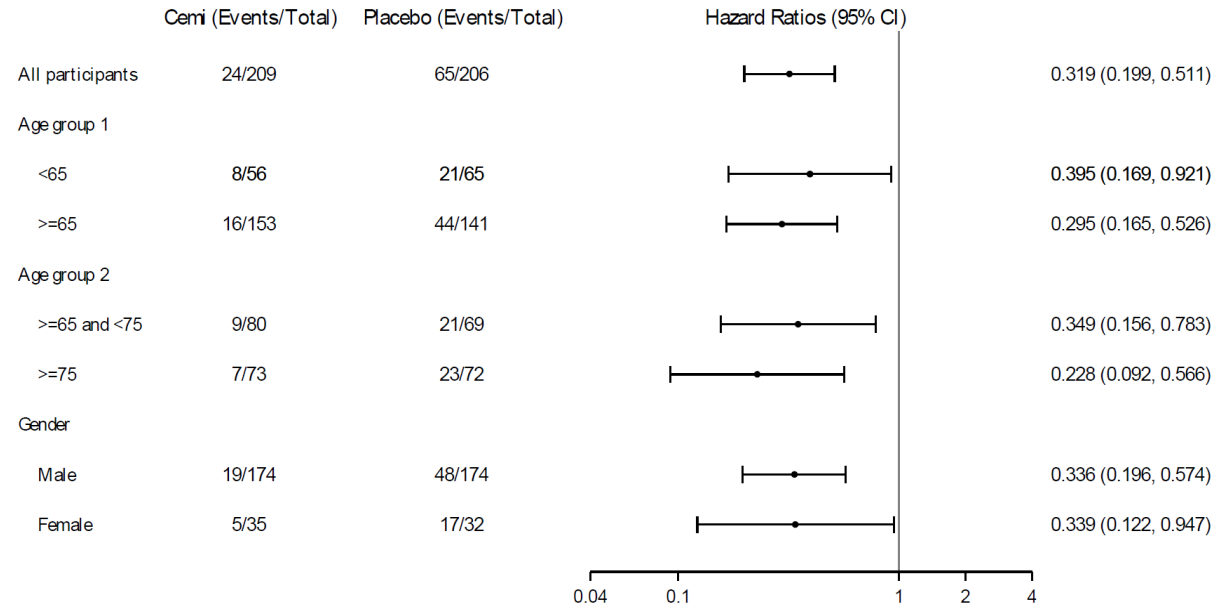
	Cemiplimab (N=209)	**Placebo (N=206)**
Number of Disease Recurrences, n (%)	18 (8.6%)	61 (29.6%)
Distant Recurrences, n (%) [a]	10 (4.8%)	26 (12.6%)
Distant nodal, n	3	7
Lung, n	3	13
Epidermotropic metastases (EDM), n	2	4
Other distant metastases [b]	3	4
Both distant and Locoregional Recurrence, n [c]	1	5
Locoregional Recurrences, n (%) [d]	8 (3.8%)	35 (17.0%)
Regional nodal, n	2	11
Regional non-nodal/non-skin, n	2	11
In-transit metastases (ITM), n	4	13
Local skin, n [e]	0	2

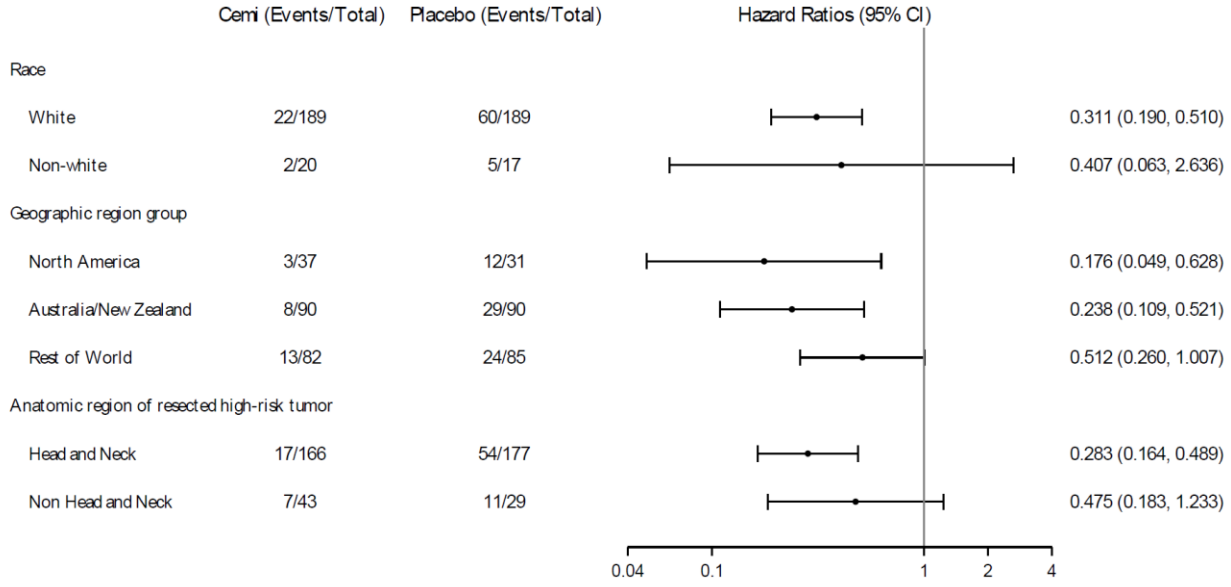
Data cutoff 04 Oct 2024
[a] Total number of patients with distant recurrences is provided in this row. The indented rows below itemize the sites reported for distant recurrences at time of DFS events. The number of itemized distant recurrences in the indented rows is > number of patients with distant recurrences in the top row because some patients had more than one site of distant metastatic disease at the time of disease recurrence.
[b] Other sites of distant metastases at time of DFS were spleen (n=1), bone (n=4), brain (n=1), other soft tissue (n=1), and pleura (n=1).
[c] 6 patients had both distant and locoregional disease at time of recurrence, and are counted as distant (1 patient in cemiplimab arm, 5 patients in placebo arm): 2 patients had distant lung and locoregional non-nodal non-skin recurrences; 1 patient had distant nodal and locoregional nodal recurrences; 1 patient had distant lung and locoregional ITM recurrences; 1 patient had distant lung, distant nodal, distant bone, and locoregional ITM recurrences; and 1 patient had distant lung and locoregional nodal recurrences.
[d] Total number of patients with LRRs is provided in this row. The indented rows below itemize the sites reported for LRRs at time of DFS events. The number of itemized LRRs in the indented rows is > number of patients with LRRs in the top row because some patients had more than one site of LRR disease at the time of disease recurrence.
[e] Disease recurrence at skin on the site of high-risk tumor.
Abbreviations: DFS, Disease-free survival; FAS, Full analysis set; ITM, In-transit metastases; LLR, Locoregional recurrence; N, Number of patients with recurrences.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.1.3.1

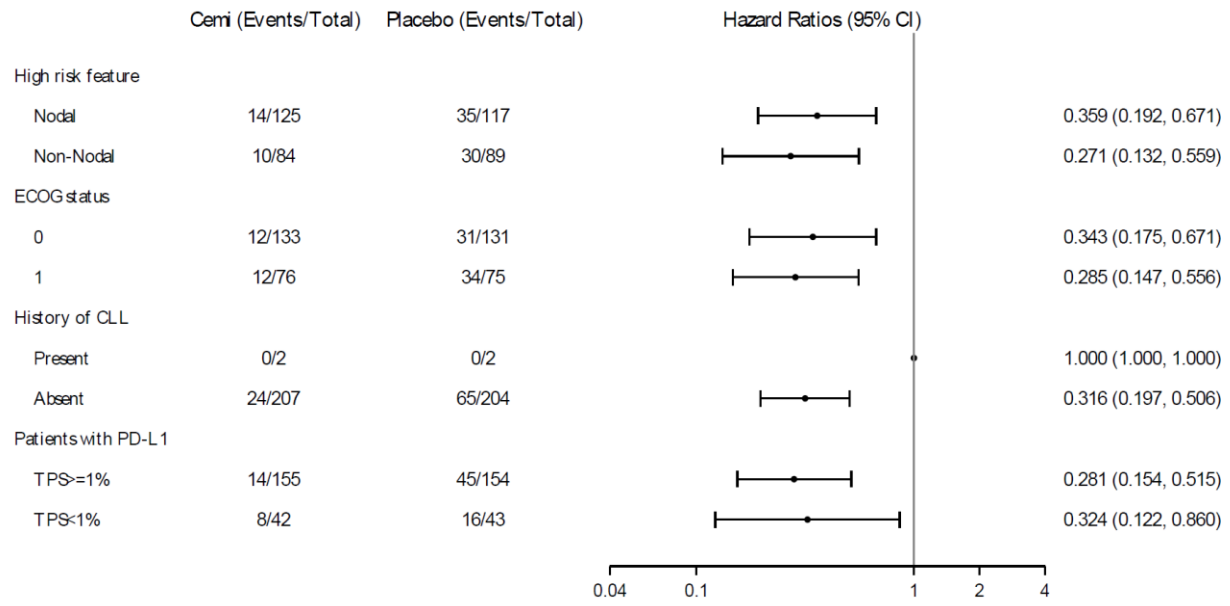
4.1.3.1.1. DFS の部分集団解析

全ての部分集団において、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で DFS の改善が認められた（Figure 3）。ベースラインの PD-L1 発現状況（IHC による PD-L1 発現率 1%以上又は 1%未満）別の部分集団でも同様であった（4.1.3.3.1 項）

Figure 3: Study 1788: Forest Plot for Disease-Free Survival







Data cutoff 04 Oct 2024
Abbreviations: Cemi, Cemiplimab; CI, Confidence interval; CLL, Chronic lymphocytic leukemia; ECOG, Eastern Cooperative Oncology group; PD-L1, Programmed death-ligand 1; TPS; Tumor proportion score.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTF 14.2.1.4

4.1.3.1.2. DFS の用法・用量別の部分集団解析

FAS における、用法・用量（Q3W 継続、Q3W 開始/Q6W 切替）別の DFS の探索的解析結果を Table 4 に示す。いずれの用法・用量でもプラセボ群と比較してセミプリマブ群で良好な DFS が示された（Q3W 継続のハザード比：0.443、Q3W 開始/Q6W 切替のハザード比：0.252）。36 ヵ月時点の推定 DFS 率は、セミプリマブ群において異なる用法・用量間で同程度であった。このことから、いずれの用法・用量においても、セミプリマブの有効性は同程度であることが示唆された。なお、安全性解析対象集団を対象とした同様の解析でも、用法・用量にかかわらず一貫したセミプリマブの DFS のベネフィットが認められた（Module 2.7.3 [2.1.1.3.1 項]）。

Table 4: Study 1788: Disease-Free Survival by Dosing Regimen per ITT (Full Analysis Set)

	Q3W Only		Q3W Start/Q6W Switch	
	Cemiplimab (N=38)	**Placebo (N=43)**	**Cemiplimab (N=171)**	**Placebo (N=163)**
Number of events, n (%)	7 (18.4%)	16 (37.2%)	17 (9.9%)	49 (30.1%)
Disease recurrence, n (%)	6 (15.8%)	15 (34.9%)	12 (7.0%)	46 (28.2%)
Deaths, n (%)	1 (2.6%)	1 (2.3%)	5 (2.9%)	3 (1.8%)
Number of Censored Patients, n (%)	31 (81.6%)	27 (62.8%)	154 (90.1%)	114 (69.9%)
Median DFS (95% CI), (months) [a]	NR (NE, NE)	NR (34.5, NE)	NR (37.6, NE)	NR (27.1, NE)

	Q3W Only		Q3W Start/Q6W Switch	
	Cemiplimab (N=38)	**Placebo (N=43)**	**Cemiplimab (N=171)**	**Placebo (N=163)**
HR (95% CI) [b] [c]	0.443 (0.180, 1.091)		0.252 (0.141, 0.451)	
Estimated Event-Free Survival Probability, % (95% CI) [a]				
3 months	92.1 (77.5, 97.4)	85.7 (70.9, 93.3)	96.9 (92.6, 98.7)	91.4 (85.6, 94.9)
6 months	89.3 (74.0, 95.9)	76.2 (60.3, 86.4)	95.5 (90.7, 97.8)	80.9 (73.6, 86.4)
12 months	89.3 (74.0, 95.9)	71.4 (55.2, 82.6)	93.2 (87.6, 96.3)	68.4 (59.7, 75.6)
24 months	83.6 (66.9, 92.3)	68.8 (52.3, 80.5)	87.7 (79.3, 92.8)	61.7 (51.8, 70.2)
36 months	80.7 (63.6, 90.3)	65.9 (49.2, 78.3)	83.6 (73.2, 90.2)	58.6 (47.4, 68.3)

Data cutoff 04 Oct 2024
[a] Based on Kaplan-Meier method.
[b] Stratified by high-risk tumor location (HN vs non-HN) and geographical region (North America vs Australia/New Zealand vs ROW) per EDC.
[c] Based on stratified proportional hazards model (cemiplimab vs placebo).
Abbreviations: CI, Confidence interval; DFS, Disease-free survival; EDC, Electronic data capture; HN, Head and neck; HR, Hazard ratio; ITT, Intent-to-treat; NE, Not established; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; ROW, Rest of world.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.1.5.1

4.1.3.2. 副次評価項目

4.1.3.2.1. 局所領域再発までの期間

局所領域再発までの期間は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で改善した（ハザード比：0.195）（Module 2.7.3 [Table 8]）。局所領域再発は、セミプリマブ群 9 例（局所領域再発のみ 8 例、遠隔再発及び局所領域再発 1 例）、プラセボ群 40 例（局所領域再発のみ 35 例、遠隔再発及び局所領域再発 5 例）に認められた。

12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定 FFLRR 率は、セミプリマブ群ではそれぞれ 96.6%（95% CI：92.5, 98.5）、94.6%（95% CI：89.1, 97.3）であり、プラセボ群ではそれぞれ 79.1%（95% CI：72.2, 84.4）、76.7%（95% CI：69.1, 82.6）であった。

4.1.3.2.2. 遠隔再発までの期間

遠隔再発までの期間は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で改善した（ハザード比：0.346）（Module 2.7.3 [Table 9]）。遠隔再発は、セミプリマブ群 10 例（遠隔再発のみ 9 例、遠隔再発及び局所領域再発 1 例）、プラセボ群 26 例（遠隔再発のみ 21 例、遠隔再発及び局所領域再発 5 例）に認められた。

12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の推定 FFDR 率は、セミプリマブ群ではそれぞれ 96.3%（95% CI：92.3, 98.2）、94.3%（95% CI：89.0, 97.1）であり、プラセボ群ではそれぞれ 86.2%（95% CI：79.6, 90.7）、83.8%（95% CI：76.3, 89.0）であった。

4.1.3.2.3. SPT（パート 1）

SPT とは、治験担当医師により高リスク原発 CSCC とは無関係と判断される、フィールド癌化による新たな浸潤性 CSCC である。SPT は一般的に外来診療で通常の処置で切除可能であるため、臨床的に重篤又は生命を脅かすイベントとは見なされず、本試験の有効性の主要評価項目として設定した DFS イベントとは区別される。SPT を副次評価項目として事前に規定し、局所領域再発及び遠隔再発を評価する主要評価項目である DFS の臨床的意義を頑健なものとした。

SPT は DFS イベントではないため、試験期間中に複数回 SPT が発生しても被験者は試験を継続することができる。パート 1（無作為化から治療期間及び追跡調査期間を含む試験終了までの期間、パート 2 は除く）において、68 例に 191 件の SPT が認められた。文献では、フィールド癌化により 40 件を超える SPT が発生する可能性があると報告されている（Levine, 2015）。試験期間中、SPT が発生した被験者数は両群で同程度であったが（セミプリマブ群 31 例、プラセボ群 37 例）、SPT の発生件数はセミプリマブ群 68 件でプラセボ群 123 件よりも少なかった（Module 2.7.3 [Table 10]）。試験期間中の 1 年あたりの SPT 発生率の群間比は、プラセボ群対セミプリマブ群で 1.900 であった。

4.1.3.2.4. OS

FAS における OS の結果を Module 2.7.3 [Table 11]に示した。プラセボ群と比較してセミプリマブ群で数値的に良好な傾向が認められた（ハザード比：0.863［95% CI：0.391, 1.904）。なお本試験では、OS の仮説検定は規定されなかった。

プラセボ群で再発が認められた 61 例のうち、51 例が後治療としてセミプリマブの投与を受けた。そのうち 46 例がパート 2 でのセミプリマブへのクロスオーバーを選択し、残りの 5 例はパート 2 以外でセミプリマブを投与された（Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR [Post-text Table 14.2.1.3.2]）。

疾患再発後のセミプリマブ投与（パート 2 に移行、又はパート 2 以外の通常の治療として）は、患者の利益のために臨床的には適切であるが、OS の評価に影響するため、術後補助療法としてのセミプリマブの OS への有益性を十分に評価することは困難である。

4.1.3.2.4.1. 死亡

FAS において 25 例の死亡が認められた（Table 5）。死因は、疾患進行又は再発 12 例（セミプリマブ群 4 例、プラセボ群 8 例）、有害事象 7 例（セミプリマブ群 3 例、プラセボ群 4 例）、その他 6 例（セミプリマブ群 5 例、プラセボ群 1 例）であった。「その他」の死亡 6 例はいずれも安全性評価の Post-treatment 期間（最終投与後 90 日より後）に発生し、いずれも治験担当医師により治験薬

との因果関係は否定されたため、有害事象又は重篤な有害事象としては報告されなかった。これら6例の最終投与から死亡までの期間は、それぞれ101、476、130、333、658及び494日であった。死亡例の概要は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 5.1.2.4.1]を参照のこと。

なお、セミプリマブ群に無作為化された1例は投与を受けずに死亡した。

Table 5: Study 1788: Summary of Deaths (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=209)	**Placebo (N=206)**
Number of deaths, n (%)	12 (5.7%)	13 (6.3%)
Primary cause of death		
Progression/recurrence of disease	4 (1.9%)	8 (3.9%)
Adverse event	3 (1.4%)	4 (1.9%)
Other	5 (2.4%)	1 (0.5%)

Data cutoff 04 Oct 2024
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.3.5

4.1.3.3. 探索的評価項目

4.1.3.3.1. PD-L1発現状況（IHC）別のDFS

ベースラインにおいて94.9%（394/415例）の被験者（セミプリマブ群94.3%［197/209例］、プラセボ群95.6%［197/206例］）でPD-L1発現を確認した。PD-L1発現率（TPS）1%以上は全体74.5%（309/415例）であった。PD-L1発現状況は両群間で均衡が取れていた（Module 2.7.3 [2.1.1.3.3項]）。

PD-L1発現状況別のDFSの部分集団解析では、治療開始前のPD-L1発現状況にかかわらず、セミプリマブ群でDFSが延長した。PD-L1発現率1%以上及びPD-L1 1%未満の部分集団におけるセミプリマブ群のプラセボ群に対するハザード比（95% CI）は、それぞれ0.281（95% CI：0.154, 0.515）及び0.324（95% CI：0.122, 0.860）であった。（Module 2.7.3 [Table 13]）。この結果は、PD-L1発現状況を問わず一貫したORRを示した1540試験の結果と一致している。

4.1.3.3.2. 再発後の治療

再発後の治療をTable 6に示す。術後補助療法としてのセミプリマブ投与によりDFSが改善し、腫瘍に対する後治療の必要性が減少した。最も多かった再発に対する治療は1ライン以上の全身療法（プラセボ群24.8%［51/206例］、セミプリマブ群4.8%［10/209例］）であった。本試験において再発した大部分の被験者が全身療法で管理されており、治験担当医師がこれらの再発を臨床的に進行CSCC（局所進行CSCC又は転移性CSCC）と診断したことが示された。

プラセボ群において、再発に対する全身療法として最も多く使用された治療薬はセミプリマブであった。セミプリマブは、プラセボ群206例中51例（24.8%）（パート2に移行：46例、パート2

以外の通常の治療：5 例）に投与された（Table 6）。パート 2（46 例）における RECIST 1.1 に基づく治験担当医師判定による ORR は 43.5%（20/46 例）であり、進行 CSCC を対象とした 1540 試験と同程度であった（Module 2.7.3 [2.1.1.3.3 項]）。

再発に対する治療として放射線療法又は手術が行われた割合は、全身療法よりも低かった。放射線療法はプラセボ群及びセミプリマブ群でそれぞれ 3.4%（7/206 例）、2.4%（5/209 例）であり、手術はそれぞれ 5.3%（11/206 例、1.9%（4/209 例）であった（Table 6）。

複数の後治療（全身療法、放射線療法、手術）を必要とした再発例は 25 例（プラセボ群 20 例、セミプリマブ群 5 例）であった（Module 2.7.3 [2.1.1.3.3 項]）。

Table 6: Study 1788: Subsequent Therapy for CSCC Recurrence (Full Analysis Set - Participants with Recurrence)

	Cemiplimab (N=209)	**Placebo (N=206)**
Number of participants with recurrence, n participants (%) [a]	18 (8.6%)	61 (29.6%)
Number of participants who received ≥1 Line of Systemic Therapy, n participants (%)	10 (4.8%) [b]	51 (24.8%) [c]
Cemiplimab, n participants (%)	5 (2.4%) [d]	51 (24.8%) [e]
Other, n participants (%)	6 (2.9%) [f]	6 (2.9%) [g]
Number of participants who received Radiation Therapy, n participants (%)	5 (2.4%)	7 (3.4%)
Number of participants who had Surgery, n participants (%)	4 (1.9%)	11 (5.3%)

Data cutoff 04 Oct 2024
[a] The total number of recurrences is provided in this row. The number of interventions (systemic therapy, surgery, radiation) for recurrent CSCC in the rows below sums to more than the total number of recurrences, because some patients received more than 1 intervention for recurrent CSCC.
[b] The top row indicates 10 patients received systemic therapy for recurrent disease. The indented rows below sum to 11 because 1 patient received cemiplimab and another line of 5-Fluorouracil (5-FU).
[c] The top row indicates 51 patients received systemic therapy for recurrent disease. The indented rows below sum to 57 because several patients received more than 1 line of systemic therapy.
[d] This includes 3 patients who received cemiplimab in Part 2 and 2 patients who received cemiplimab outside of Part 2 for recurrent disease as part of standard of care.
[e] This includes 46 patients who received cemiplimab in Part 2 and 5 patients who received cemiplimab outside of Part 2 for recurrent disease as part of standard of care. 2 patients who received cemiplimab both in Part 2 and outside of Part 2 are counted as having received cemiplimab in Part 2.
[f] The following systemic therapies were reported in the cemiplimab group in 6 patients: 5-FU single agent (n=1), carboplatin + paclitaxel (n=1), 5-FU + cisplatin (n=1), protein kinase inhibitor (n=1), cetuximab single agent (n=1) and 1 patient received 3 lines of therapy (cetuximab + paclitaxel and cetuximab + docetaxel twice).
[g] The following systemic therapies were reported in the placebo arm in 6 patients: carboplatin + paclitaxel (n=2), cetuximab single agent (n=2), carboplatin + 5-FU + cetuximab (n=1) and 1 patient received 2 lines of chemotherapy (cisplatin + 5-FU doublet and carboplatin single agent). Note that 1 patient received cemiplimab twice (in Part 2 and as standard of care) and carboplatin + paclitaxel.
Abbreviations: 5-FU, 5-Fluorouracil; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.1.3.2, PTLs 16.2.6.6.1, 16.2.6.6.2, and 16.2.6.6.3

4.1.3.4. 最新の有効性の結果（2025 年 4 月 7 日データカットオフ）

2025 年 4 月 7 日データカットオフの有効性の解析結果は、主要解析結果と一貫しており、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で臨床的に意義のある DFS の改善が認められた（ハザード比：0.354［95% CI：0.229, 0.548］）。観察期間の中央値（範囲）は 30.1（8～70）ヵ月、観察期間が 1 年以上の被験者の割合は 88.7%であった（Module 2.7.3 [2.1.1.3.4 項]）。

さらに副次評価項目においても、セミプリマブのベネフィットが確認された。OS のハザード比は、主要解析（2024 年 10 月 4 日データカットオフ）時点で 0.863 であったが、2025 年 4 月 7 日データカットオフの解析時点では 0.782 に改善した。

4.2. 1540 試験

本承認申請における進行 CSCC に対するセミプリマブの有効性は、主に Group 1～3 の最終解析結果に基づき評価した。Group 6 は、EMA より欧州での条件付き販売承認の条件として承認用量の 350 mg での追加情報が要求されたため追加したものであるが、その有効性の結果は Group 1～3 の結果を補足するものであるため、最終解析結果（350 mg Q3W 静脈内投与のみ）を参考情報として Group 1～3 の結果と分けて本概括評価に示した。また Group 1～3 の主要解析時点の結果も主要評価項目について示した。なお Group 4 及び Group 5 の有効性の結果は探索的なものであるため、本承認申請には含めない。

4.2.1. 有効性の評価項目

本試験の主要有効性評価項目は、RECIST 1.1 又は複合奏効判定基準に基づき、独立中央判定によって最良総合効果で CR 又は PR であることが確認（4 週間以上の間隔で連続して CR 又は PR と評価）された被験者の割合を ORR と定義した（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR Appendix 1.1 [Appendix 1]、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR Appendix 1.1 [Appendix 2]）。

切除不能の局所進行 CSCC 及び転移性 CSCC は臨床的に進行が速く、腫瘍の自然退縮が認められないため、ORR は抗腫瘍活性を示す指標として臨床的意義がある。また DOR は、現在利用可能な治療法では持続的な奏効が得られる可能性が低い、切除不能の局所進行 CSCC 又は転移性 CSCC 患者に対する臨床的ベネフィットを評価する強固な指標である。これらの評価項目は、切除不能の局所進行 CSCC 及び転移性 CSCC に対して、臨床的に重要かつ意義があるものとして規制当局により受け入れられている。奏効評価の独立中央判定は、規制ガイドライン（European Medicine Agency, 2017）に従いバイアス最小化のために導入された。

他の評価項目を以下に示す。

- 治験担当医師判定による ORR
- 治験担当医師判定による DOR
- 独立中央判定及び治験担当医師判定による PFS

- OS
- 独立中央判定による CR 率
- PD-L1 発現状況（IHC）と有効性の評価項目（ORR、DOR、PFS）との関連性（Group 6 のみ）

有効性の評価項目の詳細は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Appendix 1.9.1]を参照のこと。また TTR、DCR 及び dDCR について事後解析を実施した（Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Groups 1-3 CSR [Section 6.2]）。

4.2.2. 統計解析計画

ORR 及び二項分布に基づく正確な両側 95% CI は Clopper-Pearson 法（Clopper, 1934）により算出した。95% CI の下限が、Group 1（転移性 CSCC：3 mg/kg Q2W）及び Group 3（転移性 CSCC：350 mg Q3W）は 15%、Group 2（局所進行 CSCC：3 mg/kg Q2W）は 25%、Group 6（転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC：350 mg Q3W）は 28%を上回る場合、各 Group においてセミプリマブが有効であると判断することとした。

有効性解析対象集団は FAS（ITT）とした。FAS には、スクリーニングを受け適格と判断された全ての被験者を含めた。

4.2.3. 試験対象集団

4.2.3.1. 被験者の内訳

Group 1～3 の最終解析では、193 例（Group 1：59 例、Group 2：78 例、Group 3：56 例）が登録され、FAS に含まれた。193 例全てが、1 回以上のセミプリマブの投与を受けた。Group 1～3 において最も多く認められた投与中止理由は、疾患進行 29.0%（56/193 例）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.1 項]）。

Group 6 の最終解析では、167 例が登録され、FAS に含まれた。このうち 165 例がセミプリマブの投与を受けた。FAS の 167 例において最も多く認められた投与中止理由は、疾患進行 32.3%（54/167 例）であった。最終解析時点で 72 例（43.1%）が追跡調査期間に移行していた（Module 2.7.3 [Table 16]）。

4.2.3.2. 被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性

Group 1～3（最終解析）

FAS において、被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性は、Group 1～3 の間で類似していた。Group 1～3 全体で、ほとんどの被験者が白人 96.9%（187/193 例）、男性 83.4%（161/193 例）であった。74.6%（144/193 例）が 65 歳以上で、平均年齢（標準偏差）は 71.1（11.35）歳であ

った。被験者の人口統計学的特性は、進行 CSCC 集団の特性と一致していた（Module 2.7.3 [2.2.1.2 項]）。

67.9%（131/193 例）の原発部位が HN であった（Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.1.2.2f]）。

Group 6（最終解析）

ほとんどの被験者が白人 98.2%（164/167 例）、男性 77.8%（130/167 例）であった。56.3%（94/167 例）が 75 歳以上で、平均年齢（標準偏差）は 74.3（11.31）歳であった。被験者の人口統計学的特性は進行 CSCC 集団の特性と一致していた（Module 2.7.3 [2.2.1.2 項]）。

転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC の被験者の割合は、それぞれ 59.9%（100/167 例）及び 40.1%（67/167 例）であった。67.7%（113/167 例）の原発部位は HN であった（Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.1.2.2f.g6]）。

4.2.4. 有効性の結果

Group 1～3 及び Group 6 の最終解析時における有効性の結果を以下に示す。さらに、Group 1～3 の主要解析時の ORR についても示す。

有効性は Group ごとに評価し、Group 1～3（193 例［Group 1：59 例、Group 2：78 例、Group 3：56 例）と Group 6（167 例）でそれぞれ示した。

4.2.4.1. 独立中央判定による ORR 及び DOR

4.2.4.1.1. Group 1～3（主要解析）

主要解析時の FAS において、主要評価項目の ORR は、Group 1 で 47.5%（95% CI：34.3, 60.9）、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（Table 7）。

Table 7: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Groups 1-3, Primary Analysis (Full Analysis Set)

	Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N=59) (Median FU =7.85 Mos)	**Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N=78) (Median FU =9.30 Mos)**	**Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N=56) (Median FU =8.05 Mos)**
Best Overall Tumor Response, n (%)			
Complete Response (CR) [a]	4 (6.8%)	10 (12.8%)	3 (5.4%)
Partial Response (PR) [a]	24 (40.7%)	24 (30.8%)	20 (35.7%)

	Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N=59) (Median FU =7.85 Mos)	Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N=78) (Median FU =9.30 Mos)	Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N=56) (Median FU =8.05 Mos)
Stable Disease (SD) [b]	9 (15.3%)	28 (35.9%)	8 (14.3%)
Non-CR/Non-PD [c]	4 (6.8%)	0	5 (8.9%)
Progressive Disease (PD)	11 (18.6%)	9 (11.5%)	14 (25.0%)
Not Evaluable (NE) [d]	7 (11.9%)	7 (9.0%)	6 (10.7%)
Response			
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)	28 (47.5%)	34 (43.6%)	23 (41.1%)
95% CI for ORR [e]	(34.3%, 60.9%)	(32.4%, 55.3%)	(28.1%, 55.0%)
95.01% CI for ORR [e]		(32.4%, 55.3%)	

Data cutoff as of 27 Oct 2017 for Group 1, 10 Oct 2018 for Group 2, 20 Sep 2018 for Group 3.
[a] CR/PR must be confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart.
[b] SD criteria must be met at least once after a minimum duration of 39 days after first dose date.
[c] Non-CR/Non-PD is for patients with non-measurable disease only.
[d] Not evaluable response includes the missing and unknown tumor response.
[e] Clopper-Person exact confidence interval.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Group 1 CSR PTT 14.2.1.1f and PTT 14.1.1.7f; Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Group 2 and 3 CSR Erratum PTT 14.2.1.1f and PTT 14.1.1.7f

4.2.4.1.2. Group 1～3（最終解析）

観察期間の中央値（範囲）は、Group 1～3 で 15.74（0.6～43.2）ヵ月、Group 1 で 18.5（1.1～41.0）ヵ月、Group 2 で 15.52（0.8～43.2）ヵ月、Group 3 で 17.30（0.6～43.4）ヵ月であった。（Module 2.7.3 [2.2.1.3 項]）。

ORR は、Group 1 で 50.8%（95% CI：37.5, 64.1）、Group 2 で 44.9%（95% CI：33.6, 56.6）、Group 3 で 46.4%（95% CI：33.0, 60.3）、Group 1～3（FAS）で 47.2%（95% CI：39.9, 54.4）であった（Table 8）。

また臨床的に意味のある治療効果の別の指標である、副次評価項目の dDCR は、Group 1 で 61.0%（95% CI：47.4, 73.5）、Group 2 で 62.8%（95% CI：51.1, 73.5）、Group 3 で 57.1%（95% CI：43.2, 70.3）、Group 1～3 で 60.6%（95% CI：53.3, 67.6）であった（Table 8）。

Table 8: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Groups 1-3 Final Data (Full Analysis Set)

	Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N=59) (Median FU =18.50 Mos)	**Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N=78) (Median FU =15.52 Mos)**	**Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N=56) (Median FU =17.30 Mos)**	**Total (N=193) (Median FU =15.74 Mos)**
Best Overall Tumor Response, n (%)				
Complete Response (CR) [a]	12 (20.3%)	10 (12.8%)	11 (19.6%)	33 (17.1%)
Partial Response (PR) [a]	18 (30.5%)	25 (32.1%)	15 (26.8%)	58 (30.1%)
Stable Disease (SD) [b]	9 (15.3%)	27 (34.6%)	8 (14.3%)	44 (22.8%)
Non-CR/Non-PD [c]	3 (5.1%)	0	2 (3.6%)	5 (2.6%)
Progressive Disease (PD)	10 (16.9%)	10 (12.8%)	14 (25.0%)	34 (17.6%)
Not Evaluable (NE) [d]	7 (11.9%)	6 (7.7%)	6 (10.7%)	19 (9.8%)
Response				
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)	30 (50.8%)	35 (44.9%)	26 (46.4%)	91 (47.2%)
95% CI for ORR [e]	(37.5%, 64.1%)	(33.6%, 56.6%)	(33.0%, 60.3%)	(39.9%, 54.4%)
Complete Response Rate (CR) [a]	12 (20.3%)	10 (12.8%)	11 (19.6%)	33 (17.1%)
95% CI for CR Rate [e]	(11.0%, 32.8%)	(6.3%, 22.3%)	(10.2%, 32.4%)	(12.1%, 23.2%)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	42 (71.2%)	62 (79.5%)	36 (64.3%)	140 (72.5%)
95% CI for DCR [e]	(57.9%, 82.2%)	(68.8%, 87.8%)	(50.4%, 76.6%)	(65.7%, 78.7%)
Durable DCR [f]	36 (61.0%)	49 (62.8%)	32 (57.1%)	117 (60.6%)
95% CI for Durable DCR [e]	(47.4%, 73.5%)	(51.1%, 73.5%)	(43.2%, 70.3%)	(53.3%, 67.6%)

Database lock 01 Mar 2022.
[a] CR/PR must be confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart.
[b] SD criteria must be met at least once after a minimum duration of 39 days after first dose date.
[c] Non-CR/Non-PD is for patients with non-measurable disease only.
[d] Not evaluable response includes the missing and unknown tumor response.
[e] Clopper-Person exact confidence interval.
[f] Durable DCR: proportion of patients with CR, PR, SD or non-CR/Non-PD for at least 105 days without PD.
Source: Study 1540 Interim Group 6 CSR PTT 14.2.1.1f and PTT 14.1.1.7f

副次評価項目である DOR について、Kaplan-Meier 法により推定した DOR 率は、Group 1～3 の各 Group で同程度であり、転移性 CSCC と局所進行 CSCC 間、3 mg/kg Q2W と 350 mg Q3W 間で同様であったことが示された。Kaplan-Meier 法により推定した Group 1～3 の DOR の中央値は 41.3 ヵ月（95% CI：38.8, 46.3）であった。Group 別では、Group 1 のみ中央値は未達であった。推定 DOR 率は、6 ヵ月時点で Group 1 が 96.6%、Group 2 が 96.9%、Group 3 が 96.2%、12 ヵ月時点で Group 1 が

89.5%、Group 2 が 83.9%、Group 3 が 88.5%であり、24 ヵ月時点で Group 1 が 70.1%、Group 2 が 68.2%、Group 3 が 84.6%であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.1 項]）。

Group 1～3 で奏効が認められた 91 例のうち、DOR が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上であった被験者はそれぞれ 84 例（92.3%）及び 70 例（76.9%）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.1 項]）。Group 1～3 の DOR の範囲は 1.9～54.6 ヵ月であった。DOR については、観察期間のばらつき及び奏効が継続中である被験者の存在を考慮して解釈する必要がある。

4.2.4.1.3. Group 6（最終解析）

観察期間の中央値（範囲）は、15.24（0.0～32.0）ヵ月であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3 項]）。ORR は 47.3%（95% CI：39.5, 52.2）であった（Table 9）。なお、2 例は急速な疾患進行により投与を受けられなかった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.1 項]）。

また臨床的に意味のある治療効果の別の指標である、副次評価項目の dDCR は 59.3%（95% CI：51.4, 66.8）であった。

Table 9: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set) – Group 6

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=167) (Median FU=15.24 Mos)
Best Overall Tumor Response, n (%)	
Complete Response (CR) [a]	18 (10.8%)
Partial Response (PR) [a]	61 (36.5%)
Stable Disease (SD) [b]	36 (21.6%)
Non-CR/Non-PD [c]	4 (2.4%)
Progressive Disease (PD)	23 (13.8%)
Not Evaluable (NE) [d]	25 (15.0%)
Response	
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)	79 (47.3%)
95% CI for ORR [e]	(39.5%, 52.2%)
95.10% CI for ORR [e]	(39.5%, 52.2%)
Complete Response Rate (CR) [a]	18 (10.8%)
95% CI for CR Rate [e]	(6.5%, 16.5%)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	119 (71.3%)
95% CI for DCR [e]	(63.8%, 78.0%)

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=167) (Median FU=15.24 Mos)
Durable DCR [f]	99 (59.3%)
95% CI for Durable DCR [e]	(51.4%, 66.8%)

CI=confidence interval; CR=complete response; FU= follow-up; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; NE=not evaluable; ORR=overall response rate; PD=progressive disease; PR=partial response; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; SD=stable disease.
[a] CR/PR must be confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart.
[b] SD criteria must be met at least once after a minimum duration of 39 days after first dose date.
[c] Non-CR/Non-PD is for patients with non-measurable disease only.
[d] Not evaluable response includes the missing and unknown tumor response.
[e] Clopper-Person exact confidence interval.
[f] Durable DCR: proportion of patients with CR, PR, SD or non-CR/Non-PD for at least 105 days without PD.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.2.1.1f.g6 and PTT 14.1.1.7f.g6

副次評価項目である DOR について、Kaplan-Meier 法により推定した中央値は 31.6 ヵ月（95% CI：29.5, NE）であった（Table 10）。推定 DOR 率は、6 ヵ月及び 8 ヵ月の時点でそれぞれ 97.4%（95% CI：90.0, 99.3）及び 90.7%（95% CI：81.4, 95.4）であった。推定 DOR 率は奏効例全てのデータに基づいており、DOR については、観察期間のばらつき及び奏効が継続中である被験者の存在を考慮して解釈する必要がある。データベースロック前に有効な有効性評価が最後に得られた時点で、奏効例 79 例のうち 61 例において奏効が継続中であり、打切りとなった。

Table 10: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set - Patients with Confirmed CR or PR)

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=79) (Median FU=15.24 Mos)
K-M Estimation of Duration of Response (CR or PR)	
n	79
Number of events, n (%) [a]	18 (22.8%)
Number of censored patients, n (%) [a]	61 (77.2%)
Median (95% CI) (months)	31.6 (29.5, NE)
Estimated Event-Free Probability, % (95% CI)	
4 months	98.7 (91.2, 99.8)
6 months	97.4 (90.0, 99.3)
8 months	90.7 (81.4, 95.4)
12 months	84.5 (73.7, 91.1)

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=79) (Median FU=15.24 Mos)
16 months	79.4 (67.6, 87.3)
20 months	77.0 (64.3, 85.6)
24 months	77.0 (64.3, 85.6)
28 months	73.1 (58.3, 83.4)
32 months	0.0 (NE, NE)

CI=confidence interval; CSCC= cutaneous squamous cell carcinoma; K-M=Kaplan-Meier; NE=not evaluable; Q3W=every 3 weeks.
[a] Events include progressive disease or deaths. Percentages are based on number of patients with confirmed CR or PR. For patients who switched to SC cemiplimab, data after switching to SC were excluded.
Source: PTT 14.2.1.3f.g6 and PTT 14.1.1.7f.g6

DOR が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上であった被験者はそれぞれ 93.7%（74/79 例）及び 64.6%（51/79 例）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.1 項]）。

4.2.4.2. 他の副次評価項目

4.2.4.2.1. 治験担当医師判定による ORR

4.2.4.2.1.1. Group 1～3（最終解析）

治験担当医師判定による ORR は、Group 1 で 50.8%（95% CI：37.5, 64.1）、Group 2 で 56.4%（95% CI：44.7, 67.6）、Group 3 で 55.4%（95% CI：41.5, 68.7）、Group 1～3 で 54.4%（95% CI：47.1, 61.6）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.2 項]）。

4.2.4.2.1.2. Group 6（最終解析）

治験担当医師判定による ORR は 52.7%（95% CI：44.8, 60.5）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.2 項]）。

4.2.4.2.2. 独立中央判定による PFS

4.2.4.2.2.1. Group 1～3（最終解析）

独立中央判定による PFS の中央値は、Group 1 で 18.4 ヵ月、Group 2 で 18.5 ヵ月、Group 3 で 21.7 ヵ月であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の無増悪生存率は、Group 1 で 53.8%（95% CI：40.0, 65.8）、Group 2 で 60.8%（95% CI：47.8, 71.5）、Group 3 で 53.4%（95% CI：39.5, 65.4）、Group 1～3 で 56.4%（95% CI：48.7, 63.3）であった。また 24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、Group 1 で 44.2%（95% CI：30.8, 56.7）、Group 2 で 49.5%（95% CI：36.3, 61.4）、Group 3 で 49.7%（95% CI：36.0, 61.9）、Group 1～3 で 48.0%（95% CI：40.3, 55.3）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.3 項]）。

4.2.4.2.2.2. Group 6（最終解析）

独立中央判定による PFS は、セミプリマブを 1 回以上投与された 165 例を対象に評価し、中央値は 16.6 ヵ月であった。Kaplan-Meier 法により推定した 6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 66.6%（95% CI：58.7, 73.6）及び 58.4%（95% CI：50.1, 65.8）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.3 項]）。

最終解析時点での PFS イベントの発生率は 49.7%のみであり、本最終解析時点では Kaplan-Meier 法による PFS の推定値は安定していない状況である。

4.2.4.2.3. OS

4.2.4.2.3.1. Group 1～3（最終解析）

データベースロック時点で OS の中央値は Group 1～3 及び Group 2 では未達であったが、Group 1 では 57.7 ヵ月、Group 3 では 48.4 ヵ月であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.4 項]）。

Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の生存率は、Group 1 で 81.3%（95% CI：68.7, 89.2）、Group 2 で 91.8%（95% CI：82.6, 96.2）、Group 3 で 72.5%（95% CI：58.6, 82.5）、Group 1～3 で 82.8%（95% CI：76.6, 87.6）であった。また 24 ヵ月時点の推定生存率は、Group 1 で 68.8%（95% CI：55.0, 79.1）、Group 2 で 82.8%（95% CI：71.6, 89.9）、Group 3 で 64.9%（95% CI：50.6, 76.0）、Group 1～3 で 73.1%（95% CI：66.0, 78.9）であった。

4.2.4.2.3.2. Group 6（最終解析）

セミプリマブを 1 回以上投与された被験者において、OS の中央値は未達であった。Kaplan-Meier 法で推定した 12 ヵ月時点の推定生存率は 75.9%（95% CI：68.6, 81.8）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.4 項]）。

OS イベントが発生した被験者の割合は 37.0%のみであり、本最終解析時点では Kaplan-Meier による OS 推定値は安定していない状況である。

4.2.4.2.4. 独立中央判定による CR 率

4.2.4.2.4.1. Group 1～3（最終解析）

独立中央判定による CR 率は、Group 1 で 20.3%（12/59 例、95% CI：11.0, 32.8）、Group 2 で 12.8%（10/78 例、95% CI：6.3, 22.3）、Group 3 では 19.6%（11/56 例、95% CI：10.2, 32.4）、Group 1～3 で 17.1%（33/193 例、95% CI：12.1, 23.2）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.5 項]）。主要解析以降、観察期間の延長に伴い CR 率の上昇がみられた（Module 2.7.3 [5.2 項]）

独立中央判定による CR までの中央値（範囲）は、Group 1 で 11.09（3.7～22.1）ヵ月、Group 2 で 10.48（1.8～14.8）ヵ月、Group 3 で 12.65（6.2～22.8）ヵ月、Group 1～3 で 11.30（1.8～22.8）ヵ月であった。

4.2.4.2.4.2. Group 6（最終解析）

FAS において、独立中央判定による CR 率は 10.8%（18/167 例、95% CI：6.5, 16.5）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.5 項]）。

4.2.4.3. バイオマーカーデータ（PD-L1 IHC）

4.2.4.3.1. Group 2（最終解析）

Group 1～3 のうち、ベースラインの PD-L1 発現状況を探索的に確認するために Group 2（局所進行 CSCC）のみ探索的に生検を実施した。PD-L1 発現状況（TPS）別の中央判定による ORR を Table 11 に示す。全ての PD-L1 発現状況別の部分集団で奏効が認められ、ORR は PD-L1 陰性例（TPS 1%未満）35.3%（6/17 例）、PD-L1 陽性例（TPS 1%以上）58.06%（18/31 例）であった。ベースラインの PD-L1 発現状況と ORR に一貫した関連性は認められず、ベースラインの PD-L1 発現状況の検査は進行 CSCC 患者において臨床的に有用ではないことが示唆された。

Table 11: Study 1540 Best Overall Tumor Response Rate by Independent Central Review (Group 2 Patients Who Had Samples Evaluable for PD-L1 Assay)

	PD-L1<1% (N=17)	**PD-L1≥1% to <5% (N=3)**	**PD-L1≥5% to <50% (N=21)**	**PD-L1>=50% (N=7)**
Best Overall Tumor Response, n (%)				
Complete Response (CR) [a]	1 (5.9%)	0	4 (19.0%)	0
Partial Response (PR) [a]	5 (29.4%)	2 (66.7%)	8 (38.1%)	4 (57.1%)
Stable Disease (SD) [b]	8 (47.1%)	1 (33.3%)	4 (19.0%)	1 (14.3%)
Non-CR/Non-PD [c]	0	0	0	0
Progressive Disease (PD)	2 (11.8%)	0	2 (9.5%)	2 (28.6%)
Not Evaluable (NE) [d]	1 (5.9%)	0	3 (14.3%)	0
Response				
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)	6 (35.3%)	2 (66.7%)	12 (57.1%)	4 (57.1%)
95% CI for ORR [e]	(14.2%, 61.7%)	(9.4%, 99.2%)	(34.0%, 78.2%)	(18.4%, 90.1%)
Complete Response Rate (CR) [a]	1 (5.9%)	0	4 (19.0%)	0
95% CI for CR Rate [e]	(0.1%, 28.7%)	(0.0%, 70.8%)	(5.4%, 41.9%)	(0.0%, 41.0%)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	14 (82.4%)	3 (100%)	16 (76.2%)	5 (71.4%)
95% CI for DCR [e]	(56.6%, 96.2%)	(29.2%, 100.0%)	(52.8%, 91.8%)	(29.0%, 96.3%)
Durable DCR [f]	10 (58.8%)	3 (100%)	14 (66.7%)	4 (57.1%)

	PD-L1<1% (N=17)	PD-L1≥1% to <5% (N=3)	PD-L1≥5% to <50% (N=21)	PD-L1>=50% (N=7)
95% CI for Durable DCR [e]	(32.9%, 81.6%)	(29.2%, 100.0%)	(43.0%, 85.4%)	(18.4%, 90.1%)

Database lock 01 Mar 2022.
[a] CR/PR was confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart.
[b] SD criteria were met at least once after a minimum duration of 39 days after first dose date.
[c] Non-CR/Non-PD is for patients with non-measurable disease only.
[d] Not evaluable response includes the missing and unknown tumor response.
[e] Clopper-Person exact confidence interval.
[f] Durable DCR: proportion of patients with CR, PR, SD or non-CR/Non-PD for at least 105 days without PD.
Source: Study 1540 Interim Group 6 CSR PTT 14.2.1.15f.

4.2.4.3.2. Group 6（最終解析）

167 例中 96 例で PD-L1 解析用のベースライン腫瘍検体が得られた。ORR は、PD-L1 陰性例（TPS 1%未満）40.5%（15/37 例）、PD-L1 陽性例（TPS 1%以上）49.2%（29/59 例）であった（Module 2.7.3 [2.2.1.3.7 項]）。

PD-L1 陽性例（TPS 1%以上）の ORR は、TPS 1%以上 5%未満で 20.0%（2/10 例）、TPS 5%以上 50%未満で 35.0%（7/20 例）、TPS 50%以上で 69.0%（20/29 例）であった。ORR の結果から、進行 CSCC に対するセミプリマブ治療の対象患者選択において、PD-L1 発現状況が有用なマーカーではないことが示され、セミプリマブは PD-L1 発現状況を問わず進行 CSCC に対して有効であった。

以上より、ベースラインの PD-L1 発現状況と ORR に一貫した関連性は認められず、ベースラインの PD-L1 発現状況の検査は進行 CSCC 患者において臨床的に有用ではないことが示唆された。独立中央判定による客観的奏効は、局所進行 CSCC 及び転移性 CSCC の両方において 、PD-L1 陰性の被験者でも観察された。

Table 12: Study 1540 Best Overall Tumor Response Rate by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set Patients Who Had Samples Evaluable for PD-L1 Assay)

	PD-L1<1% (N=37)	**PD-L1>=1% (N=59)**
Best Overall Tumor Response, n (%)		
Complete Response (CR) [a]	1 (2.7%)	8 (13.6%)
Partial Response (PR) [a]	14 (37.8%)	21 (35.6%)
Stable Disease (SD) [b]	8 (21.6%)	12 (20.3%)
Non-CR/Non-PD [c]	1 (2.7%)	1 (1.7%)
Progressive Disease (PD)	7 (18.9%)	11 (18.6%)
Not Evaluable (NE) [d]	6 (16.2%)	6 (10.2%)
Response		
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)	15 (40.5%)	29 (49.2%)
95% CI for ORR [e]	(24.8%, 57.9%)	(35.9%, 62.5%)
Complete Response Rate (CR) [a]	1 (2.7%)	8 (13.6%)
95% CI for CR Rate [e]	(0.1%, 14.2%)	(6.0%, 25.0%)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	24 (64.9%)	42 (71.2%)
95% CI for DCR [e]	(47.5%, 79.8%)	(57.9%, 82.2%)
Durable DCR [f]	19 (51.4%)	33 (55.9%)
95% CI for Durable DCR [e]	(34.4%, 68.1%)	(42.4%, 68.8%)

CI=confidence interval; CR=complete response; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; NE=not evaluable; ORR=overall response rate; PD=progressive disease; PD-L1=programmed death ligand; PR=partial response; SD=stable disease.
[a] CR/PR must be confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart
[b] SD criteria must be met at least once after a minimum duration of 39 days after first dose date
[c] Non-CR/Non-PD is for patients with non-measurable disease only
[d] Not evaluable response includes the missing and unknown tumor response
[e] Clopper-Person exact confidence interval
[f] Durable DCR: proportion of patients with CR, PR, SD or non-CR/Non-PD for at least 105 days without PD
For patients who switched to SC cemiplimab,¬ data after switching to SC were excluded.
Source: PTT 14.2.1.16f.g6

Table 13: Study1540 Best Overall Tumor Response Rate by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set –Patients Who Had Samples Evaluable for PD-L1 Assay)

	PD-L1<1% (N=37)	**PD-L1>=1% to <5% (N=10)**	**PD-L1>=5% to <50% (N=20)**	**PD-L1>=50% (N=29)**
Best Overall Tumor Response, n (%)				
Complete Response (CR) [a]	1 (2.7%)	1 (10.0%)	0	7 (24.1%)
Partial Response (PR) [a]	14 (37.8%)	1 (10.0%)	7 (35.0%)	13 (44.8%)
Stable Disease (SD) [b]	8 (21.6%)	5 (50.0%)	5 (25.0%)	2 (6.9%)

	PD-L1<1% (N=37)	PD-L1>=1% to <5% (N=10)	PD-L1>=5% to <50% (N=20)	PD-L1>=50% (N=29)
Non-CR/Non-PD [c]	1 (2.7%)	0	0	1 (3.4%)
Progressive Disease (PD)	7 (18.9%)	1 (10.0%)	7 (35.0%)	3 (10.3%)
Not Evaluable (NE) [d]	6 (16.2%)	2 (20.0%)	1 (5.0%)	3 (10.3%)
Response				
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)	15 (40.5%)	2 (20.0%)	7 (35.0%)	20 (69.0%)
95% CI for ORR [e]	(24.8%, 57.9%)	(2.5%, 55.6%)	(15.4%, 59.2%)	(49.2%, 84.7%)
Complete Response Rate (CR) [a]	1 (2.7%)	1 (10.0%)	0	7 (24.1%)
95% CI for CR Rate [e]	(0.1%, 14.2%)	(0.3%, 44.5%)	(0.0%, 16.8%)	(10.3%, 43.5%)
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)	24 (64.9%)	7 (70.0%)	12 (60.0%)	23 (79.3%)
95% CI for DCR [e]	(47.5%, 79.8%)	(34.8%, 93.3%)	(36.1%, 80.9%)	(60.3%, 92.0%)
Durable DCR [f]	19 (51.4%)	5 (50.0%)	7 (35.0%)	21 (72.4%)
95% CI for Durable DCR [e]	(34.4%, 68.1%)	(18.7%, 81.3%)	(15.4%, 59.2%)	(52.8%, 87.3%)

CI=confidence interval; CR=complete response; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; NE=not evaluable; ORR=overall response rate; PD=progressive disease; PD-L1=programmed death ligand; PR=partial response; SD=stable disease.
[a] CR/PR was confirmed by repeated assessments no less than 4 weeks apart.
[b] SD criteria must be met at least once after a minimum duration of 39 days after first dose date.
[c] Non-CR/Non-PD is for patients with non-measurable disease only.
[d] Not evaluable response includes the missing and unknown tumor response.
[e] Clopper-Person exact confidence interval.
[f] Durable DCR: proportion of patients with CR, PR, SD or non-CR/Non-PD for at least 105 days without PD.
For patients who switched to SC cemiplimab, data after switching to SC were excluded.
Source: PTT 14.2.1.15f.g6

4.3. 日本人被験者における有効性の結果

4.3.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC

4.3.1.1. 被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人被験者の内訳並びに人口統計学的特性及びベースライン特性はそれぞれ Module 2.7.3 [2.3.1.1 項]及び[2.3.1.2 項]に示した。

4.3.1.2. 有効性の結果

1788 試験パート 1 の日本人被験者の有効性を以下に示す。なお、日本人被験者に対する事前に規定した部分集団解析はなかった。

4.3.1.2.1. 主要評価項目 DFS

セミプリマブ群（3 例）では再発又は死亡は認められなかった。プラセボ群（8 例）では 2 例に再発が認められた。DFS の範囲はセミプリマブ群 21.19～44.45 ヵ月、プラセボ群 4.37～40.38 ヵ月であった（Module 2.7.3 [2.3.1.3.1 項]）。

4.3.1.2.2. 副次評価項目

局所領域再発までの期間及び遠隔再発までの期間

セミプリマブ群では再発は認められなかった。プラセボ群では再発は 2 例（遠隔再発のみ 1 例、遠隔及び局所領域再発 1 例）が認められた（Module 2.7.3 [2.3.1.3.2 項]）。

OS

データカットオフ時点で中央値は未到達であった。OS の範囲は、全体で 5.59～49.08 ヵ月、セミプリマブ群 22.01～49.08 ヵ月、プラセボ群 5.59～ 46.13 ヵ月であった。パート 1 では死亡例はなかったが、パート 2 でプラセボの 1 例が疾患進行により死亡した（Module 2.7.3 [2.3.1.3.2 項]）。

4.3.2. 1788 試験パート 2：進行 CSCC

パート 1 のプラセボ群の再発例 2 例は、進行 CSCC とみなされた。いずれもパート 2 に移行し、セミプリマブの投与を受けた。パート 2 における 2 例の最良総合効果は SD であった。1 例は全身状態悪化のため、治験担当医師の判断でセミプリマブ 3 回投与後に投与を中止し、もう 1 例は標的病変切除のため治験担当医師の判断でセミプリマブ 7 回投与後に投与を中止した（Module 2.7.3 [2.3.2 項]）。

4.3.3. 1540 試験：進行 CSCC

1540 試験に日本人患者は登録されなかったが、1788 試験パート 1 のプラセボ群で疾患進行が認められた 2 例は進行 CSCC とみなされ、いずれもパート 2 でセミプリマブ投与を受けた（Module 2.7.3 [2.3.3 項]）。

4.4. 有効性の結論

4.4.1. 1788 試験

セミプリマブは、外科的切除及び放射線治療後の高リスク CSCC 患者を対象に術後補助療法として再発及び死亡の減少を示した唯一の治療薬である。1788 試験パート 1 において、415 例をセミプリマブ又はプラセボを群に無作為に割り付け、有効性を評価した。観察期間の中央値（範囲）は全体で 24.0（2～64）ヵ月であった。セミプリマブ群では、主要評価項目である DFS においてプラセボ群と比較し統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善を示した。DFS はセミプリマブ群では未達、プラセボ群では 49.4 ヵ月（ハザード比：0.319［95% CI：0.199, 0.511］、p<0.0001）であった。ハザード比で示される効果の大きさ及び十分な観察期間からも、術後補助療法におけるセミプリマ

ブの有効性は高く、持続的であることを示している。さらに、全ての部分集団においてプラセボ群と比較してセミプリマブ群で DFS の改善が認められた。PD-L1 発現状況別の部分集団解析では、セミプリマブは PD-L1 発現状況にかかわらず DFS の改善効果を示した。また、Q3W 継続及び Q3W 開始/Q6W 切替別の部分集団解析でも有効性は同程度であった。DFS の Kaplan-Meier 曲線が早期に分離したことから、放射線治療に抵抗性を示す腫瘍が存在していた被験者が多かったことを示唆している。本試験の結果は、再発高リスク CSCC 患者における長年のアンメットメディカルニーズを満たすと考えられる。

本試験の 2024 年 10 月 4 日データカットオフの 1 年前までに 415 例中 103 例が登録された。したがって 312 例（約 75%）の観察期間は 1 年以上であった。プラセボ群の DFS 曲線（Figure 2）が示すとおり、再発リスクが最も高い期間は投与開始後 1 年以内である。被験者の約 75%が疾患再発リスクが最も高い期間を経過しているため、DFS の推定値は安定しており、観察期間の延長による実質的な変動は考えにくい。したがって、第 1 回中間解析（主要解析）の DFS の結果は頑健であり、今後の追跡調査によって臨床的に意義のある又は統計学的に意味ある変化を来たす可能性は低い。

プラセボ群と比較してセミプリマブ群で統計学的に有意な DFS の改善が認められ、セミプリマブは放射線療法、全身療法及び局所療法といった後治療の負担を軽減し、長期的な転帰を改善する可能性がある。セミプリマブ群で DFS イベントのリスクが大幅に低減したことは、患者にとっても臨床的に意味がある。本試験の再発例に対する最も多い介入が全身療法であった（プラセボ群の再発例 61 例のうち、51 例が後治療として 1 ライン以上の全身療法を受けた）ことから、これら再発の大部分は進行 CSCC と臨床的に判断された。パート 2 で進行 CSCC に対してセミプリマブを投与されたプラセボ群 46 例のうち、治験担当医師評価による RECIST 1.1 に基づく ORR 及び CR 率はそれぞれ 43.5%（20/46 例）であり、進行 CSCC 患者を対象とした 1540 試験の独立中央判定による ORR 47.2%（91/193 例）（Group 1～3、最終解析）と一致していた。なお CR 率は、1788 試験パート 2 で 19.6%（9/46 例）（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.2.4.1]）、1540 試験（Group 1～3、最終解析）で 17%（33/193 例）であった。進行 CSCC に対してセミプリマブが奏効しない患者が半数以上いることを考慮すると、術後補助療法としてセミプリマブを投与することで、より治療効果が得られにくいと考えられる再発に対する後治療を回避できることから、高リスク CSCC 患者に対する本剤の術後補助療法は有益と考える。

また副次評価項目である局所領域再発までの期間及び遠隔再発までの期間において、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で数値的に良好な結果が認められたことからも、セミプリマブの臨床的に意義のある有効性が示された。生命を脅かすイベントである CSCC の局所領域再発及び遠隔再発もプラセボ群と比較してセミプリマブ群で減少する傾向が認められた。

OS は、セミプリマブ群で改善傾向が認められた（プラセボ群に対するハザード比：0.863［95% CI：0.391, 1.904］）。治験実施計画書に規定したとおり、本試験では、プラセボ群の被験者

は再発後に盲検解除され、セミプリマブ投与へのクロスオーバーが選択可能であったことから、OSの仮説検定は計画しなかった。

さらに、日本人被験者における有効性の結果は、全体集団と比較して臨床的に意義のある差は認められなかった。

4.4.2. 1540 試験

セミプリマブは、既知の根治的治療がない重篤かつ生命を脅かす進行 CSCC において、高い有効性を示した。

1540 試験は進行 CSCC 患者を対象とした最大規模の前向き試験であり、セミプリマブは転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC の両方に対して一貫して良好な有効性を示し、迅速な奏効の発現、高い奏効率及び臨床的に意味のある奏効の持続が認められた。本試験の観察期間は、進行 CSCC 患者に対する PD-1 阻害剤の有効性及び安全性を検討した試験の中で最長であった（最終解析時において Group 1～3 で中央値 15.74 ヵ月）。なお Group 1～3 の ORR は 47.2%（95% CI：39.9, 54.4）であった。

また Group 6 でセミプリマブを 1 回以上投与された 165 例の有効性の結果（最終解析）は、Group 3 の結果と同程度であった。Group 6 の結果から、進行 CSCC 患者に対する 350 mg Q3W 静脈内投与の有効性が示された。

5. 安全性の概括評価

セミプリマブの安全性は、1788 試験及び 1540 試験から得られたデータに基づき評価した。再発高リスクの CSCC 患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブを評価した 1788 試験は、2024 年 10 月 4 日データカットオフ時点の安全性データを示した。1788 試験は 2 つのパートで構成されているが、概括評価では、主にパート 1 の結果のみを提示した。また、2025 年 4 月 7 日データカットオフ時点のデータも予備的な結果として Module 2.7.4 [7 項]に要約した。

進行 CSCC（転移性 CSCC 又は根治切除や根治的放射線療法の適応とならない局所進行 CSCC）を対象とした 1540 試験は、Group 1、2、3 及び 6 の最終解析結果（Group 1～3：2022 年 3 月 1 日データベースロック、Group 6：2024 年 1 月 17 日データベースロック）の安全性データを示した。

さらに、1788 試験と、進行固形癌に対するセミプリマブの臨床試験の安全性データを併合した Monotherapy Pool（5.1.4.1 項）との安全性プロファイルの比較も適宜示す。また、1540 試験についても Monotherapy Pool との比較を行った。

5.1. 安全性評価計画

5.1.1. 関連する非臨床データ

セミプリマブの非臨床試験における安全性は、包括的な毒性試験プログラムで評価された（子宮頸癌の承認申請時の Module 2.4）。本承認申請において新たな非臨床データは得られていない。

5.1.2. リスク

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

- 薬理学的分類によるリスク：
  - imAE：セミプリマブは PD-1 に特異的に結合し、そのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との相互作用を阻害する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体である。これにより、セミプリマブは PD-1 の免疫チェックポイント機能を阻害する。治療メカニズムには T 細胞に特異的なエフェクター機能の増強が含まれるため、セミプリマブは正常組織に対する免疫関連の毒性を引き起こす可能性がある（Naidoo, 2015）（Weber, 2016）（Zimmer, 2016）。
- モノクローナル抗体に関連した一般的なリスク：
  - IRR：セミプリマブは治療用タンパク質であり、過敏症反応が起こる可能性がある。
  - 免疫原性：他のモノクローナル抗体と同様に、セミプリマブは ADA の産生を誘発する可能性がある。これまでのところ NAb の産生は確認されていない。

- 理論上のリスク：
  - 胚・胎児毒性：セミプリマブはヒト IgG4 であり、胎盤を通過して胎児に害を及ぼす可能性があるため、セミプリマブの臨床開発プログラムでは妊娠中の女性は除外された。妊娠中の女性を対象としてセミプリマブのリスクを解析したデータ又は特徴づけるデータはない。妊婦中の女性における理論上のリスクについては、5.8 項に記載した。

5.1.3. 安全性モニタリング計画

1788 試験及び 1540 試験では、全ての有害事象、臨床検査値の評価、バイタルサインなどの標準的な臨床試験の安全性評価により、安全性データを継続的にモニタリングした。免疫原性は、セミプリマブに対する ADA の発現をモニタリングすることによって評価した。

1788 試験では、進行中の臨床試験の安全性データを定期的に独立して評価するため、IDMC を設置した。組み入れられた患者の保護と安全性を確保するため、IDMC は 1788 試験の実施について申請者に勧告した。

5.1.4. 安全性解析計画

各試験の統計解析計画書を Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR [Appendix 16.1.9.1]及び Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 6 CSR [Appendix 16.1.9.1]に示した。

5.1.4.1. データ併合方法

1788 試験は、本承認申請時点で、再発高リスクの CSCC 患者を対象に術後補助療法としてセミプリマブを投与した唯一の試験であり、他のセミプリマブの試験と比べた場合、疾患の状態及び病期、罹病期間ごとの患者集団、他の治療薬の使用、並びにセミプリマブの投与期間（1788 試験では 47.9 週間、Monotherapy Pool では 28.3 週間［5.2.1.2 項］）に違いがあることから、初期病期の 1788 試験の安全性データと進行固形癌の安全性データを併合することは臨床的に適切でないと考えられる。

術後補助療法としてのセミプリマブの安全性プロファイルは、進行固形癌に対するセミプリマブの臨床試験の安全性データを併合した以下の集団における安全性プロファイルと比較した。

- Monotherapy Pool：1540 試験（Group 1～3 の最終解析及び Group 6 の主要解析データ）、1423 試験、R2810-ONC-1620 試験（1620 試験）、R2810-ONC-1624 試験（1624 試験）及び R2810-ONC-1676 試験（1676 試験）の 5 試験において、セミプリマブの投与を 1 回以上受けた 1281 例の被験者が含まれる。
  なお本承認申請における Monotherapy Pool は、非小細胞肺癌に対する単剤療法の承認申請時に含めた「All Monotherapy Pool」と同じ患者集団から構成されている。

進行 CSCC 患者については、1540 試験の Group 1～3 及び 6 でセミプリマブの投与を 1 回以上受けた進行 CSCC 患者 358 例の安全性データ（Group 1～3 の最終解析及び Group 6 の主要解析データ）を「Advanced CSCC Pool」として併合し、より大規模な集団である Monotherapy Pool（1540 試験も含まれる）のデータと合わせて提示した。

併合データに関する詳細は Module 2.7.4 [1.1.3 項]を参照のこと。

5.1.4.2. 定義

安全性解析対象集団及び安全性観察期間（1788 試験）

安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を含めた（実際に投与された治験薬に基づく）。

安全性評価について、以下の 3 つの安全性観察期間を定義した。

- Pre-treatment 期間：被験者が同意説明文書に署名してからセミプリマブ初回投与前までの期間（この期間は、安全性解析には使用されなかった）
- Treatment 期間（パート 1）：治験薬初回投与日から最終投与後 90 日、又は試験のパート 2 でセミプリマブ（後続セミプリマブ投与）の初回投与若しくは他の抗がん剤治療（全身療法）を開始した日の前日のいずれか早い日までの期間
- Post-treatment 期間：treatment 期間終了の翌日から起算する期間

1788 試験において TEAE は、treatment 期間に発現又は悪化した有害事象と定義した。Post-treatment 期間に、パート 2 の前（後続セミプリマブ投与を開始する前）に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象も TEAE とみなした。後続セミプリマブ投与期間中に発現した有害事象は、Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR [Section 5.2.1.2]に示した。

安全性解析対象集団及び安全性観察期間（1540 試験及び Monotherapy Pool）

安全性解析対象集団には、1540 試験（Group 1～3、6）、1423 試験、1620 試験、1624 試験及び 1676 試験においてセミプリマブの単独投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。

1540 試験及び Monotherapy Pool の安全性の要約について、以下の 3 つの安全性観察期間を定義した。

- Pre-treatment 期間：被験者が同意説明文書に署名してからセミプリマブ初回投与前までの期間
- Treatment 期間：セミプリマブ初回投与日から、治験実施計画書で規定されている有害事象収集期間終了までの期間。すなわち、1423 試験では最終投与後 30 日、1624 試験と 1676 試験では最終投与後 90 日、1540 試験と 1620 試験では最終投与後 105 日（又はデータカットオフ日のいずれか早い日）までとした。

- Post-treatment 期間：treatment 期間終了日の翌日から、試験終了日又はデータカットオフ日のいずれか早い日までの期間

5.1.4.3. AESI の解析

IRR 及び imAE はセミプリマブの重要な特定されたリスクである。

IRR

1788 試験では、投与中及び投与終了後 24 時間以内に発現した全ての有害事象を IRR と定義した。

1540 試験では、投与中及び投与終了後 2 時間以内に発現した全ての有害事象を IRR と定義した。

申請者が特定した IRR について、2 つの個別対応 MedDRA 検索式の一覧（Module 2.7.4 [Table 2]）を用いて、以下の基準に従って特定した。

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

imAE

imAE を特定するため、個別対応 MedDRA 検索式である「Sponsor list of potential imAE PTs」を作成した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.9.1 SAP [Section 10.1.1]及び Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Appendix 14]）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、その有害事象がこの一覧に含まれている場合、「潜在的な imAE」とみなした。「申請者が特定した imAE（確定した imAE）」は、「潜在的な imAE」のうち、全身性ステロイド薬若しくは免疫抑制薬による治療を必要とするもの、又は免疫介在性の内分泌障害であるものと定義した。高用量ステロイドとは、1 日当たり prednisone 換算で 40 mg 以上と定義した。なお特に明記せず「imAE」とした場合は、「確定した imAE」を指す。また、類似の医学的概念を表している PT をまとめた統合語（composite term）を集計に用いた場合は、文章中及び表中で「*」付きで示した。

部分集団解析

用法・用量（Q3W 継続、Q3W 開始/Q6W 切替）別に TEAE を要約した。治験実施計画書改訂第 2 版以降に試験に組み入れられた被験者に Q6W に切り替える前に投与中止に至った TEAE が発現した場合、当該被験者は実際に受けた投与に基づいて「Q3W 継続」に含めた。Q3W 継続では安全性プロファイルが確立されており、この解析は異なる用法・用量における安全性の差の有無を検討する目的で実施した。

5.2. 被験者の内訳及び曝露状況

5.2.1. 1788 試験パート 1

5.2.1.1. 被験者の内訳

2024 年 10 月 4 日データカットオフ時点で、415 例の被験者がパート 1（二重盲検）に組み入れられ、209 例がセミプリマブ群に、206 例がプラセボ群に無作為化された。そのうち、セミプリマブ群の 4 例及びプラセボ群の 2 例は投与を受けなかったため、安全性解析対象集団には、無作為化後に投与を受けたセミプリマブ群の 205 例、プラセボ群の 204 例が含まれる。

被験者の内訳の詳細は、Module 2.7.4 [1.2.1.1 項]を参照のこと。

5.2.1.2. 曝露状況

データカットオフ日時点で、409 例の被験者（セミプリマブ群 205 例、プラセボ群 204 例）が 1 回以上投与を受けていた。曝露期間の中央値（範囲）は、セミプリマブ群 47.9（3～52）週、プラセボ群 47.7（3～51）週であった。セミプリマブ群の 77.1%（158 例）が 24 週間以上、49.8%（102 例）が 48 週間以上、投与を受けていた Module 2.7.4 [Table 6]。投与を受けた被験者数と投与期間は、高リスク CSCC 患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブの安全性を評価するのに十分であると考えられた。

用法・用量別の被験者の割合は、Q3W 継続（Q6W に切り替える前に投与中止した被験者を含む）はセミプリマブ群 31.7%（65 例）、プラセボ群 31.4%（64 例）であり、Q3W 開始/Q6W 切替はセミプリマブ群 68.3%（140 例）、プラセボ群 68.6%（140 例）であった。曝露期間の中央値（範囲）は、Q3W 継続ではセミプリマブ群 20.9（3～49）週、プラセボ群 25.0（3～48）週であり、Q3W 開始/Q6W 切替ではセミプリマブ群 48.0（14～52）週、プラセボ群 47.9（14～51）週であった（Module 2.7.4 [1.2.1.2 項]）。

Monotherapy Pool において 1 回以上セミプリマブの投与を受けた 1281 例の投与期間の中央値（範囲）は、28.3（0.3～144.4）週であった（Module 2.7.4 [2.1.8 項]）。

5.2.1.3. 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は、Module 2.7.4 [1.3.1 項]に示した。全体として、これらの特性は両群間で均衡が取れていた。

全体では、白人（セミプリマブ群 90.7%［186 例］、プラセボ群 91.7%［187 例］、以下同順）、男性（83.4%［171 例］、84.3%［172 例］）、65 歳以上（73.7%［151 例］、68.1%［139 例］）、原発部位が HN（80.0%［164 例］、85.8%［175 例］）が多かった。年齢の中央値（範囲）はセミプリマブ群で 71.0（33～87）歳、プラセボ群で 70.5（36～95）歳であった。ECOG PS が 0 であった被験者の割合は、セミプリマブ群 63.4%（130 例）、プラセボ群 64.2%（131 例）であった。

ベースラインの腫瘍特性について、リンパ節病変及び非リンパ節病変を有する被験者の割合は、セミプリマブ群でそれぞれ 60.0%（123 例）及び 40.0%（82 例）、プラセボ群でそれぞれ 56.9%（116 例）及び 43.1%（88 例）であった。なお、腫瘍がリンパ節病変及び非リンパ節病変の高リスク基準（Module 2.7.3 [1.3 項]）の両方を満たす場合は、リンパ節病変として分類した。また、高リスクの各基準の合計が 100%を超えている理由は、病変が複数の高リスク基準を満たす場合があるためである。

HN の病変及び HN 以外の病変を有する被験者の割合は、セミプリマブ群でそれぞれ 80.0%（164 例）及び 20.0%（41 例）、プラセボ群でそれぞれ 85.8%（175 例）及び 14.2%（29 例）であった。

5.2.2. 1540 試験

5.2.2.1. 被験者の内訳

Group 1～3（最終解析）

2022 年 3 月 1 日データベースロック（最終解析）時点で、Group 1～3 には、193 例の被験者（Group 1：59 例、Group 2：78 例、Group 3：56 例）が組み入れられ、投与を受けた（Module 2.7.4 [Table 8]）。最も多い投与中止の理由は疾患進行であった（29.0%［56 例］）。

詳細は、Module 2.7.4 [1.2.2.1.1 項]を参照のこと。

Group 6（最終解析）

2024 年 1 月 17 日データベースロック（最終解析）時点で、167 例の被験者が Group 6 に組み入れられた。そのうち、2 例がセミプリマブの投与を受けなかったため、安全性解析対象集団には 165 例が含まれる。最も多い投与中止理由は疾患進行 32.7%（54 例）であった。最終解析時点で 43.6%（72 例）が追跡調査期間に移行していた。

詳細は、Module 2.7.4 [1.2.2.2.1 項]を参照のこと。

5.2.2.2. 曝露状況

Group 1～3（最終解析）

193 例の被験者がセミプリマブの投与を 1 回以上受け、うち 137 例（Group 1 の 59 例と Group 2 の 78 例）が 3 mg/kg Q2W の投与を受け、56 例（Group 3）が 350 mg Q3W の投与を受けた。

曝露期間の中央値（範囲）は、Group 1～3 全体で 51.1（2.0～109.3）週、Group 1 で 65.0（2.0～100.6）週、Group 2 で 49.45（2.0～105.1）週、Group 3 で 48.0（2.6～109.3）週であった。投与回数の中央値（範囲）は、Group 1～3 全体で 18.0（1～48）回であった（Module 2.7.4 [Table 9]）。

詳細は Module 2.7.4 [1.2.2.1.2 項]を参照のこと。

Group 6（最終解析）

165 例の被験者がセミプリマブの投与を 1 回以上受けており、曝露期間の中央値（範囲）は 50.90（0.9～117.0）週、投与回数の中央値（範囲）は 15（1～38）回であった（Module 2.7.4 [Table 10]）。

詳細は Module 2.7.4 [1.2.2.2.2 項]を参照のこと。

5.2.2.3. 人口統計学的特性及びその他の特性

Group 1～3（最終解析）

全体として、人口統計学的特性及びその他の特性は、Group 1～3 の間で類似していた。被験者の多くは白人（96.9%［187 例］）、男性（83.4%［161 例］）、65 歳以上（74.6%［144 例］）であった。年齢の中央値（範囲）は 72.0（38～96）歳であった。被験者の人口統計学的特性は、進行 CSCC 集団の特性と一致していた。Group 1～3 では、67.9%（131 例）の原発部位が HN であった（Module 2.7.4 [1.3.2.1 項]）。

Group 6（最終解析）

被験者の多くが白人（98.2%［162 例］）、男性（77.6%［128 例］）、75 歳以上（56.4%［93 例］）であった。年齢の中央値（範囲）は 76.0（40～94）歳であった。被験者の人口統計学的特性は、進行 CSCC 集団の特性と一致していた（Module 2.7.4 [1.3.2.2 項]）。

5.3. 有害事象

5.3.1. 1788 試験パート 1

5.3.1.1. 有害事象の概要

Treatment 期間中に発現した TEAE の発現割合は、セミプリマブ群（91.2%）とプラセボ群（89.2%）で同程度であった。全体として、Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、及び投与中断又は投与延期に至った TEAE の発現割合は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で高かった。死亡に至った TEAE の発現割合は両群で同じ（1.0%）であった（Table 14）。

Table 14: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set) - Study 1788 (Part 1)

Participant with at least one	**Cemiplimab (N=205)**	**Placebo (N=204)**
TEAE	187 (91.2%)	182 (89.2%)
TEAE with any NCI grade 3/4/5	49 (23.9%)	29 (14.2%)
TE-SAE	36 (17.6%)	19 (9.3%)

Participant with at least one	Cemiplimab (N=205)	Placebo (N=204)
TEAE leading to study treatment discontinuation	20 (9.8%)	3 (1.5%)
TEAE leading to death	2 (1.0%)	2 (1.0%)
TEAE leading to study treatment interruption/delay	46 (22.4%)	26 (12.7%)

NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; TE, Treatment emergent; TEAE, Treatment-emergent adverse event; SAE, Serious Adverse Event
Source: Module R2810-ONC-1788 CSR Post-text Table 14.3.1.1.1

5.3.1.2. TEAE

いずれかの群で 5%超に認められた TEAE 又は 2%超に認められた Grade 3 以上の TEAE を Table 15 に示す。

多く認められた TEAE（セミプリマブ群の 10%以上）は、疲労（セミプリマブ群 22.0%、プラセボ群 21.6%、以下同順）、そう痒症（16.1%、12.3%）、発疹（16.1%、8.8%）、下痢（15.6%、18.6%）、関節痛（12.7%、12.3%）、甲状腺機能低下症（11.7%、2.9%）、斑状丘疹状皮疹（11.2%、5.9%）であった。このうち、発疹、斑状丘疹状皮疹及び甲状腺機能低下症の発現割合はプラセボ群と比較してセミプリマブ群で 5%以上高かった。

Grade 3 以上の TEAE はセミプリマブ群の 23.9%、プラセボ群の 14.2%に発現した。

Table 15: Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term and NCI Grade with All Grades in >5% of Patients in any Treatment Arm or Grade 3/4/5 in >2% of Patients in Any Treatment Arm (Safety Analysis Set) – Study 1788 (Part 1)

System Organ Class, n (%)	Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)	
Preferred Term, n (%)	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of participants with at least one such TEAE (%)	187 (91.2%)	49 (23.9%)	182 (89.2%)	29 (14.2%)
皮膚および皮下組織障害	111 (54.1%)	6 (2.9%)	85 (41.7%)	1 (0.5%)
そう痒症	33 (16.1%)	1 (0.5%)	25 (12.3%)	0
発疹	33 (16.1%)	1 (0.5%)	18 (8.8%)	0
斑状丘疹状皮疹	23 (11.2%)	0	12 (5.9%)	0
光線角化症	20 (9.8%)	0	16 (7.8%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	87 (42.4%)	10 (4.9%)	78 (38.2%)	11 (5.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９	15 (7.3%)	0	18 (8.8%)	0
皮膚感染	6 (2.9%)	0	11 (5.4%)	2 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	75 (36.6%)	2 (1.0%)	73 (35.8%)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
疲労	45 (22.0%)	1 (0.5%)	44 (21.6%)	0
末梢性浮腫	11 (5.4%)	0	5 (2.5%)	0
胃腸障害	73 (35.6%)	5 (2.4%)	72 (35.3%)	1 (0.5%)
下痢	32 (15.6%)	3 (1.5%)	38 (18.6%)	0
悪心	15 (7.3%)	0	13 (6.4%)	0
便秘	12 (5.9%)	0	17 (8.3%)	0
口内乾燥	11 (5.4%)	0	8 (3.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	61 (29.8%)	3 (1.5%)	53 (26.0%)	0
関節痛	26 (12.7%)	0	25 (12.3%)	0
背部痛	11 (5.4%)	0	8 (3.9%)	0
神経系障害	46 (22.4%)	2 (1.0%)	45 (22.1%)	3 (1.5%)
頭痛	14 (6.8%)	0	18 (8.8%)	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）	44 (21.5%)	2 (1.0%)	51 (25.0%)	8 (3.9%)
ボーエン病 [a]	16 (7.8%)	1 (0.5%)	21 (10.3%)	2 (1.0%)
皮膚有棘細胞癌 [b]	16 (7.8%)	1 (0.5%)	20 (9.8%)	4 (2.0%)
基底細胞癌	14 (6.8%)	1 (0.5%)	16 (7.8%)	2 (1.0%)
臨床検査	39 (19.0%)	6 (2.9%)	23 (11.3%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.9%)	4 (2.0%)	3 (1.5%)	0
内分泌障害	33 (16.1%)	3 (1.5%)	7 (3.4%)	0
甲状腺機能低下症	24 (11.7%)	1 (0.5%)	6 (2.9%)	0
甲状腺機能亢進症	12 (5.9%)	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (14.1%)	0	26 (12.7%)	2 (1.0%)
咳嗽	12 (5.9%)	0	7 (3.4%)	0
血管障害	20 (9.8%)	6 (2.9%)	19 (9.3%)	4 (2.0%)
高血圧	8 (3.9%)	5 (2.4%)	11 (5.4%)	4 (2.0%)
精神障害	17 (8.3%)	1 (0.5%)	14 (6.9%)	1 (0.5%)
不眠症	11 (5.4%)	0	5 (2.5%)	0

[a] 'Bowen's disease' refers to SCCs that were confirmed in-situ histologically. These are not disease recurrences per protocol definition, and are not SPTs per protocol definition.

[b] 'SCC of skin' consisted of new SPTs that were confirmed invasive histologically or SCCs with unreported histology. Study sites were not required to report SPTs on the AE page in the EDC, because there is a separate page in the EDC for reporting SPTs. The summary of SPTs in the efficacy section is the official output for SPTs, not this AE table.

All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab group.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical dictionary for regulatory authorities, NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred term; SAF, Safety analysis set, SCC, Squamous cell carcinoma; SOC, System organ class; TEAE, Treatment emergent adverse events
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Post text Table 14.3.1.2.3

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合（全 Grade 及び Grade 3 以上）は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で高かった（全 Grade：セミプリマブ群 62.4%、プラセボ群 46.1%。Grade 3 以上：セミプリマブ群 9.8%、プラセボ群 0.5%）。セミプリマブ群の 10%以上で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、疲労（セミプリマブ群 16.1%、プラセボ群 14.7%、以下同順）、そう痒症（14.1%、9.3%）、発疹（12.7%、6.4%）、斑状丘疹状皮疹（11.2%、4.9%）、甲状腺機能低下症（10.7%、2.5%）、下痢（10.2%、8.3%）であった（Module 2.7.4 [Table 14]）。

5.3.1.3. 死亡

死亡に至った TEAE は、両群で各 2 例に発現し、セミプリマブ群では肺炎及び筋炎が各 1 例（0.5%）、プラセボ群では肺炎及び肺の悪性新生物が各 1 例（0.5%）であった（Table 16）。

セミプリマブ群で発現した死亡に至った筋炎は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。その他の死亡に至った TEAE は、治験薬との因果関係はないと判断された（Module 2.7.4 [2.1.3 項]）。

Table 16: Summary of TEAEs Resulting in Death by Primary System Organ Class and Preferred Term (SAF) – Study 1788 (Part 1)

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**Cemiplimab (N=205)**	**Placebo (N=204)**
Number of participants with at least one such TEAE (%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	0
筋炎	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）	0	1 (0.5%)
肺の悪性新生物	0	1 (0.5%)

All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0
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.

Abbreviations: MedDRA, Medical dictionary for regulatory authorities; PT, Preferred term; SAF, Safety analysis set; SOC, System organ class; TEAE, Treatment emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Post text Table 14.3.2.3.1

5.3.1.4. その他の重篤な TEAE

重篤な TEAE はセミプリマブ群の 17.6%、プラセボ群の 9.3%に発現した。

セミプリマブ群で発現割合が 1%以上であった重篤な TEAE は、肺炎（セミプリマブ群 1.0%、プラセボ群 1.0%、以下同順）、副腎機能不全（1.0%、0%）、下痢（1.0%、0%）であった（Module 2.7.4 [Table 17]）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE はセミプリマブ群の 5.9%、プラセボ群の 0.5%に発現した（Module 2.7.4 [2.1.4 項]）。

5.3.1.5. 投与中止に至った TEAE、投与中断又は投与延期に至った TEAE

5.3.1.5.1. 投与中止に至った TEAE

投与中止に至った TEAE はセミプリマブ群の 9.8%、プラセボ群の 1.5%に発現した。セミプリマブ群で発現割合が 1%以上であった投与中止に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（セミプリマブ群 1.5%、プラセボ群 0%、以下同順）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び副腎機能不全（各 1.0%、0%）であった。プラセボ群では、発現割合が 1%以上であった投与中止に至った TEAE はなかった（Module 2.7.4 [Table 21]）。

5.3.1.5.2. 投与中断又は投与延期に至った TEAE

投与中断又は投与延期に至った TEAE はセミプリマブ群の 22.4%、プラセボ群の 12.7%に発現した。セミプリマブ群で発現割合が 1%超であった、投与中断又は投与延期に至った TEAE は、COVID-19（セミプリマブ群 3.4%、プラセボ群 2.9%、以下同順）、下痢（1.5%、0.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1.5%、0%）であった。プラセボ群で発現割合が 1%超であった、投与中断又は投与延期に至った TEAE は、COVID-19 のほか、注入に伴う反応（0.5%、1.5%）であった（Module 2.7.4 [2.1.6.2 項]）。

5.3.1.6. 用法・用量別の有害事象

Q3W 継続と Q3W 開始/Q6W 切替の曝露状況の詳細は、5.2.1.2 項を参照のこと。安全性解析対象集団では、治験実施計画書改訂第 2 版以降に試験に組み入れられた被験者に Q6W に切り替える前に投与中止に至った TEAE が発現した場合、当該被験者は実際に受けた投与に基づいて「Q3W 継続」に含めた。投与期間の中央値は、Q3W 開始/Q6W 切替（セミプリマブ群 48.0 週、プラセボ群 47.9 週）と比較して、Q3W 継続（セミプリマブ群 20.9 週、プラセボ群 25.0 週）で短かった。Q3W 継続では、Q3W 開始/Q6W 切替と比較して Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合が高かった。

用法・用量に関わらず、新たな安全性の懸念は確認されなかった。詳細は Module 2.7.4 [2.1.7 項]を参照のこと。

5.3.1.7. 特に注目すべき有害事象

5.3.1.7.1. IRR

IRR は、セミプリマブ群の 2.9%、プラセボ群の 2.9%に発現した（Module 2.7.4 [Table 18]）。IRR の多くは Grade 1 又は 2 の事象であった。Grade 3 以上の IRR はセミプリマブ群で 0.5%に発現したが、プラセボ群では認められなかった。

セミプリマブ群で発現割合が 1%以上であった IRR は、注入に伴う反応（セミプリマブ群 1.0%、プラセボ群 2.0%）のみであった。プラセボ群で発現したほてり（1.0%）を除き、その他の全ての IRR は、両群のいずれかで 1 例のみに発現した。

セミプリマブ群の 1 例に、投与中止に至った IRR が 1 件発現した（Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR [Table 41]）。

1788 試験でセミプリマブの投与を受けた被験者の IRR の頻度及び重症度は、これまでにセミプリマブや他の PD-1/PD-L1 阻害剤で確立されているものと一致していた。

5.3.1.7.2. imAE の Monotherapy Pool との比較

imAE は、セミプリマブ群の 22.9%、プラセボ群の 6.4%に発現した（Table 17）。1788 試験パート 1 での imAE の発現割合は、Monotherapy Pool と同程度であった。

投与中止に至った imAE はセミプリマブ群の 5.9%に発現したが、プラセボ群では認められなかった（Table 17）。

imAE のより正確な発現割合を把握するために、類似の医学的事象を統合して一つの統合語として示した。1788 試験パート 1 において、セミプリマブ群で発現割合が 2%以上であった統合語別の imAE は、甲状腺機能低下症*（セミプリマブ群 10.7%、プラセボ群 2.5%、以下同順）、甲状腺機能亢進症*（5.4%、0%）、免疫介在性肝炎*（4.4%、0%）、免疫介在性皮膚反応*（2.4%、1.0%）であった。免疫介在性肝炎*が発現した 9 例中 7 例（77.8%）の事象の転帰は、消失であった（Module 2.7.4 [2.1.5.2.3 項]）。

Monotherapy Pool と比較して、1788 試験のセミプリマブ群で甲状腺機能低下症*（1788 試験 10.7%、Monotherapy Pool 6.8%、以下同順）及び甲状腺機能亢進症*（5.4%、3.0%）及び免疫介在性肝炎*（4.4%、2.4%）の発現割合が高かった。ほとんどの甲状腺機能低下症*及び甲状腺機能亢進症*は Grade 1 又は 2 であり、1788 試験では、甲状腺機能低下症*は放射線治療を受けたことと関連している可能性があった。これらの発現割合の差は、1788 試験で投与期間が長かったことと関連している可能性が考えられる。

Table 17: Summary of Treatment-Emergent Sponsor Identified Immune-Mediated Adverse Events (Study 1788 Safety Analysis Set and Monotherapy Pool)

	Study 1788		Monotherapy Pool (N=1281)
	Cemiplimab Patients (N=205)	Placebo Patients (N=204)	
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	47 (22.9%)	13 (6.4%)	267 (20.8%)
Number of Patients with any NCI grade 3/4/5 treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	15 (7.3%)	0	85 (6.6%)
Number of Patients with any serious treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	9 (4.4%)	0	72 (5.6%)
Number of Patients who discontinued study treatment due to treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	12 (5.9%)	0	59 (4.6%)
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	10 (4.9%)	0	95 (7.4%)
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE resulting in death, n (%)	1 (0.5%)	0	4 (0.3%)

MedDRA version 27.0 for Study 1788. NCI grades were coded using CTCAE Version 5 for Study 1788 and Version 4.03 for Monotherapy Pool.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; TEAE, treatment emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Post-text Table 14.3.2.1.3.1 and CSCC ISS Table 14.3.2.4.1

1788 試験及び Monotherapy Pool における TEAE の発現割合の比較を Table 18 に示す。

Grade 3 以上の imAE は、セミプリマブ群の 7.3%に発現し、プラセボ群では認められなかった。多く認められた Grade 3 以上の imAE は、免疫介在性肝炎*（3.4%）及び免疫介在性大腸炎*（1.5%）であった。1 例で Grade 4 の imAE（副腎機能不全*）、もう 1 例で Grade 4 及び 5 の imAE（肝炎及び筋炎）が発現した（5.3.1.3 項）。Grade 3 以上の imAE が発現した 15 例中 10 例（66.7%）の事象の転帰は、消失であった（Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。

全体として、1788 試験パート 1 でセミプリマブを投与された被験者で認められた imAE の発現割合は、Monotherapy Pool や他の既承認の PD-1/PD-L1 阻害剤と一致していた。セミプリマブに起因する imAE は、ほとんどが軽度から中等度で、早期に特定し、治療をすれば可逆的であり、セミプリマブの中断や中止、全身性ステロイド薬による治療、又はホルモン補充療法によってほとんどの被験者で管理可能である。なお imAE を管理するための休薬又は投与中止基準は、添付文書に記載されている。

Table 18: Treatment-Emergent Sponsor Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite Term, Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Study 1788 Safety Analysis Set and Monotherapy Pool Patients)

	Study 1788					
	Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)		Monotherapy Pool (N=1281)	
Composite*/Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of participants with at least one such TEAE, n (%)	47 (22.9%)	15 (7.3%)	13 (6.4%)	0	267 (20.8%)	85 (6.6%)
甲状腺機能低下症*	22 (10.7%)	1 (0.5%)	5 (2.5%)	0	87 (6.8%)	1 (<0.1%)
甲状腺機能亢進症*	11 (5.4%)	0	0	0	39 (3.0%)	1 (<0.1%)
免疫介在性肺臓炎*	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	33 (2.6%)	12 (0.9%)
免疫介在性肝炎*	9 (4.4%)	7 (3.4%)	0	0	31 (2.4%)	26 (2.0%)
免疫介在性大腸炎*	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0	0	25 (2.0%)	10 (0.8%)
免疫介在性皮膚反応*	5 (2.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	24 (1.9%)	11 (0.9%)
関節痛	3 (1.5%)	0	0	0	15 (1.2%)	1 (<0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0	10 (0.8%)	0
免疫介在性腎炎*	0	0	0	0	9 (0.7%)	2 (0.2%)
甲状腺炎*	0	0	0	0	8 (0.6%)	0
関節炎*	0	0	1 (0.5%)	0	7 (0.5%)	2 (0.2%)
免疫介在性下垂体炎*	0	0	0	0	7 (0.5%)	3 (0.2%)
副腎機能不全*	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0	6 (0.5%)	6 (0.5%)
心筋炎*	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	6 (0.5%)	4 (0.3%)
末梢性ニューロパチー*	1 (0.5%)	0	0	0	5 (0.4%)	1 (<0.1%)
筋炎*	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	4 (0.3%)	1 (<0.1%)
そう痒症*	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	4 (0.3%)	2 (0.2%)
口内炎	0	0	0	0	4 (0.3%)	0

	Study 1788					
	Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)		Monotherapy Pool (N=1281)	
Composite*/Preferred Term, n (%)	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
心膜炎*	0	0	0	0	3 (0.2%)	2 (0.2%)
筋肉痛	0	0	0	0	2 (0.2%)	1 (<0.1%)
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	2 (0.2%)	0
自己免疫性脱髄性疾患*	0	0	0	0	1 (<0.1%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	1 (<0.1%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	2 (1.0%)	0	1 (<0.1%)	0
脳炎*	0	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
胃炎*	0	0	0	0	1 (<0.1%)	0
免疫介在性血小板減少症*	0	0	0	0	1 (<0.1%)	0
髄膜炎*	0	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
筋力低下	0	0	0	0	1 (<0.1%)	0
傍腫瘍性脳脊髄炎	0	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
シェーグレン症候群	0	0	0	0	1 (<0.1%)	0
1型糖尿病*	0	0	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

MedDRA version 27.0 for Study 1788 and Version 24.1 for Monotherapy Pool. NCI grades were coded using CTCAE Version 5 for Study 1788 and Version 4.03 for Monotherapy Pool.
* Each composite term includes multiple MedDRA preferred terms based on Regeneron defined list. Refer to CSCC ISS Table 14.3.2.4.11.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a composite/preferred term.
For composite terms, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group. Within each composite term, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab group.
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred term; TEAE, treatment emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Post-text Table 14.3.2.5.5 and CSCC ISS Table 14.3.2.4.10

5.3.1.8. 抗セミプリマブ抗体と関連がある有害事象

他の治療用タンパク質と同様に、セミプリマブにも免疫原性の可能性が考えられる。

用法・用量に関わらず、セミプリマブ投与を受けた全ての被験者において治験薬投与下で発現した ADA の発現割合は低かった（Q3W 継続：0%、Q3W 開始/Q6W 切替：1.5%）。全ての治験薬投与

下で発現した ADA の抗体価は低かった。セミプリマブ群とプラセボ群で、治験薬投与下での ADA の発現割合は同程度であった。ADA の発現と重要な TEAE 又は imAE との間に関連はなかった。

5.3.1.9. 2025 年 4 月 7 日データカットオフ時点の 1788 試験の安全性データ

2025 年 4 月 7 日時点の安全性の結果は、全体として、主要解析（データカットオフ日：2024 年 10 月 4 日）と一貫していた。詳細は Module 2.7.4 [7 項]を参照のこと。

5.3.1.10. 日本人被験者における安全性の結果

1788 試験パート 1 には、合計 11 例の日本人が組み入れられ、無作為化された（セミプリマブ群 3 例、プラセボ群 8 例）。

日本人被験者における TEAE の発現割合は、セミプリマブ群 66.7%（3 例中 2 例）及びプラセボ群 50.0%（8 例中 4 例）であった。Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE 及び死亡に至った TEAE は認められなかった。日本人被験者における TEAE の発現割合は、試験の全体集団における TEAE の発現割合と同程度であった（Module 2.7.4 [8.1.2 項]）。

5.3.2. 1540 試験

5.3.2.1. 有害事象の概要

Group 1～3（最終解析）

Group 1～3 全体で、TEAE の発現割合は 99.5%であった。Grade 3 以上の TEAE は 49.2%、重篤な TEAE は 38.9%に発現した（Module 2.7.4 [Table 32]）。TEAE の発現割合は、Group 1～3 の間で同程度であった。

Group 1～3 全体で 15%以上に認められた TEAE は、疲労（34.7%）、下痢（27.5%）、悪心（23.8%）、そう痒症（21.2%）、関節痛（17.6%）、発疹（16.6%）、咳嗽（16.6%）であった（Table 19）。

Group 1～3 全体で 2%以上に認められた Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（4.7%）、蜂巣炎、肺炎及び貧血（各 4.1%）、肺臓炎（3.1%）、疲労（2.6%）、高血糖（2.1%）であった（Module 2.7.4 [2.4.4.1 項]）。

Table 19: Summary of Common Treatment-Emergent Adverse Events by PT Groups 1-3 (Occurring in ≥10% of Patients) Presented by System Organ Class, Preferred Term and NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set)

	Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N=59) (Patient-Year =63.98)		**Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N=78) (Patient-Year =74.25)**		**Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N=56) (Patient-Year =50.42)**		**Total (N=193) (Patient-Year =188.64)**	
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%)	41 (52.6%)	55 (98.2%)	24 (42.9%)	192 (99.5%)	95 (49.2%)
皮膚および皮下組織障害	32 (54.2%)	0	51 (65.4%)	3 (3.8%)	33 (58.9%)	3 (5.4%)	116 (60.1%)	6 (3.1%)
そう痒症	11 (18.6%)	0	23 (29.5%)	0	7 (12.5%)	0	41 (21.2%)	0
発疹	11 (18.6%)	0	11 (14.1%)	1 (1.3%)	10 (17.9%)	0	32 (16.6%)	1 (0.5%)
光線角化症	4 (6.8%)	0	12 (15.4%)	0	7 (12.5%)	0	23 (11.9%)	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	4 (7.1%)	0	18 (9.3%)	0
胃腸障害	35 (59.3%)	4 (6.8%)	47 (60.3%)	3 (3.8%)	29 (51.8%)	4 (7.1%)	111 (57.5%)	11 (5.7%)
下痢	17 (28.8%)	1 (1.7%)	23 (29.5%)	1 (1.3%)	13 (23.2%)	0	53 (27.5%)	2 (1.0%)
悪心	14 (23.7%)	0	20 (25.6%)	0	12 (21.4%)	0	46 (23.8%)	0
便秘	10 (16.9%)	1 (1.7%)	10 (12.8%)	0	8 (14.3%)	0	28 (14.5%)	1 (0.5%)
嘔吐	6 (10.2%)	0	11 (14.1%)	1 (1.3%)	8 (14.3%)	0	25 (13.0%)	1 (0.5%)
腹痛	4 (6.8%)	1 (1.7%)	12 (15.4%)	0	1 (1.8%)	0	17 (8.8%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	40 (67.8%)	13 (22.0%)	44 (56.4%)	17 (21.8%)	27 (48.2%)	6 (10.7%)	111 (57.5%)	36 (18.7%)
上気道感染	6 (10.2%)	0	10 (12.8%)	0	5 (8.9%)	0	21 (10.9%)	0
尿路感染	6 (10.2%)	0	6 (7.7%)	2 (2.6%)	3 (5.4%)	1 (1.8%)	15 (7.8%)	3 (1.6%)
創傷感染	4 (6.8%)	1 (1.7%)	8 (10.3%)	1 (1.3%)	3 (5.4%)	0	15 (7.8%)	2 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (45.8%)	2 (3.4%)	48 (61.5%)	3 (3.8%)	28 (50.0%)	4 (7.1%)	103 (53.4%)	9 (4.7%)
疲労	15 (25.4%)	1 (1.7%)	35 (44.9%)	1 (1.3%)	17 (30.4%)	3 (5.4%)	67 (34.7%)	5 (2.6%)

	Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N=59) (Patient-Year =63.98)		Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N=78) (Patient-Year =74.25)		Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N=56) (Patient-Year =50.42)		Total (N=193) (Patient-Year =188.64)	
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**
末梢性浮腫	4 (6.8%)	0	4 (5.1%)	0	6 (10.7%)	0	14 (7.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	29 (49.2%)	2 (3.4%)	39 (50.0%)	6 (7.7%)	21 (37.5%)	2 (3.6%)	89 (46.1%)	10 (5.2%)
関節痛	12 (20.3%)	0	12 (15.4%)	1 (1.3%)	10 (17.9%)	0	34 (17.6%)	1 (0.5%)
背部痛	5 (8.5%)	0	8 (10.3%)	0	6 (10.7%)	0	19 (9.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (54.2%)	8 (13.6%)	31 (39.7%)	5 (6.4%)	18 (32.1%)	3 (5.4%)	81 (42.0%)	16 (8.3%)
咳嗽	11 (18.6%)	0	16 (20.5%)	0	5 (8.9%)	0	32 (16.6%)	0
呼吸困難	6 (10.2%)	2 (3.4%)	7 (9.0%)	1 (1.3%)	2 (3.6%)	0	15 (7.8%)	3 (1.6%)
肺臓炎	6 (10.2%)	3 (5.1%)	6 (7.7%)	3 (3.8%)	2 (3.6%)	0	14 (7.3%)	6 (3.1%)
口腔咽頭痛	6 (10.2%)	0	4 (5.1%)	0	0	0	10 (5.2%)	0
代謝および栄養障害	24 (40.7%)	6 (10.2%)	38 (48.7%)	8 (10.3%)	15 (26.8%)	4 (7.1%)	77 (39.9%)	18 (9.3%)
食欲減退	8 (13.6%)	0	7 (9.0%)	0	4 (7.1%)	0	19 (9.8%)	0
低カリウム血症	4 (6.8%)	1 (1.7%)	8 (10.3%)	2 (2.6%)	1 (1.8%)	0	13 (6.7%)	3 (1.6%)
神経系障害	26 (44.1%)	1 (1.7%)	28 (35.9%)	3 (3.8%)	16 (28.6%)	2 (3.6%)	70 (36.3%)	6 (3.1%)
頭痛	11 (18.6%)	0	7 (9.0%)	0	3 (5.4%)	0	21 (10.9%)	0
浮動性めまい	8 (13.6%)	0	5 (6.4%)	1 (1.3%)	2 (3.6%)	0	15 (7.8%)	1 (0.5%)
臨床検査	19 (32.2%)	2 (3.4%)	35 (44.9%)	5 (6.4%)	13 (23.2%)	0	67 (34.7%)	7 (3.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.5%)	0	9 (11.5%)	0	2 (3.6%)	0	16 (8.3%)	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）	14 (23.7%)	5 (8.5%)	26 (33.3%)	7 (9.0%)	9 (16.1%)	0	49 (25.4%)	12 (6.2%)
基底細胞癌	2 (3.4%)	1 (1.7%)	10 (12.8%)	2 (2.6%)	3 (5.4%)	0	15 (7.8%)	3 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	10 (16.9%)	2 (3.4%)	17 (21.8%)	3 (3.8%)	9 (16.1%)	6 (10.7%)	36 (18.7%)	11 (5.7%)

	Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N=59) (Patient-Year =63.98)		Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N=78) (Patient-Year =74.25)		Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N=56) (Patient-Year =50.42)		Total (N=193) (Patient-Year =188.64)	
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**
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%)
血管障害	12 (20.3%)	3 (5.1%)	13 (16.7%)	8 (10.3%)	11 (19.6%)	3 (5.4%)	36 (18.7%)	14 (7.3%)
高血圧	5 (8.5%)	1 (1.7%)	8 (10.3%)	7 (9.0%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	14 (7.3%)	9 (4.7%)
精神障害	11 (18.6%)	2 (3.4%)	13 (16.7%)	0	9 (16.1%)	2 (3.6%)	33 (17.1%)	4 (2.1%)
不眠症	2 (3.4%)	0	8 (10.3%)	0	3 (5.4%)	0	13 (6.7%)	0
内分泌障害	8 (13.6%)	1 (1.7%)	12 (15.4%)	0	9 (16.1%)	0	29 (15.0%)	1 (0.5%)
甲状腺機能低下症	6 (10.2%)	0	9 (11.5%)	0	7 (12.5%)	0	22 (11.4%)	0

laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; TEAE=treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA Version 24.1. NCI grades 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 in the total group.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 PTT 14.3.1.2.4 and PTT 14.1.4.4.

Group 6（最終解析）

Group 6 で TEAE の発現割合は 98.8%であった。Grade 3 以上の TEAE は 55.2%、重篤な TEAE は 52.1%に発現した（Module 2.7.4 [Table 33]）。TEAE の発現割合は、Group 1～3 と同程度であった。

20%以上の被験者で認められた TEAE は、疲労（27.9%）、そう痒症（26.1%）、下痢（23.6%）、悪心（20.0%）であった。（Table 20）。

2%以上の被験者で認められた Grade 3 以上の TEAE は、肺炎（4.8%）、高血圧（3.6%）、全身健康状態悪化及び心不全（各 3.0%）、失神及び貧血（各 2.4%）であった（Module 2.7.4 [2.4.4.2 項]）。

Table 20: Summary of Common Treatment-Emergent Adverse Events by PT Group 6 (Occurring at all Grades in ≥10% of Patients Presented by System Organ Class, Preferred Term and NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set)

	mCSCC and laCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)	
System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Total number of TEAEs	1815	194
Number of Patients with any TEAE, n (%)	163 (98.8%)	91 (55.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	102 (61.8%)	10 (6.1%)
疲労	46 (27.9%)	1 (0.6%)
無力症	26 (15.8%)	3 (1.8%)
皮膚および皮下組織障害	102 (61.8%)	3 (1.8%)
そう痒症	43 (26.1%)	1 (0.6%)
光線角化症	19 (11.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	18 (10.9%)	1 (0.6%)
胃腸障害	89 (53.9%)	9 (5.5%)
下痢	39 (23.6%)	1 (0.6%)
悪心	33 (20.0%)	0
便秘	22 (13.3%)	0
嘔吐	17 (10.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	61 (37.0%)	7 (4.2%)
関節痛	25 (15.2%)	2 (1.2%)
背部痛	20 (12.1%)	2 (1.2%)
代謝および栄養障害	54 (32.7%)	18 (10.9%)
食欲減退	23 (13.9%)	2 (1.2%)
傷害、中毒および処置合併症	47 (28.5%)	8 (4.8%)

	mCSCC and laCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)	
System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
転倒	19 (11.5%)	3 (1.8%)

CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; TEAE=treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA Version 26.1. NCI grades 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. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.3.1.2.4.g6 and PTT 14.1.4.4.g6.

5.3.2.2. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

Group 1～3（最終解析）

Group 1～3 全体で治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は 76.7%であり、Group 1（78.0%）及び Group 2（82.1%）では同程度であったが、Group 3（67.9%）では低かった（Module 2.7.4 [2.4.3.1 項]）。

Group 1～3 全体で 10%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、疲労（20.7%）、そう痒症（15.0%）、下痢（12.4%）、発疹（11.9%）、甲状腺機能低下症及び斑状丘疹状皮疹（各 10.9%）であった。

Group 6（最終解析）

Group 6 で治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は 67.9%であった（Module 2.7.4 [2.4.3.2 項]）。

Group 6 で 10%以上の被験者で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、そう痒症（20.6%）、疲労（15.2%）、下痢（11.5%）、斑状丘疹状皮疹（10.3%）であった。

進行 CSCC 患者におけるセミプリマブとの因果関係が否定できない TEAE のプロファイルは、セミプリマブの他の試験と一致していた。これらの有害事象はおおむね軽度から中等度であり、癌患者集団で想定されるものであった。

5.3.2.3. 死亡

Group 1～3 全体で、死亡に至った TEAE の発現割合は 2.6%であった（Table 21）。Group 2 の 1 例で Day 24 に発現した、死亡に至った TEAE（PT 名：死亡 NOS）はセミプリマブとの因果関係が否定できないと判断された（Module 2.7.4 [2.4.5.1 項]）。

Table 21: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death Groups 1-3 by System Organ Class and Preferred Term (Advanced CSCC) (Final Data) (Safety Analysis Set)

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N = 59)**	**Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N = 78)**	**Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N = 56)**	**Total (N = 193)**
Total number of TEAEs resulting in death	2	2	1	5
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	2 (3.4%)	2 (2.6%)	1 (1.8%)	5 (2.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.7%)**	**1 (1.3%)**	**0**	**2 (1.0%)**
死亡	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (1.0%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (1.3%)**	**0**	**1 (0.5%)**
肺炎	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.7%)**	**0**	**0**	**1 (0.5%)**
急性呼吸窮迫症候群	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
血管障害	**0**	**0**	**1 (1.8%)**	**1 (0.5%)**
動脈出血	0	0	1 (1.8%)	1 (0.5%)

laCSCC, locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC, metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; PT, preferred term; Q2W, every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Final data is presented.
All adverse events were coded using MedDRA Version 24.1.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the total group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the total group.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1540 CSR Update for Group 6 Primary Analysis PTTs 14.3.2.3.1

Group 6 で死亡に至った TEAE の発現割合は 12.1%であった（Table 22）。セミプリマブとの因果関係が否定できない死亡に至った TEAE はなかった（Module 2.7.4 [2.4.5.2 項]）。

Table 22: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death Group 6 by System Organ Class and Preferred Term (Advanced CSCC) (Safety Analysis Set)

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**mCSCC and laCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)**
Total number of TEAEs resulting in death	20
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	20 (12.1%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	mCSCC and laCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)
感染症および寄生虫症	9 (5.5%)
肺炎	2 (1.2%)
腹部敗血症	1 (0.6%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.6%)
髄膜炎	1 (0.6%)
誤嚥性肺炎	1 (0.6%)
敗血症	1 (0.6%)
敗血症性ショック	1 (0.6%)
尿路感染	1 (0.6%)
心臓障害	4 (2.4%)
心不全	2 (1.2%)
心筋梗塞	2 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.2%)
死亡	1 (0.6%)
突然死	1 (0.6%)
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 (1.2%)
急性骨髄性白血病	1 (0.6%)
腫瘍出血	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2%)
肺塞栓症	1 (0.6%)
肺水腫	1 (0.6%)
胃腸障害	1 (0.6%)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.6%)

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W, every 3 weeks; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event
All adverse events were coded using MedDRA Version 26.1.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a SOC/PT.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency.
Source: Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 6 CSR PTT 14.3.2.3.1.g6 and PTT 14.1.4.4.g6.

5.3.2.4. その他の重篤な有害事象

Group 1～3（最終解析）

Group 1～3 全体で、重篤な TEAE の発現割合は 38.9%であった（Module 2.7.4 [Table 38]）。

発現割合が 2%以上であった重篤な TEAE は、肺臓炎（4.7%）、蜂巣炎及び肺炎（各 3.6%）、敗血症（2.1%）であった

Group 1～3 全体で治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現割合は 11.4%であった。2 例以上に発現した Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、肺臓炎（3.1%［6 例］）、自己免疫性肝炎（1.0%［2 例］）のみであった（Module 2.7.4 [2.4.6.1 項]）。

Group 6（最終解析）

Group 6 で重篤な TEAE の発現割合は 52.1%であった（Module 2.7.4 [Table 39]）。

2%以上の被験者で認められた重篤な TEAE は、肺炎（3.6%）、心不全、転倒及び錯乱状態（各 2.4%）であった（Module 2.7.4 [2.4.6.2 項]）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現割合は 11.5%であった。副腎機能不全（1.8%［3 例］）を除き、全ての治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 1 例のみに発現した。副腎機能不全の Grade は 3 例とも Grade 3 以上であった。

5.3.2.5. その他の重要な有害事象

5.3.2.5.1. 投与中止に至った TEAE

Group 1～3（最終解析）

Group 1～3 全体で、投与中止に至った TEAE の発現割合は、10.4%であった。Group 別では、Group 1 で 10.2%、Group 2 で 12.8%及び Group 3 で 7.1%であった（Module 2.7.4 [Table 40]）。

Group 2 の 2 例及び Group 3 の 2 例を除き、投与中止に至った TEAE は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された（Module 2.7.4 [2.4.7.1.1 項]）。

最も多く認められた投与中止に至った TEAE は、肺臓炎（3.1%［6 例］）であった（Group 1 で 6.8%［4 例］、Group 2 で 2.6%［2 例］、Group 3 で 0%）。その他の全ての投与中止に至った TEAE は、それぞれ 1 例のみで発現した。

Group 6（最終解析）

Group 6 で投与中止に至った TEAE の発現割合は 17.6%であった（Module 2.7.4 [Table 41]）。心筋梗塞、肺臓炎、全身健康状態悪化は 2 例に発現したが、その他の投与中止に至った TEAE は 1 例のみに発現した。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された投与中止に至った TEAE は 17 例（10.3%）に発現した（Module 2.7.4 [2.4.7.1.2 項]）。

5.3.2.5.2. 投与中断又は投与延期に至った TEAE

Group 1～3（最終解析）

Group 1～3 全体で、投与中断又は投与延期に至った TEAE の発現割合は、39.4%であった。Group 別では、Group 1 で 39.0%、Group 2 で 44.9%及び Group 3 で 32.1%であった（Module 2.7.4 [Table 42]）。

Group 1～3 の 3%以上の被験者で認められた投与延期又は投与中断に至った TEAE は、下痢（5.7%）、肺臓炎及び注入に伴う反応（各 3.6%）であった（Module 2.7.4 [2.4.7.3.1 項]）。

Group 6（最終解析）

Group 6 で、投与中断又は投与延期に至った TEAE の発現割合は 41.2%であった（Module 2.7.4 [Table 43]）。2 例以上に認められた投与中断又は投与延期に至った TEAE は、注入に伴う反応及び COVID-19（各 3.6%［6 例］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.4%［4 例］）であった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された投与中断又は投与延期に至った TEAE の発現割合は 20%であった（Module 2.7.4 [2.4.7.3.2 項]）。

5.3.2.6. 特に注目すべき有害事象

5.3.2.6.1. IRR

Advanced CSCC Pool では、IRR の発現割合は 8.1%であった（Module 2.7.4 [Table 44]）。1%以上の被験者で認められた IRR は、注入に伴う反応（4.2%）、悪心（1.7%）であった。IRR の多くが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の IRR が発現した被験者は 1 例（0.3%）であった。Grade 5 の IRR は認められなかった。投与中止に至った IRR は認められず、投与中断又は投与延期に至った IRR の発現割合は 3.9%であった。IRR を発現した 29 例中 7 例（24.1%）が全身性ステロイドによる治療を受けた。全ての IRR が消失又は軽快した（Module 2.7.4 [2.4.10.1 項]）。

Monotherapy Pool では、IRR の発現割合は 7.3%であった。1%以上の被験者で認められた IRR は、注入に伴う反応（3.2%）、発熱（1.2%）、悪心（1.1%）であった。2 例に発現した Grade 3 及び 4 の IRR（注入に伴う反応及び呼吸困難）を除き、全ての IRR が Grade 1 又は 2 であった。Grade 5 の

IRR は認められなかった。投与中止に至った IRR の発現割合は 0.1%未満であり、投与中断又は投与延期に至った IRR の発現割合は 2.9%であった。IRR を発現した 94 例中 17 例（18.1%）が全身性ステロイドによる治療を受けた。全ての IRR が消失又は軽快した。

全体として、発現した IRR は Advanced CSCC Pool と Monotherapy Pool 間で類似していた。

5.3.2.6.2. imAE

Advanced CSCC Pool では、imAE の発現割合は 25.1%であった（Table 23）。1%以上の被験者に認められた imAE は、甲状腺機能低下症*（7.5%）、免疫介在性肺臓炎*（4.2%）、関節痛（2.5%）、免疫介在性大腸炎*及び免疫介在性皮膚反応*（各 2.2%）、甲状腺機能亢進症*（2.0%）、免疫介在性肝炎*（1.7%）、免疫介在性下垂体炎*（1.4%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（1.1%）であった（Table 23）。

Advanced CSCC Pool では、Grade 3 以上の imAE の発現割合は 7.8%であった（Table 23）。2 例以上に認められた Grade 3 以上の imAE は、免疫介在性肺臓炎*（2.0%［7 例］）、免疫介在性肝炎*（1.1%［4 例］）、免疫介在性皮膚反応*及び副腎機能不全*（各 0.8%［3 例］）、免疫介在性大腸炎*及び免疫介在性下垂体炎*（各 0.6%［2 例］）であった。重篤な imAE の発現割合は 6.7%であった（Module 2.7.4 [Table 45]）。

Advanced CSCC Pool では、投与中止に至った imAE の発現割合は 4.7%であり、死亡に至った imAE は認められなかった（Module 2.7.4 [Table 45]）。

Monotherapy Pool の imAE については、Module 2.7.4 [2.4.10.2 項]を参照のこと。

全体として、発現した imAE は Advanced CSCC Pool と Monotherapy Pool 間で類似していた。

Table 23: Treatment-Emergent Sponsor Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite/Preferred Term and NCI Grade (Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool) (Safety Analysis Set)

Composite*/Preferred Term, n (%)	**Pool 1a (CSCC) (N = 358)**		**Pool 2 (Monotherapy) (N = 1281)**	
	All Grades	**Grades 3/4/5**	**All Grades**	**Grades 3/4/5**
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	90 (25.1%)	28 (7.8%)	267 (20.8%)	85 (6.6%)
甲状腺機能低下症*	27 (7.5%)	0	87 (6.8%)	1 (<0.1%)
甲状腺機能亢進症*	7 (2.0%)	1 (0.3%)	39 (3.0%)	1 (<0.1%)
免疫介在性肺臓炎*	15 (4.2%)	7 (2.0%)	33 (2.6%)	12 (0.9%)
免疫介在性肝炎*	6 (1.7%)	4 (1.1%)	31 (2.4%)	26 (2.0%)
免疫介在性大腸炎*	8 (2.2%)	2 (0.6%)	25 (2.0%)	10 (0.8%)
免疫介在性皮膚反応*	8 (2.2%)	3 (0.8%)	24 (1.9%)	11 (0.9%)

Composite*/Preferred Term, n (%)	Pool 1a (CSCC) (N = 358)		Pool 2 (Monotherapy) (N = 1281)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
関節痛	9 (2.5%)	1 (0.3%)	15 (1.2%)	1 (<0.1%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (1.1%)	0	10 (0.8%)	0
免疫介在性腎炎*	3 (0.8%)	0	9 (0.7%)	2 (0.2%)
甲状腺炎*	2 (0.6%)	0	8 (0.6%)	0
関節炎*	3 (0.8%)	1 (0.3%)	7 (0.5%)	2 (0.2%)
免疫介在性下垂体炎*	5 (1.4%)	2 (0.6%)	7 (0.5%)	3 (0.2%)
副腎機能不全*	3 (0.8%)	3 (0.8%)	6 (0.5%)	6 (0.5%)
心筋炎*	2 (0.6%)	1 (0.3%)	6 (0.5%)	4 (0.3%)
末梢性ニューロパチー*	3 (0.8%)	0	5 (0.4%)	1 (<0.1%)
筋炎*	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (0.3%)	1 (<0.1%)
そう痒症*	2 (0.6%)	1 (0.3%)	4 (0.3%)	2 (0.2%)
口内炎	1 (0.3%)	0	4 (0.3%)	0
心膜炎*	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.2%)	2 (0.2%)
筋肉痛	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	1 (<0.1%)
リウマチ性多発筋痛	2 (0.6%)	0	2 (0.2%)	0
自己免疫性脱髄性疾患*	0	0	1 (<0.1%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (<0.1%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (<0.1%)	0
脳炎*	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
胃炎*	1 (0.3%)	0	1 (<0.1%)	0
免疫介在性血小板減少症*	0	0	1 (<0.1%)	0
髄膜炎*	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
筋力低下	0	0	1 (<0.1%)	0
傍腫瘍性脳脊髄炎	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)
シェーグレン症候群	0	0	1 (<0.1%)	0
１型糖尿病*	0	0	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; imAE, immune-mediated adverse event; ISS, Integrated summary of safety; NCI, National Cancer Institute.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cutoff as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cutoff as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cutoff as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cutoff as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
All adverse events were coded using the MedDRA Version 24.1. NCI grade were coded using CTCAE Version 4.03.
* Each composite term includes multiple MedDRA preferred terms based on Regeneron defined list. Refer to ISS Table 14.3.2.4.11.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a composite/preferred term.

The table is sorted by decreasing frequency of all grades in the total group.
Source: ISS Table 14.3.2.4.10

5.4. その他の安全性パラメータ

1788 試験及び 1540 試験において、バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関連するその他の観察項目において、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

5.5. 離脱症状及び反跳現象

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

5.6. 依存性及び乱用の可能性

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

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

5.7. 過量投与

セミプリマブの過量投与の事例は認められていない。

5.8. 妊婦及び授乳婦における使用

他の抗 PD-1/PD-L1 抗体薬と同様に、妊婦及び授乳婦はセミプリマブの臨床試験への参加を除外しているため、この集団を対象としたセミプリマブの使用に関する臨床データは得られていない。

動物を用いたセミプリマブの生殖発生毒性試験は実施されておらず、生殖や胎児の発生に及ぼす影響は評価されていない。PD-1/PD-L1 経路は、胎児に対する母体の免疫寛容による妊娠維持に重要である。妊娠マウスモデルにおいて、PD-L1 シグナル伝達を阻害すると胎児に対する忍容性が低下し、胎児死亡が増加することが示されている(Guleria, 2005)。したがって、妊娠中のセミプリマブ投与の潜在的リスクには、流産率や死産率の上昇が含まれる。これらの動物の出生児には、PD-1/PD-L1 シグナル伝達の阻害に関連する奇形は認められなかった（Guleria, 2005）（Habicht, 2007）

（Wafula, 2009）。しかし、PD-1 及び PD-L1 ノックアウトマウスでは免疫介在性疾患が発現した（Dai, 2014）（Kasagi, 2011）（Okazaki, 2006）。この作用機序に基づき、胎児がセミプリマブに曝露すると、免疫関連障害の発現リスクが高まり、正常な免疫応答を変化させ、胎児の生存能力に影響を及ぼす可能性がある。

添付文書には、生殖能を有する者に関し、以下のとおり記載されている：妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。

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

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

5.9. 高齢者における使用

5.9.1. 1788 試験パート 1

65 歳未満の被験者はセミプリマブ群の 26.3%（54 例）及びプラセボ群の 31.9%（65 例）（以下同順）、65 歳以上 75 歳未満は 39.0%（80 例）及び 33.3%（68 例）、75 歳以上は 34.6%（71 例）及び 34.8%（71 例）であった（Module 2.7.4 [5.1.1.1 項]）。

両群の全ての年齢層で TEAE の発現割合は 87%を超えていた。また両群で、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合が年齢とともに増加する傾向が認められた（Module 2.7.4 [Table 53]）。

全体として、セミプリマブの安全性プロファイルについて、高齢の高リスク CSCC 患者で予測されるものや他の患者集団で認められているものであり、年齢層間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

5.9.2. 1540 試験

Advanced CSCC Pool の年齢の中央値（範囲）は、74.0（38～96）歳であった。65 歳未満は 21.8%（78 例）、65 歳以上 75 歳未満は 30.4%（109 例）、75 歳以上 85 歳未満は 34.4%（123 例）、85 歳以上は 13.4%（48 例）であった（Module 2.7.4 [5.2.1.1 項]）。

年齢層による TEAE プロファイルの明らかな差は認められなかった。TEAE の発現割合は、全ての年齢層で 97%を超えていた（Module 2.7.4 [Table 58]）。Grade 3 以上の TEAE の発現割合は年齢とともに増加する傾向が認められた（65 歳未満 46.2%［36 例］、65 歳以上 75 歳未満 42.2%［46

例］、75 歳以上 85 歳未満 49.6%［61 例］、85 歳以上 56.3%［27 例］）。同様に、重篤な TEAE の発現割合も年齢とともに増加する傾向が認められた（65 歳未満 28.2%［22 例］、65 歳以上 75 歳未満 33.9%［37 例］、75 歳以上 85 歳未満 48.0%［59 例］、85 歳以上 60.4%［29 例］）。投与中止に至った TEAE の発現割合は、65 歳未満（6.4%［5 例］）及び 65 歳以上 75 歳未満（7.3%［8 例］）と比較して 75 歳以上 85 歳未満（17.1%［21 例］）及び 85 歳以上（18.8%［9 例］）で高かった。死亡に至った TEAE の発現割合は、他の年齢層（2.6～6.5%）と比較して 85 歳以上（12.5%［6 例］）で高かった。対照的に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は年齢とともに減少する傾向が認められた（65 歳未満 80.8%［63 例］、65 歳以上 75 歳未満 75.2%［82 例］、75 歳以上 85 歳未満 64.2%［79 例］、85 歳以上 66.7%［32 例］）。

5.10. 小児患者における使用

18 歳未満の小児及び青年におけるセミプリマブの安全性及び有効性は確立されていない。この集団は 1788 試験及び 1540 試験には含まれなかった。

再発又は難治性の固形癌及び中枢神経腫瘍、新たに診断された高悪性度神経膠腫、並びに再発高悪性度神経膠腫の小児及び若年成人患者 57 例を対象とした有効性、安全性及び PK を検討した試験（R2810-ONC-1690 試験）において、新たなリスクや安全性シグナルは特定されなかった。なお、この対象集団ではヒストリカルコントロールデータと比較して OS 及び PFS の延長が示されなかった。

5.11. ADR

5.11.1. 1788 試験パート 1

以下の基準のうち 1 つ以上を満たす有害事象を ADR と定義した。

- セミプリマブ群の 10%以上の被験者に発現し、かつプラセボ群よりも発現割合が 3%以上高い TEAE
- 1 例以上の被験者に発現した imAE
- 1 例以上の被験者に発現した IRR（注入に伴う反応の PT）

1788 試験において、セミプリマブ群の 10%以上の被験者に発現し、かつプラセボ群よりも発現割合が 3%以上高かった ADR を Table 24 に、imAE に基づく ADR を Table 25 に示す。1788 試験で特定された全ての ADR は既知の事象であり、新たな ADR は特定されなかった。

Table 24: Tabulated List of Adverse Drug Reactions in ≥10% of Patients with High-Risk CSCC Treated with Adjuvant Cemiplimab with a Difference between Arms of ≥3% Compared to Placebo in Study 1788 (All, Grade ≥3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=205)			Placebo (N=204)		
	All Grades	Grades 3/4/5	Grade 5	All Grades	Grades 3/4/5	Grade 5
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	24 (11.7%)	1 (0.5%)	0	6 (2.9%)	0	0
皮膚および皮下組織障害						
発疹 [a]	75 (36.6%)	4 (2.0%)	0	43 (21.1%)	0	0
そう痒症	33 (16.1%)	1 (0.5%)	0	25 (12.3%)	0	0

[a] Rash includes Rash, Rash maculo-papular, Rash macular, Dermatitis, Eczema, Rash erythematous, Rash pruritic, Dermatitis acneiform, Psoriasis, Rash papular, Dermatitis contact, Drug eruption, Eczema nummular, Erythema, Exfoliative rash, Hand dermatitis, Immune-mediated dermatitis, Lichen planus, Pemphigoid, Pustular psoriasis, Rosacea, Urticaria, Acne, Eczema asteatotic, Rash pustular, Rash vesicular.
Abbreviation: CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma
Source: Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR PTT 14.3.1.2.11

Table 25: Tabulated List of imAE Adverse Drug Reactions in Patients with High-Risk CSCC Treated with Adjuvant Cemiplimab in Study 1788 (All, Grade ≥3)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	22 (10.7%)	1 (0.5%)	5 (2.5%)	0
甲状腺機能亢進症	11 (5.4%)	0	0	0
副腎機能不全	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0
神経系障害				
末梢性ニューロパチー [a]	2 (1.0%)	0	0	0
心臓障害				
心筋炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺臓炎 [b]	4 (2.0%)	0	2 (1.0%)	0
胃腸障害				
下痢 [c]	24 (11.7%)	4 (2.0%)	19 (9.3%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害				
肝炎 [d]	4 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [e]	63 (30.7%)	3 (1.5%)	25 (12.3%)	0
そう痒症	29 (14.1%)	1 (0.5%)	19 (9.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛 [f]	13 (6.3%)	0	14 (6.9%)	0
筋炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
臨床検査				
肝機能検査異常 [g]	14 (6.8%)	5 (2.4%)	4 (2.0%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0

[a] Peripheral neuropathy includes Paraesthesia and Peripheral sensory neuropathy.
[b] Pneumonitis includes Pneumonitis and Immune-mediated lung disease.
[c] Diarrhoea includes Diarrhoea, Colitis, Immune-mediated enterocolitis, and Enterocolitis.
[d] Hepatitis includes Immune-mediated hepatitis, Hepatitis, Hepatotoxicity, and Hepatic cytolysis.
[e] Rash includes Rash, Rash maculo-papular, Rash macular, Dermatitis, Rash erythematous, Rash papular, Dermatitis acneiform, Dermatitis contact, Eczema, Eczema nummular, Immune-mediated dermatitis, Lichen planus, Pemphigoid, Psoriasis, Pustular psoriasis, Rash pruritic, Acne, and Erythema.
[f] Musculoskeletal pain includes Arthralgia, Bone pain, Musculoskeletal discomfort, Myalgia, Pain in extremity, Back pain, Neck pain, and Pain in jaw.
[g] Liver function test abnormalities includes Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Blood alkaline phosphatase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Blood bilirubin increased, and Hypertransaminasaemia.
Abbreviation: CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma
Source: Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR PTT 14.3.1.3.6

5.11.2. 1540 試験

以下の基準のうち 1 つ以上を満たす有害事象を ADR と定義した。

- 1540 試験でセミプリマブ単独投与を受けた被験者、又は 5.1.4.1 項で定義した Monotherapy Pool に含まれる被験者の 10%以上に発現した TEAE
- 1 例以上の被験者に発現した imAE
- 1 例以上の被験者に発現した IRR（注入に伴う反応の PT）

1540 試験（Group 1～3 の最終解析及び Group 6 の主要解析）でセミプリマブ単独投与を受けた進行 CSCC 被験者（358 例）で認められた ADR を Table 26 に示す。発現頻度は、1/10 以上、1/100 以上 1/10 未満、1/1,000 以上 1/100 未満、1/10,000 以上 1/1,000 未満、1/10,000 未満、不明（得られている情報から推定不能）に分類した。

Table 26: Tabulated List of Adverse Drug Reactions in Patients with Advanced CSCC Treated with Cemiplimab Monotherapy (Study 1540) (N = 358)

System organ class preferred term	All Grades (Frequency category)	All Grades %	Grades 3-4 %
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労 [1]	1/10 以上	37.7	2.2
皮膚および皮下組織障害			
発疹 [2]	1/10 以上	31.3	1.7
そう痒症 [3]	1/10 以上	21.8	0.3
光線角化症	1/10 以上	10.1	0
胃腸障害			
下痢	1/10 以上	24.6	0.8
悪心	1/10 以上	20.7	0
便秘	1/10 以上	13.1	0.3
嘔吐	1/10 以上	10.9	0.3
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格痛 [4]	1/10 以上	31.3	2.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽 [5]	1/10 以上	11.7	0
代謝および栄養障害			
食欲減退	1/10 以上	10.6	0.6
感染症および寄生虫症			
上気道感染 [6]	1/10 以上	11.7	0.6

CSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute.
Version 4.03 of NCI CTCAE was used to grade toxicity.
[1] Fatigue is a composite term that includes fatigue and asthenia.
[2] Rash is a composite term that includes rash, rash maculopapular, dermatitis, erythema, dermatitis bullous, rash erythematous, dermatitis acneiform, psoriasis, rash pruritic, rash macular, pemphigoid, urticaria, rash papular, autoimmune dermatitis, dermatitis atopic, drug eruption, skin reaction, dermatitis psoriasiform, exfoliative rash, and immune-mediated dermatitis.
[3] Pruritus is a composite term that includes pruritus and pruritus allergic.
[4] Musculoskeletal pain is a composite term that includes arthralgia, back pain, myalgia, pain in extremity, neck pain, musculoskeletal chest pain, musculoskeletal pain, musculoskeletal stiffness, bone pain, and spinal pain.
[5] Cough is a composite term that includes cough, productive cough, and upper-airway cough syndrome.
[6] Upper respiratory tract infection is a composite term that includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, rhinitis, viral upper respiratory tract infection, respiratory tract infection, and pharyngitis.
Source: CSCC ISS Tables 14.3.2.7.4 and 14.3.2.7.7

Monotherapy Pool（1281 例）で認められた ADR を Table 27 に示す。頻度は、1/10 以上、1/100 以上 1/10 未満、1/1,000 以上 1/100 未満、1/10,000 以上 1/1,000 未満、1/10,000 未満、不明（得られている情報から推定不能）に分類した。

Table 27: Tabulated List of Adverse Drug Reactions on Patients Treated With Cemiplimab Monotherapy (N = 1281)

System organ class preferred term	All Grades (Frequency category)	All Grades %	Grades 3-5 %
感染症および寄生虫症			
上気道感染 [1]	1/10 以上	10.9	0.4
尿路感染 [2]	1/100 以上 1/10 未満	8.4	2.3
血液およびリンパ系障害			
貧血	1/10 以上	15.0	5.2
免疫系障害			
注入に伴う反応	1/100 以上 1/10 未満	3.3	<0.1
血小板減少症 [3]	1/1,000 以上 1/100 未満	0.9	0
シェーグレン症候群	1/1,000 以上 1/100 未満	0.2	0
内分泌障害			
甲状腺機能低下症 [4]	1/100 以上 1/10 未満	6.8	<0.1
甲状腺機能亢進症	1/100 以上 1/10 未満	3.0	<0.1
甲状腺炎 [5]	1/1,000 以上 1/100 未満	0.6	0
副腎機能不全	1/1,000 以上 1/100 未満	0.5	0.5
下垂体炎 [6]	1/1,000 以上 1/100 未満	0.5	0.2
１型糖尿病 [7]	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	<0.1
神経系障害			
頭痛	1/100 以上 1/10 未満	8.0	0.3
末梢性ニューロパチー[8]	1/100 以上 1/10 未満	1.3	<0.1
髄膜炎 [9]	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	<0.1
脳炎	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	<0.1
重症筋無力症	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	0
傍腫瘍性脳脊髄炎	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	<0.1
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	0
眼障害			
角膜炎	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	0
心臓障害			
心筋炎 [10]	1/1,000 以上 1/100 未満	0.5	0.3
心膜炎 [11]	1/1,000 以上 1/100 未満	0.3	0.2

System organ class preferred term	All Grades (Frequency category)	All Grades %	Grades 3-5 %
血管障害			
高血圧 [12]	1/100 以上 1/10 未満	5.7	2.6
代謝および栄養障害			
食欲減退	1/10 以上	13.0	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽 [13]	1/10 以上	10.8	0.2
呼吸困難 [14]	1/100 以上 1/10 未満	9.7	1.2
肺臓炎 [15]	1/100 以上 1/10 未満	3.3	1.1
胃腸障害			
下痢	1/10 以上	16.3	0.7
悪心	1/10 以上	14.7	0.2
便秘	1/10 以上	12.3	0.2
腹痛 [16]	1/10 以上	11.5	0.7
嘔吐	1/100 以上 1/10 未満	9.9	0.2
大腸炎 [17]	1/100 以上 1/10 未満	2.0	0.8
口内炎	1/100 以上 1/10 未満	1.8	<0.1
胃炎 [18]	1/1,000 以上 1/100 未満	0.2	0
肝胆道系障害			
肝炎 [19]	1/100 以上 1/10 未満	2.7	1.8
皮膚および皮下組織障害			
発疹 [20]	1/10 以上	21.4	1.6
そう痒症 [21]	1/10 以上	12.7	0.2
光線角化症	1/100 以上 1/10 未満	3.7	0
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格痛 [22]	1/10 以上	28.3	1.8
関節炎 [23]	1/1,000 以上 1/100 未満	0.9	0.2
筋炎 [24]	1/1,000 以上 1/100 未満	0.3	<0.1
リウマチ性多発筋痛	1/1,000 以上 1/100 未満	0.2	0
筋力低下	1/1,000 以上 1/100 未満	0.2	0
腎および尿路障害			
腎炎 [25]	1/100 以上 1/10 未満	1.2	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態			

System organ class preferred term	All Grades (Frequency category)	All Grades %	Grades 3-5 %
疲労 [26]	1/10 以上	29.9	2.6
発熱 [27]	1/100 以上 1/10 未満	8.7	0.2
浮腫 [28]	1/100 以上 1/10 未満	7.9	0.4
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1/100 以上 1/10 未満	4.6	0.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1/100 以上 1/10 未満	4.4	0.7
血中アルカリホスファターゼ増加	1/100 以上 1/10 未満	1.9	0.2
血中クレアチニン増加	1/100 以上 1/10 未満	1.6	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1/1,000 以上 1/100 未満	0.8	0
トランスアミナーゼ上昇	1/1,000 以上 1/100 未満	0.4	<0.1
血中ビリルビン増加	1/1,000 以上 1/100 未満	0.4	<0.1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	0

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute.
Version 4.03 of NCI CTCAE was used to grade toxicity.

[1] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, respiratory tract infection, rhinitis, viral upper respiratory tract infection, respiratory tract infection viral, pharyngitis, laryngitis, viral rhinitis, acute sinusitis, tonsillitis, and tracheitis.

[2] Urinary tract infection includes urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, kidney infection, pyelonephritis acute, urosepsis, cystitis bacterial, Escherichia urinary tract infection, pyelocystitis, urinary tract infection bacterial, and urinary tract infection pseudomonal.

[3] Thrombocytopenia includes thrombocytopenia and immune thrombocytopenia.

[4] Hypothyroidism includes hypothyroidism and immune-mediated hypothyroidism.

[5] Thyroiditis includes thyroiditis and autoimmune thyroiditis.

[6] Hypophysitis includes hypophysitis and lymphocytic hypophysitis.

[7] Type 1 diabetes mellitus includes diabetic ketoacidosis and Type 1 diabetes mellitus.

[8] Peripheral neuropathy includes peripheral sensory neuropathy, peripheral neuropathy, paraesthesia, polyneuropathy, neuritis, and peripheral motor neuropathy.

[9] Meningitis includes aseptic meningitis.

[10] Myocarditis includes myocarditis, autoimmune myocarditis, and immune-mediated myocarditis.

[11] Pericarditis includes autoimmune pericarditis and pericarditis.

[12] Hypertension includes hypertension and hypertensive crisis.

[13] Cough includes cough, productive cough, and upper-airway cough syndrome.

[14] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.

[15] Pneumonitis includes pneumonitis, immune-mediated lung disease, interstitial lung disease, and pulmonary fibrosis.

[16] Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal distension, abdominal pain lower, abdominal discomfort, and gastrointestinal pain.

[17] Colitis includes colitis, autoimmune colitis, enterocolitis, and immune-mediated enterocolitis.

[18] Gastritis includes gastritis and immune-mediated gastritis.

[19] Hepatitis includes autoimmune hepatitis, immune-mediated hepatitis, hepatitis, hepatotoxicity, hyperbilirubinaemia, hepatocellular injury, hepatic failure, and hepatic function abnormal.

[20] Rash includes rash, rash maculopapular, dermatitis, erythema, rash pruritic, urticaria, rash erythematous, dermatitis bullous, dermatitis acneiform, rash macular, psoriasis, rash papular, dyshidrotic eczema, pemphigoid, autoimmune dermatitis, dermatitis allergic, atopic dermatitis, drug eruption, erythema nodosum, skin reaction, skin toxicity, dermatitis exfoliative, dermatitis exfoliative generalized, dermatitis psoriasiform, erythema multiforme, exfoliative rash, immune-mediated dermatitis, lichen planus, and parapsoriasis.

[21] Pruritus includes pruritus and allergic pruritus.
[22] Musculoskeletal pain includes arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, musculoskeletal chest pain, bone pain, musculoskeletal pain, spinal pain, musculoskeletal stiffness, and musculoskeletal discomfort.
[23] Arthritis includes arthritis, polyarthritis, and immune-mediated arthritis.
[24] Myositis includes myositis and dermatomyositis.
[25] Nephritis includes acute kidney injury, nephritis, renal failure, and nephropathy toxic.
[26] Fatigue includes fatigue, asthenia, and malaise.
[27] Pyrexia includes pyrexia, hyperthermia, and hyperpyrexia.
[28] Oedema includes oedema peripheral, face oedema, peripheral swelling, swelling face, localized oedema, generalized oedema, and swelling.
Source: CSCCISS Tables 14.3.2.6.5, 14.3.2.7.5 and 14.3.2.7.7

5.12. 市販後データ

セミプリマブは、米国で 2018 年 9 月に承認され、これまでに複数の国で CSCC、基底細胞癌、非小細胞肺癌及び子宮頸癌に対し承認されている。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの累積では、複数の臨床試験で合計 7570 例に、単独投与、併用投与又は臨床試験の対照薬としてセミプリマブが投与され、そのうち 1939 例が単独投与を受けた。

臨床試験におけるセミプリマブ単独投与への累積曝露は 75733.3 人週、市販後の累積曝露は 39208 人年と推定される。

セミプリマブに関する重要な特定されたリスクは IRR 及び imAE であり、重要な潜在的リスクは、ADA による効果の欠如である。2018 年 9 月の米国での初回承認以降、全体的なベネフィット・リスクのバランスは良好である。

5.13. 安全性の結論

5.13.1. 1788 試験パート 1

セミプリマブは、高リスク CSCC における術後補助療法として、許容可能な安全性プロファイルを示した。1788 試験パート 1 におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、異なるがん種の患者集団においてこれまでに得られているセミプリマブの安全性プロファイルと一致しており、また他の PD-1/PD-L1 阻害剤で確立された安全性プロファイルとも類似していた。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

1788 試験パート 1 のセミプリマブ群の 205 例において、多くの TEAE は Grade 1 又は 2 であり、投与の中断や対症療法により管理可能であった。TEAE の発現割合は、セミプリマブ群で 91.2%（187 例）、プラセボ群で 89.2%（182 例）であった。セミプリマブ群の 10%以上で認められ、プラセボ群よりも 5%以上発現割合が高かった TEAE は、発疹、斑状丘疹状皮疹及び甲状腺機能低下症であった。

重篤な TEAE はセミプリマブ群の 17.6%、プラセボ群の 9.3%に発現した。セミプリマブ群で発現割合が 1%以上であった重篤な TEAE は、肺炎（セミプリマブ群 1.0%、プラセボ群 1.0%、以下同順）、副腎機能不全（1.0%、0%）、下痢（1.0%、0%）であった。投与中止に至った TEAE はセミ

プリマブ群の 9.8%、プラセボ群の 1.5%に発現した。死亡に至った TEAE は、両群で各 1.0%（各 2 例）に発現した。

用法・用量（Q3W 継続と Q3W 開始/Q6W 切替）に関わらず、1788 試験パート 1 のセミプリマブの安全性プロファイルは、進行固形癌において確立された安全性プロファイルと一致していた。

IRR 及び imAE はセミプリマブの重要な特定されたリスクである。1788 試験パート 1 の安全性データを評価したところ、新たな安全性シグナルは特定されなかった。本試験でみられた imAE 及び IRR は、これまでにセミプリマブや他の PD-1/PD-L1 阻害剤で確立されているものと同様であった。imAE の発現割合は、1788 試験パート 1 のセミプリマブ群（22.9%）と Monotherapy Pool（20.8%）で同程度であった。投与中止に至った imAE の発現割合も、1788 試験のセミプリマブ群（5.9%）と Monotherapy Pool（4.6%）で同程度であった。

imAE は、通常、治療の中断や中止、全身性コステロイド薬による治療又はホルモン補充療法により管理可能であった。なお、imAE を効果的に特定し管理するためのガイドラインは、添付文書等に記載されている。また特定された ADR は全て既知であり、新たな ADR は特定されなかった。

5.13.2. 1540 試験

1540 試験でセミプリマブの投与を受けた被験者数と投与期間は、進行 CSCC 患者に対するセミプリマブ投与の安全性を評価するのに十分であると考えられる。

セミプリマブは、進行 CSCC 患者の治療において許容可能な安全性プロファイルを示した。1540 試験の Group 1～3、6 において新たな安全性シグナルは特定されなかった。

Group 1～3 全体で 193 例の被験者がセミプリマブの投与を 1 回以上受け、うち 137 例（Group 1 の 59 例と Group 2 の 78 例）が 3 mg/kg Q2W の投与を受け、56 例（Group 3）が 350 mg Q3W の投与を受けた。

TEAE の発現割合は、Group 1～3 全体で 99.5%であった。TEAE の発現割合は、Group 1～3 の間で同程度であった。多くの TEAE は Grade 1 又は 2 であり、投与の中断又は対症療法により管理可能であった。Group 1～3 全体で 15%以上に認められた TEAE は、疲労、下痢、悪心、そう痒症、関節痛、発疹、咳嗽であった。

重篤な TEAE の発現割合は、Group 1～3 全体で 38.9%（75 例）であった。多く認められた重篤な TEAE（3 例以上）は、肺臓炎（9 例）、蜂巣炎及び肺炎（各 7 例）、敗血症（4 例）、皮膚感染及び転倒（各 3 例）であった。

投与中止に至った TEAE の発現割合は、Group 1～3 全体で 10.4%（20 例）であった。死亡に至った TEAE の発現割合は 2.6%（5 例）であり、1 件の死亡（PT 名：死亡 NOS）がセミプリマブとの因果関係が否定できないと判断された。

Group 6 で TEAE の発現割合は 98.8%であった。多くの TEAE は Grade 1 又は 2 であり、投与の中断又は対症療法により管理可能であった。20%以上の被験者で認められた TEAE は、疲労、そう痒症、下痢、悪心であった。

重篤な TEAE の発現割合は 52.1%（86 例）であった。多く認められた重篤な TEAE は、肺炎（6 例）、心不全、転倒及び錯乱状態（各 4 例）であった。

Group 6 で投与中止に至った TEAE の発現割合は 17.6%（29 例）であった。死亡に至った TEAE の発現割合は 12.1%（20 例）であったが、免疫介在性である、又はセミプリマブとの因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。

imAE は、通常、治療の中断や中止、全身性コステロイド薬による治療又はホルモン補充療法により管理可能であった。なお imAE を効果的に特定し管理するためのガイドラインは、添付文書等に記載されている。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1. 治療の背景

標準的な局所治療を受けた、再発のリスクが高い CSCC 患者において、再発（局所領域又は遠隔）を予防し得る新たな治療選択肢が求められている。

また、進行 CSCC（転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC）は、重篤かつ生命を脅かす疾患であるが、有効かつ忍容性がある治療選択肢が限られていることから、有効性及び安全性に優れた治療に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

6.1.1. 現行の治療法

現在、高リスク CSCC 患者に対して、局所領域又は遠隔の再発リスクを低減し、進行 CSCC（転移性 CSCC 又は根治的手術若しくは根治的放射線療法が適応とならない局所進行 CSCC）への移行を予防する術後補助療法は、放射線療法以外に存在しない。1788 試験以前には、類似の CSCC 患者集団における唯一の大規模無作為化試験は POST 試験であった。この試験では術後放射線療法と白金製剤併用放射線療法を比較したが、術後放射線療法に白金製剤化学療法を追加する利点を示すことができなかった（Porceddu, 2018）。最近では、高リスク CSCC に対する術後補助療法としてペムブロリズマブの臨床試験が実施されたが、有効性を示すことができなかった（Merck & Co., 2024）

進行 CSCC は重篤な腫瘍性疾患である。現在利用可能な進行 CSCC の治療が効果を示さない場合、増大し潰瘍化した腫瘍が残存することが多く、患者には最善の支持療法しか提供されない状況となる（Stratigos, 2023）。緩和的放射線療法は、疼痛のコントロール、出血、神経周囲への病変拡散の最小化を目的として施行されることがある（Bertino, 2016）（Vuong, 2017）。オピオイドが効果的な疼痛管理のために必要となることもあり、管理されていない疼痛は QoL を著しく低下させる（Stratigos, 2023）。局所治療による最善の支持療法にもかかわらず、終末期に近い進行 CSCC 患者では、腫瘍の悪臭や腫瘍隣接皮膚の浸軟が持続的な問題となることがある（van Leeuwen, 2000）（Furka, 2022）（Stratigos, 2023）。これらの相互に関連する過程による深刻な健康への影響のため、制御不能な局所進行 CSCC は致死性疾患である（Schmults, 2013）（Sun, 2019）。したがって、進行 CSCC の予防には高いアンメットメディカルニーズがある。国内では、2024 年に免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが、根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍の治療薬として承認されたが、進行 CSCC の治療選択肢は依然として限られている。

6.2. ベネフィット・リスク評価

6.2.1. 高リスク CSCC（1788 試験パート 1）

1788 試験パート 1 の有効性の結果から、手術及び放射線治療後の再発高リスク CSCC 患者の治療において、術後補助療法としてのセミプリマブは、診療体系を大きく変えうる治療薬であり、高リスク CSCC 患者の長年のアンメットメディカルニーズに応えるものであることが示された。

1788 試験パート 1 の第 1 回中間解析は、事前の規定に従って 89 件の DFS イベント発生時に実施され、主要評価項目である DFS を達成した。セミプリマブ群はプラセボ群と比較して、統計学的に有意な DFS の改善を示した（ハザード比：0.319［95% CI：0.199, 0.511］、p <0.0001）。

副次評価項目である局所領域再発までの期間及び遠隔再発までの期間は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で良好な結果を示し、臨床的に意義のある DFS の改善が裏付けられた。局所領域再発及び遠隔再発は生命を脅かすものであるが、セミプリマブ群ではプラセボ群と比較していずれの再発も減少した。

セミプリマブは、高リスク CSCC における術後補助療法として、許容可能な安全性プロファイルを示した。1788 試験パート 1 におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、異なるがん種の患者集団においてこれまでに得られているセミプリマブの安全性プロファイルと一致しており、また他の PD-1/PD-L1 阻害剤で確立された安全性プロファイルとも類似していた。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

imAE は、通常、治療の中断や中止、全身性コステロイド薬による治療又はホルモン補充療法により管理可能であった。なお imAE を効果的に特定し管理するためのガイドラインは、添付文書等に記載されている。

さらに 1788 試験パート 1 では、高リスク CSCC における術後補助療法としてセミプリマブ投与を受けた日本人被験者と非日本人被験者において、同様の有効性及び安全性が認められた。

以上より、高リスク CSCC 患者に術後補助療法としてセミプリマブを以下の用法・用量で投与したときのベネフィット・リスク評価は良好と判断した。

- セミプリマブ 350 mg を Q3W で（最長 12 週間）、その後 700 mg を Q6W で静脈内投与（最長 36 週間）、合計最長投与期間は 48 週間
- セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 48 週間）

6.2.2. ベネフィット・リスク評価：進行 CSCC（1540 試験）

1540 試験の最終解析における ORR は、Group 1～3 で 47.2%であった。Group 別では、Group 1（転移性 CSCC）50.8%（95% CI：37.5, 64.1）、Group 2（局所進行 CSCC）44.9%（95% CI：33.6, 56.6）、Group 3（転移性 CSCC）46.4%（95% CI：33.0, 60.3）であった。この結果は、セミプリマブが転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC の両方に対して一貫して有効であることを示している。また Group 6（転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC）の最終解析結果は、Group 1～3 の結果と一致していた。

独立中央判定による ORR 及び DOR などで評価される有効性は、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある結果を示し、セミプリマブの転移性 CSCC 又は局所進行 CSCC 患者に対する臨床的ベネフィットが確認された。

1540 試験におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、異なるがん種の患者集団においてこれまでに得られているセミプリマブの安全性プロファイルと一致しており、他の PD-1/PD-L1 阻害剤で確立された安全性プロファイルとも類似していた。また、既存の抗がん剤全身療法と比較して安全性プロファイルは良好であった。転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC が重篤かつ生命を脅かす性質であることからも、セミプリマブの安全性プロファイルは許容可能であると考えられる。

以上より、転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC 患者にセミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与したときのベネフィット・リスク評価は良好であり、転移性 CSCC 又は局所進行 CSCC を有する日本人患者の治療において重要な進展をもたらす治療薬になりうると考えられる。

7. 参考文献

AJCC. Cancer Staging Manual. 8th ed: American College of Surgeons & Springer International Publishing; 2017.

Ansai SI, Umebayashi Y, Katsumata N, Kato H, Kadono T, Takai T, et al. Japanese Dermatological Association Guidelines: Outlines of Guidelines for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma 2020. The Journal of dermatology. 2021;48(7):e288-e311.

Attal ZG, Shalata W, Soklakova A, Tourkey L, Shalata S, Abu Saleh O, et al. Advanced and Metastatic Non-Melanoma Skin Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Features, and Treatment Options. Biomedicines. 2024;12(7).

Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. Eur J Cancer. 2016;63:41-52.

Brewster AM, Lee JJ, Clayman GL, Clifford JL, Reyes MJ, Zhou X, et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(15):1974-8.

Catalano M, Nozzoli F, De Logu F, Nassini R, Roviello G. Management Approaches for High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with Perineural Invasion: An Updated Review. Current treatment options in oncology. 2024;25(9):1184-92.

Clopper C, Pearson E. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. Biometrika. 1934;26(4):404-13.

Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL, Davies K, Frytak J, Lowy I, et al. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. Cancer Med. 2020;9(20):7381-7.

Dai S, Jia R, Zhang X, Fang Q, Huang L. The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases. Cellular immunology. 2014;290(1):72-9.

European Medicine Agency. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man: European Medicines Agency: Science Medicines Health; 2017 [cited 29 Oct 2017]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf

Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. The New England journal of medicine. 2003;348(17):1681-91.

Freeman A, Bridge JA, Maruthayanar P, Overgaard NH, Jung JW, Simpson F, et al. Comparative immune phenotypic analysis of cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Intraepidermal Carcinoma in immune-competent individuals: proportional representation of CD8+ T-cells but not FoxP3+ Regulatory T-cells is associated with disease stage. PloS one. 2014;9(10):e110928.

Fujisawa Y, Funakoshi T, Nakamura Y, Ishii M, Asai J, Shimauchi T, et al. Nation-wide survey of advanced non-melanoma skin cancers treated at dermatology departments in Japan. Journal of dermatological science. 2018;92(3):230-6.

Furka A, Simkó C, Kostyál L, Szabó I, Valikovics A, Fekete G, et al. Treatment Algorithm for Cancerous Wounds: A Systematic Review. Cancers. 2022;14(5).

Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, Habicht A, Azuma M, Yagita H, et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. The Journal of experimental medicine. 2005;202(2):231-7.

Guo A, Liu X, Li H, Cheng W, Song Y. The Global, Regional, National Burden of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (1990–2019) and Predictions to 2035. European Journal of Cancer Care. 2023;2023(1):5484597.

Habicht A, Dada S, Jurewicz M, Fife BT, Yagita H, Azuma M, et al. A link between PDL1 and T regulatory cells in fetomaternal tolerance. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2007;179(8):5211-9.

Hosseini TM, Park SJ, Guo T. The Mutational and Microenvironmental Landscape of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. Cancers. 2024;16(16):2904.

Kasagi S, Kawano S, Kumagai S. PD-1 and autoimmunity. Critical reviews in immunology. 2011;31(4):265-95.

Leitenberger JJ, Rogers H, Chapman JC, Maher IA, Fox MC, Harmon CB, et al. Defining recurrence of nonmelanoma skin cancer after Mohs micrographic surgery: Report of the American College of Mohs Surgery Registry and Outcomes Committee. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016;75(5):1022-31.

Levine DE, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of Patients With Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: A 10-Year Single-Institution Cohort Study. JAMA Dermatol. 2015;151(11):1220-5.

Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Schantz SP, Ota DM, et al. 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. Journal of the National Cancer Institute. 1992;84(4):235-41.

Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(25):3419-26.

Merck & Co. I. Merck Provides Update on Phase 3 KEYNOTE-867 and KEYNOTE-630 Trials 2024 [updated 29 Aug 2024; cited 2025 25 Mar]. Available from: https://www.merck.com/news/merck-provides-update-on-phase-3-keynote-867-and-keynote-630-trials/

Muhleisen B, Petrov I, Gachter T, Kurrer M, Scharer L, Dummer R, et al. Progression of cutaneous squamous cell carcinoma in immunosuppressed patients is associated with reduced CD123+ and FOXP3+ cells in the perineoplastic inflammatory infiltrate. Histopathology. 2009;55(1):67-76.

Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(12):2375-91.

Nehal KS, Bichakjian CK. Update on Keratinocyte Carcinomas. The New England journal of medicine. 2018;379(4):363-74.

Ogata D, Namikawa K, Nakano E, Fujimori M, Uchitomi Y, Higashi T, et al. Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016-2017. Cancer Sci. 2023;114(7):2986-92.

Okazaki T, Honjo T. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. Trends in immunology. 2006;27(4):195-201.

Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, Drummond JA, Peng SA, Saade RE, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(24):6582-92.

Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, Stoneley A, Veness MJ, Kenny LM, et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(13):1275-83.

Saito-Sasaki N, Aoki M, Fujii K, Yamamura K, Hitaka T, Hirano Y, et al. Age over 90 years is an unfavorable prognostic factor for resectable cutaneous squamous cell carcinoma. The Journal of dermatology. 2025;52(1):183-6.

Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. JAMA Dermatol. 2013;149(5):541-7.

Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(2):364-70.

Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, van Akkooi A, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention-Update 2023. Eur J Cancer. 2023;193:113251.

Sun L, Chin RI, Gastman B, Thorstad W, Yom SS, Reddy CA, et al. Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. JAMA Dermatol. 2019;155(4):442-7.

UICC. Manual of Clinical Oncology. 9th ed. Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK: Union for International Cancer Control (UICC) and John Wiley & Sons, Ltd; 2015.

van Leeuwen BL, Houwerzijl M, Hoekstra HJ. Educational tips in the treatment of malignant ulcerating tumours of the skin. Eur J Surg Oncol. 2000;26(5):506-8.

Vuong W, Lin J, Wei RL. Palliative radiotherapy for skin malignancies. Ann Palliat Med. 2017;6(2):165-72.

Wafula PO, Teles A, Schumacher A, Pohl K, Yagita H, Volk HD, et al. PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model. American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989). 2009;62(5):283-92.

Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. Oncologist. 2016;21(10):1230-40.

Yamazaki E, Fujimura T, Takahashi-Watanabe M, Amagai R, Tamabuchi E, Oka K, et al. An Evaluation of Prognostic Factors in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Study of 237 Japanese Cases. J Clin Med. 2025;14(4).

Yang F, Paccaly AJ, Rippley RK, Davis JD, DiCioccio AT. Population pharmacokinetic characteristics of cemiplimab in patients with advanced malignancies. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2021;48(4):479-94.

Yu SH, Bordeaux JS, Baron ED. The immune system and skin cancer. Advances in experimental medicine and biology. 2014;810:182-91.

Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. Eur J Cancer. 2016;60:210-25.

オプジーボ点滴静注® 添付文書. 小野薬品工業株式会社, Ltd.; 2025.

日本皮膚科学会. 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版　有棘細胞癌診療ガイドライン 2020（2021 年 3 月 20 日更新版）. Jpn J Dermatol. 2020;130(12):2501-33.

日本皮膚科学会. 皮膚がん診療ガイドライン第 4 版　有棘細胞癌診療ガイドライン 2025. Jpn J Dermatol. 2025;135(6):1531-78.