目次

略号及び用語の定義 2
1. 背景及び概観 3
1.1. 分析法の同等性と製剤の製造方法変更範囲の概要 4
1.2. 分析法の概要 4
2. 個々の試験結果の要約 5
2.1. 生体試料分析法 5
2.1.1. ヒト血清中機能性セミプリマブ濃度の定量 5
2.1.2. ヒト血清中抗セミプリマブ抗体の検出 5
2.1.3. ヒト血清中抗セミプリマブ中和抗体の検出 5
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 6
3.1. 結論 6
4. 参考文献 7
5. 付録 8

表目次

Table 1: 分析法の概要 4
Table 2: 臨床試験における機能性セミプリマブ濃度の評価に用いた分析法 8
Table 3: 臨床試験における免疫原性の評価に用いた分析法 8

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
BCC	Basal cell carcinoma	基底細胞癌
CSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	有棘細胞癌
IgG4	Immunoglobulin G4	免疫グロブリン G4
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
PD-1	Programmed death receptor-1	-
PD-L1	Programmed death-ligand 1	-
PD-L2	Programmed death-ligand 2	-
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6 週間間隔

1. 背景及び概観

セミプリマブ（開発コード：REGN2810）は、PD-1 受容体に対するヒンジ安定化 IgG4 ヒトモノクロナール抗体であり、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との相互作用を阻害し、T 細胞を活性化する（Papadopoulos, 2020）。

セミプリマブは、日本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適応症について承認されている。また海外では、CSCC 及び基底細胞癌の治療薬としても承認されている。

本概要では、再発高リスク CSCC 患者に対する術後補助療法としてのセミプリマブ投与を評価する R2810-ONC-1788 試験（1788 試験）及び進行 CSCC（転移性 CSCC 又は根治切除や根治的放射線治療の対象とならない局所進行 CSCC）患者を対象とした R2810-ONC-1540 試験（1540 試験）に関する情報を示す。進行 CSCC に対する申請用法・用量は、国内外で複数の効能・効果に対し既に承認されているセミプリマブ 350 mg Q3W の静脈内投与である。CSCC における術後補助療法に対しては、350 mg Q3W で 12 週間投与した後、700 mg を Q6W で、若しくは 350 mg を Q3W で、再発若しくは許容できない毒性が認められるまで又は最長で 48 週に達するまで投与する用法・用量の追加を予定している。

セミプリマブの生物薬剤学的プロファイルは広範に検討され、日本での初回申請時に詳細に報告されている（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）。本概要では、臨床開発全体を通じて使用された、ヒト血清中の機能性セミプリマブ濃度、ADA 及び NAb を評価するために開発され、バリデートされた分析法を 2 項に要約した。

1.1. 分析法の同等性と製剤の製造方法変更範囲の概要

臨床試験用製剤は、承認済みの市販セミプリマブ製剤（子宮頸癌の承認申請時の Module 3.2.P.2 製剤開発の経緯の項）と同等の製造方法及び工程を用いて製造された。セミプリマブの製剤開発に関する詳細な情報は、初回承認申請添付資料中に記載されている（子宮頸癌の承認申請時の Module 3.2.P.2.2 製剤の項）。現行承認品と比較して、製造工程及び製剤に変更はない。セミプリマブ 700 mg Q6W の静脈内投与では、現行承認の商用製造工程に従って製造された製剤が投与された。

1.2. 分析法の概要

1788 試験の高リスク CSCC 患者及び 1540 試験の進行 CSCC 患者から採取した検体に対し、機能性セミプリマブ及び免疫原性を評価するために使用された全ての方法は、初回申請時（子宮頸癌の承認申請時の Module 2.7.1）と同じであり、2 項に要約した。各分析法の分析能は、ヒト試料中分析対象物質の定量又は検出に対する適合性を示すために、事前に定められたパラメータに関してバリデートされた（Table 1）。分析法のパラメータと、その分析法が検体分析に使用された臨床試験の概要を 5 項の Table 2 及び Table 3 に示す。

Table 1: 分析法の概要

分析法	分析能
ヒト血清中機能性セミプリマブの定量	分析法の詳細と結果は、子宮頸癌の承認申請資料（Module 2.7.1 及び Module 5.3.1.4 REGN2810-AV-14109-VA-01V2）に示した。分析法の感度の詳細は本概要中に示す。
ヒト血清中抗セミプリマブ抗体の検出	分析法の詳細と結果は、子宮頸癌の承認申請資料（Module 2.7.1 及び Module 5.3.1.4 REGN2810-AV-17008-VA-01V2）に示した。分析法の感度及び Drug Tolerance の詳細は本概要中に示す。
ヒト血清中抗セミプリマブ中和抗体の検出	分析法の詳細と結果は、子宮頸癌の承認申請資料（Module 2.7.1 及び Module 5.3.1.4 REGN2810-AV-17131-VA-01V1）に示した。分析法の感度及び Drug Tolerance の詳細は本概要中に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 生体試料分析法

2.1.1. ヒト血清中機能性セミプリマブ濃度の定量

バリデートされた機能性セミプリマブ濃度分析法の詳細は、子宮頸癌の承認申請時の Module 2.7.1 に示した。本分析法のパラメータを Table 2 に示す。全ての分析結果は、Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Appendix 16.1.15 及び Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 CSR Appendix 16.4 に示した。

2.1.2. ヒト血清中抗セミプリマブ抗体の検出

バリデートされた ADA 分析法の詳細は、子宮頸癌の承認申請時の Module 2.7.1 に示した。本分析法のカットポイントは、関連するガイダンス及び文献（Devanarayan, 2017）（EMA, 2017）（FDA, 2019）（Shankar, 2008）で推奨されている統計的手法に基づいて設定された。本分析法のパラメータを Table 3 に示す。全ての分析結果は、Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Appendix 16.1.15 及び Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 CSR Appendix 16.4 に示した。

2.1.3. ヒト血清中抗セミプリマブ中和抗体の検出

バリデートされた NAb 分析法の詳細は、子宮頸癌の承認申請時の Module 2.7.1 に示した。本分析法のパラメータを Table 3 に示す。全ての分析結果は、Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Appendix 16.1.15 及び Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 CSR Appendix 16.4 に示した。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 結論

高リスク CSCC 患者及び進行 CSCC 患者を対象としてセミプリマブの投与を評価する 1788 試験及び 1540 試験で使用されたセミプリマブの臨床試験用製剤は、市販用製剤と同様の製造方法と工程で製造された。

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。機能性セミプリマブの分析法では、ヒト血清中の機能性セミプリマブ濃度を定量した。また ADA 及び NAb 評価に採用された分析法により、1788 試験及び 1540 試験において抗セミプリマブ抗体の産生を特異的に検出することが可能になった。

各臨床試験の詳細な結果は、Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR 及び Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 CSR に示した。

4. 参考文献

Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, Seger ME, Krug K, Bowsher RR. Recommendations for Systematic Statistical Computation of Immunogenicity Cut Points. The AAPS journal. 2017;19(5):1487-98.

EMA. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. London, United Kingdom: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2017.

FDA. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products —Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2019.

Papadopoulos KP, Johnson ML, Lockhart AC, Moore K, Falchook GS, Formenti SC, et al. First-In-Human Study of Cemiplimab Alone or In Combination with Radiotherapy and/or Low-dose Cyclophosphamide in Patients with Advanced Malignancies. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2020;26(5):1025-33.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2008;48(5):1267-81

5. 付録

Table 2: 臨床試験における機能性セミプリマブ濃度の評価に用いた分析法

バリデーション報告書及び添付場所	分析対象	感度 LLOQ（µg/mL）	臨床試験	分析報告書の添付場所
子宮頸癌の承認申請時に提出	機能性セミプリマブ	0.078	R2810-ONC-1788	Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Appendix 16.1.15
			R2810-ONC-1540	Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 CSR Appendix 16.4

LLOQ=lower limit of quantitation

Table 3: 臨床試験における免疫原性の評価に用いた分析法

バリデーション報告書及び添付場所	分析対象	感度（ng/mL）	DTL[a]（µg/mL）	臨床試験	分析報告書の添付場所
子宮頸癌の承認申請時に提出	ADA	2.4	415[a]	R2810-ONC-1788	Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Appendix 16.1.15
				R2810-ONC-1540	Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 CSR Appendix 16.4
子宮頸癌の承認申請時に提出	NAb	274	0.33[b]	R2810-ONC-1540	Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 CSR Appendix 16.4

DTL=drug tolerance limit; ADA=anti-drug antibodies; NAb=Neutralizing antibodies
[a] Established with 100 ng/mL of the positive control.
[b] Established with 500 ng/mL of the positive control.

目次

略号及び用語の定義 4
1. 背景及び概観 6
1.1. 背景 6
1.2. CSCC の背景 6
1.3. 薬物動態又は薬力学のデータを含む試験の概要 6
1.4. 薬物動態データ及び解析の概要 10
1.4.1. 薬物動態解析のための分析法 10
1.4.2. 薬物動態データの収集と解析 10
1.5. 母集団 PK 解析の概要 10
1.5.1. CSCC 患者における母集団 PK 解析 11
1.6. CSCC 患者における有効性及び安全性の曝露—反応解析の概要 12
1.6.1. 進行 CSCC における有効性に関する曝露—反応関係の解析 12
1.6.2. 進行 CSCC における安全性に関する曝露—反応関係の解析 12
1.7. 薬動力学データ及び解析の概要 12
1.8. 免疫原性及び解析の概要 12
1.8.1. 免疫原性を評価した試験 12
1.8.2. 免疫原性評価の分析法 13
1.8.3. 免疫原性データの収集と解析 13
1.9. 用法・用量の選択 14
1.9.1. 進行 CSCC 14
1.9.2. 高リスク CSCC 患者における術後補助療法 15
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1. 患者を対象とした試験 16
2.1.1. 1540 試験– 進行 CSCC 患者を対象とした試験 16
2.1.1.1. 試験デザイン 16
2.1.1.2. 薬物動態の結果 16
2.1.1.3. 免疫原性の結果 18
2.1.2. 1788 試験 - 高リスク CSCC 患者における術後補助療法を対象とした試験 18
2.1.2.1. 試験デザイン 18
2.1.2.2. 薬物動態の結果 18
2.1.2.3. 免疫原性の結果 20
2.1.3. 日本人集団における薬物動態データ 21

2.2. 母集団 PK 及び母集団 PK/PD 解析 21
2.2.1. 進行 CSCC における母集団 PK 解析（Population PK Report 18022） 21
2.2.2. 高リスク CSCC 患者（1788 試験）における予測性能評価を用いた外部検証 22
2.2.3. 曝露—反応関係の解析 25
2.2.3.1. 進行 CSCC における曝露—反応解析 25
2.2.3.2. 高リスク CSCC における曝露—反応解析 32
3. CSCC 患者を対象とした試験間での結果の比較及び分析 33
3.1. 試験間での薬物動態の比較 33
3.1.1. 1540 試験（進行 CSCC 患者）と 1788 試験（高リスク CSCC 患者）の薬物動態の比較 33
3.2. 試験間の薬物動力学に関する結果の比較 34
3.3. 試験間の曝露—反応相関の比較 34
4. 特別な試験 35
4.1. 免疫原性 35
4.1.1. 1540 試験（進行 CSCC 患者）における免疫原性 35
4.1.2. 1788 試験（高リスク CSCC 患者）における免疫原性 36
4.1.3. 結論 37
5. 参考文献 38

表目次

Table 1: セミプリマブの臨床薬理を評価した臨床試験の概要 8

Table 2: Summary of C_{trough} and C_{max} of Functional Cemiplimab in Serum After First Dose and at Steady State by Group in Patients with Advanced CSCC (Study R2810-ONC-1540, PKAS) 18

Table 3: Summary of Observed Concentrations of Functional Cemiplimab in Serum by Time and Treatment Arm in Patients with High-Risk CSCC (Study R2810-ONC-1788, PKAS) 20

Table 4: Model-Derived Steady State Exposure Predictions by Treatment Group for Cemiplimab in Patients with High-Risk CSCC (Updated Model) 25

Table 5: Summary of Observed C_{trough} and C_{max} of Functional Cemiplimab in Serum After First Dose and At Steady State by Treatment in Patients with Advanced CSCC (Study R2810-ONC-1540 and R2810-ONC-1788, PKAS) 33

Table 6: Summary of ADA Status, ADA Category, and Maximum Titer Category, and NAb Status by Group in Patients with Advanced CSCC (Study R2810-ONC-1540, AAS) 35

Table 7: Summary of ADA Status, ADA Category, and Maximum Titer Category by Treatment Arm in Patients with High-risk CSCC (Study R2810-ONC-1788, AAS) 36

図目次

Figure 1: Box Plot of C_{trough} and C_{max} of Functional Cemiplimab in Serum at Steady State by Group in Patients with Advanced CSCC (Study R2810-ONC-1540, PKAS) 17

Figure 2: Mean (SD) Observed Concentrations of Functional Cemiplimab in Serum by Nominal Time and Treatment Arm in Patients with High-Risk CSCC (Study R2810-ONC-1788, Log-Scaled, PKAS) 19

Figure 3: External Prediction-Corrected Visual Predictive Check for Cemiplimab Exposure in Patients with High-Risk CSCC Receiving 350 mg Q3W Only Dosing Regimen 23

Figure 4: External Prediction-Corrected Visual Predictive Check for Cemiplimab Exposure in Patients with High-Risk CSCC Receiving 350 mg Q3W Start/700 mg Q6W Switch Dosing Regimen (Per Protocol at Week 12) 24

Figure 5: Cemiplimab Exposure Metrics Versus Best Overall Response in Patients Considered as Responder or “All Others” – CSCC Efficacy Population 26

Figure 6: Overall Response Rate (Mean [CI] of Best Overall Response) by Quartiles of Exposure and Logistic Regression of Best Overall Response in Patients With CSCC 28

Figure 7: Kaplan-Meier Analysis of Duration of Response by Quartiles of Exposure Metrics in Patients with CSCC 30

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
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_1	Area under the concentration-time curve after the first dose	初回投与後の血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{6wk}	Area under the concentration-time curve over a 6-week period	6 週間にわたる投与後に定常状態に至ったときの血中濃度-時間曲線下面積
$C_{avg,ss}$	Average concentration at steady state	定常状態における平均血中濃度
C_{eoi}	Concentration at end of infusion	投与後血中濃度
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum concentration at steady state	定常状態における最高血中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚有棘細胞癌
C_{trough}	Trough concentration	トラフ血中濃度（C_{min}）
$C_{trough,ss}$	Trough concentration at steady state	定常状態におけるトラフ血中濃度（C_{min}）
DOR	Duration of response	奏効期間
E-R	Exposure-response	曝露―反応
IV	Intravenous(ly)	静脈内（投与）
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
ORR	Overall response rate	奏効率
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PKAS	Pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PR	Partial response	部分奏効
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6 週間間隔
SD	Standard deviation	標準偏差

略号	英語	日本語
V_2	Volume of the central compartment	中心コンパートメント分布容積
V_3	Volume of the peripheral compartment	末梢コンパートメント分布容積
V_{ss}	Volume at steady state	定常状態における分布容積

1. 背景及び概観

1.1. 背景

本概要では、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 R2810-ONC-1540 試験（1540 試験）及び再発高リスク CSCC（術後再発リスクの高い局所進行 CSCC）患者に対する術後補助療法としてのセミプリマブ投与を評価する R2810-ONC-1788 試験（1788 試験）から得られた PK データ、免疫原性及び母集団 PK 解析結果を示す。本概要で提示する主な結果を以下に示す：

- 1540 試験及び 1788 試験においてスパースサンプリングで収集された血清中セミプリマブ濃度の解析
- 進行 CSCC 患者を含む複数のがん種の固形癌患者で観察されたセミプリマブの曝露の類似性を示す母集団 PK 解析（Module 5.3.3.5 R2810-PK-21056_PK_01V1、PopPK 21056）、1788 試験から得られたセミプリマブ濃度と母集団 PK モデルに基づいて予測した濃度を比較する、予測性能評価を用いた外部検証（Module 5.3.3.5 R2810-PK-25042_CP_01V1、PopPK 25042）
- 進行 CSCC 患者を対象とした 1540 試験及び高リスク CSCC 患者を対象とした 1788 試験で観察された曝露の比較
- 1540 試験及び 1788 試験におけるセミプリマブの免疫原性の評価

1.2. CSCC の背景

CSCC の背景については Module 2.5 [1.4 項]を参照のこと。

1.3. 薬物動態又は薬力学のデータを含む試験の概要

本申請で検討した試験の一覧を Table 1 に示す。

1540 試験は、進行 CSCC 患者におけるセミプリマブの第 2 相、非無作為化、多施設共同試験であり、固定用量の 350 mg Q3W と体重換算の 3 mg/kg Q2W を評価した。本概要では、Group 1～3 及び Group 6 から得られたセミプリマブ濃度データを示したが、Group 4 及び 5 の結果は探索的であるため本申請には含めていない。

1788 試験は、外科的切除及び放射線療法後の再発高リスクの CSCC 患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブの安全性、有効性、PK 及び免疫原性をプラセボと比較して評価した（Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR [Appendix 16.1.1]）。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 で最長 48 週間静脈内投与
- プラセボを Q3W で最長 48 週間静脈内投与

治験実施計画書改訂第 2 版以降は、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（Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 7.1]）。

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

なお母集団 PK 解析及び E-R 解析にデータが含まれる R2810-ONC-1423 試験（1423 試験）は、CSCC を含む進行がん患者を対象としたセミプリマブの First-in-human 非盲検試験であり、用量漸増コホートと拡大コホートが含まれる。拡大コホート 7 及びコホート 8 において、それぞれ転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC の患者に、3 mg/kg Q2W の用法・用量でセミプリマブが投与された（子宮頸癌の承認申請時の Module 5.3.5.2）。

Table 1: **セミプリマブの臨床薬理を評価した臨床試験の概要**

試験番号	**試験対象集団**	**試験デザイン**	**用法・用量**	**本申請に含まれる PK 及び ADA データ／データカットオフ日**
進行 CSCC				
R2810-ONC-1540 *完了した試験*	以下の成人患者： **Group 1:** 転移性 CSCC **Group 2:** 局所進行 CSCC **Group 3:** 転移性 CSCC **Group 6:** 進行 CSCC (転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC)	第 2 相、非無作為化、多施設共同試験	セミプリマブを 30 分以上かけて静脈内投与: **Group 1:**セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で最長 96 週間静脈内投与 **Group 2:**セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で最長 96 週間静脈内投与 **Group 3:**セミプリマブ 350 mg を Q3W で最長 54 週間静脈内投与 **Group 6:**セミプリマブ 350 mg を Q3W で最長 108 週間静脈内投与 投与期間が完了するまで、又は疾患進行、許容できない毒性、若しくは同意撤回まで投与を継続した。	PK 解析対象集団 353 例（Group 1～3：189 例、Group 6：164 例） ADA 解析対象集団 290 例（Group 1～3：157 例、Group 6：133 例） 母集団 PK 解析に含まれる PK データ：Group 1～3（203 例） 1788 試験との比較に含まれる PK データ：Group 3 及び Group 6（217 例） 最終解析の DBL 日：2024 年 1 月 17 日

試験番号	試験対象集団	試験デザイン	用法・用量	本申請に含まれる PK 及び ADA データ／データカットオフ日
高リスク CSCC				
R2810-ONC-1788 *試験進行中*	外科的切除及び放射線療法後の再発高リスクの CSCC の成人男性又は女性患者	第 3 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験 **パート 1（盲検）** 投与期間：最長 48 週間、追跡調査期間：2 年間 **パート 2（非盲検）** 任意で最長 96 週間投与	**パート 1（盲検）** **“Q3W 継続”** セミプリマブ 350 mg 又はプラセボを Q3W で最長 48 週間静脈内投与 **“Q3W 開始/Q6W 切替”** 治験実施計画書改訂第 2 版以降 セミプリマブ 350 mg 又はプラセボを Q3W で最長 12 週間、その後セミプリマブ 700 mg 又はプラセボを Q6W で最長 36 週間投与（合計最長投与期間：48 週間） **パート 2（非盲検）** セミプリマブ 350 mg を Q3W で最長 96 週間静脈内投与	**パート 1（盲検）** PK 解析対象集団： • セミプリマブ群：350 mg Q3W 継続 59 例、350 mg Q3W 開始/700 mg Q6W 切替 138 例 • プラセボ群：Q3W 継続 21 例、Q3W 開始/Q6W 切替は該当なし ADA 解析対象集団： • セミプリマブ群：350 mg Q3W 継続 17 例、350 mg Q3W 開始/700 mg Q6W 切替 131 例 • プラセボ群：Q3W 継続 6 例、Q3W 開始/Q6W 切替 133 例 PK 及び ADA の主要解析データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 **パート 2（非盲検）** 該当するデータなし

[a.] The protocol provided guidance on how ongoing patients could switch to Q6W dosing if the patient was beyond week 12 at the time of PA 2 (Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Appendix 16.1.1, Section 7.1).

Abbreviations: ADA, anti-drug antibody; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; CSR, Clinical study report; IV, Intravenous; PA, Protocol amendment; PK, Pharmacokinetics; PopPK, Population pharmacokinetics; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; DBL, database lock.

Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 CSR, Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR; Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR.

1.4. 薬物動態データ及び解析の概要

1.4.1. 薬物動態解析のための分析法

血清検体中の機能性セミプリマブ濃度の定量には、バリデートされた分析法を用いた。機能性セミプリマブの定量下限値は、未希釈ヒト血清中で 0.078 µg/mL であった（Module 2.7.1 [Table 2]）。

1.4.2. 薬物動態データの収集と解析

1540 試験において、PK 解析対象集団には、セミプリマブが投与され、初回投与後に 1 回以上セミプリマブ濃度が得られている被験者を含めた。血液検体は、Cycle 1 の 4 回の投与それぞれについて、投与前（C_{trough}）及び投与終了時（C_{eoi}）に、またその後の 96 週間の投与期間を通じて、選択されたサイクルの Day 1 の投与前と投与終了時にスパースサンプリングにより採取した。各時点でのセミプリマブ濃度は記述統計量により要約した。PK 解析の詳細は、1540 試験の臨床薬理報告書（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Appendix 16.5]）に示した。

1788 試験において、PK 解析対象集団には、治験薬又はプラセボが投与され、初回投与後に少なくとも 1 時点において欠測ではないセミプリマブ濃度が得られた被験者を含めた。血液検体はスパースサンプリングにより採取した。採取された検体は、治療割り付けに基づいて分析した。なおプラセボ群に無作為割り付けされた被験者からも血液検体を採取したが、盲検解除時にこれらの検体のセミプリマブ濃度の分析は行わないこととした。各時点でのセミプリマブ濃度は記述統計量により要約した。PK 解析の詳細は、1788 試験の臨床薬理報告書（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.14]）に示した。

1788 試験の治験実施計画書初版及び改訂第 1 版（Q3W の用法・用量のみ）では、血液検体は Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1（24 週目）の投与前に採取した（C_{trough}）。サイクルの長さは治験実施計画書に基づき 12 週間とした。血液検体は、投与終了又は早期中止の来院（最終投与後 30±7 日）、追跡調査来院 1（投与終了又は早期中止の来院後 4 ヵ月［±30 日］）及び追跡調査来院 2（投与終了又は早期中止の来院後 8 ヵ月）［±30 日］）の時点で採取した。

治験実施計画書改訂第 2 版では Week 12 に Q6W 投与への切り替えを導入し（Q3W 開始/Q6W 切替）、追加された 700 mg Q6W レジメンでの曝露をより正確に把握するために、追加の PK サンプリング時点を設けた。追加の血液検体は、Cycle 1 Day 1 の投与終了時（C_{max}）、Cycle 1 Day 22（Week 3）の投与前（C_{trough}）、Cycle 3 Day 1（Week 24）の投与前（C_{trough}）及び Cycle 4 Day 1（Week 36）の投与前（C_{trough}）と投与終了時（C_{eoi}）に採取した。

1.5. 母集団 PK 解析の概要

母集団 PK 解析により、固形癌患者からなる全体集団におけるセミプリマブの PK パラメータ及びそのばらつきの要因を評価した（子宮頸癌の承認申請時の Module 5.3.3.5 R2810-MX-18022）。個々の PK パラメータを事後推定し、3 mg/kg Q2W 投与後と 350 mg Q3W 投与後の濃度-時間プロファイ

ル及び曝露を比較した。また、母集団 PK 解析対象集団（1423 試験と 1540 試験の患者集団を合わせた）で観察された体重範囲と同様の 2,000 人の患者集団において、3 mg/kg Q2W と 350 mg Q3W での濃度-時間プロファイルをシミュレーションし比較した。全体集団と CSCC 患者において、セミプリマブの定常状態での個体別曝露及び PK パラメータ（C_{max}、C_{trough} 及び AUC_{6wk}［6 週間にわたる投与後に定常状態に至ったときの AUC］）の推定値とその変動を比較し、3 mg/kg Q2W 及び 350 mg Q3W の用法・用量におけるセミプリマブ曝露の類似性が確認された。

また母集団 PK モデルは、固形癌患者の全体集団と CSCC 患者における個々のセミプリマブ曝露を事後的に予測するためにも使用された。これらの曝露データは、有効性及び安全性の E-R 解析にも使用された（1.6 項）。

1.5.1. CSCC 患者における母集団 PK 解析

母集団 PK の解析対象集団全体の規模と、過去の全ての癌種腫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（結果は 2.2.2 項に示す）。

進行 CSCC

進行 CSCC における母集団 PK 解析の主要目的を以下に簡潔に示す。

1. CSCC を含む複数のがん種の固形癌患者における、全体集団及び個々のセミプリマブの PK パラメータを推定するための母集団 PK モデル（子宮頸癌の承認申請時の Module 5.3.3.5 R2810-MX-18022）を開発する。
2. PK パラメータで観察された変動を説明できる、臨床的に関連する共変量を特定する。
3. 固形癌の全体集団の典型的な患者及び CSCC の典型的な患者の曝露に関する事後推定値及び分散を明らかにし、これらの患者の曝露量の記述統計量を算出する。
4. 350 mg Q3W における濃度-時間プロファイルをシミュレーションし、対応する曝露指標を算出する。さらに同じ患者集団における 3 mg/kg Q2W でシミュレーションした結果と比較する。

高リスク CSCC

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（SD）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 試験の開始前に完了した。

シミュレーションの結果、700 mg Q6W 投与への切り替え後、350 mg Q3W と比較して母集団の $C_{trough,ss}$ が 30.3%低下し、母集団の $C_{max,ss}$ が 54.3%上昇すると予測された。線形動態を示す薬剤で予想されるように、投与量切り替え後の $C_{avg,ss}$ は承認用法・用量である 350 mg Q3W と同等であると予測された。外部検証法を用い、1788 試験で観察された PK データを母集団 PK モデル（PopPK 25042）

による予測値に重ね合わせ、350 mg Q3W 継続及び 350 mg Q3W 開始/700 mg Q6W 切替の両方の用法・用量について、定常状態における C_{max} 及び C_{trough} を推定した（2.2.2 項）。

1.6. CSCC 患者における有効性及び安全性の曝露—反応解析の概要

CSCC の被験者において、セミプリマブの曝露指標と有効性評価項目との関係、並びに CSCC の被験者及び全体の被験者集団におけるセミプリマブの曝露と安全性評価項目との関係を検討する目的で、E-R 解析を実施した（Module 5.3.3.5 R2810-PM-18032-CP-01V1）。

有効性の E-R 解析は、1）CSCC 患者、2）転移性 CSCC 患者、3）局所進行 CSCC 患者の 3 種類を対象集団として実施した。安全性の E-R 解析は、上記の 3 集団に加え、4）セミプリマブの単剤療法を受けている全ての固形癌患者、5）セミプリマブと化学療法との併用療法を受けている固形癌患者、並びにセミプリマブの単剤療法及びセミプリマブと化学療法との併用療法を受けている全ての固形癌患者（4 及び 5）の併合を対象に実施した。CSCC 患者については、1423 試験及び 1540 試験の両方の患者集団から得られた有効性及び安全性の結果を合わせて使用した。

高リスク CSCC 患者に対する E-R 解析は実施しなかった。

1.6.1. 進行 CSCC における有効性に関する曝露—反応関係の解析

有効性についての E-R 解析では、最良総合効果（奏効例は PR 又は CR を達成した被験者［事前に規定された期間にあらかじめ定義された腫瘍サイズの縮小を認めた被験者］）及び DOR（最初の奏効から腫瘍の進行が確認されるまでの期間）を評価し、セミプリマブの曝露指標が奏効の予測因子となり得るかを検討した。これらの E-R 解析には、セミプリマブの曝露指標である初回投与後の曝露量の四分位別の C_{trough}、C_{max} 及び AUC を用いた。

1.6.2. 進行 CSCC における安全性に関する曝露—反応関係の解析

安全性に関する E-R 解析では、初回投与後のセミプリマブ曝露指標（$C_{trough,1}$、$C_{max,1}$、及び AUC_1）を用い、免疫関連有害事象についてセミプリマブの曝露との関係を安全性の観察期間全体にわたって評価した。安全性の E-R 関係は、上記の集団において、検討した全用量の曝露の四分位別に評価した。

1.7. 薬動力学データ及び解析の概要

該当なし

1.8. 免疫原性及び解析の概要

1.8.1. 免疫原性を評価した試験

モノクローナル抗体には免疫原性の可能性があり、セミプリマブでも同様に免疫原性を誘発する可能性がある。そのため、免疫原性を評価するために血清検体を採取して ADA 発現状況を評価し、

ADA 陽性検体については抗体価を測定した。また 1540 試験では、ADA 陽性検体は NAb についても評価した。なお 1788 試験では、過去の試験において免疫原性の発現割合が低く、ヒト検体でセミプリマブ濃度への影響が認められなかったため、中和活性の評価は実施しなかった。

1540 試験では、ADA の有無、ADA のカテゴリー、最大 ADA 抗体価及び NAb の有無状態によって免疫原性を評価することとした。本試験の主な結果は 4.1.1 項に要約した。

1788 試験の治験実施計画書初版では、複数の適応症の試験において治験薬投与下で発現した ADA 又は治験薬投与下で増強した ADA の発現割合が極めて低いことを示すデータが多く蓄積していたことから、免疫原性を評価するための検体採取は計画していなかった。しかし、治験実施計画書改訂第 2 版で新しい用法・用量である Q3W 開始/Q6W 切替の追加とあわせて、免疫原性検体の採取を治験実施計画書に追加した。本試験の主な結果は 4.1.2 項に要約した。

1.8.2. 免疫原性評価の分析法

バリデートされた抗薬物抗体分析法を用いて血清中の ADA を評価した（Module 2.7.1 [2.1.2 項]）。カットポイントは、関連するガイダンス及び文献で推奨されている統計的手法に基づいて設定された（Devanarayan, 2017）（EMA, 2017）（FDA, 2019）（Shankar, 2008）。

1.8.3. 免疫原性データの収集と解析

1540 試験及び 1788 試験において、ADA 解析対象集団には、治験薬（1788 試験の場合は実薬又はプラセボ）が投与され、治験薬の初回投与後に 1 回以上抗セミプリマブ抗体の結果が得られている全ての被験者を含めた。ADA 解析は割り付けられた治療ではなく実際に投与された治療に基づいて行われた。ADA 解析の詳細は、1540 試験（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Appendix 16.5]）及び 1788 試験（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.14]）の臨床薬理報告書に記載した。

ADA の有無（陽性又は陰性）及び抗体価は、評価時点/来院時ごとに解析した。各被験者の ADA の有無は以下のいずれかに分類した。

- 既存の免疫反応：ベースライン時の検体が陽性で、ベースライン後の全ての ADA 抗体価がベースライン時の ADA 抗体価の 9 倍未満であった場合
- 免疫反応陰性：全ての検体が ADA アッセイで陰性と判定された場合
- 免疫反応陽性

免疫反応陽性の ADA は以下のいずれかに分類した。

- 治験薬投与下で発現した ADA：ベースライン時の結果が陰性又は欠測値であり、ベースライン後の ADA アッセイで 1 回以上陽性であった場合。治験薬投与下で発現した ADA は、さらに以下のように分類した。

  - 持続性：ベースライン後に（規定の検体採取時点に基づき）16 週間以上の間隔をあけて 2 回連続で ADA アッセイ陽性であり、その間 ADA 陰性であったことがない場合。欠測検体の有無を問わない。
  - 判定不能：最終採取時点のみで ADA アッセイ陽性であった場合。欠測検体の有無を問わない。
  - 一過性：持続性でも判定不能でもない場合。欠測検体の有無を問わない。
- 治験薬投与下で増強した ADA：ベースライン時の ADA アッセイが陽性で、ベースライン後の ADA 抗体価が少なくとも 1 回はベースライン時の ADA 抗体価の 9 倍以上であった場合。

さらに、各被験者の最大反応の抗体価を以下のカテゴリーに分類した。

- 低（抗体価 1,000 未満）
- 中（抗体価 1,000 以上、10,000 以下）
- 高（抗体価 10,000 超）

免疫原性とセミプリマブ全身曝露との間の関係は、個々のセミプリマブ濃度-時間プロファイルのプロットを用いて探索した。

1.9. 用法・用量の選択

1.9.1. 進行 CSCC

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。なお 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。

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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR Appendix 16.5 [Figure 11]）。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（2.1.1.2 項）。

また転移性 CSCC 患者と局所進行 CSCC 患者において、3 mg/kg Q2W におけるセミプリマブ曝露（C_{eoi} 及び C_{trough}）は、初回投与後及び定常状態で類似していた（2.1.1.2 項）。なお 1540 試験に日本人患者は登録されなかった。

1.9.2. 高リスク CSCC 患者における術後補助療法

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（SD）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 試験の開始前に完了した。2 種類（350 mg Q3W 継続及び 350 mg Q3W 開始/700 mg Q6W 切替）の用法・用量の曝露指標を比較し、（1）予測された C_{max} の増加に対する十分な安全域があること、（2）予測された C_{trough} の減少が 700 mg Q6W への切り替え後の有効性の低下につながらないことを確認した（1.5.1 項及び 2.2.2 項）。

シミュレーションの結果、セミプリマブの投与を 350 mg Q3W から 700 mg Q6W に切り替えると、定常状態に達する時点（開始後約 12 週間）で平均 $C_{trough,ss}$ がわずかに低下し、$C_{max,ss}$ 値は以前に忍容性が確認された投与レジメンよりも高くならないことが示された。

700 mg Q6W 投与への切り替え後の予測平均 $C_{max,ss}$（%CV）は 265 mg/L（25.9%）であり、この予測値は複数の試験データから安全であることが裏付けられている。例えば、1423 試験において固形癌患者に最高用量としてセミプリマブ 10 mg/kg を Q2W で投与したときの平均 $C_{max,ss}$（SD）は 434（112）mg/L（N=6；子宮頸癌の承認申請時の Module 5.3.5.2）であり、このときの安全性はセミプリマブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

Q3W 継続の被験者において Cycle 3 Day 1 で観察された平均 $C_{trough,ss}$（SD）は 56.5（23.9） mg/L であった（Table 5）。Q3W 開始/Q6W 切替の被験者では、切り替えてから 24 週間後の平均 $C_{trough,ss}$（SD）は 50.1（32.0） mg/L で、平均 $C_{max,ss}$（SD）は Cycle 4 Day 1 で観察された 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（子宮頸癌の承認申請時の Module 2.7.2、2.3.4 項）と比較して 28.1%増加した。この結果は、350 mg を Q3W で 12 週間投与後に、より高用量かつ低頻度である 700 mg Q6W に変更しても、$C_{trough,ss}$ の減少は臨床的に意味のあるものではなく、$C_{max,ss}$ の増加も予測できない安全性の懸念を伴うものではなかったことを示している。

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（Figure 3 及び Figure 4）。更新された母集団 PK モデル（PopPK 25042）を用いて予測された母集団の定常状態の曝露（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。

2. 個々の試験結果の要約

本項では、進行 CSCC の患者を対象とした 1540 試験及び高リスク CSCC の患者を対象とした 1788 試験の PK 及び免疫原性データの結果を示す。

2.1. 患者を対象とした試験

2.1.1. 1540 試験– 進行 CSCC 患者を対象とした試験

1540 試験では、転移性 CSCC 又は局所進行 CSCC の患者におけるセミプリマブの安全性、有効性、PK 及び免疫原性を評価した。

2.1.1.1. 試験デザイン

1540 試験は、CSCC 患者を対象とした第 2 相、非無作為化、多施設共同 Pivotal 試験であり、セミプリマブ 3 mg/kg Q2W（Group 1 及び 2）又は 350 mg Q3W（Group 3 及び 6）を 30 分間かけて静脈内投与した。Group 1 及び 3 には転移性 CSCC 患者、Group 2 には局所進行 CSCC 患者、Group 6 には両方の患者が含まれた。試験デザイン及び本申請に含まれるデータの詳細は Table 1 に記載した。

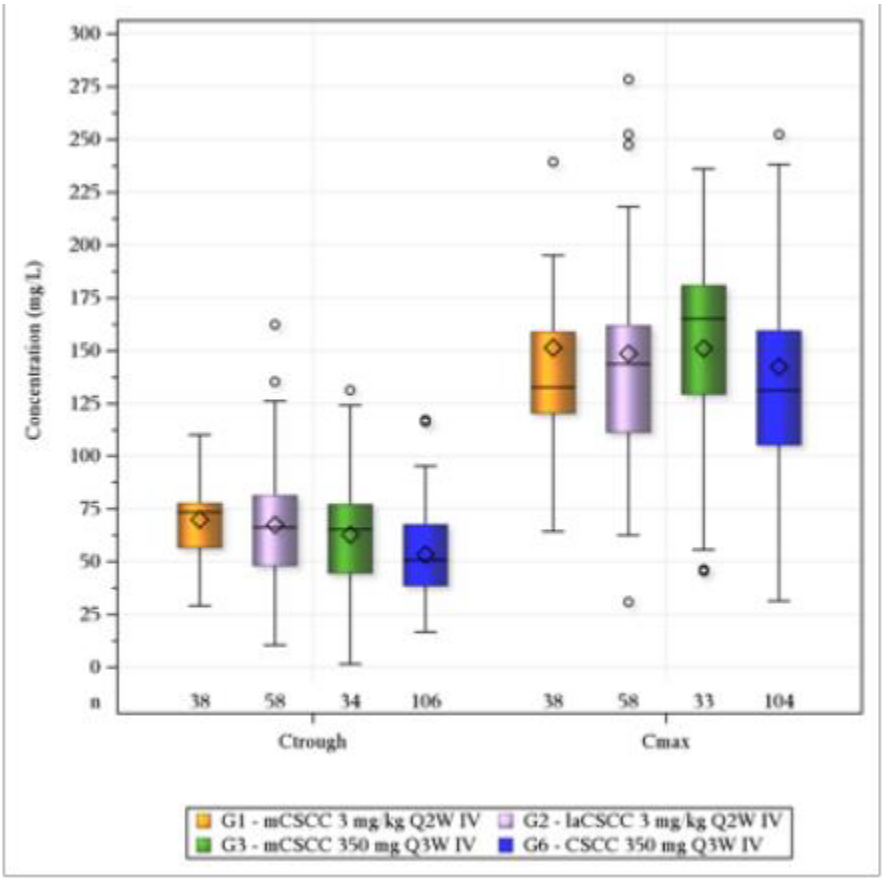
2.1.1.2. 薬物動態の結果

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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR Appendix 16.5 [Figure 11]）。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。

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

全 Group について、定常状態におけるセミプリマブ濃度（C_{trough} 及び C_{max}）の箱ひげ図を Figure 1 に、PK パラメータを Table 2 に示す。

Figure 1: Box Plot of C_{trough} and C_{max} of Functional Cemiplimab in Serum at Steady State by Group in Patients with Advanced CSCC (Study R2810-ONC-1540, PKAS)



n = Number of participants; mCSCC = Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; laCSCC = Locally-advanced cutaneous squamous cell carcinoma; IV = Intravenous; SC = Subcutaneous; Q2W/Q3W = Every 2/3 weeks, respectively
Note: Below LLOQ value is set to 0. At Steady State: Ctrough and Cmax are reported for Groups 1 and 2 at Cycle 3 Day 1 (Week 16), for Groups 3 and 6 at Cycle 3 Day 1 (Week 18). 4 outliers over 500 are removed for display purpose. Bottom and top edges of box are 25th and 75th percentiles, respectively; Horizontal line is Median (50th percentile); Diamond is Mean; Vertical lines extending from top to bottom are the maximum value below upper fence and minimum value above lower fence respectively; circles are outliers defined by the '1.5 rule' namely when less than [Q1 - 1.5*IQR] or greater than [Q3 + 1.5*IQR], with IQR = Q3 - Q1.
Source: adapted from Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR Appendix 16.5 Figure 6

Table 2: Summary of C_{trough} and C_{max} of Functional Cemiplimab in Serum After First Dose and at Steady State by Group in Patients with Advanced CSCC (Study R2810-ONC-1540, PKAS)

		After the First Dose				At Steady State			
		Ctrough (mg/L)		Cmax (mg/L)		Ctrough (mg/L)		Cmax (mg/L)	
Treatment Group	N	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
G1 - mCSCC 3 mg/kg Q2W IV	59	53	21.5 (7.12)	58	108 (147)	38	69.9 (19.3)	38	151 (83.7)
G2 - laCSCC 3 mg/kg Q2W IV	77	71	26.3 (14.3)	75	84.1 (105)	58	67.5 (29.8)	58	148 (76.6)
G3 - mCSCC 350 mg Q3W IV	53	46	33.6 (32.1)	52	132 (203)	34	62.7 (28.3)	33	151 (46.2)
G6 - CSCC 350 mg Q3W IV	164	142	23.0 (10.9)	162	96.3 (56.2)	106	53.3 (20.1)	104	142 (77.9)

N = Number of participants in each group; n = Number of participants contributing to the statistical results; SD = Standard deviation; mCSCC = Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; laCSCC = Locally-advanced cutaneous squamous cell carcinoma; IV = Intravenous; Q2W/Q3W = Every 2/3 weeks, respectively
Note: Below LLOQ value is set to 0. At Steady State: Ctrough and Cmax are reported for Groups 1 and 2 at Cycle 3 Day 1 (Week 16), for Groups 3 and 6 at Cycle 3 Day 1 (Week 18). After First dose: Ctrough at Cycle 1 Day 15 Pre-infusion (Week 2, Group 1 and 2), Cycle 1 Day 22 Pre-infusion (Week 3, Group 3 and 6); Cmax at Cycle 1 Day 1 End of Infusion (Group 1, 2, 3, and 6).
Source: adapted from Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR Appendix 16.5 Table 4

2.1.1.3. 免疫原性の結果

1540 試験における進行 CSCC 患者の ADA の状況は 4.1.1 項に示した。全体として、いずれの Group においても ADA の発現割合は低かった。

2.1.2. 1788 試験 - 高リスク CSCC 患者における術後補助療法を対象とした試験

1788 試験では、CSCC 患者における術後補助療法としてのセミプリマブの有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価した。

2.1.2.1. 試験デザイン

1788 試験は、外科的切除及び放射線療法後の再発高リスクの CSCC 患者において、術後補助療法としてのセミプリマブをプラセボと比較する、無作為化、二重盲検、多施設共同第 3 相試験である。試験デザイン及び本申請に含まれるデータの詳細は Table 1 に記載した。

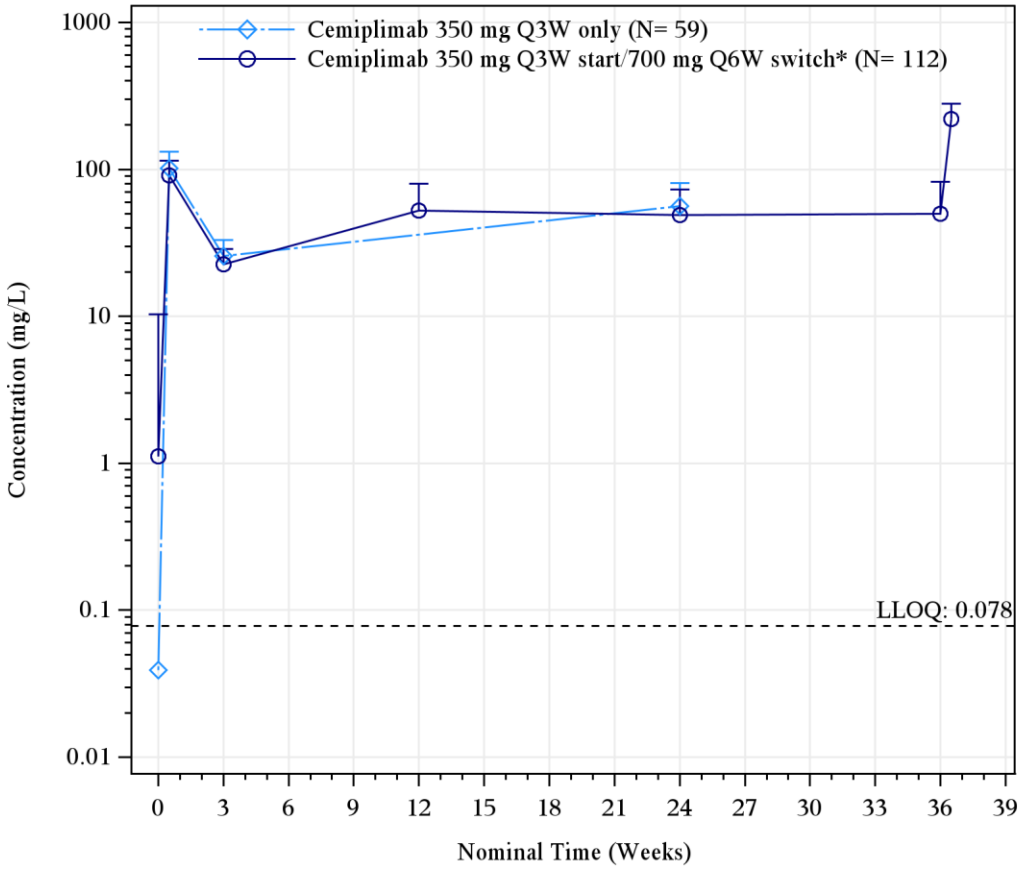
セミプリマブ濃度は、3 種類の投与パターン（Q3W 継続、Q3W 開始/Week 12 に Q6W 切替、Q3W 開始/Week 12 週目より後に Q6W 切替）について評価されたが、本項では、Q3W 継続及び Q3W 開始/Week 12 に Q6W 切替（以降本概要では「Q3W 開始/Q6W 切替」と記載）の被験者の結果を提示し、Q3W 開始/Week 12 より後に Q6W 切替の被験者については臨床薬理報告書（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.14]）に示した。

2.1.2.2. 薬物動態の結果

Q3W 継続及び Q3W 開始/Q6W 切替の被験者における血清中セミプリマブ濃度の要約を Table 3 に示す。Figure 2（対数スケール）に、それぞれの平均濃度及び SD を示す。個々の高リスク CSCC 患

者のセミプリマブ濃度は、臨床薬理報告書（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.14]）に示した。

Figure 2: Mean (SD) Observed Concentrations of Functional Cemiplimab in Serum by Nominal Time and Treatment Arm in Patients with High-Risk CSCC (Study R2810-ONC-1788, Log-Scaled, PKAS)



	Week 0 Pre	Week 0 EOI	Week 3 Pre	Week 12 Pre	Week 24 Pre	Week 36 Pre	Week 36 EOI
350 mg	55	19	16	0	29	0	0
350 mg + 700 mg	100	94	92	101	88	76	68

Note: Below LLOQ values is set to LLOQ/2. Table under the figure presents the number contributing to the statistics for the corresponding visits and treatment arms.
* Includes only those switched to 700 mg Q6W at Cycle 2 Day 1 as per Protocol Amendment 2.
Abbreviations: CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; LLOQ, Lower limit of quantification; N, Number of patients in each treatment arm; PKAS, Pharmacokinetic analysis set; SD, Standard deviation. “Pre” and “EOI” refer to collection of the sample Pre-dose of at End of Infusion, respectively.
Source: Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.14 Figure 1

Table 3: Summary of Observed Concentrations of Functional Cemiplimab in Serum by Time and Treatment Arm in Patients with High-Risk CSCC (Study R2810-ONC-1788, PKAS)

Visit Timepoint	Concentrations of Functional Cemiplimab in Serum (mg/L)			
	Cemiplimab 350 mg Q3W only (N=59)		Cemiplimab 350 mg Q3W start/ 700 mg Q6W switch* (N=112)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Cycle 1 Day 1 (Week 0)				
Pre-Dose	55	0 (0)	100	1.07 (9.19)
End of Infusion	19	102 (30.4)	94	91.1 (23.7)
Cycle 1 Day 22 (Week 3)				
Pre-Dose	16	25.8 (7.24)	92	22.6 (6.29)
Cycle 2 Day 1 (Week 12)				
Pre-Dose	0		101	52.5 (27.4)
Cycle 3 Day 1 (Week 24)				
Pre-Dose	29	56.5 (23.9)	88	49.0 (23.7)
Cycle 4 Day 1 (Week 36)				
Pre-Dose	1	66.7 (---)^	76	50.1 (32.0)
End of Infusion	0		68	219 (60.7)

Note: Below LLOQ value is set to 0.
* Includes only those switched to 700 mg Q6W at Week 12 (Cycle 2 Day 1) as per Protocol Amendment 2.
^ only one patient sample collected at this time point therefore not included in further analyses or Figure 2
Abbreviations: CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; LLOQ, lower limit of quantification; n, Number of patients contributing to the statistical results; PKAS, Pharmacokinetic analysis set; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; SD, Standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.14 Table 4

Q3W 継続の被験者において Cycle 3 Day 1 で観察された平均 $C_{trough,ss}$（SD）は 56.5（23.9） mg/L であった（Table 3）。Q3W 開始/Q6W 切替の被験者では、Q6W 投与への切り替え前に観察された平均 C_{trough}（SD）は 52.5（27.4） mg/L であった。切り替えてから 24 週間後の平均 $C_{trough,ss}$（SD）は 50.1（32.0） mg/L であった。Q3W 継続については $C_{max,ss}$ を評価するための検体採取は計画されていなかった。

1788 試験から得られた観察データを母集団 PK モデルに組み込んだ外部検証については 2.2.1 項及び 2.2.2 項に記載した。

2.1.2.3. 免疫原性の結果

1788 試験における高リスク CSCC 患者の ADA の状況は 4.1.2 項に示した。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。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。

2.1.3. 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、有効性又は安全性に意味のある差は観察されていない（Module 2.5 [3.3 項]）。

2.2. 母集団 PK 及び母集団 PK/PD 解析

2.2.1. 進行 CSCC における母集団 PK 解析（Population PK Report 18022）

目的及び方法

頻回及びスパースサンプリングで得られた血清中セミプリマブ濃度データは、1423 試験（396 例）及び 1540 試験（109 例［Group 1 及び Group 2］）より収集した。いずれの試験にも転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC 患者が含まれており、1423 試験には他のがん種の固形癌患者も含まれていた。

母集団 PK モデルは、ベースモデル、完全共変量モデル、最終共変量モデルの 3 段階で開発された。まず、共変量効果を考慮せずにセミプリマブの PK を記述するベースモデルを構築した。次に、事前に特定された全ての共変量パラメータ関係の効果を組み込むことにより、完全共変量モデルを構築した。最終段階では、モデル適合度を改善する共変量を保持することにより、最終母集団 PK モデルを構築した。モデルの開発の際には、線形消失のみの標準的な 2-コンパートメントモデル、線形消失と非線形（ミカエリス・メンテン）消失モデル等の様々なベースモデル構造を評価した。さらに、セミプリマブの PK をより正確に記述できるか評価するために、クリアランスが経時的に減少することを可能にする経験的非線形関数も検討した。またベースモデル開発における外れ値の包含又は除外の影響を評価するために感度解析が使用された。モデルのパラメータ化は、パラメータ間の相関を減少させ、過剰なパラメータ化を最小限に抑えるように選択された。体重が mAb のクリアランス及び分布容積の重要かつ統計学的に有意な共変量であることは十分に確立されているため、全ての開発されたモデルにおいて体重を共変量として含めた。またその他の共変量として、年齢、性別、人種、ベースラインのアルブミン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、がん種等について PK パラメータへの影響を評価した。共変量の一覧は、母集団 PK 報告書（子宮頸癌の承認申請時の Module 5.3.3.5 R2810-MX-18022）に記載した。共変量の選択後、最終モデルはブートストラップ法及び予測性能評価を用いて評価した。

結果

予測性能評価により、本母集団 PK モデルは、最長約 48 週間の治療期間にわたる静脈内投与後のセミプリマブ濃度-時間プロファイルを 1 mg/kg から 10 mg/kg Q2W の用量範囲で適切に記述していることが示された。

最終ベースモデルは、共変量効果を評価するために拡張された。共変量として、クリアランスパラメータ（CL 及び Q）及び V_{ss}（V_2 及び V_3）に対して体重、クリアランスパラメータ（CL 及び Q）に対してベースラインアルブミン、ベースライン IgG 及びベースライン ALT、V_{ss} に対してベースライン体格指数、CL の最大変化の 50%に到達する時間に対して人種（黒人）が、モデルを統計学的に有意に改善する（$p<0.01$）ことが示された。最終共変量モデルはその後のシミュレーションに使用された。

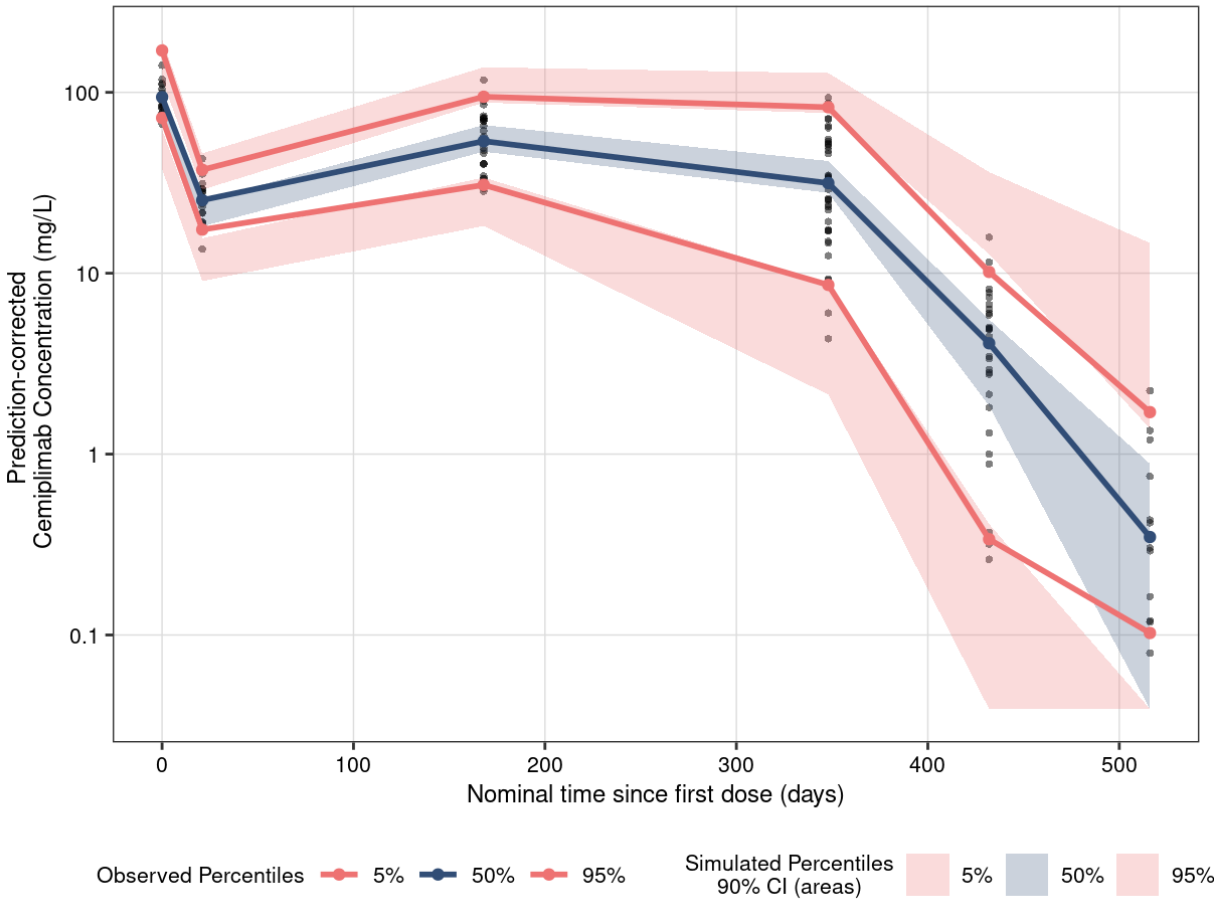
これらの共変量は母集団 PK モデルにおいて統計学的に有意であると同定されたが、事後推定されたセミプリマブの曝露に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

2.2.2. 高リスク CSCC 患者（1788 試験）における予測性能評価を用いた外部検証

母集団 PK モデル（PopPK 21056）を用いて、1788 試験の被験者データを含む外部検証を実施した。CL 及び Q（QCL_{1788}）及び V_{ss}（V_{ss1788}）に試験共変量が追加され、モデルを PopPK 25042 に更新した（Module 5.3.3.5 R2810-PK-25042_CP_01V1）。

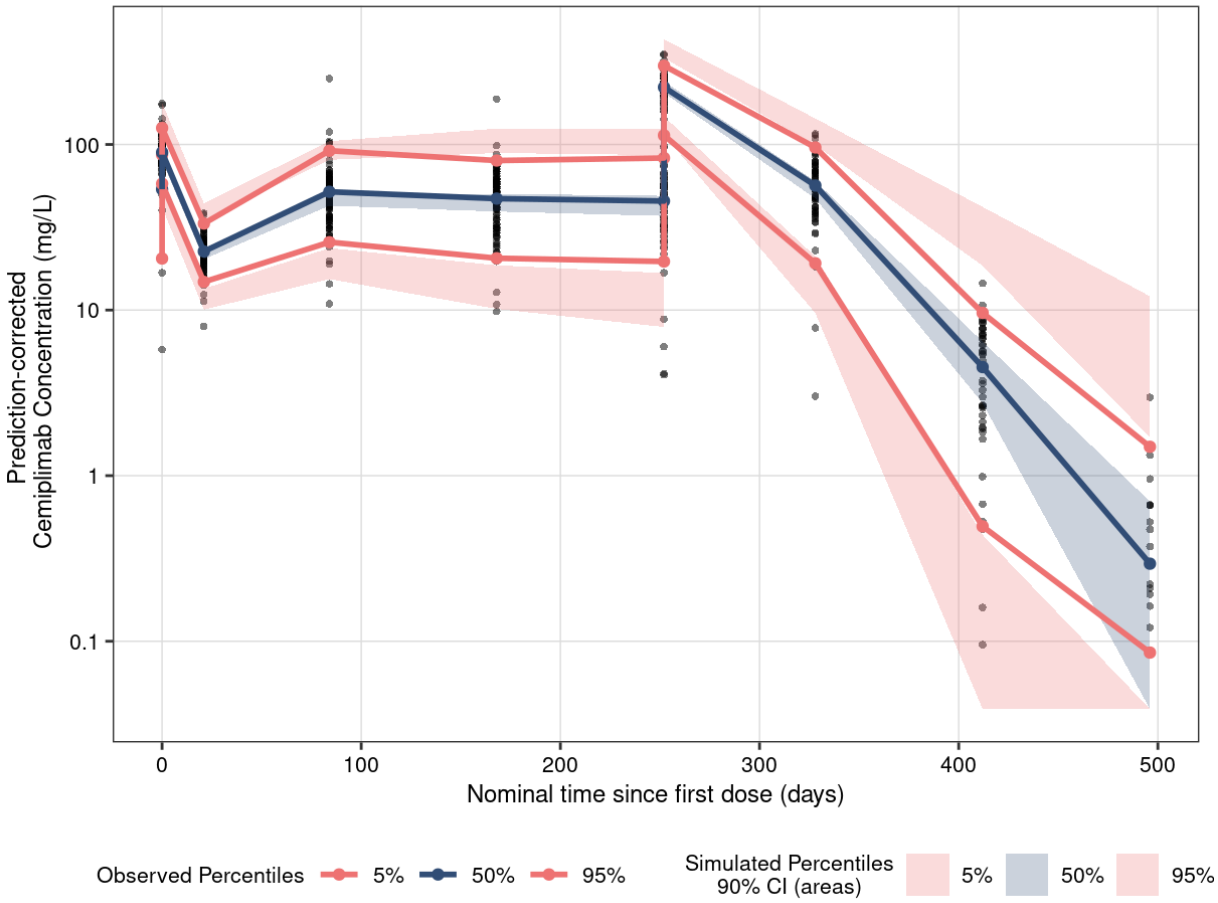
視覚的予測性能評価の結果を、Q3W 継続及び Q3W 開始/Q6W 切替について、それぞれ Figure 3 及び Figure 4 に示す。Table 4 には、各用法・用量の定常状態におけるセミプリマブ曝露の母集団 PK モデルによる予測結果を示す。

Figure 3: External Prediction-Corrected Visual Predictive Check for Cemiplimab Exposure in Patients with High-Risk CSCC Receiving 350 mg Q3W Only Dosing Regimen



The population median is provided by the blue line, and the 5th and 95th percentiles are indicated by the red lines. The shaded bands represent the 90% CIs of the median and percentiles generated from the model. The observed data is plotted using time since first dose and represented by the black points. Data were grouped by nominal times. The lower limit of quantification of cemiplimab was 0.078 mg/L.
Abbreviations: CI, Confidence interval; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W, Every 3 weeks.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-25042_CP_01V1 Figure 2

Figure 4: External Prediction-Corrected Visual Predictive Check for Cemiplimab Exposure in Patients with High-Risk CSCC Receiving 350 mg Q3W Start/700 mg Q6W Switch Dosing Regimen (Per Protocol at Week 12)



The population median is provided by the blue line, and the 5th and 95th percentiles are indicated by the red lines. The shaded bands represent the 90% CIs of the median and percentiles generated from the model. The observed data is plotted using time since first dose and represented by the black points. Data were grouped by nominal times. The lower limit of quantification of cemiplimab was 0.078 mg/L.
Abbreviations: CI, Confidence interval; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W, Every 3 weeks.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-25042_CP_01V1 Figure 3

Table 4: Model-Derived Steady State Exposure Predictions by Treatment Group for Cemiplimab in Patients with High-Risk CSCC (Updated Model)

Treatment	$C_{max,ss}$ (mg/L) Mean (SD)	$C_{trough,ss}$ (mg/L) Mean (SD)
350 mg Q3W	154 (43.1)	66.3 (30.7)
350 mg Q3W start/700 mg Q6W switch	233 (64.9)	52.5 (31.4)

Note: N for each treatment group = 1000 patients; Overall N = 2000 patients. Cmax,ss and Ctrough,ss values after infusion at week 36.
Abbreviations: Cmax,ss, Maximum concentration at steady state; Ctrough,ss, Trough concentration at steady state; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; SD, Standard deviation.
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PK-25042_CP_01V1 Table 9

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（Figure 3 及び Figure 4）。PopPK 25042 を用いて予測された母集団の定常状態の曝露（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。

2.2.3. 曝露—反応関係の解析

全体として、有効性又は安全性のいずれについても、意味のある E-R 関係はみられなかった。検討した曝露範囲では、用量調整の必要性を示唆するエビデンスは認められなかった。

2.2.3.1 項に示すとおり、セミプリマブの曝露と有効性評価項目との間には、検討された用量において明らかな E-R 関係は認められなかった。

また安全性評価項目についても、検討された用量においてセミプリマブの曝露との間に明らかな関係性は認められなかった。

2.2.3.1. 進行 CSCC における曝露—反応解析

進行 CSCC 患者におけるセミプリマブの曝露指標（$C_{trough1}$、C_{max1} 及び AUC_1）と有効性評価項目（最良総合効果、ORR 及び DOR）との関係を評価する E-R 解析結果を以下に示す。

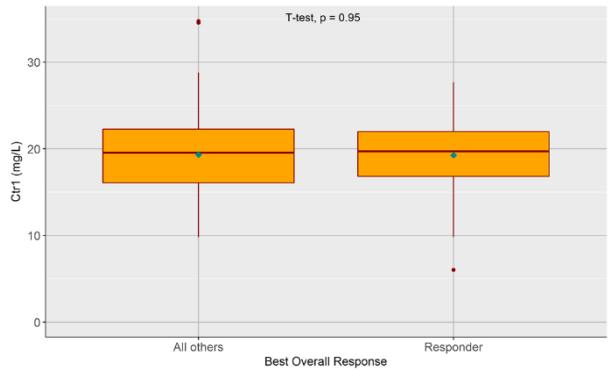
最良総合効果

「奏効が認められた被験者」（CR 又は PR を達成した被験者）又は「その他全ての被験者」に分類された CSCC 患者の間で、セミプリマブの $C_{trough1}$ 及び AUC_1 に意味のある差は観察されなかった（Figure 5）。他の指標である C_{max1} についても、「奏効が認められた被験者」及び「その他全ての被験者」の間でセミプリマブ曝露の差は観察されなかった（Module 5.3.3.5 R2810-PM-18032-CP-

01V1 [Figure 4]）。臨床試験で用いられた用量範囲において、最良総合効果に関して「奏効が認められた被験者」及び「その他全ての被験者」の間でセミプリマブ曝露指標に臨床的に意味のある差は認められなかった。

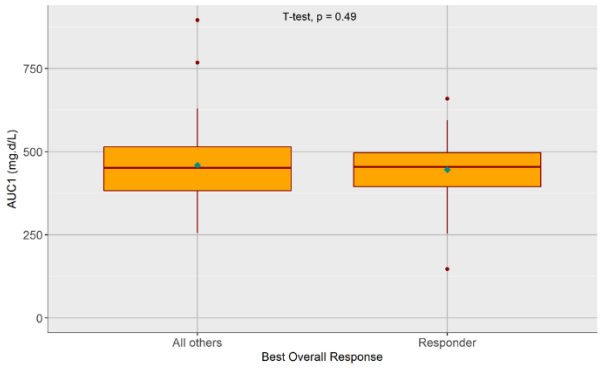
Figure 5: Cemiplimab Exposure Metrics Versus Best Overall Response in Patients Considered as Responder or “All Others” – CSCC Efficacy Population

C_{trough}



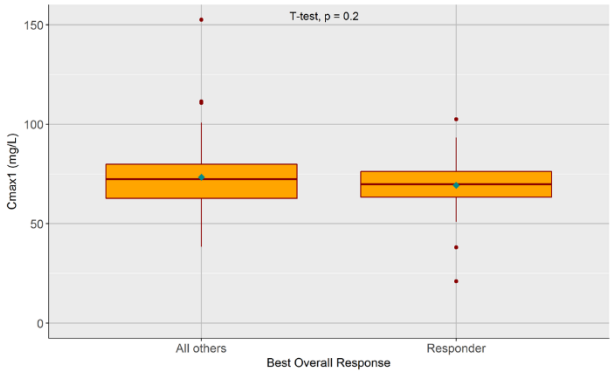
Note: Difference between responders and “all other” in mean $C_{trough1}$ is -0.3 %.

AUC_1



Note: Difference between responders and “all others” in mean AUC_1 is -2.9 %.

C_{max}



Note: Difference between responders and “all other” in mean C_{max1} is -5.5 %.

The lower and upper hinges correspond to the first and third quartiles (the 25th and 75th percentiles). The upper whisker extends from the hinge to the largest value no further than 1.5 * IQR from the hinge (where IQR is the inter-quartile range, or distance between the first and third quartiles). The lower whisker extends from the hinge to the smallest value at most 1.5 * IQR of the hinge. Data beyond the end of the whiskers are called "outlying" points and are plotted individually.
Note: Using a conservative approach, the patients with CSCC who did not achieve CR or PR, were not evaluable, not able to be classified as CR or PR, or had stable disease were not considered as responders (“all others”) for these analyses.

Source: Module 5.3.3.5 R2810-PM-18032-CP-01V1 Figure 2, Figure 3, and Figure 4

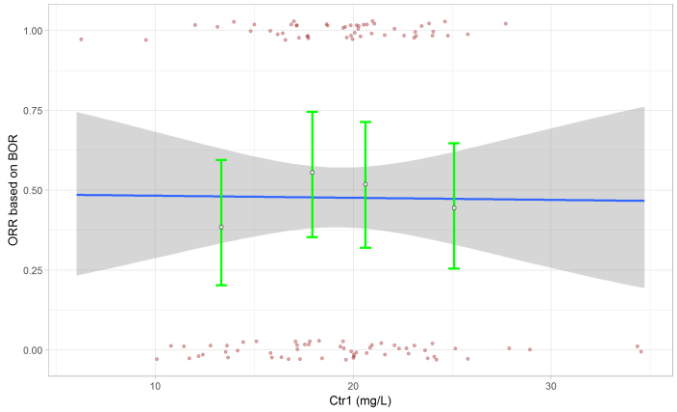
ORR（最良総合効果に基づく）

最良総合効果のロジスティック回帰分析を実施し、ORR とセミプリマブ曝露指標を評価した（Figure 6）。

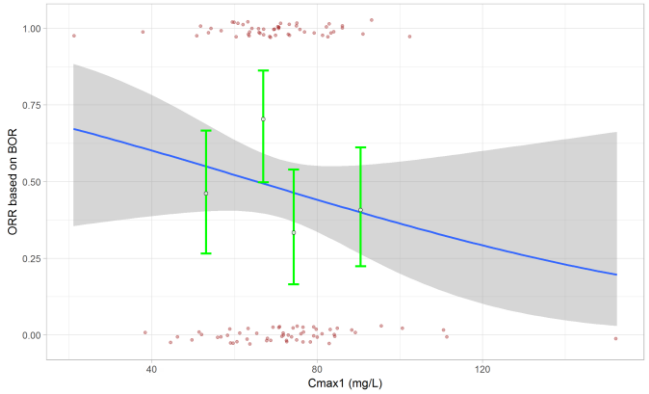
CSCC 患者における ORR とセミプリマブ曝露指標（$C_{trough1}$、C_{max1}、又は AUC_1）との間に統計学的に有意な関連性は、ログランク検定に基づくロジスティック回帰分析では観察されず、p 値は全て 0.1 を超えていた（Figure 6）。全体として、曝露量のいずれの四分位数においても ORR に意味のある E-R 関係は認められなかった。

Figure 6: Overall Response Rate (Mean [CI] of Best Overall Response) by Quartiles of Exposure and Logistic Regression of Best Overall Response in Patients With CSCC

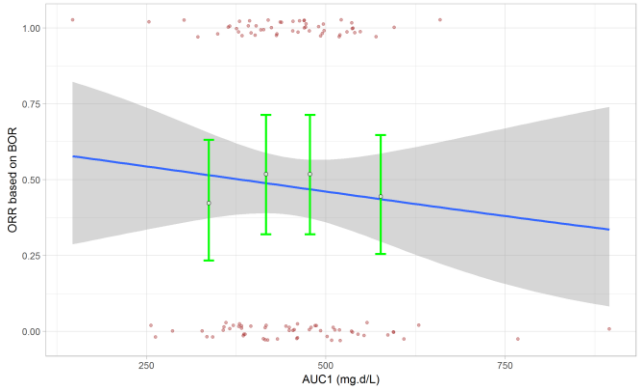
ORR vs $C_{trough1}$ p-value = 0.95



ORR vs C_{max1} p-value = 0.202



ORR vs AUC_1 p-value = 0.496



The regression line is blue, the confidence area around regression line is shaded grey, the mean (CI) of ORR for quartiles of the exposure metric is shown as green vertical lines, the individual responses (responder=1, all others=0) are the dark red dots at the bottom and at the top of the figure.
Note: Using a conservative approach, the patients with CSCC who did not achieve CR or PR, were not evaluable, not able to be classified as CR or PR, or had stable disease were not considered as responders (“all others”) for these analyses.

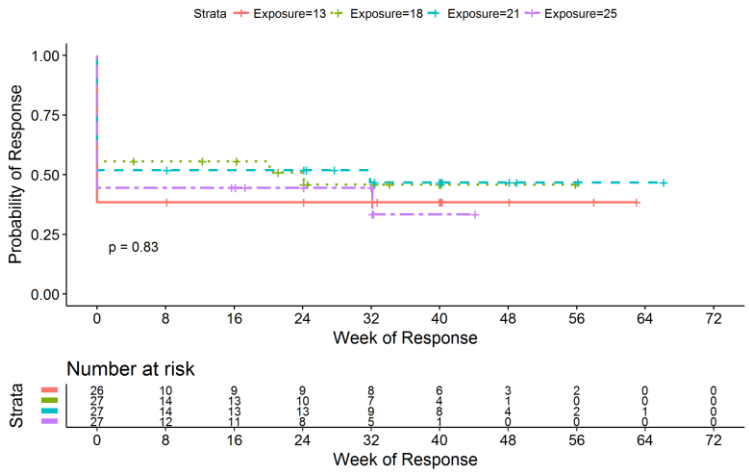
Source: Module 5.3.3.5 R2810-PM-18032-CP-01V1 Figure 11, Figure 12, and Figure 13

奏効期間

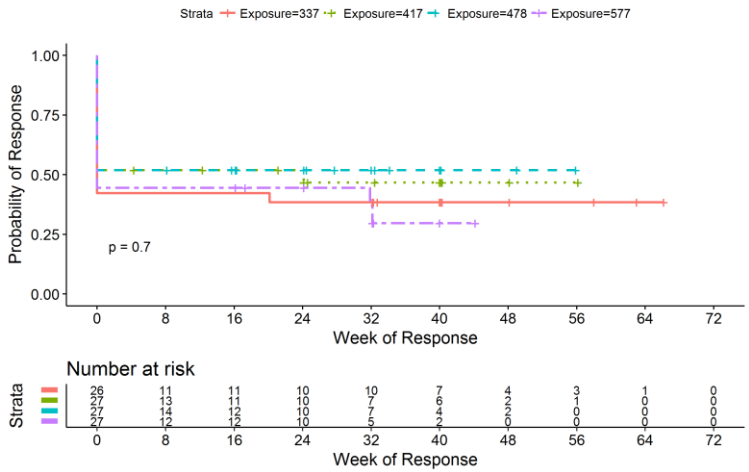
CSCC 患者における C_{trough}、C_{max1} 及び AUC_1 の四分位別の DOR の Kaplan-Meier 曲線を Figure 7 に示す。CSCC 患者における DOR と C_{max1} の間に統計的に有意な関係が認められたが、Kaplan-Meier 曲線の順序は四分位数の順位と一致していなかった。増加パターンも減少パターンも観察されず、検討された曝露範囲内では E-R 関係がないことが示唆された。

Figure 7: Kaplan-Meier Analysis of Duration of Response by Quartiles of Exposure Metrics in Patients with CSCC

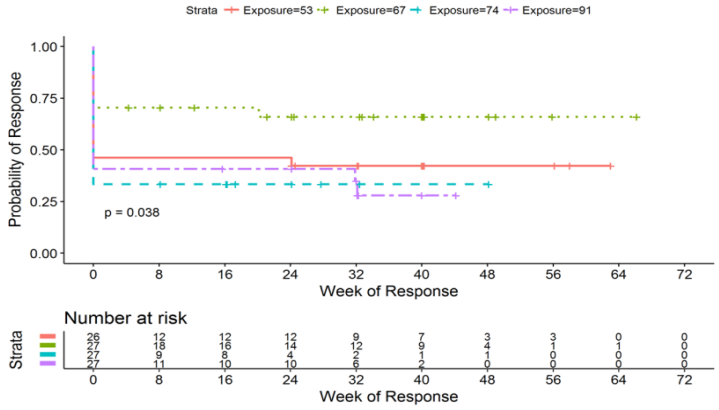
By Quartiles of C_{trough}



By Quartiles of AUC_1



By Quartiles of C_{max1}



Strata represent interquartile means for each of 4 quartiles of an exposure metric specified in the title of the figure. Kaplan-Meier plots are provided for each strata. Pluses (+) in each plot represent censoring time. Numbers at risk represent number of patients in each strata and for each time point. Descriptive statistics of exposure including quartiles, as well as descriptive statistics of interquartile values of exposure, are provided in Exposure-Response Report 18032 Appendix 8.2.

Note: The duration of response in patients not categorized as responders (“all others”) was imputed as zero. Using a conservative approach, the patients with CSCC who did not achieve CR or PR, were not evaluable, not able to be classified as CR or PR, or had stable disease were not considered as responders (“all others”) for these analyses.

Source: Module 5.3.3.5 R2810-PM-18032-CP-01V1 Figure 20, Figure 21, and Figure 22

2.2.3.2. 高リスク CSCC における曝露—反応解析

転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC 集団において曝露—安全性及び曝露—有効性の関係が認められなかったため、高リスク CSCC 患者に対する E-R 解析は実施しなかった。

3. CSCC 患者を対象とした試験間での結果の比較及び分析

3.1. 試験間での薬物動態の比較

3.1.1. 1540 試験（進行 CSCC 患者）と 1788 試験（高リスク CSCC 患者）の薬物動態の比較

セミプリマブの薬物動態は、転移性 CSCC 患者及び局所進行 CSCC 患者の間で同様であり、CSCC を含む複数のがん種の固形癌の患者で類似していた（2.1.1.2 項及び子宮頸癌の承認申請時の Module 2.7.2 参照）。1540 試験には、国内外で承認されている用法・用量である 350 mg Q3W を投与された進行 CSCC 患者（Group 3 及び 6）が含まれており、1788 試験の患者集団との比較に用いた。1540 試験の Group 3 及び 6、並びに 1788 試験で検討された用法・用量（Q3W 継続及び Q3W 開始/Q6W 切替）における PK パラメータを Table 5 に示す。

定常状態における C_{trough} 及び C_{max} の比較から、1540 試験で 350 mg Q3W を投与された進行 CSCC 患者において観察された曝露量が、1788 試験で術後補助療法として 350 mg Q3W を投与された高リスク CSCC 患者の値と類似していることが示された（Table 5）。

Table 5: Summary of Observed C_{trough} and C_{max} of Functional Cemiplimab in Serum After First Dose and At Steady State by Treatment in Patients with Advanced CSCC (Study R2810-ONC-1540 and R2810-ONC-1788, PKAS)

Study Treatment	After the First Dose				At Steady State			
	C_{trough} (mg/L)		C_{max} (mg/L)		C_{trough} (mg/L)		C_{max} (mg/L)	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
R2810-ONC-1540								
Group 3 - 350 mg Q3W IV (N=53)	46	33.6 (32.1)	52	132 (203)	34	62.7[a] (28.3)	33	151[a] (46.2)
Group 6 - 350 mg Q3W IV (N=164)	142	23.0 (10.9)	162	96.3 (56.2)	106	53.3[a] (20.1)	104	142[a] (77.9)
R2810-ONC-1788								
Cemiplimab 350 mg Q3W only (N=59)	16	25.8 (7.24)	19	102 (30.4)	29	56.5[c] (23.9)		
Cemiplimab 350 mg Q3W start/700 mg Q6W switch* (N=112)	92	22.6 (6.29)	94	91.1 (23.7)	101	52.5[b] (27.4)		
					88	49.0[c] (23.7)		
					76	50.1[d] (32.0)	68	219[d] (60.7)

Note: Below lower limit of quantification value is set to 0. After first dose C_{trough}: Week 3 pre-infusion (Cycle 1 Day 22); C_{max}: Week 1 End of Infusion (Cycle 1 Day 1).
* Includes only those switched to 700 mg Q6W at Week 12 (Cycle 2 Day 1) as per Protocol Amendment 2.

[a] C_{trough} and C_{max}: Week 18 (Cycle 3 Day 1)
[b] C_{trough}: Week 12 (Cycle 2 Day 1)
[c] C_{trough}: Week 24 (Cycle 3 Day 1)
[d] C_{trough} and C_{max}: Week 36 (Cycle 4 Day 1)
Abbreviations: C_{max}, Maximum concentration; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; C_{trough}, Trough concentration; IV, Intravenous; N, Number of patients in each treatment; n, Number of patients contributing to the statistical results; PKAS, Pharmacokinetic analysis set; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; SD, Standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR Appendix 16.5 Table 4; Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.14 Table 4

3.2. 試験間の薬物動力学に関する結果の比較

該当しない。

3.3. 試験間の曝露—反応相関の比較

該当しない。

4. 特別な試験

4.1. 免疫原性

ADA の発現割合は、分析法の感度及び特異性に大きく依存する。分析法が異なると、ADA の発現割合について、本項に示した試験と他の試験（他のセミプリマブ製剤を使用した場合を含む）の間で意味のある比較は困難である。

4.1.1. 1540 試験（進行 CSCC 患者）における免疫原性

1540 試験では、全ての Group において ADA の発現割合は低かった（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。

Table 6: Summary of ADA Status, ADA Category, and Maximum Titer Category, and NAb Status by Group in Patients with Advanced CSCC (Study R2810-ONC-1540, AAS)

ADA Status/Category Max. Titer Category NAb Status	**G1 - mCSCC 3 mg/kg Q2W IV n (%)**	**G2 - laCSCC 3 mg/kg Q2W IV n (%)**	**G3 - mCSCC 350 mg Q3W IV n (%)**	**G6 - CSCC 350 mg Q3W IV n (%)**
ADA				
ADA Analysis Set	50 (100%)	66 (100%)	41 (100%)	133 (100%)
Negative	49 (98.0%)	66 (100%)	41 (100%)	121 (91.0%)
Pre-existing Immunoreactivity	0	0	0	7 (5.3%)
Treatment-Boosted Response	0	0	0	0
Treatment-Emergent Response	1 (2.0%)	0	0	5 (3.8%)
Persistent	0	0	0	0
Transient	0	0	0	2 (1.5%)
Indeterminate	1 (2.0%)	0	0	3 (2.3%)
TE & TB Maximum Titer Category				
Low (<1,000)	1 (2.0%)	0	0	5 (3.8%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0
NAb				
NAb Negative	50 (100%)	66 (100%)	41 (100%)	133 (100%)

ADA Status/Category Max. Titer Category NAb Status	G1 - mCSCC 3 mg/kg Q2W IV n (%)	G2 - laCSCC 3 mg/kg Q2W IV n (%)	G3 - mCSCC 350 mg Q3W IV n (%)	G6 - CSCC 350 mg Q3W IV n (%)
NAb Positive	0	0	0	0

n = Number of participants; TE = Treatment-emergent; TB = Treatment-boosted; mCSCC = Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; laCSCC = Locally-advanced cutaneous squamous cell carcinoma; IV = Intravenous; Q2W/Q3W = Every 2/3 weeks, respectively
Note: Percentages are based on ADA analysis set for ADA status, subcategories and titer categories. Percentages are based on NAb analysis set for NAb status.
Source: adapted from Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR Appendix 16.5 Table 6

4.1.2. 1788 試験（高リスク CSCC 患者）における免疫原性

Table 7 に示すとおり、1788 試験では、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%）。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）。また治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群とプラセボ群で類似していた。

高リスク CSCC 患者における時間別及び治験薬投与下で発現又は増強した最大 ADA 抗体価カテゴリー別の血清中セミプリマブ濃度が個別に検討された。これら少数の治験薬投与下で発現した ADA において、ADA の有無とセミプリマブの曝露との間に関係はみられなかった。ADA 陽性が認められた高リスク CSCC 患者における ADA の結果の一覧は臨床薬理報告書（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.14 [Post-text Listing 7.6.4.01]）に示した。

Table 7: Summary of ADA Status, ADA Category, and Maximum Titer Category by Treatment Arm in Patients with High-risk CSCC (Study R2810-ONC-1788, AAS)

Ada Status/Category Max. Titer Category	Cemiplimab		Placebo	
	350 mg Q3W only n (%)	350 mg Q3W start/700 mg Q6W switch n (%)	Q3W only n (%)	Q3W start/Q6W switch n (%)
ADA				
ADA Analysis Set	17 (100%)	131 (100%)	6 (100%)	133 (100%)
Negative	17 (100%)	124 (94.7%)	6 (100%)	123 (92.5%)
Pre-existing Immunoreactivity	0	5 (3.8%)	0	7 (5.3%)
TB response	0	0	0	0
TE response	0	2 (1.5%)	0	3 (2.3%)
Persistent	0	0	0	3 (2.3%)
Transient	0	1 (0.8%)	0	0

Ada Status/Category Max. Titer Category	Cemiplimab		Placebo	
	350 mg Q3W only n (%)	350 mg Q3W start/700 mg Q6W switch n (%)	Q3W only n (%)	Q3W start/Q6W switch n (%)
Indeterminate	0	1 (0.8%)	0	0
TE & TB Maximum Titer Category				
Low (<1,000)	0	2 (1.5%)	0	3 (2.3%)
Moderate (1,000 to 10,000)	0	0	0	0
High (>10,000)	0	0	0	0

Abbreviations: AAS, ADA analysis set; ADA, Anti-drug antibody; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; Max, maximum; n, Number of patients; TB, Treatment-boosted; TE, Treatment-emergent.
Note: Percentages are based on ADA analysis set for ADA status, subcategories, and titer categories.
Source: Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.14, Post-text Table 7.3.1.01

4.1.3. 結論

セミプリマブは、これまでに検討された全ての適応症において治験薬投与下で発現した ADA の発現割合が非常に低く、治験薬投与下で増強した ADA は認められていない。1540 試験では、全ての Group において免疫原性の発現割合は低かった。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者において、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。

1788 試験では、用法・用量にかかわらず、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%）。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群とプラセボ群で類似していた。

5. 参考文献

Devanarayan V, Smith WC, Brunelle RL, Seger ME, Krug K, Bowsher RR. Recommendations for systematic statistical computation of immunogenicity cut points. The AAPS journal. 2017;19(5):1487-98.

EMA. Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. London, United Kingdom: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 2017.

FDA. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products —Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2019.

Libtayo [cemiplimab-rwlc] [USPI]. Tarrytown, NY: Regeneron Pharmaceuticals, Inc; 2024.

Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, Barrett YC, Bowsher R, Finco-Kent D, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.

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.

目次

略号及び用語の定義 6
1. 背景及び概観 8
1.1. 背景 8
1.2. CSCC の背景 8
1.3. 高リスク CSCC における術後補助療法及び進行 CSCC に対するセミプリマブの有効性を評価する臨床開発プログラムの概要 8
1.4. 有効性評価及び評価項目の概要 18
1.4.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC 18
1.4.1.1. 有効性に関する手順 18
1.4.1.2. 有効性評価項目 19
1.4.1.3. 統計解析計画 19
1.4.2. 1540 試験：進行 CSCC 20
1.4.2.1. 有効性に関する手順 20
1.4.2.2. 有効性評価項目 21
1.4.2.3. 統計解析計画 21
2. 個々の試験結果の要約 22
2.1. 高リスク CSCC 22
2.1.1. 1788 試験パート 1（48 週間投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験） 22
2.1.1.1. 被験者の内訳：パート 1（二重盲検） 22
2.1.1.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性 24
2.1.1.3. 有効性の結果 27
2.2. 進行 CSCC 41
2.2.1. 1540 試験（進行 CSCC の Pivotal 試験） 41
2.2.1.1. 被験者の内訳 41
2.2.1.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性 43
2.2.1.3. 有効性の結果 48
2.3. 日本人被験者における有効性の結果 77
2.3.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC 77
2.3.1.1. 被験者の内訳 77
2.3.1.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性 78
2.3.1.3. 有効性の結果 80

2.3.2. 1788 試験パート 2：進行 CSCC 81
2.3.3. 1540 試験：進行 CSCC 81
3. 試験結果の比較及び解析 82
4. 推奨用法・用量に関する情報 83
5. 有効性の持続 84
5.1. 高リスク CSCC 84
5.2. 進行 CSCC 84
6. 結論 86
7. 参考文献 87

表目次

Table 1: 本申請に含まれる臨床試験の概要（1788 試験及び 1540 試験） 14
Table 2: Study 1788 Patient Disposition Part 1 and End of Study (Full Analysis Set) 22
Table 3: Study 1788 Duration of Study Follow-up (Full Analysis Set) 23
Table 4: Study 1788 Patient Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set) 25
Table 5: Study 1788 Summary of Disease-Free Survival (Full Analysis Set) 28
Table 6: Study 1788 Summary of Patterns of Recurrences (Full Analysis Set) 30
Table 7: Study 1788 Disease-Free Survival by Dosing Regimen per ITT (Full Analysis Set) 32
Table 8: Study 1788 Summary of Locoregional Recurrence (FFLRR) (Full Analysis Set) 33
Table 9: Study 1788 Summary of Distant Recurrence (FFDR) (Full Analysis Set) 34
Table 10: Study 1788 Annualized SPT Rate During Study Period (Full Analysis Set) 35
Table 11: Study 1788 Summary of Overall Survival (Full Analysis Set) 37
Table 12: Study 1788 Summary of Deaths (Full Analysis Set) 38
Table 13: Study 1788 Disease-Free Survival by PD-L1 Expression (Full Analysis Set) 38
Table 14: Study 1788 Subsequent Therapy for CSCC Recurrence (Full Analysis Set - Patients with Recurrence) 40
Table 15: Study 1540 Patient Disposition Groups 1-3 (Full Analysis Set) 41
Table 16: Study 1540 Patient Disposition Group 6 (Full Analysis Set) 42
Table 17: Study 1540 Demographics and Baseline Characteristics Groups 1-3 (Full Analysis Set) 44
Table 18: Study 1540 Demographics and Baseline Characteristics Group 6 (Full Analysis Set) 47
Table 19: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Groups 1-3, Primary Analysis (Full Analysis Set) 49
Table 20: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Groups 1-3, Final Data (Full Analysis Set) 50
Table 21: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response by Independent Central Review for Groups 1-3 (Full Analysis Set - Patients with Confirmed CR or PR) 51
Table 22: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set) 59
Table 23: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set - Patients with Confirmed CR or PR) 60
Table 24: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Progression-Free Survival by Independent Central Review Groups 1-3 (Full Analysis Set) 63
Table 25: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Progression Free Survival by Independent Central Review (Group 6 Patients Who Received at Least One Dose of Cemiplimab) 65
Table 26: Study 1540 Summary of Overall Survival for Groups 1-3 (Full Analysis Set) 66

Table 27: Study 1540 Summary of Overall Survival Group 6 (Full Analysis Set – Group 6 Patients Who Received at Least One Dose of Cemiplimab) 69

Table 28: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set) 70

Table 29: Study 1540 Summary of Observed Time to Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set - Patients with Confirmed CR or PR) 71

Table 30: Study 1540 Best Overall Tumor Response Rate by Independent Central Review (Group 2 Patients Who had Samples Evaluable for PD-L1 Assay) 73

Table 31: 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) 75

Table 32: 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) 76

Table 33: Study 1788 Japanese Patient Disposition Part 1 and EOS (Full Analysis Set) 77

Table 34: Study 1788 Japanese Patient Duration of Study Follow-up (Full Analysis Set) 78

Table 35: Study 1788 Japanese Patient Demographics (Full Analysis Set) 79

図目次

Figure 1: Study 1788 Nodal and Non-Nodal High-Risk Criteria 9

Figure 2: Study Schematic of Study 1788 (Blinded for Primary Analysis) 11

Figure 3: Study Schematic of Study 1540 13

Figure 4: Study 1788 Kaplan-Meier Curve of Disease-Free Survival (Full Analysis Set) 29

Figure 5: Study 1788 Forest Plot for Disease-Free Survival 31

Figure 6: Study 1788 Kaplan-Meier Curve of Disease-Free Survival by PD-L1 Expression (Full Analysis Set) 39

Figure 7: Study 1540 Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Target Lesions per RECIST 1.1 by Independent Central Review – Group 1 (mCSCC; Full Analysis Set) 53

Figure 8: Study 1540 Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Target Lesions per WHO Criteria by Independent Central Review – Group 2 (laCSCC; Full Analysis Set) 54

Figure 9: Study 1540 Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Target Lesions per RECIST 1.1 by Independent Central Review – Group 3 (mCSCC treated with 350 mg Q3W; Full Analysis Set) 55

Figure 10: Study 1540 Swimmer Plot for Patients with Confirmed CR or PR by Independent Central Review – Group 1 (mCSCC; Full Analysis Set- Patients with Confirmed CR or PR) 56

Figure 11: Study 1540 Swimmer Plot for Patients with Confirmed CR or PR by Independent Central Review – Group 2 (laCSCC; Full Analysis Set- Patients with Confirmed CR or PR) 57

Figure 12: Study 1540 Swimmer Plot for Patients with Confirmed CR or PR by Independent Central Review – Group 3 (mCSCC treated with 350 mg Q3W; Full Analysis Set- Patients with Confirmed CR or PR) 58

Figure 13: Study 1540 Kaplan-Meier Curve for Progression Free Survival by Independent Central Review - Groups 1-3 CSCC Patients..... 64

Figure 14: Study 1540 Kaplan-Meier Curve for Overall Survival – CSCC Patients in Groups 1-3 (Full Analysis Set) 68

Figure 15: Percentage of Patients with CR Over Time (Cumulative) – mCSCC Combined and laCSCC..... 85

略号及び用語の定義

略号	英語	日本語
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	Complete response	完全奏効
CSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚有棘細胞癌
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
dDCR	Durable disease control rate	持続的病勢コントロール率
DCO	Data cutoff	データカットオフ
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	Electric data capture	-
EDM	Epidermotropic metastases	表皮向性転移
EMA	European Medicines Agency	-
FAS	Full analysis set	-
5-FU	5-Fluorouracil	5-フルオロウラシル
FFDR	Freedom from distant recurrence	遠隔再発までの期間
FFLRR	Freedom from locoregional recurrence	局所領域再発までの期間
HN	Head and neck	頭頸部
HR	Hazard ratio	ハザード比
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
ITM	In-transit metastases	In-transit 転移
ITT	Intent-to-treat	-
IV	Intravenous	静脈内
K-M	Kaplan-Meier	-
Max	Maximum	最大
Min	Minimum	最小
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NE	Not evaluable	評価不能
ORR	Objective response rate	奏効率

OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PD-L1	Programmed death-ligand 1	-
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PNI	Perineural invasion	神経周囲浸潤
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
QoL	Quality of life	生活の質
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔
Q6W	Every 6 weeks	6 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定基準
RT	Radiation therapy	放射線療法
SC	Subcutaneous	皮下
SD	Stable disease	安定
SPT	Second primary tumor	二次性の原発腫瘍
StDev	Standard deviation	標準偏差
TPS	Tumor proportion score	-
TTR	Time to response	奏効までの期間
WHO	World health organization	世界保健機関

1. 背景及び概観

1.1. 背景

本概要では、再発高リスク CSCC（術後再発リスクの高い局所進行 CSCC）患者を対象に術後補助療法を評価した R2810-ONC-1788 試験（1788 試験）及び進行 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 R2810-ONC-1540 試験（1540 試験）の結果に基づいてセミプリマブの有効性を評価した。

1.2. CSCC の背景

CSCC の背景については Module 2.5 [1 項]を参照のこと。

1.3. 高リスク CSCC における術後補助療法及び進行 CSCC に対するセミプリマブの有効性を評価する臨床開発プログラムの概要

高リスク CSCC に対する術後補助療法における有効性は、1788 試験パート 1 の結果に基づき評価した。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。

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）。

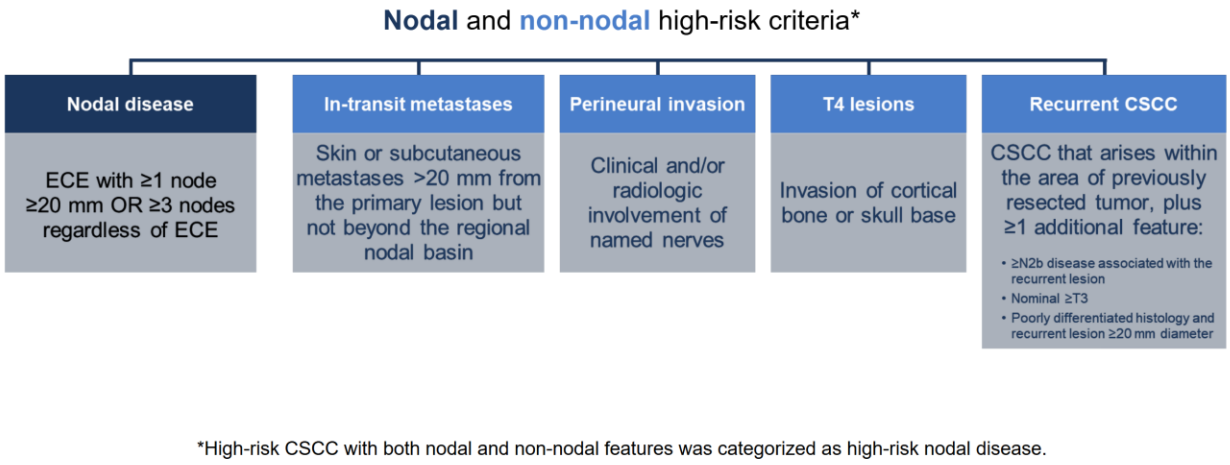
5) 以下のいずれかに該当する CSCC の再発（過去に切除された領域に発生し更に以下の特性を 1 つ以上有する CSCC と定義）が認められる（AJCC, 2017）。

   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 Nodal and Non-Nodal High-Risk Criteria



*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。

1788 試験は 2 つのパートで構成された（Figure 2）。

- 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（Figure 2）。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、主要評価項目である DFS は評価しなかった。

1788 試験の試験デザインを Figure 2 に、試験の概要を Table 1 に示した。詳細は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.1]を参照のこと。

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）

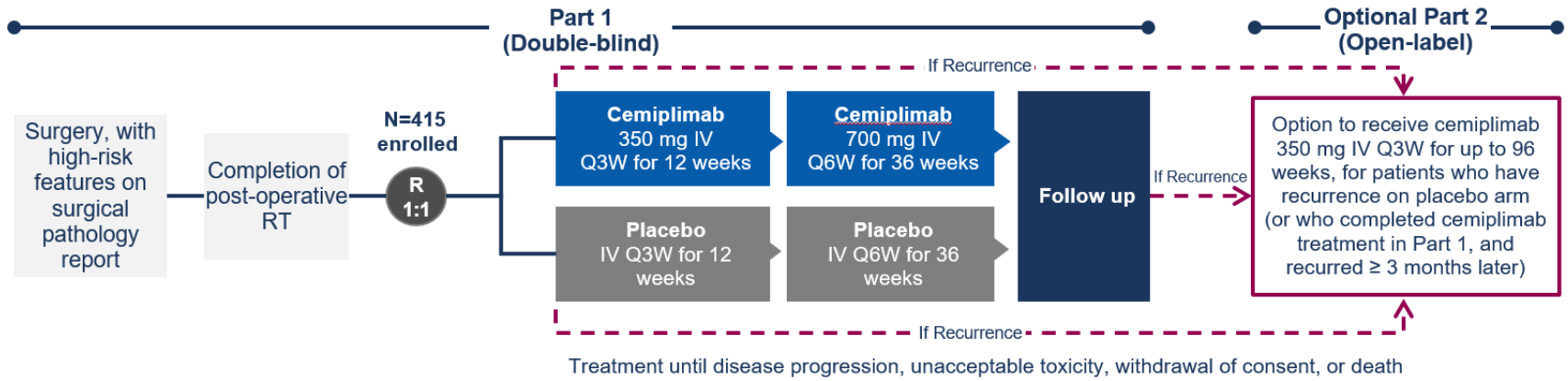
治験実施計画書改訂第 2 版（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.1]）では、被験者を 1:1 の比で無作為に以下のいずれかの群に割り付けた。

- 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（Module 5.3.5.1 Study 1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 7.1]）。

本概要では、治験実施計画書初版及び治験実施計画書第改訂第 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。いずれの用法・用量においても、解析対象集団は組み入れられた全ての被験者である FAS（ITT）とした。また DFS に関する探索的解析結果は両方の用法・用量について提示した。

Figure 2: Study Schematic of Study 1788 (Blinded for Primary Analysis)



Abbreviations: IV, Intravenous; N, Number of patients; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; R, Randomized RT, Radiation therapy

進行 CSCC に対する有効性は、1540 試験の結果に基づき評価した。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 つの群のうち（Figure 3）、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（最長 96 週間）

Group 2（局所進行 CSCC）：セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与（最長 96 週間）

Group 3（転移性 CSCC）：セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 54 週間）

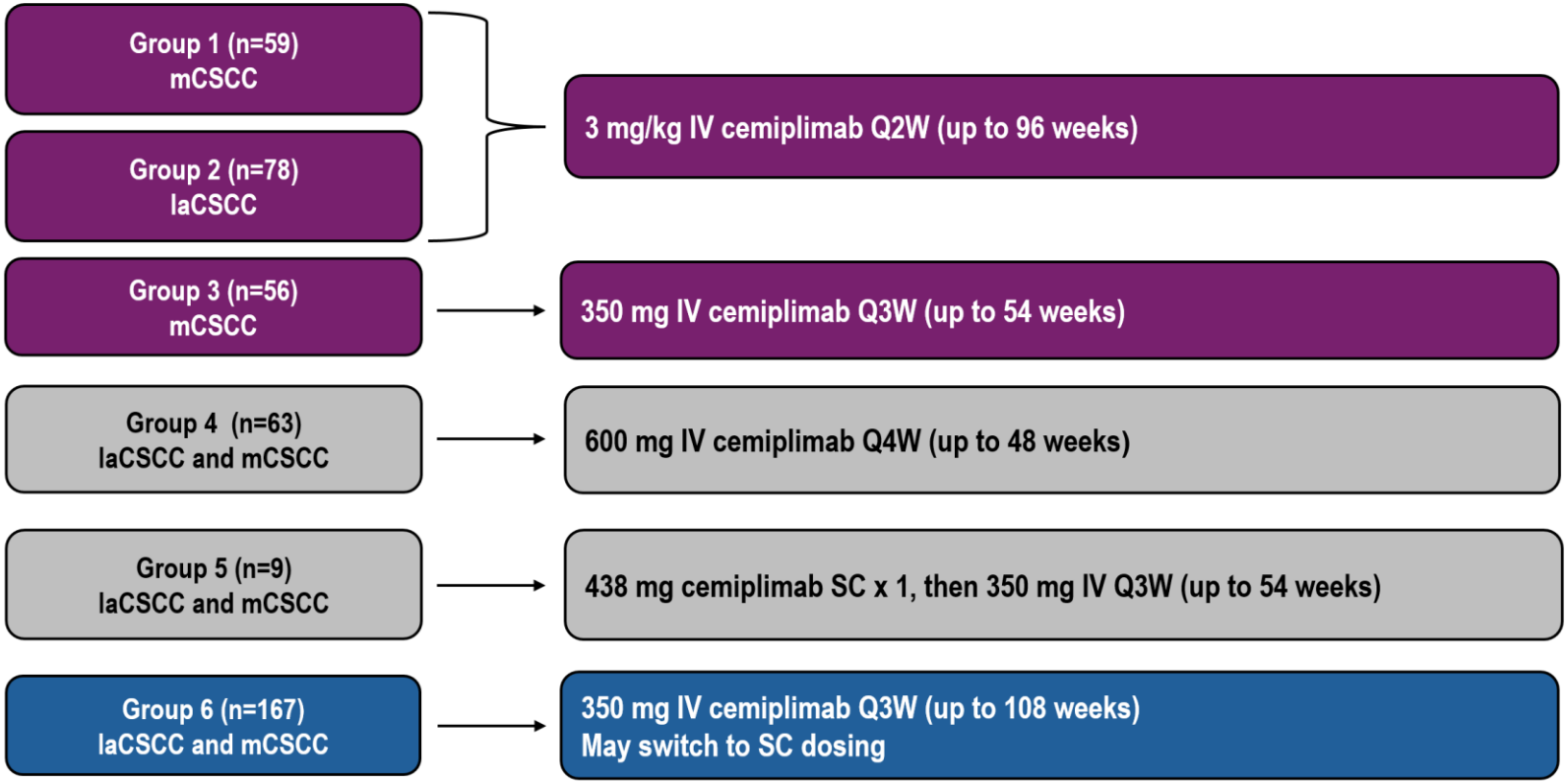
Group 6（転移性 CSCC 及び局所進行 CSCC）：セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 108 週間）。27 週間以上静脈内投与を受けた後、進行が認められない場合、任意で皮下投与（350 mg Q3W 又は 1050 mg Q6W）に切り替え可。

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。

本承認申請における進行 CSCC に対する有効性は、主に Group 1～3 の最終解析結果に基づき評価した。また主要解析時点の Group 1～3 の有効性の結果についても、主要評価項目の結果（Group 1、Group 2 及び Group 3 のデータカットオフはそれぞれ 2017 年 10 月 27 日、2018 年 10 月 10 日及び 2018 年 9 月 20 日）を 2.2.1.3.1 項に示した。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、350 mg Q3W 静脈内投与の結果のみを参考情報として本概要に示した。なお Group 6 は、皮下投与へ切替の選択肢があったことから、有効性の結果は添付文書には含めない。

また 1788 試験のパート 1 でプラセボを投与され、パート 2 でセミプリマブ群へクロスオーバーした日本人 2 例の結果を 2.3.2 項に示した。パート 1 で再発し、パート 2 でセミプリマブを投与されたこれらの被験者は、治験担当医師によって根治切除又は根治的放射線療法が適応とならない局所進行 CSCC 又は転移性 CSCC と判断された。したがって、1788 試験のパート 2 で投与を受けた被験者は、1540 試験で投与を受けた被験者と類似している。

Figure 3: Study Schematic of Study 1540



Abbreviations: IV, Intravenous; laCSCC, nonresectable locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC, distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; n, Number of patients; Q2W, Every 2 weeks; Q3W, Every 3 weeks; Q4W, Every 4 weeks; SC, Subcutaneous

Table 1:　本申請に含まれる臨床試験の概要（1788 試験及び 1540 試験）

試験番号	試験対象集団、登録被験者数	試験デザイン	用法・用量	有効性の評価項目
高リスク CSCC				
1788 試験 進行中 2024 年 10 月 4 日データカットオフ	パート 1：415 例 術後再発高リスク CSCC 患者における術後補助療法 高リスク基準の定義 リンパ節病変：ECE 又は 3 個以上のリンパ節転移 非リンパ節病変：ITM、T4 の病変、PNI、該当する特性を有する CSCC の再発 詳細は Figure 1 を参照のこと パート 2：49 例（パート 1 でセミプリマブ投与を受けた 3 例、パート 1 でプラセボ投与を受けた 46 例） 再発が認められた患者	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第 3 相試験（Figure 2） パート 1：二重盲検 治療期間：最長 48 週間、追跡調査期間：2 年間 パート 2[a]：非盲検 任意で最長 96 週間投与	パート 1： **Q3W 継続** セミプリマブ 350 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与（最長 48 週間） **Q3W 開始/Q6W 切替 [b]** 治験実施計画書改訂第 2 版以降 セミプリマブ 350 mg 又はプラセボを Q3W で（最長 12 週間）、その後セミプリマブ 700 mg 又はプラセボを Q6W で静脈内投与（最長 36 週間投与）、合計最長投与期間：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。 パート 2： セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 96 週間）	有効性の解析対象集団は FAS（ITT）とした。[c] **主要評価項目** **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 **副次評価項目** **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。 **探索的評価項目** **健康関連 QoL**： EORTC QLQ-C30 による **全般的健康状態及び効用値**： EQ-5D-3L による

試験番号	試験対象集団、登録被験者数	試験デザイン	用法・用量	有効性の評価項目
				PD-L1 発現状況別の DFS セミプリマブ群とプラセボ群の PD-L1 発現状況別の DFS の比較。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。
進行 CSCC				
1540 試験完了 Group 1～3 最終解析：2022 年 3 月 1 日データベースロック	進行 CSCC（転移性 CSCC 又は局所進行 CSCC）患者（Group 1～3：193 例）	非無作為化、6 コホート、多施設共同、第 2 相試験（Figure 3）	以下のとおり、Group ごとに規定 治療期間が完了するまで、又は疾患進行、許容できない毒性、若しくは同意撤回まで投与を継続した。	Group 1～3 共通 **主な副次評価項目** **ORR（治験担当医師判定）** 転移性 CSCC：RECIST 1.1 に基づく（画像検査のみを使用） 局所進行 CSCC：Clinical Response Criteria for Externally Visible Tumors に基づく（写真のみを使用）[f] **DOR（治験担当医師判定）** 最良総合効果が CR 又は PR の被験者で、CR 又は PR が記録された時点から、最初に再発若しくは PD が確認された日、又は死因を問わない死亡が記録された日のいずれか早い日までの期間 **PFS（独立中央判定及び治験担当医師判定）** 登録時点から再発、PD 又は死因を問わない死亡が最初に記録された日までの期間 **OS** 登録時点から死因を問わない死亡までの期間

試験番号	試験対象集団、登録被験者数	試験デザイン	用法・用量	有効性の評価項目
				CR 率（独立中央判定） **EORTC QLQ-C30**
Group 1	転移性 CSCC 患者（59 例）		セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与（最長 96 週間）	**主要評価項目** **ORR（独立中央判定）** RECIST 1.1[d]に基づく（評価期間 12 サイクル） ORR の定義は 1.4.2.2 項を参照のこと
Group 2	局所進行 CSCC 患者（78 例）		セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与（最長 96 週間）	**主要評価項目** **ORR（独立中央判定）** Clinical Response Criteria for Externally Visible Tumors[e]に基づく（評価期間 12 サイクル）
Group 3	転移性 CSCC 患者（56 例）		セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 54 週間）	**主要評価項目** **ORR（独立中央判定）** RECIST 1.1[d]に基づく（評価期間 6 サイクル）
Group 6 最終解析：2024 年 1 月 17 日データベースロック	進行 CSCC（転移性 CSCC 又は局所進行 CSCC）患者（167 例）		セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 108 週間） **セミプリマブ SC** 治験実施計画書改訂第 9 版以降 27 週間以上静脈内投与を完了（疾患進行なし）、かつ基準を満たした被験者は任意で SC[g]投与に切替可能とした。最初の 12 例は 350 mg	**主要評価項目** **ORR（独立中央判定）** 転移性 CSCC：RECIST 1.1[d]に基づく 局所進行 CSCC：Clinical Response Criteria for Externally Visible Tumors[e]に基づく （いずれも評価期間 12 サイクル） **副次評価項目** Group 1～3 と同じ（PRO は除く）

試験番号	試験対象集団、登録被験者数	試験デザイン	用法・用量	有効性の評価項目
			を Q3W で、続く 6 例以上は 1050 mg を Q6W で皮下投与を受けた。 いずれの投与方法でも、治療期間が完了するまで、又は疾患進行、許容できない毒性若しくは同意撤回まで投与を継続した。	

[a] This Summary of Clinical Efficacy focuses on **Part 1 data from the blinded part** in support of demonstrating clinical benefit (efficacy). Additionally, it includes data on subsequent management of recurrent CSCC, both in Part 2 and outside of Part 2. This information highlights a clinical benefit of adjuvant cemiplimab in this setting, which is the avoidance of subsequent anticancer therapy upon recurrence.

[b] The protocol provided guidance on how ongoing patients could switch to Q6W dosing if the patient was beyond week 12 at the time of Protocol Amendment 2 (Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Appendix 16.1.1, Section 7.1)

[c] Data presentation in this document includes all patients regardless of dosing regimen (ie, the ITT population).

[d] Clinical or composite response criteria may be used for patients with externally visible target lesions, if all metastatic lesions are not measurable by RECIST (such as may occur in patients with bone-only metastases).

[e] For patients with unresectable locally advanced disease, clinical response criteria will be used to determine ORR, for externally visible tumor(s) use bi-dimensional measurements according to World Health Organization criteria. Composite response criteria will be used for patients who have both target lesions measurable by clinical response criteria and by RECIST 1.1 to determine ORR.

[f] For patients in which target lesion response assessments are performed with both scans (according to RECIST 1.1) and photographs (according to Clinical Response Criteria for Externally Visible Tumors), the investigator's response assessment will be according to Composite Response Criteria.

[g] Group 6 patients who opted to switch to SC cemiplimab continued SC cemiplimab until the completion of 108 weeks of total planned therapy of cemiplimab (IV + SC combined), disease progression, or unacceptable toxicity.

Abbreviations: CR, Complete response; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; DFS, Disease-free survival; DOR, Duration of response; 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; ITT, Intent-to-treat; IV, Intravenous; laCSCC, nonresectable locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; LRR, Locoregional recurrence; mCSCC, distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; OS, Overall survival; ORR, Objective response rate; PA, Protocol amendment; PD-L1, Programmed death ligand 1; PFS, Progression-free survival; PR, Partial response; PRO, Patient-reported outcomes; Q2W, Every 2 weeks; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; QoL, Quality of life; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

1.4. 有効性評価及び評価項目の概要

1.4.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC

1.4.1.1. 有効性に関する手順

1.4.1.1.1. 放射線画像検査

治療期間中（最長 48 週間）、12 週間の各投与サイクルの終了時に、腫瘍の再発評価のために画像検査を実施した。追跡調査期間中は、最初の 2 年間は 4 ヵ月ごとに、その後は 6 ヵ月ごとに画像検査を実施した。

画像評価は、疾患の再発、死亡又は試験終了のいずれかの時点まで継続した。有害事象により投与を中止した場合、疾患の再発が認められるまで画像評価を実施した。治療期間（最長 48 週間）終了前に疾患の再発以外の理由で投与中止した場合は、治験実施計画書で規定されたスケジュール（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 8.2.2.1]）に従って画像評価を実施した。

再発は、局所、領域、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。局所、領域、遠隔再発の定義は 1.4.1.1.4 項に記載した。なお、SPT（1.4.1.1.3 項）は、早期の CSCC であり、本試験で評価する高リスク CSCC とは異なり、局所療法で管理可能で生命を脅かすものではないため、再発には含めなかった。

1.4.1.1.2. 再発又は新たな皮膚病変の確認のための生検

生検が許容できない安全性のリスクを引き起こすと治験担当医師が判断した場合を除き、治験実施計画書の規定に従って、再発又は SPT（1.4.1.1.3 項）が疑われる全ての被験者に対し、CSCC の組織学的又は細胞学的確認のため生検を実施した。

1.4.1.1.3. 新たな皮膚病変の特性評価

本試験では、SPT は通常の診療での局所療法により管理可能な非転移性 CSCC と定義した。試験期間中に皮膚に新たな CSCC 病変が認められた場合、その病変が ITM 又は EDM（1.4.1.1.4 項）でない限り、SPT として分類した。ITM 又は EDM は DFS イベントとしたが、SPT は DFS イベントとはみなさなかった。

試験期間中に発生した SPT は、治験実施計画書（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 8.2.2.3]）に規定した外科的切除又は他の局所療法により治療することとした。

1.4.1.1.4. 治療中止（失敗）／再発のパターンの定義

局所領域再発及び遠隔再発の定義を以下に示す。

- 局所領域再発：以下のいずれかの部位における疾患の再発
  - HN の CSCC については、鎖骨より上のリンパ節又は軟部組織の再発

  - 非 HN の CSCC については、切除した腫瘍の、第一流入領域リンパ節（又は第一流入領域リンパ節の関連軟部組織）
  - ITM については、原発巣から 2 cm を超えるが、所属リンパ節領域には及んでいない皮膚及び皮下の転移
- 遠隔再発：以下のいずれかの部位の再発
  - HN の CSCC については、鎖骨より下のリンパ節での再発
  - 非 HN の CSCC については、切除された腫瘍床の第一流入領域リンパ節を超える再発。2 ヵ所のリンパ節領域における再発は、連続していても（2 つの縦隔リンパ節領域、又は 2 つの骨盤リンパ節領域）遠隔再発とみなす。
  - 非リンパ節の組織（肺、肝臓、骨、脳など）における再発
  - EDM（表皮の浸潤を伴わない真皮の遠隔病変と定義）

治験担当医師は、各被験者の初回再発の時点で、再発病変が、局所、領域、遠隔又はそれらの組合せ（局所領域再発と遠隔再発の併発）のいずれかを症例報告書に記載することとした。

再発の日付の決定方法は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.9.1 [Section 7.1.1]に示した。

1.4.1.2. 有効性評価項目

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。有効性の評価項目の詳細は Table 1 及び Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.9.1]を参照のこと。

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。

1.4.1.3. 統計解析計画

有効性の主要評価項目の解析では、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。特定の時点における Kaplan-Meier 法による推定値及びその両側 95% CI を要約した。

1788 試験の統計解析の詳細は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.9.1]に示した。

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。独立データモニタリング委員会が安全性及び有効性データを評価した。DFS の解析における第一種の過誤は、Lan-DeMets 法（O'Brien-Fleming 型）の α 消費関数を用いて制御した。本申請資料では、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た第 1 回中間解析のデータを示す。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ていたため、本解析を有効性の主要解析とした。

1.4.2. 1540 試験：進行 CSCC

1.4.2.1. 有効性に関する手順

ベースラインの腫瘍評価は、28 日間のスクリーニング期間中に実施した。

- Group 1 及び 2：効果判定のための腫瘍評価は各 8 週間サイクル終了時に実施した。
- Group 3 及び 6：効果判定のための腫瘍評価は各 9 週間サイクル終了時に実施した。

転移性 CSCC 患者（Group 1 及び 3 の全患者、並びに Group 6 の転移性 CSCC 患者）の腫瘍評価

ベースラインでは、胸部、腹部及び骨盤（CT 又は MRI）及び全ての既知の腫瘍病変の画像診断により腫瘍を評価した。

腫瘍評価は、RECIST 1.1（Eisenhauer, 2009）に基づき独立放射線判定委員会が実施した（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Appendix 6]）。

転移性 CSCC 患者が外部から視認可能な病変を有し、デジタル医療写真による経過観察が行われた場合には、複合評価（以下の局所進行 CSCC 患者に対する腫瘍評価を参照）を実施したが、大多数の転移性 CSCC 患者では、独立放射線判定委員会による放射線画像評価のみであった。

局所進行 CSCC 患者（Group 2 の全患者及び Group 6 の局所進行 CSCC 患者）の腫瘍評価

ベースラインでは、外部から視認可能な病変のデジタル医療写真（全体像、拡大像、側面像）並びに胸部 CT 及び既知の全腫瘍病変の放射線画像（CT 又は MRI）による評価を実施した。各腫瘍評価時には、外部から視認可能な病変の解剖学的領域の放射線画像による評価も推奨された。

各腫瘍病変は、腫瘍評価ごとに同じ方法で評価された。

局所進行 CSCC 患者の効果判定のための腫瘍評価は、独立中央判定により実施した。

- 独立放射線判定委員会による RECIST 1.1 に基づく放射線画像評価
- 独立写真判定委員会による modified WHO 基準に基づく写真評価（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Appendix 8]）
- 独立複合判定委員会による複合評価（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Appendix 7]）。独立複合判定委員会が独立放射線判定委員会及び独立写真判定委員会の

評価結果を統合し、全局所進行 CSCC 患者（及び該当する場合は転移性 CSCC 患者）について、奏効（及び必要に応じて DOR）の複合評価を行った。また、外部から視認可能な病変又は非対象病変における CSCC の有無を明確にする目的で試験期間中に必要に応じて治験担当医師が生検を実施した場合、生検結果も独立複合判定委員会が評価した。生検は独立複合判定委員会審議前に独立中央病理医によって判定された。

有効性評価手順の詳細は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Section 4.5.2]に示した。

1.4.2.2. 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は ORR であった。最良総合効果は、最終データベースロック日（Group 1～3：2022 年 3 月 1 日、Group 6：2024 年 1 月 17 日）までに実施した全ての腫瘍評価に基づいて決定し、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]）。投与開始から 39 日（6 週間×7 日－3 日）以上経過後に 1 回以上 SD の基準を満たした場合、SD とした。最良総合効果が（早期）PD の場合は、RECIST 1.1 又は複合奏効判定基準による確認は不要であった。ベースライン以降に腫瘍評価が得られていない（欠測又は評価不明）被験者の最良総合効果は、NE とした。Non-CR/Non-PD は、腫瘍の測定不能の場合のみに適用した。

ORR は、各 Group の FAS において、最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の割合として算出した。有効性の評価項目の詳細は、Table 1 及び Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Appendix 1.9.1]を参照のこと。

1.4.2.3. 統計解析計画

独立中央判定による最良総合効果（CR、PR、SD、PD、NE）は Group 別に要約した。

NE の被験者は ORR 算出時に非奏効例として扱った。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。さらに、全被験者の ORR 及び及び二項分布に基づく正確な両側 95% CI も提示した。

1540 試験の統計解析の詳細は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Appendix 1.9.1]を参照のこと。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 高リスク CSCC

2.1.1. 1788 試験パート 1（48 週間投与、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験）

2.1.1.1. 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（Table 2）。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。

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）の観察期間を Table 3 に示す。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）であった。また全体で 75.2%の被験者の観察期間が 12 ヵ月以上であった。

Table 2: Study 1788 Patient Disposition Part 1 and End of Study (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=209)	**Placebo (N=206)**	**Total (N=415)**
Part 1			
Participants randomized but not treated, n (%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	6 (1.4%)
Participants who completed treatment, n (%)	125 (59.8%)	110 (53.4%)	235 (56.6%)
Participants who are ongoing treatment, n (%)	36 (17.2%)	33 (16.0%)	69 (16.6%)
Participants who did not complete treatment, n (%)	44 (21.1%)	61 (29.6%)	105 (25.3%)
Reason for treatment discontinuation, n (%)			
Disease relapse	10 (4.8%)	50 (24.3%)	60 (14.5%)
Adverse event	19 (9.1%)	3 (1.5%)	22 (5.3%)
Withdrawal by subject	8 (3.8%)	5 (2.4%)	13 (3.1%)
Physician decision	4 (1.9%)	2 (1.0%)	6 (1.4%)

	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)	Total (N=415)
Other [1]	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
Death	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Withdrawal of consent	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
End of Study			
Participants who completed the study, n (%)	0	0	0
Participants who are ongoing in the study, n (%)	187 (89.5%)	175 (85.0%)	362 (87.2%)
Participants who did not complete the study, n (%)	22 (10.5%)	31 (15.0%)	53 (12.8%)
Reason for not completing the study, n (%)			
Death	12 (5.7%)	13 (6.3%)	25 (6.0%)
Withdrawal of consent	2 (1.0%)	9 (4.4%)	11 (2.7%)
Physician decision	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
Sponsor request	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
Disease relapse	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
Lost to follow-up	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
Withdrawal by subject	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
Other [1]	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)

[1] Details are provided in Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Post-text Listings 16.2.1.1.1 and 16.2.1.1.3.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.1.1.4.1 and PTT 14.1.1.5

Table 3: Study 1788 Duration of Study Follow-up (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)	Total (N=415)
Duration of Study Follow-up (months)			
N	209	206	415
Mean (Standard Deviation)	25.7 (15.36)	25.7 (16.06)	25.7 (15.69)
Median	24.5	23.8	24.0
Q1: Q3	12.3 : 36.7	12.1 : 36.9	12.1 : 36.7
Min-Max	2 : 61	2 : 64	2 : 64
Duration of Study Follow-Up, n (%)			
≥6 months	185 (88.5%)	183 (88.8%)	368 (88.7%)
≥12 months	157 (75.1%)	155 (75.2%)	312 (75.2%)
≥24 months	109 (52.2%)	102 (49.5%)	211 (50.8%)
≥36 months	54 (25.8%)	54 (26.2%)	108 (26.0%)
≥48 months	24 (11.5%)	28 (13.6%)	52 (12.5%)

Note: Duration of study follow-up from randomization to DCO includes patients in Part 1 and Part 2, regardless of patient discontinuation.
Abbreviations: DCO, Data cutoff; Q, Quartile.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.1.1.9

2.1.1.2. 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 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.2.1.1]及び Table 4）。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］、以下同順）、男性（83.3%［174/209 例］、84.5%［174/206 例］）、65 歳以上（73.2%［153/209 例］、68.4%［141/206 例］）、原発部位が HN（79.4%［166/209 例］、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。

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。

治験実施計画書の選択基準（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 6.2]）に従い、高リスク CSCC に対し手術及び術後放射線療法を完了している被験者を登録した。一部の被験者の癌関連の既往歴には、高リスク CSCC 発症前の他の CSCC に対する治療歴が含まれていた（Table 4、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.3.4]）。

高リスク CSCC に対する放射線療法完了から無作為化までの期間の中央値は、セミプリマブ群及びプラセボ群でいずれも 1.3 ヵ月（四分位範囲：1.1～1.8 ヵ月）であった。最も多かった放射線療法は強度変調放射線療法で、全被験者の 74.7%（310/415 例）に施行された（Table 4）。肉眼的病変があった部位への総放射線線量は大半の被験者で生物学的等価線量として 50 Gray 以上であり、50 Gray 未満であった被験者の割合は 1.9%であった。高リスク CSCC に対する放射線療法の特性は両群で同様であった。

全身療法歴では、放射線療法と同時に単剤投与されたシスプラチン 18 例（セミプリマブ群 6 例、プラセボ群 12 例）及びセツキシマブ（プラセボ群 1 例）、放射線療法を併用されなかった 5-FU（セミプリマブ群 1 例）があった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.3.1]、[Listing 16.2.4.3]）。PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴のある被験者はいなかった。

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の詳細は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 4.4]及び[Section 4.5]を参照のこと。

Table 4: Study 1788 Patient Demographics and Baseline Characteristics (Full Analysis Set)

Characteristics	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)	Total (N=415)
Age (years)			
n	209	206	415
Mean (Standard Deviation)	69.2 (10.35)	69.1 (10.55)	69.2 (10.44)
Median	71.0	70.5	71.0
Q1: Q3	63.0 : 77.0	63.0 : 77.0	63.0 : 77.0
Min: Max	33 : 87	36 : 95	33 : 95
Geographic Region			
North America	37 (17.7%)	31 (15.0%)	68 (16.4%)
Australia/New Zealand	90 (43.1%)	90 (43.7%)	180 (43.4%)
ROW	82 (39.2%)	85 (41.3%)	167 (40.2%)
Race, n (%)			
White	189 (90.4%)	189 (91.7%)	378 (91.1%)
Asian	5 (2.4%)	8 (3.9%)	13 (3.1%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Unknown	7 (3.3%)	4 (1.9%)	11 (2.7%)
Not Reported	7 (3.3%)	4 (1.9%)	11 (2.7%)
Sex, n (%)			
Male	174 (83.3%)	174 (84.5%)	348 (83.9%)
Female	35 (16.7%)	32 (15.5%)	67 (16.1%)
ECOG Performance Score, n (%)			
0	133 (63.6%)	131 (63.6%)	264 (63.6%)
1	76 (36.4%)	75 (36.4%)	151 (36.4%)
Tumor Location, n (%)			
HN CSCC	166 (79.4%)	177 (85.9%)	343 (82.7%)
Non-HN CSCC	43 (20.6%)	29 (14.1%)	72 (17.3%)
High Risk Category [a]			
Nodal	125 (59.8%)	117 (56.8%)	242 (58.3%)
Non-Nodal	84 (40.2%)	89 (43.2%)	173 (41.7%)
Stage, n (%) [b]			
Stage I	2 (1.0%)	5 (2.4%)	7 (1.7%)
Stage II	3 (1.4%)	4 (1.9%)	7 (1.7%)
Stage III	53 (25.4%)	52 (25.2%)	105 (25.3%)
Stage IV	149 (71.3%)	145 (70.4%)	294 (70.8%)

Characteristics	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)	Total (N=415)
Unknown	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
Patients who received prior systemic therapy for CSCC, n (%)			
1 Regimen	7 (3.3%)	13 (6.3%)	20 (4.8%)
Number of Prior CSCC Cancer-related Surgery, n (%) [c]			
1	9 (4.3%)	5 (2.4%)	14 (3.4%)
2	51 (24.4%)	41 (19.9%)	92 (22.2%)
≥3	149 (71.3%)	160 (77.7%)	309 (74.5%)
Summary of Prior Adjuvant CSCC Radiation Therapy			
Number of participants with prior adjuvant radiotherapy for high risk CSCC, n (%)	209 (100%)	206 (100%)	415 (100%)
Method of Radiotherapy, n (%)			
Intensity-modulated RT	160 (76.6%)	150 (72.8%)	310 (74.7%)
3 Dimensional Conventional RT	27 (12.9%)	28 (13.6%)	55 (13.3%)
Other [d]	23 (11.0%)	29 (14.1%)	52 (12.5%)
Total RT Dose, n (%)			
<50 Gy [e]	5 (2.4%)	3 (1.5%)	8 (1.9%)
50-59 Gy	56 (26.8%)	53 (25.7%)	109 (26.3%)
60-69 Gy	159 (76.1%)	156 (75.7%)	315 (75.9%)
≥70 Gy	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Time from Radiation Therapy for high-risk CSCC Completion to Randomization (months) [f]			
n	208	205	413
Mean (Standard Deviation)	1.4 (0.49)	1.4 (0.49)	1.4 (0.49)
Median	1.3	1.3	1.3
Q1:Q3	1.1 : 1.8	1.1 : 1.8	1.1 : 1.8
History of CLL, n (%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)

[a] Patients with both nodal and non-nodal high-risk criteria are classified as nodal. Nodal high-risk criteria are extracapsular extension and or ≥3 involved lymph nodes, regardless of extracapsular extension. Non-nodal high-risk criteria are any of the following: in-transit metastases, T4, PNI, or recurrent + ≥1 other additional feature.
[b] Staging was per AJCC eighth edition for HN lesions (AJCC, 2017) and Union for International Cancer Control ninth edition for non-HN lesions (UICC, 2015).
[c] A patient may have more than one surgery location. Surgeries include surgeries for the primary high-risk CSCC as well as surgeries for any other prior CSCC.
[d] Details on other RT techniques are provided in PTL 16.2.4.5.
[e] For these patients, BED conversion was ≥50 Gy.
[f] Time from Radiation Therapy for High Risk CSCC Completion to Randomization (months) = (Date of randomization – Date of end of radiation therapy for high-risk tumor)/30.4375.

Note on demographic data: There were discrepancies between EDC and IWRS data, and IWRS tables are presented post-text.
Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; BED, Biologically equivalent dose; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; EDC, Electronic data capture (database); Gy, Gray; HN, Head and neck; IWRS, Interactive web response system; PNI, Perineural invasion; ROW, Rest of world; RT, Radiation therapy.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTTs 14.1.2.1.1, 14.1.2.2, 14.1.3.1, 14.1.3.2, 14.1.3.3, 14.1.1.7

2.1.1.3. 有効性の結果

本項には、主要解析とした第 1 回中間解析（2024 年 10 月 4 日データカットオフ）の有効性の結果を示す。

また、2025 年 4 月 7 日をデータカットオフとした解析を実施し、参考情報として 2.1.1.3.4 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では、仮説検定は実施しなかった。

2.1.1.3.1. 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 5）。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 5）。

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 4）。

新たな抗癌剤治療開始前の最終評価時点で打切りとした DFS の感度解析でも同様の結果が得られた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.2.1.2]及び[Post-text Figure 14.2.1.2]）。

また、最初の SPT を DFS イベントに加えた感度解析でも、セミプリマブ群の優越性が示された（ハザード比：0.425［95%CI：0.299, 0.603］）（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Sensitivity Analysis [Post-text Table 14.2.1.9]及び[Post-text Figure 14.2.1.5]）。この感度解析の結果は、DFS イベントに SPT を含めない主解析の結果（Table 5）と一致していた。本試験の主要評価項目である DFS は SPT を除外し生命を脅かす可能性のあるイベントのみを評価対象として設定しているため、臨床的意義が高いと考えられる。

投与群ごとの再発のパターンの内訳を Table 6 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

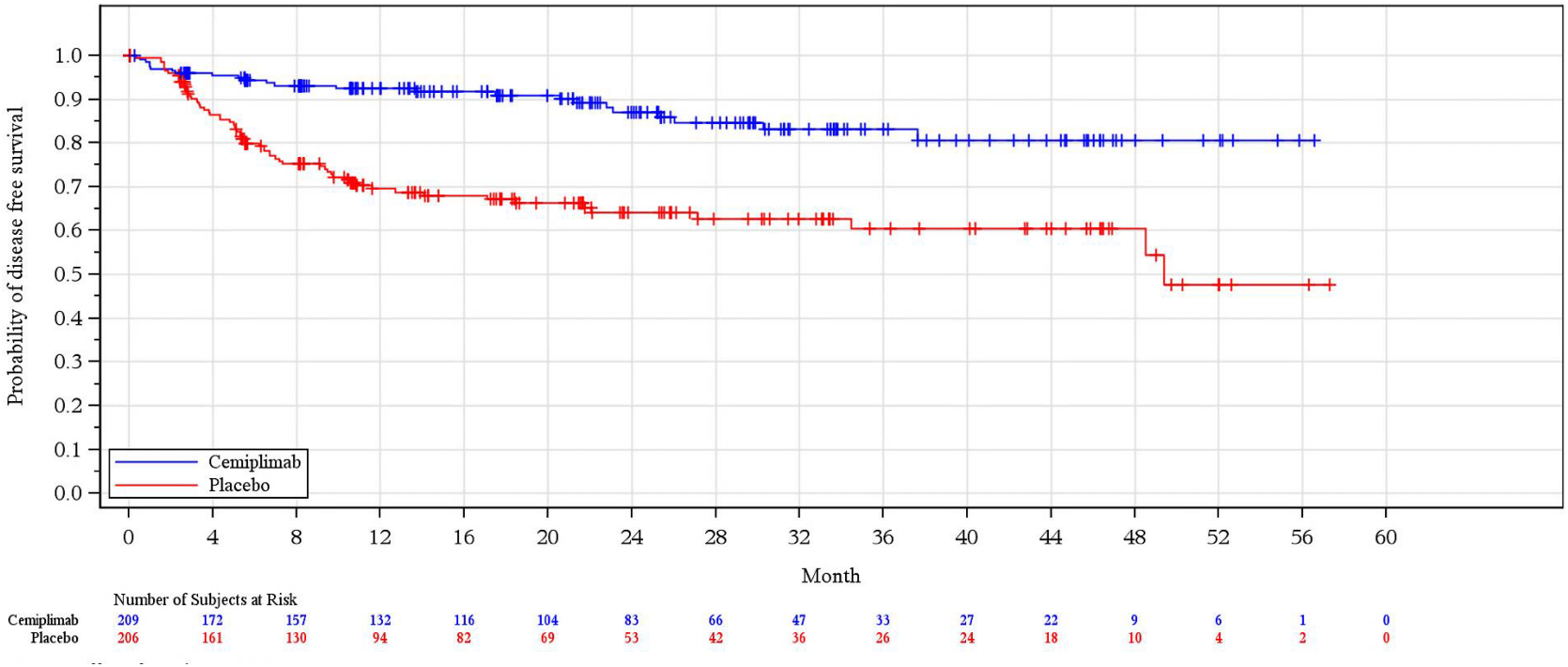
例及びプラセボ群 5 例であった。局所領域再発のみは、セミプリマブ群 8 例、プラセボ群 35 例であった。

Table 5: 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%)
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)

[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. 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 evaluable; NR, Not reached; ROW, Rest of world.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.1.1.

Figure 4: Study 1788 Kaplan-Meier Curve of Disease-Free Survival (Full Analysis Set)



Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Post-text Figure 14.2.1.1.

Table 6: Study 1788 Summary of Patterns of Recurrences (Full Analysis Set)

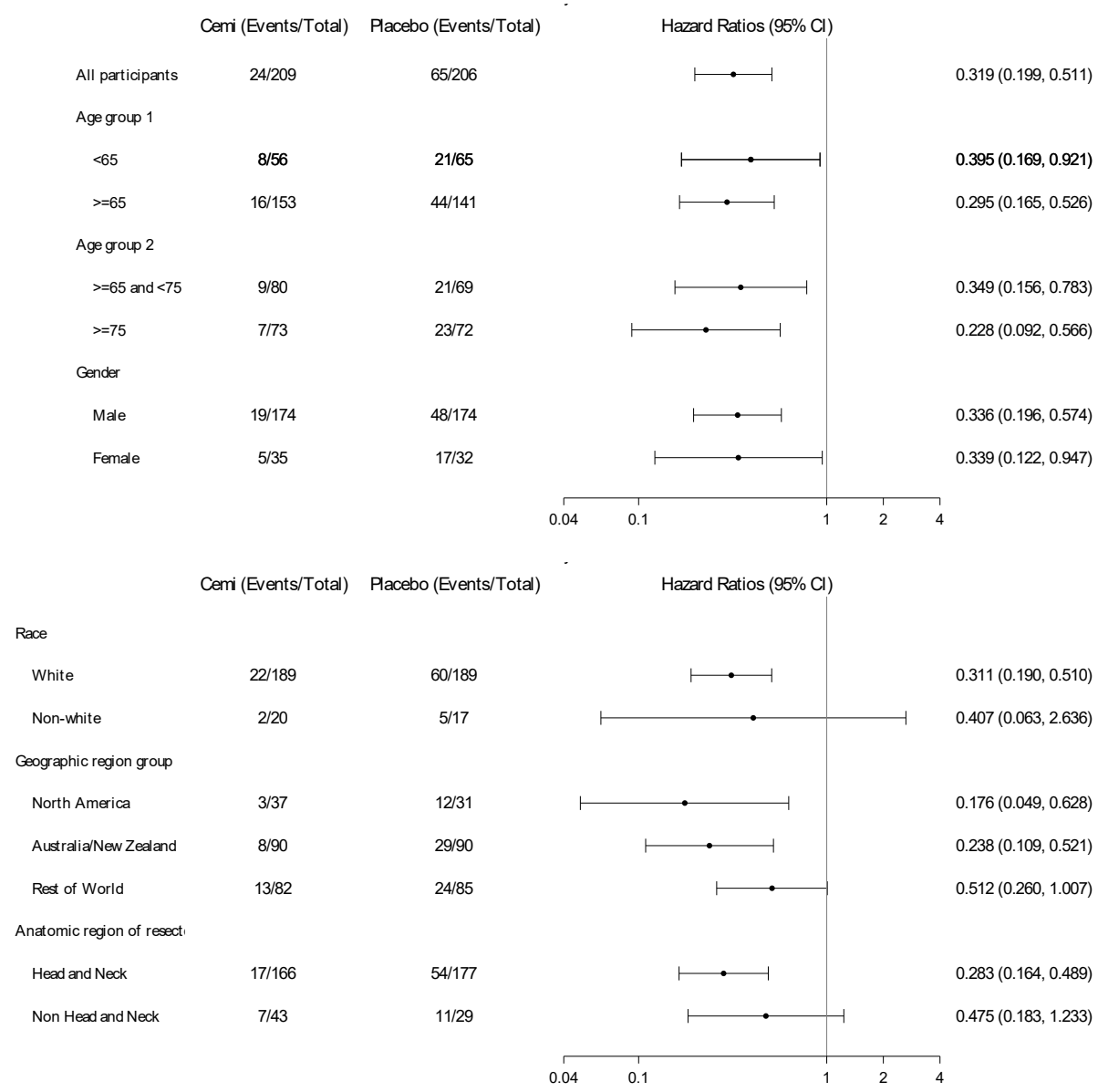
	Cemiplimab (N=209)	**Placebo (N=206)**
Number of Disease Recurrences, n (%)	18 (8.6%)	61 (29.6%)
Distant Recurrences, n (%) [a]	10 (4.8%)	26 (12.6%)
Distant nodal, n	3	7
Lung, n	3	13
Epidermotropic metastases (EDM), n	2	4
Other distant metastases [b]	3	4
Both distant and Locoregional Recurrence, n [c]	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

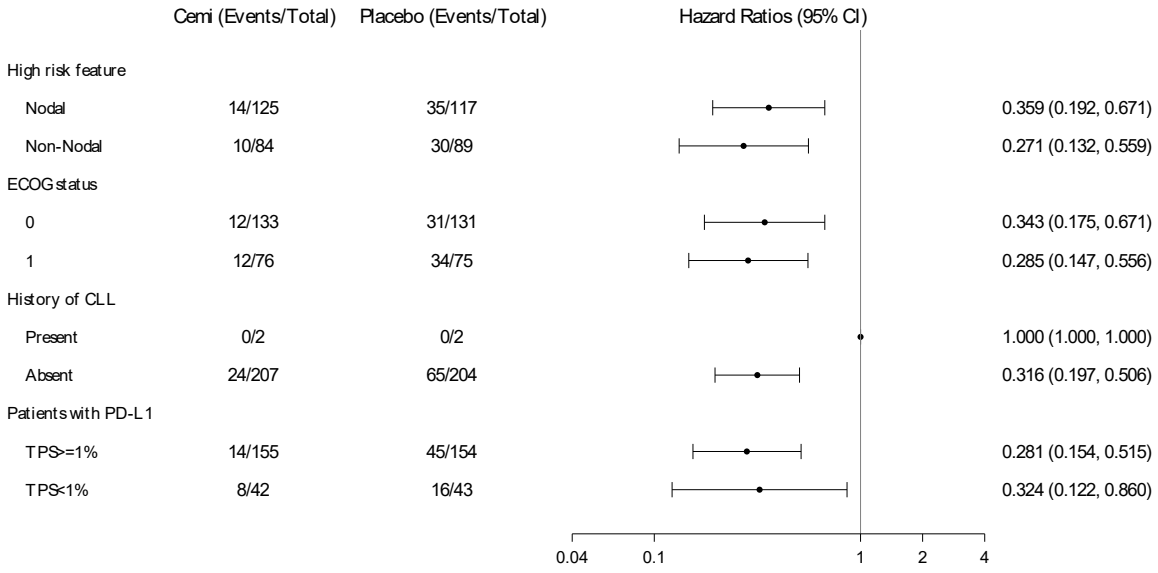
[a] Total number of patients with distant recurrences is provided in this row. The indented rows below itemize the sites reported for distant recurrences at time of DFS events. The number of itemized distant recurrences in the indented rows is > number of patients with distant recurrences in the top 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 at the location of high-risk tumor.
Abbreviations: DFS, Disease-free survival; FAS, Full analysis set; ITM, In-transit metastases; LRR, Locoregional recurrence; N, Number of patients with recurrences.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.1.3.1

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 5）。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（2.1.1.3.3 項）。

Figure 5: Study 1788 Forest Plot for Disease-Free Survival





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 R2810-ONC-1788 CSR Post-text Figure 14.2.1.4

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［Table 1］）別の DFS の探索的解析結果を Table 7 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 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.2.1.5.2]）。

Table 7:　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)

[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; 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

2.1.1.3.2. 副次評価項目

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）（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（Table 6）。

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。

Table 8: Study 1788 Summary of Locoregional Recurrence (FFLRR) (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=209)	**Placebo (N=206)**
Locoregional recurrence (FFLRR)		
Number of events, n (%)	9 (4.3%)	40 (19.4%)
Number of censored patients, n (%)	200 (95.7%)	166 (80.6%)

	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)
Median (95% CI), (months) [a]	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95% CI) [b] [c]	0.195 (0.094, 0.402)	
Estimated Event-Free Probability, % (95% CI) [a]		
3 months	98.4 (95.3, 99.5)	92.2 (87.4, 95.2)
6 months	98.4 (95.3, 99.5)	85.5 (79.6, 89.8)
12 months	96.6 (92.5, 98.5)	79.1 (72.2, 84.4)
24 months	94.6 (89.1, 97.3)	76.7 (69.1, 82.6)
36 months	92.9 (85.8, 96.5)	74.1 (64.7, 81.3)

[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).
Note: FFLRR includes 1 patient in the cemiplimab arm and 5 patients on placebo arm who had both locoregional recurrence and distant metastases at the time of disease recurrence.
Abbreviations: CI, Confidence interval; EDC, Electronic data capture; FFLRR, Freedom from locoregional recurrence; HN, Head and neck; HR, Hazard ratio; NE, Not evaluable; NR, Not reached; ROW, Rest of world.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.2.2.

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）（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（Table 6）。

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。

Table 9: Study 1788 Summary of Distant Recurrence (FFDR) (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)
Distant Recurrence (FFDR)		
Number of events, n (%)	10 (4.8%)	26 (12.6%)
Number of censored patients, n (%)	199 (95.2%)	180 (87.4%)
Median (95% CI), (months) [a]	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)

	Cemiplimab (N=209)	Placebo (N=206)
HR (95% CI) [b] [c]	0.346 (0.167, 0.720)	
Estimated Event-Free Probability, % (95% CI) [a]		
3 months	98.0 (94.7, 99.2)	96.9 (93.2, 98.6)
6 months	96.3 (92.3, 98.2)	92.8 (87.9, 95.8)
12 months	96.3 (92.3, 98.2)	86.2 (79.6, 90.7)
24 months	94.3 (89.0, 97.1)	83.8 (76.3, 89.0)
36 months	94.3 (89.0, 97.1)	81.9 (73.6, 87.9)

[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; EDC, Electronic data capture; FFDR, Freedom from distance recurrence; HN, Head and neck; HR, Hazard ratio; NE, Not evaluable; NR, Not reached; ROW, Rest of world.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.2.3.

SPT

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 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（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 Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.2.3.2]。また治療期間中の 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 2.284 であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.2.3.1]）。

Table 10: Study 1788 Annualized SPT Rate During Study Period (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N = 209)	Placebo (N = 206)
Number of Patients with at least 1 SPT, n (%)	31 (14.8%)	37 (18.0%)
Patients by number of SPT, n (%)		

	Cemiplimab (N = 209)	Placebo (N = 206)
1	17 (8.1%)	25 (12.1%)
2	6 (2.9%)	4 (1.9%)
3	2 (1.0%)	1 (0.5%)
4	1 (0.5%)	2 (1.0%)
5	4 (1.9%)	0
6	0	1 (0.5%)
7	0	2 (1.0%)
9	1 (0.5%)	0
16	0	1 (0.5%)
43	0	1 (0.5%)
Location of SPT		
Head and Neck	21 (10.0%)	33 (16.0%)
Non-Head and Neck	15 (7.2%)	12 (5.8%)
Total number of SPTs	68	123
Total patient – years followed	412.4	331.0
Unadjusted SPT rate [1]	0.2	0.4
Adjusted annualized SPT rate [2] (95% CI)	0.633 (0.361, 1.110)	1.202 (0.592, 2.442)

[1] The total number of SPT that occurred during study period divided by the total number of patient-years followed.
[2] Derived using negative binomial model with the total number of SPTs during study period as the response variable, with the treatment arm, anatomical region of resected high-risk tumor (HN vs non-HN), and geographical region (North America vs Australia/New Zealand vs ROW) as covariate, and log-transformed standardized observation duration as an offset variable.
Abbreviations: CI, Confidence interval; HN, Head and neck; ROW, Rest of world; SPT, Second primary CSCC tumor
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.3.2

OS

FAS における OS の結果を 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 Study1788 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。

Table 11: Study 1788 Summary of Overall Survival (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=209)	**Placebo (N=206)**
Number of deaths, n (%)	12 (5.7%)	13 (6.3%)
Number of censored patients, n (%)	197 (94.3%)	193 (93.7%)
Median (95% CI), (months) [a]	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
HR (95% CI) [b][c]	0.863 (0.391, 1.904)	
Estimated Survival Probability, % (95% CI)[a]		
6 months	98.5 (95.3, 99.5)	99.5 (96.4, 99.9)
12 months	97.9 (94.4, 99.2)	98.3 (94.8, 99.5)
24 months	94.8 (89.6, 97.4)	92.3 (86.5, 95.7)
36 months	89.9 (82.1, 94.4)	92.3 (86.5, 95.7)

[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; EDC, electronic data capture; HN, head and neck; HR, hazard ratio; ROW, rest of world.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.2.1

死亡

FAS において 25 例の死亡が認められた（Table 12）。疾患進行又は再発による死亡は 12 例（セミプリマブ群 4 例、プラセボ群 8 例）であった。セミプリマブ群における他の死亡理由は、有害事象 3 例、「その他」5 例であった。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。なおプラセボ群の 1 例を含む「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 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。

Table 12: 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%)

Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.3.5

2.1.1.3.3. 探索的評価項目

PRO（パート 1）

PRO は、EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-3L に基づき評価した。投与期間中、セミプリマブ群で QoL はおおむね維持されており、プラセボ群と比較して臨床的に意義のある変化は認められなかった。詳細は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 5.1.3.1]を参照のこと。

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 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）、セミプリマブ群 74.2%（155/209 例）、プラセボ群 74.8%（154/206 例）であった。PD-L1 発現率 1%未満は全体 20.5%（85/415 例）、セミプリマブ群 20.1%（42/209 例）、プラセボ群 20.9%（43/206 例）であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-Text Table 14.1.2.4]）。PD-L1 発現状況は両群間で均衡が取れていた。

PD-L1 発現状況別の DFS を Table 13 に、Kaplan-Meier 曲線を Figure 6 に示す。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。

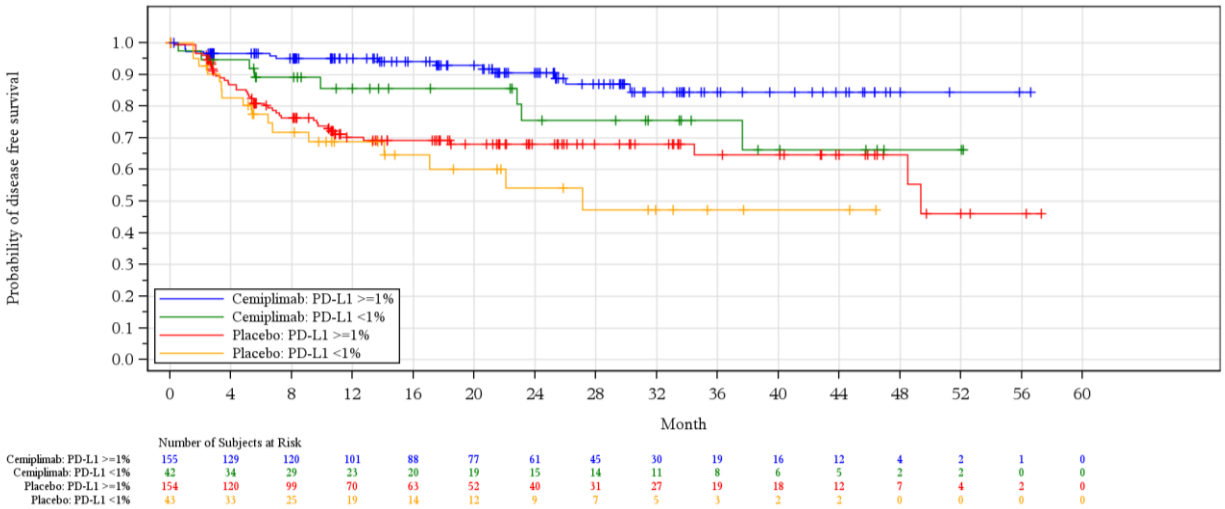
Table 13: Study 1788 Disease-Free Survival by PD-L1 Expression (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=209)		Placebo (N=206)		
	Event (%)	Median Time (95% CI) [a]	Event (%)	Median Time (95% CI) [a]	HR (95% CI) [b]
All participants	24/209 (11.5%)	NR (NE, NE)	65/206 (31.6%)	49.4 (48.5, NE)	0.319 (0.199, 0.511)

	Cemiplimab (N=209)		Placebo (N=206)		
	Event (%)	Median Time (95% CI) [a]	Event (%)	Median Time (95% CI) [a]	HR (95% CI) [b]
Patients with PD-L1					
TPS ≥1%	14/155 (9.0%)	NR (NE, NE)	45/154 (29.2%)	49.4 (48.5, NE)	0.281 (0.154, 0.515)
TPS <1%	8/42 (19.0%)	NR (37.6, NE)	16/43 (37.2%)	27.1 (14.1, NE)	0.324 (0.122, 0.860)

[a] Based on Kaplan-Meier method.
[b] Based on high-risk tumor location (HN vs non-HN) and geographical region (North America vs Australia/New Zealand vs ROW) per EDC stratified proportional hazards model (cemiplimab vs placebo).
Note: Subgroup analysis was based on EDC.
Abbreviations: CI, Confidence interval; EDC, Electronic data capture (database); HN, Head and neck; HR, Hazard ratio; N, Number of patients enrolled; NE, Not established; NR, Not reached; PD-L1, Programmed death ligand-1; ROW, Rest of world; TPS, Tumor proportion score.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.2.1.6

Figure 6: Study 1788 Kaplan-Meier Curve of Disease-Free Survival by PD-L1 Expression (Full Analysis Set)



Abbreviation: PD-L1, Programmed death-ligand 1
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR PTF 14.2.1.3

再発後の治療

再発後の治療を Table 14 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。

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。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（2.2.1.3 項）と同程度であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.2.4.1]）。

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 14）。

複数の後治療（全身療法、手術、放射線療法）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 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.6.6.1]、[Post-text Listing 16.2.6.6.2]及び[Post-text Listing 16.2.6.6.3]）。

Table 14: Study 1788 Subsequent Therapy for CSCC Recurrence (Full Analysis Set - Patients 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%)

[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 arm 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.
Abbreviation: 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

2.1.1.3.4. 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］）（Module 5.3.5.4 Study1788 DCO 07 Apr 2025 [Post-text Table 14.2.1.1]）。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 5.3.5.4 Study1788 DCO 07 Apr 2025 [Post-text Table 14.1.1.9]）。

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（Table 11）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（Module 5.3.5.4 Study1788 DCO 07 Apr 2025 [Post-text Table 14.2.2.1]）。

2025 年 4 月 7 日データカットオフの解析結果の詳細は、Module 5.3.5.4 Study1788 07 Apr 2025 DCO [Post-text Table 14.1.1.9]～[Post-text Table 14.2.2.3]を参照のこと。

2.2. 進行 CSCC

2.2.1. 1540 試験（進行 CSCC の Pivotal 試験）

2.2.1.1. 被験者の内訳

Group 1～3（最終解析）

被験者の内訳を Table 15 に示す。270 例がスクリーニングされ、193 例（Group 1：59 例、Group 2：78 例、Group 3：56 例）が登録されセミプリマブの投与を受けた（Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.1.1.1]）。Group 1～3 において最も多い投与中止理由は、疾患進行 29.0%（56/193 例）であった。

Table 15: Study 1540 Patient Disposition Groups 1-3 (Full Analysis Set)

	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)
Treatment Ongoing, n (%)	0	0	0	0
Off Treatment, n (%)	59 (100%)	78 (100%)	56 (100%)	193 (100%)
Treatment Completed	24 (40.7%)	20 (25.6%)	22 (39.3%)	66 (34.2%)
Treatment Discontinued	35 (59.3%)	58 (74.4%)	34 (60.7%)	127 (65.8%)
Primary Reason for Treatment Discontinuation				
Adverse event	6 (10.2%)	10 (12.8%)	4 (7.1%)	20 (10.4%)
Pregnancy	0	0	0	0

Death	2 (3.4%)	2 (2.6%)	3 (5.4%)	7 (3.6%)
Lost to follow-up	0	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
Subject decision	2 (3.4%)	7 (9.0%)	2 (3.6%)	11 (5.7%)
Sponsor decision	0	0	0	0
Physician decision	2 (3.4%)	7 (9.0%)	4 (7.1%)	13 (6.7%)
Disease progression	20 (33.9%)	18 (23.1%)	18 (32.1%)	56 (29.0%)
Withdrawal of consent	0	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.0%)
Complete response	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
Other	3 (5.1%)	9 (11.5%)	2 (3.6%)	14 (7.3%)
Number of patients entered follow-up, n (%)	33 (55.9%)	43 (55.1%)	31 (55.4%)	107 (55.4%)

laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks.
Source: Module 5.3.5.2, Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 CSR PTT 14.1.1.4f

Group 6（最終解析）

被験者の内訳を Table 16 に示す。203 例がスクリーニングされ、167 例が登録され、165 例がセミプリマブの投与を受けた（Module 5.3.5.2, Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.1.1.1.g6]）。Group 6 において最も多い投与中止理由は、疾患進行 32.3%（54/167 例）であった。

Table 16: Study 1540 Patient Disposition Group 6 (Full Analysis Set)

	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=167)
Patient who received Cemiplimab, n (%)	165 (98.8%)
Treatment Ongoing, n (%)	0
Off Treatment, n (%)	165 (98.8%)
Treatment Completed	50 (29.9%)
Treatment Discontinued	115 (68.9%)
Primary Reason for Treatment Discontinuation	
Adverse event	26 (15.6%)
Pregnancy	0
Death	14 (8.4%)
Lost to follow-up	2 (1.2%)
Non-compliance with study drug	0
Subject decision	6 (3.6%)
Sponsor decision	0
Physician decision	5 (3.0%)
Disease progression	54 (32.3%)

	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=167)
Withdrawal of consent	2 (1.2%)
Complete response	2 (1.2%)
Other	4 (2.4%)
Number of patients entered follow-up, n (%)	72 (43.1%)
Study Ongoing, n (%)	0
Off Study, n (%)	167 (100%)
Study Completed	64 (38.3%)
Study Discontinued	103 (61.7%)
Primary Reason for Study Discontinuation	
Adverse event	6 (3.6%)
Pregnancy	0
Death	23 (13.8%)
Lost to follow-up	3 (1.8%)
Non-compliance with study drug	0
Subject decision	6 (3.6%)
Sponsor decision	0
Physician decision	2 (1.2%)
Disease progression	55 (32.9%)
Withdrawal of consent	6 (3.6%)
Complete response	0
Other	2 (1.2%)

CSCC= cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W=every 3 weeks.
Source: Module 5.3.5.2, Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.1.1.4f.g6

2.2.1.2. 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（Table 17）。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。75 歳以上は 40.4%（78/193 例）であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.1.2.1f]）。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。

Table 17: Study 1540 Demographics and Baseline Characteristics Groups 1-3 (Full Analysis Set)

	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)
Age (years)				
n	59	78	56	193
Mean (StDev)	70.4 (10.11)	72.5 (11.15)	69.7 (12.75)	71.1 (11.35)
Median	71.0	74.0	71.0	72.0
Q1 : Q3	64.0 : 77.0	65.0 : 81.0	64.0 : 80.5	64.0 : 80.0
Min : Max	38 : 93	45 : 96	38 : 90	38 : 96
Age Groups (years), n (%)				
<65	16 (27.1%)	19 (24.4%)	14 (25.0%)	49 (25.4%)
≥65	43 (72.9%)	59 (75.6%)	42 (75.0%)	144 (74.6%)
Sex, n (%)				
Male	54 (91.5%)	59 (75.6%)	48 (85.7%)	161 (83.4%)
Female	5 (8.5%)	19 (24.4%)	8 (14.3%)	32 (16.6%)
Race, n (%)				
White	58 (98.3%)	75 (96.2%)	54 (96.4%)	187 (96.9%)
Black or African American	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
Asian	0	2 (2.6%)	2 (3.6%)	4 (2.1%)
Not reported	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	58 (98.3%)	75 (96.2%)	55 (98.2%)	188 (97.4%)
Hispanic or Latino	1 (1.7%)	2 (2.6%)	1 (1.8%)	4 (2.1%)
Not reported	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
Height (cm)				
n	59	77	56	192
Mean (StDev)	173.19 (6.579)	171.76 (10.304)	174.01 (9.432)	172.86 (9.050)
Median	174.50	173.30	175.00	174.00
Q1 : Q3	169.00 : 177.80	167.00 : 178.00	167.55 : 180.60	167.55 : 178.00
Min : Max	158.5 : 190.5	140.3 : 193.0	145.0 : 190.0	140.3 : 193.0
Body Weight (kg)				
n	59	78	56	193
Mean (StDev)	85.04 (15.682)	77.08 (18.018)	82.71 (22.666)	81.15 (19.072)
Median	84.50	76.90	80.45	80.70

	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)
Q1 : Q3	74.90 : 94.40	66.40 : 87.80	67.85 : 89.45	68.70 : 90.50
Min : Max	58.3 : 134.9	31.0 : 138.8	54.0 : 171.6	31.0 : 171.6
BMI (kg/m2)				
n	59	77	56	192
Mean (StDev)	28.313 (4.7718)	26.069 (4.8535)	27.346 (7.2797)	27.131 (5.6963)
Median	28.090	26.020	26.055	26.790
Q1 : Q3	24.700 : 30.340	22.960 : 28.740	22.970 : 28.795	23.285 : 29.760
Min : Max	19.51 : 44.25	13.78 : 37.53	18.16 : 55.46	13.78 : 55.46
ECOG Performance Status, n (%)				
0	23 (39.0%)	38 (48.7%)	25 (44.6%)	86 (44.6%)
1	36 (61.0%)	40 (51.3%)	31 (55.4%)	107 (55.4%)
T Stage at Screening, n (%)				
TX	29 (49.2%)	5 (6.4%)	22 (39.3%)	56 (29.0%)
T0	0	0	6 (10.7%)	6 (3.1%)
T1	4 (6.8%)	8 (10.3%)	4 (7.1%)	16 (8.3%)
T2	13 (22.0%)	27 (34.6%)	13 (23.2%)	53 (27.5%)
T3	3 (5.1%)	14 (17.9%)	3 (5.4%)	20 (10.4%)
T4	10 (16.9%)	24 (30.8%)	8 (14.3%)	42 (21.8%)
N Stage at Screening, n (%)				
NX	9 (15.3%)	5 (6.4%)	8 (14.3%)	22 (11.4%)
N0	10 (16.9%)	71 (91.0%)	12 (21.4%)	93 (48.2%)
N1	15 (25.4%)	0	10 (17.9%)	25 (13.0%)
N2	6 (10.2%)	0	7 (12.5%)	13 (6.7%)
N2A	0	0	2 (3.6%)	2 (1.0%)
N2B	4 (6.8%)	1 (1.3%)	10 (17.9%)	15 (7.8%)
N2C	7 (11.9%)	0	5 (8.9%)	12 (6.2%)
N3	8 (13.6%)	1 (1.3%)	2 (3.6%)	11 (5.7%)
M Stage at Screening, n (%)				
MX	0	0	1 (1.8%)	1 (0.5%)
M0	14 (23.7%)	78 (100%)	12 (21.4%)	104 (53.9%)
M1	45 (76.3%)	0	43 (76.8%)	88 (45.6%)

	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)
Number of Patients with any prior cancer-related systemic therapy, n (%)	33 (55.9%)	12 (15.4%)	20 (35.7%)	65 (33.7%)
Number of Regimens at baseline, n (%)				
0	26 (44.1%)	66 (84.6%)	36 (64.3%)	128 (66.3%)
1	22 (37.3%)	10 (12.8%)	11 (19.6%)	43 (22.3%)
2	7 (11.9%)	2 (2.6%)	7 (12.5%)	16 (8.3%)
3	3 (5.1%)	0	1 (1.8%)	4 (2.1%)
4	1 (1.7%)	0	1 (1.8%)	2 (1.0%)
Number of Regimens at baseline				
n	33	12	20	65
Mean (StDev)	1.5 (0.80)	1.2 (0.39)	1.6 (0.82)	1.5 (0.75)
Median	1.0	1.0	1.0	1.0
Q1 : Q3	1.0 : 2.0	1.0 : 1.0	1.0 : 2.0	1.0 : 2.0
Min : Max	1 : 4	1 : 2	1 : 4	1 : 4
Number of patients with any prior cancer-related surgery, n (%)	53 (89.8%)	58 (74.4%)	46 (82.1%)	157 (81.3%)
Number of Prior Cancer-related Surgery, n (%)				
0	6 (10.2%)	20 (25.6%)	10 (17.9%)	36 (18.7%)
1	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
2	8 (13.6%)	6 (7.7%)	6 (10.7%)	20 (10.4%)
3	10 (16.9%)	9 (11.5%)	6 (10.7%)	25 (13.0%)
>3	35 (59.3%)	42 (53.8%)	34 (60.7%)	111 (57.5%)
Number of Prior Cancer-related Surgery				
n	53	58	46	157
Mean (StDev)	5.2 (2.87)	6.6 (5.12)	5.5 (2.94)	5.8 (3.90)
Median	5.0	5.5	5.0	5.0
Q1 : Q3	3.0 : 7.0	3.0 : 8.0	3.0 : 7.0	3.0 : 7.0
Min : Max	2 : 15	1 : 28	2 : 15	1 : 28

BMI=body mass index; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC= distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; Q=quartile; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; StDev=standard deviation.
Source: Module 5.3.5.2, Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 CSR PTT 14.1.2.1f; PTT 14.1.2.2f; PTT 14.1.3.1f; PTT 14.1.3.3f

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（Table 18）。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。

Table 18: Study 1540 Demographics and Baseline Characteristics Group 6 (Full Analysis Set)

	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=167)
Age (years)	
n	167
Mean (Standard Deviation)	74.3 (11.31)
Median	76.0
Q1 : Q3	67.0 : 83.0
Min : Max	40 : 94
Age Groups (years), n (%)	
<65	30 (18.0%)
>=65 to <75	43 (25.7%)
>=75	94 (56.3%)
Sex, n (%)	
Male	130 (77.8%)
Female	37 (22.2%)
Race, n (%)	
White	164 (98.2%)
Unknown	1 (0.6%)
Not reported	2 (1.2%)
Ethnicity, n (%)	
Not hispanic or latino	147 (88.0%)
Hispanic or latino	4 (2.4%)
Not reported	16 (9.6%)
Height (cm)	
n	162
Mean (Standard Deviation)	169.19 (10.376)
Median	170.00
Q1 : Q3	162.00 : 176.00
Min : Max	140.0 : 198.0
Body Weight (kg)	

	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=167)
n	165
Mean (Standard Deviation)	76.92 (17.809)
Median	74.60
Q1 : Q3	65.00 : 87.00
Min : Max	38.8 : 150.0
BMI (kg/m2)	
n	162
Mean (Standard Deviation)	26.742 (5.3904)
Median	25.700
Q1 : Q3	23.050 : 29.570
Min : Max	15.54 : 48.98
ECOG Performance Status, n (%)	
0	67 (40.1%)
1	98 (58.7%)
Missing	2 (1.2%)

BMI=body mass index; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; CSCC= cutaneous squamous cell carcinoma; Q=quartile; Q3W=every 3 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.1.2.1f.g6

2.2.1.3. 有効性の結果

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。最終解析において、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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.1.1.7f]）、Group 6 で 15.24（0.0～32.0）ヵ月であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.1.1.7f.g6]）。

2.2.1.3.1. 独立中央判定による ORR 及び DOR

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 19）。

全ての Group で、ORR の 95% CI の下限が事前に規定した閾値を上回った（Group 1 及び Group 3 で 15%、Group 2 で 25%）（Module 5.3.5.2 Study 1540 Group 1 CSR [Section 8.3]、Module 5.3.5.2 Study

1540 Group 2 and 3 CSR [Section 8.3]及び Module 5.3.5.2 Study1540 Primary Analysis Group 2 and 3 CSR [Errata]）。

Table 19: 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%)
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%)	
Complete Response Rate (CR) [a]	4 (6.8%)	10 (12.8%)	3 (5.4%)
95% CI for CR Rate [e]	(1.9%, 16.5%)	(6.3%, 22.3%)	(1.1%, 14.9%)
Durable DCR [f]	36 (61.0%)	49 (62.8%)	32 (57.1%)
95% CI for Durable DCR [e]	(47.4%, 73.5%)	(51.1%, 73.5%)	(43.2%, 70.3%)

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.
[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 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

Group 1～3（最終解析）

最終解析時の FAS において、主要評価項目の 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 20）。最終解析においても、ORR の 95% CI の下限が事前に規定した閾値を上回った（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Section 8.3.1]）。

また、臨床的に意義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 20: 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: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 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 Group 1～3 の中央値は 41.3 ヵ月（95%CI：38.8, 46.3）であった（Table 21）。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。推定 DOR 率は、Groups 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。なお、推定 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。

Table 21: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Duration of Response by Independent Central Review for Groups 1-3 (Full Analysis Set - Patients with Confirmed CR or PR)

	Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N=30) (Median FU =18.50 Mos)	**Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N=35) (Median FU =15.52 Mos)**	**Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N=26) (Median FU =17.30 Mos)**	**Total (N=91) (Median FU =15.74 Mos)**
KM Estimation of Duration of Response (CR or PR)				
n	30	35	26	91
Number of events, n (%) [a]	10 (33.3%)	13 (37.1%)	7 (26.9%)	30 (33.0%)
Number of censored patients, n (%) [a]	20 (66.7%)	22 (62.9%)	19 (73.1%)	61 (67.0%)
Median (95% CI), (months)	NR (20.7, NE)	41.9 (20.5, 54.6)	41.3 (40.8, 46.3)	41.3 (38.8, 46.3)
Estimated Event-Free Probability, % (95% CI)				
4 months	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)	100 (NE, NE)
6 months	96.6 (77.9, 99.5)	96.9 (79.8, 99.6)	96.2 (75.7, 99.4)	96.6 (89.7, 98.9)
8 months	89.5 (70.9, 96.5)	90.6 (73.7, 96.9)	88.5 (68.4, 96.1)	89.6 (81.0, 94.5)
12 months	89.5 (70.9, 96.5)	83.9 (65.5, 93.0)	88.5 (68.4, 96.1)	87.2 (78.1, 92.7)
16 months	89.5 (70.9, 96.5)	76.3 (56.3, 88.0)	84.6 (64.0, 93.9)	83.4 (73.5, 89.8)

	Group 1 mCSCC 3 mg/kg Q2W (N=30) (Median FU =18.50 Mos)	Group 2 laCSCC 3 mg/kg Q2W (N=35) (Median FU =15.52 Mos)	Group 3 mCSCC 350 mg Q3W (N=26) (Median FU =17.30 Mos)	Total (N=91) (Median FU =15.74 Mos)
20 months	77.8 (57.1, 89.4)	72.2 (51.7, 85.2)	84.6 (64.0, 93.9)	78.2 (67.5, 85.7)
24 months	70.1 (48.8, 83.8)	68.2 (47.4, 82.2)	84.6 (64.0, 93.9)	74.1 (63.0, 82.3)
28 months	70.1 (48.8, 83.8)	68.2 (47.4, 82.2)	84.6 (64.0, 93.9)	74.1 (63.0, 82.3)
32 months	61.8 (40.4, 77.4)	63.0 (41.3, 78.5)	84.6 (64.0, 93.9)	68.6 (56.5, 78.0)
36 months	61.8 (40.4, 77.4)	63.0 (41.3, 78.5)	84.6 (64.0, 93.9)	68.6 (56.5, 78.0)
40 months	NE (NE, NE)	50.4 (22.6, 72.9)	84.6 (64.0, 93.9)	62.3 (45.3, 75.4)
44 months	NE (NE, NE)	25.2 (1.7, 62.5)	31.7 (1.4, 73.4)	26.0 (5.1, 54.4)

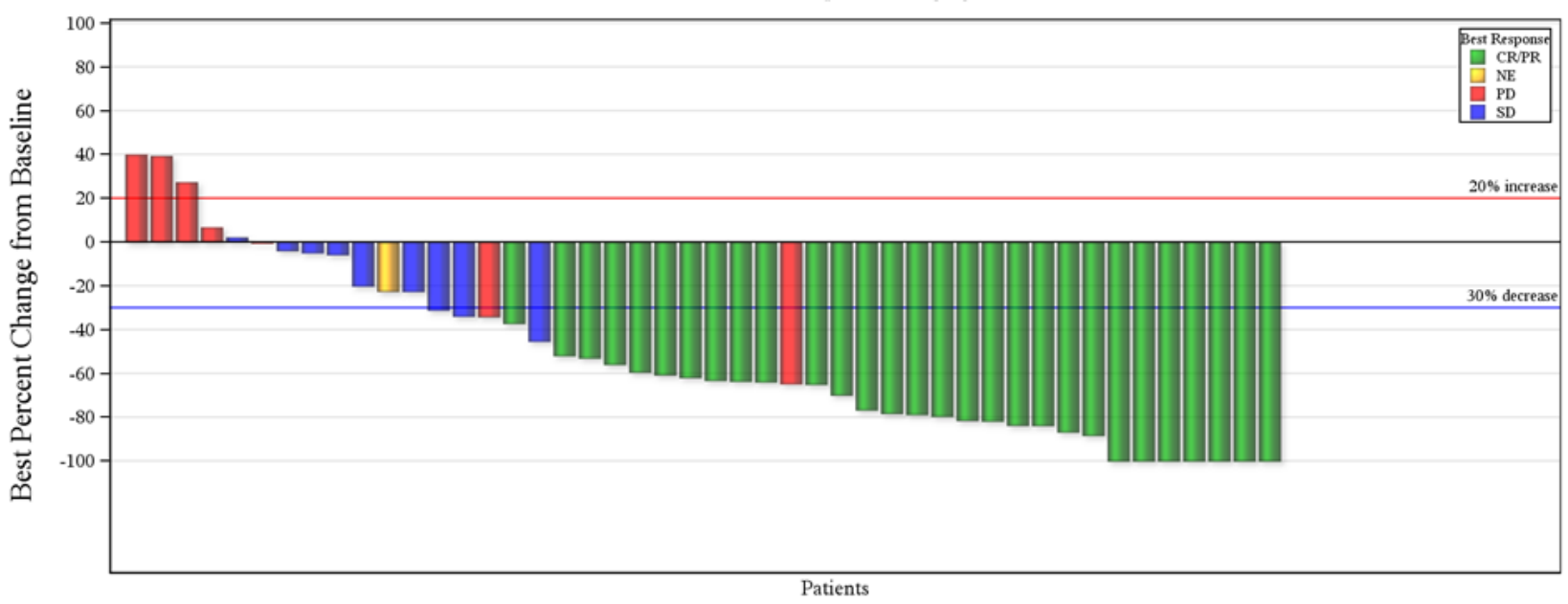
Database lock 01 Mar 2022.
[a] Events include progressive disease or deaths. Percentages are based on number of patients with confirmed CR or PR.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTT 14.2.1.3f and PTT 14.1.1.7f

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 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.2.1.5f]）。Group 1～3 の DOR の範囲は 1.9～54.6 ヵ月であった。

標的病変の奏効の程度を示すため、ベースラインからの腫瘍径の最大変化率を示すウォーターフォールプロットを Group 1、Group 2 及び Group 3 について、それぞれ Figure 7、Figure 8 及び Figure 9 に示す。各バーは被験者を表し、最良総合効果は奏効の程度により色で表示した。ウォーターフォールプロットに示した最良総合効果には、PD 後に得られた腫瘍評価は含めていない。これらのプロットにより、セミプリマブを投与された評価可能な被験者のほとんどで、標的病変径がベースラインから減少していることが確認された。

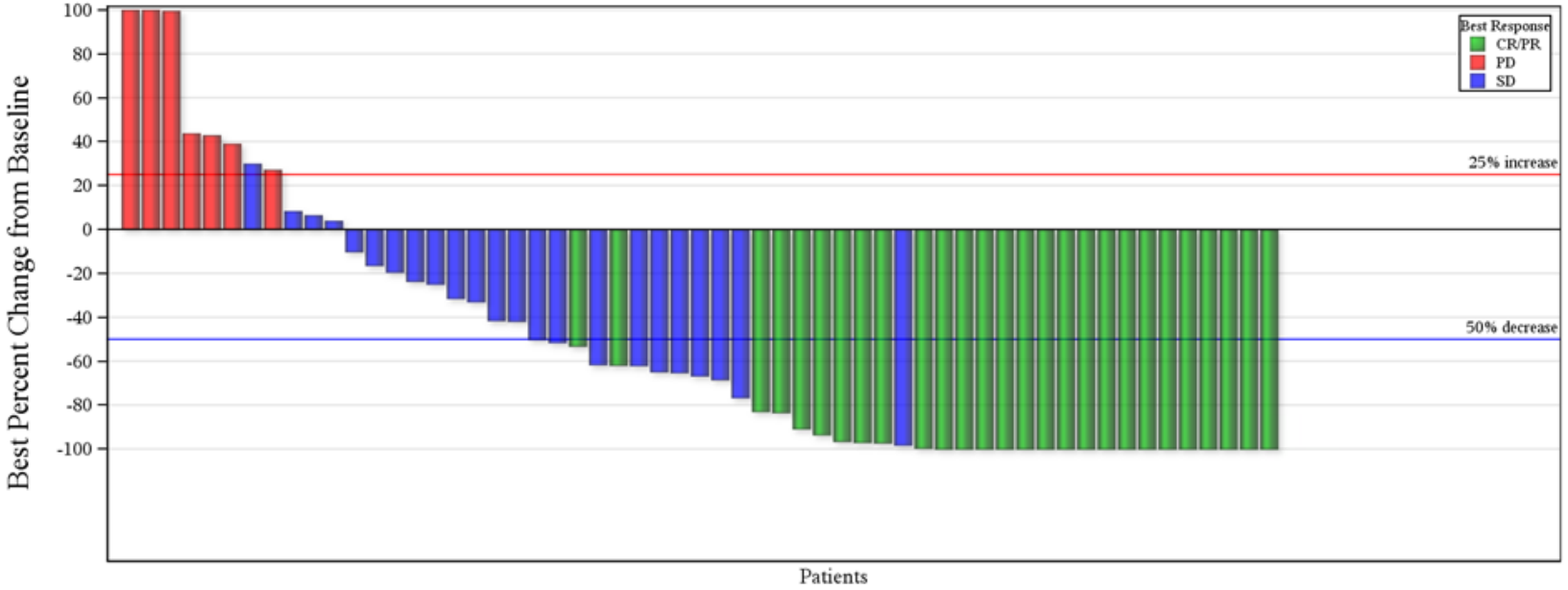
奏効例における腫瘍縮小効果の推移を示したスイマープロットを Group 1、Group 2 及び Group 3 について、それぞれ Figure 10、Figure 11 及び Figure 12 に示す。全体的に、ほとんどの奏効は最初の腫瘍評価時に認められた。Group 1、Group 2 及び Group 3 の観察期間の中央値はそれぞれ 18.50 ヵ月、15.52 ヵ月、17.30 ヵ月であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.1.1.7f]）。

Figure 7: Study 1540 Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Target Lesions per RECIST 1.1 by Independent Central Review – Group 1 (mCSCC; Full Analysis Set)



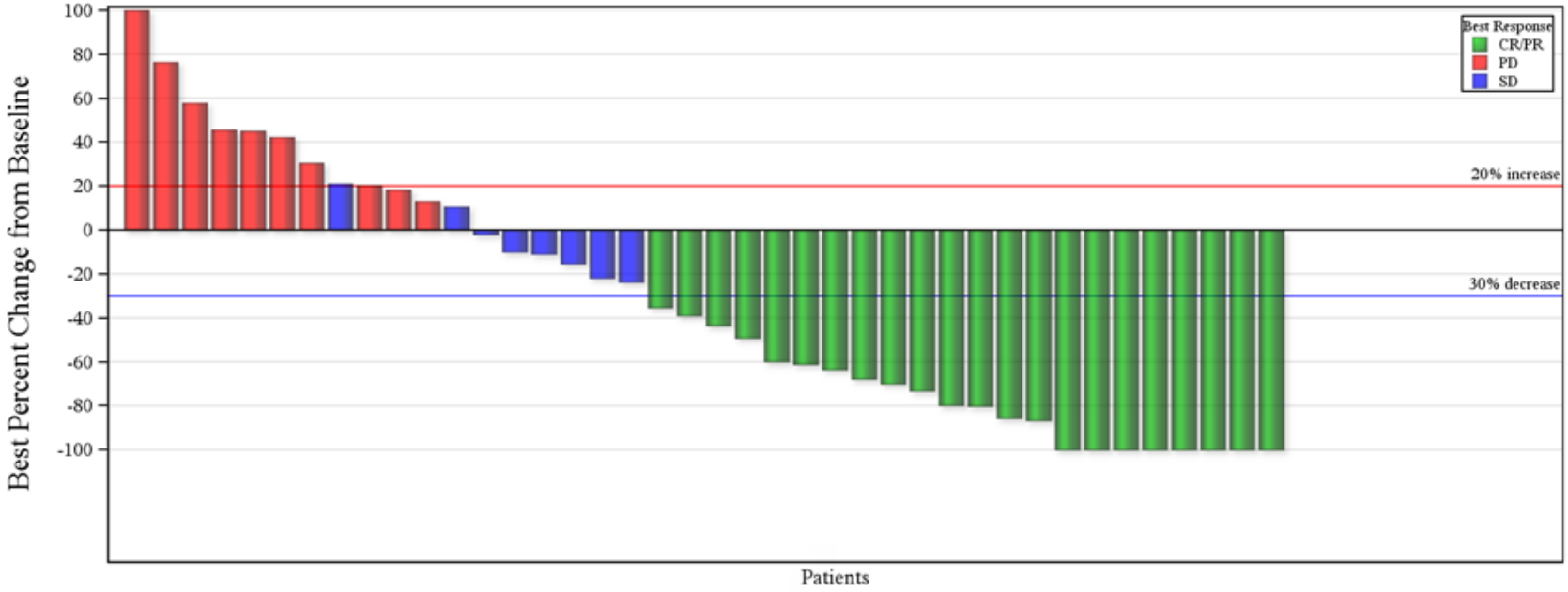
Database lock 01 Mar 2022.
Waterfall plot displays the best percentage change in the sum of target lesion diameters during study period from baseline, based on radiologic imaging. Lesion measurements after progression are excluded. Patients with new lesions or unequivocal progression of non-target lesions are considered as PD (red bars) regardless of target lesion response. Patients with a single assessment with ≥30% reduction of target lesion(s) are considered SD (blue bars) if there is not confirmatory assessment to establish PR. One patient is NR; this patient had radiologic and photographic data and was, therefore, reviewed by ICRC and assessed as NE (yellow bar). Increase in sum of target lesion diameters greater than 100% is reported as 100%.
CR=complete response; mCSCC=distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; NE=not evaluable; NR=not reached; PD=progressive disease; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=stable disease.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTF 14.2.1.3.1

Figure 8: Study 1540 Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Target Lesions per WHO Criteria by Independent Central Review – Group 2 (laCSCC; Full Analysis Set)



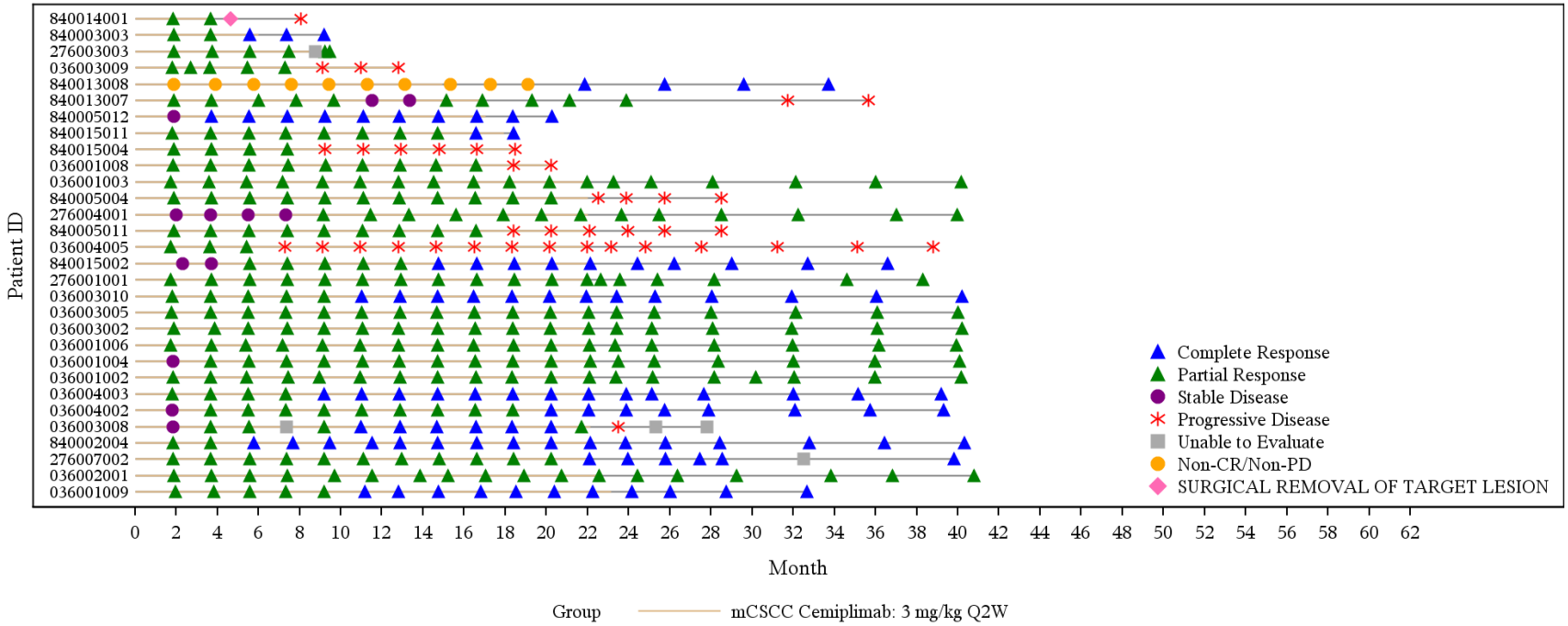
Database lock 01 Mar 2022.
Waterfall plot displays the best percent change in the sum of product of skin target lesion diameters during study period from baseline, based on digital medical photography. Lesion measurements after progression are excluded. Eight of 35 patients with objective response are not shown in this plot because the response assessments per ICRC included consideration of radiologic results. Patients with a single assessment with ≥50% reduction of target lesion(s) are considered SD (blue bars) if there is not confirmatory assessment to establish PR or if the ICRC adjudicated best overall response status of SD after reviewing radiologic data for the case. Patients with 100% reduction of target lesions but without pathologic confirmation of histologic negativity (CR) were considered to have PR. Increase in sum of product of the skin target lesion diameters greater than 100% is reported as 100%.
CR=complete response; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; PD=progressive disease; PR=partial response; SD=stable disease, WHO=World Health Organization.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTF 14.2.1.9.2

Figure 9: Study 1540 Waterfall Plot of Best Percent Change from Baseline in Target Lesions per RECIST 1.1 by Independent Central Review – Group 3 (mCSCC treated with 350 mg Q3W; Full Analysis Set)



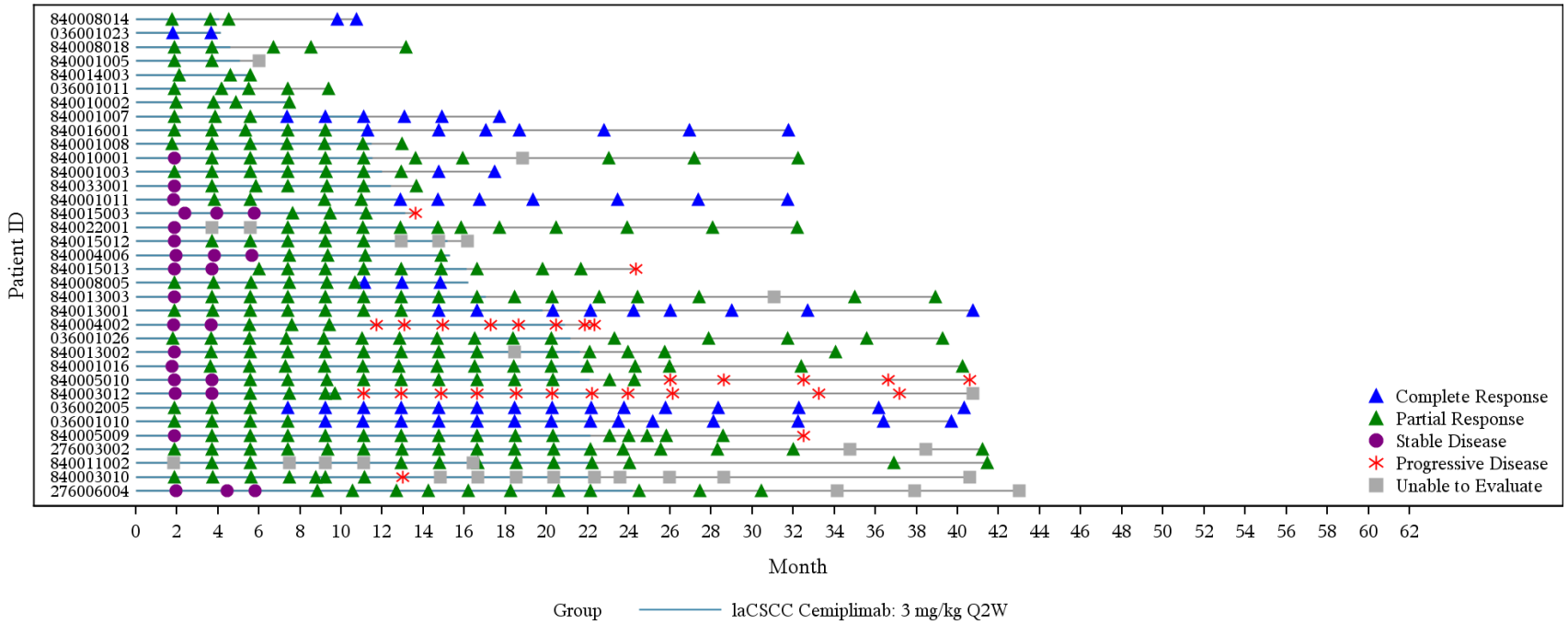
Database lock 01 Mar 2022.
Waterfall plot displays the best percent change in the sum of target lesion diameters during study period from baseline, based on radiologic imaging. Lesion measurements after progression are excluded. Increase in sum of target lesion diameters greater than 100% is reported as 100%.
CR=complete response; mCSCC=distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; NE=not evaluable; PD=progressive disease; PR=partial response; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD=stable disease.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTF 14.2.1.3.3.

Figure 10: Study 1540 Swimmer Plot for Patients with Confirmed CR or PR by Independent Central Review – Group 1 (mCSCC; Full Analysis Set- Patients with Confirmed CR or PR)



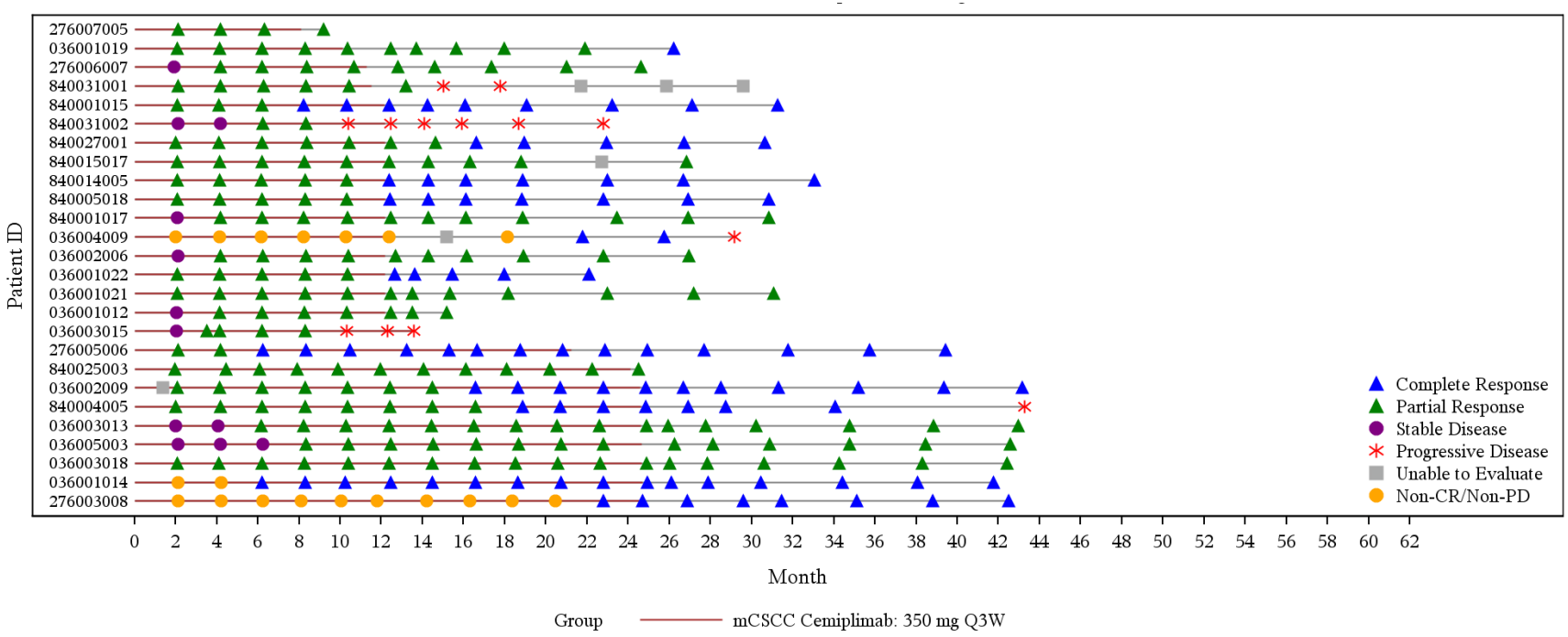
Database lock 01 Mar 2022.
Arrow in color indicates patient is still on treatment. Arrow in grey indicates patient is still on study.
CR=complete response; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; PD=progressive disease; PR=partial response, Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTF 14.2.1.7.1

Figure 11: Study 1540 Swimmer Plot for Patients with Confirmed CR or PR by Independent Central Review – Group 2 (laCSCC; Full Analysis Set- Patients with Confirmed CR or PR)



Arrow in color indicates patient is still on treatment. Arrow in grey indicates patient is still on study.
CR=complete response; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; PR=partial response, Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTF 14.2.1.7.2

Figure 12: Study 1540 Swimmer Plot for Patients with Confirmed CR or PR by Independent Central Review – Group 3 (mCSCC treated with 350 mg Q3W; Full Analysis Set- Patients with Confirmed CR or PR)



Database lock 01 Mar 2022.
Arrow in color indicates patient is still on treatment. Arrow in grey indicates patient is still on study.
CR=complete response; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; PD=progressive disease; PR=partial response, Q3W=every 3 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTF 14.2.1.7.3

Group 6（最終解析）

FAS において、主要評価項目である ORR は 47.3%（95%CI：39.5, 52.2）であった（Table 22）。急速な疾患進行により投与を受けられなかった被験者 2 例を除いた感度解析の結果を Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 6 CSR [Table 41]に示した。

また、臨床的に意義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。

なお、静脈内投与から皮下投与に切り替えた被験者については、独立中央判定による評価を実施しなかった。

Table 22: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set)

	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%)
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=distant metastatic and nonresectable 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 Group 6 における中央値は 31.6 ヵ月（95%CI：29.5, NE）であった（Table 23）。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。なお、推定 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った。

Table 23: 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)
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: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.2.1.3f.g6 and PTT 14.1.1.7f.g6

Group 6 で奏効が認められた 79 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 93.7%（74/79 例）及び 64.6%（51/79 例）であった（Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.5f.g6]）。

ORR の部分集団解析

Group 1～3（最終解析）

探索的な部分集団解析により、Group 1～3 の全ての部分集団でセミプリマブの有効性が認められたが、全身療法歴の有無により ORR に数値的な差が認められた。全身療法歴ありの被験者の ORR は 41.5%（27/65 例、95%CI：29.4, 54.4）、全身療法歴なしの被験者の ORR は 50.0%（64/128 例、95%CI：41.0, 59.0）であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.2.1.1.s6]）。

Group 6（最終解析）

探索的な部分集団解析により、Group 6 の全ての部分集団で、セミプリマブの有効性が示唆された。各部分集団間で ORR には数値上の違いが認められたが、一部の部分集団では被験者数が少ないため、解釈には注意が必要である。

- 性別（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.1.s1.g6]、[Post-text Table 14.2.1.3.s1.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.5.s1.g6]）
- 年齢（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.1.s2.g6]、[Post-text Table 14.2.1.3.s2.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.5.s2.g6]）
- 人種（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.1.s3.g6]、[Post-text Table 14.2.1.3.s3.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.5.s3.g6]）
- 地域（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.1.s4.g6]、[Post-text Table 14.2.1.3.s4.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.5.s4.g6]）
- ECOG PS（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.1.s5.g6]、[Post-text Table 14.2.1.3.s5.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.5.s5.g6]）
- 放射線療法歴（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.1.s8.g6]、[Post-text Table 14.2.1.3.s8.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.5.s8.g6]）
- 転移性 CSCC 対局所進行 CSCC（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.1.s11.g6]、[Post-text Table 14.2.1.3.s11.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.5.s11.g6]）

2.2.1.3.2. 治験担当医師判定による ORR 及び DOR

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 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.2.1.2f]）。

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）（Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.2f.g6]）であった。

また、治験担当医師判定による DOR 及び TTR はそれぞれ Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.6f.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.8f.g6]に示した。

静脈内投与から皮下投与に切り替えた被験者の皮下投与期間中の腫瘍評価も含めた治験担当医師判定による ORR は 53.3%（95%CI：45.4, 61.0）であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR Post-text Table 14.2.1.2f.g6.sc）。

皮下投与期間中の腫瘍評価を含めた治験担当医師判定による DOR は Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.6f.g6.sc]に示した。

2.2.1.3.3. 独立中央判定による PFS

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（Table 24 及び Figure 13）。

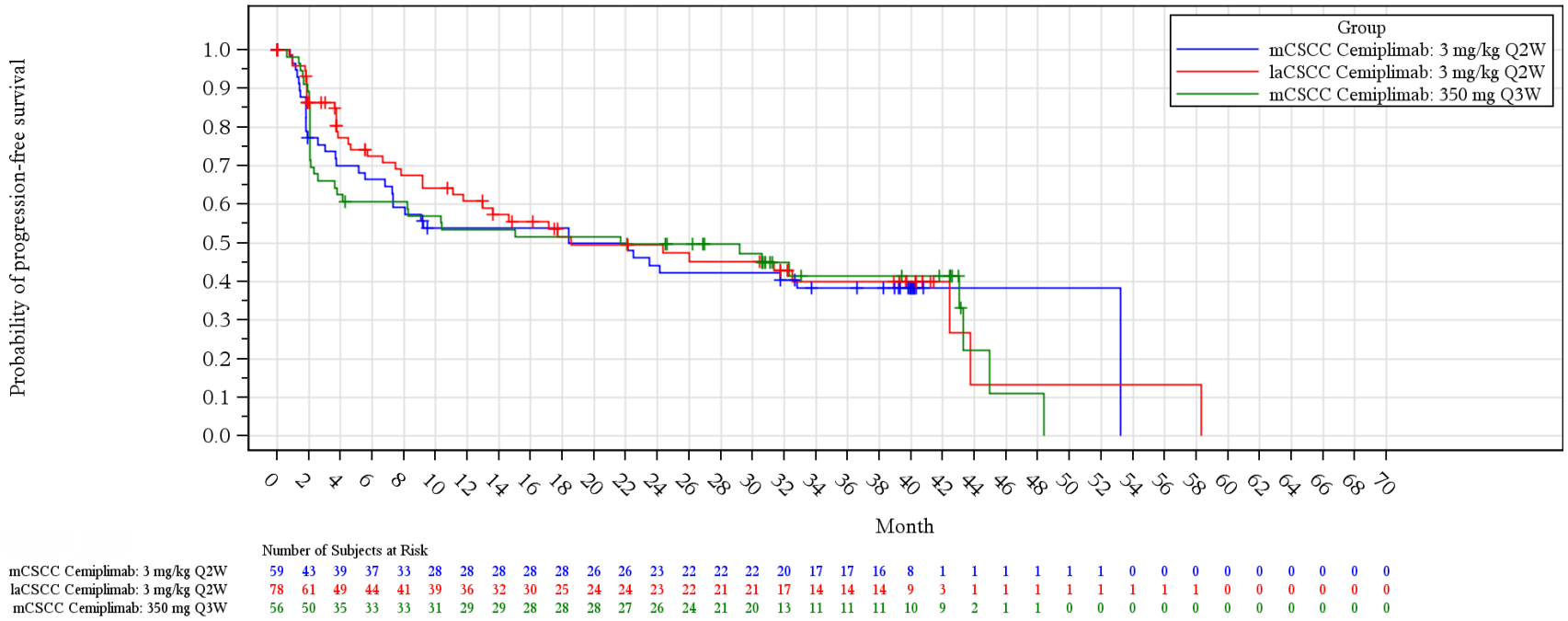
Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の無増悪生存率は、Group 1 で 53.8%（95%CI：40.0, 65.8）、Group 2 で 60.8%（95%CI：47.8, 71.5）、Group 3 で 53.4%（95%CI：39.5, 65.4）、Group 1～3 で 56.4%（95%CI：48.7, 63.3）であった。また、24 ヵ月時点の推定無増悪生存率は、Group 1 で 44.2%（95%CI：30.8, 56.7）、Group 2 で 49.5%（95%CI：36.3, 61.4）、Group 3 で 49.7%（95%CI：36.0, 61.9）、Group 1～3 で 48.0%（95%CI：40.3, 55.3）であった。

Table 24: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Progression-Free Survival by Independent Central Review Groups 1-3 (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)**
KM estimation of Progression Free Survival				
Number of events, n (%)	35 (59.3%)	39 (50.0%)	35 (62.5%)	109 (56.5%)
Progressive Disease, n (%)	25 (42.4%)	29 (37.2%)	24 (42.9%)	78 (40.4%)
Death, n (%)	10 (16.9%)	10 (12.8%)	11 (19.6%)	31 (16.1%)
Number of censored patients, n (%)	24 (40.7%)	39 (50.0%)	21 (37.5%)	84 (43.5%)
Median (95% CI), (months)	18.4 (7.3, 53.2)	18.5 (11.1, 43.8)	21.7 (3.8, 43.3)	22.1 (10.4, 32.3)
Estimated Event-Free Probability, % (95% CI)				
4 months	70.0 (56.3, 80.2)	77.2 (65.4, 85.4)	62.5 (48.5, 73.7)	70.5 (63.3, 76.6)
6 months	66.4 (52.5, 77.1)	72.4 (60.1, 81.5)	60.7 (46.7, 72.1)	67.0 (59.7, 73.4)
8 months	59.2 (45.3, 70.7)	67.5 (54.8, 77.3)	60.7 (46.7, 72.1)	62.9 (55.4, 69.5)
12 months	53.8 (40.0, 65.8)	60.8 (47.8, 71.5)	53.4 (39.5, 65.4)	56.4 (48.7, 63.3)
16 months	53.8 (40.0, 65.8)	55.5 (42.4, 66.8)	51.5 (37.7, 63.7)	53.9 (46.2, 61.0)
20 months	50.0 (36.3, 62.2)	49.5 (36.3, 61.4)	51.5 (37.7, 63.7)	50.7 (43.0, 57.9)
24 months	44.2 (30.8, 56.7)	49.5 (36.3, 61.4)	49.7 (36.0, 61.9)	48.0 (40.3, 55.3)
28 months	42.3 (29.1, 54.9)	45.2 (32.0, 57.5)	49.7 (36.0, 61.9)	46.0 (38.3, 53.3)
32 months	40.3 (27.4, 53.0)	42.9 (29.8, 55.4)	44.9 (31.3, 57.7)	42.9 (35.3, 50.4)
36 months	38.2 (25.4, 50.9)	40.1 (26.8, 52.9)	41.5 (27.5, 54.9)	40.2 (32.5, 47.8)
40 months	38.2 (25.4, 50.9)	40.1 (26.8, 52.9)	41.5 (27.5, 54.9)	40.2 (32.5, 47.8)
44 months	38.2 (25.4, 50.9)	13.4 (1.1, 40.9)	22.1 (5.6, 45.3)	21.5 (9.2, 37.1)

Database lock 01 Mar 2022.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTT 14.2.2.1f and PTT 14.1.1.7f

Figure 13: Study 1540 Kaplan-Meier Curve for Progression Free Survival by Independent Central Review - Groups 1-3 CSCC Patients



CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTF 14.2.2.1.4

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（Table 25）。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。

最終解析時点の 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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Figure 14.2.2.1.8.g6]）。また、被験者ごとの独立中央判定による PFS の詳細は Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 6 CSR [Post-text Listing 16.2.6.10f.g6]に示した。

Table 25: Study 1540 Kaplan-Meier Estimation of Progression Free Survival by Independent Central Review (Group 6 Patients Who Received at Least One Dose of Cemiplimab)

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=165)* (Median FU=15.24 Mos)
K-M estimation of Progression Free Survival	
Number of events, n (%)	82 (49.7%)
Progressive Disease, n (%)	48 (29.1%)
Death, n (%)	34 (20.6%)
Number of censored patients, n (%)	83 (50.3%)
Median (95% CI), (months)	16.6 (12.4, 31.5)
Estimated Event-Free Probability, % (95% CI)	
4 months	71.4 (63.5, 77.8)
6 months	66.6 (58.7, 73.6)
8 months	65.4 (57.3, 72.4)
12 months	58.4 (50.1, 65.8)
16 months	50.4 (41.9, 58.3)
20 months	46.4 (37.8, 54.6)
24 months	45.3 (36.6, 53.6)
28 months	43.6 (34.7, 52.2)
32 months	34.0 (20.7, 47.8)
36 months	0.0 (NE, NE)

*Two patients who did not receive cemiplimab were excluded from the analysis.
For patients who switched to SC cemiplimab, data after switching to SC were excluded.
CI=confidence interval; FU=follow-up; K-M=Kaplan-Meier; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W=every 3 weeks.

Source: Module 5.3.5.2, Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.2.2.1f.g6 and PTT 14.1.1.7.g6

2.2.1.3.4. OS

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（Table 26）。

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（Table 26 及び Figure 14）。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（Table 26 及び Figure 14）。

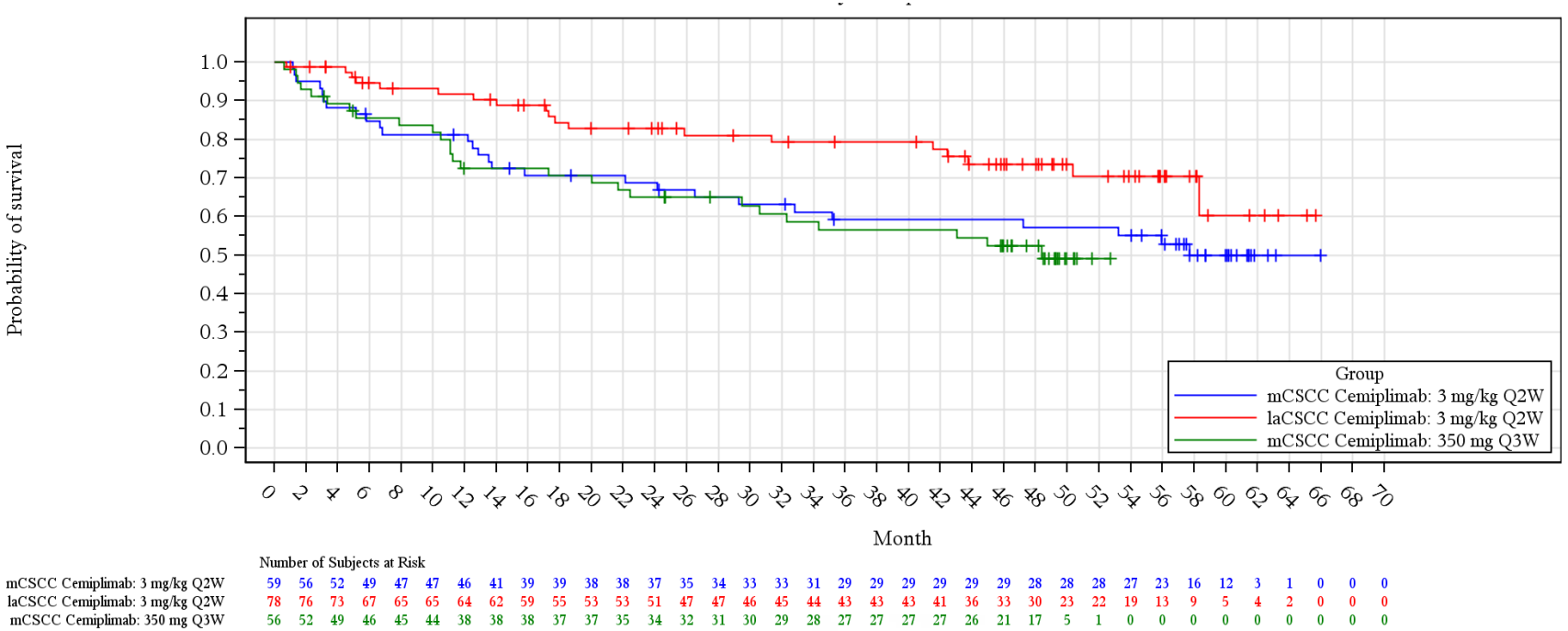
Table 26: Study 1540 Summary of Overall Survival for Groups 1-3 (Full Analysis Set)

	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)**
KM estimation of Overall Survival				
Number of deaths, n (%)	27 (45.8%)	19 (24.4%)	26 (46.4%)	72 (37.3%)
Number of censored patients, n (%)	32 (54.2%)	59 (75.6%)	30 (53.6%)	121 (62.7%)
Median (95% CI), (months)	57.7 (29.3, NE)	NR (58.3, NE)	48.4 (29.5, NE)	NR (56.0, NE)
Estimated Probability of Survival, % (95% CI)				
4 months	88.1 (76.7, 94.2)	98.7 (91.2, 99.8)	89.2 (77.6, 95.0)	92.7 (87.9, 95.6)
6 months	84.7 (72.7, 91.7)	94.6 (86.3, 98.0)	85.6 (73.2, 92.5)	88.9 (83.5, 92.6)
8 months	81.3 (68.7, 89.2)	93.2 (84.5, 97.1)	83.7 (71.0, 91.2)	86.7 (81.0, 90.8)
12 months	81.3 (68.7, 89.2)	91.8 (82.6, 96.2)	72.5 (58.6, 82.5)	82.8 (76.6, 87.6)
16 months	70.6 (57.0, 80.6)	88.9 (79.0, 94.3)	72.5 (58.6, 82.5)	78.3 (71.7, 83.6)
20 months	70.6 (57.0, 80.6)	82.8 (71.6, 89.9)	70.6 (56.6, 80.9)	75.4 (68.5, 81.1)
24 months	68.8 (55.0, 79.1)	82.8 (71.6, 89.9)	64.9 (50.6, 76.0)	73.1 (66.0, 78.9)
28 months	65.0 (51.1, 75.8)	81.0 (69.5, 88.6)	64.9 (50.6, 76.0)	71.2 (64.0, 77.3)
32 months	63.1 (49.1, 74.2)	79.3 (67.4, 87.2)	60.7 (46.3, 72.4)	68.7 (61.2, 75.0)
36 months	59.1 (45.1, 70.7)	79.3 (67.4, 87.2)	56.5 (42.0, 68.7)	66.0 (58.5, 72.6)

	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)
40 months	59.1 (45.1, 70.7)	79.3 (67.4, 87.2)	56.5 (42.0, 68.7)	66.0 (58.5, 72.6)
44 months	59.1 (45.1, 70.7)	73.5 (60.6, 82.8)	54.4 (40.0, 66.8)	63.3 (55.6, 70.1)
48 months	57.1 (43.0, 68.9)	73.5 (60.6, 82.8)	52.3 (37.9, 64.9)	61.8 (54.0, 68.7)
52 months	57.1 (43.0, 68.9)	70.3 (56.2, 80.6)	49.1 (34.3, 62.3)	59.9 (51.8, 67.0)
56 months	52.8 (38.6, 65.1)	70.3 (56.2, 80.6)	NE (NE, NE)	57.1 (48.4, 64.8)

Database lock 01 Mar 2022.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTT 14.2.3.1f and PTT 14.1.1.7f

Figure 14: Study 1540 Kaplan-Meier Curve for Overall Survival – CSCC Patients in Groups 1-3 (Full Analysis Set)



Number of Subjects at Risk

mCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	59	56	52	49	47	47	46	41	39	39	38	38	37	35	34	33	33	31	29	29	29	29	29	29	28	28	28	27	23	16	12	3	1	0	0	0
laCSCC Cemiplimab: 3 mg/kg Q2W	78	76	73	67	65	65	64	62	59	55	53	53	51	47	47	46	45	44	43	43	43	41	36	33	30	23	22	19	13	9	5	4	2	0	0	0
mCSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W	56	52	49	46	45	44	38	38	38	37	37	35	34	32	31	30	29	28	27	27	27	27	26	21	17	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Database lock 01 Mar 2022.
CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma, Q2W=every 2 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTF 14.2.3.1.4

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 ヵ月時点の生存率は 75.9%（95%CI：68.6, 81.8）であった（Table 27）。

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 法による OS 推定値は安定していない状況である（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Figure 14.2.3.1.8.g6]）。

後治療を受けた被験者の OS データの打切りについては、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.3.2f.g6]を参照のこと。

Table 27: Study 1540 Summary of Overall Survival Group 6 (Full Analysis Set – Group 6 Patients Who Received at Least One Dose of Cemiplimab)

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=165)* (Median FU=15.24 Mos)
K-M estimation of Overall Survival	
Number of deaths, n (%)	61 (37.0%)
Number of censored patients, n (%)	104 (63.0%)
Median (95% CI), (months)	NR (NE, NE)
Estimated Probability of Survival, % (95% CI)	
4 months	88.4 (82.4, 92.4)
6 months	86.5 (80.2, 90.9)
8 months	82.2 (75.4, 87.2)
12 months	75.9 (68.6, 81.8)
16 months	71.5 (63.9, 77.8)
20 months	68.3 (60.5, 74.9)
24 months	65.1 (57.2, 71.9)
28 months	63.8 (55.8, 70.7)
32 months	62.0 (53.8, 69.1)
36 months	60.8 (52.4, 68.1)
40 months	60.8 (52.4, 68.1)
44 months	NE (NE, NE)

*Two patients who did not receive cemiplimab were excluded from the analysis.
FU=follow-up; K-M=Kaplan-Meier; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W=every 3 weeks.
Source: Module 5.3.5.2, Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.2.3.1f.g6 and PTT 14.1.1.7f.g6

2.2.1.3.5. 独立中央判定による CR 率

Group 1～3（最終解析）

FAS において、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（Table 20）。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（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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.2.1.17f]）。

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（Table 28）。

Table 28: Study 1540 Best Overall Tumor Response by Independent Central Review Group 6 (Full Analysis Set)

	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=distant metastatic and nonresectable 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

2.2.1.3.6. 独立中央判定による TTR

Group 1～3（最終解析）

CR 又は PR が確認された Group 1～3 の 91 例を対象とした TTR の中央値（範囲）は 2.07（1.7～22.8）ヵ月であり（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.2.1.7f]）、効果判定のための初回の腫瘍評価の時点（Group 1 及び Group 2 は約 8 週間［1.8 ヵ月］、Group 3 は約 9 週間［2.1 ヵ月］）と概ね一致していた（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Table 4]及び [Table 5]）。TTR の結果からも、進行 CSCC 被験者に対するセミプリマブの有効性が示された。詳細は Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Group 1-3 CSR [Section 8.4.5.1]を参照のこと。

Group 6（最終解析）

TTR の中央値（範囲）は 2.1（1.4～20.7）ヵ月であり、効果判定のための初回の腫瘍評価の時点と概ね一致していた（Table 29）。

Table 29: Study 1540 Summary of Observed Time to 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)
Observed Time to Response (CR or PR) (months)	
n	79
Mean (Standard Deviation)	3.89 (3.712)

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=79) (Median FU=15.24 Mos)
Median	2.10
Q1 : Q3	2.07 : 4.17
Min : Max	1.4 : 20.7
Observed Time to Response (CR or PR), n (%) [a]	
<2 months	5 (6.3%)
2 to 4- months	45 (57.0%)
4 to 6- months	18 (22.8%)
>=6 months	11 (13.9%)

CR=complete response; FU=follow-up; CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; PR=partial response; Q=quartile; Q3W=every 3 weeks.
[a] Percentages are based on number of patients with confirmed CR or PR.
Source: Module 5.3.5.2, Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.2.1.7f.g6 and PTT 14.1.1.7f.g6

2.2.1.3.7. バイオマーカーデータ（PD-L1 IHC）

Group 2（最終解析）

Group 2 の進行 CSCC 患者における IHC による PD-L1 発現状況の探索的バイオマーカーデータを示す。投与前に採取した腫瘍検体の腫瘍細胞の PD-L1 発現状況の IHC による確認は、探索的に実施した。Group 2 の 78 例中 48 例の投与前腫瘍検体を PD-L1 の発現状況判定に使用した。残りの 30 例の検体は、スライドの期限切れ（スライド作製日から 6 ヵ月超経過）又はスライド上の細胞数不足（生存細胞 100 個未満）のため PD-L1 解析から除外した。

PD-L1 発現状況（TPS）別の中央判定による ORR を Table 30 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。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。

Table 30: 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%)
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.
CI=confidence interval; CR=complete response; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=distant metastatic and nonresectable 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 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: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 1-3 CSR PTT 14.2.1.15f.

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（Table 31）。

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（Table 32）。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。

ベースライン検体が得られなかった理由のうち最も多かったのは、治験実施計画書の選択基準 16 で許容されているように、治験担当医師が生検による許容できない安全性リスクをもたらすと懸念し生検の免除を要求したことであった（31 例）。他の理由は、スライド上の腫瘍が評価不能（非浸潤性腫瘍又は腫瘍不十分（11 例）、染色の品質の問題による評価不能（1 例）、登録されたが投与を受けず検体提供なし（1 例）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。

PD-L1 解析用のベースライン腫瘍検体が得られ CR 又は PR が確認された被験者における、独立中央判定による DOR の Kaplan-Meier 推定値を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.2.1.15af.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.16af.g6]、観測された DOR を[Post-text Table 14.2.1.15bf.g6]及び[Post-text Table 14.2.1.16bf.g6]、独立中央判定による PFS の Kaplan-Meier 推定値を[Post-text Table 14.2.2.1af.g6]及び[Post-text Table 14.2.2.1bf.g6]に示した。

Table 31: 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: Module 5.3.5.2, Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.2.1.16f.g6

Table 32: 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% 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%)
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: Module 5.3.5.2, Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.2.1.15f.g6

2.3. 日本人被験者における有効性の結果

外国人データを日本人に外挿する根拠は Module 2.5 [3.3 項]に示した。

2.3.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC

2.3.1.1. 被験者の内訳

パート 1 では、日本人 11 例（セミプリマブ群 3 例、プラセボ群 8 例）が登録及び無作為化された（Table 33）。

2024 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点で、[redacted]、再発による投与中止 2 例であった。再発により投与を中止した 2 例はパート 2 に移行しセミプリマブの投与を受けた。

中止の有無を問わない、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）の観察期間を Table 34 に示した。観察期間の中央値（範囲）は、全体で 34.1（6～49）ヵ月、セミプリマブ群 24.1（23～49）ヵ月、プラセボ群 35.1（6～46）ヵ月であった。

Table 33: Study 1788 Japanese Patient Disposition Part 1 and EOS (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=3)	Placebo (N=8)	Total (N=11)
Part 1			
Participants randomized but not treated, n (%)	0	0	0
Participants who completed treatment, n (%)	[redacted]	[redacted]	7 (63.6%)
Participants who are ongoing treatment, n (%)	[redacted]	[redacted]	2 (18.2%)
Participants who did not complete treatment, n (%)	0	2 (25.0%)	2 (18.2%)
Reason for treatment discontinuation, n (%)			
Disease relapse	0	2 (25.0%)	2 (18.2%)
End of Study			
Participants who completed the study, n (%)	0	0	0
Participants who are ongoing in the study, n (%)	3 (100%)	7 (87.5%)	10 (90.9%)
Participants who did not complete the study, n (%)	0	1 (12.5%)	1 (9.1%)
Reason for not completing the study, n (%)			
Death	0	1 (12.5%)	1 (9.1%)

Source: Module 5.3.5.4, R2810-ONC-1788 Post-text Table 14.1.1.4jp and 14.1.1.5jp

Table 34: Study 1788 Japanese Patient Duration of Study Follow-up (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=3)	Placebo (N=8)	Total (N=11)
Duration of Study Follow-up (months)			
n	3	8	11
Mean (SD)	32.1 (14.71)	28.6 (16.34)	29.5 (15.26)
Median	24.1	35.1	34.1
Q1 : Q3	23.2 : 49.1	11.4 : 41.5	13.4 : 46.1
Min : Max	23 : 49	6 : 46	6 : 49
Duration of Study Follow-up, n (%)			
>=6 months	3 (100%)	8 (100%)	11 (100%)
>=12 months	[redacted]	[redacted]	9 (81.8%)
>=18 months	[redacted]	[redacted]	8 (72.7%)
>=24 months	2 (66.7%)	5 (62.5%)	7 (63.6%)
>=30 months	1 (33.3%)	5 (62.5%)	6 (54.5%)
>=36 months	1 (33.3%)	4 (50.0%)	5 (45.5%)
>=42 months	1 (33.3%)	2 (25.0%)	3 (27.3%)
>=48 months	[redacted]	[redacted]	1 (9.1%)

Source: Module 5.3.5.4, R2810-ONC-1788 Post-text Table 14.1.1.9jp

2.3.1.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人被験者の人口統計学的特性及びベースライン特性を Table 35 に示す。無作為化された日本人被験者 11 例の多くは男性（セミプリマブ群[redacted]/3 例、プラセボ群[redacted]/8 例）、65 歳以上（セミプリマブ群 2/3 例、プラセボ群 4/8 例）、非 HN（セミプリマブ群 1/3 例、プラセボ群 6/8 例）であった。セミプリマブ群及びプラセボ群の日本人被験者の年齢中央値はそれぞれ 80.0 歳及び 67.5 歳であった。ECOG PS は全例で 0 であった。

全ての被験者 11 例のうち 9 例は高リスクリンパ節病変を有していた（セミプリマブ群 2/3 例、プラセボ群 7/8 例）。治験実施計画書の選択基準（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 6.2]）に従い、全 11 例が高リスク CSCC に対する手術及び術後放射線療法を完了していた（Module 5.3.5.4, Study1788 [Post-text Table 14.1.3.2jp]、Module 5.3.5.4 Study1788 [Post-text Table 14.1.3.3jp]）。このうち 10 例（セミプリマブ群[redacted]/3 例、プラセボ群[redacted]/8 例）は以前の CSCC 病変に対する複数回の手術歴を有していた。

高リスク CSCC に対する術後放射線療法完了から無作為化までの中央値は、セミプリマブ群 1.2 ヵ月、プラセボ群 0.9 ヵ月であった。最も多かった放射線療法は強度変調放射線療法（7 例）であった。全被験者の術後病変への総放射線線量は生物学的等価線量として 50 Gray 以上であった。

Table 35: Study 1788 Japanese Patient Demographics (Full Analysis Set)

	Cemiplimab (N=3)	Placebo (N=8)	Total (N=11)
Age (years)			
n	3	8	11
Mean (SD)	72.3 (15.04)	67.0 (11.39)	68.5 (11.93)
Median	80.0	67.5	72.0
Q1 : Q3	55.0 : 82.0	59.5 : 74.5	56.0 : 80.0
Min : Max	55 : 82	49 : 84	49 : 84
Geographical Region			
North America	0	0	0
Australia/New Zealand	0	0	0
ROW	3 (100%)	8 (100%)	11 (100%)
Race, n (%)			
Asian	3 (100%)	8 (100%)	11 (100%)
Sex, n (%)			
Male	[redacted]	[redacted]	7 (63.6%)
Female	[redacted]	[redacted]	4 (36.4%)
ECOG Performance Score, n (%)			
0	3 (100%)	8 (100%)	11 (100%)
Tumor Location, n (%)			
HN CSCC	2 (66.7%)	2 (25.0%)	4 (36.4%)
Non-HN CSCC	1 (33.3%)	6 (75.0%)	7 (63.6%)
High Risk Feature			
Nodal	2 (66.7%)	7 (87.5%)	9 (81.8%)
Non-Nodal	1 (33.3%)	1 (12.5%)	2 (18.2%)
Stage Based on Surgical Pathology, n (%)			
Stage II	[redacted]	[redacted]	1 (9.1%)
Stage III	[redacted]	[redacted]	1 (9.1%)
Stage IV	[redacted]	[redacted]	9 (81.8%)
Summary of Prior Adjuvant CSCC Radiation Therapy			
Number of participants with prior adjuvant radiotherapy for high risk CSCC, n (%)	3 (100%)	8 (100%)	11 (100%)
Method of Radiotherapy, n (%)			
Intensity-modulated RT	[redacted]	[redacted]	7 (63.6%)
3 Dimensional Conventional RT	[redacted]	[redacted]	3 (27.3%)

	Cemiplimab (N=3)	Placebo (N=8)	Total (N=11)
Other	[redacted]	[redacted]	1 (9.1%)
Total RT Dose, n (%)			
< 50 Gy	0	0	0
50-59 Gy	1 (33.3%)	4 (50.0%)	5 (45.5%)
60-69 Gy	2 (66.7%)	4 (50.0%)	6 (54.5%)
>= 70 Gy	0	0	0
Number of Prior CSCC Cancer-related Surgery, n (%)			
1	[redacted]	[redacted]	1 (9.1%)
2	[redacted]	[redacted]	2 (18.2%)
>=3	[redacted]	[redacted]	8 (72.7%)
Time from Radiation Therapy for high-risk CSCC Completion to Randomization (months) [a]			
n	3	8	11
Mean (SD)	1.1 (0.46)	1.0 (0.26)	1.0 (0.31)
Median	1.2	0.9	1.0
Q1 : Q3	0.7 : 1.6	0.7 : 1.1	0.7 : 1.2
Min : Max	1 : [redacted]	1 : [redacted]	1 : 2

[a] Time from Radiation Therapy for High Risk CSCC Completion to Randomization (months) = (Date of randomization - Date of end of radiation therapy for high risk tumor)/¬ 30.4375.
Abbreviations: CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Gy, Gray; HN, Head and neck; ROW, Rest of world; RT, Radiation therapy.
Source: Module 5.3.5.4, R2810-ONC-1788 Post-text Table 14.1.2.1.1jp, 14.1.2.2jp, 14.1.3.2jp, and 14.1.3.3jp

2.3.1.3. 有効性の結果

日本人被験者の有効性の結果を以下に示す。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。

2.3.1.3.1. 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 の範囲は全体 4.37～44.45 ヵ月、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 5.3.5.4 Study1788 [Listing 16.2.6.1jp]）。

2.3.1.3.2. 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 5.3.5.4 Study1788 [Listing 16.2.6.1jp]）。

OS

データカットオフ時点で中央値は未達であった。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（Module 5.3.5.4 Study1788 [Listing 16.2.6.3jp]）。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 5.3.5.4 Study1788 [Post-text Table 14.1.1.5jp]）。

2.3.2. 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（Module 5.3.5.4 Study1788 [Listing 16.2.1.1.2jp]）。パート 2 の 2 例の最良総合効果は SD であった（Module 5.3.5.4 Study1788 [Listing 16.2.6.5jp]）。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 5.3.5.4 Study1788 [Listing 16.2.1.1.2jp]）。

2.3.3. 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（2.3.2 項）。

3. 試験結果の比較及び解析

術後補助療法としてのセミプリマブを評価した他の試験は、本申請時点では存在しないため、比較の対象となる試験はないが、1540 試験では、進行 CSCC 患者の全ての部分集団においてセミプリマブのベネフィットリスクバランスが良好であることが示されており（2.2 項）、1788 試験でも同様の結果が得られた。これら 2 試験の結果に基づき、セミプリマブは術後補助療法及び進行 CSCC の治療薬として有効であることが示された。

4. 推奨用法・用量に関する情報

進行 CSCC に対する治療及び高リスク CSCC に対する術後補助療法の用法・用量の設定根拠は Module 2.5 [3.1 項]及び[3.2 項]に示した。セミプリマブの PK、忍容性、有効性及び安全性について、日本人被験者と非日本人被験者の間で顕著な差は認められなかった（Module 2.5 [3.3 項]）。

5. 有効性の持続

5.1. 高リスク CSCC

高リスク CSCC の 1788 試験の主要解析（2024 年 10 月 4 日データカットオフ）の結果では、最長 48 ヵ月間の治療期間中セミプリマブの効果が持続していることが示された。Kaplan-Meier 法で推定した 48 ヵ月時点の DFS 率はセミプリマブ群 80.5%（95% CI：70.5, 87.4）、プラセボ群 60.4%（95% CI：51.1, 68.5）であった（Table 5）。2025 年 4 月 7 日データカットオフの解析の結果でも効果は持続しており、48 ヵ月時点の推定 DFS 率はセミプリマブ群 80.6%（95% CI：72.2, 86.7）、プラセボ群 61.9%（95% CI：53.3, 69.4）であった（Module 5.3.5.4 Study1788 07 Apr 2025 DCO [Post-text Table 14.2.1.1]）。

Q3W 継続及び Q3W 開始/Q6W 切替のいずれの用法・用量においても、セミプリマブの効果は維持され、DFS の中央値はともに未達であった（Table 7）。ただし、Q6W への切替は治験実施計画書改訂第 2 版により導入されたため、観察期間は Q3W 継続の方が長期である。したがって 2025 年 4 月 7 日時点での 24 ヵ月及び 48 ヵ月時点の DFS 率の比較及びその解釈には注意が必要である。

5.2. 進行 CSCC

1540 試験は、PD-1 阻害薬であるセミプリマブの進行 CSCC 患者に対する有効性及び安全性を長期間観察した試験である（Group 1～3 の観察期間の中央値 15.74 ヵ月）。

Group 1～3 の最終解析時の ORR は 47.2%（95%CI：39.9, 54.4）であった。奏効は時間の経過とともに改善し、FAS における CR 率は Group 2 及び Group 3 の主要解析時点では 11.9%、最終解析時点では 17.1%であった。Group 3 の観察期間の中央値は、主要解析時点で 8.1 ヵ月、最終データベースロック時点で 17.3 ヵ月であった。また、それぞれの時点で ORR は 41.1%及び 46.4%、CR 率は 5.4%及び 19.6%であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Primary Analysis Group 2 and 3 CSR [Post-text Table 14.2.1.1f]及び Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.2.1.1f]）。

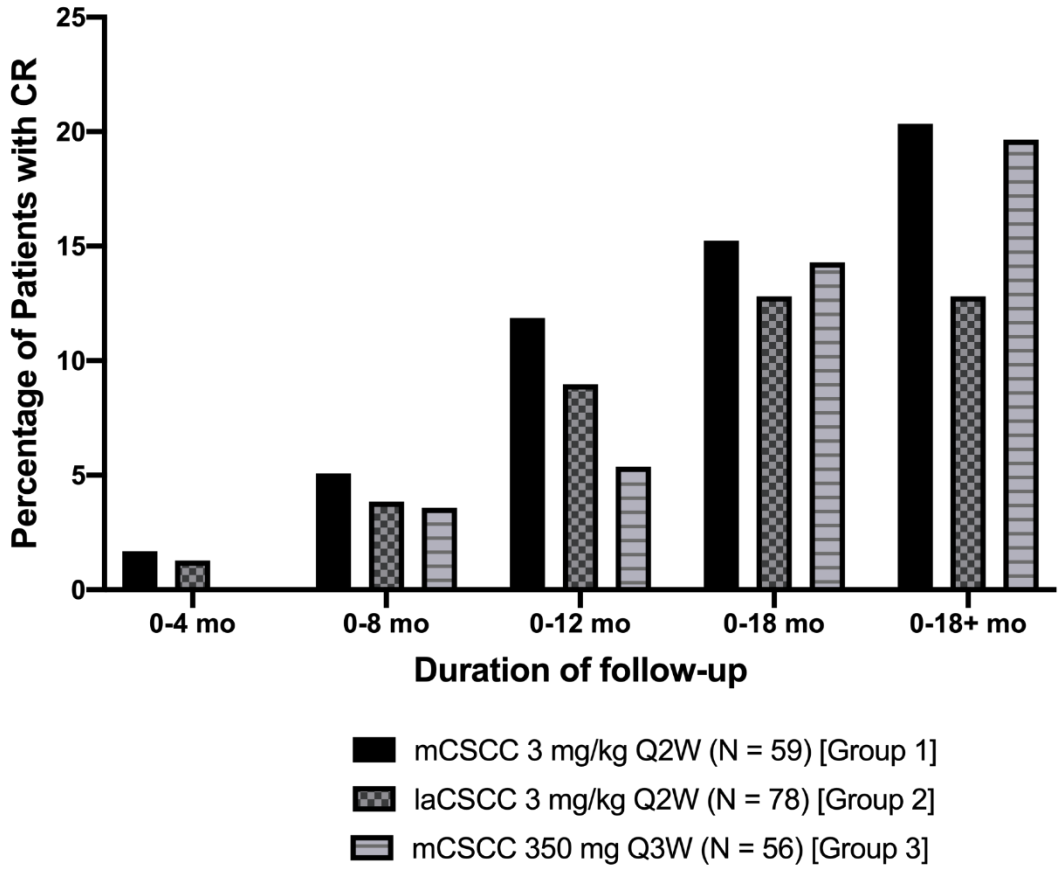
Group 1～3 で DOR が 6 ヵ月以上であった被験者の割合は、Group 2 及び Group 3 の主要解析時点（奏効例 86 例）で 75.6%、最終解析時点（奏効例 91 例）では 92.3%と改善した（Module 5.3.5.2 Study1540 Primary Analysis Group 2 and 3 CSR [Post-text Table 14.2.1.5f]及び Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 1-3 CSR [Post-text Table 14.2.1.5f]）。Group 1～3 の最終解析時点の Kaplan-Meier 法により推定した DOR 中央値は 41.3 ヵ月（95%CI：38.8, 46.3）であったが、Group 1 のみ中央値は未達であった（Table 21）。

投与期間が 4、8、12、18 又は 18 ヵ月超と異なる集団における CR 率の事後解析では、Group 1、Group 2 及び Group 3 の全てにおいて CR 率が時間とともに増加し続けることが示された（Figure 15）。

Group 1～3 の最終解析では、セミプリマブの投与期間の延長によって ORR 及び CR が継続的に改善し、DOR も延長した。Group 6 に登録された被験者についても長期間の観察が続いており、最終解析において、臨床的に意義がある奏効の持続が認められ、全奏効例における Kaplan-Meier 法により推定した 8 ヵ月時点の DOR 率は 90.7%（95%CI：81.4, 95.4）であった（Table 23）。ほとんどの奏効はデータベースロック（2024 年 1 月 17 日）時点で継続していた。

臨床的有用性が認められる限り、又は許容できない毒性が発現するまで、セミプリマブによる治療継続が推奨される。なお、本承認申請時点において、離脱症状及び反跳現象に関する情報は得られていない。

Figure 15: Percentage of Patients with CR Over Time (Cumulative) – mCSCC Combined and laCSCC



Abbreviations: CR=complete response; laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=distant metastatic and nonresectable cutaneous squamous cell carcinoma; mo=month; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks
Source: Study R2810-ONC-1540 DCO 11Oct2020 CSR PTF 14.2.1.18.2

6. 結論

高リスク CSCC 及び進行 CSCC に対する有効性の結果についての結論及び考察は Module 2.5 [4.4 項]及び[6 項]を参照のこと。

7. 参考文献

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

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.

Chiba K, Yoshitsugu H, Kyosaka Y, Iida S, Yoneyama K, Tanigawa T, et al. A comprehensive review of the pharmacokinetics of approved therapeutic monoclonal antibodies in Japan: Are Japanese phase I studies still needed? Journal of clinical pharmacology. 2014;54(5):483-94.

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

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009;45(2):228-47.

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

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.

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.

目次

略号及び用語の定義 10
1. 医薬品への曝露 12
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1. 安全性評価の臨床プログラムの概要 12
1.1.2. 安全性評価計画 15
1.1.3. 併合解析におけるデータ併合方法 17
1.2. 全般的な曝露状況 18
1.2.1. 1788 試験：高リスク CSCC 18
1.2.1.1. 被験者の内訳（パート 1 及びパート 2 を除く試験終了時） 18
1.2.1.2. 曝露状況（パート 1） 20
1.2.1.3. 用量調節（パート 1） 22
1.2.2. 1540 試験：進行 CSCC 23
1.2.2.1. Group 1～3（最終解析） 23
1.2.2.2. Group 6（最終解析） 26
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 28
1.3.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC 28
1.3.2. 1540 試験：進行 CSCC 31
1.3.2.1. Group 1～3（最終解析） 31
1.3.2.2. Group 6（最終解析） 31
2. 有害事象 31
2.1. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）：有害事象の解析 31
2.1.1. 有害事象の概略 31
2.1.2. TEAE 32
2.1.2.1. 比較的よくみられる TEAE 32
2.1.2.2. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 34
2.1.3. 死亡 36
2.1.4. その他の重篤な TEAE 37
2.1.5. 特に注目すべき有害事象 38
2.1.5.1. IRR 38
2.1.5.2. imAE 39
2.1.6. 投与中止に至った TEAE、減量に至った TEAE、投与中断又は投与延期に至った TEAE 46

2.1.6.1. 投与中止に至った TEAE 46
2.1.6.2. 投与中断又は投与延期に至った TEAE 48
2.1.7. 用法・用量別の有害事象 48
2.1.7.1. 用法・用量別の TEAE 48
2.1.7.2. 用法・用量別の比較的よくみられる TEAE 49
2.1.7.3. 用法・用量別の重篤な有害事象 53
2.1.7.4. 用法・用量別の特に注目すべき有害事象 53
2.1.8. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）と Monotherapy Pool 間の安全性の比較 56
2.2. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）：セミプリマブと関連性のある有害事象 63
2.3. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）：個別有害事象の叙述 65
2.4. 1540 試験（進行 CSCC）：有害事象の解析 65
2.4.1. 有害事象の概略 65
2.4.1.1. Group 1～3（最終解析） 65
2.4.1.2. Group 6（最終解析） 66
2.4.2. 比較的よくみられる TEAE 67
2.4.2.1. Group 1～3（最終解析） 67
2.4.2.2. Group 6（最終解析） 70
2.4.3. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE 72
2.4.3.1. Group 1～3（最終解析） 72
2.4.3.2. Group 6（最終解析） 72
2.4.4. 重症度別の TEAE 73
2.4.4.1. Group 1～3（最終解析） 73
2.4.4.2. Group 6（最終解析） 73
2.4.5. 死亡 73
2.4.5.1. Group 1～3（最終解析） 73
2.4.5.2. Group 6（最終解析） 75
2.4.6. その他の重篤な TEAE 76
2.4.6.1. Group 1～3（最終解析） 76
2.4.6.2. Group 6（最終解析） 78
2.4.7. 投与中止に至った TEAE、減量に至った TEAE、投与中断又は投与延期に至った TEAE 80
2.4.7.1. 投与中止に至った TEAE 80
2.4.7.2. 減量に至った TEAE 85

2.4.7.3. 投与中断又は投与延期に至った TEAE 85
2.4.8. 特に注目すべき有害事象 91
2.4.8.1. IRR 91
2.4.8.2. imAE 91
2.4.9. その他の重要な TEAE 92
2.4.9.1. Group 1～3（最終解析） 92
2.4.9.2. Group 6（最終解析） 92
2.4.10. Advanced CSCC Pool と Monotherapy Pool 間の有害事象の比較 92
2.4.10.1. IRR 92
2.4.10.2. imAE 94
2.5. 進行 CSCC：セミプリマブと関連性のある有害事象 102
2.5.1. 1540 試験：進行 CSCC 102
2.5.2. Monotherapy Pool 104
2.6. 進行 CSCC：個別有害事象の叙述 107
3. 臨床検査値の評価 108
3.1. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）：臨床検査値の解析 108
3.1.1. 血液学的検査 108
3.1.1.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化 108
3.1.1.2. 新たに確認された又は悪化した臨床検査値異常 108
3.1.2. 電解質検査及びその他の生化学的検査 109
3.1.2.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化 109
3.1.2.2. 新たに確認された又は悪化した臨床検査値異常 109
3.1.3. 肝機能検査 110
3.1.4. 尿検査 111
3.2. 1540 試験（進行 CSCC）：臨床検査値の解析 111
3.2.1. 血液学的検査 111
3.2.1.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化 111
3.2.1.2. 新たに確認された又は悪化した臨床検査値異常 112
3.2.2. 電解質検査及びその他の生化学的検査 113
3.2.2.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化 113
3.2.2.2. 新たに確認された又は悪化した臨床検査値異常 113
3.2.3. 甲状腺機能検査 114
3.2.3.1. Group 1～3（最終解析） 114

3.2.3.2. Group 6（最終解析） 114
3.2.4. 尿検査 114
3.2.4.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化 114
3.2.5. その他の臨床検査値 115
3.2.5.1. 肝機能検査 115
3.2.5.2. 血液凝固パラメータ 115
4. バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 116
4.1. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC） 116
4.1.1. バイタルサイン 116
4.1.2. 身体所見 116
4.1.3. 免疫原性 116
4.2. 1540 試験（進行 CSCC） 116
4.2.1. バイタルサイン 116
4.2.1.1. Group 1～3（最終解析） 116
4.2.1.2. Group 6（最終解析） 116
4.2.2. 心電図 116
4.2.2.1. Group 1～3（最終解析） 116
4.2.2.2. Group 6（最終解析） 117
4.2.3. 身体所見 117
4.2.3.1. Group 1～3（最終解析） 117
4.2.3.2. Group 6（最終解析） 117
4.2.4. 免疫原性 117
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 118
5.1. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC） 118
5.1.1. 内因性要因 118
5.1.1.1. 年齢 118
5.1.1.2. 性別 120
5.1.1.3. 民族 121
5.1.1.4. 人種 123
5.1.1.5. 腎障害 125
5.1.1.6. 肝障害 125
5.1.2. 外因性要因 125
5.1.2.1. 地域 125

5.2. 1540 試験（進行 CSCC） 127
5.2.1. 内因性要因 127
5.2.1.1. 年齢 127
5.2.1.2. 性別 131
5.2.1.3. 民族 133
5.2.1.4. 人種 135
5.2.1.5. ECOG PS 137
5.2.1.6. 腎障害 140
5.2.1.7. 肝障害 143
5.2.2. 外因性要因 146
5.2.2.1. 地域 146
5.2.2.2. 全身治療歴 149
5.2.2.3. 放射線治療歴 151
5.3. 1788 試験（高リスク CSCC）及び 1540 試験（進行 CSCC） 153
5.3.1. 薬物相互作用 153
5.3.2. 妊婦及び授乳婦の使用 153
5.3.3. 過量投与 153
5.3.4. 薬物乱用 153
5.3.5. 離脱症状及び反跳現象 154
5.3.6. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 154
6. 市販後データ 155
7. 1788 試験：2025 年 4 月 7 日データカットオフ時点の安全性データ 156
8. 日本人被験者における安全性の結果 157
8.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC 157
8.1.1. 有害事象の概略 157
8.1.2. TEAE 157
8.2. 1788 試験パート 2：高リスク CSCC 159
8.3. 1540 試験：進行 CSCC 159
9. 安全性の結論 160
10. 参考文献 161

表目次

Table 1: 本申請に含まれる臨床試験の概要（1788 試験及び 1540 試験） 13
Table 2: Customized MedDRA Query for IRR Diagnosis and IRR Symptoms (Study 1540) 16
Table 3: 本概要で使用した併合データ 18
Table 4: Patient Disposition (Full Analysis Set) – Study 1788 Part 1 and End of Study 19
Table 5: Duration of Study Follow-up from Randomization to Cutoff Date (Full Analysis Set) – Study 1788 20
Table 6: Treatment Exposure - (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 21
Table 7: Summary of Dose Delays and Infusion Interruptions (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 22
Table 8: Patient Disposition Groups 1-3 (Full Analysis Set) – Study 1540 23
Table 9: Treatment Exposure Groups 1-3 (Safety Analysis Set) – Study 1540 24
Table 10: Treatment Exposure Group 6 (Safety Analysis Set) – Study 1540 27
Table 11: Demographics and Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) – Study 1788 29
Table 12: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 ... 32
Table 13: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, 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 32
Table 14: Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events (All Grades in ≥3% of Patients in Any Treatment Arm) by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (Any Grade ≥3) (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 35
Table 15: Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 36
Table 16: Overview of Serious Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 37
Table 17: Treatment-Emergent Serious Adverse Events (in ≥1% in Any Arm) by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 38
Table 18: Infusion Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 39
Table 19: Overview of Sponsor-Identified Immune-Mediated Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 40
Table 20: Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite Term, Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 41
Table 21: Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by System Organ Class Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 46

Table 22: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 49

Table 23: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade with All Grades in >5% of Patients in the Cemiplimab Arm or Grade 3/4/5 in >2% of Patients in the Cemiplimab Arm by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 50

Table 24: Overview of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 53

Table 25: Overview of Sponsor-Identified Immune-Mediated Treatment-Emergent Adverse Events by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 53

Table 26: Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in at Least 1 Patient in the Cemiplimab Arm by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 54

Table 27: Comparison of Adverse Events Between Study 1788 (Part 1) and Monotherapy Pool (All Grades and Grade ≥3) 57

Table 28: Summary of Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events (Study 1788 Safety Analysis Set and Monotherapy Pool)..... 61

Table 29: 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) 61

Table 30: 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– Study 1788 (All, Grade ≥3)..... 63

Table 31: Tabulated List of imAE Adverse Drug Reactions in Patients with High-Risk CSCC Treated with Adjuvant Cemiplimab – Study 1788 (All, Grade ≥3) 64

Table 32: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Groups 1-3 (Safety Analysis Set) – Study 1540 66

Table 33: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Group 6 (Safety Analysis Set) – Study 154067

Table 34: 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) – Study 1540 68

Table 35: 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) – Study 1540..... 71

Table 36: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death Groups 1-3 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540..... 74

Table 37: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death Group 6 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540..... 75

Table 38: Summary of Serious Treatment-Emergent Adverse Events of Patients Groups 1-3 (in ≥1% in All Patients in Groups 1-3 [Total]) by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540 77

Table 39: Summary of Serious Treatment-Emergent Adverse Events of Group 6 Patients (in ≥1% of Patients) by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540 79

Table 40: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation Groups 1-3 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540 81

Table 41: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation Group 6 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540 83

Table 42: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Dose Interruption/Delay Groups 1-3 (in ≥2% of Patients) by System Organ Class and Preferred Term – Study 1540 85

Table 43: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Dose Interruption/Delay Group 6 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540 87

Table 44: Summary of Infusion Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (Based on Sponsor's Definition) (Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool) (Safety Analysis Set) 93

Table 45: Summary of Treatment-Emergent Sponsor Identified Immune-mediated Adverse Events (Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool) (Safety Analysis Set) 96

Table 46: Treatment Emergent Sponsor Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite/Preferred Term and NCI Grade (Study1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool) (Safety Analysis Set) 97

Table 47: Tabulated List of Adverse Drug Reactions in Patients With Advanced CSCC Treated with Cemiplimab Monotherapy (N = 358) – Study 1540 103

Table 48: Tabulated List of Adverse Drug Reactions on Patients Treated With Cemiplimab Monotherapy (N = 1281) 104

Table 49: Hematology: Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 108

Table 50: Electrolytes: Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 109

Table 51: Chemistry (Other): Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 110

Table 52: Liver Parameters: Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1 111

Table 53: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Age (<65, ≥65 to <75, ≥75) - (Safety Analysis Set) – Study 1788 119

Table 54: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Gender (Male, Female) - (Safety Analysis Set) – Study 1788 120

Table 55: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Ethnicity (Hispanic or Latino, Not Hispanic or Latino) (Safety Analysis Set) – Study 1788 122

Table 56: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Race (White, Non-White) (Safety Analysis Set) – Study 1788 124
Table 57: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Region (North America, Australia/New Zealand, ROW) - (Safety Analysis Set) – Study 1788 126
Table 58: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Age Group in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 129
Table 59: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Sex in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 132
Table 60: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Ethnicity in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 134
Table 61: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Race in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 136
Table 62: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to ECOG Status in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 138
Table 63: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Renal Impairment in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 141
Table 64: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Hepatic Impairment in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 144
Table 65: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Region in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 147
Table 66: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Prior Systemic Therapy in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 150
Table 67: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Prior Radiotherapy in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set) 152
Table 68: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set - Japanese Subjects Only) – Study 1788 Part 1 157
Table 69: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Safety Analysis Set - Japanese Subjects Only) – Study 1788 158

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
ALP	Blood alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
COVID-19	Coronavirus disease 2019	-
CSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚有棘細胞癌
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
ECE	Extracapsular extension	被膜外浸潤
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
FAS	Full analysis set	-
HN	Head and neck	頭頸部
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
imAE	Immune-mediated adverse event	免疫介在性有害事象
INR	International Normalized Ratio	国際標準化比
IRR	Infusion-related reaction	-
ISS	Integrated Summary of Safety	-
ITM	In-transit metastases	in-transit 転移
IV	Intravenous(ly)	静脈内（投与）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD-1	Programmed death - 1	-
PD-L1	Programmed death ligand - 1	-
PNI	Perineural invasion	神経周囲浸潤
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
PT	Preferred term	基本語
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	Every 3 weeks	3 週間間隔

Q6W	Every 6 weeks	6 週間間隔
ROW	Rest of the World	その他の地域
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SC	Subcutaneous(ly)	皮下（投与）
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、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投与を評価した第 3 相試験（R2810-ONC-1788 試験［1788 試験］）及び進行 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）患者を対象とした第 2 相試験（R2810-ONC-1540 試験［1540 試験］）の安全性の結果を示す。本概要に含まれる臨床試験の概要を Table 1 に示した。

さらに、セミプリマブに関連する重要なリスクの特徴を明らかにするために、1540 試験及びセミプリマブ単独投与を検討した 4 試験のデータを併合した安全性併合解析（Monotherapy Pool）の結果を補助的な安全性データとして示す。Monotherapy Pool に含まれる試験の詳細は、1.1.3 項を参照のこと。

1.1.1. 安全性評価の臨床プログラムの概要

高リスク CSCC における術後補助療法の安全性は、1788 試験に基づき評価した。本概要では、主に 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す。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示した。なお 1788 試験は 2 つのパートで構成されているが、本概要では、無作為化からデータカットオフまでの被験者の観察期間を除き、パート 1 の結果のみを提示した。

進行 CSCC に対する安全性は、1540 試験に基づき評価した。本概要では、本試験に含まれる 6 つの群のうち（Module 2.7.3 [Figure 3]）、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）を示した。

各試験の試験デザイン及び安全性評価項目の概要を Table 1 に示す。また各試験の試験デザインの詳細は、Module 2.7.3 [1.3 項]を参照のこと。

Table 1:　本申請に含まれる臨床試験の概要（1788 試験及び 1540 試験）

試験番号	対象患者	試験デザイン	用法・用量	安全性の評価項目
高リスク CSCC における術後補助療法				
1788 試験 継続中 2024 年 10 月 4 日データカットオフ	術後再発高リスク CSCC 患者における術後補助療法 高リスク基準の定義 リンパ節病変：ECE 又は 3 個以上のリンパ節転移 非リンパ節病変：ITM、T4 の病変、PNI、該当する特性を有する CSCC の再発 SAF：409 例（セミプリマブ 205 例、プラセボ 204 例）	第 3 相、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	**パート 1** **Q3W 継続** セミプリマブ 350 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与（最長 48 週間） **Q3W 開始/Q6W 切替** 治験実施計画書改訂第 2 版以降 セミプリマブ 350 mg 又はプラセボを Q3W で（最長 12 週間）、その後セミプリマブ 700 mg 又はプラセボを Q6W で静脈内投与（最長 36 週間）、合計最長投与期間：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。 **パート 2（非盲検、任意）**[b] セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与（最長 96 週間）	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見等に基づく安全性評価
進行 CSCC				
1540 試験 最終解析 Group 1～3：2022 年 3 月 1 日データベースロック	進行 CSCC を有する成人患者 **Group 1**：転移性 CSCC（SAF：59 例） **Group 2**：局所進行 CSCC（SAF：78 例）	第 2 相、非無作為化、多施設共同試験	各 Group 以下の用量でセミプリマブを 30 分以上かけて静脈内投与 **Group 1**：3 mg/kg Q2W、最長 96 週間 **Group 2**：3 mg/kg Q2W、最長 96 週間 **Group 3**：350 mg Q3W、最長 54 週間 **Group 6**：350 mg Q3W、最長 108 週間	有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見等に基づく安全性評価

試験番号	対象患者	試験デザイン	用法・用量	安全性の評価項目
Group 6： 2024 年 1 月 17 日データ ベースロック	**Group 3**：転移性 CSCC（SAF：56 例） **Group 6**：転移性 CSCC/局所進行 CSCC（SAF：165 例）		治療期間が完了するまで、又は疾患進行、認容できない毒性、若しくは同意撤回まで投与を継続した。	

Abbreviations: CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; CSR, clinical study report; DCO, Data cutoff; PA, protocol amendment; Q2W, Every 2 weeks; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; SAF, Safety analysis set; TEAE, Treatment-emergent adverse event.

[a] The protocol provided guidance on how ongoing patients could switch to Q6W dosing if the patient was beyond week 12 at the time of Protocol Amendment 2 (Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Appendix 16.1.1, Section 7.1).

[b] Optional subsequent treatment with cemiplimab, for up to 96 weeks, is allowed for patients on the cemiplimab arm who experience disease recurrence ≥3 months after completing 48 weeks of planned cemiplimab treatment. Part 2 data are not summarized in this document with the exception of the duration of follow-up.

Sources: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR, Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 CSR, Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR

1.1.2. 安全性評価計画

安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見等により評価した。原則として、ベースライン値は治験薬初回投与前の最後の測定値と定義した。

治験薬への曝露状況、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを含む安全性データを要約した。全ての安全性評価項目について、安全性解析対象集団を対象に投与群別に解析した。

1788 試験の安全性解析対象集団には、全ての無作為化された被験者のうち、いずれかの治験薬（実際に受けた投与に基づく）の投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。1788 試験では、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治験薬初回投与前までの期間
- Treatment 期間：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、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。

1540 試験の Group 1～3、6（いずれも最終解析）の安全性解析対象集団には、セミプリマブの投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。1540 試験では、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であるセミプリマブの最終投与後 105 日までの期間
- Post-treatment 期間：treatment 期間終了の翌日から試験終了までの期間

1788 試験及び 1540 試験では、treatment 期間と post-treatment 期間のデータを安全性解析に用いた。これらの試験で認められた全ての有害事象は、MedDRA を用いて読み替え、NCI-CTCAE を用いて重症度を分類した（用いた版は各表の注釈に記載した）。

Infusion-Related Reaction

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。

本概要では、申請者が特定した IRR について、2 つの個別対応 MedDRA 検索式の一覧を用いて、以下の基準に従って特定した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT が、Table 2 に示した 2 つの個別対応 MedDRA 検索式の一覧のいずれかに含まれ、以下の基準を満たす場合に IRR として分類した。

- 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。

Table 2: Customized MedDRA Query for IRR Diagnosis and IRR Symptoms (Study 1540)

Customized MedDRA Query	**MedDRA PTs**
IRR Diagnoses	Infusion-related reaction, Drug hypersensitivity, Hypersensitivity, Type I hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock, Anaphylactoid reaction, Anaphylactoid shock, Shock, Respiratory failure, Respiratory arrest
IRR Symptoms	Abdominal pain, Allergic oedema, Angioedema, Back pain, Blood pressure decreased, Bronchial oedema, Bronchospasm, Cardiac arrest, Cardio-respiratory arrest, Chest pain, Chills, Choking, Choking sensation, Circulatory collapse, Cough, Dyspnoea, Erythema, Flushing, Hypotension, Hyperhidrosis, Laryngeal oedema, Laryngospasm, Lip oedema, Lip swelling, Mouth swelling, Nausea, Oedema, Oedema mouth, Oropharyngeal oedema, Oropharyngeal spasm, Oropharyngeal swelling, Pruritus, Pruritus allergic, Pyrexia, Rash, Rash erythematous, Rash pruritic, Respiratory distress, Respiratory dyskinesia, Skin reaction, Shock symptom, Skin swelling, Sneezing, Stridor, Swelling, Swelling face, Swollen tongue, Tachycardia, Tachypnoea, Tongue oedema, Tracheal obstruction, Tracheal oedema, Upper airway obstruction, Urticaria, Urticaria papular, Vomiting, Wheezing

IRR, infusion-related reactions; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term.

1788 試験パート 1 及び 1540 試験における imAE

申請者は、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]）。治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現し、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。本概要では、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。

統計手法の詳細は、各試験の解析計画書に示した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.9.1 SAP]、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Appendix 16.1.9.1 SAP]及び Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Appendix 16.1.9.1 SAP]）。

安全性評価手順の詳細は、各試験の治験実施計画書に示した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 2]、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 7]及び Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Appendix 16.1.1 Protocol Amendment 9]）。

1.1.3. 併合解析におけるデータ併合方法

セミプリマブに関連した重要なリスク（imAE 及び IRR）の発現割合や特徴を評価し、固形癌に対するセミプリマブ単独投与の安全性プロファイルを広範に評価するために、複数の試験から構成される Monotherapy Pool を使用した。本概要における 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おり、1540 試験（Group 1～3 の最終解析及び Group 6 の主要解析データ）、R2810-ONC-1423 試験（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（Table 3）。Monotherapy Pool に含まれる試験の詳細は、非小細胞肺癌に対する単剤療法の承認申請時の Module 2.7.4 に記載されている。

1788 試験は、今回の承認申請時点で、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）に違いがあることから、1788 試験の安全性データと他の試験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。1788 試験と Monotherapy Pool（1788 試験は含まれない）の安全性データの比較は 2.1.8 項に示した。

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［2022 年 3 月 1 日データベースロック］及び Group 6 の主要解析データ［2021 年 10 月 25 日データカットオフ］）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（2.4.10 項、5.2 項）。

Table 3: 本概要で使用した併合データ

臨床試験／対象被験者	データカットオフ日	Advanced CSCC Pool（N = 358）	Monotherapy Pool（N = 1281）
1540 試験（CSCC）（N = 358）			
Group 1～3 の被験者	2022 年 3 月 1 日（最終解析のデータベースロック日）	x	x
Group 6 の被験者	2021 年 10 月 25 日（主要解析）	x	x
1620 試験（基底細胞癌）（N = 138）	2021 年 5 月 20 日		x
1423 試験（first in human） セミプリマブ単独投与を受けた全ての被験者（N = 130）	2019 年 4 月 30 日		x
1624 試験（非小細胞肺癌）[a]（N = 355）	2020 年 3 月 1 日		x
1676 試験（子宮頸癌）（N = 300）	2021 年 1 月 4 日		x

[a] excluding crossover data
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 CSR; Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR.
Source: Study R2810-ONC-1620 Primary CSR; Study R2810-ONC-1423 Final CSR; Study R2810-ONC-1624 Primary CSR; Study R2810-ONC-1676 Primary CSR

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 1788 試験：高リスク CSCC

1.2.1.1. 被験者の内訳（パート 1 及びパート 2 を除く試験終了時）

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（Table 4）。

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（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.1.1.1]）、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（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.1.2]）。

データカットオフ日時点で、投与継続中であった被験者の割合は、セミプリマブ群 17.2%（36 例）、プラセボ群 16.0%（33 例）であり、投与を完了していたのは、セミプリマブ群 59.8%（125 例）、プラセボ群 53.4%（110 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 例）、プラセボ群 29.6%（61 例）であった。最も多く認められた投与中止の理由は、セミプリマブ群で有害事象（9.1%［19 例］）、プラセボ群で再発（24.3%［50 例］）であった（Table 4）。

中止の有無は問わず、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）の観察期間を Table 5 に示す。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）ヵ月であった。被験者の内訳についての詳細は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 4.1]を参照のこと。

Table 4: Patient Disposition (Full Analysis Set) – Study 1788 Part 1 and End of Study

	Cemiplimab (N = 209)	**Placebo (N = 206)**
Part 1		
Participants randomized but not treated, n (%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Participants who completed treatment, n (%)	125 (59.8%)	110 (53.4%)
Participants who are ongoing treatment, n (%)	36 (17.2%)	33 (16.0%)
Participants who did not complete treatment, n (%)	44 (21.1%)	61 (29.6%)
Reason for treatment discontinuation, n (%)		
Disease relapse	10 (4.8%)	50 (24.3%)
Adverse event	19 (9.1%)	3 (1.5%)
Withdrawal by subject	8 (3.8%)	5 (2.4%)
Physician decision	4 (1.9%)	2 (1.0%)
Other [1]	2 (1.0%)	0
Death	0	1 (0.5%)
Withdrawal of consent	1 (0.5%)	0
End of Study		
Participants who completed the study, n (%)	0	0
Participants who are ongoing in the study, n (%)	187 (89.5%)	175 (85.0%)
Participants who did not complete the study, n (%)	22 (10.5%)	31 (15.0%)
Reason for not completing the study, n (%)		
Death	12 (5.7%)	13 (6.3%)
Withdrawal of consent	2 (1.0%)	9 (4.4%)
Physician decision	2 (1.0%)	2 (1.0%)
Sponsor request	1 (0.5%)	2 (1.0%)
Disease relapse	2 (1.0%)	0
Lost to follow-up	0	2 (1.0%)
Withdrawal by subject	2 (1.0%)	1 (0.5%)
Other [1]	1 (0.5%)	2 (1.0%)

[1] Details are provided in Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTLs 16.2.1.1.1 and 16.2.1.1.3.
Abbreviations: EOS, End of study

Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.1.1.4.1 and PTT 14.1.1.5

Table 5: Duration of Study Follow-up from Randomization to Cutoff Date (Full Analysis Set) – Study 1788

	Cemiplimab (N = 209)	Placebo (N = 206)	Total (N = 415)
Duration of Study Follow-up (months)			
n	209	206	415
Mean (SD)	25.7 (15.36)	25.7 (16.06)	25.7 (15.69)
Median	24.5	23.8	24.0
Q1: Q3	12.3 : 36.7	12.1 : 36.9	12.1 : 36.7
Min : Max	2 : 61	2 : 64	2 : 64
Duration of Study Follow-Up, n (%)			
≥6 months	185 (88.5%)	183 (88.8%)	368 (88.7%)
≥12 months	157 (75.1%)	155 (75.2%)	312 (75.2%)
≥24 months	109 (52.2%)	102 (49.5%)	211 (50.8%)
≥36 months	54 (25.8%)	54 (26.2%)	108 (26.0%)
≥48 months	24 (11.5%)	28 (13.6%)	52 (12.5%)

Abbreviations: Max, Maximum; Min, Minimum; Q, Quartile; SD, Standard deviation
Note: Duration of study follow up from randomization to DCO includes patients in Part 1 and Part 2, regardless of patient discontinuation.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.1.1.9

1.2.1.2. 曝露状況（パート 1）

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。Q3W のみで投与（Q3W 継続）を受けたのはセミプリマブ群 31.7%（65 例）、プラセボ群 31.4%（64 例）であり、Q3W で投与開始後に Q6W に切り替えて投与（Q3W 開始/Q6W 切替）を受けたのはセミプリマブ群 68.3%（140 例）、プラセボ群 68.6%（140 例）であった（Table 6）。

用法・用量別での曝露期間の中央値（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 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.4.5]）。

Table 6: Treatment Exposure - (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

	Cemiplimab (N = 205)	**Placebo (N = 204)**
Number of patients who received 350 mg Q3W only, n (%)	65 (31.7%)	64 (31.4%)
Number of patients who received 350 mg Q3W followed by 700 mg Q6W, n (%)	140 (68.3%)	140 (68.6%)
Duration of Treatment Exposure (weeks) [1]		
N	205	204
Mean (SD)	37.5 (15.67)	36.1 (15.13)
Median	47.9	47.7
Q1 : Q3	25.7 : 48.0	24.0 : 48.0
Min:Max	3 : 52	3 : 51
Duration of treatment Exposure, n (%)		
≥3 weeks	205 (100%)	204 (100%)
≥6 weeks	196 (95.6%)	201 (98.5%)
≥12 weeks	181 (88.3%)	182 (89.2%)
≥18 weeks	168 (82.0%)	170 (83.3%)
≥24 weeks	158 (77.1%)	154 (75.5%)
≥36 weeks	143 (69.8%)	127 (62.3%)
≥48 weeks	102 (49.8%)	86 (42.2%)
Number of administrations of study treatment		
N	205	204
Mean (SD)	9.0 (3.80)	8.9 (3.74)
Median	10.0	9.0
Q1 : Q3	7.0 : 10.0	6.0 : 10.0
Min: Max	1 : 16	1 : 16
Number of administrations of study treatment, n (%)		
≥4	181 (88.3%)	185 (90.7%)
≥6	166 (81.0%)	161 (78.9%)
≥8	150 (73.2%)	134 (65.7%)
≥10	113 (55.1%)	101 (49.5%)
≥12	33 (16.1%)	33 (16.2%)
≥14	26 (12.7%)	28 (13.7%)

	Cemiplimab (N = 205)	Placebo (N = 204)
16	19 (9.3%)	23 (11.3%)

[1] Duration of treatment exposure (weeks) is defined as [minimum (date of last dose + 21 days, DCO date+1, date of death+1, date of first dose of Part 2 cemiplimab) - date of first dose]/7 for participants who received 350 mg Q3W only and [minimum (date of last dose + 42 days, DCO date+1, date of death+1, date of first dose of Part 2 cemiplimab) - date of first dose]/7 for participants who received 350 mg Q3W followed by 700 mg Q6W.
Abbreviations: DCO, Data cutoff; Max, Maximum; Min, Minimum; Q, Quartile; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; SD, Standard deviation
Source: Module 5.3.5.1 Study1788 PTT 14.1.4.1

1.2.1.3. 用量調節（パート 1）

投与延期した被験者の割合は、プラセボ群と比較してセミプリマブ群で多く、投与中断した被験者の割合は両群で同程度であった（Table 7）。投与中断又は投与延期に至った TEAE については、2.1.6.2 項に示した。なお、1788 試験では、治験薬の用量調節は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR Appendix 16.1.1 [Section 7.1]）。

Table 7: Summary of Dose Delays and Infusion Interruptions (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

	Cemiplimab (N = 205)	Placebo (N = 204)
Participants with at least one dose delay or infusion interruption, n (%)	45 (22.0%)	23 (11.3%)
Participants with at least one dose delay, n (%)	41 (20.0%)	19 (9.3%)
Number of dose delays		
= 1	26 (12.7%)	15 (7.4%)
= 2	12 (5.9%)	4 (2.0%)
>2	3 (1.5%)	0
Participants with at least one infusion interruption, n (%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)
Number of infusion interruptions		
= 1	4 (2.0%)	6 (2.9%)
= 2	1 (0.5%)	0
>2	0	0
Reasons for infusion interruption, n (%)		
AE	3 (1.5%)	3 (1.5%)
Others [1]	2 (1.0%)	3 (1.5%)

[1] Details are provided in Module 5.3.5.1 Study 1788 PTL 16.2.5.1
Abbreviations: AE, Adverse event
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.1.4.2

1.2.2. 1540 試験：進行 CSCC

1.2.2.1. Group 1～3（最終解析）

1.2.2.1.1. 被験者の内訳

2022 年 3 月 1 日データベースロック（最終解析）時点で、193 例の被験者（Group 1［転移性 CSCC］：59 例、Group 2［局所進行 CSCC］：78 例、Group 3［転移性 CSCC］：56 例）が Group1～3 に組み入れられ投与を受けた（Table 8）。投与継続中の被験者はおらず、最も多く認められた投与中止理由は疾患進行であった（29.0%［56 例］）。

観察期間の中央値（範囲）は、Group 1～3 全体で 15.74（0.6～43.4）ヵ月、Group 1 で 18.50（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 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 [Post-text Table 14.1.1.7f]）。

Table 8: Patient Disposition Groups 1-3 (Full Analysis Set) – Study 1540

	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)**
Treatment Ongoing, n (%)	0	0	0	0
Off Treatment, n (%)	59 (100%)	78 (100%)	56 (100%)	193 (100%)
Treatment Completed	24 (40.7%)	20 (25.6%)	22 (39.3%)	66 (34.2%)
Treatment Discontinued	35 (59.3%)	58 (74.4%)	34 (60.7%)	127 (65.8%)
Primary Reason for Treatment Discontinuation				
ADVERSE EVENT	6 (10.2%)	10 (12.8%)	4 (7.1%)	20 (10.4%)
PREGNANCY	0	0	0	0
DEATH	2 (3.4%)	2 (2.6%)	3 (5.4%)	7 (3.6%)
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0	0
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
SUBJECT DECISION	2 (3.4%)	7 (9.0%)	2 (3.6%)	11 (5.7%)
SPONSOR DECISION	0	0	0	0
PHYSICIAN DECISION	2 (3.4%)	7 (9.0%)	4 (7.1%)	13 (6.7%)
DISEASE PROGRESSION	20 (33.9%)	18 (23.1%)	18 (32.1%)	56 (29.0%)
WITHDRAWAL OF CONSENT	0	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.0%)
COMPLETE RESPONSE	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
OTHER	3 (5.1%)	9 (11.5%)	2 (3.6%)	14 (7.3%)
Number of patients entered follow-up, n (%)	33 (55.9%)	43 (55.1%)	31 (55.4%)	107 (55.4%)

laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 PTT 14.1.1.4f

1.2.2.1.2. 曝露状況

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、56 例（Group 3）が 350 mg Q3W で投与を受けた。

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（Table 9）。

Table 9: Treatment Exposure Groups 1-3 (Safety Analysis Set) – Study 1540

	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)**
Duration of Exposure (weeks)[a]				
n	59	78	56	193
Mean (SD)	56.58 (39.339)	49.67 (34.439)	46.98 (35.478)	51.00 (36.314)
Median	65.00	49.45	48.00	51.10
Q1 : Q3	10.00 : 96.00	18.00 : 90.90	12.15 : 54.00	16.00 : 95.60
Min : Max	2.0 : 100.6	2.0 : 105.1	2.6 : 109.3	2.0 : 109.3
Duration of Exposure, n (%)				
>=0 weeks	59 (100%)	78 (100%)	56 (100%)	193 (100%)
>=6 weeks	54 (91.5%)	71 (91.0%)	53 (94.6%)	178 (92.2%)
>=12 weeks	42 (71.2%)	65 (83.3%)	43 (76.8%)	150 (77.7%)
>=24 weeks	40 (67.8%)	50 (64.1%)	36 (64.3%)	126 (65.3%)
>=36 weeks	37 (62.7%)	44 (56.4%)	33 (58.9%)	114 (59.1%)
>=48 weeks	34 (57.6%)	44 (56.4%)	28 (50.0%)	106 (54.9%)
>=60 weeks	31 (52.5%)	32 (41.0%)	13 (23.2%)	76 (39.4%)
>=72 weeks	29 (49.2%)	23 (29.5%)	12 (21.4%)	64 (33.2%)
>=84 weeks	25 (42.4%)	21 (26.9%)	11 (19.6%)	57 (29.5%)
>=96 weeks	19 (32.2%)	13 (16.7%)	10 (17.9%)	42 (21.8%)
>=108 weeks	0	0	8 (14.3%)	8 (4.1%)
Number of Doses Administered				

	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)
n	59	78	56	193
Mean (SD)	27.1 (19.01)	23.0 (15.97)	15.0 (11.19)	22.0 (16.43)
Median	32.0	24.0	15.5	18.0
Q1 : Q3	5.0 : 46.0	8.0 : 36.0	3.5 : 18.0	6.0 : 36.0
Min : Max	1 : 48	1 : 48	1 : 36	1 : 48
Number of Doses Administered, n (%)				
>=0	59 (100%)	78 (100%)	56 (100%)	193 (100%)
>=3	56 (94.9%)	71 (91.0%)	51 (91.1%)	178 (92.2%)
>=6	43 (72.9%)	65 (83.3%)	39 (69.6%)	147 (76.2%)
>=12	39 (66.1%)	48 (61.5%)	32 (57.1%)	119 (61.7%)
>=18	36 (61.0%)	44 (56.4%)	24 (42.9%)	104 (53.9%)
>=24	33 (55.9%)	40 (51.3%)	12 (21.4%)	85 (44.0%)
>=30	31 (52.5%)	30 (38.5%)	10 (17.9%)	71 (36.8%)
>=36	27 (45.8%)	21 (26.9%)	1 (1.8%)	49 (25.4%)
>=42	24 (40.7%)	17 (21.8%)	0	41 (21.2%)
>=48	10 (16.9%)	6 (7.7%)	0	16 (8.3%)
Cumulative Dose Administered (mg)				
n	59	78	56	193
Mean (SD)	6874.5 (4976.58)	5346.2 (4075.13)	5122.4 (3818.98)	5748.5 (4346.15)
Median	7832.0	5033.5	5250.0	5600.0
Q1 : Q3	1344.0 : 11000.0	1805.0 : 7992.0	1225.0 : 6300.0	1552.0 : 9184.8
Min : Max	238 : 14832	186 : 18450	350 : 12600	186 : 18450
Actual Dose Intensity (mg/kg/wk) [b]				
n	59	78	0	137
Mean (SD)	1.44 (0.119)	1.40 (0.169)		1.42 (0.150)
Median	1.46	1.45		1.46
Q1 : Q3	1.40 : 1.50	1.36 : 1.50		1.38 : 1.50
Min : Max	0.9 : 1.7	0.6 : 1.8		0.6 : 1.8
Actual Dose Intensity (mg/wk) [c]				

	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)
n	0	0	56	56
Mean (SD)			110.80 (17.233)	110.80 (17.233)
Median			116.67	116.67
Q1 : Q3			112.05 : 116.67	112.05 : 116.67
Min : Max			39.1 : 144.1	39.1 : 144.1
Relative Dose Intensity [d]				
n	59	78	56	193
Mean (SD)	0.96 (0.079)	0.94 (0.112)	0.95 (0.148)	0.95 (0.115)
Median	0.97	0.97	1.00	0.98
Q1 : Q3	0.94 : 1.00	0.91 : 1.00	0.96 : 1.00	0.93 : 1.00
Min : Max	0.6 : 1.1	0.4 : 1.2	0.3 : 1.2	0.3 : 1.2

laCSCC=locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma; mCSCC=metastatic cutaneous squamous cell carcinoma; Q=quartile; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; SD=standard deviation.
[a] Duration of Exposure (weeks) = Minimum of (last dose date - first dose date +14 days)/7 AND (data cutoff date or death date - first dose date + 1 day)/7 for 3 mg/kg Q2W; Duration of Exposure (weeks) = Minimum of (last dose date - first dose date +21 days)/7 AND (data cutoff date or death date - first dose date + 1 day)/7 for 350 mg Q3W.
[b] Actual Dose Intensity (mg/kg/week) = Total dose received per kg (mg/kg) / Duration of exposure (weeks) for 3mg/kg Q2W.
[c] Actual Dose Intensity (mg/week) = Total dose received (mg) / Duration of exposure (weeks) for 350 mg Q3W.
[d] Relative Dose Intensity = Actual dose intensity / Planned dose intensity. Planned dose intensity (mg/kg/week) = Planned dose (mg/kg) / 2(weeks) for 3mg/kg Q2W. Planned dose intensity (mg/week) = Planned dose (mg) / 3 (weeks) for 350 mg Q3W.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 PTT 14.1.4.1 and PTT 14.1.4.4.

1.2.2.1.3. 用量調節

投与中断した被験者の割合は、Group 1～3 全体で 6.2%（12 例）、Group 1 で 10.2%（6 例）、Group 2 で 5.1%（4 例）Group 3 で 3.6%（2 例）であった。投与延期した被験者の割合は Group 1～3 全体で 42.5%（82 例）であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 [Post-text Table 14.1.4.2]）。

なお減量に至った TEAE、及び投与中断又は投与延期に至った TEAE は、それぞれ 2.4.7.2.1 項及び 2.4.7.3.1 項に示した。

1.2.2.2. Group 6（最終解析）

1.2.2.2.1. 被験者の内訳

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。最も多く認められた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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.1.1.4.g6]）。

1.2.2.2.2. 曝露状況

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（Table 10）。

Table 10: Treatment Exposure Group 6 (Safety Analysis Set) – Study 1540

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=165) (Patient-Year =177.44)
Duration of Exposure (weeks)[a]	
n	165
Mean (SD)	56.11 (41.874)
Median	50.90
Q1 : Q3	15.00 : 107.90
Min : Max	0.9 : 117.0
Duration of Exposure, n (%)	
≥0 weeks	165 (100%)
≥6 weeks	150 (90.9%)
≥12 weeks	133 (80.6%)
≥24 weeks	106 (64.2%)
≥36 weeks	95 (57.6%)
≥48 weeks	86 (52.1%)
≥60 weeks	76 (46.1%)
≥72 weeks	67 (40.6%)
≥84 weeks	57 (34.5%)
>=96 weeks	53 (32.1%)
>=108 weeks	40 (24.2%)
Number of Doses Administered	
n	165
Mean (SD)	17.6 (13.16)

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=165) (Patient-Year =177.44)
Median	15.0
Q1 : Q3	5.0: 33.0
Min : Max	1: 38
Number of Doses Administered, n (%)	
≥0	165 (100%)
≥3	145 (87.9%)
≥6	117 (70.9%)
≥12	93 (56.4%)
≥18	75 (45.5%)
≥24	60 (36.4%)
>=30	48 (29.1%)
>=36	19 (11.5%)

CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; Q=quartile; Q3W=every 3 weeks; SD=standard deviation.
[a] Duration of exposure (weeks) = Minimum of (last dose date SC - first IV dose date +21 days)/¬7 and (death date - first IV dose date + 1 day)/¬7 for Group 6 patients who switched to SC 350 mg Q3W.
Duration of exposure (weeks) = Minimum of (last SC dose date - first IV dose date + 42 days)/¬7 and (death date - first IV dose date + 1 day)/¬7 for Group 6 patients who switched to SC 1050 mg Q6W.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.1.4.1.g6 and PTT 14.1.4.4.g6.

1.2.2.2.3. 用量調節

投与中断した被験者の割合は 4.8%（8 例）、投与延期した被験者の割合は 40.0%（66 例）であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.1.4.2.g6]）。

なお減量に至った TEAE、及び投与中断又は投与延期に至った TEAE は、それぞれ 2.4.7.2.2 項及び 2.4.7.3.2 項に示した。

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC

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を Table 11 に示す。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。

安全性解析対象集団の特性は、FAS における特性と同様であった（Module 2.7.3 [2.1.1.2 項]）。

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（Table 11）。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（Table 11）。

人口統計学的特性及びその他の特性についての詳細は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 4.4] に示した。

Table 11: Demographics and Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) – Study 1788

Characteristics	**Cemiplimab (N = 205)**	**Placebo (N = 204)**
Age (years)		
n	205	204
Mean (SD)	69.3 (10.40)	69.1 (10.59)
Median	71.0	70.5
Q1: Q3	64.0 : 77.0	63.0 : 77.0
Min: Max	33 : 87	36 : 95
Age groups (years), n (%)		
<65	54 (26.3%)	65 (31.9%)
≥65 and <75	80 (39.0%)	68 (33.3%)
≥ 75	71 (34.6%)	71 (34.8%)
Geographical Region		
North America	37 (18.0%)	31 (15.2%)
Australia/New Zealand	87 (42.4%)	89 (43.6%)
ROW	81 (39.5%)	84 (41.2%)

Characteristics	Cemiplimab (N = 205)	Placebo (N = 204)
Race, n (%)		
White	186 (90.7%)	187 (91.7%)
Asian	5 (2.4%)	8 (3.9%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Unknown	6 (2.9%)	4 (2.0%)
Not Reported	7 (3.4%)	4 (2.0%)
Sex, n (%)		
Male	171 (83.4%)	172 (84.3%)
Female	34 (16.6%)	32 (15.7%)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	19 (9.3%)	20 (9.8%)
Not Hispanic or Latino	169 (82.4%)	173 (84.8%)
Unknown	10 (4.9%)	7 (3.4%)
Not reported	7 (3.4%)	4 (2.0%)
ECOG PS, n (%)		
0	130 (63.4%)	131 (64.2%)
1	75 (36.6%)	73 (35.8%)
Tumor Location, n (%)		
HN CSCC	164 (80.0%)	175 (85.8%)
Non-HN CSCC	41 (20.0%)	29 (14.2%)
Stage, n (%) [a]		
Stage I	2 (1.0%)	5 (2.5%)
Stage II	3 (1.5%)	4 (2.0%)
Stage III	51 (24.9%)	52 (25.5%)
Stage IV (M0)	147 (71.7%)	143 (70.1%)
Unknown	2 (1.0%)	0
High-risk Category [b]		
Nodal	123 (60.0%)	116 (56.9%)

Characteristics	Cemiplimab (N = 205)	Placebo (N = 204)
Non-Nodal	82 (40.0%)	88 (43.1%)

[a] Staging was per AJCC eighth edition for HN lesions (AJCC, 2017)and Union for International Cancer Control ninth edition for non-HN lesions (UICC, 2015).
[b] Patients with both nodal and non-nodal high-risk criteria are classified as nodal. Nodal high risk criteria are extracapsular extension and or ≥3 involved lymph nodes, regardless of extracapsular extension. Non-nodal high-risk criteria are any of the following: in-transit metastases, T4, PNI, or recurrent + ≥1 other additional feature.
Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HN, Head and neck; Max, Maximum; min, Minimum; Q, Quartile; PNI, Perineural invasion; ROW, Rest of the World; SD, Standard deviation.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.1.2.1.2 and PTT 14.1.2.5

1.3.2. 1540 試験：進行 CSCC

1.3.2.1. 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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.1.2.1f]）。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 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.1.2.2f]）。

1.3.2.2. 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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.1.2.1.g6]）。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。

2. 有害事象

2.1. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）：有害事象の解析

2.1.1. 有害事象の概略

パート 1 の treatment 期間で発現した全ての TEAE の概要を Table 12 に示す。パート 2 の TEAE については Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 5.2.1.2]を参照のこと。

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 12）。

Table 12: Overview 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%)
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%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE – Serious adverse event; TE, Treatment-emergent; TEAE, Treatment-emergent adverse event;
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.1.1

2.1.2. TEAE

2.1.2.1. 比較的よくみられる 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 13 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。

全ての TEAE については、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4]に示した。

Table 13: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, 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%)

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	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
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

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
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.
Abbreviations: AE, adverse event; COVID-19, Coronavirus disease 2019; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EDC, Electronic data capture (database); MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred term; SCC, Squamous cell carcinoma; SOC, System organ class; SPT, Second primary cutaneous squamous cell carcinoma tumor; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: All AEs were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
Note: For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.2.3

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。

Grade 3 以上の重症度別の TEAE の発現割合は以下のとおりであった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.1]）。

- Grade 3：セミプリマブ群 20.5%、プラセボ群 12.7%
- Grade 4：セミプリマブ群 2.4%、プラセボ群 0.5%
- Grade 5：セミプリマブ群 1.0%、プラセボ群 1.0%

セミプリマブ群で発現割合が 2%以上であった Grade 3 以上の TEAE は、高血圧（セミプリマブ群 2.4%、プラセボ群 2.0%、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.0%、0%）であった（Table 13）。なお高血圧は、両群に共通して多く認められた既往歴であった（54.6%、60.8%）（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.2.6]）。

2.1.2.2. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

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%）（Table 14）。TEAE と治験薬との因果関係を、被験者別に Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.7.1]に示した。

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（Table 14）。

Table 14: Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events (All Grades in ≥3% of Patients in Any Treatment Arm) by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (Any Grade ≥3) (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

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
Number of participants with at least one such TEAE (%)	128 (62.4%)	20 (9.8%)	94 (46.1%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	80 (39.0%)	4 (2.0%)	43 (21.1%)	0
そう痒症	29 (14.1%)	1 (0.5%)	19 (9.3%)	0
発疹	26 (12.7%)	1 (0.5%)	13 (6.4%)	0
斑状丘疹状皮疹	23 (11.2%)	0	10 (4.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (22.4%)	1 (0.5%)	35 (17.2%)	0
疲労	33 (16.1%)	0	30 (14.7%)	0
無力症	7 (3.4%)	1 (0.5%)	5 (2.5%)	0
胃腸障害	36 (17.6%)	4 (2.0%)	24 (11.8%)	1 (0.5%)
下痢	21 (10.2%)	2 (1.0%)	17 (8.3%)	0
悪心	8 (3.9%)	0	7 (3.4%)	0
内分泌障害	29 (14.1%)	3 (1.5%)	5 (2.5%)	0
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
臨床検査	23 (11.2%)	5 (2.4%)	10 (4.9%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (5.4%)	4 (2.0%)	3 (1.5%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (4.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (7.8%)	1 (0.5%)	14 (6.9%)	0
関節痛	10 (4.9%)	0	10 (4.9%)	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.

Note: A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
Note: For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm.
Source: Module 5.3.5.1 Study1788 CSR PTT 14.3.1.3.1

2.1.3. 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 15）。

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。本事象の要約を以下に示す。

- 被験者 ID[redacted]：被験者は、8[redacted] 歳男性（身長 168 cm、体重 90 kg）で、2 型糖尿病、高血圧、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、甲状腺機能低下症、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症、慢性腎臓病、左室肥大、前立腺症及び骨減少症の既往歴があった。セミプリマブ群に無作為化され、Day 1 にセミプリマブを初回のみ投与された。Day 19 に、血中 ALP 増加（213 U/L［基準値：30～110 U/L］）、ALT 増加（153 U/L［基準値：45 U/L 未満］）AST 増加（310 U/L［基準値：35 U/L 未満］）を伴う Grade 2 の肝炎（非重篤な TEAE）が発現した。Day 25 に、CPK 増加（7940 U/L［基準値：46～171 U/L］）を伴う Grade 3 の筋炎（重篤な特に注目すべき TEAE）が発現し、同日に肝炎は Grade 4 まで悪化した。ALT 及び AST のピーク値はそれぞれ 566 U/L 及び 749 U/L であった。治験参加期間を通じて、ビリルビンは基準値の範囲内であった。これらの TEAE に対し、メチルプレドニゾロン（100 mg を 1 日 2 回静脈内投与）による治療を行った。Day 27 に、無呼吸及び上気道性喘鳴を呈し、二相性陽圧換気を試行するため、集中治療室に入室した。同日、被験者は Grade 5 の筋炎（重篤な TEAE）のため死亡した。肝炎及び筋炎は、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。

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。詳細は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 5.2.2.4]に示した。また死亡に至った TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 8]を参照のこと。

Table 15: Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – 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

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N = 205)	Placebo (N = 204)
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%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0.
Note: A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
Note: For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.3.1

Treatment 期間中に認められた死亡の要約は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post text Table 14.3.2.3.3]を参照のこと。

2.1.4. 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（Table 16）。

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（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（Table 16）。セミプリマブ群で発現割合が 1%以上であった治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、副腎機能不全（セミプリマブ群 1.0%、プラセボ群 0%、以下同順）、下痢（1.0%、0%）であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.2]）。

投与中止に至った重篤な TEAE はセミプリマブ群の 5.9%、プラセボ群の 1.5%に、投与中断又は投与延期に至った重篤な TEAE はセミプリマブ群の 2.4%、プラセボ群の 2.5%に発現した（Table 16）。

重篤な TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 8]を参照のこと。

Table 16: Overview of Serious Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Participants with at least one	Cemiplimab (N = 205)	Placebo (N = 204)
TE-SAE	36 (17.6%)	19 (9.3%)
Treatment-related TE-SAE	12 (5.9%)	1 (0.5%)

Participants with at least one	Cemiplimab (N = 205)	Placebo (N = 204)
TE-SAE leading to study treatment discontinuation	12 (5.9%)	3 (1.5%)
TE-SAE leading to study treatment interruption/delay	5 (2.4%)	5 (2.5%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, Serious Adverse Event; TE, Treatment-emergent.
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.1.1.1

Table 17: Treatment-Emergent Serious Adverse Events (in ≥1% in Any Arm) by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – 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 (%)	36 (17.6%)	19 (9.3%)
感染症および寄生虫症	10 (4.9%)	9 (4.4%)
肺炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)
蜂巣炎	1 (0.5%)	2 (1.0%)
皮膚感染	0	2 (1.0%)
内分泌障害	3 (1.5%)	0
副腎機能不全	2 (1.0%)	0
胃腸障害	3 (1.5%)	1 (0.5%)
下痢	2 (1.0%)	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, Treatment-Emergent adverse event
Note: All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5
Note: A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
Note: For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm.
Source: Module 5.3.5.1 Study1788 CSR PTT 14.3.2.2.1.1

2.1.5. 特に注目すべき有害事象

2.1.5.1. 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（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（Table 18）。

Table 18: Infusion Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

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
Number of participants with at least one such TEAE (%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)	6 (2.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.0%)	0	4 (2.0%)	0
注入に伴う反応	2 (1.0%)	0	4 (2.0%)	0
血管障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
潮紅	1 (0.5%)	0	0	0
高血圧	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
ほてり	0	0	2 (1.0%)	0
胃腸障害	1 (0.5%)	0	0	0
悪心	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	1 (0.5%)	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
そう痒症	1 (0.5%)	0	0	0
発疹	0	0	1 (0.5%)	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred term; SOC, System organ class; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
Note: For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.4.2

2.1.5.2. imAE

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。Grade 3 以上の imAE はセミプリマブ群の 7.3%に発現したが、プラセボ群では認められなかった（Table 19）。

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。死亡に至った imAE はセミプリマブ群の 0.5%に発現したが、プラセボ群では認められなかった（Table 19）。

なお 1788 試験における imAE の発現割合は、Monotherapy Pool（2.1.8 項）と同様であった。

Table 19: Overview of Sponsor-Identified Immune-Mediated Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Participant with at least one	**Cemiplimab (N = 205)**	**Placebo (N = 204)**
TE identified imAEs	47 (22.9%)	13 (6.4%)
TE identified imAEs with any NCI Grade 3/4/5	15 (7.3%)	0
TE serious identified imAEs	9 (4.4%)	0
TE identified imAEs leading to study treatment discontinuation	12 (5.9%)	0
TE identified imAEs leading to death	1 (0.5%)	0
TE identified imAEs leading to study treatment interruption/delay	10 (4.9%)	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; imAE, immune-mediated adverse event; NCI, National Cancer Institute; TE, treatment-emergent.
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.1.3.1

PT別の imAE

セミプリマブ群で発現割合が 2%以上であった 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%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.9%、0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.4%、0%）であった。Grade 3 以上の imAE はセミプリマブ群のみ（7.3%［15 例］）に発現し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.0%、0%）、副腎機能不全（1.0%、0%）、下痢（1.0%、0%）を除き、各 1 例のみに発現した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.1.1]）。

Grade 4 以上の imAE は、1 例に発現した Grade 4 の副腎機能不全、他の 1 例に発現した Grade 4 の肝炎及び Grade 5 の筋炎であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4]）。Grade 3 以上の imAE を発現した 15 例中 10 例（66.7%）では、これらの imAE は消失した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。1788 試験で新たに確認された imAE はなかった。

投与中止に至った imAE はセミプリマブ群でのみ発現したが（Table 19）、うち 2 例以上に発現した imAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1.5%［3 例］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び副腎機能不全（各 1.0%［2 例］）であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.3]）。

統合語別の imAE

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。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。

Table 20: Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite Term, Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Composite terms, 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 treatment-emergent imAE, n (%)	47 (22.9%)	15 (7.3%)	13 (6.4%)	0
甲状腺機能低下症*	22 (10.7%)	1 (0.5%)	5 (2.5%)	0
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
甲状腺機能亢進症	11 (5.4%)	0	0	0
免疫介在性肝炎*	9 (4.4%)	7 (3.4%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.9%)	4 (2.0%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4%)	1 (0.5%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
免疫性肝炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
肝炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
肝毒性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
免疫介在性皮膚反応*	5 (2.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
発疹	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
類天疱瘡	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
乾癬	1 (0.5%)	0	0	0
膿疱性乾癬	1 (0.5%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.5%)	0
副腎機能不全*	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0
副腎機能不全	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0

Composite terms, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
免疫介在性大腸炎*	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0	0
下痢	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
大腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
免疫介在性肺臓炎*	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
肺臓炎	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
免疫性肺疾患	0	0	1 (0.5%)	0
心筋炎*	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心筋炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
筋炎*	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
筋炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
末梢性ニューロパチー*	1 (0.5%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5%)	0	0	0
そう痒症*	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
そう痒症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
関節炎*	0	0	1 (0.5%)	0
関節炎	0	0	1 (0.5%)	0
その他の imAE				
関節痛	3 (1.5%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3 (1.5%)	0	2 (1.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	2 (1.0%)	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; imAE, Immune-mediated adverse event; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred term; TEAE, Treatment-emergent adverse event
*Each composite term includes multiple MedDRA PTs based on Regeneron defined list
Note: All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: A patient is counted only once for multiple occurrences within a composite term/preferred term.
Note: For composite terms, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab arm. Within each composite term, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab arm

Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.5.5

2.1.5.2.1. 確定した免疫介在性肺臓炎

免疫介在性肺臓炎*には、肺臓炎及び免疫性肺疾患の PT が含まれる。

免疫介在性肺臓炎*は、セミプリマブ群の 2 例（1.0%）、プラセボ群の 2 例（1.0%）に発現した（Table 20）。Grade 3 以上の事象は認められなかった（Table 20）。投与中止に至った事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.4]）。発現までの期間の中央値（範囲）は、セミプリマブ群で 1.659（1.48～1.84）ヵ月、プラセボ群で 5.864（5.55～6.18）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.11]）。セミプリマブ群の 1 例が高用量ステロイドによる治療を受けた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4]）。罹患期間の中央値（範囲）はセミプリマブ群で 1.018（0.36～1.68）ヵ月、プラセボ群で 1.725（0.66～2.79）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.12]）。データカットオフ日時点で、セミプリマブ群の 2 例中 1 例（50.0%）、プラセボ群の 2 例中 1 例（50.0%）の事象は消失していた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。

2.1.5.2.2. 確定した免疫介在性大腸炎

免疫介在性大腸炎*には、下痢及び大腸炎の PT が含まれる。

免疫介在性大腸炎*は、セミプリマブ群の 3 例（1.5%）のみに発現し、プラセボ群では認められなかった（Table 20）。Grade 3 の事象は 3 例（1.5%）に発現し、Grade 4 及び 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.8]）。投与中止に至った事象は 1 例（0.5%）に発現した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.4]）。発現までの期間の中央値（範囲）は、3.088（1.74～7.13）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.11]）。セミプリマブ群の 3 例全例が全身性高用量ステロイドによる治療を受けた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.16]及び Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4]）。罹患期間の中央値（範囲）は 0.559（0.23～1.94）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.12]）。データカットオフ日時点で、3 例全例の事象が消失していた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。

2.1.5.2.3. 確定した免疫介在性肝炎

免疫介在性肝炎*には、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、免疫性肝炎、肝炎及び肝毒性の PT が含まれる。

免疫介在性肝炎*は、セミプリマブ群の 9 例（4.4%）のみに発現し、プラセボ群では認められなかった（Table 20）。PT 別では、免疫性肝炎が 2 例（1.0%）、肝炎及び肝毒性が各 1 例（0.5%）に発現し（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.5]）、残りの 5 例では肝酵素増加が発現した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4]）。Grade 3 の事象は 6 例（2.9%）、

Grade 4 の事象は 1 例（0.5%）に発現し、Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.8]）。投与中止に至った事象は 4 例（2.0%）に発現した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.4]）。発現までの期間の中央値（範囲）は、1.380（0.62～6.90）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.11]）。セミプリマブ群の 9 例全例が全身性高用量ステロイドによる治療を受けた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.16]及び[Post-text Listing 16.2.7.4]）。罹患期間の中央値（範囲）は 3.483（0.36～25.00）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.12]）。データカットオフ日時点で、9 例中 7 例（77.8%）の事象は消失していた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。

2.1.5.2.4. 確定した免疫介在性内分泌障害

副腎機能不全

副腎機能不全は、セミプリマブ群の 3 例（1.5%）のみに発現し、プラセボ群では認められなかった（Table 20）。Grade 3 の事象は 1 例（0.5%）、Grade 4 の事象は 1 例（0.5%）に発現し、Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.8]）。投与中止に至った事象は 2 例（1.0%）に発現した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.4]）。発現までの期間の中央値（範囲）は、7.064（0.72～8.48）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.11]）。セミプリマブ群の 3 例全例が全身性ステロイド薬による治療を受け（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.16]）、うち 1 例が高用量ステロイドによる治療であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4]）。罹患期間の中央値（範囲）は 18.530（11.10～23.36）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.12]）。データカットオフ日時点で、3 例全例で事象は未回復であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。

甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症は、セミプリマブ群の 11 例（5.4%）のみに発現し、プラセボ群では認められなかった（Table 20）。Grade 3 以上の事象は認められなかった（Table 20）。投与中止に至った事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.4]）。発現までの期間の中央値（範囲）は、1.380（0.69～6.93）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.11]）。全身性ステロイドによる治療を受けた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.16]）。罹患期間の中央値（範囲）は 1.413（0.56～6.74）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.12]）。データカットオフ日時点で、11 例中 10 例（90.9%）の事象は消失していた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。

甲状腺機能低下症

甲状腺機能低下症は、セミプリマブ群の 22 例（10.7%）、プラセボ群の 5 例（2.5%）に発現した（Table 20）。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。セミプリマブ群では Grade 3 の事象が 1 例（0.5%）に発現したが、Grade 4 以上の事象は認められなかった。プラセボ群では Grade 3 以上の事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.8]）。投与中止に至った事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.4]）。発現までの期間の中央値（範囲）は、セミプリマブ群で 3.220（1.25～5.55）ヵ月、プラセボ群で 5.487（2.10～6.93）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.11]）。全身性ステロイドによる治療を受けた被験者はいなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.16]）。罹患期間の中央値（範囲）はセミプリマブ群で 22.916（1.35～50.30）ヵ月、プラセボ群で 28.583（13.50～41.76）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.12]）。データカットオフ日時点で、セミプリマブ群の 22 例中 3 例（13.6%）の事象は消失し、プラセボ群の 5 例全例で事象は未回復であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。

2.1.5.2.5. 確定した免疫介在性皮膚反応

免疫介在性皮膚反応*には、発疹、類天疱瘡、乾癬、膿疱性乾癬及び斑状丘疹状皮疹の PT が含まれる。

免疫介在性皮膚反応*は、セミプリマブ群の 5 例（2.4%）、プラセボ群の 2 例（1.0%）に発現した（Table 20）。セミプリマブ群では Grade 3 の事象が 2 例（1.0%）に発現したが、プラセボ群では Grade 3 以上の事象は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.8]）。投与中止に至った事象はセミプリマブ群の 2 例（1.0%）に発現した（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.4]）。発現までの期間の中央値（範囲）は、セミプリマブ群で 2.070（0.66～10.94）ヵ月、プラセボ群で 5.405（0.72～10.09）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.11]）。セミプリマブ群の 2 例が高用量ステロイドによる治療を受けた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4]）。罹患期間の中央値（範囲）はセミプリマブ群で 10.021（6.67～20.76）ヵ月、プラセボ群で 6.489（4.37～8.61）ヵ月であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.12]）。データカットオフ日時点で、セミプリマブ群の 5 例中 1 例（20.0%）、プラセボ群の 2 例全例の事象が消失していた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.5.13]）。

2.1.5.2.6. その他の imAE

2 例以上に発現した imAE は、セミプリマブ群では関節痛及び血中甲状腺刺激ホルモン増加（各 3 例［1.5%］）及び血中アルカリホスファターゼ増加（2 例［1.0%］）であり、プラセボ群では血中

甲状腺刺激ホルモン増加及び血中甲状腺刺激ホルモン減少（各 2 例［1.0%］）であった（Table 20）。

1 例のみに発現した imAE は、セミプリマブ群では心筋炎（消失）、筋炎（Grade 5）、末梢性ニューロパチー及びそう痒症であり、プラセボ群では関節炎であった（Table 20 及び Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4]）。

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

2.1.6.1. 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（Table 21）。治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った TEAE は、セミプリマブ群の 8.3%に発現し、プラセボ群では認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.3.3]）。

投与中止に至った TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 8]を参照のこと。

Table 21: Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation by System Organ Class Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

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
Number of participants with at least one such TEAE (%)	20 (9.8%)	16 (7.8%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0	0
免疫性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
類天疱瘡	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
発疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
臨床検査	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	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
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.0%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	0	0	0
内分泌障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
副腎機能不全	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
胃腸障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
大腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
免疫性腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0
関節痛	1 (0.5%)	0	0	0
筋炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心臓障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心筋炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5%)	0	0	0
疲労	1 (0.5%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
免疫性肝炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
尿路感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5%)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.5%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)
脱分化型脂肪肉腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
急性骨髄性白血病	0	0	1 (0.5%)	0
肝細胞癌	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肺の悪性新生物	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
急性腎障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
Note: For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.2.6

2.1.6.2. 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 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7]）。

2.1.7. 用法・用量別の有害事象

用法・用量（Q3W 継続、Q3W 開始/Q6W 切替）別の安全性の解析結果を本項に示す。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。Q3W 継続と Q3W 開始/Q6W 切替の曝露状況は 1.2.1.2 項に示した。

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 開始/Q6W 切替と比較して、Q3W 継続で Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合は高かった。この差を説明できる理由として、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」に分類されていることが考えられる。実際に Q3W 開始/Q6W 切替に無作為化された被験者のうち、10 例が投与中止に至った TEAE を発現し、Q6W での投与開始前に投与を中止している（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.1.2] 及び [Post-text Table 14.3.1.1.5]）。これらの被験者は、安全性解析対象集団では Q3W 継続として扱われている。

2.1.7.1. 用法・用量別の TEAE

全体の TEAE の発現割合は、Q3W 継続（90.8%）と Q3W 開始/Q6W 切替（91.4%）間で同程度であった（Table 22）。Q3W 継続と比較して、Q3W 開始/Q6W 切替では 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 の発現割合は低かった。Q3W 開始/Q6W 切替の被験者において、新たな安全性の懸念は確認されなかった。

Table 22: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Participant with at least one	Q3W Only		Q3W Start/Q6W Switch	
	Cemiplimab 350 mg (N=65)	Placebo (N=64)	Cemiplimab 350 mg/700 mg (N=140)	Placebo (N=140)
TEAE	59 (90.8%)	55 (85.9%)	128 (91.4%)	127 (90.7%)
TEAE with any NCI Grade 3/4/5	23 (35.4%)	7 (10.9%)	26 (18.6%)	22 (15.7%)
TE-SAE	17 (26.2%)	5 (7.8%)	19 (13.6%)	14 (10.0%)
Treatment-related TEAEs	44 (67.7%)	33 (51.6%)	84 (60.0%)	61 (43.6%)
TEAE leading to study treatment discontinuation	16 (24.6%)	1 (1.6%)	4 (2.9%)	2 (1.4%)
TEAE leading to death	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)	2 (1.4%)
TEAE leading to study treatment interruption/delay	14 (21.5%)	10 (15.6%)	32 (22.9%)	16 (11.4%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks; SAE, Serious Adverse Event TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: Patients assigned to Q3Wstart/Q6W switch regimen who discontinued before Week 12 are included in the Q3W only data
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before week 12 are included in the Q3W only data.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.1.2

2.1.7.2. 用法・用量別の比較的よくみられる TEAE

全般的に、いずれかの用法・用量で 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 種類や発現割合において、用法・用量の違いによる影響は認められなかった。発現割合に 10%超の差が認められた TEAE は疲労のみで、Q3W 継続で 29.2%、Q3W 開始/Q6W 切替で 18.6%であった（Table 23）。

Table 23: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade with All Grades in >5% of Patients in the Cemiplimab Arm or Grade 3/4/5 in >2% of Patients in the Cemiplimab Arm by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Q3W Only				Q3W Start/Q6W Switch			
	Cemiplimab 350 mg (N=65)		Placebo (N=64)		Cemiplimab 350 mg/700 mg (N=140)		Placebo (N=140)	
	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 participants with at least one such TEAE (%)	59 (90.8%)	23 (35.4%)	55 (85.9%)	7 (10.9%)	128 (91.4%)	26 (18.6%)	127 (90.7%)	22 (15.7%)
皮膚および皮下組織障害	33 (50.8%)	4 (6.2%)	29 (45.3%)	1 (1.6%)	78 (55.7%)	2 (1.4%)	56 (40.0%)	0
そう痒症	9 (13.8%)	0	8 (12.5%)	0	24 (17.1%)	1 (0.7%)	17 (12.1%)	0
発疹	11 (16.9%)	1 (1.5%)	3 (4.7%)	0	22 (15.7%)	0	15 (10.7%)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (12.3%)	0	6 (9.4%)	0	15 (10.7%)	0	6 (4.3%)	0
光線角化症	6 (9.2%)	0	5 (7.8%)	1 (1.6%)	14 (10.0%)	0	11 (7.9%)	0
皮膚乾燥	5 (7.7%)	0	4 (6.3%)	0	4 (2.9%)	0	1 (0.7%)	0
斑状皮疹	5 (7.7%)	0	1 (1.6%)	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	0
感染症および寄生虫症	28 (43.1%)	5 (7.7%)	22 (34.4%)	4 (6.3%)	59 (42.1%)	5 (3.6%)	56 (40.0%)	7 (5.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	0	13 (9.3%)	0	16 (11.4%)	0
尿路感染	4 (6.2%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	4 (2.9%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0
口腔カンジダ症	5 (7.7%)	0	1 (1.6%)	0	3 (2.1%)	0	4 (2.9%)	0
皮膚感染	5 (7.7%)	0	4 (6.3%)	1 (1.6%)	1 (0.7%)	0	7 (5.0%)	1 (0.7%)
胃腸障害	22 (33.8%)	2 (3.1%)	21 (32.8%)	1 (1.6%)	51 (36.4%)	3 (2.1%)	51 (36.4%)	0
下痢	7 (10.8%)	1 (1.5%)	11 (17.2%)	0	25 (17.9%)	2 (1.4%)	27 (19.3%)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Q3W Only				Q3W Start/Q6W Switch			
	Cemiplimab 350 mg (N=65)		Placebo (N=64)		Cemiplimab 350 mg/700 mg (N=140)		Placebo (N=140)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
悪心	5 (7.7%)	0	8 (12.5%)	0	10 (7.1%)	0	5 (3.6%)	0
便秘	3 (4.6%)	0	4 (6.3%)	0	9 (6.4%)	0	13 (9.3%)	0
口内乾燥	4 (6.2%)	0	3 (4.7%)	0	7 (5.0%)	0	5 (3.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (40.0%)	0	22 (34.4%)	0	49 (35.0%)	2 (1.4%)	51 (36.4%)	0
疲労	19 (29.2%)	0	16 (25.0%)	0	26 (18.6%)	1 (0.7%)	28 (20.0%)	0
末梢性浮腫	6 (9.2%)	0	0	0	5 (3.6%)	0	5 (3.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	25 (38.5%)	3 (4.6%)	15 (23.4%)	0	36 (25.7%)	0	38 (27.1%)	0
関節痛	12 (18.5%)	0	6 (9.4%)	0	14 (10.0%)	0	19 (13.6%)	0
背部痛	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0	10 (7.1%)	0	7 (5.0%)	0
四肢痛	4 (6.2%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	3 (2.1%)	0	2 (1.4%)	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）	10 (15.4%)	1 (1.5%)	14 (21.9%)	3 (4.7%)	34 (24.3%)	1 (0.7%)	37 (26.4%)	5 (3.6%)
基底細胞癌	1 (1.5%)	0	4 (6.3%)	2 (3.1%)	13 (9.3%)	1 (0.7%)	12 (8.6%)	0
ボーエン病	6 (9.2%)	0	7 (10.9%)	2 (3.1%)	10 (7.1%)	1 (0.7%)	14 (10.0%)	0
皮膚有棘細胞癌	6 (9.2%)	0	6 (9.4%)	1 (1.6%)	10 (7.1%)	1 (0.7%)	14 (10.0%)	3 (2.1%)
神経系障害	18 (27.7%)	2 (3.1%)	19 (29.7%)	0	28 (20.0%)	0	26 (18.6%)	3 (2.1%)
頭痛	3 (4.6%)	0	8 (12.5%)	0	11 (7.9%)	0	10 (7.1%)	0
味覚不全	1 (1.5%)	0	0	0	9 (6.4%)	0	0	0
錯感覚	4 (6.2%)	0	2 (3.1%)	0	2 (1.4%)	0	1 (0.7%)	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Q3W Only				Q3W Start/Q6W Switch			
	Cemiplimab 350 mg (N=65)		Placebo (N=64)		Cemiplimab 350 mg/700 mg (N=140)		Placebo (N=140)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
臨床検査	13 (20.0%)	3 (4.6%)	7 (10.9%)	0	26 (18.6%)	3 (2.1%)	16 (11.4%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.7%)	1 (1.5%)	0	0	5 (3.6%)	0	1 (0.7%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (12.3%)	2 (3.1%)	0	0	4 (2.9%)	2 (1.4%)	3 (2.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.7%)	0	7 (10.9%)	1 (1.6%)	24 (17.1%)	0	19 (13.6%)	1 (0.7%)
咳嗽	0	0	1 (1.6%)	0	12 (8.6%)	0	6 (4.3%)	0
内分泌障害	12 (18.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	21 (15.0%)	2 (1.4%)	5 (3.6%)	0
甲状腺機能低下症	10 (15.4%)	0	2 (3.1%)	0	14 (10.0%)	1 (0.7%)	4 (2.9%)	0
甲状腺機能亢進症	5 (7.7%)	0	0	0	7 (5.0%)	0	1 (0.7%)	0
代謝および栄養障害	11 (16.9%)	1 (1.5%)	5 (7.8%)	1 (1.6%)	19 (13.6%)	1 (0.7%)	12 (8.6%)	0
高血糖	4 (6.2%)	1 (1.5%)	0	0	3 (2.1%)	0	2 (1.4%)	0
精神障害	6 (9.2%)	0	6 (9.4%)	0	11 (7.9%)	1 (0.7%)	8 (5.7%)	1 (0.7%)
不眠症	5 (7.7%)	0	1 (1.6%)	0	6 (4.3%)	0	4 (2.9%)	0

Abbreviations: COVID-19, Coronavirus disease 2019; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Affairs; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred Term; Q3W, every 3 weeks; Q6W, every 6 weeks; SOC, System Organ Class; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before Week 12 are included in the Q3W only data
Note: All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
Note: For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the Cemiplimab Q3W start/Q6W switch arm.
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before week 12 are included in the Q3W only data.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.2.2.2

2.1.7.3. 用法・用量別の重篤な有害事象

全体として、Q3W 継続と比較して、Q3W 開始/Q6W 切替では重篤な TEAE 及び投与中止に至った重篤な TEAE の発現割合は低かった（Table 24）。

Table 24: Overview of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Participant with at least one	Q3W Only		Q3W Start/Q6W Switch	
	Cemiplimab 350 mg (N = 65)	Placebo (N=64)	Cemiplimab 350 mg/700 mg (N = 140)	Placebo (N=140)
TE-SAEs	17 (26.2%)	5 (7.8%)	19 (13.6%)	14 (10.0%)
TE-SAEs with any NCI Grade 3/4/5	16 (24.6%)	3 (4.7%)	15 (10.7%)	11 (7.9%)
Treatment-related TE-SAEs	7 (10.8%)	1 (1.6%)	5 (3.6%)	0
TE-SAEs leading to study treatment discontinuation	9 (13.8%)	1 (1.6%)	3 (2.1%)	2 (1.4%)
TE-SAEs leading to death	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)	2 (1.4%)
TE-SAEs leading to study treatment interruption/delay	3 (4.6%)	3 (4.7%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; Q3W, every 3 weeks; Q6W, every 6 weeks; SAE, Serious Adverse Event; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before Week 12 are included in the Q3W only data
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before week 12 are included in the Q3W only data.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.1.1.2

2.1.7.4. 用法・用量別の特に注目すべき有害事象

全体として、Q3W 継続と比較して、Q3W 開始/Q6W 切替では imAE の発現割合は低く（Table 25）、事象別でも多くの PT で同様の傾向が認められた（Table 26）。

Table 25: Overview of Sponsor-Identified Immune-Mediated Treatment-Emergent Adverse Events by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Participant with at least one	Q3W Only		Q3W Start/Q6W Switch	
	Cemiplimab 350 mg (N = 65)	Placebo (N=64)	Cemiplimab 350 mg/700 mg (N = 140)	Placebo (N=140)
TE identified imAEs	20 (30.8%)	3 (4.7%)	27 (19.3%)	10 (7.1%)
TE identified imAEs with NCI Grade 3/4/5	9 (13.8%)	0	6 (4.3%)	0

TE serious identified imAEs	6 (9.2%)	0	3 (2.1%)	0
TE identified imAEs leading to study treatment discontinuation	10 (15.4%)	0	2 (1.4%)	0
TE identified imAEs leading to death	1 (1.5%)	0	0	0
TE identified imAEs leading to study treatment interruption/delay	6 (9.2%)	0	4 (2.9%)	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; Q3W, every 3 weeks; Q6W, every 6 weeks; SAE, Serious Adverse Event; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before Week 12 are included in the Q3W only data
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before week 12 are included in the Q3W only data.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.1.3.2

Table 26: Treatment-Emergent Sponsor-Identified Immune-Mediated Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term in at Least 1 Patient in the Cemiplimab Arm by Dosing Regimen (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**Q3W Only**		**Q3W Start/Q6W Switch**	
	Cemiplimab 350 mg (N = 65)	**Placebo (N=64)**	**Cemiplimab 350 mg/700 mg (N = 140)**	**Placebo (N=140)**
Number of participants with at least one such TEAE (%)	20 (30.8%)	3 (4.7%)	27 (19.3%)	10 (7.1%)
内分泌障害	11 (16.9%)	2 (3.1%)	18 (12.9%)	3 (2.1%)
甲状腺機能低下症	9 (13.8%)	2 (3.1%)	13 (9.3%)	3 (2.1%)
甲状腺機能亢進症	4 (6.2%)	0	7 (5.0%)	0
副腎機能不全	1 (1.5%)	0	2 (1.4%)	0
臨床検査	4 (6.2%)	1 (1.6%)	5 (3.6%)	3 (2.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.2%)	0	2 (1.4%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.6%)	0	2 (1.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.1%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.1%)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (1.6%)	3 (2.1%)	1 (0.7%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Q3W Only		Q3W Start/Q6W Switch	
	Cemiplimab 350 mg (N = 65)	Placebo (N=64)	Cemiplimab 350 mg/700 mg (N = 140)	Placebo (N=140)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.6%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
関節痛	2 (3.1%)	0	1 (0.7%)	0
筋炎	1 (1.5%)	0	0	0
胃腸障害	2 (3.1%)	0	1 (0.7%)	0
大腸炎	1 (1.5%)	0	0	0
下痢	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)	0
肝胆道系障害	2 (3.1%)	0	2 (1.4%)	0
肝炎	1 (1.5%)	0	0	0
免疫性肝炎	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)	0
肝毒性	0	0	1 (0.7%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.1%)	1 (1.6%)	0	1 (0.7%)
肺臓炎	2 (3.1%)	0	0	1 (0.7%)
心臓障害	1 (1.5%)	0	0	0
心筋炎	1 (1.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5%)	0	5 (3.6%)	2 (1.4%)
発疹	1 (1.5%)	0	1 (0.7%)	1 (0.7%)
類天疱瘡	0	0	1 (0.7%)	0
そう痒症	0	0	1 (0.7%)	0
乾癬	0	0	1 (0.7%)	0
膿疱性乾癬	0	0	1 (0.7%)	0
神経系障害	0	0	1 (0.7%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.7%)	0

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Affairs; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred Term; Q3W, every 3 weeks; Q6W, every 6 weeks; SOC, System Organ Class; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before Week 12 are included in the Q3W only data
Note: All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: A patient is counted only once per the worst grade for multiple occurrences within a SOC/PT.
Note: For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency in the cemiplimab arm. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in Cemiplimab Q3W start/Q6W switch arm.
Note: Patients assigned to Q3W start/Q6W switch regimen who discontinued before week 12 are included in the Q3W only data.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.2.5.1.2

2.1.8. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）と Monotherapy Pool 間の安全性の比較

1788 試験及び Monotherapy Pool の安全性データを用いて、1788 試験で対象とした高リスク CSCC における術後補助療法としてのセミプリマブ単独投与と、進行固形癌に対するセミプリマブ単独投与の安全性プロファイルを比較した。

曝露

曝露期間の中央値（範囲）は、Monotherapy Pool の 28.3（0.3～144.4）週（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Post-text Table 14.1.4.1]）と比較して、1788 試験のセミプリマブ群（47.9［3～52］週）で長かった（1.2.1.2 項）。

TEAE

1788 試験及び Monotherapy Pool における TEAE の発現割合の比較を Table 27 に示す。1788 試験での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単独投与の安全性プロファイル、PD-1/PD-L1 阻害薬の既知の特徴とも一致していた。1788 試験で、新たな安全性シグナルは特定されなかった。

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%）の発現割合が高かった（Table 27）。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、臨床的に重要ではないと考えられた。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。また、Monotherapy Pool と比較して、1788 試験のセミプリマブ群で発疹*（36.6%、21.4%）と光線角化症（9.8%、3.7%）の発現割合が高かった（Table 27）。発疹及び光線角化症の TEAE の多くは Grade 1 又は 2 であった。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。

対照的に Monotherapy Pool と比較して 1788 試験のセミプリマブ群で発現割合が低かったのは、尿路感染*（4.4%、8.4%）、貧血（2.0%、15.0%）、注入に伴う反応（1.0%、3.3%）、高血圧*（3.9%、5.7%）、食欲減退（3.4%、13.0%）、咳嗽*（6.8%、10.8%）及び悪心（7.3 %、14.7%）であった（Table 27）。

Table 27: Comparison of Adverse Events Between Study 1788 (Part 1) and Monotherapy Pool (All Grades and Grade ≥3)

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)		Monotherapy Pool (N = 1281)	
	All Grades %	Grades 3/4/5 %	All Grades %	Grades 3/4/5 %	All Grades %	Grades 3/4/5 %
感染症および寄生虫症						
上気道感染 [a]	11.2	0	8.8	0	10.9	0.4
尿路感染 [b]	4.4	1.0	2.5	0	8.4	2.3
血液およびリンパ系障害						
貧血	2.0	0.5	2.9	0.5	15.0	5.2
免疫系障害						
注入に伴う反応	1.0	0	2.0	0	3.3	<0.1
血小板減少症 [c]	1.0	0.5	0	0	0.9	0
シェーグレン症候群	0	0	0	0	0.2	0
内分泌障害						
甲状腺機能低下症 [d]	10.7	0.5	2.5	0	6.8	<0.1
甲状腺機能亢進症	5.4	0	0	0	3.0	<0.1
甲状腺炎 [e]	0	0	0	0	0.6	0
副腎機能不全	1.5	1.0	0	0	0.5	0.5
下垂体炎 [f]	0	0	0	0	0.5	0.2
１型糖尿病 [g]	0	0	0	0	<0.1	<0.1
神経系障害						
頭痛	6.8	0	8.8	0	8.0	0.3
末梢性ニューロパチー [h]	1.0	0	0	0	1.3	<0.1
髄膜炎 [i]	0	0	0	0	<0.1	<0.1
脳炎	0	0	0	0	<0.1	<0.1
重症筋無力症	0	0	0	0	<0.1	0
傍腫瘍性脳脊髄炎	0	0	0	0	<0.1	<0.1
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	0	0	0	0	<0.1	0
眼障害						
角膜炎	0	0	0	0	<0.1	0

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)		Monotherapy Pool (N = 1281)	
	All Grades %	Grades 3/4/5 %	All Grades %	Grades 3/4/5 %	All Grades %	Grades 3/4/5 %
ぶどう膜炎	0	0	0	0	<0.1	<0.1
心臓障害						
心筋炎 [j]	0.5	0.5	0	0	0.5	0.3
心膜炎 [k]	0	0	0	0	0.3	0.2
血管障害						
高血圧 [l]	3.9	2.4	5.4	2.0	5.7	2.6
代謝および栄養障害						
食欲減退	3.4	0	2.5	0	13.0	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽 [m]	6.8	0	4.4	0	10.8	0.2
呼吸困難 [n]	3.4	0	2.0	0	9.7	1.2
肺臓炎 [o]	2.0	0	1.0	0	3.3	1.1
胃腸障害						
下痢	15.6	1.5	18.6	0	16.3	0.7
悪心	7.3	0	6.4	0	14.7	0.2
便秘	5.9	0	8.3	0	12.3	0.2
腹痛 [p]	2.9	0	3.4	0	11.5	0.7
嘔吐	3.4	0	2.9	0	9.9	0.2
大腸炎 [q]	1.5	1.0	1.0	0.5	2.0	0.8
口内炎	0.5	0	0	0	1.8	<0.1
胃炎 [r]	0	0	0	0	0.2	0
肝胆道系障害						
肝炎 [s]	2.0	1.5	0.5	0	2.7	1.8
皮膚および皮下組織障害						
発疹 [t]	36.6	2.0	21.1	0	21.4	1.6
そう痒症 [u]	16.1	0.5	12.3	0	12.7	0.2
光線角化症	9.8	0	7.8	0.5	3.7	0
筋骨格系および結合組織障害						

System Organ Class Preferred Term	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)		Monotherapy Pool (N = 1281)	
	All Grades %	Grades 3/4/5 %	All Grades %	Grades 3/4/5 %	All Grades %	Grades 3/4/5 %
筋骨格痛 [v]	23.9	0.5	23.5	0	28.3	1.8
関節炎 [w]	0.5	0	0.5	0	0.9	0.2
筋炎 [x]	0.5	0.5	0	0	0.3	<0.1
筋力低下	0	0	0	0	0.2	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0.2	0
腎および尿路障害						
腎炎 [y]	0.5	0.5	0	0	1.2	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労 [z]	26.8	1.0	26.5	0	29.9	2.6
発熱 [aa]	1.5	0	1.5	0	8.7	0.2
浮腫 [bb]	9.3	0	5.9	0	7.9	0.4
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ	5.4	2.0	1.5	0	4.6	0.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	4.9	0.5	0.5	0	4.4	0.7
血中アルカリホスファターゼ増加	1.5	0.5	0	0	1.9	0.2
血中クレアチニン増加	1.0	0	0.5	0	1.6	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1.5	0	1.0	0	0.8	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0.4	<0.1
血中ビリルビン増加	0.5	0	0	0	0.4	<0.1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1.0	0	<0.1	0

[a] Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, sinusitis, respiratory tract infection, rhinitis, viral upper respiratory tract infection, viral respiratory tract infection, pharyngitis, laryngitis, viral rhinitis, acute sinusitis, tonsillitis, tracheitis, influenza like illness, and influenza.
[b] Urinary tract infection includes urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, kidney infection, pyelonephritis acute, urosepsis, bacterial cystitis, escherichia urinary tract infection, pyelocystitis, bacterial urinary tract infection, and urinary tract infection pseudomonal.
[c] Thrombocytopaenia includes thrombocytopaenia and immune thrombocytopaenia.
[d] Hypothyroidism includes hypothyroidism and immune-mediated hypothyroidism.
[e] Thyroiditis includes thyroiditis, autoimmune thyroiditis, and immune-mediated thyroiditis.
[f] Hypophysitis includes hypophysitis and lymphocytic hypophysitis.

[g] Type 1 diabetes mellitus includes diabetic ketoacidosis and Type 1 diabetes mellitus.
[h] Peripheral neuropathy includes peripheral sensory neuropathy, peripheral neuropathy, paraesthesia, polyneuropathy, neuritis, and peripheral motor neuropathy.
[i] Meningitis includes aseptic meningitis.
[j] Myocarditis includes myocarditis, autoimmune myocarditis, and immune-mediated myocarditis.
[k] Pericarditis includes autoimmune pericarditis and pericarditis.
[l] Hypertension includes hypertension and hypertensive crisis.
[m] Cough includes cough, productive cough, and upper-airway cough syndrome.
[n] Dyspnea includes dyspnea and dyspnea exertional.
[o] Pneumonitis includes pneumonitis, immune-mediated lung disease, interstitial lung disease, and pulmonary fibrosis.
[p] Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal distension, abdominal pain lower, abdominal discomfort, and gastrointestinal pain.
[q] Colitis includes colitis, autoimmune colitis, enterocolitis, and immune-mediated enterocolitis.
[r] Gastritis includes gastritis and immune-mediated gastritis.
[s] Hepatitis includes autoimmune hepatitis, immune-mediated hepatitis, hepatitis, hepatotoxicity, hyperbilirubinemia, hepatocellular injury, hepatic failure, abnormal hepatic function, and hepatic cytolysis.
[t] Rash includes rash, rash maculo-papular, 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 generalised, dermatitis psoriasiform, erythema multiforme, exfoliative rash, immune-mediated dermatitis, lichen planus, parapsoriasis, eczema, dermatitis contact, eczema nummular, hand dermatitis, pustular psoriasis, rosacea, acne, eczema asteatotic, rash pustular, and rash vesicular.
[u] Pruritus includes pruritus and allergic pruritus.
[v] Musculoskeletal pain includes arthralgia, back pain, pain in extremity, myalgia, neck pain, musculoskeletal chest pain, bone pain, musculoskeletal pain, spinal pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal discomfort, non-cardiac chest pain, and pain in jaw.
[w] Arthritis includes arthritis, polyarthritis, autoimmune arthritis, and immune-mediated arthritis.
[x] Myositis includes myositis and dermatomyositis.
[y] Nephritis includes acute kidney injury, renal impairment, immune-mediated nephritis, nephritis, renal failure, tubulointerstitial nephritis, and nephropathy toxic.
[z] Fatigue includes fatigue, asthenia, malaise, and lethargy.
[aa] Pyrexia includes pyrexia, hyperthermia, and hyperpyrexia.
[bb] Edema includes peripheral edema, face edema, peripheral swelling, face swelling, localised edema, generalised edema, and swelling.

imAE

imAE の発現割合は、1788 試験のセミプリマブ群（22.9%）と Monotherapy Pool（20.8%）で同程度であった（Table 28）。新たな imAE は特定されなかった。

Grade 3 以上の imAE の発現割合は 1788 試験のセミプリマブ群で 7.3%、Monotherapy Pool で 6.6%（以下同順）、重篤な imAE の発現割合は 4.4%、5.6%、投与中止に至った imAE の発現割合は 5.9%、4.6%、死亡に至った imAE の発現割合は 0.5%、0.3%であった（Table 28）。

事象別では、1788 試験のセミプリマブ群と Monotherapy Pool の全 Grade の imAE を比較したところ、臨床的に重要な差はなかった（Table 29）。

Table 28: 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%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; TEAE, treatment-emergent adverse event
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.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR Post-text Table 14.3.2.1.3.1 and Module 5.3.5.3 CSCC ISS Table 14.3.2.4.1

Table 29: 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)

	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 (%)	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%)

	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
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
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%)

	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
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%)

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
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 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 arm. Within each composite term, PTs are sorted by decreasing frequency of all grades in the cemiplimab arm.
Source: Module 5.3.5.1 R2810-ONC-1788 CSR Post-text Table 14.3.2.5.5 and Module 5.3.5.3 CSCC ISS PTT 14.3.2.4.10

2.2. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）：セミプリマブと関連性のある有害事象

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。

- 1788 試験でセミプリマブ群の 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 30 に、imAE に基づく ADR を Table 31 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 30: 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– Study 1788 (All, Grade ≥3)

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
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	24 (11.7%)	1 (0.5%)	6 (2.9%)	0
皮膚および皮下組織障害				
発疹 [a]	75 (36.6%)	4 (2.0%)	43 (21.1%)	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
そう痒症	33 (16.1%)	1 (0.5%)	25 (12.3%)	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.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.2.11

Table 31: Tabulated List of imAE Adverse Drug Reactions in Patients with High-Risk CSCC Treated with Adjuvant Cemiplimab – 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
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

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
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 include Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased, Blood alkaline phosphatase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Blood bilirubin increased, and Hypertransaminasaemia.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.3.6

2.3. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）：個別有害事象の叙述

個別有害事象の叙述は、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、特に注目すべき TEAE 及び死亡に至った TEAE を発現した被験者について作成し、Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Section 8]、に示した。なお、被験者が複数の分類に該当する有害事象を発現した場合、これらの事象に関する説明は、同一被験者について 1 つの叙述とした。

2.4. 1540 試験（進行 CSCC）：有害事象の解析

Group 1～3 の安全性解析対象集団には、2022 年 3 月 1 日データベースロック（最終解析）時点でセミプリマブの投与を 1 回以上受けた全ての被験者（193 例）を含めた。また Group 6 の安全性解析対象集団には、2024 年 1 月 17 日データベースロック（最終解析）時点でセミプリマブの投与を 1 回以上受けた 165 例の被験者を含めた。

2.4.1. 有害事象の概略

2.4.1.1. 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（Table 32）。Group 間の TEAE の発現割合は同程度であった。TEAE の要約を Table 32 に、被験者別の TEAE を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Listing 16.2.7.3]に示した。

Table 32: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events in Groups 1-3 (Safety Analysis Set) – Study 1540

	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)
Number of TEAEs	701	1055	493	2249
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	79	118	51	248
Number of Serious TEAEs	45	65	43	153
Number of Patients with any TEAE, n (%)	59 (100%)	78 (100%)	55 (98.2%)	192 (99.5%)
Number of Patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	30 (50.8%)	41 (52.6%)	24 (42.9%)	95 (49.2%)
Number of Patients with any Serious TEAE, n (%)	24 (40.7%)	28 (35.9%)	23 (41.1%)	75 (38.9%)
Number of Patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	6 (10.2%)	10 (12.8%)	4 (7.1%)	20 (10.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	23 (39.0%)	35 (44.9%)	18 (32.1%)	76 (39.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	1 (1.7%)	2 (2.6%)	1 (1.8%)	4 (2.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	0	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.0%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	2 (3.4%)	2 (2.6%)	1 (1.8%)	5 (2.6%)

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.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Groups 1-3 PTT 14.3.1.2.1 and PTT 14.1.4.4.

2.4.1.2. Group 6（最終解析）

Group 6 で TEAE の発現割合は 98.8%であった（Table 33）。

Table 33: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Group 6 (Safety Analysis Set) – Study 1540

	Group 6 Advanced CSCC 350 mg Q3W (N=165) (Patient-Year =177.44)
Number of TEAEs	1815
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	194
Number of Serious TEAEs	133
Number of Patients with any TEAE, n (%)	163 (98.8%)
Number of Patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	91 (55.2%)
Number of Patients with any Serious TEAE, n (%)	86 (52.1%)
Number of Patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	29 (17.6%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	68 (41.2%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	1 (0.6%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (0.6%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	20 (12.1%)

CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; TEAE=treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.2 R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.3.1.2.1.g6 and PTT 14.1.4.4.g6.

2.4.2. 比較的よくみられる TEAE

2.4.2.1. Group 1～3（最終解析）

いずれかの Group で発現割合が 10%以上であった TEAE を Table 34 示す。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。

全ての TEAE について、PT 別に Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.5]に、SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4]に示した。

Table 34: 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) – Study 1540

	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**
Total number of TEAEs	701	79	1055	118	493	51	2249	248
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%)

	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**
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%)
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

	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**
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%)
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.

2.4.2.2. Group 6（最終解析）

発現割合が 10%以上であった TEAE を Table 35 示す。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。

全ての TEAE について、SOC 及び PT 別に Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4.g6]に示した。

Table 35: 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) – Study 1540

	Advanced CSCC 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%)

	Advanced CSCC 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**
傷害、中毒および処置合併症	47 (28.5%)	8 (4.8%)
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.

2.4.3. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE

2.4.3.1. 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%であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、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 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.3.1]）。

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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.3.5]）。被験者別の TEAE の一覧（セミプリマブとの因果関係を含む）は Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Listing 16.2.7.3]に示した。

2.4.3.2. 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 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.1.3.1.g6]）。

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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.1.3.3.g6]）。被験者別の TEAE の一覧（セミプリマブとの因果関係を含む）は Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Listing 16.2.7.3.g6]に示した。

2.4.4. 重症度別の TEAE

2.4.4.1. Group 1～3（最終解析）

Group 1～3 全体で Grade 3 以上の TEAE の発現割合は 49.2%であり、Grade 別の発現割合は Grade 3 が 38.3%、Grade 4 が 8.3%、Grade 5 が 2.6%であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7]）。Group 間の Grade 3 以上の TEAE の発現割合は同程度（Group 1 で 50.8%、Group 2 で 52.6%、Group 3 で 42.9%）であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.6]）。

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 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4]）。被験者別の Grade 3 以上の TEAE 一覧を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4]に示した。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、Group 1～3 全体で 17.6%であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.3.6]）。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、下痢、肺臓炎、大腸炎、貧血、自己免疫性肝炎のみであった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.3.6]）。

全ての TEAE について、SOC、PT 及び重症度別に Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7]に示した。

2.4.4.2. Group 6（最終解析）

Group 6 で Grade 3 以上の TEAE の発現割合は 55.2%であり、Grade 別の発現割合は Grade 3 が 38.2%、Grade 4 が 4.8%、Grade 5 が 12.1%であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.7.g6]）。

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 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.4.g6]）。被験者別の Grade 3 以上の TEAE 一覧を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Listing 16.2.7.4.g6]に示した。

2.4.5. 死亡

2.4.5.1. Group 1～3（最終解析）

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 36）。

Table 36: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death Groups 1-3 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	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)
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; Q2W=every 2 weeks; Q3W=every 3 weeks; TEAE=treatment-emergent adverse event.
All adverse events were coded using MedDRA Version 24.1.
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 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 CSR PTT 14.3.2.3.1 and PTT 14.1.4.4.

セミプリマブとの因果関係が否定できない死亡の TEAE の要約を以下に示す。

- Group 2 の 1 例：被験者は 8[redacted] 歳男性で、誤嚥性肺炎の既往歴があった。セミプリマブの最終投与を Day 14 に受け、Day 15 に湿性咳嗽のため主治医を受診した。胸部 X 線にて両側下葉に浸潤影が認められ、経口抗生物質を開始した。被験者は Day 24 に死亡した（PT 名：死亡 NOS）。この死亡の TEAE 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 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Listing 14.3.2.1.1]）。

死亡に至った TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Table 110]を参照のこと。

Group 1～3 全体で treatment 期間中に死亡した被験者の割合は 10.9%であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.2.3.3]）。最も多かった死因は疾患進行であった（7.3%）。疾患進行による死亡は、局所進行 CSCC（Group 2 で 1.3%）よりも転移性 CSCC（Group 1 で 10.2%、Group 3 で 12.5%）で多かった。

2.4.5.2. Group 6（最終解析）

Group 6 で死亡に至った TEAE の発現割合は 12.1%であった（Table 37）。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。

Table 37: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Death Group 6 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**Advanced CSCC** **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%)
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%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)
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; 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 system organ class/preferred term.
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 R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.3.2.3.1.g6 and PTT 14.1.4.4.g6.

死亡に至った TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Table 82]を参照のこと。

Group 6 で treatment 期間に死亡した被験者の割合は 20.6%であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 6 CSR [Post-text Table 14.3.2.3.3.g6]）。

2.4.6. その他の重篤な TEAE

2.4.6.1. 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。

Group 1～3 全体で発現割合が 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（Table 38）。

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 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.4]）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Table 110]を参照のこと。

Table 38: Summary of Serious Treatment-Emergent Adverse Events of Patients Groups 1-3 (in ≥1% in All Patients in Groups 1-3 [Total]) by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**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)**
Total number of serious TEAEs	45	65	43	153
Number of Patients with any serious TEAE, n (%)	24 (40.7%)	28 (35.9%)	23 (41.1%)	75 (38.9%)
感染症および寄生虫症	13 (22.0%)	14 (17.9%)	8 (14.3%)	35 (18.1%)
蜂巣炎	4 (6.8%)	2 (2.6%)	1 (1.8%)	7 (3.6%)
肺炎	2 (3.4%)	5 (6.4%)	0	7 (3.6%)
敗血症	1 (1.7%)	2 (2.6%)	1 (1.8%)	4 (2.1%)
皮膚感染	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (1.8%)	3 (1.6%)
尿路感染	0	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (15.3%)	7 (9.0%)	2 (3.6%)	18 (9.3%)
肺臓炎	4 (6.8%)	4 (5.1%)	1 (1.8%)	9 (4.7%)
呼吸困難	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7%)	4 (5.1%)	3 (5.4%)	8 (4.1%)
転倒	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0	3 (1.6%)
股関節部骨折	0	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.0%)
心臓障害	2 (3.4%)	2 (2.6%)	2 (3.6%)	6 (3.1%)
心筋梗塞	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.7%)	3 (3.8%)	2 (3.6%)	6 (3.1%)
死亡	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (1.0%)
発熱	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (5.1%)	2 (3.6%)	6 (3.1%)
筋力低下	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
四肢痛	0	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.0%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	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)
代謝および栄養障害	2 (3.4%)	0	3 (5.4%)	5 (2.6%)
脱水	0	0	2 (3.6%)	2 (1.0%)
高カルシウム血症	1 (1.7%)	0	1 (1.8%)	2 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.7%)	3 (3.8%)	1 (1.8%)	5 (2.6%)
B細胞性リンパ腫	1 (1.7%)	1 (1.3%)	0	2 (1.0%)
乳癌	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
腎および尿路障害	1 (1.7%)	0	3 (5.4%)	4 (2.1%)
血尿	0	0	2 (3.6%)	2 (1.0%)
肝胆道系障害	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
自己免疫性肝炎	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)

laCSCC=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.
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 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 CSR PTT 14.3.2.1.3 and PTT 14.1.4.4.

2.4.6.2. 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（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。

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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.3.g6]）。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（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.4.g6]）。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Table 82]を参照のこと。

Table 39: Summary of Serious Treatment-Emergent Adverse Events of Group 6 Patients (in ≥1% of Patients) by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6)** **(N=165)** **(Patient-Year =177.44)**
Total number of serious TEAEs	133
Number of Patients with any serious TEAE , n (%)	86 (52.1%)
感染症および寄生虫症	29 (17.6%)
肺炎	6 (3.6%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (1.2%)
蜂巣炎	2 (1.2%)
気道感染	2 (1.2%)
敗血症	2 (1.2%)
ブドウ球菌感染	2 (1.2%)
尿路感染	2 (1.2%)
創傷感染	2 (1.2%)
心臓障害	14 (8.5%)
心不全	4 (2.4%)
心筋梗塞	3 (1.8%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (6.1%)
転倒	4 (2.4%)
処置後出血	2 (1.2%)
皮膚裂傷	2 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.8%)
疲労	2 (1.2%)
全身健康状態悪化	2 (1.2%)
発熱	2 (1.2%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)
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）	6 (3.6%)
感染性新生物	2 (1.2%)
神経系障害	6 (3.6%)
脳卒中	2 (1.2%)
精神障害	5 (3.0%)
錯乱状態	4 (2.4%)
内分泌障害	4 (2.4%)
副腎機能不全	3 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.4%)
背部痛	2 (1.2%)
代謝および栄養障害	3 (1.8%)
低ナトリウム血症	2 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.8%)
水疱性皮膚炎	2 (1.2%)

CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W=every 3 weeks; 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 system organ class/preferred term.
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 R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.3.2.1.3.g6 and PTT 14.1.4.4.g6.

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

2.4.7.1. 投与中止に至った TEAE

2.4.7.1.1. 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（Table 40）。

Table 40: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation Groups 1-3 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**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)**
Total number of TEAEs resulting in treatment discontinuation	8	15	4	27
Number of Patients with any TEAE resulting in treatment discontinuation, n (%)	6 (10.2%)	10 (12.8%)	4 (7.1%)	20 (10.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.8%)	2 (2.6%)	0	6 (3.1%)
肺臓炎	4 (6.8%)	2 (2.6%)	0	6 (3.1%)
感染症および寄生虫症	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0	3 (1.6%)
脳炎	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
無菌性髄膜炎	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
肺炎	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (1.8%)	3 (1.6%)
関節痛	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
頚部痛	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
軟部組織壊死	0	0	1 (1.8%)	1 (0.5%)
神経系障害	1 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (1.8%)	3 (1.6%)
複合性局所疼痛症候群	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
虚血性脳卒中	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
嗜眠	0	0	1 (1.8%)	1 (0.5%)
臨床検査	0	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (1.8%)	1 (0.5%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	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)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
濾胞性リンパ腫	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
腫瘍出血	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.3%)	1 (1.8%)	2 (1.0%)
自己免疫性皮膚炎	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
乾癬	0	0	1 (1.8%)	1 (0.5%)
心臓障害	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
心房細動	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
胃腸障害	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
直腸炎	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	0	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
肝炎	0	1 1.3%)	0	1 (0.5%)
精神障害	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)
錯乱状態	1 (1.7%)	0	0	1 (0.5%)

laCSCC=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.
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 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 CSR PTT 14.3.2.3.5 and PTT 14.1.4.4.

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 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.2.3.6]）。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%）（Table 40）。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。

投与中止に至った TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Table 110]を参照のこと。

2.4.7.1.2. 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（Table 41）。

Table 41: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Treatment Discontinuation Group 6 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6)** **(N=165)** **(Patient-Year =177.44)**
Total number of TEAEs resulting in treatment discontinuation	30
Number of Patients with any TEAE resulting in treatment discontinuation, n (%)	29 (17.6%)
皮膚および皮下組織障害	5 (3.0%)
血管浮腫	1 (0.6%)
水疱性皮膚炎	1 (0.6%)
そう痒症	1 (0.6%)
発疹	1 (0.6%)
皮膚潰瘍	1 (0.6%)
心臓障害	4 (2.4%)
心筋梗塞	2 (1.2%)
心不全	1 (0.6%)
心筋炎	1 (0.6%)
胃腸障害	3 (1.8%)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.6%)
免疫性胃炎	1 (0.6%)
口内炎	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.8%)
肺臓炎	2 (1.2%)
間質性肺疾患	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.2%)
全身健康状態悪化	2 (1.2%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)
臨床検査	2 (1.2%)
コルチゾール減少	1 (0.6%)
肝機能検査異常	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.2%)
筋炎	1 (0.6%)
乾癬性関節症	1 (0.6%)
腎および尿路障害	2 (1.2%)
自己免疫性腎炎	1 (0.6%)
蛋白尿	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6%)
発熱性好中球減少症	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	1 (0.6%)
腹部敗血症	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6%)
転倒	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）	1 (0.6%)
急性骨髄性白血病	1 (0.6%)
神経系障害	1 (0.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6%)
精神障害	1 (0.6%)
錯乱状態	1 (0.6%)

CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W=every 3 weeks; TEAE=treatment-emergent adverse events.
All adverse events were coded using MedDRA Version 26.1.
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. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency.

Source: Module 5.3.5.2 Study R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.3.2.3.5.g6 and PTT 14.1.4.4.g6.

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 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.2.3.6.g6]）。

投与中止に至った TEAE が発現した被験者の詳細な叙述は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Table 82]を参照のこと。

2.4.7.2. 減量に至った TEAE

2.4.7.2.1. Group 1～3（最終解析）

Group 1～3 全体で減量に至った TEAE の発現割合は 2.1%であった（Table 32）。

2.4.7.2.2. Group 6（最終解析）

Group 6 で減量に至った TEAE の発現割合は 0.6%であった（Table 33）。

2.4.7.3. 投与中断又は投与延期に至った TEAE

2.4.7.3.1. 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（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。

Table 42: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Dose Interruption/Delay Groups 1-3 (in ≥2% of Patients) by System Organ Class and Preferred Term – Study 1540

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**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)**
Total number of TEAEs Resulting in Dose Interruption/Delay	51	92	34	177
Number of Patients with any TEAE Resulting in Dose Interruption/Delay, n (%)	23 (39.0%)	35 (44.9%)	18 (32.1%)	76 (39.4%)
感染症および寄生虫症	10 (16.9%)	9 (11.5%)	5 (8.9%)	24 (12.4%)
蜂巣炎	1 (1.7%)	3 (3.8%)	1 (1.8%)	5 (2.6%)
肺炎	2 (3.4%)	3 (3.8%)	0	5 (2.6%)
尿路感染	2 (3.4%)	2 (2.6%)	0	4 (2.1%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	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)
上咽頭炎	2 (3.4%)	0	0	2 (1.0%)
敗血症	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (10.2%)	7 (9.0%)	3 (5.4%)	16 (8.3%)
肺臓炎	2 (3.4%)	3 (3.8%)	2 (3.6%)	7 (3.6%)
咳嗽	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0	3 (1.6%)
胃腸障害	4 (6.8%)	8 (10.3%)	3 (5.4%)	15 (7.8%)
下痢	3 (5.1%)	6 (7.7%)	2 (3.6%)	11 (5.7%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.4%)	4 (5.1%)	4 (7.1%)	10 (5.2%)
注入に伴う反応	2 (3.4%)	3 (3.8%)	2 (3.6%)	7 (3.6%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.8%)	5 (6.4%)	1 (1.8%)	10 (5.2%)
関節痛	2 (3.4%)	3 (3.8%)	0	5 (2.6%)
臨床検査	3 (5.1%)	5 (6.4%)	1 (1.8%)	9 (4.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4%)	2 (2.6%)	0	4 (2.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7%)	2 (2.6%)	0	3 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.7%)	3 (3.8%)	4 (7.1%)	8 (4.1%)
貧血	1 (1.7%)	0	2 (3.6%)	3 (1.6%)
リンパ球減少症	0	2 (2.6%)	1 (1.8%)	3 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.4%)	4 (5.1%)	1 (1.8%)	7 (3.6%)
疲労	1 (1.7%)	3 (3.8%)	0	4 (2.1%)
発熱	0	2 (2.6%)	0	2 (1.0%)
血管障害	0	3 (3.8%)	1 (1.8%)	4 (2.1%)
高血圧	0	3 (3.8%)	0	3 (1.6%)

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.
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 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 CSR PTT 14.3.2.3.14 and PTT 14.1.4.4.

2.4.7.3.2. 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（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 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.2.3.13.g6]）。

Table 43: Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Dose Interruption/Delay Group 6 by System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set) – Study 1540

System Organ Class, n (%) **Preferred Term, n (%)**	**Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6)** **(N=165)** **(Patient-Year =177.44)**
Total number of TEAEs Resulting in Dose Interruption/Delay	137
Number of Patients with any TEAE Resulting in Dose Interruption/Delay, n (%)	68 (41.2%)
感染症および寄生虫症	23 (13.9%)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (3.6%)
気道感染	3 (1.8%)
気管支炎	2 (1.2%)
ウイルス性胃腸炎	2 (1.2%)
ブドウ球菌感染	2 (1.2%)
尿路感染	2 (1.2%)
感染性関節炎	1 (0.6%)
細菌感染	1 (0.6%)
帯状疱疹	1 (0.6%)
下気道感染	1 (0.6%)
敗血症	1 (0.6%)
皮膚感染	1 (0.6%)
上気道感染	1 (0.6%)
臨床検査	13 (7.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.8%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)
血中クレアチニン増加	3 (1.8%)
トロポニン増加	2 (1.2%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6%)
リパーゼ増加	1 (0.6%)
トロポニンＩ増加	1 (0.6%)
体重減少	1 (0.6%)
胃腸障害	12 (7.3%)
下痢	3 (1.8%)
悪心	3 (1.8%)
口内炎	2 (1.2%)
嘔吐	2 (1.2%)
胃出血	1 (0.6%)
消化管運動障害	1 (0.6%)
鼠径ヘルニア	1 (0.6%)
小腸閉塞	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (4.8%)
無力症	2 (1.2%)
疲労	2 (1.2%)
末梢性浮腫	2 (1.2%)
全身健康状態悪化	1 (0.6%)
発熱	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (4.8%)
注入に伴う反応	6 (3.6%)
転倒	1 (0.6%)
股関節部骨折	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	6 (3.6%)
低ナトリウム血症	2 (1.2%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)
高カルシウム血症	1 (0.6%)
高コレステロール血症	1 (0.6%)
高トリグリセリド血症	1 (0.6%)
低アルブミン血症	1 (0.6%)
低カルシウム血症	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.6%)
関節痛	2 (1.2%)
背部痛	1 (0.6%)
筋肉痛	1 (0.6%)
筋炎	1 (0.6%)
骨炎	1 (0.6%)
リウマチ性多発筋痛	1 (0.6%)
乾癬性関節症	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	5 (3.0%)
皮膚炎	1 (0.6%)
水疱性皮膚炎	1 (0.6%)
免疫性皮膚炎	1 (0.6%)
皮膚疼痛	1 (0.6%)
そう痒症	1 (0.6%)
発疹	1 (0.6%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.6%)
血液およびリンパ系障害	4 (2.4%)
貧血	3 (1.8%)
好中球減少症	1 (0.6%)
心臓障害	4 (2.4%)
心停止	1 (0.6%)
心粗動	1 (0.6%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)
心筋炎	1 (0.6%)
頻脈	1 (0.6%)
内分泌障害	3 (1.8%)
副腎機能不全	1 (0.6%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.6%)
免疫性下垂体炎	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）	3 (1.8%)
感染性新生物	1 (0.6%)
肺の悪性新生物	1 (0.6%)
直腸癌	1 (0.6%)
神経系障害	3 (1.8%)
脳卒中	1 (0.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.6%)
失神寸前の状態	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.8%)
呼吸困難	1 (0.6%)
肺臓炎	1 (0.6%)
肺線維症	1 (0.6%)
眼障害	2 (1.2%)
複視	2 (1.2%)
肝胆道系障害	2 (1.2%)
胆嚢炎	1 (0.6%)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.6%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Cemiplimab: 350 mg Q3W (Group 6) (N=165) (Patient-Year =177.44)
精神障害	2 (1.2%)
錯乱状態	1 (0.6%)
失見当識	1 (0.6%)
腎および尿路障害	2 (1.2%)
腎不全	2 (1.2%)
腎機能障害	1 (0.6%)

CSCC=cutaneous squamous cell carcinoma; Q3W=every 3 weeks; 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 system organ class/preferred term.
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 R2810-ONC-1540 Final Group 6 CSR PTT 14.3.2.3.14.g6 and PTT 14.1.4.4.g6.

2.4.8. 特に注目すべき有害事象

Group 1～3 で発現した特に注目すべき有害事象（最終解析）は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Section 9.3.7.1]を参照のこと。

Group 6 で発現した特に注目すべき有害事象（最終解析）は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Section 9.3.7.4]を参照のこと。

2.4.8.1. IRR

Group 1～3 で発現した IRR（最終解析）は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Section 9.3.7.6.1]を参照のこと。

Group 6 で発現した IRR（最終解析）は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Section 9.3.7.6.4]を参照のこと。

1540 試験（Advanced CSCC Pool）と Monotherapy Pool 間の IRR の比較は、2.4.10.1 項に示した。

2.4.8.2. imAE

Group 1～3 で発現した imAE（最終解析）は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Section 9.3.7.5.1]を参照のこと。

Group 6 で発現した imAE（最終解析）は、Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Section 9.3.7.5.4]を参照のこと。

1540 試験（Advanced CSCC Pool）と Monotherapy Pool 間の imAE の比較は、2.4.10.2 項に示した。

2.4.9. その他の重要な TEAE

2.4.9.1. Group 1～3（最終解析）

Group 1～3 で妊娠は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Listing 16.2.8.9]）。

2.4.9.2. Group 6（最終解析）

Group 6 で妊娠は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Listing 16.2.8.9.g6]）。

2.4.10. Advanced CSCC Pool と Monotherapy Pool 間の有害事象の比較

IRR 及び imAE はセミプリマブの重要なリスクである。これらのリスクの特徴を明らかにするために Advanced CSCC Pool の 358 例及び Monotherapy Pool の 1281 例を用いて評価した（1.1.3 項）。

曝露期間の中央値（範囲）は、Advanced CSCC Pool で 39.8（0.9～109.3）週、Monotherapy Pool で 28.3（0.3～144.4）週であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1]）。投与期間が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上であったのは、Advanced CSCC Pool でそれぞれ 63.4%（227 例）及び 37.7%（135 例）であり、Monotherapy Pool でそれぞれ 52.7%（675 例）及び 25.9%（332 例）であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1a]）。被験者の年齢は Monotherapy Pool（中央値［範囲］：64［22～96］歳）と比較して Advanced CSCC Pool（74［38～96］歳）で高かった。65 歳以上の被験者は、Advanced CSCC Pool で 78.2%（280 例）、Monotherapy Pool で 47.8%（612 例）であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1]）。2 つの併合データ間の安全性の比較には、これらの投与期間や年齢の中央値の差を考慮して解釈する必要がある。

2.4.10.1. IRR

Advanced CSCC Pool では、IRR の発現割合は 8.1%であった（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。

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。

Advanced CSCC Pool では、IRR の多くが Grade 1 又は 2 であり（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.4]）、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（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.11]）。

Monotherapy Pool では、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（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.4]）。Grade 5 の IRR は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.11]）。

Advanced CSCC Pool では、投与中止に至った IRR は認められず（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.7]）、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（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.8]）。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（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.9]）。全ての IRR が消失又は軽快した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.10]）。

Monotherapy Pool では、投与中止に至った IRR の発現割合は 0.1%未満であり（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.7]）、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（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.8]）。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（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.9]）。全ての IRR が消失又は軽快した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.5.10]）。

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。

Table 44: Summary of Infusion Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (Based on Sponsor's Definition) (Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool) (Safety Analysis Set)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC (N = 358)		Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients (N = 1281)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of Patients with any infusion reaction (based on sponsor definition), n (%)	29 (8.1%)	1 (0.3%)	94 (7.3%)	2 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	15 (4.2%)	1 (0.3%)	41 (3.2%)	1 (<0.1%)
注入に伴う反応	15 (4.2%)	1 (0.3%)	41 (3.2%)	1 (<0.1%)
胃腸障害	8 (2.2%)	0	23 (1.8%)	0
悪心	6 (1.7%)	0	14 (1.1%)	0
嘔吐	1 (0.3%)	0	8 (0.6%)	0
腹痛	2 (0.6%)	0	4 (0.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.1%)	0	18 (1.4%)	0
発熱	3 (0.8%)	0	15 (1.2%)	0
悪寒	1 (0.3%)	0	4 (0.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6%)	0	8 (0.6%)	0
発疹	1 (0.3%)	0	6 (0.5%)	0
紅斑	0	0	1 (<0.1%)	0
そう痒症	1 (0.3%)	0	1 (<0.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6%)	0	5 (0.4%)	1 (<0.1%)

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC (N = 358)		Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients (N = 1281)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
呼吸困難	1 (0.3%)	0	4 (0.3%)	1 (<0.1%)
喘鳴	1 (0.3%)	0	1 (<0.1%)	0
免疫系障害	1 (0.3%)	0	3 (0.2%)	0
過敏症	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0
薬物過敏症	0	0	1 (<0.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (0.2%)	0
背部痛	0	0	3 (0.2%)	0
血管障害	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0
潮紅	1 (0.3%)	0	2 (0.2%)	0

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
Infusion reaction: any AE that occurs during the infusion or within 2 hours after the infusion is completed.
All adverse events were coded using the MedDRA Version 24.1. NCI grade were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a system organ class/preferred term.
For SOCs, the table is sorted by decreasing frequency of all grades in the total group. Within each SOC, PTs are sorted by decreasing frequency in the total group.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Table 14.3.2.5.4

2.4.10.2. imAE

Advanced CSCC Pool では、imAE の発現割合は 25.1%であった（Table 45）。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 46）。

Monotherapy Pool では、imAE の発現割合は 20.8%であった（Table 45）。1%以上の被験者に認められた imAE は、甲状腺機能低下症*（6.8%）、甲状腺機能亢進症*（3.0%）、免疫介在性肺臓炎*（2.6%）、免疫介在性肝炎*（2.4%）、免疫介在性大腸炎*（2.0%）、免疫介在性皮膚反応*（1.9%）、関節痛（1.2%）であった（Table 46）。

Advanced CSCC Pool では、Grade 3 以上の imAE の発現割合は 7.8%であった（Table 45）。Grade 別の発現割合は、Grade 3 が 7.0%、Grade 4 が 0.8%で、Grade 5 は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。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（Table 46）。重篤な imAE の発現割合は 6.7%であった（Table 45）。

Monotherapy Pool では、Grade 3 以上の imAE の発現割合は 6.6%であった（Table 45）。Grade 別の発現割合は、Grade 3 が 5.7%、Grade 4 が 0.6%、Grade 5 が 0.3%であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。2 例超に認められた Grade 3 以上の imAE は、免疫介在性肝炎*（2.0%［26 例］）、免疫介在性肺臓炎*（0.9%［12 例］）、免疫介在性皮膚反応*（0.9%［11 例］）、免疫介在性大腸炎*（0.8%［10 例］）、副腎機能不全*（0.5%［6 例］）、心筋炎*（0.3%［4 例］）、免疫介在性下垂体炎*（0.2%［3 例］）であった（Table 46）。重篤な imAE の発現割合は 5.6%であった（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（Table 45）。

Monotherapy Pool では、投与中止に至った imAE の発現割合は 4.6%であり、死亡に至った imAE（心筋炎*、免疫介在性肝炎*、免疫介在性腎炎*、傍腫瘍性脳脊髄炎）の発現割合は 0.3%であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）（Table 45）。

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 45: Summary of Treatment-Emergent Sponsor Identified Immune-mediated Adverse Events (Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool) (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool	**Monotherapy Pool**
	Patients with mCSCC and laCSCC (N = 358)	**All Cemiplimab Monotherapy Patients (N = 1281)**
Number of treatment-emergent sponsor identified imAEs	148	406
Number of NCI Grade 3/45 treatment-emergent sponsor identified imAEs	33	99
Number of serious treatment-emergent sponsor identified imAEs	26	81
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	90 (25.1%)	267 (20.8%)
Number of Patients with any NCI Grade 3/4/5 treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	28 (7.8%)	85 (6.6%)
Number of Patients with any serious treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	24 (6.7%)	72 (5.6%)
Number of Patients who discontinued study treatment due to treatment-emergent sponsor identified imAE, n (%)	17 (4.7%)	59 (4.6%)
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	36 (10.1%)	95 (7.4%)
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE leading to a dose reduction, n (%)	1 (0.3%)	3 (0.2%)
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (0.3%)	3 (0.2%)
Number of Patients with any treatment-emergent sponsor identified imAE resulting in death, n (%)	0	4 (0.3%)

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; imAE, immune-mediated adverse event; NCI, National Cancer Institute.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
A patient is counted only once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Table 14.3.2.4.1

Table 46: Treatment Emergent Sponsor Identified Immune-Mediated Adverse Events by Composite/Preferred Term and NCI Grade (Study1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool) (Safety Analysis Set)

Composite*/Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC (N = 358)		Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients (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%)
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%)

Composite*/Preferred Term, n (%)	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC (N = 358)		Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients (N = 1281)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
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 cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off 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 Module 5.3.5.3 CSCC 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: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Table 14.3.2.4.10

Monotherapy Pool に基づく imAE の解析や特徴について、非小細胞肺癌の承認申請時の Module 2.7.4（単剤）に提示した結果を以下に再掲した。

2.4.10.2.1. 確定した免疫介在性内分泌障害

ほとんどの内分泌障害で推奨される治療は、副腎皮質ステロイドではなくホルモン補充療法であるため、「潜在的な imAE」と「確定した imAE」をステロイド治療で区別することはできない。したがって、「潜在的な imAE」のうち、内分泌障害であるものを全て「確定した imAE」とみなした。

甲状腺機能低下症*

甲状腺機能低下症*は、甲状腺機能低下症及び免疫性甲状腺機能低下症の PT を含む統合語である。

甲状腺機能低下症*は 87 例（6.8%）に発現した（Table 46）。Grade 3 の事象は 1 例（0.1%未満）に発現し、Grade 4 以上の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象は 3 例（0.2%）に発現した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 4.01（0.49～18.89）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。87 例中 1 例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間は 0.62 ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。高用量ステロイドによる治療を受けた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.16a]）。罹患期間の中央値（範囲）は 9.20

（0.03～37.06）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、87 例中 7 例（8.0%）の甲状腺機能低下症*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

甲状腺機能亢進症*

甲状腺機能亢進症*は 39 例（3.0%）に発現した（Table 46）。Grade 3 の事象は 1 例（0.1%未満）に発現し、Grade 4 以上の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象はなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 1.87（0.66～23.75）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。39 例中 3 例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.95（0.23～3.75）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。高用量ステロイドによる治療を受けた被験者はいなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.16a]）。罹患期間の中央値（範囲）は 1.91（0.30～32.69）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、39 例中 22 例（56.4%）の甲状腺機能亢進症*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

免疫介在性下垂体炎*

免疫介在性下垂体炎*は、下垂体炎及びリンパ球性下垂体炎の PT を含む統合語である。

免疫介在性下垂体炎*は 7 例（0.5%）に発現した（Table 46）。Grade 3 の事象は 3 例（0.2%）に発現し、Grade 4 以上の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象は 1 例（0.1%未満）に発現した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 7.39（2.53～10.41）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。7 例中 6 例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 2.65（0.43～8.31）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。7 例中 3 例が高用量ステロイドによる治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.13（0.03～0.49）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値（範囲）は 2.66（0.30～34.92）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、7 例中 1 例（14.3%）の免疫介在性下垂体炎*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

副腎機能不全*

副腎機能不全*は 6 例（0.5%）に発現した（Table 46）。Grade 3 の事象は 6 例全例（0.5%）に発現し、Grade 4 以上の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象は 1 例（0.1%未満）に発現した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 7.52（4.17～18.30）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。6 例中 5 例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は

3.02（0.69～5.09）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。6 例中 2 例が高用量ステロイドによる治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.05（0.03～0.07）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値（範囲）は 2.91（0.72～6.05）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、6 例中 1 例（16.7%）の副腎機能不全*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

1 型糖尿病*

1 型糖尿病*は、糖尿病性ケトアシドーシス及び 1 型糖尿病の PT を含む統合語である。

1 型糖尿病*は 1 例（0.1%未満）に発現し（Table 46）、Grade 4 であり（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）、投与中止には至らなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間は 1.35 ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。全身性ステロイド薬による治療は受けなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。罹患期間は 15.38 ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、本事象は消失していなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

2.4.10.2.2. 確定した免疫介在性肺臓炎

免疫介在性肺臓炎*は、肺臓炎及び免疫性肺疾患の PT を含む統合語である。

免疫介在性肺臓炎*は 33 例（2.6%）に発現した（Table 46）。Grade 3 の事象は 8 例（0.6%）、Grade 4 の事象は 4 例（0.3%）に発現し、Grade 5 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象は 17 例（1.3%）に発現した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 2.66（0.23～22.21）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。33 例全例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.59（0.03～6.70）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。33 例中 27 例が高用量ステロイドによる治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.49（0.03～5.85）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値（範囲）は 1.08（0.16～16.85）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、33 例中 20 例（60.6%）の免疫介在性肺臓炎*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

2.4.10.2.3. 確定した免疫介在性肝炎

免疫介在性肝炎*は、自己免疫性肝炎、免疫性肝炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝炎、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、肝不全、肝機能異常及び肝毒性の PT を含む統合語である。

免疫介在性肝炎*は 31 例（2.4%）に発現した（Table 46）。Grade 3 の事象は 21 例（1.6%）、Grade 4 の事象は 4 例（0.3%）、Grade 5 の事象は 1 例（0.1%未満）に発現した（Module 5.3.5.3

CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象は 18 例（1.4%）に発現した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 2.76（0.23～22.51）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。31 例中 27 例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 1.25（0.07～7.29）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。31 例中 27 例が高用量ステロイドによる治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.79（0.07～3.81）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値（範囲）は 2.27（0.16～8.71）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、31 例中 16 例（51.6%）の免疫介在性肝炎*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

2.4.10.2.4. 確定した免疫介在性大腸炎

免疫介在性大腸炎*は、大腸炎、下痢、自己免疫性大腸炎、腸炎及び免疫性腸炎の PT を含む統合語である。

免疫介在性大腸炎*は 25 例（2.0%）に発現した（Table 46）。Grade 3 の事象は 10 例（0.8%）に発現し、Grade 4 以上の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象は 5 例（0.4%）に発現した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 3.75（0.03～16.56）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。25 例全例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 1.08（0.07～25.07）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。25 例中 19 例が高用量ステロイドによる治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.72（0.07～5.16）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値（範囲）は 2.07（0.13～26.81）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、25 例中 15 例（60.0%）の免疫介在性大腸炎*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

2.4.10.2.5. 確定した免疫介在性皮膚反応

免疫介在性皮膚反応*は、発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、皮膚炎、水疱性皮膚炎、類天疱瘡、紅斑性皮疹及び斑状皮疹の PT を含む統合語である。

免疫介在性皮膚反応*は 24 例（1.9%）に発現した（Table 46）。Grade 3 の事象は 11 例（0.9%）に発現し、Grade 4 以上の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象は 3 例（0.2%）に発現した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 2.00（0.07～16.99）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。24 例全例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 1.13（0.03～11.30）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。24 例中 17 例が高用量ステロイドによる治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.33（0.03～2.92）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値（範囲）は 2.92（0.26～38.77）ヵ

月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、24 例中 18 例（75.0%）の免疫介在性皮膚反応*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

2.4.10.2.6. 確定した免疫介在性腎炎

免疫介在性腎炎*は、腎炎、急性腎障害及び血中クレアチニン増加の PT を含む統合語である。

免疫介在性腎炎*は 9 例（0.7%）に発現した（Table 46）。Grade 3 及び Grade 5 の事象は各 1 例（0.1%未満）に発現し、Grade 4 の事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]）。投与中止に至った事象は 2 例（0.2%）に発現した（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.14]）。発現までの期間の中央値（範囲）は 2.07（0.46～12.48）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.17]）。9 例全例が全身性ステロイド薬による治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.76（0.10～1.38）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.19]）。9 例中 6 例が高用量ステロイドによる治療を受け、治療期間の中央値（範囲）は 0.61（0.10～1.31）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.20]）。罹患期間の中央値（範囲）は 1.48（0.30～5.52）ヵ月であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.18]）。データカットオフ日時点で、9 例中 7 例（77.8%）の免疫介在性腎炎*は消失していた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.21]）。

2.4.10.2.7. その他の imAE

Monotherapy Pool において、その他の imAE（0.5%以上）は、関節痛（1.2%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加（0.8%）、甲状腺炎*（0.6%）、関節炎*（0.5%）、心筋炎*（0.5%、Grade 5 の 1 例を含む［Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.2.4.12]］）であった（Table 46）。

2.5. 進行 CSCC：セミプリマブと関連性のある有害事象

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 1.1.3 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）

2.5.1. 1540 試験：進行 CSCC

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 47 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 47: Tabulated List of Adverse Drug Reactions in Patients With Advanced CSCC Treated with Cemiplimab Monotherapy (N = 358) – Study 1540

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: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.2.7.4 and 14.3.2.7.7

2.5.2. Monotherapy Pool

Monotherapy Pool（1281 例）で認められた ADR を Table 48 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 48: 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
重症筋無力症	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	<0.1
傍腫瘍性脳脊髄炎	1/10,000 以上 1/1,000 未満	<0.1	0
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

System organ class Preferred term	All Grades (Frequency category)	All Grades %	Grades 3-5 %
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
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

System organ class Preferred term	All Grades (Frequency category)	All Grades %	Grades 3-5 %
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			
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: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.2.6.5, 14.3.2.7.5 and 14.3.2.7.7

2.6. 進行 CSCC：個別有害事象の叙述

個別有害事象の叙述は、重篤な TEAE、投与中止に至った TEAE、特に注目すべき TEAE 及び死亡に至った TEAE を発現した被験者について作成し、Module 5.3.5.2 Study 1540 Final Groups 1-3 CSR [Section 13]及び Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Section 13]に示した。なお、被験者が複数の分類に該当する有害事象を発現した場合、これらの事象に関する説明は、同一被験者について 1 つの叙述とした。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）：臨床検査値の解析

3.1.1. 血液学的検査

3.1.1.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化

いずれの投与群においても、各来院時の血液学的検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の記述統計量を Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.3.1.3]に、シフトテーブルを Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.3.1.2]に示した。

3.1.1.2. 新たに確認された又は悪化した臨床検査値異常

新たに確認された又は悪化した血液学的検査値異常を重症度別に Table 49 に示す。全 Grade の血液学的検査値異常の発現割合はセミプリマブ群 61.1%、プラセボ群 51.2%であった。多くの血液学的検査値異常は Grade 1 又は 2 であったが、セミプリマブ群の 6.9%、プラセボ群の 3.9%に Grade 3 又は 4 の血液学的異常値が認められた。

血液学的検査値異常に関連する TEAE は、貧血（セミプリマブ群 2.0%、プラセボ群 2.9%、以下同順）、好中球減少症（1.0%、1.0%）、血小板減少症（1.0%、0%）であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.1]）。両群の各 1 例で Grade 3 の貧血が認められ、セミプリマブ群の 1 例に認められた Grade 3 の血小板減少症を除き、全ての TEAE が Grade 1 又は 2 であった。

Table 49: Hematology: Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Parameter (CTCAE Term)	**Cemiplimab (N = 205)**		**Placebo (N = 204)**	
	All Grades	**Grades 3/4**	**All Grades**	**Grades 3/4**
Number of patients with at least one lab abnormality, n (%)	124/203 (61.1%)	14/203 (6.9%)	104/203 (51.2%)	8/203 (3.9%)
Hemoglobin (Anemia)	47/203 (23.2%)	1/203 (0.5%)	32/203 (15.8%)	1/203 (0.5%)
Hemoglobin (Hemoglobin increased)	2/203 (1.0%)	0/203	2/203 (1.0%)	0/203
Leukocytes (White blood cell decreased)	33/203 (16.3%)	0/203	31/203 (15.3%)	0/203
Lymphocytes (Lymphocyte count decreased)	65/203 (32.0%)	13/203 (6.4%)	55/203 (27.1%)	6/203 (3.0%)
Lymphocytes (Lymphocyte count increased)	3/203 (1.5%)	0/203	2/203 (1.0%)	0/203

Parameter (CTCAE Term)	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)	
	All Grades	Grades 3/4	All Grades	Grades 3/4
Neutrophils (Neutrophil count decreased)	13/203 (6.4%)	0/203	12/202 (5.9%)	1/202 (0.5%)
Platelets (Platelet count decreased)	18/203 (8.9%)	1/203 (0.5%)	23/203 (11.3%)	0/203

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: Percentages are based on the number of patients with at least one post-baseline value available for that parameter.
Note: Post-baseline value is for on-treatment period only.
Note: A patient is counted only once for multiple occurrences for the same parameter.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR Erratum Table 1

3.1.2. 電解質検査及びその他の生化学的検査

3.1.2.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化

いずれの投与群においても、各来院時の電解質検査及びその他の生化学的検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の電解質検査及びその他の生化学的検査値の記述統計量を Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.3.2.3]及び[Post-text Table 14.3.3.4.3]に、シフトテーブルを Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.3.2.2]及び[Post-text Table 14.3.3.4.2]に示した。

3.1.2.2. 新たに確認された又は悪化した臨床検査値異常

新たに確認された又は悪化した電解質検査及びその他の生化学的検査値異常を、重症度別に Table 50 及び Table 51 に示す。

全 Grade の電解質検査値異常の発現割合はセミプリマブ群 39.9%、プラセボ群 45.8%であった。Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常の発現割合はセミプリマブ群 3.0%、プラセボ群 2.0%であった。

全 Grade のその他の生化学的検査値異常の発現割合はセミプリマブ群 25.1%、プラセボ群 20.7%であった。Grade 3 又は 4 のその他の生化学的検査値異常はクレアチニン増加（セミプリマブ群の 0.5%）、低血糖（プラセボ群の 0.5%）のみであった。

Table 50: Electrolytes: Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Parameter (CTCAE Term)	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)	
	All Grades	Grades 3/4	All Grades	Grades 3/4
Number of patients with at least one lab abnormality, n (%)	81/203 (39.9%)	6/203 (3.0%)	93/203 (45.8%)	4/203 (2.0%)
Calcium (Hypercalcemia (Uncorrected Calcium))	14/202 (6.9%)	1/202 (0.5%)	11/202 (5.4%)	0/202

Parameter (CTCAE Term)	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)	
	All Grades	Grades 3/4	All Grades	Grades 3/4
Calcium (Hypocalcemia (Uncorrected Calcium))	15/202 (7.4%)	2/202 (1.0%)	16/202 (7.9%)	2/202 (1.0%)
Potassium (Hyperkalemia)	29/203 (14.3%)	1/203 (0.5%)	35/203 (17.2%)	0/203
Potassium (Hypokalemia)	11/203 (5.4%)	2/203 (1.0%)	10/203 (4.9%)	1/203 (0.5%)
Sodium (Hypernatremia)	6/203 (3.0%)	0/203	4/203 (2.0%)	0/203
Sodium (Hyponatremia)	37/203 (18.2%)	1/203 (0.5%)	37/203 (18.2%)	1/203 (0.5%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: Percentages are based on the number of patients with at least one post-baseline value available for that parameter.
Note: Post-baseline value is for on-treatment period only.
Note: A patient is counted only once for multiple occurrences for the same parameter.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR Erratum Table 2

Table 51: Chemistry (Other): Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Parameter (CTCAE Term)	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)	
	All Grades	Grades 3/4	All Grades	Grades 3/4
Number of patients with at least one lab abnormality, n (%)	51/203 (25.1%)	1/203 (0.5%)	42/203 (20.7%)	1/203 (0.5%)
Creatinine (Creatinine increased)	46/203 (22.7%)	1/203 (0.5%)	26/203 (12.8%)	0/203
Glucose (Hypoglycemia)	6/202 (3.0%)	0/202	16/203 (7.9%)	1/203 (0.5%)

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute
NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: Percentages are based on the number of patients with at least one post-baseline value available for that parameter.
Note: Post-baseline value is for on-treatment period only.
Note: A patient is counted only once for multiple occurrences for the same parameter.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR Erratum Table 3

3.1.3. 肝機能検査

いずれの投与群においても、各来院時の肝機能検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の記述統計量を Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.3.3.3]に、シフトテーブルを Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.3.3.2]に示した。

新たに確認された又は悪化した肝機能検査値異常を重症度別に Table 52 に示す。全 Grade の肝機能検査値異常の発現割合はセミプリマブ群 58.6%、プラセボ群 41.4%であった。Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常の発現割合はセミプリマブ群 4.9%、プラセボ群 0.5%であった。

Table 52: Liver Parameters: Summary of New or Worsened Laboratory Results by NCI-CTCAE Grade (Safety Analysis Set) – Study 1788 Part 1

Parameter (CTCAE Term)	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)	
	All Grades	Grades 3/4	All Grades	Grades 3/4
Number of patients with at least one lab abnormality, n (%)	119/203 (58.6%)	10/203 (4.9%)	84/203 (41.4%)	1/203 (0.5%)
Alanine Aminotransferase (Alanine aminotransferase increased)	49/203 (24.1%)	8/203 (3.9%)	24/203 (11.8%)	0/203
Albumin (Hypoalbuminemia)	44/203 (21.7%)	2/203 (1.0%)	24/203 (11.8%)	0/203
Alkaline Phosphatase (Alkaline phosphatase increased)	31/203 (15.3%)	3/203 (1.5%)	15/202 (7.4%)	0/202
Aspartate Aminotransferase (Aspartate aminotransferase increased)	58/201 (28.9%)	6/201 (3.0%)	22/202 (10.9%)	1/202 (0.5%)
Bilirubin (Blood bilirubin increased)	25/203 (12.3%)	1/203 (0.5%)	29/203 (14.3%)	0/203

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute
Note: NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Note: Percentages are based on the number of patients with at least one post-baseline value available for that parameter.
Note: Post-baseline value is for on-treatment period only.
Note: A patient is counted only once for multiple occurrences for the same parameter.
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR Erratum Table 4

3.1.4. 尿検査

いずれの投与群においても、尿検査値のベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.3.5.3]）。

3.2. 1540 試験（進行 CSCC）：臨床検査値の解析

3.2.1. 血液学的検査

3.2.1.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化

3.2.1.1.1. Group 1～3（最終解析）

いずれの Group においても、各来院時の血液学的検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の記述統計量を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.1.4]に示した。

血液学的検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.1.2]及び[Post-text Table 14.3.3.1.3]に示した。

3.2.1.1.2. Group 6（最終解析）

各来院時の血液学的検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の記述統計量を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.1.4.g6]に示した。

血液学的検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.1.2.g6]に示した。

3.2.1.2. 新たに確認された又は悪化した臨床検査値異常

3.2.1.2.1. Group 1～3（最終解析）

新たに確認された又は悪化した血液学的検査値異常を重症度別に Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.1.1]に示す。Group 1～3 全体で、全 Grade の血液学的検査値異常の発現割合は 73.7%（190 例中 140 例）、Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は 12.6%（190 例中 24 例）であった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少（10.0%［190 例中 19 例］）、貧血（5.3%［190 例中 10 例］）、好中球数減少（0.5%［189 例中 1 例］）、血小板数減少（0.5%［190 例中 1 例］）であった。

血液学的検査値異常に関連する TEAE は、貧血（22 例［うち治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 4 例］）、リンパ球減少症（5 例［2 例］）であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.6]及び[Post-text Table 14.3.1.3.4]）。

3.2.1.2.2. Group 6（最終解析）

新たに確認された又は悪化した血液学的検査値異常を重症度別に Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.1.1.g6]に示す。Group 6 では、全 Grade の血液学的検査値異常の発現割合は 76.6%（154 例中 118 例）、Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は 10.4%（16 例）であった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少（5.8%［9 例］）、貧血（2.6%［4 例］）、好中球数減少（1.3%［2 例］）、血小板数減少及び白血球減少（各 0.6%［1 例］）であった。

血液学的検査値異常に関連する TEAE は、貧血（10 例［うち治験薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 1 例］）、好中球減少症（5 例［1 例］）、リンパ球減少症（3 例［3 例］）、血小板減少症（3 例［1 例］）、であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.6.g6]及び[Post-text Table 14.3.1.3.4.g6]）。

3.2.2. 電解質検査及びその他の生化学的検査

3.2.2.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化

3.2.2.1.1. Group 1～3（最終解析）

いずれの Group においても、各来院時の電解質検査及びその他の生化学的検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の電解質検査及びその他の生化学的検査値の記述統計量を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.2.4]及び[Post-text Table 14.3.3.4.4]に示した。

電解質検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.2.2]及び[Post-text Table 14.3.3.2.3]に、その他の生化学的検査値のシフトテーブルを[Post-text Table 14.3.3.4.2]及び[Post-text Table 14.3.3.4.3]に示した。

3.2.2.1.2. Group 6（最終解析）

各来院時の電解質検査及びその他の生化学的検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の電解質検査及びその他の生化学的検査値の記述統計量を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.2.4.g6]及び[Post-text Table 14.3.3.4.4.g6]に示した。

電解質検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.2.2.g6]及び[Post-text Table 14.3.3.2.3.g6]に、その他の生化学的検査値のシフトテーブルを[Post-text Table 14.3.3.4.2.g6]及び[Post-text Table 14.3.3.4.3.g6]に示した。

3.2.2.2. 新たに確認された又は悪化した臨床検査値異常

3.2.2.2.1. Group 1～3（最終解析）

新たに確認された又は悪化した電解質検査及びその他の生化学的検査値異常を重症度別に Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.2.1]及び[Post-text Table 14.3.3.4.1]に示す。

Group 1～3 全体で、全 Grade の電解質検査値異常の発現割合は 73.7%（190 例中 140 例）であった。Group 別の Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常の発現割合は、Group 1 で 16.9%（59 例中 10 例）。Group 2 で 11.7%（77 例中 9 例）、Group 3 で 13.0%（54 例中 7 例）であった。

Group 1～3 全体で、その他の生化学的検査値異常の発現割合は 80.0%（152 例）であった。Grade 3 又は 4 の生化学的検査値異常は、Group 1 の 1 例に発現したクレアチニン増加のみであった。

3.2.2.2.2. Group 6（最終解析）

新たに確認された又は悪化した電解質検査及びその他の生化学的検査値異常を重症度別に Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.2.1.g6]及び[Post-text Table 14.3.3.4.1.g6]に示す。

全 Grade の電解質検査値異常の発現割合は 72.2%（154 例中 112 例）、Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常の発現割合は 16.2%（25 例）であった。Grade 3 又は 4 の電解質検査値異常が認められたパラメータ（2 例以上）は、カルシウム（高カルシウム血症［4 例］及び低カルシウム血症［2 例］）、リン（低リン血症［6 例］）、カリウム（高カリウム血症［4 例］及び低カリウム血症［2 例］）、ナトリウム（低ナトリウム血症［10 例］）であった。

全 Grade のその他の生化学的検査値異常の発現割合は 77.9%（154 例中 120 例）、Grade 3 又は 4 のその他の生化学的検査値異常の発現割合は 2.6%（4 例）であった。Grade 3 又は 4 のその他の生化学的検査値異常は、クレアチニン増加（1 例）、低血糖（3 例）であった。

3.2.3. 甲状腺機能検査

3.2.3.1. Group 1～3（最終解析）

いずれの Group においても、各来院時の甲状腺機能検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の記述統計量を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.7.4]に示した。

3.2.3.2. Group 6（最終解析）

各来院時の甲状腺機能検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各来院時の記述統計量を Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.7.4.g6]に示した。

3.2.4. 尿検査

3.2.4.1. 平均値及び中央値のベースラインからの変化

3.2.4.1.1. Group 1～3（最終解析）

いずれの Group においても、各来院時の尿検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.5.4]）。

3.2.4.1.2. Group 6（最終解析）

各来院時の尿検査値（尿比重及び pH）のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.5.4.g6]）。

3.2.5. その他の臨床検査値

3.2.5.1. 肝機能検査

3.2.5.1.1. Group 1～3（最終解析）

いずれの Group においても、各来院時の肝機能検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.3.4]）。肝機能検査値異常のほとんどは、Grade 2 以下であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.3.1]）。

肝機能検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.3.2]及び[Post-text Table 14.3.3.3.3]に示した。

3.2.5.1.2. Group 6（最終解析）

各来院時の肝機能検査値のベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.3.4.g6]）。肝機能検査値異常のほとんどは、Grade 2 以下であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.3.1.g6]）。

肝機能検査値のシフトテーブルを Module 5.3.5.2 Study1540 Final Group 6 CSR [Post-text Table 14.3.3.3.2.g6]及び[Post-text Table 14.3.3.3.3.g6]に示した。

3.2.5.2. 血液凝固パラメータ

3.2.5.2.1. Group 1～3（最終解析）

いずれの Group においても、各来院時の血液凝固パラメータのベースラインからの変化量の平均値及び中央値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.6.4]）。血液凝固パラメータ異常のほとんどは、Grade 2 以下であった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.3.6.1]）。

3.2.5.2.2. Group 6（最終解析）

Group 6 では、血液凝固パラメータ（aPTT 及び INR）のデータは一度しか収集していないため、要約表は作成されていない。

4. バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）

4.1.1. バイタルサイン

いずれの投与群においても、各来院時のバイタルサインのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.4.1]）。

4.1.2. 身体所見

身体所見の異常は、セミプリマブ群で 26.5%、プラセボ群で 25.5%に認められた。臨床的に重要な異常所見は、多くが皮膚（セミプリマブ群 22.5%、プラセボ群 21.1%）及び HN（4.4%、7.4%）に認められた（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.4.2]）。これらの異常所見は、試験の対象疾患やその病期で予想されるものであった。

4.1.3. 免疫原性

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。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（Module 2.7.2 [2.1.2.3 項]）。

4.2. 1540 試験（進行 CSCC）

4.2.1. バイタルサイン

4.2.1.1. Group 1～3（最終解析）

いずれの Group においても、各来院時のバイタルサインのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.4.1]）。

4.2.1.2. Group 6（最終解析）

各来院時のバイタルサインのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 6 CSR [Post-text Table 14.3.4.1.g6]）。

4.2.2. 心電図

4.2.2.1. Group 1～3（最終解析）

試験期間中、心電図パラメータに小さな変動が認められたが、特定の傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.4.4]）。

4.2.2.2. Group 6（最終解析）

Group 6 では、心電図はスクリーニング時しか実施していないため、要約表は作成されていない。

4.2.3. 身体所見

4.2.3.1. Group 1～3（最終解析）

いずれの Group においても、各来院時の身体所見のベースラインからの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 1-3 CSR [Post-text Table 14.3.4.2]）。

4.2.3.2. Group 6（最終解析）

各来院時の身体所見のベースラインからの変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（Module 5.3.5.2 Study1540 Final Groups 6 CSR [Post-text Table 14.3.4.2.g6]）。

4.2.4. 免疫原性

治験薬投与下で ADA が発現した被験者の割合は、全ての Group で低かった。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者では、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]）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 1788 試験パート 1（高リスク CSCC）

5.1.1. 内因性要因

5.1.1.1. 年齢

被験者の年齢の中央値は、セミプリマブ群で 71.0 歳、プラセボ群で 70.5 歳であった。65 歳未満はセミプリマブ群 26.3%（54 例）及びプラセボ群 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（Table 11）。

曝露期間の中央値は 65 歳未満（セミプリマブ群で 48.0 週、プラセボ群で 47.9 週、以下同順）及び 65 歳以上 75 歳未満（48.0 週、48.0 週）と比較して 75 歳以上（42.0 週、36.0 週）で短かった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.4.1s2]）。

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。

セミプリマブ群では、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（重篤な TEAE：65 歳未満 11.1%、65 歳以上 75 歳未満 15.0%、75 歳以上 25.4%、以下同順。投与中止に至った TEAE：5.6%、7.5%、15.5%）（Table 53）。この傾向は、プラセボ群でも認められた。

年齢層別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2.s2]に示した。

年齢層別の TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.2.1s2]に示した。

年齢層別の重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.1.1s2]に示した。

Table 53: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Age (<65, ≥65 to <75, ≥75) - (Safety Analysis Set) – Study 1788

	Cemiplimab (N = 205)			Placebo (N = 204)		
	Age			Age		
	<65 years (N = 54)	65 to <75 years (N = 80)	≥75 years (N = 71)	<65 years (N = 65)	65 to <75 years (N = 68)	≥75 years (N = 71)
TEAEs	53 (98.1%)	70 (87.5%)	64 (90.1%)	58 (89.2%)	61 (89.7%)	63 (88.7%)
TEAE with NCI Grade 3/4/5	11 (20.4%)	16 (20.0%)	22 (31.0%)	7 (10.8%)	12 (17.6%)	10 (14.1%)
TE-SAEs	6 (11.1%)	12 (15.0%)	18 (25.4%)	2 (3.1%)	8 (11.8%)	9 (12.7%)
Treatment-related TEAEs	39 (72.2%)	46 (57.5%)	43 (60.6%)	30 (46.2%)	34 (50.0%)	30 (42.3%)
TEAE leading to study discontinuation	3 (5.6%)	6 (7.5%)	11 (15.5%)	0	1 (1.5%)	2 (2.8%)
TEAE leading to death	0	0	2 (2.8%)	0	0	2 (2.8%)
TEAE leading to study treatment interruption/delay	11 (20.4%)	16 (20.0%)	19 (26.8%)	7 (10.8%)	10 (14.7%)	9 (12.7%)

Abbreviations: NCI, National Cancer Institute; SAE, Serious adverse event; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.1.1s2

5.1.1.2. 性別

両群とも、女性被験者（セミプリマブ群の 16.6%、プラセボ群の 15.7%、以下同順）と比較して男性被験者（83.4%、84.3%）の割合が高かった（Table 11）。

曝露期間の中央値は、セミプリマブ群では男性被験者（48.0 週）及び女性被験者（47.0 週）で同程度であったが、プラセボ群では女性被験者（43.7 週）と比較して男性被験者（47.7 週）で長かった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.4.1s3]）。

セミプリマブ群では、男性被験者で投与中止に至った TEAE の発現割合が高かったことを除き、性別で有害事象プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。セミプリマブ群の投与中止に至った TEAE の発現割合は、男性被験者で 11.7%であり、女性被験者では認められなかった（Table 54）。女性被験者の例数が少ないことから、結果の解釈には注意が必要である。

性別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2.s3]に示した。

性別の TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.2.1s3]に示した。

性別の重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.1.1s3]に示した。

Table 54: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Gender (Male, Female) - (Safety Analysis Set) – Study 1788

	Cemiplimab (N = 205)		**Placebo (N = 204)**	
	Gender		**Gender**	
	Male (N = 171)	**Female (N = 34)**	**Male (N = 172)**	**Female (N = 32)**
TEAE	157 (91.8%)	30 (88.2%)	154 (89.5%)	28 (87.5%)
TEAE with NCI Grade 3/4/5	41 (24.0%)	8 (23.5%)	23 (13.4%)	6 (18.8%)
TE-SAE	31 (18.1%)	5 (14.7%)	17 (9.9%)	2 (6.3%)
Treatment-related TEAE	109 (63.7%)	19 (55.9%)	80 (46.5%)	14 (23.8%)
TEAE leading to study treatment discontinuation	20 (11.7%)	0	2 (1.2%)	1 (3.1%)
TEAE leading to death	2 (1.2%)	0	1 (0.6%)	1 (3.1%)
TEAE leading to study treatment interruption/delays	34 (19.9%)	12 (35.3%)	20 (11.6%)	6 (18.8%)

Abbreviations: NCI, National Cancer Institute; SAE, Serious adverse event; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.1.1s3

5.1.1.3. 民族

両群とも多くの被験者が非ヒスパニック又は非ラテン系であり（セミプリマブ群 82.4%、プラセボ群 84.8%、以下同順）、ヒスパニック又はラテン系はわずかであった（9.3%、9.8%）（Table 11）。

曝露期間の中央値は、セミプリマブ群でヒスパニック又はラテン系（47.9 週）及び非ヒスパニック又は非ラテン系（48.0 週）で同程度であり、プラセボ群でも同程度（各 47.7 週）であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.4.1s11]）。

ヒスパニック又はラテン系の被験者数が限られていることから、民族間での有害事象プロファイルの差の臨床的意義については検討できなかった（Table 55）。

民族別の TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.2.1s11]に示した。

民族別の重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.1.1s11]に示した。

Table 55: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Ethnicity (Hispanic or Latino, Not Hispanic or Latino) (Safety Analysis Set) – Study 1788

	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)	
	Ethnicity		Ethnicity	
	Hispanic or Latino (N = 19)	Not Hispanic or Latino (N = 186)	Hispanic or Latino (N = 20)	Not Hispanic or Latino (N = 184)
TEAEs	16 (84.2%)	171 (91.9%)	17 (85.0%)	165 (89.7%)
TEAE with NCI Grade 3/4/5	6 (31.6%)	43 (23.1%)	4 (20.0%)	25 (13.6%)
TE-SAEs	4 (21.1%)	32 (17.2%)	1 (5.0%)	18 (9.8%)
Treatment-related TEAEs	10 (52.6%)	118 (63.4%)	7 (35.0%)	87 (47.3%)
TEAE leading to study discontinuation	1 (5.3%)	19 (10.2%)	0	3 (1.6%)
TEAE leading to death	1 (5.3%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)
TEAE leading to study treatment interruption/delay	6 (31.6%)	40 (21.5%)	4 (20.0%)	22 (12.0%)

Abbreviations: NCI, National Cancer Institute; SAE, Serious adverse event; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.1.1s11

5.1.1.4. 人種

両群とも多くの被験者が白人であった（セミプリマブ群 90.7%、プラセボ群 91.7%）（Table 11）。高リスク CSCC 集団の人口統計学的特性と一致して、非白人の被験者は両群とも 10%未満であった。

曝露期間の中央値は、セミプリマブ群で白人（48.0 週）及び非白人（47.7 週）で同程度であり、プラセボ群でも同程度（各 47.7 週）であった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.4.1s4]）。

セミプリマブ群では、非白人被験者と比較して白人被験者で TEAE、Grade 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合が高く、プラセボ群でも同様の傾向が認められた。非白人被験者の被験者数が少なく、人種間で有害事象プロファイルの臨床的に意味のある差は認められなかった（Table 56）。

人種別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2.s4]に示した。

人種別の TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.2.1s4]に示した。

人種別の重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.1.1s4]に示した。

Table 56: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Race (White, Non-White) (Safety Analysis Set) – Study 1788

	Cemiplimab (N = 205)		Placebo (N = 204)	
	Race		Race	
	White (N = 186)	Non-white (N = 19)	White (N = 187)	Non-white (N = 17)
TEAEs	172 (92.5%)	15 (78.9%)	169 (90.4%)	13 (76.5%)
TEAE with NCI Grade 3/4/5	46 (24.7%)	3 (15.8%)	28 (15.0%)	1 (5.9%)
TE-SAEs	34 (18.3%)	2 (10.5%)	19 (10.2%)	0
Treatment-related TEAEs	118 (63.4%)	10 (52.6%)	87 (46.5%)	7 (41.2%)
TEAE leading to study discontinuation	18 (9.7%)	2 (10.5%)	3 (1.6%)	0
TEAE leading to death	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
TEAE leading to study treatment interruption/delay	42 (22.6%)	4 (21.1%)	25 (13.4%)	1 (5.9%)

Abbreviations: NCI, National Cancer Institute; SAE, Serious adverse event; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.1.1s4

5.1.1.5. 腎障害

腎障害によるセミプリマブの安全性への影響については、1788 試験では検討されていない。

5.1.1.6. 肝障害

肝障害によるセミプリマブの安全性への影響については、1788 試験では検討されていない。

5.1.2. 外因性要因

5.1.2.1. 地域

両群とも、多くがオーストラリア／ニュージーランド及びその他の地域の被験者であり、各地域からの被験者数は同程度であった（セミプリマブ群：オーストラリア／ニュージーランド 42.4%、その他の地域 39.5%、北米 18.0%。プラセボ群：43.6%、41.2%、15.2%）（Table 11）。

曝露期間の中央値は、セミプリマブ群で北米（48.0 週）、オーストラリア／ニュージーランド（48.0 週）、その他の地域（47.9 週）であり、全ての地域で同程度であった。プラセボ群では、オーストラリア／ニュージーランド（47.7 週）、その他の地域（47.9 週）と比較して北米（38.7 週）で短かった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.4.1s6]）。

セミプリマブ群では、TEAE の発現割合は北米（94.6%）及びオーストラリア／ニュージーランド（97.7%）と比較してその他の地域（82.7%）で低かった。同様に、重篤な TEAE の発現割合は北米（18.9%）及びオーストラリア／ニュージーランド（20.7%）と比較してその他の地域（13.6%）で低かった（Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.1.1s6]）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、その他の地域で低く、同様の傾向がプラセボ群でも認められた。

地域別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.1.2.1.2.s6]に示した。

地域別の TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.1.2.2.1s6]に示した。

地域別の重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.1 Study1788 CSR [Post-text Table 14.3.2.2.1.1s6]に示した。

Table 57: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by Region (North America, Australia/New Zealand, ROW) - (Safety Analysis Set) – Study 1788

	Cemiplimab (N = 205)			Placebo (N = 204)		
	Region			Region		
	North America (N = 37)	Australia/New Zealand (N = 87)	ROW (N = 81)	North America (N = 31)	Australia/New Zealand (N = 89)	ROW (N = 84)
TEAEs	35 (94.6%)	85 (97.7%)	67 (82.7%)	29 (93.5%)	85 (95.5%)	68 (81.0%)
TEAE with NCI Grade 3/4/5	9 (24.3%)	22 (25.3%)	18 (22.2%)	3 (9.7%)	18 (20.2%)	8 (9.5%)
TE-SAEs	7 (18.9%)	18 (20.7%)	11 (13.6%)	3 (9.7%)	10 (11.2%)	6 (7.1%)
Treatment-related TEAEs	24 (64.9%)	58 (66.7%)	46 (56.8%)	18 (58.1%)	50 (56.2%)	26 (31.0%)
TEAE leading to study discontinuation	4 (10.8%)	9 (10.3%)	7 (8.6%)	1 (3.2%)	0	2 (2.4%)
TEAE leading to death	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	1 (1.2%)
TEAE leading to study treatment interruption/delay	8 (21.6%)	18 (20.7%)	20 (24.7%)	4 (12.9%)	10 (11.2%)	12 (14.3%)

Abbreviations: NCI, National Cancer Institute; ROW, Rest of the World; SAE, Serious adverse event; TEAE, Treatment-emergent adverse event
Source: Module 5.3.5.1 Study R2810-ONC-1788 CSR PTT 14.3.1.1.1s6

5.2. 1540 試験（進行 CSCC）

本項では、内因性要因及び外因性要因の部分集団解析について、1540 試験（Advanced CSCC Pool）の結果を Monotherapy Pool と合わせて提示した。

5.2.1. 内因性要因

5.2.1.1. 年齢

被験者の年齢の中央値は、Monotherapy Pool と比較して Advanced CSCC Pool で高かった。いずれの併合データにおいても、年齢とともに重篤な TEAE の発現割合が増加する傾向が認められたが、これは一般集団でも加齢とともに併存疾患が増えることからも予想される結果であった。さらに、両方の併合データで 85 歳以上の被験数が少なかったことから、この年齢層について結論を導くことは困難である（Table 58）。発現した TEAE から、高齢の被験者でリスクプロファイルが異なることを示唆するような傾向は認められず、高齢者でみられる併存疾患とおおむね一致していた。全体として、セミプリマブの安全性プロファイルについて、高齢の進行固形癌患者で予測されるものであり、年齢層間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

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 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1]）。

Advanced CSCC Pool の曝露期間の中央値は、65 歳未満で 35.5 週、65 歳以上 75 歳未満で 47.6 週、75 歳以上 85 歳未満で 38.9 週、85 歳以上で 36.15 週であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1.s8]）。

Advanced CSCC Pool では、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（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.4.s8]）。TEAE の発現割合は、全ての年齢層で 97%を超えていた（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（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.1.s8]）。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］）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s8]）。

Monotherapy Pool の年齢の中央値（範囲）は、64.0（22～96）歳であり、65 歳未満は 52.2%（669 例）、65 歳以上 75 歳未満は 25.9%（332 例）。75 歳以上 85 歳未満は 16.9%（217 例）、85 歳以上は 4.9%（63 例）であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1]）。

Monotherapy Pool では、曝露期間の中央値は、65 歳未満で 23.0 週、65 歳以上 75 歳未満で 33.0 週、75 歳以上 85 歳未満で 34.0 週、85 歳以上で 35.9 週であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1.s8]）。

Monotherapy Pool では、年齢層による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.4.s8]）。TEAE の発現割合は、全ての年齢層で 90%を超えていた（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 41.6%［278 例］、65 歳以上 75 歳未満 42.2%［140 例］、75 歳以上 85 歳未満 48.8%［106 例］、85 歳以上 57.1%［36 例］）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.1.s8]）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE も、年齢とともに増加する傾向が認められた（65 歳未満 60.8%［407 例］、65 歳以上 75 歳未満 68.4%［227 例］、75 歳以上 85 歳未満 67.7%［147 例］、85 歳以上 74.6%［47 例］）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s8]）。

年齢層別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1.s8]に示した。年齢層別の被験者の内訳及び曝露状況は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.1.1.s8]及び[Table 14.1.4.1.s8]に示した。

年齢層別の TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.4.s8]に示した。年齢層別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Tables 14.3.1.3.4.s8]、[Table 14.3.2.1.2.s8]及び[Table 14.3.2.2.2.s8]に示した。

Table 58: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Age Group in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC					Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients				
	Age:				Total	Age:				Total
	<65 years (N = 78)	65 to <75 years (N = 109)	75 to <85 years (N = 123)	≥85 years (N = 48)	(N = 358)	<65 years (N = 669)	65 to <75 years (N = 332)	75 to <85 years (N = 217)	≥85 years (N = 63)	(N = 1281)
Number of TEAEs	855	1142	1168	412	3577	4938	2729	1910	597	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	86	104	140	72	402	592	315	227	90	1224
Number of serious TEAEs	38	61	97	55	251	304	178	152	68	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	77 (98.7%)	109 (100%)	122 (99.2%)	47 (97.9%)	355 (99.2%)	604 (90.3%)	314 (94.6%)	214 (98.6%)	62 (98.4%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	36 (46.2%)	46 (42.2%)	61 (49.6%)	27 (56.3%)	170 (47.5%)	278 (41.6%)	140 (42.2%)	106 (48.8%)	36 (57.1%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	22 (28.2%)	37 (33.9%)	59 (48.0%)	29 (60.4%)	147 (41.1%)	184 (27.5%)	109 (32.8%)	86 (39.6%)	36 (57.1%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	5 (6.4%)	8 (7.3%)	21 (17.1%)	9 (18.8%)	43 (12.0%)	50 (7.5%)	25 (7.5%)	30 (13.8%)	15 (23.8%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	33 (42.3%)	32 (29.4%)	44 (35.8%)	21 (43.8%)	130 (36.3%)	195 (29.1%)	98 (29.5%)	77 (35.5%)	28 (44.4%)	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	1 (1.3%)	2 (1.8%)	0	1 (2.1%)	4 (1.1%)	1 (0.1%)	4 (1.2%)	1 (0.5%)	1 (1.6%)	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)	0	0	2 (0.6%)	1 (0.1%)	3 (0.9%)	1 (0.5%)	0	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	2 (2.6%)	3 (2.8%)	8 (6.5%)	6 (12.5%)	19 (5.3%)	30 (4.5%)	20 (6.0%)	10 (4.6%)	8 (12.7%)	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.

Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s8

5.2.1.2. 性別

全体として、Advanced CSCC Pool と Monotherapy Pool 間で性別に基づく安全性の意味のある差は認められなかった。

両方の併合データとも、男性の割合が高かった（Advanced CSCC Pool で 80.7%、Monotherapy Pool で 61.2%）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1]）。

Advanced CSCC Pool では、曝露期間の中央値は女性被験者（32.0 週）と比較して男性被験者（41.7 週）で長かった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1s2]）。性別による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 59 及び Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s2]）。

Monotherapy Pool では、曝露期間の中央値は女性被験者（18.7 週）と比較して男性被験者（32.9 週）で長かった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1s2]）。性別による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 59 及び Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s2]）。

性別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1.s2]に示した。性別の被験者の内訳及び曝露状況は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.1.1.s2]及び[Table 14.1.4.1.s2]に示した。

性別の TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.4.s2]に示した。性別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Tables 14.3.1.3.4.s2]、[Table 14.3.2.1.2.s2]及び[Table 14.3.2.2.2.s2]に示した。

Table 59: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Sex in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC			Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients		
	Sex:		Total	Sex:		Total
	Male (N = 289)	Female (N = 69)	(N=358)	Male (N = 784)	Female (N = 497)	(N=1281)
Number of TEAEs	2870	707	3577	6309	3865	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	319	83	402	729	495	1224
Number of serious TEAEs	190	61	251	435	267	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	288 (99.7%)	67 (97.1%)	355 (99.2%)	742 (94.6%)	452 (90.9%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	138 (47.8%)	32 (46.4%)	170 (47.5%)	343 (43.8%)	217 (43.7%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	115 (39.8%)	32 (46.4%)	147 (41.1%)	264 (33.7%)	151 (30.4%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	35 (12.1%)	8 (11.6%)	43 (12.0%)	74 (9.4%)	46 (9.3%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	103 (35.6%)	27 (39.1%)	130 (36.3%)	251 (32.0%)	147 (29.6%)	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	3 (1.0%)	1 (1.4%)	4 (1.1%)	6 (0.8%)	1 (0.2%)	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (0.3%)	1 (1.4%)	2 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	16 (5.5%)	3 (4.3%)	19 (5.3%)	55 (7.0%)	13 (2.6%)	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s2

5.2.1.3. 民族

Advanced CSCC Pool では、多くが白人で、ヒスパニック又はラテン系は 2.2%であったため、民族について結論を導くことはできない。より大きな患者集団である Monotherapy Pool では、非ヒスパニック又は非ラテン系が 86.8%、ヒスパニック又はラテン系が 8.5%。残りの被験者は欠測又は報告なしであり（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1]）、民族による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 60 及び Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s3]）。

民族別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1.s3]に示した。民族別の被験者の内訳及び曝露状況は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.1.1.s3]及び[Table 14.1.4.1.s3]に示した。

民族別の TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.4.s3]に示した。民族別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Tables 14.3.1.3.4.s3]、[Table 14.3.2.1.2.s3]及び[Table 14.3.2.2.2.s3]に示した。

Table 60: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Ethnicity in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC				Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients			
	Ethnicity: Hispanic or Latino			Total	Ethnicity: Hispanic or Latino			Total
	Yes (N = 8)	No (N = 333)	Missing (N = 17)	(N = 358)	Yes (N = 109)	No (N = 1112)	Missing (N = 60)	(N = 1281)
Number of TEAEs	39	3372	166	3577	842	8618	714	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	10	377	15	402	100	1054	70	1224
Number of serious TEAEs	5	231	15	251	51	607	44	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	8 (100%)	330 (99.1%)	17 (100%)	355 (99.2%)	106 (97.2%)	1028 (92.4%)	60 (100%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	3 (37.5%)	159 (47.7%)	8 (47.1%)	170 (47.5%)	49 (45.0%)	484 (43.5%)	27 (45.0%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	4 (50.0%)	134 (40.2%)	9 (52.9%)	147 (41.1%)	36 (33.0%)	357 (32.1%)	22 (36.7%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	1 (12.5%)	37 (11.1%)	5 (29.4%)	43 (12.0%)	10 (9.2%)	98 (8.8%)	12 (20.0%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	3 (37.5%)	123 (36.9%)	4 (23.5%)	130 (36.3%)	26 (23.9%)	353 (31.7%)	19 (31.7%)	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	0	4 (1.2%)	0	4 (1.1%)	0	7 (0.6%)	0	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	0	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)	0	5 (0.4%)	0	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	1 (12.5%)	16 (4.8%)	2 (11.8%)	19 (5.3%)	9 (8.3%)	54 (4.9%)	5 (8.3%)	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s3

5.2.1.4. 人種

Advanced CSCC Pool では、人種が「その他」であった被験者は 1.4%であった。Monotherapy Pool では、白人が 82.9%、その他が 13.1%。残りの被験者は欠測であり（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1]）、人種による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 61 及び Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s4]）。

両方の併合データとも、曝露期間の中央値は「その他」の人種と比較して白人被験者で長かった（Advanced CSCC Pool：白人被験者 40.0 週、「その他」の被験者 18.0 週。Monotherapy Pool：30.0 週、18.05 週）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1s4]）。

人種別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1.s4]に示した。人種別の被験者の内訳及び曝露状況は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.1.1.s4]及び[Table 14.1.4.1.s4]に示した。

人種別の TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.4.s4]に示した。人種別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Tables 14.3.1.3.4.s4]、[Table 14.3.2.1.2.s4]及び[Table 14.3.2.2.2.s4]に示した。

Table 61: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Race in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC				Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients			
	Race:			Total	Race:			Total
	White (N=349)	Other (N=5)	Missing (N=4)	(N=358)	White (N=1062)	Other (N=168)	Missing (N=51)	(N=1281)
Number of TEAEs	3486	60	31	3577	8380	1199	595	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	387	11	4	402	946	209	69	1224
Number of serious TEAEs	243	4	4	251	563	104	35	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	346 (99.1%)	5 (100%)	4 (100%)	355 (99.2%)	993 (93.5%)	151 (89.9%)	50 (98.0%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	164 (47.0%)	3 (60.0%)	3 (75.0%)	170 (47.5%)	453 (42.7%)	80 (47.6%)	27 (52.9%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	142 (40.7%)	2 (40.0%)	3 (75.0%)	147 (41.1%)	338 (31.8%)	59 (35.1%)	18 (35.3%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	41 (11.7%)	1 (20.0%)	1 (25.0%)	43 (12.0%)	97 (9.1%)	14 (8.3%)	9 (17.6%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	128 (36.7%)	2 (40.0%)	0	130 (36.3%)	334 (31.5%)	45 (26.8%)	19 (37.3%)	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	3 (0.9%)	1 (20.0%)	0	4 (1.1%)	6 (0.6%)	1 (0.6%)	0	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	2 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	5 (0.5%)	0	0	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	19 (5.4%)	0	0	19 (5.3%)	59 (5.6%)	5 (3.0%)	4 (7.8%)	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s4

5.2.1.5. ECOG PS

両方の併合データとも、曝露期間の中央値は ECOG PS が 1 の被験者と比較して ECOG PS が 0 の被験者で長かった（Advanced CSCC Pool：ECOG PS が 0 で 48.1 週、ECOG PS が 1 で 35.9 週［以下同順］、Monotherapy Pool：32.9 週、24.95 週）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1.s7]）。

Advanced CSCC Pool では、半数以上（57.3%）が ECOG PS が 1 の被験者であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1]）。Grade 3 以上の TEAE の発現割合は、ECOG PS が 0 の被験者（39.2%［60 例］）と比較して ECOG PS が 1 の被験者（53.7%［110 例］）で高かった。同様に、重篤な TEAE の発現割合は、ECOG PS が 0 の被験者（30.1%［46 例］）と比較して ECOG PS が 1 の被験者（49.3%［101 例］）で高かった（Table 62）。その他の TEAE については、ECOG PS による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 62 及び Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s7]）。

Monotherapy Pool では、半数以上（59.0%）が ECOG PS が 1 の被験者であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1]）。ECOG PS による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 62 及び Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s7]）。

ECOG PS 別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1.s7]に示した。ECOG PS 別の被験者の内訳及び曝露状況は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.1.1.s7]及び[Table 14.1.4.1.s7]に示した。

ECOG PS 別の TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.4.s7]に示した。ECOG PS 別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Tables 14.3.1.3.4.s7]、[Table 14.3.2.1.2.s7]及び[Table 14.3.2.2.2.s7]に示した。

Table 62: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to ECOG Status in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC				Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients			
	ECOG status:			Total	ECOG status:			Total
	0 (N = 153)	1 (N = 205)	Missing (N = 0)	(N = 358)	0 (N = 524)	1 (N = 756)	Missing (N = 1)	(N = 1281)
Number of TEAEs	1736	1841	0	3577	4485	5680	9	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	135	267	0	402	414	807	3	1224
Number of serious TEAEs	76	175	0	251	247	454	1	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	153 (100%)	202 (98.5%)	0	355 (99.2%)	491 (93.7%)	702 (92.9%)	1 (100%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	60 (39.2%)	110 (53.7%)	0	170 (47.5%)	205 (39.1%)	354 (46.8%)	1 (100%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	46 (30.1%)	101 (49.3%)	0	147 (41.1%)	140 (26.7%)	274 (36.2%)	1 (100%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	14 (9.2%)	29 (14.1%)	0	43 (12.0%)	43 (8.2%)	76 (10.1%)	1 (100%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	56 (36.6%)	74 (36.1%)	0	130 (36.3%)	162 (30.9%)	236 (31.2%)	0	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	1 (0.7%)	3 (1.5%)	0	4 (1.1%)	2 (0.4%)	5 (0.7%)	0	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (0.7%)	1 (0.5%)	0	2 (0.6%)	2 (0.4%)	3 (0.4%)	0	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	4 (2.6%)	15 (7.3%)	0	19 (5.3%)	15 (2.9%)	53 (7.0%)	0	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s7

5.2.1.6. 腎障害

全体として、Advanced CSCC Pool と Monotherapy Pool 間で腎障害の重症度に基づく安全性の意味のある差は認められなかった。

両方の併合データで、多くの被験者の腎機能は正常であった（Table 63）。

Advanced CSCC Pool では、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は腎障害の悪化とともに増加する傾向が認められた（腎機能正常 46.6%［54 例］、軽度の腎障害 44.7%［63 例］、中等度の腎障害 50.0%［45 例］、重度の腎障害 60.0%［3 例］、透析中 83.3%［5 例］）（Table 63）。同様に、重篤な TEAE の発現割合は腎障害の悪化とともに増加する傾向が認められた（腎機能正常 37.1%［43 例］、軽度の腎障害 34.0%［48 例］、中等度の腎障害 55.6%［50 例］、重度の腎障害 60.0%［3 例］、透析中 50.0%［3 例］）。この結果は、Advanced CSCC Pool の被験者の年齢の中央値が高いことや関連する併存疾患の負荷を反映している可能性が高いと推察され、セミプリマブの安全性評価において臨床的に意味があるとは考えられなかった。その他の TEAE については、腎障害の重症度による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 63）。

Monotherapy Pool では、Grade 3 以上の TEAE の発現割合は腎障害の悪化とともに増加する傾向が認められた（腎機能正常 42.6%［209 例］、軽度の腎障害 41.2%［204 例］、中等度の腎障害 48.7%［132 例］、重度の腎障害 50.0%［4 例］、透析中 83.3%［5 例］）（Table 63）。その他の TEAE については、腎障害の重症度による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 63）。

Table 63: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Renal Impairment in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC							Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients						
	Level of Renal Impairment:						Total	Level of Renal Impairment:						Total
	Normal (N = 116)	Mild (N = 141)	Moderate (N = 90)	Severe (N = 5)	Under Dialysis (N = 6)	Missing (N = 0)	(N = 358)	Normal (N = 491)	Mild (N = 495)	Moderate (N = 271)	Severe (N = 8)	Under Dialysis (N = 6)	Missing (N = 10)	(N = 1281)
Number of TEAEs	1216	1413	849	52	47	0	3577	4072	3782	2137	60	47	76	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	128	152	98	14	10	0	402	449	443	293	15	10	14	1224
Number of serious TEAEs	74	76	83	15	3	0	251	257	245	180	15	3	2	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	115 (99.1%)	140 (99.3%)	90 (100%)	5 (100%)	5 (83.3%)	0	355 (99.2%)	460 (93.7%)	457 (92.3%)	254 (93.7%)	8 (100%)	5 (83.3%)	10 (100%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	54 (46.6%)	63 (44.7%)	45 (50.0%)	3 (60.0%)	5 (83.3%)	0	170 (47.5%)	209 (42.6%)	204 (41.2%)	132 (48.7%)	4 (50.0%)	5 (83.3%)	6 (60.0%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	43 (37.1%)	48 (34.0%)	50 (55.6%)	3 (60.0%)	3 (50.0%)	0	147 (41.1%)	151 (30.8%)	144 (29.1%)	112 (41.3%)	3 (37.5%)	3 (50.0%)	2 (20.0%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	15 (12.9%)	14 (9.9%)	12 (13.3%)	1 (20.0%)	1 (16.7%)	0	43 (12.0%)	43 (8.8%)	43 (8.7%)	31 (11.4%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	44 (37.9%)	45 (31.9%)	36 (40.0%)	3 (60.0%)	2 (33.3%)	0	130 (36.3%)	144 (29.3%)	148 (29.9%)	98 (36.2%)	4 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (20.0%)	398 (31.1%)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC							Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients						
	Level of Renal Impairment:						Total	Level of Renal Impairment:						Total
	Normal (N = 116)	Mild (N = 141)	Moderate (N = 90)	Severe (N = 5)	Under Dialysis (N = 6)	Missing (N = 0)	(N = 358)	Normal (N = 491)	Mild (N = 495)	Moderate (N = 271)	Severe (N = 8)	Under Dialysis (N = 6)	Missing (N = 10)	(N = 1281)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	1 (0.9%)	2 (1.4%)	1 (1.1%)	0	0	0	4 (1.1%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.7%)	0	0	0	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (0.9%)	1 (0.7%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	3 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	5 (4.3%)	6 (4.3%)	8 (8.9%)	0	0	0	19 (5.3%)	28 (5.7%)	23 (4.6%)	17 (6.3%)	0	0	0	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s11

5.2.1.7. 肝障害

両方の併合データで、ほとんどの被験者の肝機能は正常であった（Table 64）。そのため、肝障害の重症度による有害事象プロファイルの差を評価できなかった。

Table 64: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Hepatic Impairment in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC						Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients					
	Level of Hepatic Impairment:					Total	Level of Hepatic Impairment:					Total
	Normal (N = 347)	Mild (N = 4)	Moderate (N = 1)	Severe (N = 5)	Missing (N = 1)	(N = 358)	Normal (N = 1235)	Mild (N = 27)	Moderate (N = 5)	Severe (N = 5)	Missing (N = 9)	(N = 1281)
Number of TEAEs	3492	13	7	56	9	3577	9869	152	38	56	59	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	391	0	1	10	0	402	1181	17	10	10	6	1224
Number of serious TEAEs	244	2	0	5	0	251	682	12	2	5	1	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	344 (99.1%)	4 (100%)	1 (100%)	5 (100.0%)	1 (100%)	355 (99.2%)	1152 (93.3%)	23 (85.2%)	5 (100%)	5 (100.0%)	9 (100%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	166 (47.8%)	0	1 (100%)	3 (60.0%)	0	170 (47.5%)	541 (43.8%)	8 (29.6%)	4 (80.0%)	3 (60.0%)	4 (44.4%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	143 (41.2%)	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	147 (41.1%)	403 (32.6%)	7 (25.9%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (11.1%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	43 (12.4%)	0	0	0	0	43 (12.0%)	116 (9.4%)	1 (3.7%)	1 (20.0%)	0	2 (22.2%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	126 (36.3%)	2 (50.0%)	0	2 (40.0%)	0	130 (36.3%)	380 (30.8%)	10 (37.0%)	4 (80.0%)	2 (40.0%)	2 (22.2%)	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	4 (1.1%)	7 (0.6%)	0	0	0	0	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	5 (0.4%)	0	0	0	0	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	19 (5.5%)	0	0	0	0	19 (5.3%)	66 (5.3%)	0	2 (40.0%)	0	0	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s12

5.2.2. 外因性要因

5.2.2.1. 地域

Advanced CSCC Pool では、北米（111 例）、欧州（120 例）、その他の地域（127 例）で被験者数は同程度であった。Monotherapy Pool では、被験者数が多い順に欧州（646 例）、その他の地域（337 例）、北米（298 例）であった（Table 65）。

Advanced CSCC Pool では、曝露期間の中央値は北米（49.0 週）及びその他の地域（48.0 週）と比較して欧州（29.45 週）で短かった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1.s5a]）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、地域間で異なっていた（北米 76.6%［85 例］、欧州 59.2%［71 例］、その他の地域 78.7%［100 例］）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s5a]）。その他の TEAE については、地域による明らかな差は認められなかった（Table 65）。

Monotherapy Pool では、投与期間の中央値は地域間で同程度であった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.4.1.s5a]）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、地域間で異なっていた（北米 75.2%［224 例］、欧州 58.2%［376 例］、その他の地域 67.7%［228 例］）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.3.4.s5a]）。その他の TEAE については、地域による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 65）。

地域別の人口統計学的特性とベースライン特性は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.2.1.s5a]に示した。地域別の被験者の内訳及び曝露状況は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.1.1.s5a]及び[Table 14.1.4.1.s5a]に示した。

地域別の TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.3.1.2.4.s5a]に示した。地域別の治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の要約は Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Tables 14.3.1.3.4.s5a]、[Table 14.3.2.1.2.s5a]及び[Table 14.3.2.2.2.s5a]に示した。

Table 65: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Region in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC				Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients			
	Region:			Total	Region:			Total
	North America (N = 111)	Europe (N = 120)	ROW (N = 127)	(N = 358)	North America (N = 298)	Europe (N = 646)	ROW (N = 337)	(N = 1281)
Number of TEAEs	1348	924	1305	3577	3238	4114	2822	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	165	115	122	402	327	524	373	1224
Number of serious TEAEs	87	85	79	251	149	342	211	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	111 (100%)	119 (99.2%)	125 (98.4%)	355 (99.2%)	289 (97.0%)	586 (90.7%)	319 (94.7%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	55 (49.5%)	56 (46.7%)	59 (46.5%)	170 (47.5%)	135 (45.3%)	268 (41.5%)	157 (46.6%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	37 (33.3%)	58 (48.3%)	52 (40.9%)	147 (41.1%)	81 (27.2%)	210 (32.5%)	124 (36.8%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	13 (11.7%)	19 (15.8%)	11 (8.7%)	43 (12.0%)	30 (10.1%)	60 (9.3%)	30 (8.9%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	40 (36.0%)	40 (33.3%)	50 (39.4%)	130 (36.3%)	99 (33.2%)	198 (30.7%)	101 (30.0%)	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	2 (1.8%)	0	2 (1.6%)	4 (1.1%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (0.9%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	5 (4.5%)	11 (9.2%)	3 (2.4%)	19 (5.3%)	9 (3.0%)	48 (7.4%)	11 (3.3%)	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; ROW, rest of the world; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s5a

5.2.2.2. 全身治療歴

Advanced CSCC Pool では、多くの被験者（80.4%）が前治療として癌関連の全身治療を受けていなかった（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.3.2]）。重篤な TEAE の発現割合は、全身治療歴のない被験者（32.9%［23 例］）と比較して全身治療歴のある被験者（43.1%［124 例］）で高かった。その他の TEAE については、全身治療歴による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 66）。

Monotherapy Pool では、約半数の被験者（49.8%）が前治療として癌関連の全身治療を受けていた（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.3.2]）。全身治療歴による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 66）。

Table 66: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Prior Systemic Therapy in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC			Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients		
	Prior Systemic Therapy:		Total	Prior Systemic Therapy:		Total
	Yes (N = 70)	No (N = 288)	(N = 358)	Yes (N = 638)	No (N = 643)	(N = 1281)
Number of TEAEs	689	2888	3577	5276	4898	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	57	345	402	621	603	1224
Number of serious TEAEs	33	218	251	325	377	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	70 (100%)	285 (99.0%)	355 (99.2%)	596 (93.4%)	598 (93.0%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	31 (44.3%)	139 (48.3%)	170 (47.5%)	286 (44.8%)	274 (42.6%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	23 (32.9%)	124 (43.1%)	147 (41.1%)	191 (29.9%)	224 (34.8%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	7 (10.0%)	36 (12.5%)	43 (12.0%)	61 (9.6%)	59 (9.2%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	24 (34.3%)	106 (36.8%)	130 (36.3%)	192 (30.1%)	206 (32.0%)	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	1 (1.4%)	3 (1.0%)	4 (1.1%)	4 (0.6%)	3 (0.5%)	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	2 (2.9%)	17 (5.9%)	19 (5.3%)	17 (2.7%)	51 (7.9%)	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s9

5.2.2.3. 放射線治療歴

両方の併合データで、半数以上の被験者が前治療としての癌関連の放射線治療を受けていた（Advanced CSCC Pool の 60.9%、Monotherapy Pool の 54.0%）（Module 5.3.5.3 CSCC ISS [Table 14.1.3.4]）。

Advanced CSCC Pool では、放射線治療歴による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 67）。

Monotherapy Pool では、放射線治療歴による有害事象プロファイルの明らかな差は認められなかった（Table 67）。

Table 67: Distribution of AEs, SAEs, and Discontinuations According to Prior Radiotherapy in Study 1540 Advanced CSCC Pool and Monotherapy Pool (Safety Analysis Set)

	Advanced CSCC Pool Patients with mCSCC and laCSCC			**Monotherapy Pool All Cemiplimab Monotherapy Patients**		
	Prior Radiotherapy:		**Total**	**Prior Radiotherapy:**		**Total**
	Yes (N = 218)	**No (N = 140)**	**(N = 358)**	**Yes (N = 692)**	**No (N = 589)**	**(N = 1281)**
Number of TEAEs	2108	1469	3577	5690	4484	10174
Number of NCI Grade 3/4/5 TEAEs	228	174	402	686	538	1224
Number of serious TEAEs	136	115	251	371	331	702
Number of patients with any TEAE, n (%)	215 (98.6%)	140 (100%)	355 (99.2%)	650 (93.9%)	544 (92.4%)	1194 (93.2%)
Number of patients with any NCI Grade 3/4/5 TEAE, n (%)	100 (45.9%)	70 (50.0%)	170 (47.5%)	311 (44.9%)	249 (42.3%)	560 (43.7%)
Number of patients with any serious TEAE, n (%)	82 (37.6%)	65 (46.4%)	147 (41.1%)	220 (31.8%)	195 (33.1%)	415 (32.4%)
Number of patients who discontinued study treatment due to TEAE, n (%)	21 (9.6%)	22 (15.7%)	43 (12.0%)	73 (10.5%)	47 (8.0%)	120 (9.4%)
Number of Patients with any TEAE leading to a drug interruption/delay, n (%)	75 (34.4%)	55 (39.3%)	130 (36.3%)	213 (30.8%)	185 (31.4%)	398 (31.1%)
Number of Patients with any TEAE leading to a dose reduction, n (%)	2 (0.9%)	2 (1.4%)	4 (1.1%)	3 (0.4%)	4 (0.7%)	7 (0.5%)
Number of Patients with any TEAE leading to both a drug interruption/delay and a dose reduction, n (%)	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	5 (0.4%)
Number of Patients with any TEAE resulting in death, n (%)	9 (4.1%)	10 (7.1%)	19 (5.3%)	20 (2.9%)	48 (8.1%)	68 (5.3%)

AE, adverse event; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.
NCI grades were coded using CTCAE Version 4.03.
Final analysis for Study 1540 Groups 1-3; Data cut-off as of 25 Oct 2021 for Study 1540 Group 6. Data cut-off as of 04 Jan 2021 for Study 1676; Data cut-off as of 20 May 2021 for Study 1620; Data cut-off as of 01 Mar 2020 for Study 1624; Final analysis for Study 1423.
A patient is only counted once for multiple occurrences within a category.
Source: Module 5.3.5.3 CSCC ISS Tables 14.3.1.2.1 and 14.3.1.2.1.s10

5.3. 1788 試験（高リスク CSCC）及び 1540 試験（進行 CSCC）

5.3.1. 薬物相互作用

セミプリマブに関して薬物動態学的薬物相互作用試験は実施されていない。

5.3.2. 妊婦及び授乳婦の使用

作用機序に基づくと、妊娠中の女性にセミプリマブを投与した場合、胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠中の女性を対象としたセミプリマブの使用に関するデータは得られていない。動物実験では、PD-1/PD-L1 経路の阻害により発達中の胎児で免疫介在性の拒絶反応のリスクが上昇し、胎児が死亡する可能性が示唆されている。ヒト IgG4 は胎盤を通過することが知られていることから、セミプリマブは母体から発達中の胎児に移行する可能性がある。セミプリマブが妊娠中に投与された場合、又はセミプリマブの投与中に患者が妊娠した場合、胎児への潜在的リスクを患者に説明しなければならない。

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

5.3.3. 過量投与

セミプリマブの過量投与の事例は認められなかった。過量投与の場合、副作用の徴候や症状がないか患者を慎重に観察し、適切な対症治療を開始すること。

5.3.4. 薬物乱用

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

5.3.5. 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。

5.3.6. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

セミプリマブによる自動車運転及び機械操作に対する影響はないか、あるとしてもごくわずかである。セミプリマブの投与後に疲労が認められた。

6. 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。

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

2025 年 4 月 7 日データカットオフ時点の安全性の結果は、全体として、主要解析（2024 年 10 月 4 日データカットオフ）と一貫していた（Module 5.3.5.4 Study1788 DCO 07 Apr 2025 [Post-text Table 14.1.4.1]）。

TEAE は Module 5.3.5.4 Study1788 DCO 07 Apr 2025 [Post-text Table 14.3.1.1.1～14.3.1.3.6]に、重篤な TEAE、死亡及び特に注目すべき有害事象は Module 5.3.5.4 Study1788 DCO 07 Apr 2025 [Post-text Table 14.3.2.1.1.1～14.3.2.5.17]に、臨床検査値の評価は Module 5.3.5.4 Study1788 DCO 07 Apr 2025 [Post-text Table 14.3.3.1.1～14.3.3.5.3]に示した。

8. 日本人被験者における安全性の結果

8.1. 1788 試験パート 1：高リスク CSCC

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）（Module 5.3.5.4 Study 1788 [Post-text Table 14.1.1.4.1jp]）。

日本人被験者の内訳及び人口統計学的特性（FAS）は、Module 2.7.3 [2.3.1.1 項]及び[2.3.1.2 項]を参照のこと。

8.1.1. 有害事象の概略

日本人被験者に発現した TEAE の概要を Table 68 に示す。

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。

Table 68: Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Safety Analysis Set - Japanese Subjects Only) – Study 1788 Part 1

Participant with at least one	Cemiplimab (N=3)	Placebo (N=8)
TEAE	2 (66.7%)	4 (50.0%)
TEAE with NCI Grade 3/4/5	0	0
TE-SAE	0	0
Treatment-related TEAEs	2 (66.7%)	1 (12.5%)
TEAE leading to study treatment discontinuation	0	0
TEAE leading to death	0	0
TEAE leading to study treatment interruption/ delay	[redacted]	[redacted]

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; TEAE, Treatment-emergent adverse event; SAE, Serious Adverse Event.
Data cutoff as of 04 Oct 2024.
NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
Source: Module 5.3.5.4 R2810-ONC-1788 PTT 14.3.1.1.1jp

8.1.2. TEAE

日本人被験者における TEAE の発現割合（Table 69）は、試験の全体集団における TEAE の発現割合（Table 13）と同程度であった。

Table 69: Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and NCI Grade (All, Grade ≥3) (Safety Analysis Set - Japanese Subjects Only) – Study 1788

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N = 3)		Placebo (N = 8)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
Number of participants with at least one such TEAE (%)	2 (66.7%)	0	4 (50.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7%)	0	2 (25.0%)	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
胃腸障害	1 (33.3%)	0	2 (25.0%)	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0
感染症および寄生虫症	1 (33.3%)	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0

System Organ Class, n (%) Preferred Term, n (%)	Cemiplimab (N = 3)		Placebo (N = 8)	
	All Grades	Grades 3/4/5	All Grades	Grades 3/4/5
[redacted]	1 (33.3%)	0	0	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0
[redacted]	0	0	1 (12.5%)	0

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE, Treatment-emergent adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI, National Cancer Institute; PT, Preferred term; SOC, System organ class.
Data cutoff as of 04 Oct 2024.
All adverse events were coded using MedDRA Version 27.0. NCI grades were coded using CTCAE Version 5.
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.
Source: Module 5.3.5.4 R2810-ONC-1788 PTT 14.3.1.2.2.1jp

8.2. 1788 試験パート 2：高リスク CSCC

1788 試験パート 2 において、日本人被験者で発現した有害事象の一覧は、Module 5.3.5.4 Study1788 [Post-text Listing 16.2.7.2jp]に示した。

8.3. 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をみとめた 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 [2.3.2 項]）。

9. 安全性の結論

高リスク CSCC 及び進行 CSCC の安全性の結果についての結論及び考察は、Module 2.5 [5.13 項]及び[6 項]に示した。

10. 参考文献

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

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.

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。

目次

略号及び用語の定義 3
1. 個々の試験のまとめ 5
1.1. R2810-ONC-1788 試験（国際共同治験）：術後再発高リスク皮膚有棘細胞癌患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブとプラセボを比較する、無作為化、プラセボ対照、二重盲検第 3 相試験（評価資料） 5
1.1.1. 概要 5
1.1.1.1. 治験の表題 5
1.1.1.2. 治験実施計画書番号 5
1.1.1.3. 治験実施医療機関 5
1.1.1.4. 治験期間 5
1.1.1.5. 開発のフェーズ 5
1.1.1.6. 目的及び評価項目 5
1.1.1.7. 治験方法 6
1.1.1.8. 被験者数 7
1.1.1.9. 診断及び主な選択・除外基準 7
1.1.1.10. 治験薬 8
1.1.1.11. 統計手法 8
1.1.2. 結果の要約 9
1.1.2.1. 被験者の内訳 9
1.1.2.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性 10
1.1.2.3. 治験薬への曝露 10
1.1.2.4. 有効性の結果 11
1.1.2.5. 安全性の結果 11
1.1.2.6. 薬物動態及び免疫原性の結果 12
1.2. R2810-ONC-1540 試験（海外試験）：進行皮膚有棘細胞癌患者を対象としたセミプリマブの第 2 相試験（評価資料） 13
1.2.1. 概要 13
1.2.1.1. 治験の表題 13
1.2.1.2. 治験実施計画書番号 13
1.2.1.3. 治験実施医療機関 13
1.2.1.4. 治験期間 13
1.2.1.5. 開発のフェーズ 14
1.2.1.6. 目的 14

1.2.1.7. 治験方法 15
1.2.1.8. 被験者数 16
1.2.1.9. 診断及び主な選択・除外基準 16
1.2.1.10. 治験薬 16
1.2.1.11. 評価項目 17
1.2.1.12. 評価方法 17
1.2.1.13. 統計手法 18
1.2.2. 結果の要約 19
1.2.2.1. 被験者の内訳 19
1.2.2.2. 有効性 19
1.2.2.3. 安全性 22
1.2.2.4. 薬物動態及び免疫原性の結果 25

表目次

Table 1: 主な目的及び評価項目 5
Table 2: 解析対象集団及び各 Group の被験者数（最終解析時） 16

図目次

Figure 1: Nodal and Non-nodal High-risk Criteria 7

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
AESI	Adverse Event of Special Interest	特に重要な有害事象
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CSCC	Cutaneous squamous cell carcinoma	皮膚有棘細胞癌
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
C_{trough}	Trough concentration	トラフ血中濃度（C_{min}）
DFS	Disease-free survival	無病生存期間
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	–
FAS	Full analysis set	-
GHS/QoL	Global Health Status/Quality of Life	–
HN	Head and neck	頭頸部
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学染色法
imAE	immune-mediated adverse event	免疫介在性有害事象
IRR	Infusion-related reaction	
ITT	Intention-to-treat	-
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NAb	Neutralizing antibody	中和抗体
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed death receptor-1	-
PD-L1	Programmed death-ligand 1	-
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRO	Patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PS	Performance status	パフォーマンスステータス

略号	英語	日本語
Q2W	Every 2 weeks	2 週間間隔
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	固形がんの治療効果判定基準
RT	Radiotherapy	放射線療法
SAF	Safety analysis set	安全性解析集団
SD	Stable disease	安定
SPT	Second primary tumor	二次性の原発性腫瘍
SOC	System organ class	器官別大分類
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TTR	Time to response	奏効までの期間

1. 個々の試験のまとめ

1.1. R2810-ONC-1788 試験（国際共同治験）：術後再発高リスク皮膚有棘細胞癌患者を対象に術後補助療法としてのセミプリマブとプラセボを比較する、無作為化、プラセボ対照、二重盲検第 3 相試験（評価資料）

1.1.1. 概要

1.1.1.1. 治験の表題

A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo after Surgery and Radiation Therapy in Patients with High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma

1.1.1.2. 治験実施計画書番号

R2810-ONC-1788

1.1.1.3. 治験実施医療機関

北米、南米、欧州及びアジア太平洋地域の 16 ヵ国 107 施設

1.1.1.4. 治験期間

試験開始日：2019 年 6 月 4 日

データカットオフ日：2024 年 10 月 4 日

1.1.1.5. 開発のフェーズ

第 3 相

1.1.1.6. 目的及び評価項目

Table 1: 主な目的及び評価項目

目的	評価項目
主要目的及び主要評価項目	
手術及び放射線療法後に術後補助療法としてセミプリマブ又はプラセボの投与を受けた高リスク CSCC 患者の DFS を比較する	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と定義する。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する
副次目的及び副次評価項目	
手術及び放射線療法後に術後補助療法としてセミプリマブ又はプラセボの投与を受けた高リスク CSCC 患者の OS を比較する	OS：無作為化時点から死亡日までの期間と定義する。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する

目的	評価項目
手術及び放射線療法後に術後補助療法としてセミプリマブ又はプラセボの投与を受けた高リスク CSCC 患者の局所領域再発までの期間を比較する	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と定義する。局所領域再発が認められないまま死亡した被験者のデータの打切り日は、死亡日とする。局所領域再発が認められず死亡していない被験者の局所領域再発までの期間のデータの打切り日は、腫瘍の最終評価日とする
手術及び放射線療法後に術後補助療法としてセミプリマブ又はプラセボの投与を受けた高リスク CSCC 患者の遠隔再発までの期間を比較する	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と定義する。遠隔再発が認められないまま死亡した被験者のデータの打切り日は、死亡日とする。遠隔再発が認められず死亡していない被験者の遠隔再発までの期間のデータの打切り日は、腫瘍の最終評価日とする
手術及び放射線療法後に術後補助療法としてセミプリマブ又はプラセボの投与を受けた高リスク CSCC 患者の SPT の累積発現件数を比較する	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
手術及び放射線療法後に術後補助療法としてセミプリマブ又はプラセボの投与を受けた高リスク CSCC 患者の安全性を評価する	安全性：TEAE の発現割合及び重症度、並びに死亡及び臨床検査値異常の発現割合及び重症度
血清中のセミプリマブの薬物動態及び免疫原性を評価する	血清中のセミプリマブ濃度及び血清中の ADA で示される免疫原性

1.1.1.7.　治験方法

本試験は、手術及び放射線療法後の再発高リスクの CSCC 患者を対象に、術後補助療法としてのセミプリマブとプラセボを比較する、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、多施設共同、第 3 相試験で、現在進行中である。

本試験は 2 つのパートで構成された。

<u>パート 1（二重盲検）</u>

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）及び追跡調査期間から構成された。被験者は、再発が認められるまで又は治験終了まで、投与後の追跡調査を受けた。パート 1 で主要評価項目である DFS を評価した。手術及び放射線療法後、スクリーニング評価を実施した。適格基準を満たし、手術検体の病理診断で高リスクの病変が確認された被験者を、セミプリマブ群又はプラセボ群に 1:1 の比で割り付けた。

全ての被験者は、再発、死亡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。

追跡調査期間は、投与の終了後に開始した。投与の終了は、計画された 48 週間の治療期間の終了又はその他の理由による早期中止のいずれかによるものとした。

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、主要評価項目である DFS は評価しなかった。

1.1.1.8. 被験者数

計画時：約 412 例を登録し、2 つの投与群それぞれ約 206 例を無作為化することとした。

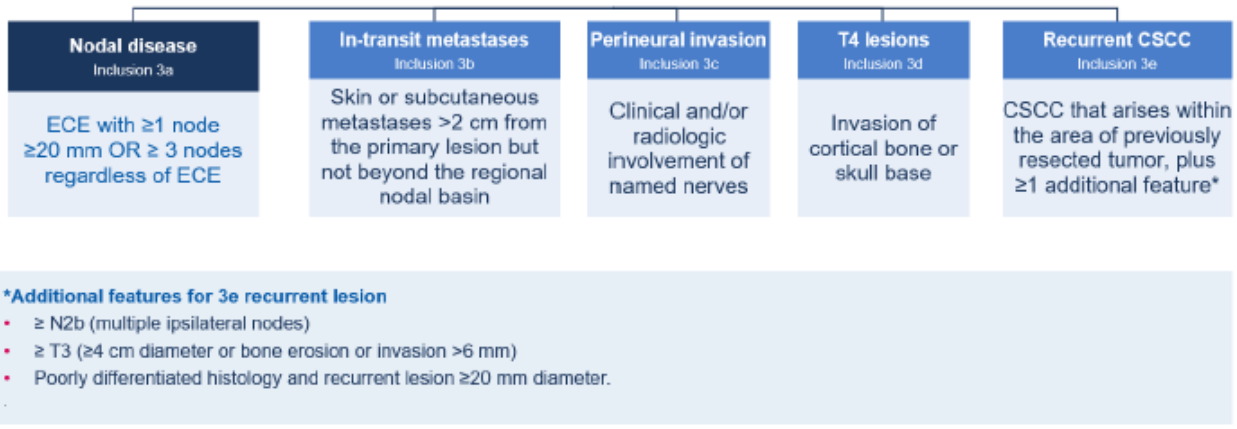
解析時：

- FAS：415 例（セミプリマブ群 209 例、プラセボ群 206 例）
- SAF：409 例（セミプリマブ群 205 例、プラセボ群 204 例）
- PK 解析対象集団：218 例（セミプリマブ群 197 例、プラセボ群 21 例）
- ADA 解析対象集団：287 例（セミプリマブ群 148 例、プラセボ群 139 例）

1.1.1.9. 診断及び主な選択・除外基準

本試験では、術後に放射線療法を受け、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 CSCC 患者を組み入れた。

Figure 1: Nodal and Non-nodal High-risk Criteria



Note: Tumors with nodal and non-nodal criteria were categorized as nodal.
Abbreviations: CSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; ECE, extracapsular extension, HN, Head and neck; LN, Lymph nodes; T, Tumor stage

1.1.1.10. 治験薬

治験薬は 30 分間（±10 分）かけて静脈内投与する。

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。

本承認申請では、治験実施計画書初版及び治験実施計画書第改訂第 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。

1.1.1.11. 統計手法

有効性の解析対象集団は FAS（ITT）とした。FAS は、無作為化された全ての被験者からなり、無作為化時の割付けに基づく ITT 集団であった。

主要評価項目である DFS について最終解析に加えて 3 回の中間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。DFS の最終解析は、165 件の DFS イベント発生時に行うこととした。

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、DFS に関し Lan-DeMets 法（O’Brien-Fleming 型）に従って事前に規定した統計学的閾値を超えていたため、本解析を有効性の主要解析とした。

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。

主要評価項目の DFS は、層別 log-rank 検定により解析した。ハザード比及びその 95% CI は、層別 Cox 回帰モデルで推定され（タイデータには Efron 法を用いた）、投与群を共変量とした。無作

為化では、高リスク腫瘍部位（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、その他の地域）等で層別化された。Kaplan-Meier 法により、中央値及び特定の時点の DFS 率及びその 95% CI を推定した。

全ての副次評価項目は記述統計により要約し、検定は行わなかった。

部分集団解析

DFS の探索的解析は用法・用量（Q3W 継続、Q3W 開始/Q6W 切替）別に実施し、セミプリマブ群とプラセボ群間のハザード比（95% CI）を用法・用量ごとに記述的に要約した。

探索的解析

PD-L1 発現状況（IHC［SP263、Roche/Ventana］による PD-L1 発現率≥1%、PD-L1 発現率<1%）別の部分集団を対象に、術後補助療法としてのセミプリマブ群とプラセボ群の DFS を比較した。

安全性の解析

SAF には、全ての無作為化された被験者のうち、いずれかの治験薬（実際に受けた投与に基づく）の投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。投与遵守状況、治験薬の曝露、安全性評価項目の解析は SAF に基づき行った。安全性解析には、以下に定義する期間を用いた。

- Treatment 期間：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

PK 解析対象集団には、治験薬又はプラセボが投与され、初回投与後に少なくとも 1 時点において欠測ではないセミプリマブ濃度が得られた被験者を含めた。

ADA 解析対象集団は、治験薬（実薬又はプラセボ）が投与され、治験薬の初回投与後に 1 回以上 ADA の結果が得られている全ての被験者を含めた。ADA 解析は割り付けられた治療ではなく実際に投与された治療に基づいて行った。

1.1.2. 結果の要約

1.1.2.1. 被験者の内訳

2024 年 10 月 4 日のデータカットオフ時点において、パート 1 では、セミプリマブ群の 17.2%（36/209 例）及びプラセボ群の 16.0%（33/206 例）が投与を継続中であった。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。

1.1.2.2. 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。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］、以下同順）、男性（83.3%［174/209 例］、84.5%［174/206 例］）、65 歳以上（73.2%［153/209 例］、68.4%［141/206 例］）、原発部位が HN（79.4%［166/209 例］、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。

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。

高リスク CSCC に対する放射線療法完了から無作為化までの期間の中央値（四分位範囲）は、セミプリマブ群及びプラセボ群でいずれも 1.3（1.1～1.8）ヵ月であった。

セミプリマブ群とプラセボ群で頻度の高かった病歴（いずれかの群で 10%以上）は高血圧（セミプリマブ群 54.6%、プラセボ群 60.8%、以下同順）、2 型糖尿病（16.6%、9.3%）、高コレステロール血症（15.6%、10.8%）、疲労（13.7%、14.7%）、変形性関節症（12.2%、11.8%）、胃食道逆流症（11.2%、13.2%）、放射線皮膚損傷（11.2%、12.7%）、良性前立腺肥大症（11.2%、10.8%）、口渇（11.2%、10.3%）、味覚障害（10.7%、7.8%）、心房細動（9.8%、10.8%）、うつ病（8.3%、11.3%）、高脂血症（7.8%、10.3%）であった。過去の病歴及び併存疾患に関しては臨床的に重要な不均衡は認められなかった。

1.1.2.3. 治験薬への曝露

パート 1 では、409 例（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。Q3W のみで投与（Q3W 継続）を受けたのはセミプリマブ群 31.7%（65 例）、プラセボ群 31.4%（64 例）であり、Q3W で投与開始後に Q6W に切り替えて投与（Q3W 開始/Q6W 切替）を受けたのはセミプリマブ群 68.3%（140 例）、プラセボ群 68.6%（140 例）であった。

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・用量別での曝露期間の中央値（範囲）は、Q3W 継続ではセミプリマブ群（65 例）で 20.9（3～49）週、プラセボ群（64 例）で 25.0（3～48）週であった。Q3W 開始/Q6W 切替での、Q6W 投与までの曝露期間の中央値（範囲）は、セミプリマブ群（140 例）で 35.7（2～40）週、プラセボ群（140 例）で 33.0（2～39）週であった。Q3W 開始/Q6W 切替では、全体の曝露期間の中央値（範囲）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。

1.1.2.4. 有効性の結果

第 1 回中間解析において、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。また、観察期間の中央値（範囲）は全体で 24.0（2～64）ヵ月であった。解析時点での DFS イベント件数は全体で 89 件（セミプリマブ群 24 件、プラセボ群 65 件）であり、その内訳は、再発 79 件、再発なしの死亡 10 件であった。

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ハザード比はそれぞれ 0.443 及び 0.252 であり、有効性は同程度であった。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様であることが示唆された。

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（ハザード比はそれぞれ 0.195 及び 0.346）、セミプリマブの臨床的に意義のある有効性が示された。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）。

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。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。

さらに、投与期間中、セミプリマブ群で QoL はおおむね維持されており、プラセボ群と比較して臨床的に意義のある変化は認められなかった。

1.1.2.5. 安全性の結果

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 は、両群で各 1.0%（各 2 例）に発現した。セミプリマブの安全性のプロファイルは、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 阻害薬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。

確定した imAE 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（セミプリマブ群 22.9%、プラセボ群 6.4%）。Grade 3 以上の imAE はセミプリマブ群の 7.3%に発現したが、プラセボ群では認められなかった。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 阻害薬で確立されているものと同様であり、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。臨床検査値異常においても臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

セミプリマブ群の用法・用量別の TEAE の発現割合は、Q3W 継続（90.8%）と Q3W 開始/Q6W 切替（91.4%）間で同程度であった。いずれの用法・用量においても新たな安全性シグナルは認められなかった。

1.1.2.6. 薬物動態及び免疫原性の結果

Q3W 継続と Q3W 開始/Q6W 切替の間で、平均トラフ濃度（C_{trough}）に顕著な差は認められなかった。セミプリマブは、これまでに検討された全ての適応症において治験薬投与下で発現した ADA の発現割合が非常に低く、治験薬投与下で増強した ADA は認められていない。用法・用量にかかわらず、セミプリマブ投与を受けた全ての患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%）。治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者の割合は、セミプリマブ群とプラセボ群で同程度であった。

1.2. R2810-ONC-1540 試験（海外試験）：進行皮膚有棘細胞癌患者を対象としたセミプリマブの第 2 相試験（評価資料）

本項には、以下の治験総括報告書の内容が含まれる。

- 2018 年 2 月 22 日付の報告書：Group 1 の主要解析（2017 年 10 月 27 日データカットオフ）
- 2019 年 7 月 9 日付の報告書：Group 2 の主要解析（2018 年 10 月 10 日データカットオフ）及び Group 3 の主要解析（2018 年 9 月 20 日データカットオフ）
- 2022 年 6 月 13 日付の報告書：Group 1、Group 2 及び Group 3 の最終解析（いずれも 2022 年 3 月 1 日データベースロック）
- 2024 年 8 月 19 日付の報告書：Group 4 及び Group 5 の最終解析（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データベースロック）及び Group 6 の最終解析（2024 年 1 月 17 日データベースロック）

特に記載がない場合は、各 Group について最終解析の結果を示した。

なお、2019 年 7 月 9 日付の報告書は、子宮頸癌を対象とした承認申請時に提出済みである（eCTD 受付番号[redacted]）。

1.2.1. 概要

1.2.1.1. 治験の表題

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

1.2.1.2. 治験実施計画書番号

R2810-ONC-1540

1.2.1.3. 治験実施医療機関

- Group 1～3：3 ヵ国（米国、ドイツ、オーストラリア）35 施設
- Group 4：4 ヵ国（欧州 3 ヵ国、オーストラリア）14 施設
- Group 5：2 ヵ国（米国、オーストラリア）7 施設
- Group 6：7 ヵ国（欧州 5 ヵ国、オーストラリア、ブラジル）39 施設

1.2.1.4. 治験期間

試験開始日：2016 年 8 月 7 日

主要解析のデータカットオフ日：

Group 1：2017 年 10 月 27 日

Group 2：2018 年 10 月 10 日

Group 3：2018 年 9 月 20 日

最終解析のデータベースロック日：

Group 1～3：2022 年 3 月 1 日

Group 6：2024 年 1 月 17 日

Group 4～5：20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日

1.2.1.5. 開発のフェーズ

第 2 相

1.2.1.6. 目的

主要目的

Group 1～4：以下の各 Group において、独立中央判定による ORR に基づき、セミプリマブ単独投与の有効性を評価する。

- Group 1（転移性 CSCC 患者）：セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与
- Group 2（局所進行 CSCC 患者）：セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与
- Group 3（転移性 CSCC 患者）：セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与
- Group 4（進行 CSCC［転移性 CSCC 又は局所進行 CSCC］患者）：セミプリマブ 600 mg を Q4W で静脈内投与

Group 6：進行 CSCC（転移性 CSCC 又は局所進行 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有効性及び安全性を評価する。

Group 5：探索的なコホートのため主要目的は設定されなかった。

副次目的

Group 1～4 及び Group 6：

- 治験担当医師判定による ORR を評価する。
- 独立中央判定及び治験担当医師判定による DOR 及び PFS 並びに OS を評価する。
- 独立中央判定による CR 率を評価する。

- セミプリマブの安全性及び忍容性を評価する。
- セミプリマブの PK を評価する（一部の実施医療機関のみ）。
- セミプリマブの免疫原性を評価する。

Group 1～5：

- EORTC QLQ-C30 を用いて QoL への影響を評価する。

Group 6：

- IHC を用いて PD-L1 発現状況と有効性評価項目（ORR、DOR、PFS）との関連性を評価する。

1.2.1.7. 治験方法

本試験は、進行 CSCC 患者を対象に、セミプリマブの有効性及び安全性を評価する、非無作為化、多施設共同、第 2 相試験で、現在進行中である。

初期の試験デザインには Group 1 及び Group 2 のみが含まれた。

- Group 1：転移性 CSCC 患者にセミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与した（最長 96 週間）。転移（肺、肝、骨、リンパ節等）を有する患者を対象とした。
- Group 2：局所進行 CSCC 患者にセミプリマブ 3mg/kg を Q2W で静脈内投与した（最長 96 週間）。予測される死亡リスク／外観不良又は前治療無効により、外科的切除又は放射線療法が適応とならない患者を対象とした。

治験実施計画書改訂第 3 版で、Group 3 を追加した。

- Group 3：転移性 CSCC 患者にセミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した（最長 54 週間）。Group 3 は、Group 1 の登録終了後に開始し、Group 1 と同様に、転移（リンパ節転移又は遠隔転移）を有する患者を対象とした。

治験実施計画書改訂第 6 版で、Group 4 及び Group 5 を追加した。

- Group 4：進行 CSCC 患者にセミプリマブ 600 mg を Q4W で静脈内投与した（最長 48 週間）。
- Group 5：進行 CSCC 患者にセミプリマブ 438 mg を単回皮下投与後、セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した（最長 54 週間）。

治験実施計画書改訂第 7 版で Group 6 を追加した。

- Group 6：進行 CSCC 患者にセミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した（最長 108 週間）。

治験実施計画書改訂第 9 版で、Group 6 の皮下投与への切り替えを追加した。27 週間以上静脈内投与を受けた後、進行が認められない場合、任意で皮下投与に切り替え可能とした。皮下投与へ切り替えた最初の 12 例には、セミプリマブ 350 mg を Q3W で、続く 6 例にはセミプリマブ 1050 mg を Q6W で皮下投与した。

1.2.1.8. 被験者数

Table 2: **解析対象集団及び各 Group の被験者数（最終解析時）**

Group	計画例数	FAS	SAF	PK	ADA	バイオマーカー
Group 1～3	最大 182 例	193 例	193 例	189 例	157 例	48 例（Group 2）
Group 6	最大 167 例	167 例	165 例	164 例	133 例	167 例
Group 4	最大 63 例	63 例	63 例	63 例	49 例	-
Group 5	最大 10 例	9 例	9 例	9 例	8 例	-

1.2.1.9. 診断及び主な選択・除外基準

リンパ節転移若しくは遠隔転移がある転移性 CSCC、又は外科的切除若しくは放射線療法が適応とならない局所進行 CSCC と診断された 18 歳以上の男女

1.2.1.10. 治験薬

- Group 1（転移性 CSCC）及び Group 2（局所進行 CSCC）：セミプリマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与した（最長 96 週間）。個々の被験者の体重に応じて用量を調整した。各サイクルの体重が 10%以上の場合は用量を調整し、10%未満の場合は治験担当医師の判断で用量を調整した。
- Group 3（転移性 CSCC）：セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した（最長 54 週間）。
- Group 6（進行 CSCC）：セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した（最長 108 週間）。27 週間以上静脈内投与後、任意で皮下投与（350 mg Q3W 又は 1050 mg Q6W）に切り替えた場合、各投与は 350 mg（2 mL）の単回皮下注射又は 350 mg（2 mL）ずつ 3 回の皮下注射で実施した。
- Group 4（進行 CSCC）：セミプリマブ 600 mg を Q4W で静脈内投与した（最長 48 週間）。
- Group 5（進行 CSCC）：セミプリマブ 438 mg を単回皮下投与後、セミプリマブ 350 mg を Q3W で静脈内投与した（最長 54 週間）。

1.2.1.11. 評価項目

主要評価項目（Group 5 を除く）

有効性の主要評価項目は、独立中央判定による ORR とした。

ORR は、各 Group の FAS において、最良総合効果が CR 又は PR であった被験者（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）の割合として算出した。最良総合効果は、全ての腫瘍評価に基づいて決定し、最も良い結果を採用した。各評価時点で 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評価した。

投与開始から 39 日（6 週間×7 日－3 日）以上経過後に 1 回以上 SD の基準を満たした場合、SD とした。最良総合効果が PD の場合は、RECIST 1.1 又は複合奏効判定基準による確認は不要であった。ベースライン以降に腫瘍評価が得られていない（欠測又は評価不明）被験者の最良総合効果は、評価不能とした。Non-CR/Non-PD は、腫瘍の測定不能の場合のみに適用した。

副次評価項目

- 治験担当医師判定による ORR
- DOR：最良総合効果が CR 又は PR の被験者で、CR 又は PR が記録された時点から、最初に再発若しくは PD が確認された日、又は死因を問わない死亡が記録された日のいずれか早い日までの期間
- PFS：登録時点から再発、PD 又は死因を問わない死亡が最初に記録された日までの期間
- OS：登録時点から死因を問わない死亡までの期間
- CR 率
- EORTC QLQ-C30 を用いた PRO のスコア変化（Group 6 を除く）
- 有害事象
- 血清中セミプリマブ濃度
- 抗セミプリマブ抗体
- Group 6 のみ：PD-L1 発現状況（IHC）と有効性の評価項目（ORR、DOR、PFS）との関連性

1.2.1.12. 評価方法

腫瘍評価は、画像診断で測定可能病変が認められる被験者を対象に、CT 又は MRI を用いて RECIST 1.1 に基づき実施した。外部から視認可能な病変を有する被験者については、必要に応じて放射線画像評価と併せて複合効果判定基準により評価した。全ての画像診断、写真及び生検結果は、盲検化された独立中央判定により評価した。

セミプリマブの安全性及び忍容性は、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査、凝固能、免疫学的安全性及び免疫グロブリン測定によって評価した。被験者は、同意文書に署名した時点から治験薬最終投与後 105 日（半減期の 5 倍）までに発現した全ての有害事象について観察し、報告するよう求められた。安全性データは、独立データモニタリング委員会によって継続的に評価された。併用薬は、同意文書に署名した時点から治験薬最終投与後 30 日までを報告対象とした。

PK 評価、ADA 測定及び臨床検査による安全性評価及び研究目的のために血液検体を収集した。

被験者は、ゲノムサブスタディに任意で参加することが可能であった。参加希望者からは、別途同意を取得し、DNA 解析用の血液検体を採取した。

1.2.1.13. 統計手法

有効性の解析対象集団は FAS とした。FAS には、データカットオフ又はデータベースロック時点で登録されていた全ての被験者が含まれた。

SAF には、セミプリマブの投与を 1 回以上受けた全ての被験者が含まれた。SAF は、投与遵守率、投与状況及び安全性の解析対象集団とした。

PK 解析対象集団には、いずれかの用量のセミプリマブが投与され、初回投与後に 1 時点以上において欠測ではないセミプリマブ濃度が得られた被験者を含めた。

ADA 解析対象集団には、いずれかの用量のセミプリマブが投与され、初回投与後に 1 回以上抗セミプリマブ抗体の結果が得られている全ての被験者を含めた。

バイオマーカー解析対象集団には、いずれかの用量のセミプリマブが投与され、1 回以上バイオマーカー検体が得られた全ての被験者を含めた。

ORR 及び二項分布に基づく正確な両側 95% CI は Clopper-Pearson 法により算出した。95% CI の下限が、Group 1 及び Group 3 は 15%、Group 2 は 25%、Group 4 は 20%、Group 6 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。副次評価項目の DOR、PFS 及び OS は、Kaplan-Meier 法を用いて、中央値とその 95% CI を推定した。

安全性及び忍容性は、セミプリマブ投与を受けた被験者における TEAE の発現割合及び重症度により評価した。対象期間は、セミプリマブ初回投与日から最終投与後 105 日又は最終解析のデータベースロック（いずれか早い方）までの期間とした。TEAE が認められた被験者の数及び割合は、SOC 及び PT 別に、発現割合の降順で示した。重篤な TEAE 及び imAE（免疫学的関連性は治験担当医師評価による）は、Group ごとに要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の結果は、ベースライン及び各評価時点のベースラインからの変化について記述統計量を用いて要約した。

PK パラメータは記述統計量用いて要約した。

ADA の有無及び抗体価は、被験者、評価時点及び Group 別に一覧にした。ADA 陽性が認められない場合、NAb は評価しなかった。

1.2.2. 結果の要約

1.2.2.1. 被験者の内訳

1.2.2.1.1. Group 1～3

193 例（Group 1：59 例、Group 2：78 例、Group 3：56 例）が登録されセミプリマブの投与を受けた。投与継続中の被験者はいなかった。最も多かった投与中止の理由は疾患進行 29.0%（56/193 例）であった。

1.2.2.1.2. Group 4

63 例が登録されセミプリマブの投与を受けた。最も多かった投与中止の理由は疾患進行 22.2%（14/63 例）であった。

1.2.2.1.3. Group 5

9 例が登録されセミプリマブの投与を受けた。。最も多かった投与中止の理由は疾患進行 22.2%（2/9 例）であった。

1.2.2.1.4. Group 6

167 例が登録され、そのうち 165 例がセミプリマブの投与を受けた。最も多かった投与中止の理由は疾患進行 32.3%（54/167 例）であった。

1.2.2.2. 有効性

本項では、特に記載のない限り、独立中央判定による結果を示した。

1.2.2.2.1. Group 1～3

最終解析において、観察期間の中央値は、Group 1～3 で 15.74 ヵ月、Group 1 で 18.5 ヵ月、Group 2 で 15.52 ヵ月、Group 3 で 17.30 ヵ月であった。

1.2.2.2.1.1. 主要解析

主要解析時の FAS（193 例）において、主要評価項目の ORR は、Group 1（59 例）で 47.5%（95% CI：34.3, 60.9）、Group 2（78 例）で 43.6%（95% CI：32.4, 55.3）、Group 3（56 例）で 41.1%（95% CI：28.1, 55.0）であった。

全ての Group で、ORR の 95% CI の下限が事前に規定した閾値（Group 1 及び Group 3：15%、Group 2：25%）を上回った。

1.2.2.2.1.2. 最終解析

FAS（193 例）の結果を以下に示す。

- Group 1～3 全体の ORR は 47.2%（95% CI： 39.9, 54.4）であった。Group 別の 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）であった。最終解析においても、ORR の 95% CI の下限が事前に規定した閾値上回った。転移性 CSCC の被験者における ORR は Group 1（3mg/kg Q2W）と Group 3（350mg Q3W）で同程度であった。
- Group 1～3 で奏効が認められた 91 例において、DOR が 6 ヵ月以上であった被験者の割合は 92.3%（Group 1：93.3%、Group 2：88.6%、Group 3：96.2%）、Kaplan-Meier 法による推定 DOR 率は 12 ヵ月時点で 87.2%（95% CI：78.1, 92.7）であった。データベースロック時点で多くの奏効は継続していた。
- ORR 及び DOR は、データベースロック時点において、2019 年 7 月 9 日付の治験総括報告書に示した結果より改善していた。Group 1～3 の ORR は、2019 年 7 月 9 日付の報告書の 44.0%（95% CI： 36.9, 51.3、PR 63 例、CR 22 例）からデータカットオフ時点の 47.2%（95% CI： 39.9, 54.4、PR 58 例、CR 33 例）に改善した。DOR が 6 ヵ月以上であった被験者の割合も、75.3%（64/85 例）から 92.3%（84/91 例）に改善した。
- Group 1～3 の TTR の中央値（範囲）は 2.07（1.7～22.8）ヵ月であり、効果判定のための初回の腫瘍評価の時点（Group 1 及び Group 2 は約 8 週間［1.8 ヵ月］、Group 3 は約 9 週間［2.1 ヵ月］）とおおむね一致していた。
- CR 率はデータベースロック時点において、2019 年 7 月 9 日付の報告書から全体的に改善した。CR 率は 2019 年 7 月 9 日付の報告書では Group 1～3 全体で 11.4%（Group 1：16.9%、Group 2：12.8%、Group 3：3.6%）であったが、データベースロック時点では 17.1%（Group 1：20.3%、Group 2：12.8%、Group 3：19.6%）であった。Group 1～3 の CR 到達までの期間の中央値（範囲）は 11.30（1.8～22.8）ヵ月であった。
- 2019 年 7 月 9 日付の報告書での PFS の中央値は、Group 1 で 18.4 ヵ月、Group 3 で 10.4 ヵ月であったが、Group 2 では未達であった。データカットオフ時点の 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 Group 1～3 の 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の無増悪生存率は、それぞれ 56.4%（95% CI: 48.7, 63.3）及び 48.0%（95% CI: 40.3, 55.3）であった。
- OS の中央値は Group 1～3 で未達であったが、Group 1 及び Group 3 ではぞれぞれ 57.7 ヵ月及び 48.4 ヵ月であった。Kaplan-Meier 法により推定した Group 1～3 の 12 ヵ月及び 24 ヵ月時点の生存率はそれぞれ 82.8%（95% CI: 76.6, 87.6）及び 73.1%（95% CI: 66.0, 78.9）であった。

- 治験担当医師判定による ORR は 54.4%であり、独立中央判定による ORR とおおむね一致していた。
- PRO では、症状尺度、機能尺度及び GHS/QoL 尺度のベースラインからの平均変化量に有意な悪化は認められなかった。さらに、多くの症状尺度で改善がみられ、痛み、不眠、食欲低下及び便秘の有意な減少が認められた。
- IHC による PD-L1 発現状況の探索的な検討のため、Group 2 の 78 例中 48 例の投与前腫瘍検体を PD-L1 の発現状況判定に使用した。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。

1.2.2.2.2. Group 4（最終解析）

Group 4 の観察期間の中央値は 22.41 ヵ月であった。

- ORR は 61.9%（95% CI：48.8, 73.9）であった。
- 臨床的に意義のある奏効の持続が示された。Kaplan-Meier 法による推定 DOR 率は 8 ヵ月時点で 89.5%（95% CI：74.5, 95.9）であった。DOR が 6 ヵ月以上及び 12 ヵ月以上であった被験者の割合は、それぞれ 87.2%（34/39 例）及び 76.9%（30/39 例）であった。
- 多くの被験者で速やかな奏効が認められた。奏効例 39 例の TTR の中央値（範囲）は 3.61（1.8～8.5）ヵ月であった。
- CR 率は 22.2%（95% CI：12.7, 34.5）（14/63 例）であった。
- PFS の中央値は未達であった。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 75.3%（95% CI：62.4, 84.3）及び 64.8%（95% CI：51.2, 75.5）であった。PFS イベントの発生率は 42.9%であり、最終解析時点で Kaplan-Meier 法による推定値は安定していない。
- OS 中央値は未達であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の生存率は 73.2%（95% CI：60.0, 82.7）であった。OS イベントの発生率は 36.5%であり、最終解析時点で Kaplan-Meier 法による推定値は安定していない。

1.2.2.2.3. Group 5（最終解析）

探索的な Group であるため、有効性の解析は実施していない。

1.2.2.2.4. Group 6（最終解析）

Group 6 の観察期間の中央値は 15.24 ヵ月であった。

- ORR は、47.3%（95% CI：39.5, 52.2）であった。
- 臨床的に意義のある奏効の持続が示された。Kaplan-Meier 法による推定 DOR 率は 8 ヵ月時点で 90.7%（95% CI：81.4, 95.4）であった。データベースロック時点で多くの奏効は継続中であった。
- 臨床的に意義のある奏効の持続が示された。奏効例 79 例の TTR の中央値（範囲）は 2.1（1.4～20.7）ヵ月であり、効果判定のための初回の腫瘍評価の時点とおおむね一致していた。
- CR 率は 10.8%（95% CI：6.5, 16.5）（18/167 例）であった。CR 到達までの期間の中央値は 10.35 ヵ月であった。
- 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 ヵ月時点の無増悪生存率は 66.6%（95% CI：58.7, 73.6）であった。PFS イベントの発生率は 49.7%であり、最終解析時点で Kaplan-Meier 法による推定値は安定していない。
- セミプリマブを 1 回以上投与された被験者において、OS 中央値は未達であった。Kaplan-Meier 法により推定した 12 ヵ月時点の生存率は 75.9%（95% CI：68.6, 81.8）であった。OS イベントの発生率は 37.0%であり、最終解析時点で Kaplan-Meier 法による推定値は安定していない。
- 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。

1.2.2.3. 安全性

1.2.2.3.1. Group 1～3

- 曝露期間の中央値は 51.1 週、投与回数の中央値は 18 回であった。
- Grade 3 以上の TEAE の発現割合は 49.2%（95/193 例）であった。Grade 別では、Grade 3 が 74 例、Grade 4 が 16 例、Grade 5 が 5 例であった。
- 多くの TEAE は軽度又は中等度であり、投与の中断又は対症療法により管理可能であった。多く認められた TEAE（発現割合 15%以上）は、疲労 67 例、下痢 53 例、悪心 46 例、そう痒症 41 例、関節痛 34 例、発疹 32 例、咳嗽 32 例であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない Grade3 以上の TEAE の発現割合は、17.6%（34/193 例）であった。
- 重篤な TEAE の発現割合は 38.9%（75/193 例）であった。多く認められた重篤な TEAE（4 例以上）は肺臓炎 9 例、蜂巣炎 7 例、肺炎 7 例、敗血症 4 例であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は 22 例に認められた。

- 治験担当医師判定による Grade 3 又は 4 の imAE の発現割合は 15.0%（29/193 例）であった（Grade 5 の imAE は認められなかった）。2 例以上に発現した Grade 3 以上の imAE は、肺臓炎 6 例、自己免疫性肝炎 3 例、下痢 2 例、大腸炎 2 例であった。
- IRR の発現割合は 9.8%（19/193 例）であった。投与中止に至った IRR は認められなかった。
- 投与中止に至った TEAE の発現割合は 10.4%（20/193 例）であった。これらの大部分（16/20 例）は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。
- Treatment 期間に死亡した被験者の割合は 10.9%（21/193 例）であった。最も多い死因は疾患進行 7.3%（14/193 例）であった。死亡に至った TEAE の発現割合は 2.6%（5/193 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE は Group 2 の 1 例に認められた。
- 進行 CSCC 患者集団におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、350 mg Q3W と 3 mg/kg Q2W で同様であった。
- セミプリマブの安全性プロファイルは、他の PD-1/PD-L1 阻害薬で確立された安全性プロファイルとも類似し、許容可能であることが確認された。新たな安全性シグナルは特定されなかった。

1.2.2.3.2. Group 4（最終解析）

- 曝露期間の中央値は 47.40 週、投与回数の中央値は 11 回であった。
- Grade 3 以上の TEAE の発現割合は 54.0%（34/63 例）であった。Grade 別では、Grade 3 が 25 例、Grade 4 が 3 例、Grade 5 が 6 例であった。
- 多くの TEAE は軽度又は中等度であり、投与の中断や対症療法により管理可能であった。多く認められた TEAE（発現割合 15%以上）は、下痢 17 例、そう痒症 16 例、便秘 14 例、疲労 14 例、関節痛 12 例、発疹 12 例であった。
- 重篤な TEAE の発現割合は 54.0%（34/63 例）であった。2 例以上に認められた重篤な TEAE は肺炎 3 例、敗血症 3 例、心内膜炎 2 例、転倒 2 例、心筋梗塞 2 例、高カルシウム血症 2 例、血中クレアチニン増加 2 例、錯乱状態 2 例であった。
- 治験担当医師判定による imAE の発現割合は 76.2%（48/63 例）であった。重篤な imAE の発現割合は 14.3%（9/63 例）、Grade 3 以上の imAE の発現割合は 15.9%（10/63 例）であった。
- IRR の発現割合は 7.9%（5/63 例）であった。投与中止に至った IRR は認められなかった。

- 投与中止に至った TEAE の発現割合は 17.5%（11/63 例）であった。投与中止に至った imAE の発現割合は 11.1%（7/63 例）であった。
- Treatment 期間に死亡した被験者の割合は 14.3%（9/63 例）であった。最も多い死因は、9.5%（6/63 例）に認められた TEAE であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- Group 4 におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、本試験の Group 1～3 及び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 阻害薬で確立された安全性プロファイルとも類似していた。

1.2.2.3.3. Group 5（最終解析）

- Grade 3 以上の TEAE の発現割合は 33.3%（3/9 例）であった。Grade 4 以上の TEAE は認められなかった。
- 多くの TEAE は軽度又は中等度であり、投与の中断や対症療法により管理可能であった。多く認められた TEAE（発現割合 15%以上）は、斑状丘疹状皮疹 4 例、下痢 3 例、発疹 3 例、上気道感染 3 例、大腸炎 2 例、甲状腺機能低下症 2 例、悪心 2 例であった。
- 重篤な TEAE は 2 例に認められた。
- 治験担当医師判定による Grade 3 以上の imAE は 2 例（22.2%）に認められた。多く認められた Grade 3 以上の imAE はリンパ球数減少及び大腸炎（各 1 例）であった。
- IRR は認められなかった。
- 投与中止に至った TEAE は 1 例（11.1%）に認められ、治験担当医師により因果関係ありと判定された。
- Treatment 期間中の死亡は認められなかった。
- Group 5 では、Group 1～3 及び Group 6 と比較して新たな安全性シグナルは認められなかった。

1.2.2.3.4. Group 6（最終解析）

- 曝露期間の中央値は 50.90 週で、投与回数の中央値は 15 回であった。
- Grade 3 以上の TEAE の発現割合は 55.2%（91/165 例）であった。Grade 別では、Grade 3 が 63 例（38.2%）、Grade 4 が 8 例（4.8%）、Grade 5 が 20 例（12.1%）であった。

- 多くの TEAE は軽度又は中等度であり、投与の中断又は対症療法により管理可能であった。多く認められた TEAE（発現割合 20%以上）は、疲労 46 例、そう痒症 43 例、下痢 39 例、悪心 33 例であった。
- 重篤な TEAE の発現割合は 52.1%（86/165 例）であった。多く認められた重篤な TEAE（4 例以上）は肺炎 6 例、心不全 4 例、転倒 4 例、錯乱状態 4 例であった。このうち 19 例（11.5%）に認められた重篤な TEAE は因果関係が否定されなかった。
- imAE の多くは Grade 1 又は 2 であった。治験担当医師判定による Grade 3 以上の imAE の発現割合は 11.5%（19/165 例）であり、Grade 3 が 16 例、Grade 4 が 3 例、Grade 5 は認められなかった。
- IRR の発現割合は 7.9%（13/165 例）であった。投与中止に至った IRR は 1 例に認められた。
- 投与中止に至った TEAE の発現割合は 17.6%（29/165 例）であった。このうち 9.7%（16/165 例）は免疫関連と判定された。
- Treatment 期間に死亡した被験者の割合は 20.6%（34/165 例）であった。最も多い死因は、10.3%（17/165 例）に認められた TEAE であった。死亡に至った TEAE の発現割合は 12.1%（20/165 例）で、いずれも imAE ではなかった。
- Group 6 におけるセミプリマブの安全性プロファイルは、本試験の Group 1～3 及び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 阻害薬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認められなかった。

1.2.2.4. 薬物動態及び免疫原性の結果

1.2.2.4.1. Group 1～3

Group 1（転移性 CSCC 患者）と Group 2（局所進行 CSCC 患者）において、3 mg/kg Q2W 静脈内投与におけるセミプリマブ曝露は、初回投与後及び定常状態で同程度であった。

また、3 mg/kg Q2W 静脈内投与（Group 1 及び Group 2）と 350 mg Q3W 静脈内投与（Group 3）の比較においても、セミプリマブ曝露は、初回投与後及び定常状態で同程度であった。

治験薬投与下で発現した ADA は、Group 1 の 1 例で認められたが、抗体価は低く（1,000 未満）、NAb は検出されず、血清中セミプリマブ濃度の低下とも関連しなかった。Group 2 及び Group 3 では治験薬投与下で発現した ADA は認められなかった。Group 1～3 の ADA の発現割合は 0.64%であった。

1.2.2.4.2. Group 4～6

- 機能性セミプリマブ曝露は、体重換算の 3 mg/kg Q2W 静脈内投与（Group 1 及び Group 2）と固定用量の 350 mg Q3W 静脈内投与（Group 3 及び Group 6）で同程度であった。
- Group 4（600 mg Q4W 静脈内投与）では、初回投与後及び定常状態で C_{max} は用量比例的に上昇したが、初回投与及び定常状態での C_{trough} は 350 mg Q3W 静脈内投与（Group 3 及び Group 6）と同程度であった。
- Group 5（438 mg 単回皮下投与後、350 mg Q3W 静脈内投与）では、初回投与後の C_{max} は 350 mg Q3W 静脈内投与（Group 3 及び Group 6）より低かったが、定常状態の C_{max} 及び C_{trough} は他の用法・用量と同程度であった。
- Group 6 で 350 mg Q3W 皮下投与又は 1050 mg Q6W 皮下投与へ切り替えた場合の定常状態 C_{trough} は、350 mg Q3W 静脈内投与（Group 3 及び Group 6）と同程度であり、維持期の皮下投与でも同程度の曝露が得られることが示唆された。
- 本試験全体を通じて免疫原性の発現率は低かった。治験薬投与下で発現した ADA 陽性例でも、血清中セミプリマブ曝露量への影響は認められなかった。