CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
図一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　本剤の薬理学的分類 6
2.5.1.2　化学的及び製剤学的性質 6
2.5.1.3　効能・効果 6
2.5.1.4　科学的根拠 6
2.5.1.4.1　悪性腫瘍治療に対する標的としての PD-1 6
2.5.1.4.2　本剤の作用機序 7
2.5.1.5　悪性黒色腫の疫学 7
2.5.1.6　悪性黒色腫の治療の現状 7
2.5.1.7　臨床開発計画 9
2.5.1.7.1　海外での臨床開発の経緯及び計画 9
2.5.1.7.2　日本国内での臨床開発の経緯及び計画 9
2.5.1.8　臨床データパッケージ 10
2.5.1.9　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 10
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1　ヒトにおける薬物動態 13
2.5.3.2　内因性要因の評価 14
2.5.3.3　外因性要因の評価 14
2.5.3.4　ヒトにおける薬力学 15
2.5.3.5　QTc 延長の可能性 15
2.5.3.6　免疫原性 15
2.5.3.7　承認申請用量の設定根拠 16
2.5.3.8　臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲 17
2.5.4　有効性の概括評価 18
2.5.4.1　臨床試験の概略 18
2.5.4.1.1　海外第Ⅰ相試験（001試験） 18
2.5.4.1.2　海外第Ⅱ相試験（002試験） 20
2.5.4.1.3　海外第Ⅲ相試験（006試験） 20
2.5.4.1.4　国内第Ⅰ相試験（011試験） 20
2.5.4.1.5　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 21

Confidential

2.5.4.2　試験対象集団の特性 21
2.5.4.2.1　ベースラインの特性 21
2.5.4.2.2　悪性黒色腫に対する前治療 22
2.5.4.3　有効性の結果 23
2.5.4.3.1　全生存期間（OS） 23
2.5.4.3.1.1　海外第Ⅰ相試験（001試験） 23
2.5.4.3.1.2　海外第Ⅱ相試験（002試験） 24
2.5.4.3.1.3　海外第Ⅲ相試験（006試験） 24
2.5.4.3.1.4　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 25
2.5.4.3.2　無増悪生存期間（PFS） 27
2.5.4.3.2.1　海外第Ⅰ相試験（001試験） 27
2.5.4.3.2.2　海外第Ⅱ相試験（002試験） 27
2.5.4.3.2.3　海外第Ⅲ相試験（006試験） 28
2.5.4.3.2.4　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 28
2.5.4.3.3　奏効率（ORR） 30
2.5.4.3.3.1　海外第Ⅰ相試験（001試験） 30
2.5.4.3.3.2　海外第Ⅱ相試験（002試験） 30
2.5.4.3.3.3　海外第Ⅲ相試験（006試験） 30
2.5.4.3.3.4　国内第Ⅰ相試験（011試験） 31
2.5.4.3.3.5　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 31
2.5.4.3.4　奏効までの期間及び奏効期間（DOR） 32
2.5.4.3.4.1　海外第Ⅰ相試験（001試験） 32
2.5.4.3.4.2　海外第Ⅱ相試験（002試験） 32
2.5.4.3.4.3　海外第Ⅲ相試験（006試験） 33
2.5.4.3.4.4　国内第Ⅰ相試験（011試験） 33
2.5.4.3.4.5　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 33
2.5.4.3.5　推奨用法・用量に関する臨床情報及び根拠 34
2.5.4.3.6　特別な患者集団における有効性 37
2.5.4.4　有効性のまとめ及び考察 37
2.5.5　安全性の概括評価 39
2.5.5.1　全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約 39
2.5.5.2　全般的な曝露状況 40
2.5.5.2.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験） 40
2.5.5.2.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 40
2.5.5.3　有害事象の要約 40
2.5.5.3.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験） 40
2.5.5.3.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 41

C Confidential

2.5.5.4　比較的よくみられる有害事象 41
2.5.5.4.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験） 41
2.5.5.4.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 43
2.5.5.5　Grade 3以上の有害事象 43
2.5.5.5.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験） 43
2.5.5.5.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 44
2.5.5.6　死亡 45
2.5.5.6.1　海外001試験（パートB1、B2、B3及びD） 45
2.5.5.6.2　海外002試験 45
2.5.5.6.3　海外006試験 45
2.5.5.6.4　国内第Ⅰ相試験（011試験） 45
2.5.5.6.5　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 45
2.5.5.7　重篤な有害事象 46
2.5.5.7.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験） 46
2.5.5.7.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 47
2.5.5.8　投与中止に至った有害事象 47
2.5.5.8.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験） 47
2.5.5.8.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 48
2.5.5.9　休薬に至った有害事象 48
2.5.5.9.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験） 48
2.5.5.9.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 49
2.5.5.10　特に注目すべき有害事象（AEOSI） 49
2.5.5.11　重要な特定されたリスク：AEOSI解析 49
2.5.5.11.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験） 50
2.5.5.11.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験） 50
2.5.5.12　特別な患者集団及び状況下における安全性 51
2.5.5.12.1　内因性因子 51
2.5.5.12.2　外因性因子 51
2.5.5.12.2.1　薬物相互作用 51
2.5.5.12.2.2　イピリムマブ治療歴 51
2.5.5.12.2.3　地域別の有害事象 52
2.5.5.12.3　免疫原性 52
2.5.5.12.4　妊娠及び授乳時の使用 52
2.5.5.13　市販後の使用経験 53
2.5.5.14　安全性のまとめ及び考察 53
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.7　参考文献 57

C Confidential

表一覧

頁
表 2.5.1-1　臨床データパッケージ 11
表 2.5.4-1　対象集団の内訳 18
表 2.5.4-2　OS の要約 26
表 2.5.4-3　PFS の要約（RECIST 1.1：中央評価） 29
表 2.5.4-4　ORR の要約（RECIST 1.1：中央評価） 32
表 2.5.4-5　奏効までの期間及び DOR の要約（RECIST 1.1：中央評価） 34
表 2.5.5-1　AEOSI の要約（併合集団：001試験+002試験+006試験） 50
表 2.5.5-2　AEOSI の要約（041試験） 51

C Confidential

図一覧

頁

図 2.5.2-1　臨床試験用及び市販用の製剤及び分析による同等性／同質性評価 12
図 2.5.4-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（006試験） 26
図 2.5.4-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（006試験：中央評価） 29

Confidential

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　本剤の薬理学的分類

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）は、PD-1とそのリガンドである PD-L1及び PD-L2との結合を高度選択的に阻害するヒト化抗 PD-1モノクローナル抗体である。

2.5.1.2　化学的及び製剤学的性質

MK-3475は強力かつ高度選択的な IgG4/kappa アイソタイプのヒト化モノクローナル抗体であり、その結晶性フラグメント領域（Fc 領域）には安定化 S228P 配列が組み込まれている。親抗体であるマウス抗ヒト PD-1抗体（hPD-1.09A）は、マウスに hPD-1 DNA を免疫することによって作製した。MK-3475は、英国医学研究審議会（Cambridge, UK）が相補性決定領域（CDR）移植技術（U.S. Patent No. 5,225,539）を用いて、親抗体をヒト化することによって作製した。MK-3475の重鎖及び軽鎖可変領域並びにヒト IgG4をエンコードする遺伝子セグメントをコドン最適化し、合成し、ベクター内に組み込んだ。

2.5.1.3　効能・効果

切除不能又は転移性の悪性黒色腫

2.5.1.4　科学的根拠

2.5.1.4.1　悪性腫瘍治療に対する標的としての PD-1

PD-1経路は、活性化 T 細胞による免疫監視機構を回避するために腫瘍細胞が利用する主な免疫制御スイッチである[資料5.4: 16]。PD-1のリガンド（PD-L1及び PD-L2）は、悪性黒色腫等の様々な腫瘍において構成的に発現するか、又は発現が誘導される[資料5.4: 17]、[資料5.4: 19]、[資料5.4: 18]、[資料5.4: 20]。腫瘍細胞における PD-L1の高発現（及び程度は低いが PD-L2の発現）が、予後不良と生存に関連していることが、腎細胞癌[資料5.4: 21]、膵臓癌[資料5.4: 23]、肝細胞癌[資料5.4: 22]、卵巣癌[資料5.4: 24]、非小細胞肺癌[資料5.4: 25]等の種々の悪性腫瘍において報告されている。また、悪性黒色腫患者で PD-1が腫瘍特異的 T 細胞の増加を制御することが示唆されている[資料5.4: 26]。

非臨床 in vitro 及び in vivo 試験で、モノクローナル抗体を用いて PD-1又は PD-L1を阻害したところ、腫瘍細胞特異的 T 細胞の活性化、サイトカインの産生、抗腫瘍エフェクター機構、及び免疫系による腫瘍細胞のクリアランスが亢進されることが示された[資料5.4: 22]、[資料5.4: 27]、[資料5.4: 28]、[資料5.4: 29]、[資料5.4: 30]。PD-1及び PD-L1阻害剤に関する最近のデータから、PD-1が臨床治療における注目すべき標的であることが示されている。臨床試験で複数の固形がんを対象に PD-1阻害剤が評価され、悪性黒色腫や非小細胞肺癌等の種々の悪性腫瘍で有望な抗腫瘍効果が認められた[資料5.4: 31]。

C Confidential

2.5.1.4.2　　本剤の作用機序

MK-3475はPD-1に対する高い親和性を有する抗体であり、抗原提示腫瘍細胞に発現するPD-L1及びPD-L2のPD-1経路の両リガンド阻害に作用する。MK-3475はPD-1とそのリガンドとの結合を阻害することで、腫瘍微小環境中の腫瘍特異的な細胞傷害性T細胞を活性化し、抗腫瘍免疫を再活性化する。

2.5.1.5　　悪性黒色腫の疫学

悪性黒色腫は、メラニン色素産生能を有するメラノサイトの癌化によって生じる悪性腫瘍であり、主に皮膚で発生する。容易にリンパ行性、血行性に転移し、遠隔転移部位として、皮膚、リンパ節、肺、肝、脳、骨の頻度が高い[資料5.4: 32]。悪性黒色腫はすべての皮膚癌の5%未満であるが、皮膚癌による死亡の約75%を占め、極めて予後不良な疾患である[資料5.4: 13]。悪性黒色腫の病期がⅠ期の5年生存率は約93%、Ⅱ期で約70%であるが、所属リンパ節転移がみられるⅢ期で約42%であり、遠隔転移を有するⅣ期で約11%と予後が悪くなる[資料5.4: 33]。

世界では1年間に約230,000人が新たに悪性黒色腫と診断され、そのうち70%を超える患者がオーストラリア、欧州、北米で診断されている[資料5.4: 35]、[資料5.4: 34]、[資料5.4: 36]。日本国内における悪性黒色腫の総患者数は、厚生労働省による2008年の患者調査では約4,000人であり、2011年では約5,000人に達している[資料5.4: 14]。悪性黒色腫による年間死亡数は2008年に600人を超え、2011年に649人であり、近年増加傾向にある[資料5.4: 15]。また、藤澤らの報告では、日本人悪性黒色腫の罹患数は、1,053人（2006年と2007年の合計）であると報告されている。これらの患者の病期分類（TNM 分類）に基づく割合は、Tis（上皮内癌）19.5%、Ⅰ期24.6%、Ⅱ期26.7%、Ⅲ期20.5%及びⅣ期8.8%であった[資料5.4: 37]。

日本皮膚悪性腫瘍学会によると、悪性黒色腫の人口10万人あたりの年間患者発生数は、白人で20人、日本人で1～2人、黒人では0.5人と推定されている[資料5.4: 38]。この発生頻度の差は、皮膚のメラニン色素の差異によると考えられている。白人は皮膚のメラニン色素量が少ないため、日光紫外線による悪性黒色腫の発生が有色人種に比較して極端に多い。近年は、高齢化社会への移行、オゾン層破壊や生活様式の変化により、発生原因が日光紫外線と関連の深い表在拡大型悪性黒色腫の発生が日本人でも増加傾向にある[資料5.4: 38]、[資料5.4: 39]、[資料5.4: 33]。

2.5.1.6　　悪性黒色腫の治療の現状

悪性黒色腫に対する治療は、遠隔転移が認められず、根治切除可能な場合は、原発巣切除が第一選択である。臨床的な所見によりリンパ節転移があると診断された場合、又はセンチネルリンパ節生検でセンチネルリンパ節転移があると診断された場合は、根治的リンパ節郭清が行われる[資料5.4: 39]。術後補助療法としては、海外では高用量IFNα-2b療法又はペグインターフェロンα-2b療法が標準療法として位置付けられているが、国内ではDAV療法（ダカルバジン+ニムスチン+ビンクリスチン）にインターフェロンβを加えたDAVフェロン療法が広く行われていた[資料5.4: 39]、[資料5.4: 40]。DAVフェロン療法はUICC（1977）病期Ⅲの患者に対して、5年生存率がヒストリカルコントロールのDAV療法（46.2%）と比べ65.1%であった[資料5.4: 41]。しかし、

C Confidential

皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインでは、ランダム化試験は実施されていないため、DAV フェロン療法は行うことを考慮してよいが、十分な根拠がないと記されている。その他にフェロン療法及びフェロン維持療法（いずれもインターフェロンβ）も行われているが、十分なエビデンスは確立していない[資料5.4: 39]。国内でも2015年5月にペグインターフェロンα-2b 療法が悪性黒色腫の術後補助療法に対する承認を得し、海外での標準療法のひとつが国内でも利用可能となった。

根治切除不能な場合又は遠隔転移を有する場合には、主に化学療法が行われる。国内では標準治療としてダカルバジン（DTIC）が用いられている[資料5.4: 39]。これまでに実施された臨床試験（DTIC を対照薬とした9試験）における DTIC の奏効率は6.0%～12.1%で、全生存期間（OS）の中央値は5.6～10.3ヵ月であり、予後を大きく改善するには至っていない[資料5.4: 42]、[資料5.4: 43]、[資料5.4: 45]、[資料5.4: 44]、[資料5.4: 46]、[資料5.4: 48]、[資料5.4: 47]、[資料5.4: 49]、[資料5.4: 51]、[資料5.4: 50]、[資料5.4: 52]、[資料5.4: 53]。また、これまで様々な多剤併用化学療法が試みられてきたが、DTIC 単剤を上回る生存期間の延長が得られなかった[資料5.4: 54]。さらに多剤併用化学療法は、DTIC 単剤と比べて高頻度に毒性が発現することも問題であり、新たな治療の選択肢が必要とされている。

欧米では、抗 CTLA-4抗体のイピリムマブと DTIC の併用療法が DTIC 単独療法と比較して OS を有意に延長することが示された[資料5.4: 44]。イピリムマブは持続的な奏効（DTIC との併用時の奏効率 : 15.2%）を示すが、ベネフィットがある患者は比較的限られており、重度の毒性（Grade 3-4の免疫関連の有害事象 : 41.7%）を発現することが報告されている[資料5.4: 44]。また、BRAF V600変異を有する進行性悪性黒色腫に対しては、BRAF 阻害剤（ベムラフェニブ、dabrafenib）、MEK 阻害剤（trametinib 等）が DTIC 等の化学療法と比べて OS を延長することが示され、治療の選択肢とされている[資料5.4: 43]、[資料5.4: 42]、[資料5.4: 46]。米国では、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の併用療法も承認されている[資料5.4: 44]。BRAF 阻害剤は高い奏効率を示すが、一般的にその奏効期間は短く、その対象患者は BRAF 変異を有する患者に限定される。したがって、進行性悪性黒色腫患者では、1次治療における治療の選択肢においてもアンメット・メディカル・ニーズが存在する。さらに、イピリムマブ治療後及び BRAF 変異を有する場合は BRAF 阻害剤治療後に、疾患進行が認められた患者では治療の選択肢がほとんど残っていないため、アンメット・メディカル・ニーズが特に大きい。

2014年7月に国内で抗 PD-1抗体であるニボルマブが「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として、及び2014年9月に米国で MK-3475が「イピリムマブ治療後及び BRAF V600変異を有する場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として新たな治療の選択肢として承認された。PD-1を標的とする免疫療法が、その優れた治療効果から大きな注目を浴びている。さらに、国内で2014年12月に BRAF 阻害剤のベムラフェニブ、2015年7月に抗 CTLA-4抗体のイピリムマブの単独療法が承認され、国内の進行性悪性黒色腫に対する治療体系が欧米に近づきつつある。

進行性悪性黒色腫に対して、近年いくつかの薬剤が承認され、一部の患者では効果を示すものの、全体として予後は依然として不良であり、満足できるものではない。このため、アンメット・メディカル・ニーズに応える新たな治療の選択肢が必要とされている。

C Confidential

2.5.1.7　　臨床開発計画

2.5.1.7.1　　海外での臨床開発の経緯及び計画

MK-3475の臨床開発は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって[redacted]年[redacted]月に開始した。進行性固形がん患者（30例）を対象とした海外第 I 相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）のパート A、A1及び A2、及び進行性悪性黒色腫患者（655例）を対象とした拡大コホート（パート B1、B2、B3 及びパート D）で、安全性、有効性及び薬物動態を検討した。001試験では、イピリムマブ未治療又は既治療の進行性悪性黒色腫患者に対して高い奏効率（23.2%～43.9%）が認められ、安全性プロファイルは許容可能であった。

[redacted]年[redacted]月からイピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者（540例）を対象に、MK-3475と化学療法を比較する第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）で、主要評価項目を無増悪生存期間（PFS）及び OS として実施した。MK-3475の PFS は、化学療法と比較して統計的に有意な延長を示した［2 mg/kg 3週間間隔投与（Q3W）群（HR : 0.57、95%CI : 0.45～0.73、P<0.0001）、10 mg/kg Q3W 群（HR : 0.50、95%CI : 0.39～0.64、P<0.0001）］。OS については、解析時に事前に規定したイベント数に達していなかった。また、MK-3475の安全性プロファイルは化学療法と比べて良好であった。

[redacted]年[redacted]月からイピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者（834例）を対象に、MK-3475とイピリムマブを比較する第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）を実施した。006試験では、中間解析において主要評価項目である OS 及び PFS において、MK-3475はイピリムマブと比較して統計的に有意な延長がいずれも認められた［2回目の中間解析での OS : 10 mg/kg 2週間間隔投与（Q2W）群（HR : 0.63、95%CI : 0.47～0.83、P=0.00052）、10 mg/kg Q3W 群（HR : 0.69、95%CI : 0.52～0.90、P=0.00358）、1回目の中間解析での PFS : 10 mg/kg Q2W 群（HR : 0.58、95%CI : 0.46～0.72、P<0.00001）、10 mg/kg Q3W 群（HR : 0.58、95%CI : 0.47～0.72、P<0.00001）］。2回目の中間解析の結果を受け、独立データモニタリング委員会より有効性による早期中止が勧告された。また、MK-3475の安全性プロファイルはイピリムマブと比べて良好であった。

悪性黒色腫については、米国において2013年4月に FDA（米国食品医薬品局）から「Breakthrough therapy」の指定を受け、2014年9月に001試験の試験成績に基づき、「イピリムマブ治療後及び BRAF V600変異を有する場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行が認められた切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果として承認を取得した。また、米国では、006試験の試験成績に基づき、1次治療としての適応拡大の申請が FDA により受理されており、現在優先審査品目として審査されている。EU においても2015年7月、001試験、002試験及び006試験の試験成績に基づき、「進行性悪性黒色腫」を効能・効果として承認を取得した。MK-3475は悪性黒色腫に対して、2015年9月現在、米国、EU 及び韓国を含む41の国で承認されている。

2.5.1.7.2　　日本国内での臨床開発の経緯及び計画

国内では、[redacted]年[redacted]月から日本人の進行性固形がん患者（10例）を対象に、MK-3475の安全性、忍容性、及び薬物動態を主要な目的とした第 I 相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）のパ

C Confidential

ートAを実施した。011試験で、MK-3475の2 mg/kg及び10 mg/kgのQ2Wにおける日本人患者の忍容性及び安全性を確認したことから、[redacted]年[redacted]月から日本人の進行性悪性黒色腫患者（42例）を対象とした後期第I相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）を実施した。041試験では、海外承認用法・用量である2 mg/kg Q3Wでの有効性、安全性及び薬物動態を検討した。041試験で、日本人の悪性黒色腫患者においても有効性及び安全性を確認したことから、国内外の臨床試験成績に基づき「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」を効能・効果とした承認申請を行うこととした。

また、MK-3475は2014年9月17日に「悪性黒色腫」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定された［指定番号：（26薬）第350号］。

2.5.1.8　臨床データパッケージ

表2.5.1-1に、「切除不能又は転移性の悪性黒色腫」の効能・効果の取得を目的とする臨床データパッケージを示す。有効性は、進行性悪性黒色腫患者を対象とした、3つの海外臨床試験（001試験、002試験及び006試験）及び1つの国内臨床試験（041試験）の試験成績を評価資料とした。また、安全性は、日本人の進行性固形がん患者を対象とした国内臨床試験（011試験）、進行性悪性黒色腫患者を対象とした、上述の041試験、001試験、002試験及び006試験を評価資料とした。薬物動態は、上記の5つの臨床試験を評価資料とした。

2.5.1.9　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本承認申請に含まれる001試験、002試験、006試験、011試験及び041試験は、必須文書の保管を含め、デザイン、実施、解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験はICH-GCPに基づき実施し、試験の実施時点で定められているヒト被験者の倫理的な扱いを考慮して実施した。また、国内臨床試験（011試験及び041試験）は、ヘルシンキ宣言、薬事法14法第3項及び第80条の2に規定する基準、及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」を遵守して実施した。

C Confidential

表 2.5.1-1　　臨床データパッケージ

資料区分	実施地域	試験名	相	試験デザイン	対象患者	主要評価項目	登録例数
評価	海外	KEYNOTE-001（001試験）	I	パート A、A1、A2： 非盲検、非無作為化 パート B1： 非盲検、非無作為化 パート B2： 非盲検、無作為化 パート B3： 非盲検、無作為化 パート D： 非盲検、無作為化	パート A： 進行性固形がん患者 パート B 及び D 共通： 進行性悪性黒色腫患者 パート B1： IPI 未治療患者及び IPI 既治療患者 パート B2： IPI 抵抗性患者 パート B3： IPI 未治療患者、IPI 既治療及び IPI 抵抗性患者 パート D： IPI 未治療患者	安全性、薬物動態、奏効率	合計685例 パート A、A1：合計17例 1 mg/kg Q2W：4例 3 mg/kg Q2W：3例 10 mg/kg Q2W：10例 パート A2*：合計13例 2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W パート B1：合計135例 2 mg/kg Q3W：22例 10 mg/kg Q2W：57例 10 mg/kg Q3W：56例 パート B2：合計173例 2 mg/kg Q3W：89例 10 mg/kg Q3W：84例 パート B3：合計244例 10 mg/kg Q2W：123例 10 mg/kg Q3W：121例 パート D：合計103例 2 mg/kg Q3W：51例 10 mg/kg Q3W：52例
評価	海外	KEYNOTE-002（002試験）	II	一部盲検（実薬群のみ） 無作為化 実薬対照3群比較	IPI 抵抗性の進行性悪性黒色腫患者	PFS、OS	合計540例 2 mg/kg Q3W：180例 10 mg/kg Q3W：181例 化学療法：179例
評価	海外	KEYNOTE-006（006試験）	III	非盲検 無作為化 実薬対照3群比較	IPI 未治療の進行性悪性黒色腫患者	PFS、OS	合計834例 10 mg/kg Q2W：279例 10 mg/kg Q3W：277例 IPI：278例
評価	日本	KEYNOTE-011（011試験）	I	非盲検、非無作為化	パート A： 進行性固形がん患者	安全性、薬物動態	パート A：10例 2 mg/kg Q2W：3例 10 mg/kg Q2W：7例
評価	日本	KEYNOTE-041（041試験）	Ib	非盲検 非無作為化	進行性悪性黒色腫患者	奏効率、安全性	42例 2 mg/kg Q3W：42例

IPI：イピリムマブ
* パート A2：サイクル1に3コホートでの患者内用量漸増を行い、サイクル2から2又は10 mg/kg Q3W のいずれかの投与を開始した。

Confidential

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

初期の臨床開発プログラムでは凍結乾燥製剤が使用された。この製剤の製造には異なるサプライチェーンを用いた。その後、溶液製剤（溶解後の凍結乾燥製剤と成分組成は同一）が臨床試験に導入された。市販用には溶液製剤を使用する予定である。これらの製剤の由来を[図 2.5.2-1]に要約する。広範な分析試験を実施し、臨床試験用製剤及び市販予定の製剤間の同等性／同質性を評価した。これらの評価により、臨床試験用製剤及び市販予定の製剤が、原薬及び製剤の両レベルで同等／同質であることが実証された。

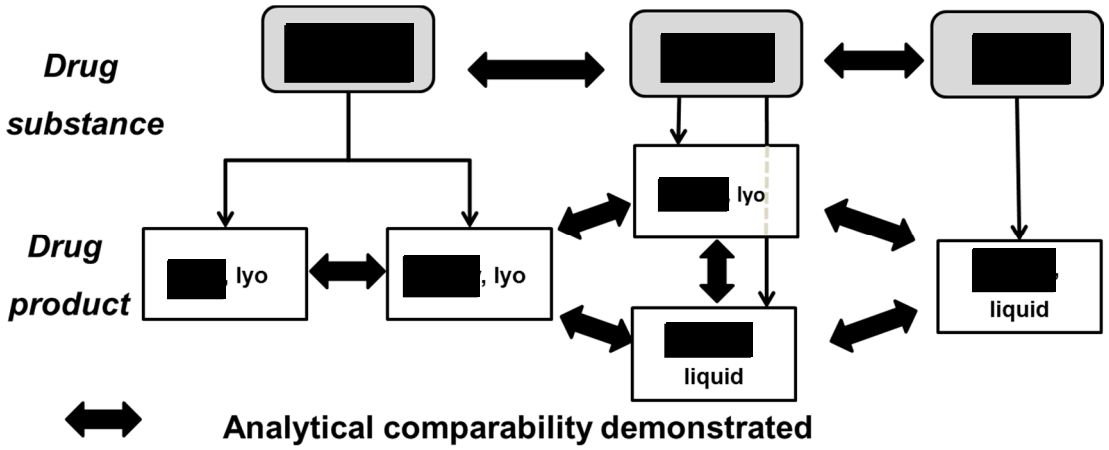


図 2.5.2-1　　臨床試験用及び市販用の製剤及び分析による同等性／同質性評価

MK-3475は静脈内投与するため、絶対バイオアベイラビリティの検討は行わなかった。また、in vitro－in vivo 相関性、食事の影響に関する評価についても実施しなかった。

Confidential

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

MK-3475の臨床薬理は、悪性黒色腫を含む各種固形がん患者を対象とした2試験［海外第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）、国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）］、及び悪性黒色種患者のみを対象とした3試験［海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）、海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）、国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）］の計5試験より、日本人患者52例（011及び041試験）、非日本人患者2,195例（001、002及び006試験）の合計2,247例のデータを用いて評価した。また、これら5試験を対象に抗 MK-3475抗体（ADA）を測定し、免疫原性を評価した。

2.5.3.1　ヒトにおける薬物動態

ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）はモノクローナル抗体薬にみられる典型的な薬物動態プロファイルを示し 、クリアランスは低く、分布容積は小さかった[2.7.2.3.2.1 項]。

- 吸収：

MK-3475は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは100%である。したがって、MK-3475の吸収に関する検討は実施しなかった。

- 分布：

MK-3475は血管外分布が限られていることから、定常状態における分布容積は7.38 L と小さく、血清容積と細胞外液容積の中間値である。MK-3475は抗体であるため、標的である PD-1受容体又は通常の生理学的な IgG のターンオーバーに関連する IgG4 Fc 領域の受容体（FcRn）以外の蛋白とは結合しない。

- 代謝：

MK-3475は一般的な蛋白質分解プロセスによって異化されるため、通常の低分子薬の消失に寄与する代謝経路［チトクロム P450酵素（CYP）、グルクロノシルトランスフェラーゼ等］は MK-3475のクリアランスに関与しない。

- 排泄：

MK-3475はモノクローナル抗体薬であるため、主に異化作用によって消失し、腎臓からの排泄はほぼないと予想される。MK-3475のクリアランスは0.202 L/day、消失半減期（$t_{1/2}$）は27.3日と推定された。

MK-3475を3週間間隔（Q3W）で反復投与したとき、血清中濃度は約19週で定常状態に到達し、そのときの曝露量（AUC）は単回投与時の約2.2倍であった。4回目の投与までにこの蓄積の約81%まで到達した。臨床試験で評価した用量範囲（1～10 mg/kg）で、MK-3475の曝露量は用量比例的に増加した。クリアランスは時間及び MK-3475の濃度に依存せず一定であり、その個体間変動は、変動係数（CV）として約37.6%であった。

C Confidential

2.5.3.2　　内因性要因の評価

一般的なモノクローナル抗体と同様、体重は MK-3475のクリアランス及び分布容積に影響を及ぼす因子であった。したがって、本承認申請で提出する臨床試験では、体重に基づいて用量を決定し、広範囲な体重を有する患者の曝露量を適切に調節することが可能であった[2.7.2.3.3.1 項]。また、体重以外の要因についても曝露量への影響を検討した結果、年齢、人種及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は、曝露量に対して統計的に有意な影響を与えなかった[2.7.2.3.3 項]。なお、日本人患者と非日本人患者の薬物動態パラメータ（クリアランス及び分布容積）を比較したところ、その分布は大部分が重なっており、日本人患者と非日本人患者の薬物動態は概ね類似していた[2.7.2.3.1.2 項]。一方、クリアランスと統計的に有意な関係がみられた患者背景は、アルブミンのベースライン値（FcRn マーカー）、ビリルビンのベースライン値（肝機能マーカー）、性別、推算糸球体濾過量（eGFR）のベースライン値（腎機能マーカー）、腫瘍サイズのベースライン値、がん腫（悪性黒色腫と非小細胞肺癌）、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）及びイピリムマブ前治療歴であった。しかし、これらの因子がクリアランスに及ぼす影響は、いずれも臨床的に重要なものではなかった[2.5.3.8 項]、[2.7.2.1.2.6 項]、[2.7.2.3.3 項]。

抗体薬の消失への肝クリアランス又は腎クリアランスの寄与は限られているため、MK-3475の薬物動態に対する肝機能障害又は腎機能障害の影響を評価する臨床試験は実施していない。なお、軽度又は中等度の腎機能障害（eGFR により評価[資料5.4: 9]）、及び軽度の肝機能障害［米国国立がん研究所（NCI）の分類で評価[資料5.4: 10]、[資料5.4: 12]、[資料5.4: 11]］の薬物動態に対する影響を母集団薬物動態解析により評価したところ、これらの要因は MK-3475の曝露量に影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.3.3.5 項]、[2.7.2.3.3.6 項]。重度の腎機能障害又は中等度から重度の肝機能障害の患者を対象とした試験は実施していない。

以上より、体重に基づく投与方法のもとでは、内因性要因によって用法・用量を調整する必要はない。

2.5.3.3　　外因性要因の評価

MK-3475の投与経路は静脈内投与であること、また IgG 抗体で異化作用により消失することから、食事又は薬物との相互作用によって MK-3475の曝露量は影響を受けないと推察される。したがって、食事の影響及び薬物動態学上の薬物相互作用を評価する試験は実施していない。ただし、副作用改善のために副腎皮質ホルモン剤を MK-3475と併用する可能性があるため、MK-3475と副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用の有無について、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与（1週間超）と MK-3475の曝露量の間に関連性は認められなかった[2.7.2.3.4.1 項]。しかし、臨床試験では副腎皮質ホルモン剤の使用を免疫関連の有害事象のマネジメントのみに限定していたこと、及び MK-3475の作用機序として免疫調節性を有することから、MK-3475の投与開始前は、全身性副腎皮質ホルモン剤の生理学的補充を超える用量での使用又はその他の免疫抑制剤の使用を避けることが望ましい。ただし、MK-3475の投与開始後に発現した免疫関連の有害事象の治療のために、副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制剤を投与するこ

C Confidential

とが可能である。

2.5.3.4　　ヒトにおける薬力学

MK-3475の薬力学的作用を検討するため、フローサイトメトリーを用いてヒト末梢血中のT細胞［ヘルパーT細胞（CD4+）及び細胞障害性T細胞（CD8+）］数と、そのうちの活性化T細胞の割合を評価した[2.7.2.2.1.2 項]。活性化T細胞のマーカーにはHLA-DRを用いた。MK-3475を投与した悪性黒色腫患者から採取した末梢血を用いてT細胞の免疫表現型を評価したところ、すべての用法・用量において、活性化（HLA-DR+）CD4+及びCD8+T細胞の割合の中央値が上昇した。一方、T細胞の総数、CD4+及びCD8+T細胞数の中央値は、いずれの用量においてもMK-3475の投与によって変化しなかった。したがってこれらのデータから、MK-3475がPD-1を阻害することにより、T細胞の総数は変化することなくT細胞が活性化することが示された。

また、MK-3475のPD-1受容体への結合は、臨床バイオマーカーとしてIL-2を用いて評価した。001試験のパートA及びA2で採取したex vivo検体に対して、スーパー抗原であるブドウ球菌エンテロトキシンB（SEB）で刺激を加え、放出されるIL-2量を測定した。得られたデータを基に、薬物動態‐薬力学（PK-PD）解析を実施した結果、臨床試験で評価する用量の下限値を2 mg/kgに設定することが妥当であると考えられた[2.5.3.7 項]。

2.5.3.5　　QTc延長の可能性

一般的に、MK-3475をはじめ抗体薬は、その分子量の大きさからhERGに作用する可能性が低いため、QTc間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさない。臨床試験における心電図データ及びPK-QTc解析の結果から、MK-3475はQTc間隔に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された[2.7.2.4.2 項] 。

2.5.3.6　　免疫原性

一般的にモノクローナル抗体薬を含む蛋白製剤は免疫原性を有する可能性があるが、ヒト化抗体ではその可能性が低減する[資料5.4: 8]。臨床薬理を検討した国内外の5試験では、MK-3475の初回投与前及び投与開始後の血清検体中のADAを測定し、総合的に免疫原性を評価した[2.7.2.4.1 項]。なお、本承認申請では、海外試験（001、002及び006試験）については悪性黒色腫患者（1,534例）のみを、国内試験（011及び041試験）については悪性黒色腫患者に加え固形がん患者も含めた、すべての日本人患者（52例）を評価した。

他のモノクローナル抗体薬と同様に、検体中のMK-3475はADAの検出を妨げることがある。したがって、免疫原性の評価において、各検体を陽性、陰性に加え不確定（ADAは検出されなかったが、検体中のMK-3475濃度が基準値を超えているため、MK-3475がADAの検出に影響を与えた可能性が否定できない場合）の3つに分類した。MK-3475初回投与以降に検体が得られた患者のうち、ADAが検出されず、かつ薬物動態を評価した最終時点の検体（最終検体）中のMK-3475濃度が免疫原性を評価するうえで十分に低く、陰性と判定された患者は、全体では1,586例のうち433例（27%）、また承認申請用量である2 mg/kgを投与した患者では、390例のうち262例（67%）

C Confidential

であった。

次に、陽性となった患者について評価した。ADA の測定では、まずスクリーニング試験を実施し、陽性が疑われた場合には確認試験により、測定結果の MK-3475に対する特異性を評価し、陽性であるかどうかを確認した。ADA が検出された患者については、最終検体中の MK-3475濃度が基準値を上回っていた場合、すなわち ADA の検出に影響を及ぼした可能性が否定できない場合でも、すべてを陽性とした。スクリーニング試験及び確認試験の結果、非日本人患者において6例（各患者1検体のみ）が陽性であった。この陽性患者6例中4例は、ADA が MK-3475初回投与前に検出された。一方、残りの2例（1例は001試験で MK-3475 10 mg/kg を Q3W で投与、もう1例は006試験で MK-3475 10 mg/kg を Q2W で投与）では、ADA が MK-3475の初回投与以降に検出されたことから、MK-3475の投与により陽性になったと考えられる。したがって、免疫原性を判定可能であった患者439例（陽性患者6例及び陰性患者433例）のうち、MK-3475の投与によって陽性となった患者は上述の2例であった。すなわち、ADA 発現率は0.5%（439例中2例）であり、MK-3475の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低い。なお、MK-3475の投与によって陽性となった患者（2例）で過敏症反応は報告されておらず、また ADA による MK-3475の曝露量への臨床的に重要な影響もみられなかった[2.7.2.4.1.4 項]。

承認申請用量である2 mg/kg を投与した患者では、免疫原性を判定可能であった264例（陽性患者2例及び陰性患者262例）のうち、MK-3475の投与によって陽性となった患者は認められなかった。また日本人患者については、52例のうち44例が陰性、8例が不確定であり、MK-3475の投与によって陽性となった患者は認められなかった。

2.5.3.7　　承認申請用量の設定根拠

- 有効性が期待できる最小用量の設定根拠：

悪性黒色腫を対象とした MK-3475の臨床開発では、臨床上有効性が得られる可能性の高い用量を検討した。臨床試験で検討する最低用量の設定に際して2種類の PK-PD 評価を行った。1つ目では、臨床バイオマーカー（IL-2）に基づき PK-PD を評価した。もう一方では、抗 PD-1抗体の非臨床有効性評価に基づき、トランスレーショナル PK-PD モデルによって臨床での有効性を予測した。これら2種類の PK-PD 評価で用いた方法、データ及び仮説は異なるものであったにもかかわらず、いずれの評価においても、臨床上のベネフィットが十分に得られる可能性の高い最低用量として1～2 mg/kg Q3W が選択された。したがって2 mg/kg Q3W であれば、臨床試験で有効性が示される可能性が高いと考えられた[2.7.2.1.2.2 項]。

- 臨床的有効性に関する曝露－応答関係：

MK-3475の曝露量と有効性の関係を評価するため、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W を投与した際の広範囲な曝露量のデータを含む海外臨床試験の統合データを用いて、腫瘍縮小率を指標とした曝露－応答解析を実施した[2.7.2.1.2.3 項]。その結果、曝露量と有効性の間に臨床的に意味のある関係は認められなかった。有効性について、広範囲の曝露量に対して推定される効果に明確な傾向が認められず、かつ[2.5.4.4 項]に示したとおり、検討した用量間で有効性に差は認められなかったことから、検討した用量又は曝露量の範囲で有効性は既にほぼ

C Confidential

最大に到達していることが示された。なお、日本人患者の各被験者の曝露量は、すべての用法・用量（011試験：2又は10 mg/kg Q2W、041試験：2 mg/kg Q3W）で、ほぼ最大の有効性を示した曝露量の範囲内に含まれた。

- 臨床的安全性に関する曝露－応答関係：

MK-3475の曝露量と安全性の関係を評価するため、海外臨床試験の統合データを用いて、免疫関連の特に注目すべき有害事象（Adverse Events of Special Interest、以下 AEOSI）の発現割合について、ロジスティック回帰分析により曝露－応答解析を実施した[2.7.2.1.2.4 項]。その結果、検討した用量範囲（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q3W）では、曝露量と AEOSI の発現割合との間に明確な関係性はみられなかった。これは、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W 投与時の臨床試験成績で、用量間で安全性が類似している結果と一致した[2.5.5.14 項]。なお、日本人患者の各被験者の曝露量は、すべての用法・用量（011試験：2又は10 mg/kg Q2W、041試験：2 mg/kg Q3W）で、安全性との関連が認められていない曝露量の範囲内に含まれた。

2.5.3.8　臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲

内因性要因（年齢、人種、性別、臓器機能障害、がん腫及び腫瘍サイズ等）及び外因性要因（併用薬等）が MK-3475の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態解析により検討した[2.7.2.3.3 項]、[2.7.2.3.4 項]。これらの要因が曝露量に及ぼす影響に臨床的な意味があるかを判断するために、有効性及び安全性について確立した曝露－応答関係に基づき曝露量の変動許容範囲を設定し、この範囲から外れる場合には有効性及び安全性に関して臨床的に意味のある影響を及ぼす懸念があるとした。すなわち、曝露量（AUC）が、2 mg/kg Q3W 投与時の平均 AUC に対する幾何平均値の比及びその90%信頼区間として0.5から5.0の範囲内で変動する場合、その内因性要因又は外因性要因による影響は臨床的に意味がないと判断した[2.7.2.1.2.6 項]。

まず変動範囲の上限値（5.0）は、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W（2 mg/kg Q3W の5.0倍）の安全性プロファイルが同様であったことに基づき設定した。下限値（0.5）は、有効性と曝露量の関係を検討した結果、2 mg/kg Q3W と1 mg/kg Q3W（2 mg/kg Q3W の0.5倍）の奏効率の予測値がほぼ同様であったことより、曝露量が母集団平均値から0.5倍に減少しても、抗腫瘍効果に対して臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことに基づき設定した。下限値の根拠は、さらに、臨床バイオマーカー（IL-2）に基づく PK-PD 評価及びトランスレーショナル PK-PD 解析によっても示された。すなわち、IL-2に基づく PK-PD 解析から、PD-1受容体との結合は MK-3475を1 mg/kg Q3W（2 mg/kg Q3W の0.5倍）で投与時の定常状態でのトラフ濃度でほぼ飽和している（結合率95%以上）と考えられること、またトランスレーショナル PK-PD 解析から、1 mg/kg Q3W（2 mg/kg Q3W の0.5倍）の投与により、臨床的に意味のある有効性が得られる可能性が高いと予測されたことからも、下限値の妥当性が示された[2.7.2.1.2.2 項]。

以上の結果より、有効性及び安全性に対して臨床的に意味のある影響がみられない曝露量の変動許容範囲を、2 mg/kg Q3W 投与時の平均 AUC に対する幾何平均値の比及びその90%信頼区間が0.5から5.0の間とした。

C Confidential

2.5.4　有効性の概括評価

悪性黒色腫に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の有効性は、国内で実施した後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）及び海外で実施した第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）、第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）、第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）の成績に基づき評価した。なお、001試験は固形がん患者を対象とした用量漸増パート、悪性黒色腫患者を対象としたパート並びに非小細胞肺癌患者を対象としたパートから構成されているが、本申請資料の有効性評価には、悪性黒色腫患者を対象としたパートの結果のみを評価資料として用いた。有効性の個々の試験結果の要約は[2.7.3.2項]に示す。対象集団の内訳を[表 2.5.4-1]に示す。

表 2.5.4-1　対象集団の内訳

実施地域	相	試験	パート	対象	用法・用量	対照群	割付方法	IPI治療歴	n	試験状況
海外	I	001	A	固形がん	1, 3, 10 mg/kg Q2W	-	非無作為化	NA	10	完了
			A1	固形がん	10 mg/kg Q2W	-	非無作為化	NA	7	完了
			A2*	固形がん	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	-	無作為化	NA	13	実施中
			B1	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W	-	非無作為化	未治療 既治療	135	実施中
			B2	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	-	無作為化	抵抗性	173	実施中
			B3	悪性黒色腫	10 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q2W	-	無作為化	未治療 既治療 抵抗性	244	実施中
			D	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	-	無作為化	未治療	103	実施中
海外	II	002	-	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W 10 mg/kg Q3W	化学療法	無作為化	抵抗性	540	実施中
海外	III	006	-	悪性黒色腫	10 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q3W	IPI	無作為化	未治療	834	実施中
日本	I	011	A	固形がん	2 mg/kg Q2W 10 mg/kg Q2W	-	非無作為化	未治療	10	実施中
日本	Ib	041	-	悪性黒色腫	2 mg/kg Q3W	-	非無作為化	未治療	42	実施中

IPI：イピリムマブ、NA：該当せず
* パート A2：サイクル1に3コホートでの患者内用量漸増を行い、サイクル2から2又は10 mg/kg Q3W のいずれかの投与を開始した。
（データベースカットオフ日：001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験：2014年5月12日、006試験：2014年9月3日（OS のみ2015年3月3日）、011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02][資料5.3.5.1.1: P002V01][資料5.3.5.1.2: P006V01][資料5.3.5.2.2: P011V01][資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.5.4.1　臨床試験の概略

2.5.4.1.1　海外第Ⅰ相試験（001試験）

001試験は、局所進行性又は転移性の固形がん（特に悪性黒色腫及び非小細胞肺癌）患者を対象

Confidential

に、MK-3475の安全性及び有効性を評価した、多施設共同（海外50施設）、非盲検、第Ⅰ相試験である。本治験では、疾患進行、許容できない毒性等の中止基準を満たさない限り、MK-3475の投与を継続した。本試験の主要評価項目は奏効率（以下 ORR）、副次評価項目は病勢コントロール率（以下 DCR）、奏効期間（以下 DOR）、無増悪生存期間（以下 PFS）及び全生存期間（以下 OS）とし、中央判定機関が RECIST 1.1に基づき評価した。また、治験担当医師は、これらの有効性評価項目を免疫療法のための治療効果判定基準（irRC）に基づき評価した。

当初、本試験はヒトで初めて MK-3475を投与する試験として、進行性固形がん患者を対象とした標準的な用量漸増試験としてデザインされた（パート A）。パート A で組み入れられた複数の悪性黒色腫患者において奏効が認められたため、さらに、本試験を拡大してパート B（パート B1）を設定し、悪性黒色腫患者に対する有効性を評価した。その後、進行性悪性黒色腫患者を対象とした、第Ⅱ相試験に相当する4つの拡大コホートの試験（パート B1、B2、B3及び D）を追加し有効性を評価した。特に、パート B2ではイピリムマブ抵抗性患者を、パート D ではイピリムマブ未治療患者を対象とした。悪性黒色腫患者を組み入れた各コホートのデザインを以下に記載する。

(1) パート A：固形がん患者のコホート（用量漸増）

パート A では、従来の3+3デザインを用い、すべての固形がん患者を対象として、3～6例からなるコホートに組み入れ、1、3及び10 mg/kg の順に漸増投与した（2週間間隔投与：以下、Q2W）。10 mg/kg まで用量漸増終了後、001試験の治験実施計画書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の1.6項の記載に従い、MK-3475の薬物動態及び薬力学の評価のため、パート A1及び A2に患者を追加で組み入れた。

(2) パート B 及び D：悪性黒色腫患者の拡大コホート

パート B では、さまざまな治療歴の悪性黒色腫患者を3つの拡大コホート（B1、B2、B3）に組み入れ、2 mg/kg の用量を3週間間隔投与（以下、Q3W）、10 mg/kg の用量を Q2W 又は Q3W の用法で投与し、MK-3475の安全性及び有効性を評価した。

パート B1は、イピリムマブ未治療又はイピリムマブ既治療の悪性黒色腫患者を組み入れ、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W を非無作為化にて評価した。

パート B2は、イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者を組み入れ、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W を無作為化にて評価した。イピリムマブ抵抗性の定義は、過去にイピリムマブ投与後に疾患進行が認められ、BRAF V600変異があり、BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤の投与を受けた患者とした。

パート B3は、イピリムマブ未治療又はイピリムマブ既治療（パート B2のイピリムマブ抵抗性の定義を満たす患者も含む）の悪性黒色腫患者を組み入れ、10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W を無作為化にて評価した。

パート D は、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者を組み入れ、2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W を無作為化にて評価した。

C Confidential

2.5.4.1.2　海外第Ⅱ相試験（002試験）

002試験は、局所進行性又は転移性の悪性黒色腫患者（イピリムマブ抵抗性）を対象に、化学療法を対照として、MK-3475（2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W）の有効性及び安全性を評価した、多施設共同（海外73施設）、無作為化、部分盲検、第Ⅱ相試験である。ECOG PS（0、1）、乳酸脱水素酵素（LDH）（基準値内、高値）及び BRAF 変異（野生型、V600E 変異型）を層別因子として、MK-3475群（2群）又は化学療法群に1：1：1の比で層別割付した。化学療法は、標準治療（カルボプラチンとパクリタキセルとの併用投与、カルボプラチン単独投与、パクリタキセル単独投与、ダカルバジン単独投与、テモゾロミド静脈内単独投与、テモゾロミド経口単独投与）より治験担当医師が選択した。

治験実施計画書改訂第1版（2013年4月22日）で、米国規制当局の意見に従い、化学療法の選択肢からカルボプラチン単独投与及びテモゾロミド静脈内単独投与を削除した。化学療法の投与量は、[表 2.7.3-2]に示す。化学療法群に割り付けられ疾患進行が認められた患者は、12週時以降にMK-3475群へのクロスオーバーを許容した。本治験では、疾患進行、許容できない毒性等の中止基準を満たさない限り、MK-3475の投与を継続した。本試験の主要評価項目は PFS 及び OS、副次評価項目は ORR 及び DOR とし、中央判定機関が RECIST 1.1に基づき評価した。また、これらの有効性評価項目を PD-L1発現別及び BRAF 変異別に評価した。

2.5.4.1.3　海外第Ⅲ相試験（006試験）

006試験は、局所進行性又は転移性の悪性黒色腫患者（イピリムマブ未治療）を対象に、イピリムマブを対照として、MK-3475（10 mg/kg Q2W 又は10 mg/kg Q3W）の有効性及び安全性を評価した、多施設共同（海外87施設）、無作為化、非盲検、第Ⅲ相試験である。治療ライン（1次治療、2次治療）、PD-L1発現（陽性、陰性）及び ECOG PS（0、1）を層別因子として、MK-3475（2群）又はイピリムマブ群に1：1：1の比で層別割付した。

本治験は非クロスオーバー試験であり、2回目の中間解析（IA2）のカットオフ（2015年3月3日）時点では、イピリムマブ群から MK-3475群へのクロスオーバーは不可であったが、IA2後、独立データモニタリング委員会（DMC）より、MK-3475で有効性を示す結果が得られたことから、イピリムマブ群に割り付けられ疾患進行が認められた患者では、MK-3475群へのクロスオーバーを許容するよう勧告を受け、MK-3475の投与を許容した。本治験では、疾患進行、許容できない毒性、最長2年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、MK-3475の投与を継続した。イピリムマブ群に割り付けられた患者は、最大4回投与を受けた。本試験の主要評価項目は PFS 及び OS、副次評価項目は ORR とし、中央判定機関が RECIST 1.1に基づき評価した。また、これらの有効性評価項目を PD-L1発現別及び BRAF 変異別に評価した。

2.5.4.1.4　国内第Ⅰ相試験（011試験）

KEYNOTE-011試験（以下011試験）は、日本人の進行性固形がん患者を対象とした多施設共同（国内2施設）、非無作為化、非盲検、第Ⅰ相試験である。

パート A（単独療法、3+3デザイン）では、2 mg/kg Q2W（投与レベル1）又は10 mg/kg Q2W（投

C Confidential

与レベル2)を用量漸増で投与した。疾患進行、許容できない毒性等の中止基準を満たさない限り、MK-3475の投与を継続した。本試験の主要評価項目は、用量制限毒性（DLT）発現率であった。探索的評価項目としてORRを治験担当医師がirRC及びRECIST 1.1に基づき評価した。

2.5.4.1.5　　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

041試験は、局所進行性又は転移性の日本人の悪性黒色腫患者を対象に、2 mg/kg Q3Wの安全性及び有効性を評価した、多施設共同（国内12施設）、非無作為化、非盲検の後期第Ⅰ相試験である。本治験では、疾患進行、許容できない毒性、最長2年間の投与期間終了等の中止基準を満たさない限り、MK-3475の投与を継続した。本試験の主要評価項目はORR、副次評価項目はDOR、PFS及びOSとし、中央判定機関がRECIST 1.1に基づき評価した。また、中央判定機関はこれらの有効性評価項目をirRCに基づいても評価した。

2.5.4.2　　試験対象集団の特性

001試験、002試験、006試験及び041試験には、組織学的又は細胞学的に悪性黒色腫と診断され、切除不能（局所治療が適応とならない局所進行性）又は転移性の悪性黒色腫患者を組み入れた。当該集団は、根治療法がなく、既存の療法ではほとんど治療効果が得られない集団であった。041試験の日本人患者集団の特性は、海外試験と概して類似していた。各試験の対象集団の詳細は、[2.7.3.3.1 項]及び[2.7.6.2 項]（001試験パートB1：[表 2.7.6.2.3-5]、パートB2：[表 2.7.6.2.3-6]、パート B3：[表 2.7.6.2.3-7]、パート D：[表 2.7.6.2.3-8]、002試験：[表 2.7.6.2.1-3]、006試験：[表 2.7.6.2.2-3]及び041試験：[表 2.7.6.2.5-2]）に示す。

2.5.4.2.1　　ベースラインの特性

001試験、002試験及び006試験は、主に米国及び欧州を中心として実施されたため、96.1%～98.5%の患者が白人であった。各試験で男性の割合は58.5%～65.2%とやや高く、年齢の中央値は60.0～62.0歳であった。041試験には日本人のみが組み入れられ、61.9%が男性で、年齢の中央値は65.0歳であった。ベースラインの疾患特性で、各試験間で差異がみられた主な項目を以下に示す。

PD-L1発現が陽性の患者は、002試験では53.9%、006試験では80.5%であった。041試験では、PD-L1発現陽性が認められた患者は50.0%であった。

BRAF変異を有する患者は、001試験では、パートB1で22.2%、パートB2で17.3%、パートB3で24.2%及びパートDで35.0%であり、002試験では23.1%、006試験では36.2%であった。041試験では、BRAF変異を有する患者は16.7%であった。

ベースラインの腫瘍サイズの中央値は、001試験のパートB1で62 mm（10～458 mm）、パートB2で132 mm（14～895 mm）、パートB3が109 mm（11～752 mm）及びパートDで84 mm（13～404 mm）であり、002試験では99 mm（10～568 mm）、006試験では58 mm（10～554 mm）であった。041試験では、22 mm（10～148 mm）と海外試験よりも小さかった。

ベースラインのLDHが基準値よりも高値であった患者は、001試験では、パートB1で29.6%、

C Confidential

パート B2で42.2%、パート B3が41.4%及びパート D で35.0%であり、002試験では40.4%、006試験では32.4%であった。041試験では、LDH 高値の患者は1例（2.4%）のみであった。

転移の M 分類が M1c の患者は、001試験では、パート B1で71.9%、パート B2で81.5%、パート B3で80.3%及びパート D で71.8%であり、002試験では82.4%、006試験では65.3%と各試験で比較的高かったが、001試験及び006試験では、脳転移を有する患者は10%未満と少なかった。041試験では、病期 IV の患者は64.3%と半数を超えていたものの、M1c の患者の割合は26.2%と低く、脳転移を有する患者はいなかった。

ECOG PS は、各試験で0の割合が54.6%～84.5%といずれも半数を超えていた。041試験でも81.0%が0であった。

2.5.4.2.2　悪性黒色腫に対する前治療

001試験のパート B2及び002試験は、イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者を対象としているため、すべての患者がイピリムマブ投与を受けていた。両集団ともに、全体の約73%が前治療を2レジメン以上受けており、3レジメン以上受けていた患者は、001試験のパート B2で35.3%、002試験では32.0%であった。002試験の集団全体の48.1%が過去に化学療法を受けており、24.8%が BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤の投与を受けていた（BRAF 変異を有する場合は、BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤による前治療を受けた患者を組み入れ対象とした）。前治療の化学療法、BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤による免疫療法又は他の全身治療に関して、明らかな群間差は認められなかった。患者特性に、2群間で概して偏りはなかった。

001試験のパート B1及びパート B3は、イピリムマブ未治療又は既治療の悪性黒色腫患者を対象としており、約半数以上の患者がイピリムマブ未治療であった（パート B1 : 64.4%及びパート B3 : 50.4%）。

001試験のパート D 及び006試験は、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者を対象としていた。両パートともに、全体の約18%が過去に BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤の投与を受けていた。約半数以上の患者で全身療法歴がなかった（パート D : 50.5%及び006試験 : 65.8%）。001試験のパート D では、患者の31.1%が1次治療のみで、2次治療まで受けていた患者は17.5%であった。前治療歴は用量群間で概して同程度であったが、前治療を受けていた患者の割合は2 mg/kg Q3W 群（64.7%）が10 mg/kg Q3W 群（51.9%）と比較して高かった。006試験では、患者の34.1%が1次治療のみで、2次治療まで実施していた患者は0.1%であった。化学療法、BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤による免疫療法又は他の全身治療による前治療に関して明らかな群間差は認められなかった。

041試験は、001試験のパート D 及び006試験同様に、悪性黒色腫に対する治療歴が2レジメン以内の患者を対象とした。59.5%の患者で全身療法歴がなかった。患者の31.0%が1次治療のみで、2次治療まで実施していた患者は9.5%であった。イピリムマブ及び BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤に関しては、日本では未承認であったため、すべての患者で未投与であった。

その他の人口統計学的特性及びベースラインの特性に、試験間で大きな差異は認められなかった。

C Confidential

2.5.4.3　有効性の結果

国内で実施した日本人の悪性黒色腫患者を対象とした試験（041試験：42例）、海外で実施したイピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者を対象とした検証試験（006試験：834例）、イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者を対象とした検証試験（002試験：540例）、及びこれらの試験に裏付けられる第1相試験の悪性黒色腫コホート（001試験のパートB1、B2、B3及びD：計655例）の中間解析結果を、本申請資料の評価資料として有効性評価に含めた。これらの中間解析のデータベースカットオフ日は、001試験が[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験 IA2が2014年5月12日、006試験 IA1が2014年9月3日、006試験 IA2（OSデータのみ）が2015年3月3日及び041試験が[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。なお、実施中の002試験は、データベースカットオフ時点で、OSの最終解析に必要なイベント数に達していなかった。

有効性解析の主要な対象集団は、001試験ではAPaT（治験薬を投与されたすべての患者）集団、002試験及び006試験ではintention-to-treat（以下、ITT：無作為化したすべての患者）集団、041試験ではfull analysis set（以下、FAS：独立した中央判定機関によりベースライン時に測定可能病変が認められ、MK-3475を1回以上投与されたすべての患者）及びOSのみAPaT集団を用いて解析を行った。

用法・用量については、002試験において、イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者に対する2 mg/kgと10 mg/kgのQ3Wでの有効性が同程度であることが示され、006試験において、イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者に対する10 mg/kgのQ2WとQ3Wで同程度の有効性が示されている。さらに、001試験のパートB3において、イピリムマブ未治療又はイピリムマブ既治療の悪性黒色腫患者に対する10 mg/kgのQ2WとQ3Wでも同程度の有効性が示されている。これらの無作為化試験の結果より、2 mg/kg Q3Wより高用量でも有効性の向上は認められないことが示された。

なお、001試験のパートB1の非無作為化試験にて2 mg/kg及び10 mg/kgのQ3Wよりも10 mg/kg Q2WのORRが高いことが示唆されたため（2 mg/kg Q3W群：40.9%、10 mg/kg Q3W群：30.4%、10 mg/kg Q2W群：43.9%）、同じ対象集団に対する無作為化試験としてパートB3が追加された。よって、本項では無作為化にて有効性を検討したパートB3の結果を考察し、001試験のパートB1の結果については考察していない。

2.5.4.3.1　全生存期間（OS）

OSの要約を[表 2.5.4-2]に示す。

2.5.4.3.1.1　海外第Ⅰ相試験（001試験）

001試験のパートB2（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者）では、2 mg/kg Q3WはOSの中央値には達しておらず、10 mg/kg Q3Wは18.3ヵ月であった。1年OS率は2 mg/kg Q3W群で59.6%、10 mg/kg Q3W群で61.5%であった。MK-3475の用量群間でOSに差は認められなかった。ただし、中央値の時点の患者数が限られているため、10 mg/kg Q3WのOSの中央値は慎重に解釈する必要がある。

001試験のパートB3（イピリムマブ未治療又は既治療の悪性黒色腫患者）では、10 mg/kgのQ3W

C Confidential

とQ2Wのいずれの用量もOSの中央値には達しておらず、6ヵ月OS率は10 mg/kg Q3W群で75.0%、10 mg/kg Q2W群で77.1%であった。1年OS率は、本解析時点での追跡調査期間が1年未満のため、推定不能であった。MK-3475の両群間でOSに差は認められなかった。

001試験のパートD（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者）では、いずれの用量もOSの中央値には達しておらず、1年OS率は2 mg/kg Q3W群で72.0%、10 mg/kg Q3W群で63.5%であった。MK-3475の用量群間でOSに差は認められなかった。

これらのデータは[表 2.5.4-2]に示す。

2.5.4.3.1.2　　海外第Ⅱ相試験（002試験）

002試験（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者）のIA2時点では、OSの最終解析の結果は得られていない。また、患者の48.0%がMK-3475群からMK-3475群にクロスオーバーしていたため、化学療法群の成績はクロスオーバーの影響を含んでいる。これにもかかわらず、MK-3475各群は化学療法群と比較して数値上はOSの延長傾向を示したが、IA2時点では統計的な有意差は認められなかった。化学療法群に対するMK-3475群のOSのハザード比は、2 mg/kg Q3W群で0.88、10 mg/kg Q3W群で0.78であった。OSの中央値は、2 mg/kg Q3W群で11.4ヵ月、10 mg/kg Q3W群で12.5ヵ月、化学療法群で11.6ヵ月であった。ただし、打ち切り例が多かったこと及び6ヵ月以上継続した患者数が限られているため、OSの中央値は予備的結果として位置付けている。これらのデータは[表 2.5.4-2]に示す。

本治験は対照群からMK-3475群へのクロスオーバーを許容するデザインであったため、クロスオーバーが本試験のOSの解析で交絡することに留意する必要がある。対照群の患者は、中央判定機関の評価で疾患進行が確認された場合、12週目以降にMK-3475群（用法・用量は初回の無作為割付け時にあらかじめ決定されていた）へのクロスオーバーが認められていた。IA2のデータベースカットオフ日（2014年5月12日）までに、ITT集団内の対照群で治療を受けていた86例（48.0%）がクロスオーバーしてMK-3475を投与されていた。これらのデータは[表 2.7.3-8]に示す。

2.5.4.3.1.3　　海外第Ⅲ相試験（006試験）

006試験（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者）のIA2では、MK-3475各群のOSは、いずれもイピリムマブ群と比較して統計的に有意な延長を示し、臨床的に意味のある結果が得られた。イピリムマブ群に対するMK-3475群のOSのハザード比は、10 mg/kg Q2W群で0.63（95%CI：0.47～0.83、P=0.00052）、10 mg/kg Q3W群で0.69（95%CI：0.52～0.90、P=0.00358）であった。MK-3475の2用量群間でOSに差は認められなかった（HR=0.91）。いずれの用量もOSの中央値には達しなかった。IA2時点の追跡調査期間の中央値は13.8ヵ月間であった。1年OS率は、イピリムマブ群で58.2%（95%CI：51.8～64.0）であったのに対し、10 mg/kg Q2W群で74.1%（95%CI：68.5～78.9）、10 mg/kg Q3W群で68.4%（95%CI：62.5～73.6）であった。これらのデータは[表 2.5.4-2]、[表 2.7.3-17]及び[表 2.7.3-19]に、OSのKaplan-Meier曲線は[図 2.5.4-1]に示す。

MK-3475の2用量群間に有効性の差が認められなかったため、MK-3475両群を併合した有効性の解析も実施した。MK-3475併合群のイピリムマブ群に対するOSのハザード比は0.65（95%CI：0.52

C Confidential

～0.83）であり、片側 P 値は0.0002であった。MK-3475併合群の1年 OS 率は71.3%（95%CI：67.3～74.9）であった。IA1時の OS を片側 α=0.00002で評価することにより全体の第1種の過誤の確率に対する影響を少なくし、IA2及び最終解析のために α を維持した。これらのデータは[表 2.7.3-18]及び[図 2.7.3-9]に示す。なお、IA1時点では、臨床的に意味のある OS の差が示されたものの、試験を早期中止するのに必要な有意確率には達しなかった。OS の IA1の結果については治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の11.1.3.1項に示す。

部分集団における結果の比較

OS の部分集団解析を実施し、MK-3475群とイピリムマブ群を比較検討した結果、PD-L1陰性患者を除き、すべての部分集団（性別、年齢、人種、地域、ベースラインの ECOG PS、ベースラインの LDH 値、BRAF 変異、治療ライン、PD-L1発現状況、ベースラインの腫瘍サイズ）において、MK-3475の両群はイピリムマブ群よりも優れていた。各部分集団におけるハザード比の信頼区間は全集団でのハザード比の点推定値を含んでおり、OS での治療効果が一貫して認められた。これらのデータは[図 2.7.3-37]及び[図 2.7.3-38]に示す。

PD-L1発現に関しては、PD-L1陽性（HR=0.56）において、MK-3475併合群はイピリムマブ群を上回る OS での治療効果を示したが、PD-L1陰性（HR=0.95）では示さなかった。なお、PD-L1陰性患者は症例数が少なく（患者集団の18.0%）、信頼区間が広いため、PD-L1陰性患者に対する MK-3475の治療効果の最終結論には至らないことに留意する必要がある。これらのデータは[表 2.7.3-49]に示す。

BRAF 変異の有無別の解析でも、MK-3475併合群はイピリムマブ群を上回る OS での治療効果を示したが（BRAF 変異型：HR=0.71、野生型：HR=0.61）、BRAF 変異の有無別の部分集団間で差はなかった。BRAF 変異を有する患者のうち、BRAF 阻害剤で未治療の場合は、イピリムマブ群と比較して、MK-3475併合群の OS での治療効果が高かった（未治療：HR=0.69、既治療：HR=0.75）。BRAF 阻害剤で既治療の患者では、OS での治療効果は幾分低かったが、死亡総数が少なく信頼区間が広いことに留意する必要がある。これらのデータは[表 2.7.3-58]に示す。

2.5.4.3.1.4　　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

日本人の悪性黒色腫患者を対象とした041試験では、データベースカットオフ時点で OS の中央値には達しておらず、1年 OS 率は77.5%であった。これらのデータは[表 2.5.4-2]に示す。

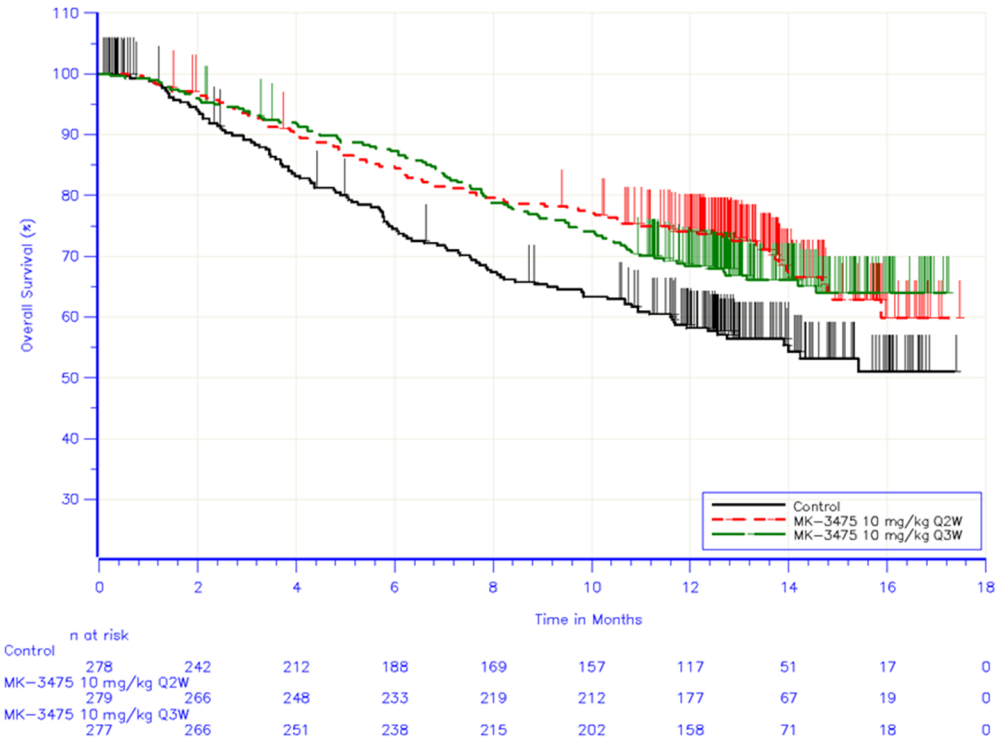
C Confidential

表 2.5.4-2　　OS の要約

		IPI 治療歴	n	中央値 (95%CI) (月)	ハザード比 (95%CI) P 値	1年 OS 率
001試験パート B2	2 mg/kg Q3W	抵抗性	89	NR	0.98 (0.61, 1.56) 0.920	59.6%
	10 mg/kg Q3W		84	18.3 (-)		61.5%
001試験パート B3	10 mg/kg Q3W	未治療 既治療 抵抗性	121	NR (10.2, -)	0.89 (-) 0.612	NR
	10 mg/kg Q2W		123	NR (10.0, -)		NR
001試験パート D	2 mg/kg Q3W	未治療	51	NR (14.0, -)	0.81 (0.44, 1.50) 0.507	72.0%
	10 mg/kg Q3W		52	NR (9.5, -)		63.5%
002試験	2 mg/kg Q3W	抵抗性	180	11.4 (10.2, -)	0.88 (0.64, 1.22) 0.229	NR
	10 mg/kg Q3W		181	12.5 (9.7, -)	0.78 (0.56, 1.08) 0.066	NR
	化学療法		179	11.6 (9.0, 16.3)	-	NR
006試験	10 mg/kg Q2W	未治療	279	NR	0.63 (0.47, 0.83) 0.00052	74.1%
	10 mg/kg Q3W		277	NR	0.69 (0.52, 0.90) 0.00358	68.4%
	IPI		278	NR (12.7, -)	-	58.2%
041試験	2 mg/kg Q3W	未治療	42	NR	-	77.5%

IPI：イピリムマブ、NR：未到達
有効性の主要解析対象集団は、001試験及び041試験では APaT 集団、002試験及び006試験では ITT 集団とした。
（データベースカットオフ日：001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験：2014年5月12日、006試験：2015年3月3日、041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02][資料5.3.5.1.1: P002V01][資料5.3.5.1.2: P006V01][資料5.3.5.2.3: P041V01]



Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

図 2.5.4-1　　OS の Kaplan-Meier 曲線（006 試験）

Confidential

2.5.4.3.2　無増悪生存期間（PFS）

中央判定機関の RECIST 1.1に基づく PFS の要約を[表 2.5.4-3]に示す。

2.5.4.3.2.1　海外第Ⅰ相試験（001試験）

001試験のパート B2（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者）では、PFS の中央値は2 mg/kg Q3W 群で4.9ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で3.2ヵ月であり、6ヵ月 PFS 率はそれぞれ43.1%及び34.9%であった。数値的な差はわずかにあるものの、MK-3475の両群間に統計的な有意差は認められなかった（P=0.558）。

001試験のパート B3（イピリムマブ未治療又は既治療の悪性黒色腫患者）では、10 mg/kg の Q3W と Q2W で、PFS の中央値に数値的な差はあるものの、MK-3475の両群間に統計的な有意差は認められなかった（P=0.288）。PFS の中央値は10 mg/kg Q3W 群で3.0ヵ月、10 mg/kg Q2W 群で5.2ヵ月であり、6ヵ月 PFS 率はそれぞれ39.6%及び45.3%であった。

001試験のパート D（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者）では、PFS の中央値は2 mg/kg Q3W 群で5.5ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で4.2ヵ月であり、6ヵ月 PFS 率はそれぞれ49.5%及び41.4%であった。数値的な差はわずかにあるものの、MK-3475の両群間に統計的な有意差は認められなかった（P=0.545）。これらのデータは[表 2.5.4-3]に示す。

2.5.4.3.2.2　海外第Ⅱ相試験（002試験）

002試験（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者）では、MK-3475両群の PFS は、いずれも化学療法群と比較して統計的に有意な延長を示し、臨床的に意味のある結果が得られた。化学療法群に対する MK-3475各群の PFS のハザード比は、2 mg/kg Q3W 群で0.57（95%CI：0.45～0.73、P<0.0001）、10 mg/kg Q3W 群で0.50（95%CI：0.39～0.64、P<0.0001）であり、あらかじめ規定した治験の成功基準を満たしていた。MK-3475の両群間に有意差は認められなかった（HR=0.91）。PFS の中央値は、MK-3475各群でいずれも2.9ヵ月、化学療法群で2.7ヵ月であった。これまでの免疫療法の結果から予想されるように、免疫療法の効果は遅発性に発現するため、中央値は MK-3475による PFS の延長の程度を反映する適切な指標とはいえない。Kaplan-Meier 曲線は、MK-3475両群と化学療法群で12週時の初回画像評価時点から分離し、その後さらに大きく分離した。6ヵ月 PFS 率は化学療法群が15.6%であったのに対し、2 mg/kg Q3W 群で34.3%、10 mg/kg Q3W 群で37.7%であった。これらのデータは[表 2.5.4-3]、[表 2.7.3-25]及び[図 2.7.3-15]に示す。

<u>部分集団における結果の比較</u>

PFS の部分集団解析を実施し、MK-3475の有効性を化学療法群と比較検討した結果、すべての部分集団におけるハザード比の信頼区間は全集団でのハザード比の点推定値を含んでおり、PFS における有効性が一貫して認められた。これらのデータは[2.7.3.3.3.2.2 項]に示す。

PD-L1発現に関しては、化学療法群と比較して、MK-3475併合群は陽性（HR=0.52）と陰性（HR=0.60）の両方で PFS での治療効果を示した。これらのデータは治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の11.1.5.1項及び11.1.5.2項に示す。

C Confidential

BRAF 変異の有無別の解析でも、MK-3475併合群が化学療法群を上回る治療効果を示していた（BRAF 変異型：HR=0.56、野生型：HR=0.51）。BRAF 変異の有無別について、化学療法群に組み入れられた BRAF 変異を有する患者に奏効例がなく、化学療法群で奏効が認められた患者はすべて BRAF 変異なしであったことから、イピリムマブや BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤による治療後に疾患進行が認められた BRAF 変異を有する患者が化学療法を受ける場合、予後は極めて不良と考えられる。これらのデータは[2.7.3.3.3.2.2 項]に示す。

2.5.4.3.2.3　　海外第Ⅲ相試験（006試験）

006試験（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者）では、MK-3475両群の PFS は、いずれもイピリムマブ群と比較して統計的に有意な延長を示し、臨床的に意味のある結果が得られた。イピリムマブ群に対する MK-3475群の PFS のハザード比は、10 mg/kg Q2W 群で0.58（95%CI：0.46～0.72、P<0.00001）、10 mg/kg Q3W 群で0.58（95%CI：0.47～0.72、P<0.00001）であり、有意な延長が認められた。MK-3475の両群間には統計的な有意差は認められなかった（HR=0.97）。PFS の中央値は、イピリムマブ群で2.8ヵ月であったのに対し、10 mg/kg Q2W 群で5.5ヵ月、10 mg/kg Q3W 群で4.1ヵ月であった。Kaplan-Meier 曲線は、MK-3475両群とイピリムマブ群で治療早期に分離し、12週時の初回画像評価時点で一度接近し、その後さらに大きく分離した。6ヵ月 PFS 率はイピリムマブ群が26.5%であったのに対し、10 mg/kg Q2W 群で47.3%、10 mg/kg Q3W 群で46.4%であった。これらのデータは[表 2.5.4-3]及び[表 2.7.3-27]に示す。PFS の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.5.4-2]に示す。

<u>部分集団における結果の比較</u>

PFS の部分集団解析を実施し、MK-3475の有効性をイピリムマブ群と比較検討した結果、すべての部分集団（性別、年齢、人種、地域、ベースラインの ECOG PS、ベースラインの LDH 値、BRAF 変異、治療ライン、PD-L1発現状況、ベースラインの腫瘍サイズ）において、MK-3475両群はイピリムマブ群よりも優れていた。すべての部分集団におけるハザード比の信頼区間は全集団でのハザード比の点推定値を含んでおり、PFS における有効性が一貫して認められた。これらのデータは[2.7.3.3.3.3.2 項]に示す。

PD-L1発現に関しては、イピリムマブ群と比較して、陽性（HR=0.53）と陰性（HR=0.73）の両方で PFS での治療効果が示されている。これらのデータは[表 2.7.3-50]に示す。

BRAF 変異の有無別の解析でも、MK-3475併合群がイピリムマブ群を上回る治療効果を示していたが（BRAF 変異型：HR=0.63、野生型：HR=0.57）、BRAF 変異の有無別の部分集団間で差はなかった。BRAF 変異を有する患者のうち、BRAF 阻害剤で未治療の場合は、MK-3475の PFS での治療効果が最も高かった（未治療：HR=0.50、既治療：HR=0.73）。これらのデータは[表 2.7.3-59]に示す。

2.5.4.3.2.4　　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

日本人の悪性黒色腫患者を対象とした041試験では、2 mg/kg Q3W を投与した際の PFS 中央値は3.9ヵ月であり、6ヵ月 PFS 率は40.5%であった。これらのデータは[表 2.5.4-3]に示す。

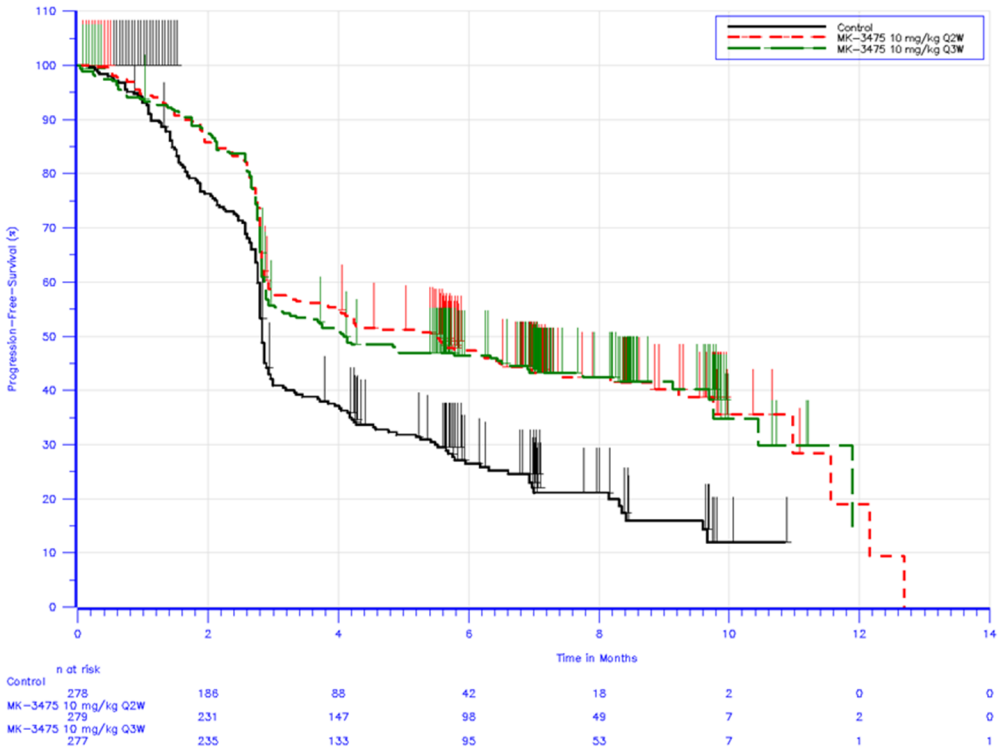
C Confidential

表 2.5.4-3　　PFS の要約（RECIST 1.1：中央評価）

		IPI 治療歴	n	中央値 (95%CI) (月)	ハザード比 (95%CI) P 値	6ヵ月 (1年) PFS 率
001試験パート B2	2 mg/kg Q3W	抵抗性	89	4.9 (2.8, 8.3)	0.90 (0.62, 1.30) 0.558	43.1%
	10 mg/kg Q3W		84	3.2 (2.8, 5.5)		34.9%
001試験パート B3	10 mg/kg Q3W	未治療 既治療 抵抗性	121	3.0 (2.8, 5.7)	1.19 0.288	39.6%
	10 mg/kg Q2W		123	5.2 (2.8, 8.1)		45.3%
001試験パート D	2 mg/kg Q3W	未治療	51	5.5 (2.8, 14.0)	0.87 (0.54, 1.39) 0.545	49.5%
	10 mg/kg Q3W		52	4.2 (2.8, 9.9)		41.4%
002試験	2 mg/kg Q3W	抵抗性	180	2.9 (2.8, 3.8)	0.57 (0.45, 0.73) <0.0001	34.3% (21.6%)
	10 mg/kg Q3W		181	2.9 (2.8, 4.7)	0.50 (0.39, 0.64) <0.0001	37.7% (24.1%)
	化学療法		179	2.7 (2.5, 2.8)	-	15.6% (3.6%)
006試験	10 mg/kg Q2W	未治療	279	5.5 (3.4, 6.9)	0.58 (0.46, 0.72) <0.00001	47.3% (19.0%)
	10 mg/kg Q3W		277	4.1 (2.9, 6.9)	0.58 (0.47, 0.72) <0.00001	46.4% (14.9%)
	IPI		278	2.8 (2.8, 2.9)	-	26.5% (-)
041試験	2 mg/kg Q3W	未治療	37	3.9 (2.8, 7.0)	-	40.5%

IPI：イピリムマブ
有効性の主要解析対象集団は、001試験では APaT 集団（IRO 評価）、002試験及び006試験では ITT 集団（IRO 評価）、041試験では FAS（IRC 評価）とした。
（データベースカットオフ日：001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験：2014年5月12日、006試験：2014年9月3日、041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02][資料5.3.5.1.1: P002V01][資料5.3.5.1.2: P006V01][資料5.3.5.2.3: P041V01]



Data Source: [資料5.3.5.1.2: P006V01]

図 2.5.4-2　　PFS の Kaplan-Meier 曲線（006 試験：中央評価）

C Confidential

2.5.4.3.3　奏効率（ORR）

中央判定機関の RECIST 1.1に基づく ORR の要約を[表 2.5.4-4]に示す。

2.5.4.3.3.1　海外第Ⅰ相試験（001試験）

001試験のパート B2（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者）では、ORR は2 mg/kg Q3W 群と10 mg/kg Q3W 群で約25%と同程度であり、MK-3475の両群間に統計的な有意差は認められなかった。これらのデータは[表 2.5.4-4]及び治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-4に示す。

001試験のパート B3（イピリムマブ未治療又は既治療の悪性黒色腫患者）では、ORR は10 mg/kg Q3W 群で27.3%、10 mg/kg Q2W 群で33.3%と同程度であり、MK-3475の両群間に統計的な有意差は認められなかった。これらのデータは[表 2.5.4-4]及び治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-8に示す。

001試験のパート D（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者）では、ORR は2 mg/kg Q3W 群で33.3%、10 mg/kg Q3W 群で34.6%であり、MK-3475の両群間に統計的な有意差は認められなかった。これらのデータは[表 2.5.4-4]及び治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-6に示す。

2.5.4.3.3.2　海外第Ⅱ相試験（002試験）

002試験（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者）では、ORR は化学療法群の4.5%に対して、MK-3475群の2 mg/kg Q3W 群で21.1%、10 mg/kg Q3W 群で25.4%と有意に高かった（P<0.0001）。MK-3475の両群では ORR は同程度であった（P=0.2094）。完全奏効（CR）は、2 mg/kg Q3W 群で4例（2.2%）、10 mg/kg Q3W 群で5例（2.8%）認められたのに対し、対照群では認められなかった。これらのデータは[表 2.5.4-4]、治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P002V01]の表11-16及び表11-17に示す。

2.5.4.3.3.3　海外第Ⅲ相試験（006試験）

006試験（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者）では、ORR はイピリムマブ群の11.9%に対して、MK-3475群の10 mg/kg Q2W 群で33.7%（P=0.00013）、10 mg/kg Q3W 群で32.9%（P=0.00002）と有意に高く、約3倍の改善を示した。CR は、10 mg/kg Q2W 群で14例（5.0%）、10 mg/kg Q3W 群で17例（6.1%）認められたが、イピリムマブ群ではわずか4例（1.4%）であった。DCR、すなわち CR+部分奏効（PR）+安定（SD）率は、10 mg/kg Q2W 群で144例（51.6%）、10 mg/kg Q3W 群で144例（52.0%）、イピリムマブ群で89例（32.0%）であった。これらのデータは[表 2.5.4-4]、[表 2.7.3-35]及び[表 2.7.3-36]に示す。治験担当医師の irRC に基づく ORR 評価においても、MK-3475はイピリムマブより有意に優れた改善を示した（[2.7.3.3.2.3.3.2 項]）。

<u>部分集団における結果の比較</u>

PD-L1発現に関しては、MK-3475併合群の ORR は、PD-L1陽性及び陰性の両方において、イピ

C Confidential

リムマブ群よりも高かった（PD-L1陽性：37.4% vs. 12.4%；P<0.000001、PD-L1陰性：17.5% vs. 10.6%；P=0.10695）。イピリムマブ群の ORR は PD-L1発現陽性（12.4%）と PD-L1陰性（10.6%）で同程度であったが、MK-3475併合群の ORR は PD-L1陽性（37.4%）の方が PD-L1陰性（17.5%）よりも高かった。これらのデータは[表 2.7.3-51]に示す。

BRAF 変異に関しては、MK-3475併合群の ORR は、BRAF 変異型及び野生型の両方において、イピリムマブ群よりも高かったが（BRAF 変異型：P=0.00096、野生型：P=0.01268）、BRAF 変異の有無別の部分集団間で差はなかった。BRAF 変異を有する患者のうち、BRAF 阻害剤で未治療の場合は、すべての治療群で ORR が高く、MK-3475併合群では未治療で40.7%及び既治療で20.7%であった。これらのデータは[表 2.7.3-60]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: P006V01]の14.2.9.4項に示す。

2.5.4.3.3.4　　国内第Ⅰ相試験（011試験）

日本人の進行性固形がん患者を対象とした 011 試験では、2 mg/kg Q2W（1 例）又は 10 mg/kg Q2W（2 例）で投与された日本人の悪性黒色腫患者の 3 例中 1 例（10 mg/kg Q2W 群）で、治験担当医師の RECIST 1.1 に基づく PR が認められた。これらのデータは[2.7.6.2.4.3.3 項]及び治験総括報告書[資料 5.3.5.2.2: P011V01]の 14.2.2 項に示す。

2.5.4.3.3.5　　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

日本人の悪性黒色腫患者を対象とした 041 試験では、主要評価対象集団である皮膚悪性黒色腫患者に 2 mg/kg Q3W を投与した際の ORR は、24.1%（7/29 例、95%CI：10.3～43.5）であり、95%信頼区間の下限が ORR の閾値 10%を上回り、あらかじめ規定した治験の成功基準を満たしていた。また、探索的に評価した粘膜悪性黒色腫患者においても、8 例中 2 例（25.0%、95%CI：3.2～65.1）に奏効が認められており、粘膜悪性黒色腫も含めた日本人の悪性黒色腫患者全体での ORR は、24.3%（9/37 例、95%CI：11.8～41.2）であった。患者数は限られているものの、日本人の悪性黒色腫患者に対して有効性が確認された。これらのデータは[表 2.5.4-4]及び[2.7.6.2.5.2.2 項]に示す。

C Confidential

表 2.5.4-4　　ORR の要約（RECIST 1.1：中央評価）

		IPI 治療歴	n	ORR (95%CI)
001試験パート B2	2 mg/kg Q3W	抵抗性	89	24.7% (16.2, 35.0)
	10 mg/kg Q3W		84	25.0% (16.2, 35.6)
001試験パート B3	10 mg/kg Q3W	未治療 既治療 抵抗性	121	27.3% (19.6, 36.1)
	10 mg/kg Q2W		123	33.3% (25.1, 42.4)
001試験パート D	2 mg/kg Q3W	未治療	51	33.3% (20.8, 47.9)
	10 mg/kg Q3W		52	34.6% (22.0, 49.1)
002試験	2 mg/kg Q3W	抵抗性	180	21.1% (15.4, 27.8)
	10 mg/kg Q3W		181	25.4% (19.2, 32.4)
	化学療法		179	4.5% (1.9, 8.6)
006試験	10 mg/kg Q2W	未治療	279	33.7% (28.2, 39.6)
	10 mg/kg Q3W		277	32.9% (27.4, 38.7)
	IPI		278	11.9% (8.3, 16.3)
041試験	2 mg/kg Q3W	未治療	37 [29]*	24.3% (11.8, 41.2) [24.1% (10.3, 43.5)]*

IPI：イピリムマブ
最良総合効果として完全奏効又は部分奏効が確定された奏効例のみで解析した。
有効性の主要解析対象集団は、001試験では APaT 集団（IRO 評価）、002試験及び006試験では ITT 集団（IRO 評価）、041試験では FAS（IRC 評価）とした。
* FAS 解析対象のうち、主要解析対象集団（皮膚悪性黒色腫患者）
（データベースカットオフ日：001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験：2014年5月12日、006試験：2014年9月3日、041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02][資料5.3.5.1.1: P002V01][資料5.3.5.1.2: P006V01][資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.5.4.3.4　　奏効までの期間及び奏効期間（DOR）

中央判定機関の RECIST 1.1に基づく奏効までの期間及び DOR の要約を[表 2.5.4-5]に示す。

2.5.4.3.4.1　　海外第Ⅰ相試験（001試験）

001試験のパート B2（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者）では、2 mg/kg と10 mg/kg Q3W で、奏効までの期間に MK-3475の両群間で差はなかった。DOR の中央値には達しておらず、奏効が持続している患者（奏効が確認されているが PD の報告がない患者）の割合はいずれも約90%（2 mg/kg Q3W 群：86%、10 mg/kg Q3W 群：91%）であった。

001試験のパート B3（イピリムマブ未治療又は既治療の悪性黒色腫患者）では、10 mg/kg の Q3W と Q2W で、奏効までの期間に差はなく、また、DOR の中央値には達しておらず、奏効が持続している患者は85%又は93%であった。

001試験のパート D（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者）では、奏効までの期間に MK-3475の両群間で差はなかった。いずれの用量も DOR の中央値には達しておらず、奏効が持続している患者は82%及び72%であった。

これらのデータは[表 2.5.4-5]に示す。

2.5.4.3.4.2　　海外第Ⅱ相試験（002試験）

002試験（イピリムマブ抵抗性の悪性黒色腫患者）では、MK-3475両群はいずれも DOR の中央

C Confidential

値には達していなかったが、化学療法群では37週（7+～41週）であった。ただし、中央値の時点の患者数が限られているため、化学療法群の DOR の中央値は慎重に解釈する必要がある。奏効が持続している患者は、2 mg/kg Q3W 群で87%、10 mg/kg Q3W 群で80%であったのに対し、化学療法群では63%であった。これらのデータは[表 2.5.4-5]に示す。

2.5.4.3.4.3　　海外第Ⅲ相試験（006試験）

006試験（イピリムマブ未治療の悪性黒色腫患者）では、MK-3475両群とイピリムマブ群の奏効までの期間に差はなく、また、DOR の中央値は10 mg/kg Q2W 群で36週（6+～36週）であったが、10 mg/kg Q3W 群及びイピリムマブ群では達していない。ただし、中央値の時点の患者数が限られているため、10 mg/kg Q2W 群の DOR の中央値は慎重に解釈する必要がある。奏効が持続している患者は、10 mg/kg Q2W 群で88%、10 mg/kg Q3W 群で96%、イピリムマブ群が79%であった。これらのデータは[表 2.5.4-5]に示す。

部分集団における結果の比較

PD-L1発現に関しては、DOR の中央値は PD-L1陽性の MK-3475併合群では36週（6+～36週）であったが、PD-L1陰性の MK-3475併合群及び PD-L1陽性及び陰性のイピリムマブ群では達していない。ただし、36週時の患者数が限られているため、PD-L1陽性の MK-3475併合群の DOR の中央値は慎重に解釈する必要がある。奏効が持続している患者は、MK-3475併合群では93%～94%、イピリムマブ群では80%～89%であった。これらのデータは[表 2.7.3-52]に示す。

BRAF 変異に関しては、DOR の中央値はいずれの部分集団においても達していない。奏効が持続している患者は86%～100%であった。これらのデータは[表 2.7.3-61]に示す。

2.5.4.3.4.4　　国内第Ⅰ相試験（011試験）

日本人の進行性固形がん患者を対象とした011試験では、奏効が認められた10 mg/kg Q2W を投与した悪性黒色腫患者の1例の奏効までの期間は7週、DOR は12週であった。これらのデータは[2.7.6.2.4.3.3 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P011V01]の14.2.2項に示す。

2.5.4.3.4.5　　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

日本人の悪性黒色腫患者を対象とした041試験では、2 mg/kg Q3W を投与した際の奏効までの期間の中央値は12週（12～24週）であり、また、DOR の中央値には達しておらず、奏効が持続している患者は78%であった。これらのデータは[表 2.5.4-5]及び[2.7.6.2.5.2.2 項]に示す。

C Confidential

表 2.5.4-5　　奏効までの期間及び DOR の要約（RECIST 1.1：中央評価）

		IPI 治療歴	奏効例 ／n	奏効までの期間 中央値（範囲）（週）	DOR 中央値（範囲）（週）	奏効持続例数
001試験パート B2	2 mg/kg Q3W	抵抗性	22/89	12 (11 - 37)	NR (12+ - 62+)	86%
	10 mg/kg Q3W		21/84	12 (7 - 48)	NR (12+ - 62+)	91%
001試験パート B3	10 mg/kg Q3W	未治療 既治療 抵抗性	33/121	12 (11 - 36)	NR (8+ - 36+)	85%
	10 mg/kg Q2W		41/123	12 (11 - 42)	NR (6+ - 36+)	93%
001試験パート D	2 mg/kg Q3W	未治療	17/51	12 (11 - 39)	NR (7+ - 60+)	82%
	10 mg/kg Q3W		18/52	12 (11 - 37)	NR (6+ - 61+)	72%
002試験	2 mg/kg Q3W	抵抗性	38/180	13 (12 - 30)	NR (6+ - 50+)	87%
	10 mg/kg Q3W		46/181	15 (12 - 30)	NR (5+ - 48+)	80%
	化学療法		8/179	13 (12 - 18)	37 (7+ - 41)	63%
006試験	10 mg/kg Q2W	未治療	94/279	12 (5 - 30)	36 (6+ - 36)	88%
	10 mg/kg Q3W		91/277	12 (5 - 36)	NR (6+ - 35+)	96%
	IPI		33/278	12 (11 - 36)	NR (5+ - 34+)	79%
041試験	2 mg/kg Q3W	未治療	9/37	12 (12 - 24)	NR (17 - 37+)	78%

IPI：イピリムマブ、NR：未到達
最良総合効果として完全奏効又は部分奏効が確定された奏効例のみで解析した。
「+」は最終評価（打切り）時点で疾患進行がなかった。
有効性の主要解析対象集団は、001試験では APaT 集団（IRO 評価）、002試験及び006試験では ITT 集団（IRO 評価）、041試験では FAS（IRC 評価）とした。
（データベースカットオフ日：001試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日、002試験：2014年5月12日、006試験：2014年9月3日、041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

Data Source: [資料5.3.5.2.1.2: P001V02][資料5.3.5.1.1: P002V01][資料5.3.5.1.2: P006V01][資料5.3.5.2.3: P041V01]

2.5.4.3.5　　推奨用法・用量に関する臨床情報及び根拠

進行性悪性黒色腫に対する MK-3475の推奨用法・用量は、2 mg/kg Q3W である。非臨床試験、臨床薬理試験及び臨床試験成績に基づく推奨用法・用量の設定根拠を以下に示す。

MK-3475の薬理作用は、腫瘍細胞に対する直接的なものではなく、正常 T 細胞上の PD-1受容体に直接結合することで発揮される。したがって、MK-3475の用法・用量は、正常 T 細胞上の PD-1 受容体を飽和させる曝露量によって決定される。臨床試験で用いる最小用量の設定根拠として、2種類の薬物動態－薬力学的（PK-PD）評価を行った。1つは臨床でのバイオマーカー（末梢血単核細胞からの IL-2産生）に基づく PK-PD 解析であり、もう1つは抗 PD-1抗体の非臨床試験での効果に基づく臨床的有効性のトランスレーショナル PK-PD 予測である。両アプローチは、手法、データ及び仮定が異なっていたが、いずれの方法においても、1～2 mg/kg Q3W が臨床で治療効果をもたらす可能性が十分に高いと考えられた。したがって、MK-3475の用量範囲の下限として2 mg/kg Q3W を設定し、臨床試験で評価した。

MK-3475の第 I 相用量漸増試験（001試験のパート A）では、最小有効用量として推定された 1 mg/kg Q2W を開始用量とし、10 mg/kg Q2W を最大投与量（MAD）とした。すなわち、001試験のパート A では、MK-3475のプログラムで評価された最小量の10倍の用量である10 mg/kg までの安全性を評価し、いずれの用量でも DLT は認められなかった。001試験のパート B1において、悪性黒色腫患者に対する MAD での有効性を確認した後、パート A の薬理試験で裏付けられた低用量（2 mg/kg）及び投与頻度が少ない用法（Q3W）を検討した。初期の悪性黒色腫のコホート（パート B1）にて評価した MK-3475の3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W）

C Confidential

のすべてにおいて優れた有効性が示された。当該コホートにて、他の用法・用量よりも10 mg/kg Q2W の ORR が高かったため、001試験の拡大コホート及び他の MK-3475臨床試験において、10 mg/kg Q2W 又は Q3W の用法・用量を用いた臨床試験を行った。しかしながら、その後得られたデータ（無作為化コホートでの比較を含む）より、これらの用法・用量間で奏効率に統計的な有意差及び臨床的に意味のある差が認められなかったため、001試験のパート B1でみられた10 mg/kg Q2W の高い ORR は偶発的なものであることが示された。

悪性黒色腫に対するすべての臨床試験（001試験、002試験、006試験、011試験、041試験）の、イピリムマブ未治療患者791例及びイピリムマブ既治療患者620例で薬物動態を評価し、曝露量と有効性の関係を検討し[2.7.2.1.2.3 項]に要約した。さらに、001試験、002試験及び006試験の統合データを用い、イピリムマブ前治療歴の有無で層別し、曝露量と有効性の関係について解析を実施した。解析の結果、いずれの患者集団においても、臨床試験で評価した用量では、曝露量と有効性（腫瘍サイズ縮小）との間に関連がみられないことが確認された。すなわち、臨床試験で評価した2 mg/kg Q3W から10 mg/kg Q2W までの用量で、曝露量と有効性の間に関連はみられず、既に最大臨床効果付近に到達していると考えられた。ここで、日本人患者の各被験者の曝露量は、すべての用法・用量（011試験：2又は10 mg/kg Q2W、041試験：2 mg/kg Q3W）で、これら最大有効性を示す付近の曝露量の範囲に含まれた。なお検討した用量範囲内で、日本人患者の MK-3475 の曝露量は、非日本人患者の曝露量とほぼ同程度であった[2.7.2.3.1.2 項]。

進行性悪性黒色腫に対する MK-3475の推奨用法・用量は、001試験、002試験及び006試験の計1,567例の悪性黒色腫患者において、MK-3475を2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W の用量・用量で投与した結果に基づき決定した。これら3つの大規模試験にて、進行性悪性黒色腫患者を対象に、5つの無作為化比較試験（パート）が実施された。2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W を比較した3つの無作為化試験（001試験パート B2、001試験パート D、002試験）では、2用量群間で MK-3475の安全性及び有効性に臨床的に意味のある差は認められず、10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W を比較した2つの無作為化試験（001試験パート B3、006試験）でも、2用量群間で MK-3475の安全性及び有効性に意味のある差は認められなかった。これらのデータについては、本申請資料及び個々の治験総括報告書に詳述しているが、有効性に関する重要な点は以下のとおりである。

1)　2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の比較

- イピリムマブ未治療患者を対象とした001試験パート D（103例）で、主要評価項目である ORR は、2 mg/kg Q3W 群が33.3%、10 mg/kg Q3W 群34.6%であり、同程度であった（P=0.8913）[表 2.5.4-4]。有効性の副次評価項目である PFS 及び OS についても2用量の有効性は同程度であった。
- イピリムマブ抵抗性患者を対象とした002試験（MK-3475群：361例）で、主要評価項目である PFS の MK-3475両群の Kaplan-Meier 曲線は重なり合っており[図 2.7.3-15]、2用量間のハザード比は0.91（P=0.4390）、6ヵ月時点の PFS 率は2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群でそれぞれ34.3%及び37.7%と同程度であった（[表 2.7.3-26]）。
- イピリムマブ抵抗性患者を対象とした001試験パート B2（173例）で、主要評価項目である ORR は2用量群ともに約25%と同じであった。

C Confidential

- 002試験及び001試験パートB2の併合解析（534例）で、重要な有効性評価項目であるOS、PFS及びORRを比較したところ、用量に5倍の差があるにもかかわらず、2用量間に臨床的に意味のある差はなかった[表 2.7.3-66]。なお、002試験のIA2時点のOSデータは規定のイベント数には達しておらず、002試験のOSの中央値の解釈には注意を要する。

2)　10 mg/kg Q3Wと10 mg/kg Q2Wの比較

- イピリムマブ既治療患者及びイピリムマブ未治療患者を対象とした001試験パートB3（244例）で、主要評価項目であるORRは、10 mg/kg Q3W群が27.3%、10 mg/kg Q2W群が33.3%で同程度であった（P=0.3041）（[表 2.5.4-4]及び治験総括報告書第2版[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表11-8）。
- イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験（MK-3475群：556例）で、主要評価項目であるOS及びPFSのMK-3475両群のKaplan-Meier曲線は重なり合っていた[図 2.5.4-1]及び[図 2.5.4-2]。2群間のOSのハザード比は0.91（P=0.51319）、1年時点のOS率は、10 mg/kg Q3W群及び10 mg/kg Q2W群でそれぞれ68.4%及び74.1%と同程度であった[表 2.5.4-2]及び[表 2.7.3-17]。2群間のPFSのハザード比は0.97（P=0.75869）、6ヵ月時点のPFS率はそれぞれ46.4%及び47.3%と同程度であった[表 2.5.4-3]及び[表 2.7.3-27]。

006試験に2 mg/kgの用量は含まれていないが、進行性悪性黒色腫を対象とした用法・用量を無作為化比較で検討した5試験（001試験パートB2、001試験パートB3、001試験パートD、002試験及び006試験）のデータを総括すると、対象とした患者集団にかかわらず、2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W及び10 mg/kg Q2Wの3つの用法・用量の有効性は同程度であった。特に、イピリムマブ未治療患者を対象とした001試験パートD（2 mg/kg Q3Wと10 mg/kg Q3Wの比較）及び006試験（10 mg/kg Q3Wと10 mg/kg Q2Wの比較）において、3用量の間で曝露量に8.6倍の差（用量では7.5倍の差）があるにもかかわらず、すべての重要な有効性評価項目にて同程度の効果が認められた[表 2.5.4-2]、[表 2.5.4-3]及び[表 2.5.4-4]。

進行性悪性黒色腫を対象とした各試験から得られた計1,567例の安全性データベースの併合解析の結果、MK-3475の用量群間で安全性について明らかな差異は認められていない。当該データについては、本申請資料の[2.7.4 項]に詳述する。さらに、本申請資料で提示する曝露量と有害事象のデータから、曝露量と免疫関連の有害事象の間に関連がみられないことが示されている[2.7.2 項]。MK-3475の投与で認められた有害事象は、作用機序に基づく免疫関連の有害事象である。2～10 mg/kg の用量範囲で、曝露量と免疫関連の有害事象の間に関連がみられなかったことから、検討した用量範囲内では、投与量の増減に伴って有害事象のプロファイルは変化しないことが示唆された。これまでに得られたデータから、異なる用法・用量間で安全性に差異がないことが裏付けられているが、臨床現場においては最大効果をもたらす最小用量を用いることが推奨される。

上述した臨床試験の主要なデータに基づき、悪性黒色腫に対するMK-3475の推奨用法・用量を2 mg/kg Q3Wとした。

C Confidential

2.5.4.3.6　　特別な患者集団における有効性

001試験、002試験及び006試験のすべての悪性黒色腫の患者集団を対象として、各部分集団における有効性を評価した。006試験で PFS 及び OS の解析を行ったところ、性別、年齢（65歳未満、65歳以上）、又は ECOG PS（0、1）の各部分集団間で有効性に重要な差は認められなかった。97.8%の患者が白人であったため、人種間の差は評価できなかった[表 2.7.3-9]。同様に、002試験の PFS でも、性別、年齢、ECOG PS の各部分集団間で有効性に重要な差は認められなかった。97.6%の患者が白人であったため、人種間の差は評価できなかった[表 2.7.3-7]。001試験（パート B1、B2、B3及び D）の ORR でも、性別、年齢（65歳未満、65歳以上）、ECOG PS（0、1）の各部分集団間で有効性に重要な差は認められなかった。96.1%～98.5%の患者は白人であったため、人種間の差は評価できなかった[表 2.7.6.2.3-5]、[表 2.7.6.2.3-6]、[表 2.7.6.2.3-7]及び[表 2.7.6.2.3-8]。肝障害や腎障害のような特別な集団における有効性は検討されていない。

2.5.4.4　　有効性のまとめ及び考察

イピリムマブ未治療又は既治療の進行性の悪性黒色腫患者に対する5つの無作為化比較試験（001試験パート B2、001試験パート B3、001試験パート D、002試験、006試験）の結果から、イピリムマブ及び化学療法よりも優れた MK-3475の有効性が示され、イピリムマブの治療歴にかかわらず、MK-3475の治療効果が期待できると考えられた。002試験及び006試験の結果から、BRAF 変異の有無にかかわらず、対照群よりも優れた MK-3475の有効性が示され、BRAF 変異を問わず MK-3475の治療効果が期待できると考えられた。006試験の結果から、PD-L1発現の陽性及び陰性患者で、イピリムマブよりも優れた MK-3475の有効性が示された。また、国内後期第 I 相試験（041試験）において、日本人の悪性黒色腫患者に対する有効性が確認された。部分集団解析より、MK-3475の有効性は、主な人口統計学的特性及び予後因子にかかわらず一貫していることが示された。

以下の根拠データに基づき、MK-3475 2 mg/kg Q3W は、日本人の切除不能又は転移性の悪性黒色腫患者に対して、新たな治療の選択肢として有効性が期待できると考えられた。

1)　MK-3475の用法・用量の比較

- 5つの無作為化比較試験（001試験パート B2、001試験パート B3、001試験パート D、002試験、006試験）で、MK-3475の3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q2W）間で有効性に差は認められなかった[2.5.4.3.5 項]。

2)　MK-3475と化学療法の比較

- イピリムマブ抵抗性患者を対象とした002試験で、主要評価項目である PFS において、MK-3475群（2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W）は化学療法群よりも延長を示し（HR=0.57及び0.50、両群で P<0.0001）、また、PFS に対する効果は12ヵ月以上持続することが示唆された。6ヵ月 PFS 率は、MK-3475群が34.3%～37.7%であったのに対し、化学療法対照群は15.6%であった。ORR も MK-3475各群は化学療法群よりも高かった（両群で P<0.0001）。OS に関しては、規定のイベント数に達しなかった。
- 002試験で、PD-L1発現（陽性、陰性）及び BRAF 変異（変異型、野生型）別の各部分集団

C Confidential

のすべてにおいて、良好な有効性が認められた。

- 002試験の全体的な有効性結果から、イピリムマブ抵抗性患者を対象とした001試験パートB2で示されたMK-3475の良好な有効性プロファイルが裏付けられる。

3) MK-3475とイピリムマブとの比較

- イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験で、主要評価項目であるPFSにおいて、MK-3475群（10 mg/kg Q2W及び10 mg/kg Q3W）はイピリムマブ群よりも延長を示した（いずれの群でも、HR=0.58、P<0.00001）。もう1つの主要評価項目であるOSにおいても、MK-3475群（10 mg/kg Q2W及び10 mg/kg Q3W）はイピリムマブ群よりも延長を示した（HR=0.63：P=0.00052及び0.69：P=0.00358）。ただし、MK-3475両群とも、OSは中央値に達していなかった（IA2時点）。
- 006試験で、イピリムマブ群のORRはこれまでの報告と一貫した結果であったが、MK-3475群のORRはイピリムマブ群と比較して高く、奏効のほとんどは持続していた。
- 006試験では、PD-L1陰性患者においても、MK-3475群のPFS及びORRは、イピリムマブ群よりも良好であり、奏効のほとんどは持続していた。
- 006試験で、BRAF変異の有無別で、有効性の結果は同程度であり、BRAF変異及びBRAF阻害剤投与歴の有無にかかわらず、MK-3475群ではイピリムマブ群よりも良好な有効性が認められた。
- 日本人の悪性黒色腫患者を対象とした041試験で、主要評価項目であるORRの95%信頼区間の下限がORRの閾値10%を上回り、有効性が確認された。
- 006試験の全体的な有効性の結果から、イピリムマブ未治療患者を対象とした001試験パートD及び041試験で示されたMK-3475の良好な有効性プロファイルが裏付けられた。

C Confidential

2.5.5　安全性の概括評価

悪性黒色腫患者に対するペムブロリズマブ（遺伝子組換え）（以下、MK-3475）の安全性は、国内で実施した第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）、後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）及び海外で実施した第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）、第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）、第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）の成績に基づき評価した。なお、001試験は固形がん患者を対象とした用量漸増パート、悪性黒色腫患者を対象としたパート及び非小細胞肺癌患者を対象としたパートから構成されているが、本申請資料の安全性評価には、非小細胞肺癌患者を対象としたパートの結果は含めていない。安全性評価に用いた臨床試験の概要及び一覧は[2.7.4.1.1.1.1 項]及び[表 2.7.4-1]に示す。

2.5.5.1　全体的な安全性評価計画及び安全性試験の要約

安全性評価対象集団として、海外3試験［001試験（パート B1、B2、B3及び D）、002試験及び006試験］を併合して悪性黒色腫患者の最大のデータセットを構築し、MK-3475の3用量［2 mg/kg 3週間間隔投与（以下、Q3W）、10 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg 2週間間隔投与（以下、Q2W）］での安全性を評価した。海外3試験の併合解析の結果には、2 mg/kg Q3W 群（340例）、10 mg/kg Q3W 群（769例）、10 mg/kg Q2W 群（458例）の計1,567例が含まれる。海外試験の併合解析結果の後に、041試験のデータ（2 mg/kg Q3W：42例）を提示する。また、免疫関連の有害事象を、特に注目すべき有害事象（Adverse Events of Special Interest、以下 AEOSI）として定義し、新たな安全性の懸念が生じていないか検討した。

MK-3475の投与サイクルに応じて、011試験では2週間ごと、001試験及び006試験では2週間又は3週間ごと、002試験及び041試験では3週間ごとに来院日を設定して安全性を評価した。MK-3475又は化学療法の投与は、治験実施計画書で規定する中止基準（同意撤回、疾患進行の確認又は治験薬の投与継続ができないほどの併発疾患等）に合致するまで継続できることとした（化学療法の投与は002試験のみ）。イピリムマブの投与は、3週間ごとに最大4回までとした（006試験のみ）。死亡を含む重篤な有害事象は、治験薬との因果関係にかかわらず、MK-3475の最終投与後90日（がんに対する他治療を開始した場合は、治験薬の最終投与後30日）までに発現したものが報告された（疾患進行は治験の有効性評価項目であるため、治験薬と因果関係がない悪性新生物進行及び新生物進行は有害事象の集計表から除外した）。

以下に示すデータベースカットオフ日までの安全性データを用いて、曝露状況、有害事象、死亡、重篤な有害事象、中止／休薬に至った有害事象、及び AEOSI の解析結果を考察する。また、MK-3475の安全性について、併合解析集団全体と対照群（002試験の化学療法群及び006試験のイピリムマブ群）を比較して考察する。個々の試験（011試験、001試験、002試験及び006試験）の安全性の結果は[2.7.4 項]に記載し、本項では提示しない。

- 001試験（パート B1、B2、B3及び D）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 002試験：2014年5月12日
- 006試験：2014年9月3日
- 011試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 041試験：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

C Confidential

2.5.5.2　全般的な曝露状況

2.5.5.2.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験）

海外試験（001試験+002試験+006試験）を併合した集団での投与状況の要約を[表 2.7.4-10]に示す。2 mg/kg Q3W 群340例、10 mg/kg Q3W 群769例及び10 mg/kg Q2W 群458例の計1,567例にMK-3475を投与した。全体の投与期間の中央値は155.0日（範囲：1～862日）であった。各群の投与期間の中央値は、2 mg/kg Q3W 群が129.0日（範囲：1～694日）、10 mg/kg Q3W 群が148.0日（範囲：1～759日）、10 mg/kg Q2W 群が182.0日（範囲：1～862日）であり、3群で同程度であった。

イピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象とした002試験の結果から、MK-3475群の投与期間は化学療法群の約2倍であった。イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験の結果では、MK-3475群の投与期間はイピリムマブ群の約3倍であった。各試験の投与状況の要約を[表 2.7.4-6]及び[表 2.7.4-8]に示す。

2.5.5.2.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

041試験の投与状況の要約を[表 2.7.4-13]に示す。2 mg/kg Q3W を42例に投与した。投与期間の中央値は212.5日（範囲：1～385日）であり、海外試験併合集団と比較して大きな差異はないと考えられた。

2.5.5.3　有害事象の要約

2.5.5.3.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験）

海外試験（001試験+002試験+006試験）を併合した集団での有害事象の要約を[表 2.7.4-35]に示す。3つの用法・用量（2 mg/kg Q3W、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W）を併合した全体での安全性プロファイルは、2 mg/kg Q3W と概して類似していた。Grade 3以上の有害事象及び Grade 3以上の副作用の発現割合、並びに重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は、3群で同程度であった。死亡は38例（2.4%）に認められ、2例を除き治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。これら2例の事象に関して、データベース固定後、治験担当医師は死亡と治験薬との因果関係を「なし」に変更した。これら2例の事象は、治験総括報告書の表及び一覧表並びに本申請資料では「因果関係あり」と示されている。投与中止に至った有害事象の発現割合（2 mg/kg Q3W 群：8.2%、10 mg/kg Q3W 群：11.8%、10 mg/kg Q2W 群：10.3%）は概して低く、投与中止に至った副作用の発現割合（2.9%、5.3%、5.0%）も低かった。海外試験併合集団でみられた有害事象の全体的な傾向から、MK-3475の安全性プロファイルは良好であった。

<u>化学療法との比較（002試験）</u>

イピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象とした002試験の結果では、Grade 3以上の有害事象及び Grade 3以上の副作用の発現割合は、化学療法群の投与期間が短いにもかかわらず、MK-3475群（2 mg/kg Q3W 及び10 mg/kg Q3W）よりも化学療法群で高かった。MK-3475群の投与期間が化学療法群の約2倍であったことから、投与開始から3ヵ月間の有害事象の発現割合を3群で比較した。重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は、3群で同程度であった。死亡の発現割合は同程度

C Confidential

であった。副作用による死亡がMK-3475群の1例に認められたが、2回目のデータベース固定後に治験担当医師により因果関係が「あり」から「なし」に変更された。投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合は3群で概して同程度であった。002試験の有害事象の要約を[2.7.4.2.1.1.2.1項]、[表 2.7.4-18]及び[表 2.7.4-19]に示す。

イピリムマブとの比較（006試験）

イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験の結果では、Grade 3以上の有害事象及び副作用の発現割合、並びに重篤な有害事象及び副作用の発現割合は、イピリムマブ群の投与期間が短いにもかかわらず、MK-3475群（10 mg/kg Q2W及び10 mg/kg Q3W）よりもイピリムマブ群で高かった。副作用による死亡がMK-3475群及びイピリムマブ群の各1例に認められたが、MK-3475群の1例は、2回目のデータベース固定後に治験担当医師により因果関係が「あり」から「なし」に変更された。投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合もイピリムマブ群で高かった。MK-3475群の投与期間がイピリムマブ群の約3倍であったことから、イピリムマブ群が投与を受けていた期間である0～12週の有害事象の発現割合を投与期間別に3群で比較した。その結果、MK-3475群とイピリムマブ群との有害事象発現割合の差はより明確になった。0～12週のGrade 3以上の有害事象発現割合は、10 mg/kg Q2W群で14.7%、10 mg/kg Q3W群で13.7%、イピリムマブ群で24.6%であった。006試験の有害事象の要約を[2.7.4.2.1.1.3.1 項]、[表 2.7.4-23]、[表 2.7.4-26]及び[表 2.7.4-27]に示す。

海外試験併合集団でみられた有害事象の全体的な傾向から、MK-3475の安全性プロファイルはイピリムマブ又は化学療法よりも良好であった。

2.5.5.3.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

041試験の有害事象の要約を[表 2.7.4-38]に示す。有害事象の発現割合は97.6%（41/42例）であり、副作用は81.0%（34/42例）であった。Grade 3以上の有害事象は40.5%（17/42例）、Grade 3以上の副作用は19.0%（8/42例）であった。3例（7.1%）が急性呼吸不全、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血により死亡し、原因不明の死亡及び脳出血は治験薬との因果関係ありと治験担当医師に判定された。重篤な有害事象は35.7%（15/42例）、重篤な副作用は23.8%（10/42例）であった。投与中止に至った有害事象は14.3%（6/42例）、投与中止に至った副作用は11.9%（5/42例）であった。

2.5.5.4　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.4.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験）

海外試験（001試験+002試験+006試験）を併合した集団で発現した有害事象（10%以上）を[表 2.7.4-36]に示す。MK-3475の安全性プロファイルは、3群で概して類似していた。

3群で5%を超える差が認められたのは貧血（2 mg/kg Q3W群：17.1%、10 mg/kg Q3W群：11.4%、10 mg/kg Q2W群：11.4%、以下同順）、下痢（24.4%、24.6%、30.3%）、無力症（9.7%、14.3%、15.5%）、筋肉痛（10.3%、8.6%、14.4%）及び頭痛（12.4%、15.9%、19.7%）であった（貧血は2 mg/kg Q3W

Confidential

群で多く、その他はすべて10 mg/kg Q2W 群で多かった）。MK-3475群全体で高頻度にみられた有害事象（20%以上）は、疲労（39.9%）、下痢（26.2%）、悪心（25.8%）、そう痒症（24.3%）、咳嗽（21.3%）及び関節痛（20.0%）であった。これらの事象の半数以上は回復していた。

副作用のプロファイルも、有害事象と同様に、MK-3475の3群で概して類似していた。10 mg/kg Q2W 群に対して2 mg/kg Q3W 群及び10 mg/kg Q3W 群ともに5%を超える差が認められたのは下痢（2 mg/kg Q3W 群：11.8%、10 mg/kg Q3W 群：13.9%、10 mg/kg Q2W 群：19.4%）のみであった。MK-3475群全体で高頻度に認められた副作用（10%以上）は、疲労（28.6%）、そう痒症（20.4%）、発疹（15.9%）、下痢（15.1%）、関節痛（12.1%）及び悪心（11.5%）であった。

化学療法との比較（002試験）

イピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象とした002試験で発現した有害事象及び副作用（いずれかの用量群で発現割合10%以上）を[表 2.7.4-20]及び[表 2.7.4-22]に示す。MK-3475群の有害事象及び副作用のプロファイルは類似していた。

化学療法群よりも MK-3475群（2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W のいずれか）で5%を超えて多く発現が認められた有害事象は、腹痛（化学療法群：8.2%、2 mg/kg Q3W 群：13.5%、10 mg/kg Q3W 群：13.4%、以下同順）、発熱（9.4%、12.4%、15.1%）、低ナトリウム血症（4.7%、10.7%、6.7%）、関節痛（9.9%、15.2%、12.3%）、そう痒症（7.6%、25.3%、30.2%）及び発疹（7.6%、13.5%、14.0%）であり、副作用としてはそう痒症（化学療法群：3.5%、2 mg/kg Q3W 群：20.8%、10 mg/kg Q3W 群：23.5%、以下同順）及び発疹（4.7%、11.8%、10.1%）であった。

MK-3475群よりも化学療法群で5%を超えて多く発現が認められた有害事象は、貧血（化学療法群：26.3%、2 mg/kg Q3W 群：17.4%、10 mg/kg Q3W 群：11.2%、以下同順）、血小板減少症（11.7%、1.7%、0.6%）、悪心（41.5%、19.7%、24.0%）、嘔吐（22.8%、8.4%、18.4%）、疲労（48.0%、38.8%、46.9%）、食欲減退（22.8%、16.3%、24.6%）、頭痛（13.5%、8.4%、14.0%）、末梢性ニューロパチー（10.5%、1.7%、1.7%）及び脱毛症（20.5%、3.4%、1.1%）であり、副作用としては貧血（20.5%、2.8%、3.9%）、悪心（32.7%、4.5%、8.9%）、嘔吐（15.2%、1.1%、5.6%）、疲労（36.3%、22.5%、29.1%）、食欲減退（15.2%、4.5%、9.5%）及び脱毛症（20.5%、2.8%、0.6%）であった。

イピリムマブとの比較（006試験）

イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験で発現した有害事象及び副作用（いずれかの用量群で発現割合5%以上：MK-3475併合）を[表 2.7.4-29]及び[表 2.7.4-34]に示す。MK-3475群の有害事象及び副作用のプロファイルは概して類似していた。

イピリムマブ群よりも MK-3475併合群（10 mg/kg Q2W 及び10 mg/kg Q3W）で5%を超えて多く発現が認められた有害事象は甲状腺機能低下症（イピリムマブ群：2.0%、MK-3475併合群：9.2%、以下同順）、口内乾燥（0.4%、8.3%）、関節痛（9.8%、17.7%）、背部痛（6.6%、12.1%）、咳嗽（7.4%、16.6%）及び尋常性白斑（1.6%、10.8%）であり、副作用としては甲状腺機能低下症（0.8%、8.3%）、口内乾燥（0.4%、5.6%）、無力症（6.3%、11.4%）、関節痛（5.1%、10.5%）及び尋常性白斑（1.6%、10.1%）であった。

MK-3475群よりもイピリムマブ群で5%を超えて多く発現が認められた有害事象はそう痒症（イ

C Confidential

ピリムマブ群：27.3%、MK-3475併合群：17.1%、以下同順）であり、副作用としては大腸炎（7.4%、2.2%）、下痢（22.7%、15.7%）及びそう痒症（25.4%、14.2%）であった。

2.5.5.4.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

041試験で発現した有害事象（10%以上）を[表 2.7.4-39]に示す。

高頻度にみられた有害事象（20%以上）は、鼻咽頭炎（26.2%、11例）、そう痒症（23.8%、10例）及び便秘（21.4%、9例）であった。これらの事象の4割以上が回復していた。海外試験併合集団と比較して、発現割合が10%以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎（041試験：26.2%、海外試験併合：7.8%、以下同様）、斑状丘疹状皮疹（16.7%、4.3%）、倦怠感（14.3%、1.3%）であった。

高頻度に認められた副作用（10%以上）は、そう痒症（14.3%、6例）、斑状丘疹状皮疹（14.3%、6例）及び倦怠感（11.9%、5例）であった。海外試験併合集団と比較して、発現割合が10%以上高かった副作用は、斑状丘疹状皮疹（041試験：14.3%、海外試験併合：3.3%、以下同様）及び倦怠感（11.9%、0.5%）であった。

041試験で高頻度にみられた有害事象の全体的な傾向から、MK-3475の日本人での安全性プロファイルは海外試験併合集団と比較して大きな差異はないと考えられた。

2.5.5.5　Grade 3以上の有害事象

2.5.5.5.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験）

海外試験（001試験+002試験+006試験）を併合した集団で発現したGrade 3以上の有害事象及び副作用を[付録2.7.4-12]及び[付録2.7.4-13]に示す。Grade 3以上の有害事象の発現割合は、全体で40.3%であり、3群で同程度であった（2 mg/kg Q3W 群：43.5%、10 mg/kg Q3W 群：38.8%及び10 mg/kg Q2W 群：40.6%）。

Grade 3以上の副作用の発現割合は、全体で12.9%であり、3群で同程度であった（2 mg/kg Q3W 群：14.7%、10 mg/kg Q3W 群：10.5%及び10 mg/kg Q2W 群：15.5%）。

<u>化学療法との比較（002試験）</u>

イピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象とした002試験で発現したGrade 3以上の有害事象及び副作用を[付録2.7.4-6]及び[付録2.7.4-7]に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475両群で同程度（2 mg/kg Q3W 群：46.6%、10 mg/kg Q3W 群：44.1%）であったが、化学療法群は、投与期間がMK-3475群の半分であるにもかかわらず、51.5%と高かった。MK-3475両群（2 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q3W のいずれか）で発現割合が3%以上のGrade 3以上の有害事象は貧血（2 mg/kg Q3W 群：7.9%、10 mg/kg Q3W 群：2.2%、以下同順）、疲労（3.4%、2.2%）、低ナトリウム血症（3.4%、2.8%）及び呼吸困難（1.1%、3.9%）であり、化学療法群では貧血（6.4%）、疲労（6.4%）、肺塞栓症（4.1%）、血小板減少症（4.1%）、白血球減少症（3.5%）、好中球減少症（3.5%）、好中球数減少（3.5%）及び血小板数減少（3.5%）であった。

Grade 3以上の副作用の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群で11.2%、10 mg/kg Q3W 群で14.0%である

C Confidential

のに対し、化学療法群で26.3%と MK-3475両群の約2倍であった。MK-3475群で発現割合が3%以上の Grade 3以上の副作用はなく、化学療法群では貧血（5.3%）、疲労（4.7%）、白血球減少症（3.5%）及び好中球減少症（3.5%）であった。

疲労及び下痢は、いずれかの MK-3475群及び化学療法群で認められたが、発現割合は化学療法群よりも MK-3475群で低かった（疲労の発現割合：2 mg/kg Q3W 群：1.1%、10 mg/kg Q3W 群：0.6%、化学療法群：4.7%、下痢の発現割合：0.0%、1.1%、1.8%）。化学療法群での疲労の発現割合は、Grade 3以上の全体の副作用の発現割合と同様に、2 mg/kg Q3W 群の2倍を超えていた。

Grade 3以上の有害事象及び副作用が最初に発現するまでの期間と累積発現率は、MK-3475両群では同程度であったが、化学療法群では MK-3475両群よりも発現するまでの期間が短く、累積発現率は高かった。

イピリムマブとの比較（006試験）

イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験で発現した Grade 3以上の有害事象及び副作用（MK-3475併合）を[付録2.7.4-9]及び[付録2.7.4-11]に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現割合は、MK-3475併合群で35.5%、イピリムマブ群で36.7%であった。発現割合が2%以上の Grade 3以上の主な有害事象は、MK-3475併合群で貧血（2.7%）、大腸炎（2.0%）及び下痢（2.0%）であり、イピリムマブ群では、大腸炎（6.3%）、下痢（3.5%）、貧血（3.1%）及び疲労（3.1%）であった。

Grade 3以上の副作用の発現割合は、MK-3475併合群で11.7%、イピリムマブ群は19.9%であった。発現割合が1%以上の Grade 3以上の主な副作用は、MK-3475併合群で下痢（1.8%）及び大腸炎（1.6%）であり、イピリムマブ群では、大腸炎（6.3%）、下痢（3.1%）及び疲労（1.2%）であった。全般的な Grade 3以上の副作用の発現割合及び Grade 3以上の主な副作用の発現割合は、MK-3475併合群と比較してイピリムマブ群で高かった。

投与期間及び投与量の異なる MK-3475群とイピリムマブ群の影響を更に評価するため、Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間を要約し（[表 2.7.4-32]）、また、Grade 3以上の有害事象が最初に発現するまでの期間に関する Kaplan-Meier 法にて解析した結果（[図 2.7.4-3]）、最初の120日間では MK-3475群の曲線は緩やかな増加を示すのに対し、イピリムマブ群では急激な増加がみられ、イピリムマブ群では Grade 3以上の有害事象がより早期に発現することが確認された。

2.5.5.5.2　　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

041試験で発現した Grade 3以上の有害事象及び副作用を[付録2.7.4-14]及び[付録2.7.4-17]に示す。

2例以上に発現した Grade 3以上の有害事象は、貧血（4例、9.5%）、リンパ球数減少（2例、4.8%）及び低ナトリウム血症（2例、4.8%）であった。データベースカットオフ日時点で貧血の3例、リンパ球数減少の1例及び低ナトリウム血症の2例は回復し、貧血の1例及びリンパ球数減少の1例は未回復であった。2例以上に発現した Grade 3以上の副作用は、貧血（2例、4.8%）、1例（2.4%）に発現した Grade 3以上の副作用はリンパ球減少症、下垂体炎、大腸炎、原因不明の死亡（転落による死亡）、胆管閉塞、高血糖、脳出血、脳症及び薬疹であった。データベースカットオフ日時点

C Confidential

で、転帰は、原因不明の死亡及び脳出血が死亡、下垂体炎が未回復、その他の Grade 3以上の副作用は回復又は軽快であった。

2.5.5.6　死亡

2.5.5.6.1　海外001試験（パート B1、B2、B3及び D）

001試験のパート B1、B2及び B3において、9例の有害事象による死亡（2 mg/kg Q3W 群：1例、10 mg/kg Q3W 群 : 3例、10 mg/kg Q2W 群 : 5例）が報告されたが、副作用による死亡はなかった。パート D では有害事象による死亡はなかった。死亡に関する詳細な記述については、[2.7.4.2.1.2.1 項]に示す。

2.5.5.6.2　海外002試験

002試験において、32例の有害事象による死亡（2 mg/kg Q3W 群：13例、10 mg/kg Q3W 群：8例、化学療法群 : 11例）が報告された。副作用による死亡が2 mg/kg Q3W 群の1例に認められたが、データベース固定後に治験担当医師により因果関係が「あり」から「なし」に変更された。当初、治験担当医師は、死因は不明であるが、死因として疾患進行と腸転移からの出血が考えられると報告した。当該事象は、治験総括報告書の表及び一覧表並びに本申請資料では「因果関係あり」と示されている。死亡に関する詳細な記述については、[2.7.4.2.1.2.2 項]に示す。

2.5.5.6.3　海外006試験

006試験において、19例の有害事象による死亡（10 mg/kg Q3W 群：5例、10 mg/kg Q2W 群：7例、イピリムマブ群：7例）が報告された。うち、2例（10 mg/kg Q2W 群：1例、イピリムマブ群：1例）が副作用による死亡であり、死亡理由となった副作用は、10 mg/kg Q2W 群が出血性卒中及びイピリムマブ群が下痢であった。出血性卒中に関して、当初、治験担当医師は、本事象の主な要因は脳転移であり、MK-3475の影響を受けた可能性もあると考えていたが、006試験の1回目のデータベース固定後、治験担当医師は死亡と治験薬との因果関係を「なし」に変更した。当該事象は、治験総括報告書の表及び一覧表並びに本申請資料では「因果関係あり」と示されている。死亡に関する詳細な記述については、[2.7.4.2.1.2.3 項]に示す。

2.5.5.6.4　国内第 I 相試験（011試験）

011試験において有害事象による死亡は報告されなかった。

2.5.5.6.5　国内後期第 I 相試験（041試験）

041試験で発現した有害事象による死亡の一覧を[表 2.7.4-45]に示す。3例が急性呼吸不全、原因不明（転落による死亡）、脳出血により死亡した。うち、2例（原因不明の死亡、脳出血）が治験担当医師により副作用と判断された。これらの事象は海外試験で報告されておらず、情報が限られているため、今後も類似の事象について注意深くモニタリングしていく必要がある。死亡に関

C Confidential

する詳細な記述については、[2.7.4.2.1.2.5 項]に示す。

2.5.5.7　重篤な有害事象

2.5.5.7.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験）

海外試験（001試験+002試験+006試験）を併合した集団で発現したすべての重篤な有害事象及び副作用を[付録2.7.4-33]及び[付録2.7.4-34]に示す。重篤な有害事象の発現割合は、全体で33.5%であり、3群で同程度であったが、10 mg/kg Q3W 群（31.9%）及び10 mg/kg Q2W 群（31.0%）と比較して、2 mg/kg Q3W 群（40.6%）でやや高かった。全体で最も高頻度に認められた重篤な有害事象は肺炎（1.7%、26例）であった。

重篤な副作用の発現割合は、全体で9.3%、2 mg/kg Q3W 群で8.5%、10 mg/kg Q3W 群で7.9%及び10 mg/kg Q2W 群で12.2%であった。全体で10例以上にみられた重篤な副作用は、大腸炎（1.1%、17例）、下痢（1.0%、15例）及び肺臓炎（0.8%、12例）であった。重篤な副作用の多くは可逆性であり、MK-3475の休薬、副腎皮質ホルモン剤の投与又は対症療法で十分に管理可能であった。

化学療法との比較（002試験）

イピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象とした002試験で発現したすべての重篤な有害事象及び副作用を[付録2.7.4-27]及び[付録2.7.4-29]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群で46.6%、10 mg/kg Q3W 群で38.0%、化学療法群で34.5%であった。発現割合が2%以上の重篤な有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では貧血（3.9%）、10 mg/kg Q3W 群では全身健康状態低下（2.8%）、呼吸困難（2.8%）及び腹痛（2.2%）であり、化学療法群では貧血（2.3%）、肺炎（2.3%）、呼吸困難（2.3%）及び肺塞栓症（2.3%）であった。重篤な有害事象の発現割合は10 mg/kg Q3W 群よりも2 mg/kg Q3W 群で若干高かった。

重篤な副作用の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群で7.9%、10 mg/kg Q3W 群で11.2%、化学療法群で9.9%であった。2例以上にみられた重篤な副作用は、2 mg/kg Q3W 群では全身性浮腫（2例、1.1%）、10 mg/kg Q3W 群では下痢（3例、1.7%）、肺臓炎（3例、1.7%）、下垂体機能低下症（2例、1.1%）及び関節痛（2例、1.1%）であり、化学療法群では貧血（3例、1.8%）、悪心（3例、1.8%）、発熱性好中球減少症（2例、1.2%）、血小板減少症（2例、1.2%）、発熱（2例、1.2%）及び血小板数減少（2例、1.2%）であった。

イピリムマブとの比較（006試験）

イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験で発現したすべての重篤な有害事象及び副作用（MK-3475併合）を[付録2.7.4-30]及び[付録2.7.4-32]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、MK-3475併合群で26.7%、イピリムマブ群で31.6%であった。主な重篤な有害事象は、MK-3475併合群で下痢（2.2%）、大腸炎（1.8%）及び貧血（1.1%）であり、イピリムマブ群で大腸炎（6.3%）、下痢（3.9%）及び発熱（1.6%）であった。

イピリムマブ群と比較して MK-3475併合群で発現割合が1%以上高い重篤な有害事象は貧血（MK-3475併合群：1.1%、イピリムマブ群：0%、以下同順）であった。MK-3475併合群と比較してイピリムマブ群で発現割合が1%以上高い重篤な有害事象は大腸炎（1.8%、6.3%）、下痢（2.2%、

C Confidential

3.9%）、発熱（0.4%、1.6%）及び腫瘍出血（0%、1.2%）であった。

重篤な副作用の発現割合は、MK-3475併合群で9.5%、イピリムマブ群で18.0%であり、イピリムマブ群より MK-3475併合群で低かった。主な重篤な副作用は MK-3475併合群及びイピリムマブ群ともに、大腸炎（MK-3475併合群：1.6%、イピリムマブ群：6.3%、以下同順）及び下痢（1.6%、3.9%）であった。

2.5.5.7.2　　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

041試験で発現した重篤な有害事象及び副作用を[付録2.7.4-36]及び[付録2.7.4-37]に示す。

2例以上にみられた重篤な有害事象は、貧血（2例、4.8%）及び下垂体炎（2例、4.8%）であった。データベースカットオフ日時点で貧血は1例が回復し、もう1例は未回復であった。下垂体炎は2例とも未回復であった。それ以外の重篤な有害事象は、回復又は軽快した（転帰が死亡の急性呼吸不全、原因不明の死亡（転落による死亡）及び脳出血を除く）。

重篤な副作用の発現割合は23.8%（10例）であった。2例以上にみられた重篤な副作用は下垂体炎（2例、4.8%）であり、1例（2.4%）にみられた重篤な副作用は、貧血、腹痛、大腸炎、下痢、原因不明の死亡（転落による死亡）、胆管閉塞、肺感染、高血糖、脳出血、脳症、肺臓炎及び薬疹であった。データベースカットオフ日時点で下垂体炎の2例は未回復であり、胆管閉塞、肺感染、高血糖及び肺臓炎は軽快、貧血、腹痛、大腸炎、下痢、脳症及び薬疹は回復した。

2.5.5.8　　投与中止に至った有害事象

2.5.5.8.1　　海外試験併合（001試験、002試験、006試験）

海外試験（001試験+002試験+006試験）を併合した集団で、投与中止に至った有害事象を[付録2.7.4-55]に示す。全体で投与中止に至った有害事象の発現割合は比較的低かった（10.6%）。投与中止理由として最も多かった有害事象は、大腸炎（0.8%）、肺臓炎（0.5%）及び呼吸困難（0.4%）であった。投与中止に至った有害事象の多くは可逆性であり、MK-3475の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与又は対症療法で十分に管理可能であった。

<u>化学療法との比較（002試験）</u>

イピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象とした002試験で投与中止に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-48]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群で10.1%、10 mg/kg Q3W 群で14.5%、化学療法群で11.7%であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では全身性浮腫（3例、1.7%）、10 mg/kg Q3W 群では無力症、全身健康状態低下、呼吸困難及び肺臓炎（各3例、1.7%）、下垂体機能低下症、大腸炎、死亡（各2例、1.1%）であり、化学療法群では血小板減少症（各3例、1.8%）、貧血、全身健康状態低下、末梢性ニューロパチー（各2例、1.2%）であった。

<u>イピリムマブとの比較（006試験）</u>

イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験で投与中止に至ったすべての有害事象（MK-3475

C Confidential

併合）を[付録2.7.4-52]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、MK-3475併合群で9.0%、イピリムマブ群で13.3%であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、MK-3475併合群では大腸炎（8例、1.4%）、自己免疫性肝炎、頭蓋内腫瘍出血及び中枢神経系転移（各2例、0.4%）であり、イピリムマブ群では大腸炎（9例、3.5%）、下痢（5例、2.0%）及び肝細胞損傷（2例、0.8%）であった。

2.5.5.8.2　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

041試験で投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-48]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は14.3%（6例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象はなく、1例（2.4%）にみられた投与中止に至った有害事象は、下垂体炎、死亡、肺感染、高血糖、マラスムス（老衰）、脳出血、脳症、急性呼吸不全及び肺臓炎であった。データベースカットオフ日時点で下垂体炎及びマラスムスは未回復であり、肺感染、高血糖及び肺臓炎は軽快、脳症は回復した。

2.5.5.9　休薬に至った有害事象

2.5.5.9.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験）

海外試験（001試験+002試験+006試験）を併合した集団で、休薬に至った有害事象を[付録2.7.4-54]に示す。全体で休薬に至った有害事象の発現割合は比較的低かった（19.8%）。休薬理由として最も多かった有害事象は、下痢（1.7%）であった。休薬に至った有害事象の多くは可逆性であり、MK-3475の休薬、副腎皮質ホルモン剤の投与又は対症療法で十分に管理可能であった。

化学療法との比較（002試験）

イピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象とした002試験で休薬に至ったすべての有害事象を[付録2.7.4-46]に示す。

休薬に至った有害事象の発現割合は、2 mg/kg Q3W 群で12.9%、10 mg/kg Q3W 群で14.5%、化学療法群で20.5%であった。休薬に至った有害事象の発現割合は MK-3475両群では同程度であり、MK-3475両群よりも化学療法群で高かった。MK-3475両群での休薬に至った有害事象の傾向は全体の有害事象プロファイルの傾向と類似していた。2例以上にみられた休薬に至った有害事象は、2 mg/kg Q3W 群では大腸炎、関節痛及び斑状丘疹状皮疹（各2例、1.1%）、10 mg/kg Q3W 群では下痢及び呼吸困難（各3例、1.7%）であり、化学療法群では、疲労（7例、4.1%）、血小板数減少（5例、2.9%）、貧血、白血球減少症（各4例、2.3%）、好中球減少症、血小板減少症、好中球数減少（各3例、1.8%）、発熱、白血球数減少、末梢性ニューロパチー及び多発ニューロパチー（各2例、1.2%）であった。

イピリムマブとの比較（006試験）

イピリムマブ未治療患者を対象とした006試験で休薬に至ったすべての有害事象（MK-3475併合）を[付録2.7.4-50]に示す。

休薬に至った有害事象の発現割合は、MK-3475併合群で21.1%、イピリムマブ群で8.6%であっ

C Confidential

た。2例以上にみられた休薬に至った有害事象は、MK-3475併合群では下痢（14例、2.5%）、貧血、ALT 増加及び AST 増加（各5例、0.9%）、注入に伴う反応、関節痛及び肺塞栓症（各4例、0.7%）、甲状腺機能低下症、悪心、倦怠感、過敏症、血中ビリルビン増加、背部痛、肺臓炎及び発疹（各3例、0.5%）、心房細動、甲状腺機能亢進症、下垂体炎、ぶどう膜炎、大腸炎、膵炎、疲労、発熱、肝炎、高ビリルビン血症、下気道感染、鼻咽頭炎、上気道感染、血中クレアチニン増加、低ナトリウム血症、低リン酸血症、関節炎、筋肉痛、腎不全、呼吸困難、湿性咳嗽、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹（各2例、0.4%）であり、イピリムマブ群では下痢（4例、1.6%）、腹痛、大腸炎、胸痛、発熱及び呼吸困難（各2例、0.8%）であった。

2.5.5.9.2　　国内後期第Ⅰ相試験（041試験）

041試験で休薬に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-47]に示す。

休薬に至った有害事象の発現割合は21.4%（9例）であった。2例以上にみられた休薬に至った有害事象は大腸炎（2例、4.8%）であり、1例（2.4%）にみられた休薬に至った有害事象は、下垂体炎、甲状腺機能低下症、腹痛、下痢、胃炎、インフルエンザ様疾患、胆管閉塞、ALT 増加、AST 増加、甲状腺機能検査異常及び薬疹であった。データベースカットオフ日時点で大腸炎の1例、下垂体炎、甲状腺機能低下症、胃炎及び甲状腺機能検査異常は未回復であり、胆管閉塞は軽快、その他は回復した。

2.5.5.10　　特に注目すべき有害事象（AEOSI）

特に注目すべき有害事象（AEOSI）として、免疫関連の有害事象を中心に評価した。AEOSI は、因果関係にかかわらず、事前に規定した MedDRA 基本語一覧を用いて特定した。AEOSI として特定した事象の発現割合、程度、発現までの期間、罹患期間、回復及び管理を評価した。MK-3475の臨床試験において、重要なリスクとして特定した AEOSI に関する詳細な記述については、[2.7.4.2.1.5.1 項]に示す。

2.5.5.11　　重要な特定されたリスク：AEOSI 解析

免疫関連の有害事象として重要な特定されたリスクを以下に示す。

- 免疫関連の肺臓炎
- 免疫関連の大腸炎
- 免疫関連の甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）
- 免疫関連の肝炎
- 免疫関連の下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）
- 免疫関連の1型糖尿病
- 免疫関連のぶどう膜炎
- 免疫関連の筋炎
- 免疫関連の重度の皮膚反応
- 免疫関連の膵炎

C Confidential

・ 免疫関連の腎炎
・ 免疫関連のギラン・バレー症候群
・ Infusion reaction

2.5.5.11.1　海外試験併合（001試験、002試験、006試験）

海外の悪性黒色腫患者の併合集団（001試験+002試験+006試験）における AEOSI の発現割合、程度、発現までの期間、罹患期間を[表 2.5.5-1]に示す。AEOSI のプロファイルは概して軽度～中等度であった。Grade 3以上の AEOSI の発現割合は低かった。各 AEOSI の発現割合、程度、発現までの期間、罹患期間、回復及び管理については、[2.7.4.2.1.5.2 項]に示す。

免疫と関連している可能性がある有害事象及び副作用の多くは可逆性であり、MK-3475の休薬、副腎皮質ホルモン剤の投与又は対症療法で十分に管理可能であった。

表 2.5.5-1　AEOSI の要約（併合集団：001 試験+002 試験+006 試験）

解析対象例数：1,567	All Grade		Grade 3以上		発現までの期間（日） 中央値（範囲）	罹患期間（日） 中央値（範囲）
	n	(%)	n	(%)		
肺臓炎	32	(2.0)	6	(0.4)	130.5 (2 - 588)	78.5 (2 - 459)
大腸炎	31	(2.0)	20	(1.3)	103.0 (10 - 296)	42.0 (1 - 218)
甲状腺機能低下症	127	(8.1)	2	(0.1)	100.0 (5 - 576)	164.5 (6 - 740)
甲状腺機能亢進症	51	(3.3)	2	(0.1)	44.0 (1 - 665)	51.0 (1 - 390)
甲状腺炎	13	(0.8)	0	(0.0)	29.0 (15 - 106)	108.0 (22 - 262)
肝炎	16	(1.0)	13	(0.8)	25.5 (8 - 651)	36.0 (8 - 143)
下垂体炎	13	(0.8)	6	(0.4)	100.0 (1 - 219)	81.5 (12 - 385)
副腎機能不全	11	(0.7)	7	(0.4)	128.0 (26 - 505)	79.0 (4 - 696)
1型糖尿病	3	(0.2)	2	(0.1)	106.0 (37 - 386)	61.0 (10 - 155)
ぶどう膜炎	12	(0.8)	1	(0.1)	58.0 (13 - 233)	38.0 (11 - 265)
筋炎	6	(0.4)	1	(0.1)	146.5 (20 - 459)	115.0 (80 - 381)
重度の皮膚反応	19	(1.2)	15	(1.0)	148.0 (4 - 591)	23.0 (4 - 451)
膵炎	5	(0.3)	3	(0.2)	116.0 (76 - 183)	27.0 (4 - 326)
腎炎	7	(0.4)	4	(0.3)	156.0 (12 - 388)	33.5 (3 - 99)
ギラン・バレー症候群	1	(0.1)	1	(0.1)	28.0 (28 - 28)	96.0 (96 - 96)
Infusion reaction	35	(2.2)	2	(0.1)	51.0 (1 - 521)	1.0 (1 - 255)

Data Source：[2.7.4.2.1.5.2]

2.5.5.11.2　国内後期第 I 相試験（041試験）

日本人の悪性黒色腫患者における AEOSI の発現割合、程度、発現までの期間、罹患期間を[表 2.5.5-2]に示す。AEOSI のプロファイルは概して軽度～中等度で、Grade 3以上の報告はほとんどなかった。日本人の患者数が限られているものの、国内と海外の併合集団で、AEOSI のプロファイルに大きな差異はなく、日本人患者集団に特異的に多く発現した AEOSI はなかった。各 AEOSI の発現割合、程度、発現までの期間、罹患期間、回復及び管理については、[2.7.4.2.1.5.2 項]に示す。

C Confidential

表 2.5.5-2　　AEOSI の要約（041 試験）

解析対象例数：42	All Grade		Grade 3以上		発現までの期間（日） 中央値（範囲）	罹患期間（日） 中央値（範囲）
	n	(%)	n	(%)		
肺臓炎	1	(2.4)	0	(0.0)	84.0 (84 - 84)	288.0 (288 - 288)
大腸炎	2	(4.8)	1	(2.4)	206.5 (137 - 276)	50.5 (41 - 60)
甲状腺機能低下症	5	(11.9)	0	(0.0)	105.0 (69 - 149)	189.0 (12 - 297)
甲状腺機能亢進症	2	(4.8)	0	(0.0)	31.5 (22 - 41)	56.5 (23 - 90)
下垂体炎	3	(7.1)	1	(2.4)	220.0 (27 - 242)	139.0 (106 - 161)
ぶどう膜炎	1	(2.4)	0	(0.0)	158.0 (158 - 158)	32.0 (32 - 32)
重度の皮膚反応	1	(2.4)	0	(0.0)	13.0 (13 - 13)	31.0 (31 - 31)
Infusion reaction	2	(4.8)	0	(0.0)	70.0 (1 - 139)	9.5 (2 - 17)

Data Source：[2.7.4.2.1.5.2]

2.5.5.12　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.12.1　　内因性因子

各試験の年齢別、ECOG PS 別及び男女別の有害事象の要約を[2.7.4.5.1.1 項]、[2.7.4.5.1.2 項]及び[2.7.4.5.1.3 項]に示す。全体的に、年齢別（65歳未満、65歳以上）、ECOG PS 別（0、1）及び男女別の有害事象発現割合に大きな差はなかった。また曝露－応答関係の解析にて、臨床的安全性（免疫関連の有害事象）と関連する有意な内因性因子は検出されておらず、この有害事象発現に年齢、ECOG PS 及び性差の影響が認められなかった結果と一致した[2.7.2.1.2.4 項]。

2.5.5.12.2　　外因性因子

2.5.5.12.2.1　　薬物相互作用

MK-3475の投与経路は静脈内投与であること、また免疫グロブリン（IgG）抗体で異化作用により消失することから、食事又は薬物相互作用によって MK-3475の曝露量は影響を受けないと推察される。つまりチトクロム P450（CYP）やその他の代謝酵素に影響を及ぼす薬物が IgG の異化を妨げる可能性は低い。また、IgG 抗体は一般的に薬物消失に関連する CYP、その他の酵素又はトランスポーターの発現を直接調節しない。したがって、食事の影響及び薬物相互作用を評価する試験は実施していない。ただし、副作用改善のために副腎皮質ホルモン剤を MK-3475と併用する可能性があるため、MK-3475と副腎皮質ホルモン剤との薬物相互作用の有無について、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、副腎皮質ホルモン剤の長期投与（1週間超）と MK-3475の曝露量の間に関連性は認められなかった[2.7.2.3.4 項]。しかし、臨床試験では副腎皮質ホルモン剤の使用を免疫関連の有害事象のマネジメントのみに限定していたこと、及び MK-3475の作用機序として免疫調節性を有することから、MK-3475の投与開始前は、全身性副腎皮質ホルモン剤（生理学的補充を超える用量での使用）又はその他の免疫抑制剤の使用を避けることが望ましい。ただし、MK-3475投与開始後に発現した免疫関連の有害事象の治療のために副腎皮質ホルモン剤等の免疫抑制剤を使用することは可能である。

2.5.5.12.2.2　　イピリムマブ治療歴

001試験のイピリムマブ抵抗性（既治療）患者を対象としたパート B2とイピリムマブ未治療患

C Confidential

者を対象としたパートDで、MK-3475の用量別及びイピリムマブ治療歴別の有害事象の発現割合を比較した（[付録2.7.4-2]）。パートB3でも、MK-3475の用量別及びイピリムマブ治療歴別の有害事象の発現割合を比較した（001試験治験総括報告書[資料5.3.5.2.1.2: P001V02]の表14-90）。その結果、全体として器官別大分類及び個々の有害事象の発現割合に、イピリムマブ治療歴の有無による明確な差は認められなかった。

2.5.5.12.2.3　地域別の有害事象

各試験の地域別の有害事象の要約を[2.7.4.5.2.3 項]に示す。全体的に、米国及び米国以外における有害事象の発現割合は同程度で、副作用発現割合は、米国より米国以外で概して高かった。MK-3475の3用量群の有害事象の発現割合に地域間で、一貫した傾向は認められなかった。

2.5.5.12.3　免疫原性

一般的にモノクローナル抗体薬を含む蛋白製剤は免疫原性を有する可能性があることから、臨床薬理を検討した国内外の5試験ではMK-3475投与前及び投与後の血清検体中の抗MK-3475抗体（ADA）を測定し、免疫原性を評価した[2.7.2.4.1 項]。その結果、陽性患者は非日本人患者において6例で、このうち4例はADAがMK-3475初回投与前に検出された。残りの2例は10 mg/kg群であり、ADAがMK-3475の初回投与以降に検出されたことから、MK-3475の投与により陽性になったと考えられる。よって、免疫原性を判定可能であった患者439例（陽性患者6例及び陰性患者433例）中MK-3475の初回投与以降に陽性となった患者は2例であったことより、ADA発現率は0.5%（439例中2例）であった。なお、この陽性患者2例で過敏症反応は報告されておらず、ADAによるMK-3475の曝露量への臨床的に重要な影響もみられなかった。また、承認申請用量である2 mg/kgを投与した患者では、免疫原性を判定可能であった264例（陽性患者2例及び陰性患者262例）のうち、MK-3475の初回投与以降に陽性となった患者は認められなかった。なお日本人患者では、陽性患者は認められなかった。

2.5.5.12.4　妊娠及び授乳時の使用

MK-3475の生殖発生毒性試験は、妊娠に対して、MK-3475の作用機序に基づく有害な影響を及ぼすリスクの情報があることから実施していない[資料4.3: 19]、[資料4.3: 20]。

PD-1/PD-L1経路は、抑制性T細胞共刺激経路として、自己組織及び異物組織に対する免疫寛容の維持に中心的機能を果たしている。PD-1/PD-L1経路の役割は異系胎児に対する免疫寛容の維持であり、妊娠において必須とされるものである。子宮胎盤接合部に発現しているPD-L1分子は、受胎産物を母体のT細胞性免疫から効果的に保護している。PD-L1シグナル伝達が効果的に阻害されると、母体胎児間免疫寛容が無効になり、胎児吸収が増加することが同種異系交配のマウスモデルで示されている。通常は、母体のPD-1発現T細胞の同種異系胎児に対する免疫応答は免疫チェックポイントにより抑制されているが、妊娠の転帰は、このチェックポイントがブロックされると影響を受け、また胎児の異系性の程度により影響を受ける。さらに、PD-1は父由来抗原特異的T細胞のアポトーシスを誘発し、T細胞数を制御することにより、母体胎児間免疫寛容にお

C Confidential

ける役割を担っている。これまでに実施された臨床試験に基づくと、臨床用量の MK-3475が投与された患者では、標的との十分な結合が達成されており、薬理学的抗腫瘍活性が十分に認められている。したがって、妊娠に対する潜在的に有害な影響（流産や死産）と免疫介在性の腫瘍退縮とは関連しているため、妊娠したがん患者へ PD-1阻害剤を投与する場合には、薬理学的に有効な曝露量で妊娠に対する有害な影響が発生する可能性がある。

MK-3475のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、微量のヒト IgG は乳汁中に移行するため[資料5.4: 55]、MK-3475も移行する可能性がある。したがって、授乳婦に投与する場合には授乳を中止させる必要がある。

2.5.5.13　　市販後の使用経験

MK-3475は2014年9月4日に「切除不能又は転移性の悪性黒色腫、並びにイピリムマブ治療後及び BRAF V600変異陽性の場合は BRAF 阻害剤治療後に疾患進行した悪性黒色腫」を効能・効果として米国で最初に承認された。2015年9月現在、41の国で承認されている。販売開始から2015年6月30日までに販売されたバイアル数を基に推定使用患者数を算出すると、[redacted]人であった。販売開始から2015年6月30日までに集積された市販後データにおいて、新たな安全性上の懸念や重要な特定されたリスクの傾向に変化はなかった。

2.5.5.14　　安全性のまとめ及び考察

進行性の悪性黒色腫患者において、推奨用法・用量である2 mg/kg Q3W を投与した患者と、10 mg/kg Q3W 又は10 mg/kg Q2W を投与した患者で、臨床的に意味のある安全性上の差はなかった。MK-3475は、イピリムマブ又は化学療法よりも良好な安全性及び忍容性プロファイルを示し、イピリムマブ既治療又は未治療の患者に MK-3475を投与した際に発現した有害事象に臨床的に大きな差はなかった。また、MK-3475の臨床試験において、重要なリスクとして特定した AEOSI を含む副作用の多くは可逆性であり、MK-3475の休薬、副腎皮質ホルモン剤の投与又は対症療法で十分に管理可能であった。AEOSI を含む副作用の多くは軽度～中等度で程度は低かったが、重度の副作用が発現するリスクもあるため、患者を十分に観察し、適切な管理・処置を行うことが必要であると考え、添付文書にてより一層の注意喚起を行うものとする。限られた症例数ではあるものの、日本人の悪性黒色腫患者に2 mg/kg Q3W を投与したときの安全性プロファイルは、海外データの併合集団で認められた安全性プロファイルと比較して大きな差異は認められず、日本人患者に特有の毒性は認められなかった。以上のことから、MK-3475 2 mg/kg Q3W は、切除不能又は転移性の日本人の悪性黒色腫患者でも、許容可能な安全性プロファイルを示すと考えられた。

C Confidential

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

本承認申請は、イピリムマブ未治療の進行性悪性黒色腫患者を対象に、MK-3475とイピリムマブを比較した無作為化第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験、以下006試験）、イピリムマブ抵抗性の進行性悪性黒色腫患者を対象に、MK-3475と化学療法を比較した無作為化第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験、以下002試験）、進行性悪性黒色腫患者を対象に、4つの第Ⅱ相試験に相当する拡大コホートよりなる大規模な第Ⅰ相試験（KEYNOTE-001試験、以下001試験）、進行性固形がん患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-011試験、以下011試験）、及び進行性悪性黒色腫患者を対象とした国内後期第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験、以下041試験）の試験成績に基づくものである。これらの試験から得られた有効性データは、既存の治療選択肢と比較して悪性黒色腫患者に対して治療効果をもたらすことを示した。006試験では、全身療法が未治療又は前治療として1レジメンまで治療を受けた進行性悪性黒色腫患者に対して、有効性について MK-3475のイピリムマブに対する優越性が検証された。002試験では、イピリムマブ治療後及び BRAF 変異を有する場合は、BRAF 阻害剤治療後に疾患進行が認められた進行性悪性黒色腫患者に対して、有効性について MK-3475の化学療法に対する優越性が検証された。これらの2つの検証試験は、未治療及び既治療を含む種々の治療ライン歴を有する患者において高い割合で持続的な奏効を示した001試験成績、及び日本人の進行性悪性黒色腫患者を対象に、有効性を確認した041試験成績により裏付けられる。001試験、002試験、006試験、041試験及び011試験からなる約2,000例の安全性解析では、進行性悪性黒色腫患者に対して概して忍容性は良好であった。MK-3475の安全性プロファイルは、イピリムマブ又は化学療法と比べて良好であった。

また、5つの無作為化試験及び拡大コホート（001試験パート B2、B3、D、002試験及び006試験）では、2 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q3W の直接比較、及び10 mg/kg Q3W と10 mg/kg Q2W の直接比較の有効性及び安全性を検討した。これらの結果、3つの用法・用量間で有効性及び安全性について臨床的に意味のある差異が認められなかったことから、最小用量である2 mg/kg Q3W を臨床推奨用法・用量とした。

以上の臨床試験成績から、進行性悪性黒色腫に対して MK-3475のリスク・ベネフィットの良好なバランスが支持された。

ベネフィット

006試験では、主要評価項目である全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）のいずれにおいても、MK-3475群はイピリムマブ群と比較して優越性を示した。OS における MK-3475群とイピリムマブ群の差は統計的に有意であり、臨床的に意味のある結果であった。MK-3475の投与により、イピリムマブと比較して相対的な死亡リスクが31%～37%減少した。1年 OS 率は、イピリムマブ群で58.2%であったのに対し、MK-3475 10 mg/kg Q2W 群で74.1%、及び10 mg/kg Q3W 群で68.4%であった。PFS における MK-3475群とイピリムマブ群の差も統計的に有意であり、臨床的に意味のある結果であった。MK-3475の投与により、イピリムマブと比較して相対的な疾患進行又は死亡リスクが42%減少した。6ヵ月 PFS 率は、イピリムマブ群で26.5%であったのに対し、MK-3475 10 mg/kg Q2W 群で 47.3%、及び10 mg/kg Q3W 群で46.4%であった。また、副次的評価項目である奏効率（ORR）についても、MK-3475はイピリムマブに対して優越性を示した。MK-3475

C Confidential

の投与により ORR は約3倍の改善を示し、イピリムマブ群との差は統計的に有意であった。MK-3475群における奏効例の88%～96%及びイピリムマブ群の79%で効果が持続していた。

MK-3475の有効性は、ベースライン時のすべての主要な患者背景及び予後因子にわたり、イピリムマブと比較して優れていた。PD-L1発現状況に基づく部分集団、BRAF 変異の有無及び BRAF 阻害剤による前治療歴に基づく部分集団解析が詳細に検討された。PD-L1陽性及び PD-L1陰性患者のいずれに対しても、MK-3475の治療効果は良好であった。006試験で PD-L1発現状況に基づく有効性をプロスペクティブに評価した結果、PD-L1陽性の患者割合（80.5%）が高かったことから、進行性悪性黒色腫において、患者選択に際し PD-L1検査は必要でないと考えられた。一方、現在の悪性黒色腫に対する治療は BRAF 変異の有無によってその治療方針が決定される。BRFA 変異を有する患者は、BRAF 阻害剤又は BRAF 阻害剤／MEK 阻害剤の併用療法（本資料作成時、MEK 阻害剤は国内未承認）で治療を受ける。したがって、MK-3475が BRAF 変異の有無にかかわらず同程度の効果を示すかどうか、及び BRAF 変異を有する患者で、BRAF 阻害剤既治療と未治療の患者で同程度の効果を示すかどうか検討するために、さらに部分集団解析を行った。これらの結果から、BRAF 変異にかかわらず、イピリムマブに対する MK-3475の治療効果が認められた。また、BRAF 阻害剤未治療で BRAF 変異を有する患者では PFS、OS 及び ORR の効果が最も大きく、BRAF 阻害剤既治療で BRAF 変異を有する患者では効果がより低い傾向であった。これらの結果は BRAF 変異を有する患者に対する BRAF 阻害剤と免疫療法との最適な投与順序を決定するものではないが、BRAF 変異の有無にかかわらずイピリムマブ未治療の患者に対して MK-3475を使用することが裏付けられた。

002試験で、主要評価項目である PFS において、MK-3475群は化学療法群と比較して統計的に有意及び臨床的に意味のある延長が認められた。化学療法に対する MK-3475の PFS ハザード比は、MK-3475 2 mg/kg Q3W 群で0.57、10 mg/kg Q3W 群で0.50であった。MK-3475群間に差は認められなかった（HR=0.91）。

041試験で、日本人の皮膚悪性黒色腫患者を対象とした、主要評価項目である RECIST 1.1に基づく奏効率（中央判定）は24.1%（7/29例、95%CI：10.3～43.5）であり、95%信頼区間の下限が閾値10%を上回っていた。また、探索的に評価した粘膜悪性黒色腫患者に対しても、8例中2例（25.0%）に奏効が認められており、粘膜悪性黒色腫を含めた悪性黒色腫患者全体での奏効率は、24.3%（9/37例、95%CI：11.8～41.2）であった。これらことから、患者数は限られているものの、日本人の悪性黒色腫患者に対して有効性が確認されたと考えた。

リスク

リスクに関しては、MK-3475に関連した有害事象のほとんどは Grade 1-2であり、可逆的であった。重度な有害事象は、休薬又は副腎皮質ホルモン剤によって対処可能であった。006試験では、MK-3475の安全性プロファイルはイピリムマブに比べて Grade 3-5の副作用、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、良好であった。MK-3475の投与期間（及び有害事象の観察期間）は、イピリムマブと比べて約3倍長かった。報告された有害事象の多くは治療にかかわらず、がん患者でよくみられる事象であったが、イピリムマブ群は MK-3475群に比べて観察期間が短かったため、イピリムマブ群の累積発現率は低く見積もられることが考えられた。免疫関

C Confidential

連の有害事象（AEOSI）の発現割合は、MK-3475群とイピリムマブ群で同程度であった（MK-3475両群の併合19.6% vs イピリムマブ群18.4%）。しかしながら、重要な評価項目（Grade 3-4の免疫関連の有害事象及び投与中止に至った免疫関連の有害事象の発現割合）で、MK-3475群の発現割合はイピリムマブ群に比べて少なかった。甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下症はMK-3475群で多くみられ、ほとんどがGrade 1-2であった。一方、大腸炎及び下垂体炎の発症はイピリムマブ群で多くみられ、ほとんどがGrade 3-4であった。MK-3475群はイピリムマブ群に比べておける重度のGrade の免疫関連の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が低かった。MK-3475の安全性プロファイルはイピリムマブに比べて概して忍容であった。また、002試験では、イピリムマブ抵抗性の患者において、MK-3475は化学療法に比べてGrade 3-5の副作用の発現割合が低く、安全性プロファイルは良好であった。

MK-3475の安全性プロファイルには免疫関連の有害事象が含まれ、これらの有害事象は約1,600例の悪性黒色腫患者を対象に注意深く評価した。最も高頻度にみられた免疫関連の有害事象は甲状腺機能低下症であり、ほとんどがGrade 1又はGrade 2で、まれにGrade 3の事象が報告された。これらの事象は、甲状腺ホルモン補充療法によって対処可能であった。他の免疫関連の有害事象である肺臓炎及び大腸炎は頻度が低く、休薬又は副腎皮質ホルモン剤による治療で対処可能であった。041試験で報告された日本人患者の安全性プロファイルは海外臨床試験成績と比較して大きな差異は認められなかった。すべての安全性評価対象例のうちMK-3475と関連した死亡は日本人患者で報告された脳出血及び原因不明の死亡（転落による死亡）の2例であった。

本承認申請で、すべての免疫関連の有害事象として重要な特定されたリスクは、間質性肺疾患、大腸炎、肝炎、腎炎、下垂体炎（下垂体機能低下症及び続発性副腎機能不全を含む）、1型糖尿病、甲状腺機能障害（甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症）、ぶどう膜炎、筋炎、ギラン・バレー症候群、膵炎、重度の皮膚反応、及びInfusion reactionであった。重要な特定されたリスクに関する詳細な記述については、[2.7.4.2.1.5.2 項]を参照のこと。

結論

悪性黒色腫に対する最近の治療方法の進歩にもかかわらず、進行性悪性黒色腫に対して既存の治療を改善すべき大きなニーズが依然として存在する。現在、イピリムマブ及びBRAF阻害剤は悪性黒色腫の1次治療として使用され、これらの薬剤で効果がなかった後に、化学療法がしばしば使用される。イピリムマブは持続的な奏効を示すが、ベネフィットがある患者は比較的限られており重度の毒性を発現することも報告されている。一方、BRAF阻害剤では高い奏効率を示すが、一般的に奏効期間は短く、その対象患者は BRAF 変異を有する患者に限定される。MK-3475は、イピリムマブと比べて有意に有効性を改善し、忍容性は良好であった。また、イピリムマブ治療後及びBRAF変異を有する場合はBRAF阻害剤治療後に疾患進行が認められた悪性黒色腫患者では化学療法と比べて有意に有効性を改善し、忍容性は良好であった。また、患者数が限られているものの、日本人の悪性黒色腫患者においても有効性及び安全性を確認した。

以上のことから、進行性悪性黒色腫に対して、前治療歴にかかわらず、MK-3475のリスク・ベネフィットのバランスが良好であると判断した。

C Confidential

2.5.7　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: 19]	A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance.	Guleria I, Khosroshahi A, Ansari MJ, et al.	J Exp Med. 2005; 202: 231-7.
[資料4.3: 20]	PD-1 but not CTLA-4 blockage abrogates the protective effect of regulatory T cells in a pregnancy murine model.	Wafula PO, Teles A, Schumacher A, et al.	Am J Reprod Immunol. 2009; 62: 283-92.
[資料5.4: 8]	Immunogenicity of engineered antibodies.	Hwang WYK, Foote J.	Methods 2005;36:3-10.
[資料5.4: 9]	A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation.	Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.	Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
[資料5.4: 10]	Phase I study of pazopanib in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study.	Shibata SI, Chung V, Synold TW, Longmate JA, Suttle AB, Ottesen LH, et al.	Clin Cancer Res 2013;19(13):3631-9.
[資料5.4: 11]	Dose-escalating and pharmacologic study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired hepatic function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group study.	Synold TW, Takimoto CH, Doroshow JH, Gandara D, Mani S, Remick SC, et al.	Clin Cancer Res 2007;13(12):3660-6.
[資料5.4: 12]	Pharmacokinetics and safety of bortezomib in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: Phase I NCI Organ Dysfunction Working Group study NCI-6432.	LoRusso PM, Venkatakrishnan K, Ramanathan RK, Sarantopoulos J, Mulkerin D, Shibata SI, et al.	Clin Cancer Res 2012;18(10):2954-63.
[資料5.4: 13]	Melanoma arising in African-, Asian-,Latino- and Native-American populations.	Shoo BA, Kashani-Sabet M.	Semin Cutan Med Surg 2009;28:96-102.
[資料5.4: 14]	2008年及び2011年患者調査 総患者数、性・年齢階級×傷病小分類別; 皮膚の悪性黒色腫	厚生労働省大臣官房統計情報部	e-Stat 政府統計の総合窓口 患者調査 平成20年患者調査 上巻第64表, 平成23年患者調査 上巻第63表 '[cited 2015 Nov 11] Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031167

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 15]	2008年及び2011年人口動態調査 死亡数、性・年齢（５歳階級）・死因（三桁基本分類）別; 総数、皮膚の悪性黒色腫	厚生労働省大臣官房統計情報部	e-Stat 政府統計の総合窓口 人口動態調査 平成20年人口動態調査 3C 下巻 死亡 第1表-1, 平成23年人口動態調査 下巻 死亡 第1表-1 '[cited 2015 Nov 11] Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/OtherList.do?bid=000001041646&cycode=7
[資料5.4: 16]	Immune regulation of cancer.	Disis ML.	J Clin Oncol 2010;28(29):4531-8.
[資料5.4: 17]	Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion.	Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al.	Nat Med 2002;8(8):793-800.
[資料5.4: 18]	Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production.	Brown JA, Dorfman DM, Ma F-R, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, et al.	J Immunol 2003;170:1257-66.
[資料5.4: 19]	The B7-CD28 superfamily.	Sharpe AH, Freeman GJ.	Nature 2002;2:116-26.
[資料5.4: 20]	The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity.	Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH.	Immunol Rev 2010;236:219-42.
[資料5.4: 21]	PD-1 is expressed by tumor-infiltrating immune cells and is associated with poor outcome for patients with renal cell carcinoma.	Thompson RH, Dong H, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al.	Clin Caner Res 2007;13(6):1757-61.
[資料5.4: 22]	Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma.	Gao Q, Wang X-Y, Qiu S-J, Yamato I, Sho M, Nakajima Y, et al.	Clin Cancer Res 2009;15(3):971-9.
[資料5.4: 23]	Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer.	Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al.	Clin Cancer Res 2007;13(7):2151-7.
[資料5.4: 24]	Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating $CD8^+$ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer.	Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, et al.	Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(9):3360-5.
[資料5.4: 25]	High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation.	Mu C-Y, Huang J-A, Chen Y, Cheng C, Zhang X-G.	Med Oncol 2011;28:682-8.
[資料5.4: 26]	PD-1 is a regulator of NY-ESO-1-specific $CD8^+$ T cell expansion in melanoma patients.	Fourcade J, Kudela P, Sun Z, Shen H, Land SR, Lenzner D, et al.	J Immunol 2009;182:5240-9.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 27]	Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion.	Blank C, Mackensen A.	Cancer Immunol Immunother 2007;56:739-45.
[資料5.4: 28]	Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade.	Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N.	Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(19):12293-7.
[資料5.4: 29]	Predominant expression of B7-H1 and its immunoregulatory roles in oral squamous cell carcinoma.	Tsushima F, Tanaka K, Otsuki N, Youngnak P, Iwai H, Omura K, et al.	Oral Oncol 2006;42:268-74.
[資料5.4: 30]	Safety and antitumor activity of biweekly MDX-1106 (anti-PD-1, BMS-936558/ONO-4538) in patients with advanced refractory malignancies [Abstract].	Sznol M, Powderly JD, Smith DC, Brahmer JR, Drake CG, McDermott DF, et al.	J Clin Oncol 2010;28(15s):Suppl; abstract 2506.
[資料5.4: 31]	Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates.	Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, et al.	J Clin Oncol 2010;28(19):3167-75.
[資料5.4: 32]	悪性黒色腫	山崎　直也	外来癌化学療法. 2012;3:93-101
[資料5.4: 33]	Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update.	Ishihara K, Saida T, Otsuka F, et al.	Int J Clin Oncol. 2008; 13:33-41
[資料5.4: 34]	Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.	Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.	Int J Cancer 2010;127:2893-917.
[資料5.4: 35]	GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11	From Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M,Parkin DM, Forman D, Bray F.	[Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr, accessed on 23 September 2014.
[資料5.4: 36]	Global cancer statistics.	Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D.	CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
[資料5.4: 37]	本邦における悪性黒色腫の統計: 2006, 2007年度全国定点調査の集計	藤澤 康弘、高橋 毅法、山本 明史、他.	Skin Cancer. 2008; 23(3): 267-279
[資料5.4: 38]	皮膚悪性腫瘍取り扱い規約 第2版（2010年8月）	日本皮膚悪性腫瘍学会編	
[資料5.4: 39]	皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版	土田哲也、古賀弘志、宇原　久、他.	日皮会誌. 2015; 125(1): 5-75
[資料5.4: 40]	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma, Version 3.2015.	National Comprehensive Cancer Network.	Available from http://www.nccn.org/patients

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 41]	Clinical study of. DAV+IFN-β therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC, ACNU and VCR, and local injection of IFN-β) for malignant melanoma.	Yamamoto A, Ishihara K.	Int J Immunother. 1996; 12: 73-78.
[資料5.4: 42]	Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.	Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al.	Lancet 2012;380:358-65.
[資料5.4: 43]	Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma.	Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al.	N Engl J Med 2012:1-8.
[資料5.4: 44]	Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma.	Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al.	N Engl J Med 2011;364(26):2517-26.
[資料5.4: 45]	Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomised phase III study (EORTC 18032).	Patel PM, Suciu S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al.	Eur J Cancer 2011;47(10):1476-83.
[資料5.4: 46]	Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with $BRAF^{V600E}$– mutated melanoma [Abstract].	Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al.	J Clin Oncol 2012;30:abstract 8502.
[資料5.4: 47]	Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The oblimersen melanoma study group.	Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al.	J Clin Oncol 2006;24(29):4738-45.
[資料5.4: 48]	Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. 2012	National Institute for Health and Clinical Excellence.	-
[資料5.4: 49]	Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: A phase III study.	Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al.	J Clin Oncol 2004;22(6):1118-25.
[資料5.4: 50]	Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation.	Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Hannen JB, Ascierto P, Larkin J, et al.	N Engl J Med 2011;364(26):2507-16.
[資料5.4: 51]	Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma.	Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen S, Seiter S, et al.	J Clin Oncol 2000;18(1):158- 66.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 52]	High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993.	Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al.	J Clin Oncol 1999;17(7):2105- 16.
[資料5.4: 53]	Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma.	Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al.	J Clin Oncol 2009;27(17):2823-30.
[資料5.4: 54]	Phase III multicenter randomized trial of the dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma.	Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al.	J Clin Oncol 1999;17:2745-51.
[資料5.4: 55]	Perspectives on Immunoglobulins in Colostrum and Milk.	Walter L. Hurley, Peter K. Theil	Nutrients 2011, 3, 442-474

C Confidential